



MUĞLA SITKI KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çölyak Hastalarında Hepsidin Düzeyi ve Klinik Önemi

Dr. Serkan CALP

Tıpta Uzmanlık Tezi

MUĞLA 2019



MUĞLA SİTKİ KOÇMAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Çölyak Hastalarında Hepsidin Düzeyi ve Klinik Önemi

Dr. Serkan CALP

Tıpta Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN

Doç. Dr. Burak ÖZŞEKER

MUĞLA 201

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

MUĞLASITKI KOÇMANÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA ,

Dr. Serkan CALP'a ait "Çölyak Hastalarında Hepsidin Düzeyi ve Klinik Önemi" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Üye Doç. Dr. Emine Figen TARHAN
Üye Doç.Dr. Burak ÖZŞEKER
Üye Dr. Öğr. Üyesi Altay KANDEMİR

İmza



ETİK KURUL ONAYI: Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği Kurulu'nun 11.04.2019 tarih ve 04 karar numaralı onayı alınmıştır.

TEŞEKKÜR

Öncelikle canları pahasına bize bu bağımsız ülkeyi kazandırıp onu modern temellere oturtan Mustafa Kemal Atatürk ve silah arkadaşlarına;uzmanlık eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Doç.Dr.Emine Figen TARHAN olmak üzere Doç.Dr.Gülhan AKBABA'ya, Doç.Dr.Neşe ÇINAR'a, Doç. Dr.Bülent HUDDAM'a, Doç.Dr.Cem ŞAHİN'e, Dr.Öğr. Üyesi Hasan TUNCA'ya, Dr.Öğr. Üyesi Ali ALKAN'a,Dr. Öğr. Üyesi Gökhan PEKTAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi İsmail KIRLI'ya; gerek bu tezin yazılmasında gerek eğitimimin her safhasında rehberlik yapan tez danışmanım Doç.Dr.Burak ÖZŞEKER'e; her başım sıkıştığında yanımda bulduğum, çok şey öğrendiğim nikah şahitlerimiz hocam Doç. Dr. Özgür TANRIVERDİ ve Doç.Dr.Fatma İlker KERKEZ'e; üzüntü ve sevinçlerimi paylaştığım tüm dostlarıma; tanıştığımız günden bu yana hep olduğu gibi, hayatımın bu zor zamanlarında da desteğini, güler yüzünü ve sevgisini hiç esirgemeyen hayat arkadaşım Gülşen'e, tabi ki bugünlere gelmemdesonsuzemekleriolanannem, babam, kardeşimlerimesonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

GİRİŞ: Bu çalışmada, Çölyak Hastalığı'nda (ÇH) hepsidin düzeyinin demir eksikliği etyopatogenezindeki rolü,hepsidin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin tespit edilmesi ve hepsidin düzeyinin klinik öneminin ortaya konulması amaçlandı.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışma ÇH tanısı olan hastalar ile sağlıklı kontrolleri içeren kesitsel bir olgukontrol çalışmasıdır. Çalışmaya 32 çölyak hastası ve 44 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 76 kişi alındı.ÇH tanısı olanlar grup 1, sağlıklı kontroller grup 2 olarak sınıflandırıldı. Gruplar yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, lökosit, CRP, eritrosit sedimantasyon hızı(ESH), hemoglobin, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, AST, ALT, albumin, vitamin b12, folat ve hepsidin değerleri açısından karşılaştırıldı. Hepsidin ile diğer parametreler ve Marsh skoru arasındaki ilişki değerlendirildi.

BULGULAR: Grup 1'de kontrol grubuna göre hepsidin, ferritin,demir daha düşük ve TDBK ve AST değerleri daha yüksek saptandı ($p<0.05$). Çalışmaya alınan tüm vakalarda hepsidin ile hemoglobin, demir,ferritin, ESH ve albumin arasında pozitif, TDBK arasında negatif korelasyon saptandı ($p<0.05$). Grup 1'de hepsidin ile hemoglobin, demir, ferritin arasında pozitif ve TDBK arasında negatifkorelasyonsaptandı. Ferritini normal olan grup 1 ve grup 2olguları arasında hepsidin açısından anlamlı ilişki saptanmadı($p>0.05$).Hepsidin ile Marsh skoru arasında anlamlı ilişkisaptanmadı($p>0.05$).

TARTIŞMA:Modifiye Marsh skoru temel alınarak yaptığımız analiz sonucunda, Çölyak hastalarında hepsidin regülasyonunun temel olarak intestinal inflamasyon ve hasar ile etkilenmediğini gördük. Hepsidin regülasyonunda daha çok demir depolarının rol aldığını tespit ettik. Sonuç olarak serum hepsidin düzeyi ve hastalık aktivitesi arasında ilişki olmadığı kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: Çölyak Hastalığı, hepsidin, ferritin, inflamasyon, Marsh skoru.

ABSTRACT

INTRODUCTION:The aim of this study was to determine the role of hepcidin level in iron deficiency ethiopathogenesis, to determine the relationship between hepcidin level and disease activity and to determine the clinical significance of hepcidin level in Celiac Disease (CD).

MATERIALS AND METHODS:This is a cross-sectional case-control study involving patients with CD and healthy controls. A total of 76 subjects, 32 celiac patients and 44 healthy controls were included in the study. Patients with CD were classified as group 1 and healthy controls as group 2. Groups were compared in terms of age, sex, height, weight, body mass index, leukocyte, CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), hemoglobin, serum iron, total iron binding capacity (TIBC), ferritin, AST, ALT, albumin, vitamin b12, folate and hepcidin values. Correlation analysis was performed to evaluate the relationship between hepcidin and other parameters. The relationship between hepcidin and Marsh score was evaluated.

RESULTS: Hepcidin, ferritin, iron and TIBC and AST values were higher in Group 1 than group 2 ($p < 0.05$). In all cases, there was a positive correlation between hepcidin and hemoglobin, serum iron, ferritin, ESR and albumin and a negative correlation between TIBC ($p < 0.05$). In group 1, there was a positive correlation between hepcidin and hemoglobin, iron, ferritin and a negative correlation between TIBC. In terms of hepcidin, there was no significant correlation between group 1 and group 2 patients with normal ferritin ($p > 0.05$). There was no significant correlation between hepcidin and Marsh score ($p > 0.05$).

DISCUSSION:As a result of our analysis based on the modified Marsh score, we found that the regulation of hepcidin in celiac patients was not mainly affected by intestinal inflammation and damage. We found that iron stores were mostly involved in the regulation of hepcidin. We concluded that there was no relationship between serum hepcidin level and disease activity.

Key Words: Celiac Disease, hepcidin, ferritin, inflammation, Marsh score.

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çölyak Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Tarihçesi	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Patogenez.....	5
2.1.5. Klinik.....	8
2.1.6. Tarama	12
2.1.7. Tanı.....	13
2.1.8. Tedavi.....	19
2.2. Hepsidin	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. Çalışma Dizaynı	24
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlama Kritereri.....	24
3.2. Çalışma Değişkenleri	25
3.2.1. Demografik Özellikler.....	25
3.2.2. Laboratuvar Değişkenleri	25
3.2.3. Cihazlar ve Kitler	25
3.2.4. Modifiye Marsh Skoru.....	26
3.2.5. Patoloji	26
3.3. İstatistiksel Analiz.....	27

4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	39



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

µg	Mikrogram
CRP	C Reaktif Protein
ÇH	Çölyak Hastalığı
DEA	Demir Eksikliği Anemisi
EMA	Endomisyum Antikor
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
GİS	Gastrointestinal Sistem
HAMP	Hepsidin Antimikrobiyal Peptid
Hb	Hemoglobin
HLA	İnsan lökosit antijeni
İBH	İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IgA	İmmünglobulin A
IgA DPG	IgA Deamine Gliadin Peptid
IgA EMA	Anti-Endomisyum IgA
IgA tTG	IgA Anti-Doku transglutaminaz
IgG	İmmünglobulin G
IgG DPG	IgG deamine gliadin peptid
LEAP-1	Liver-Expressed Antimicrobial Peptide
M.Ö	Milattan Önce
ng	Nanogram
pg	Pikogram
Stn.	Standart
VKİ	Vücut kitle indeksi
WBC	Lökosit sayısı
x10 ⁶ /µL	Milyon/Mikrolitre

ŞEKİLLER DİZİNİ

2.1 ÇH patogenezi	6
2.2 ÇH'ında Buz Dağı Modeli.....	11
2.3 ÇHtanı algoritması.....	14
2.4 Marsh-Oberhuber Klasifikasyonu.....	18
4.1Tüm olgularda ve sadece Grup 1'de hepsidinin ferritin ile korelasyon analizi.....	32
4.2 Grup 1'de hepsidin ve ferritin ilişkisi.....	32



TABLÖLAR DİZİNİ

2.1 Serolojik testlerin ÇH tanısında sensitivite ve spesifite oranları.....	17
2.2 ÇH dışında intestinal villöz atrofi yapan nedenler	18
2.3 Modifiye Marsh-Oberhuber Klasifikasyonu.....	19
4.1 Grup 1 ve Grup 2'nin demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması.....	29
4.2 Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda, serum hepsidin düzeyi ve çalışmada değişkenleri arasındaki ilişki.....	30
4.3 Grup 1'de yer alan ÇH tanılı hastalarda hepsidin ve çalışma değişkenleri arasındaki ilişki.	31
4.4 Grup 1 hastalarda ferritin değerinin Modifiye Marsh skoru ile karşılaştırılması.....	33
4.5 Ferritin değeri normal olan Grup 1 hastaların Modifiye Marsh skoruna göre serum hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması..	33
4.6 Grup 1 ve 2'de yer alan serum ferritin düzeyi normal olan olguların serum hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması	34

1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), gluten enteropatisi olarak da bilinen proksimal ince bağırsağın tutulduğu bir hastalıktır. Genetik olarak yatkın bireylerde, sıklıkla buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri proteinlere karşı kalıcı ve ilerleyici tolerans bozukluğu olarak gelişir(1).

Günümüzde ÇH'nın sıklığı tüm dünyada giderek artış göstermektedir(2,3). Ülkemizde yapılan bölgesel epidemiyolojik çalışmalarda ÇH sıklığı çocuklarda %1 civarında, erişkinlerde ve sağlıklı kan vericilerinde %0,8-1,3 arasında saptanmışken, bu oran Avrupa'da 1/85 - 1/300 (ortalama 1/100) arasında bildirilmiştir(2,3).

Genetik yatkın bireylerde glutene maruziyet ile birlikte ince bağırsak mukozasında ÇH için karakteristik olarak kabul edilen histolojik bazı değişiklikler meydana gelir. Bu histolojik değişiklikler lamina propria ve epitelde lenfositik infiltrasyon, kript hiperplazisi ve değişen derecelerde villüs atrofi şeklinde sayılabilir(4).

ÇH'ndaki mukozal hasar baskın olarak duodenumda gelişir(5). Normal hücre fonksiyonları için insan vücudunda belirli bir dengede tutulan ve esansiyel bir element olan demirin büyük çoğunluğunun emildiği bölge duodenumdur (6). Bu nedenle ÇH olan bireylerde demir eksikliği gelişimine yatkınlık vardır ve demir eksikliği anemisi (DEA) en yaygın başvuru nedenlerinden birisi olarak kabul edilir(5-7). Nitekim anemi eşlik etsin ya da etmesin oral demir desteğine dirençli bir demir eksikliği, ÇH için klinik bir bulgu olabilir (8).

Hepsidin, son zamanlarda birçok çalışmaya konu olan, düşük moleküler ağırlıklı bir hepatik peptiddir ve demir metabolizmasında önemli rol oynar (9). Bu peptidin vücuttaki demir homeostazında en önemli düzenleyici olduğu düşünülmektedir (9). Üretimini kemik iliğinin eritropoetik aktivitesi, vücut demir depoları, hipoksi, anemi ve inflamasyon gibi birçok faktör etkiler (9,10). Ayrıca tip 2 akut faz proteini olarak da kabul edilir (11).

Bu temel bilgilerin ışığında inflamatuvar bağırsak hastalıklarında serum hepsidin düzeyinin önemi bir çok çalışmaya konu olmuştur. Hem Crohn hastalığı hem de ülseratif kolitte serum hepsidin düzeylerindeki anlamlı artış intestinal inflamasyonun

bir göstergesi olarak kabul edilmiş olsa da genel olarak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (12,13).

İnflamatuvar bağırsakhastalıklarında inflamatuvar ve sitotoksik mekanizmaların birlikte etkileşim gösterdiği ve interlökin (IL)-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin bu hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir (12). ÇH'nın patogenezinde de benzer bir etkileşim söz konusudur (12). Hem demir homeostazi hem de konak savunmasında rol oynadığı düşünülen hepsidin, son zamanlarda yapılan araştırmalarda da ilgi odağı olmaya başlamıştır (14). Ancak ÇH olan bireylerde hepsidin regülasyonunun inflamatuvar aktivite ve demir eksikliği üzerine olan etkisi konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada çölyak hastalarında, hepsidin düzeyi ile DEA, inflamatuvar göstergeler ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi, hepsidinin çölyak hastalarında demir eksikliğine katkısını ve hastalık aktivitesini değerlendirmek için bir laboratuvar parametresi olarak kullanılıp kullanılmayacağını ortaya koymayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

2.1.1. Tanımı

ÇH bir proksimal ince bağırsak hastalığıdır ve gluten sensitif enteropati veya non-tropikal sprue olarak da bilinir. Genetik olarak yatkın bireylerde, sıklıkla buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri proteinlere maruz kalımdan sonra ortaya çıkan kalıcı ve ilerleyici tolerans bozukluğu olarak gelişir (1). Bu intolerans ince bağırsakta mukozal hasarla sonuçlanır ve ince bağırsakta görülen hasarın histolojik özellikleri bu hastalık için karakteristik kabul edilir. Bu histolojik değişiklikler lamina propria ve epitelde lenfositik infiltrasyon, kript hiperplazisi ve değişen derecelerde villüs atrofi şeklinde sayılabilir(4). Glutenemaruziyet ile gelişen immunolojik süreç sonrasında oluşan ince bağırsak mukoza hasarı, malabsorbsiyon ile sonuçlanır(15,16).

2.1.2. Tarihçesi

ÇH'nin yaklaşık 10.000 yıl önce Mezopotamya'da tarım devrimi sonrasında tahılların insan diyetine girmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (17). Tarihte bilinen en eski tarım toplumu M.Ö 9500 yıllarında yaşamıştır ve bu toplum 2012 yılı itibariyle UNESCO'nun Dünya Miras Listesi'ne dahil edilen ve Güney Anadolu'da Konya ovası boyunca uzanan buğday alanlarını da içeren arkeolojik bir şehir olan Çatalhöyük'te yerleşim göstermiştir (18). Çatalhöyük'teki kalıntılarda tahıl kullanımı ve ÇH ile ilgili bilgiler mevcuttur (19).

Kapadokyalı bir hekim olan Aretaesus M.Ö 1. yüzyılda kronik malabsorbsiyon hastalığı şeklinde tarif etmiş olsa da ÇH, günümüzde bilinen özellikleriyle ilk kez 1888 yılında Samuel Gee tarafından tanımlanmıştır(20). Buna karşın, hastalığın patogenezi dair ilk tanımlama Willem K. Dicke isimli Hollandalı bir pediatri uzmanına aittir (21). Dr. Dicke ishal, sindirim bozukluğu ve gelişme geriliği olan bazı çocukların besin ve tahıl yokluğunun görüldüğü II. Dünya Savaşı süresince klinik olarak düzeldiklerini, buna karşın savaş sonunda, kıtlık sona erdiği zaman ise çocuklardaki bu şikayetlerin tekrarladığını gözlemlemiştir (18,21).

Sonraki yıllarda malabsorbsiyonu tetikleyen buğday, arpa, çavdar ve yulaf gibi tahılların diyetten çıkarılmasıyla belirti ve bulguların gerilediği görülmüştür (22). Yapılan çalışmalar ile buğdayda bulunan proteinin alkolde çözünebilen fraksiyonu olan “gluten” isimli molekülün, ÇH patogenezindeki bu toksik etkilerin esas nedeni olduğu belirlenmiştir (23).

Mukozal inflamasyon, kript hiperplazisi ve villöz atrofi gibi ÇH için karakteristik proksimal ince bağırsak lezyonları ise ilk kez 1954 yılında tanımlanmıştır (24).

Histopatolojik özellikler ve patofizyoloji arasındaki ilişkinin daha net anlaşılması sonrasında Marsh 1992 yılında ilk sınıflama sistemini geliştirmiş, Dietrich 1997’de doku transglutaminaz enziminin otoantijenik rolü göstermiştir (25,26). Molberg 1998 yılında, doku transglutaminaz enziminin deamidasyon yaparak gluten peptitlerini daha antijenik hale getirdiğini tespit etmiştir (27).

2.1.3. Epidemiyoloji

İlk olarak Kuzey Avrupalı beyazlarda tanımlanmış olan ÇH’nın prevalansı sadece klasik malabsorbsiyon gösteren hastaları içeren epidemiyolojik çalışmalarda Avrupa için 1950’lerde 1:4000 ve 1:8000 arasında bildirilmiştir. 1970 yılından sonraki epidemiyolojik çalışmalarda ise ÇH prevalansı ile ilgili daha net veriler elde edilmeye başlanmıştır. Bu durum oligosemptomatik formdaki ÇH’nın farkına varılması ve gliadin ve endomisyuma karşı geliştirilen IgA antikorlarının kullanılması ile açıklanmaktadır (28-30).

Danimarka’da yapılan bir çalışmada tarama yöntemleri ile ÇH prevalansının 1:10000’den 1:300’e kadar yükseldiği, Amerika’da yapılan 7798 bireyin değerlendirildiği başka bir kesitsel çalışmada bu oranın 1:141 olduğu, birçok ülkede yapılan epidemiyolojik çalışmada ise antikor test sonuçlarının histopatolojik olarak doğrulanması ile ÇH prevalansının 1:70- 1:300 arasında değiştiği bildirilmiştir (28-30).

Epidemiyolojik çalışmalarda, Türkiye’de ÇH sıklığının çocuklarda %1, erişkinlerde ve sağlıklı kan vericilerinde %0,8-1,3 arasında olduğu ancak klinik olarak tahmin edilmekle birlikte bir şekilde tanı almamış hastaların da göz önüne alınması gerektiği bildirilmiştir (4).

Gürsoy ve ark. (31) tarafından yapılan ve çeşitli nedenlerle hastaneye başvuran 20-59 yaş grubu 906 olgunun dahil edildiği bir çalışmada, Kayseri’de ÇH prevalansı %1 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada ÇH taraması yapılan hastaların kronik hastalığı bulunanları da içermesi nedeniyle sağlıklı popülasyonun özelliğini yansıtmadığı ancak bu sonuçlar ile bu bölgede yaşayan sağlıklı bireylerde daha düşük oranlarda olabileceğine işaret edilmektedir.

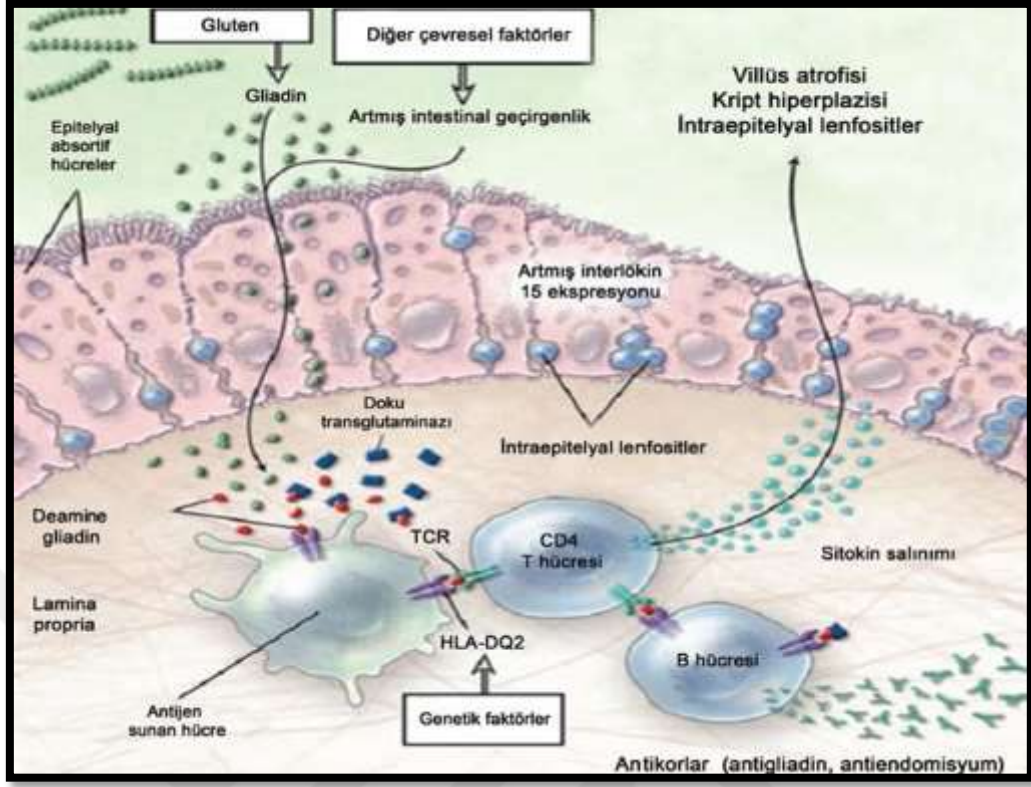
Genel dahiliye polikliniğine 2002-2004 yılları arasında ayaktan başvuran ve bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 15-95 yaş arası toplam 405 kişinin (255 kadın, 150 erkek) dahil edildiği bir çalışmada; antiendomisyum immunglobulin A (IgA) antikoru (antiendomisyal antikor/EMA) ile ÇH seroprevalansı %0,002 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada ülkemizde gluten sensitif enteropati sıklığının batı toplumlarından daha az olduğu sonucuna ulaşılmıştır (32).

İtalya’da yapılan bir çalışmada, yeni tanı konulan Çölyak hastalarının %15’inin 65 yaş üstünde ve çoğunluğunun da kesin tanı konulmadan önceki 11-19 yıl boyunca ÇH semptomlarına sahip olduğu bildirilmiştir (33).

Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla oranlarda görülen ÇH otoimmün bir hastalık olduğu için tip 1 diyabet, otoimmün tiroidit, Sjögren hastalığı, Addison hastalığı, primer biliyer siroz ve ayrıca genetik hastalıklardan Down sendromu ile sık olarak birliktelik gösterir (34,35).

2.1.4. Patogenez

Patofizyolojik olarak henüz net bir şekilde açıklanamamış olsa da ÇH’nın genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerden etkilenen otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilebilir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 ÇHpatogenezi - Di Sabatino A ve Corazza G.R. (36)'dan alınmıştır.

Genetik Faktörler

Genetik faktörler ÇH'nın patogeneziinde kilit rol oynamaktadır. Bunun en temel unsuru da histokompatibilite kompleksi antijenleridir. İlk kez lökositlerde tanımlandıklarından dolayı "İnsan Lökosit Antijenleri" (HLA) olarak adlandırılan Major Histocompatibilite Kompleksi, doku uygunluk antijenleridir ve bu antijenlerin yapımı genetik (6.kromozom) kontrol altındadır. Bu antijenler hücrelerin yüzeyinde bulunur ve yabancı antijenleri tanıyıp bağlar ve immün sistemin efektör hücrelerine sunarak immün sistem yanıtını başlatırlar (37).

ÇH'da özellikle HLA-DQ2 ve/veya DQ8 gen lokuslarının genetik olarak yatkın bireylerde çevresel bir ajanla (glutenin-gliadin komponenti) tetiklenen bir immunolojik reaksiyon oluşturdıkları bildirilmiştir (38, 39)

Önceki çalışmalarda HLA-DQ2 ve/veya DQ8 gen lokusları etkilenen kardeşler arasında ÇH gelişme oranının %36 olduğu bildirilmiştir (40).

Ayrıca ÇH ile 15q26, kromozom 5q ve 11q arasında da anlamlı bir şekilde ilişki olduğu, şüpheli ince bağırsak histolojik bulguları olan bireylerde saptanan HLA-

DQ2 (DQA1*05; DQB1*02) ve HLA-DQ8 (DQA1*03; DQB1*0302) varlığının ÇH tanısı için kullanışlı olabileceği belirtilmiştir (41, 42).

Çok uluslu bir çalışmada, HLA haplotip DR3-DQ2 veya DR4- DQ8 saptanan çocukların ÇH ve enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma için artmış risk taşıdıkları saptanmıştır. Bu çalışmaya 6403 çocuk dahil edilmiş ve 5 yaşında iken kümülatif Çölyak otoimmünite riski %26, ÇH riski ise %11 olarak bildirilmiştir (42,43-44).

Bazı çalışmalarda ÇH riskini arttıran HLA dışı gen lokuslarının olduğu ve HLA-dışı riskli allelerinin sayısı arttıkça ÇH gelişme oranının arttığı belirtilmiştir (45).

Bu durumu doğrulayan Avrupa kökenli genom çalışmalarında, sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında ÇH tanısı olanlarda immün yanıtı kontrol eden çok sayıda genin varlığı tespit edilmiştir (46).

Buna ek olarak, HLA-DQ başta olmak üzere tip 1 diyabet ve ÇH birçok ortak genetik risk bölgeleri içerirler. Tip 1 diyabet için yüksek genetik risk taşıyan çocuklarda, ikincil sonuç olarak ÇH gelişebilmektedir(47).

Çevresel Faktörler

En önemli çevresel risk faktörü gluten içeren beslenme alışkanlığıdır ve diyetle buğday, dolayısıyla içindeki gluten girmedikleri sürece hastalık görülmez. Bu nedenle besin öğeleri içerisinde buğdayın sıklıkla yer aldığı toplumlarda veya daha önce bu hastalığa rastlanmayan etnik gruplarda değişen beslenme alışkanlıkları nedeniyle de ÇH görülme sıklığında artış olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle ÇH olan bireylerin pirinç ve mısır gibi toksik prolamin içermeyen gıdalar ile beslenmesi tamamen güvenli kabul edilir (48).

Önceki çalışmalarda anne sütü ile uzun süre beslenmenin ÇH yönünden yararlı katkısı bulunmuşken, viral enfeksiyonlar, sigara, gıda katkı maddeleri gibi çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında olumsuz yönde etkili oldukları bildirilmiştir (34, 49-50).

İmmunolojik Faktörler

Çölyak hastalığı patogenizinde immün sistemin makrofaj, CD4+ T helper, CD8+ sitotoksik T lenfositler, plazma hücreleri ve natural killer hücreleri de rol oynar (51).

Oral yolla alınan gluten sindirim enzimlerince tamamen aminoasitlerine parçalanamaz ve antijenik olan 30 aminoasitten daha uzun peptitler arta kalır (52,53).

Bu peptitler intestinal membrandan içeri alındıktan sonra doku transglutaminazı bu parçaları transamidasyon ve deamidasyona uğratar ve negatif yüklü glutamik asit parçacıkları oluşur. Glutamik asit HLA molekülü üzerindeki pozitif yüklü antijen bağlama yarıklarına yerleştirilir. Bu şekilde özellikle HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 olmak üzere HLA kompleksleri ile gliadin, peptit bağları oluşturur ve CD4+ T helper hücrelerine sunulur (54,55).

Lenfositlerin aktifleşmesiyle ve sitokinlerin salınımıyla birlikte immün reaksiyon tetiklenir (56). Bu da intestinal hücre hasarı ile sonuçlanır (52,53,55).

Deaminasyon reaksiyonları ile oluşan aktif glutamik asit parçacıkları ekstraselüler alana sızarak ekstraselüler matriste yer alan endomisyuma bağlanırlar.

Buna karşı anti-endomisyum antikoru oluşur. Yine gliadin ve glutamik asit parçacıkları ile bileşik oluşturan doku transglutaminazına karşı da antikor oluşmaktadır. Bu antikorlar hastalığın tanısında kullanılmaktadır (56).

2.1.5. Klinik

Çölyak proksimal ince bağırsağı tutan bir hastalık olmasının yanı sıra bazen tüm bağırsağı da tutabilmektedir. Farklı klinik tablolar görülmesi tutulumun yaygınlığı ve şiddeti arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır (57).

İnce bağırsağın proksimal kısmının tutulmasıyla; demir, kalsiyum, folik asit ve yağda eriyen vitaminlerin , nadir olmakla birlikte ileal kısmın tutulmasıyla B12 vitamin eksikliği görülür (58).

Hastalar malabsorpsiyona bağlı karın ağrısı, şişkinlik, ishal, yağlı dışkılama gibi gastrointestinal sistem (GİS) veya anemi, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, nörolojik problemler veya diş mine defektleri gibi ekstraintestinal bulgularla başvurabileceği gibi tamamen asemptomatik de olabilmektedir (59).

Gastrointestinal semptomlar haricinde görülen diğer belirti ve bulguların bir kısmının malabsorpsiyonun bir sonucu olduğu düşünülür. Örneğin çocuklarda B grubu vitaminlerin eksikliği ile büyüme geriliği, kilo kaybı, ciddi anemi ve nörolojik hastalıklar gelişirken, D vitamini ve kalsiyum eksikliği osteopeni ile sonuçlanır (60). Buna karşın nadiren de olsa Çölyak krizi olarak da isimlendirilen bol diyare ve ciddi metabolik bozuklukları olan erişkinlerin henüz ÇH tanısı almamış olabileceği de akılda tutulmalıdır (61).

Günümüzde yorgunluk, hafif DEA ve açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği gibi hafif ve spesifik olmayan belirtilerle başvuran bireyler serolojik testlerin daha yaygın kullanılıyor olması nedeni ile ÇH tanısı almaktadır (62). Bir çalışmada doku transglutaminaz konsantrasyonu ile hastalığın klinik şiddeti arasında çok anlamlı olmayan bir korelasyon olduğu saptanmıştır (63).

Klinik olarak anlamlı belirti ve bulgusu olmayan subklinik ÇH olan bireylerin saptanması şu 4 durum nedeniyle klinik önem taşır: Malignite riski, şüphe duyulmayan besin eksikliklerinin varlığı, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riski ve otoimmün hastalıkların ortaya çıkması (64).

ÇH tanısı olan 82 hastanın dahil edildiği bir çalışmada demir eksikliği, tekrarlayan karın ağrısı ve duygudurumu değişiklikleri gibi önemli laboratuvar ve klinik bulgular saptanmıştır (65).

Gastrointestinal sistem dışı belirtilerden sık olarak görülenler şu şekilde sıralanabilir: Artrit, demir eksikliği, nöropsikiyatrik hastalıklar, idiyopatik pulmoner hemosiderozis, metabolik kemik hastalıkları, hiposplenizm ve böbrek hastalıkları. Ayrıca bazı çalışmalarda baş ağrısı, depresyon, anksiyete, periferik nöropati, distimi, ataksi ve epilepsi gibi nörolojik veya psikiyatrik semptomlar ile ÇH arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (66).

Nöropatisi olan bir Çölyak hastasında mutlaka lenfoma, B1, B2, B3, B6, B12 ve E vitamini eksikliklerinin araştırılması önerilir. Klinik çalışmalarda şiddetli ince bağırsak tutulumun olmadığı hastalarda vitamin eksikliklerinin nadir olarak geliştiği, gluten içermeyen diyetin baş ağrısı ve distimiye olumlu etkisi varken periferik nöropatide etkisiz kaldığı, artmış sıklıkta osteoartrit görülmesine rağmen net bir nedensel ilişkinin belirlenemediği bildirilmiştir (66,67).

DEA, ÇH tanısı olan bireylerde oldukça sık görülür ve benzer şekilde ÇH, DEA'nin sık nedenlerinden birisidir (68,69).

DEA olan 93 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %12'sinde ince bağırsakta histolojik olarak ÇH ile uyumlu karakteristik bulgular saptanmıştır (70).

Bazı çalışmalarda ise ÇH'nin gizli gastrointestinal kanamalar ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (71).

Çölyak hastalarında bir diğer önemli semptom metabolik kemik hastalıklarıdır ve sıklıkla gastrointestinal semptomlar olmadan da gelişebilir (72).

Bir çalışmada 77 Çölyak hastası ve 157 sağlıklı kontrol osteopeni ve osteoporoz prevalansının saptanması için kemik mineral dansitesi kullanılmak suretiyle karşılaştırılmış ve ÇH tanısı olanlarda kontrol grubuna göre azalmış kemik mineral dansitesinin daha sık olduğu bildirilmiştir (73). Bu sonuç yazarlar tarafından D vitamini eksikliğine bağlı olarak gelişen sekonder hiperparatiroidizm ile açıklanmıştır (73).

Patogenetik ilişkisi net olmasa da hiposplenizm nadiren de olsa ÇH ile ilişkili olabilir ve bu hastalarda pnömokok aşısı ile profilaksi önerilmektedir (74).

Farklı ve değişken bir klinik tabloya sahip olan ÇH’ında gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı belirtiler büyük olasılıkla proksimal ince bağırsakta meydana gelen emilim bozukluğuna bağlıdır. Ancak serolojik testlerin sayesinde çok hafif bulgulara sahip olan hastaların da tanı alabileceği unutulmamalıdır.

Bu nedenle yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonucuna da bakılarak toplum taramaları ile semptomatik olguların saptanması hastalığın “buz dağı” modeline benzetilmesine sebep olmuştur(Şekil 2.2).

ÇH klinik olarak 4 ana grupta sınıflandırılır:

- i. Klasik hastalık
- ii. Atipik ÇH
- iii. Sessiz ÇH
- iv. Latent ÇH

Klasik Çölyak Hastalığı

Klasik ÇH tanısı için 3 önemli özellik bulunmalıdır. Bu özellikler şunlardır:

- i. Villöz atrofi,
- ii. Steatore, kilo kaybı veya vitamin eksikliği gibi malabsorbsiyon semptomları,
- iii. Gluten içeren gıdaların diyetten çıkarılmasının ardından genellikle birkaç hafta veya ay içinde mukozal lezyonların gerilemesi.



Şekil 2.2 ÇH'ında Buz Dağı Modeli

Klasik ÇH sıklıkla diyare, kilo kaybı veya malabsorpsiyon ile prezente olur ve bu hastalarda doku transglutaminaz ve gliadine karşı gelişmiş olan otoantikorlar pozitif olarak saptanır (75).

Yapılan çalışmaların sonuçları, ince bağırsaktaki histolojik bulguların şiddeti ile klinik semptomların derecesi arasında belirgin bir korelasyonun olmayabileceğini göstermiştir (76).

Tanısı konulmuş olan bir hastaya başlanan glutensiz diyetle rağmen semptomlarda düzelme olmaz ise mutlaka ya diyetle net şekilde uyulup uyulmadığı ya da altta yatan başka bir malabsorpsiyon hastalığının varlığının olup olmadığı araştırılmalıdır. Diyetle dirençli olan ÇH'ında nadiren de olsa enteropati ile ilişkili T hücreli lenfomanın gelişebileceği unutulmamalıdır (77).

Atipik Çölyak Hastalığı

Gastrointestinal belirti ve bulguların daha hafif düzeyde olduğu hastalardır. Buna karşın bu hastalar anemi, diş enamel bozuklukları, osteoporoz, artrit,

serumtransaminaz düzeylerinde artış, nörolojik bulgular veya infertilite ile başvurabilirler.

Bununla birlikte, hastaların çoğunda histolojik olarak şiddetli mukozal hasar bulunurayrıca doku transglutaminaz ve gliadine karşı gelişmiş olan otoantikörler da pozitifolarak saptanır (78).

Sessiz Çölyak Hastalığı

Herhangi bir semptomu olmayan bu hastalar çoğunlukla tarama esnasında anti gliadin ve doku transglutaminaz otoantikörlerinin pozitif saptanması ile tesadüfen tanı alırlar. Bu hastalarda ÇH için karakteristik olan ve intestinal mukozanın yeniden biçimlenmesini yansıtan kript hiperplazisi ve villöz atrofi gibi histolojik özellikler tespit edilir (79).

Bu hastalarda halsizlik gibi spesifik olmayan hafif semptomlar glutensiz diyete başladıktan sonra fark edilebilir (78)

Latent Çölyak Hastalığı

Ya çok hafif derecede semptomlara sahip olan ya da asemptomatik olabilen bu hastaların jejunum mukozaları gluten içeren diyet tükettikleri sürece normaldir ancak erken dönemde ince bağırsak mukozası normal olsa bile daha ileri dönemlerde hastalık kendisini gösterir (80, 81).

Latent ÇH'nın bu klinik seyre uymayan ikinci bir varyantı da tanımlanmıştır. Bu hastalarda çocukluk çağında var olan ÇH genellikle glutensiz diyet ile tamamen iyileşmiştir ve normal diyete yeniden başladığında sessiz olarak kalmaya devam eder. Bu hastaların yaklaşık %20'sinde erişkin çağda latent hastalık devam ederken diğerlerinde değişken derecelerde villöz atrofi gelişir (82).

2.1.6. Tarama

Yapılan bir çok epidemiyolojik çalışmaya karşın, genel populasyonda veya asemptomatik belirtileri olan bireylerde ÇH tanısının konulması için tarama yapmanın kanıta dayalı ölçütleri henüz net değildir (83).

ÇH, spesifik olmayan çok çeşitli belirti ve bulgularla ortaya çıkabilir. Olumsuz sağlık sonuçları nedeniyle ,ÇH'nı sadece bariz gastrointestinal semptomları olanlarda değil, aynı zamanda klinik tablosu net olmayan hastalarda da ayırt etmek önemlidir(84).

Hassasiyeti yüksek serolojik testlerin ve diğer tanı testlerinin mevcudiyeti kesin tanı konulmasını sağlar(84).

Test sonuçlarının yorumlanması ve sonuçları, semptomu olanlar ve risk grubundaki semptomu olmayan hastalar arasında farklılık gösterir (84).

Açıklanamayan ; kronik inatçı ishal, iştahsızlık, osteoporoz, tekrarlayan karın ağrısı veya kusma, tedaviye yanıt vermeyen DEA, kronik kabızlık, kronik yorgunluk, idyopatik kısa boy, belirgin puberte gecikmesi, diş mine hipoplazisi olan hastalar taranmalıdır (84).

Çölyak hastalarının özellikle kardeşleri olmak üzere birinci derece ve diğer akrabalarında da ÇH riski yüksektir (85,86).

Monozigot ikizlerde bu risk yaklaşık %75 ile en yüksek orana sahipken, HLA aynı kardeşlerde bu oran %40, birinci derece akrabalarda ise %17 olarak bildirilmiştir (87).

Ayrıca ÇH ile ilgili tarama yapılması önerilen yüksek riskli hasta grupları aşağıda sıralanmıştır (84);

- ÇH tanısı konmuş hastaların birinci derece akrabaları
- Otoimmün Tiroidit
- Tip 1 Diyabetes Mellitus
- Down Sendromu
- Turner Sendromu
- Williams Sendromu
- Seçici IgA eksikliği olan hastalar

2.1.7. Tanı

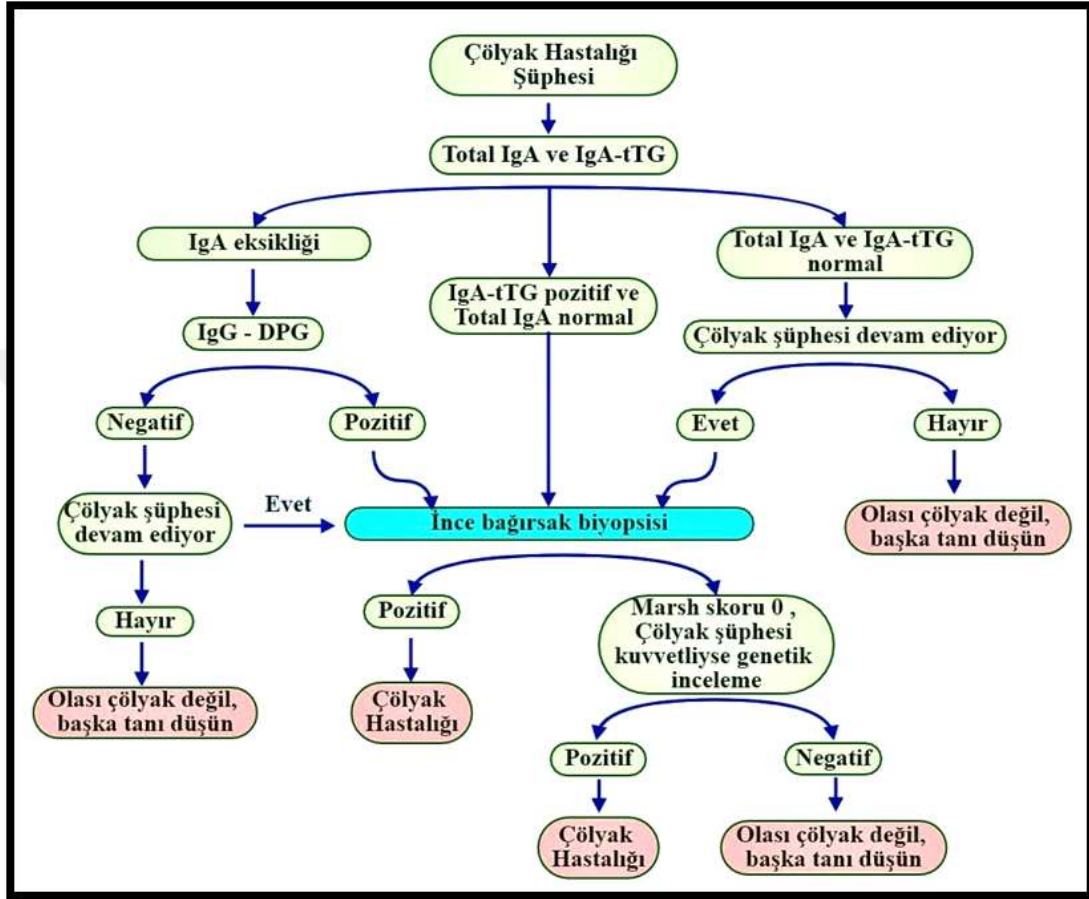
Tedavisi yaşam boyu glutensiz diyet yapmayı gerektirdiğinden, ÇH hastalığı tanısı ,şüpheyeye yer vermeksizin kesin olarak konulmalıdır. ÇH tanısının doğrulanması için tüm vakalara bağırsak biyopsisi yapılması önerilmektedir (88).

Çocuklarda, yalnızca gastrointestinal semptomlara dayanarak yapılan tanı, vakaların% 50'sinden fazlasında yanlış sonuç vermektedir (89,90).

Radyolojik ve diğer serolojik olmayan laboratuvar testleri villöz atrofi olan veya olmayanları ayıramaz (91).

Serolojik testler ise ÇH tanısında yardımcı olmakla birlikte, tek başına yeterince güvenilir değildir (88,92).

ÇH'nın tanısı, serolojik testler, HLA -DQ ve HLA-DQ8 için HLA testleri , ince bağırsak biyopsisi ve glutensiz diyetle yanıtın kombinasyonu kullanılarak yapılır.



Şekil 2.3ÇH tanı algoritması (93-97).

Glutensiz Diyet

Glutensiz diyet sonrasında antikor titrelerinde meydana gelen azalma ile ilgili veriler sınırlıdır ancak bu çalışmaların sonucunda zayıf pozitiflik gösteren bir testin sıkı bir glutensiz diyet sonrası negatifleşebileceği bildirilmiştir (98).

Yapılan çalışmalar sonrasında bazal antikor testlerinin glutensiz diyet uygulayan hastalarda uygulanması önerilmiştir. Glutensiz diyet altında serolojik testleri pozitif saptanan hastalardan ince bağırsak biyopsisi alınmalı, serolojisi negatif saptanan hastalardan ise eğer genetik olarak ÇH riski de varsa HLA DQ2/DQ8 testleri istenmelidir (95).

Bu aşamada eğer HLA DQ2/DQ8 testi negatif saptanırsa ÇH dışlanır, HLA DQ2/DQ8 testi pozitif saptanan ve pozitif serolojisi olan hastaların ince bağırsak biyopsisi normal veya tanısal olmayan özelliklikler taşıyor ise hastalara modifiye gluten (iki hafta boyunca 3 g/gün gluten) ve tolere edebilirse tam gluten diyeti (ilave 6 hafta daha 3g/gün gluten) verildikten sonra duodenum biyopsisi ve serolojik testleri tekrarlanmalıdır. Bu aşamada serolojik testler negatif saptanırsa 2-8 hafta içinde inceleme tekrarlanmalıdır (99).

Serolojik Değerlendirme

Her ne kadar halen ÇH'nın tanısını doğrulamak için intestinal biyopsi gerekse de, serolojik testler, biyopsi uygulanması gereken hastaları belirlemek ve herhangi bir enteropatinin belirlendiği hastalarda tanıyı doğrulamak için başlangıç testi olarak kullanılabilir (96,100-101).

Serolojik tanı için kullanılan belirteçler aşağıda sıralanmıştır:

- Anti-endomisyum IgA (IgA-EMA)
- Anti-doku transglutaminaz IgA (IgA-tTG)
- Anti-doku transglutaminaz IgG (IgG-tTG)
- IgA deamine gliadin peptid (IgA-DPG)
- IgG deamine gliadin peptid (IgG-DPG).

Serum IgA-EMA ve IgA-tTG antikorlarının ve yeni nesil serolojik testler olan DPG-IgA ve DPG-IgG'nin doğru tanı koyma oranları oldukça yüksektir (96).

Buna karşın anti-gliadin IgA ve IgG testleri, IgA-tTG ve IgA-DPG ile karşılaştırıldığında daha düşük tanı koyma oranına ve sık yanlış pozitif sonuç olasılığına sahip olmaları nedeni ile ilk değerlendirmede artık önerilmez (102).

IgA tTG daha ucuz olması nedeniyle serolojik tanı ve ÇH'nın izlenmesi için tercih edilmektedir(103).Özellikle serum IgA düzeyi düşük olan veya selektif IgA eksikliği olan hastalarda IgA ve IgG bazlı antikorların ve özellikle de tercihen IgG- DPG antikorunun kullanılması önerilmektedir (104).

Yapılan çalışmalar IgA-EMA, IgA-tTG, IgA-DPG ve IgG-DPG düzeylerinin uygun diyet ve tedavi ile azaldığını ve hatta bu antikorlarla yapılan testlerin tedavi sonrası negatifleştiğini göstermiştir. Bu nedenle serolojik testlerin glutensiz diyetle olan yanıtı belirlemek için en ideal non-invaziv testler olduğu belirtilmiştir (105).

Sonuç olarak bakıldığında ÇH tanısının konulmasında hedef antijenlere göre iki grup serolojik test olduğu görülmektedir. Bu hedef antijenler endomisyum ve gliadin; serolojik testlerde kullanılan antikorlar ise anti-endomisyal antikorlar ve anti-gliadin antikorlardır (106).

Serum IgA-EMA düz kas çevresindeki bağ dokuya bağlanır, karakteristik bir boyanma paterni oluşturur ve indirekt immunfloresans tekniği ile rahatça görüntülenebilir (106-109).

Test sonucu olarak ÇH için spesifik olan serum IgA-EMA düzeyi düşük titrede bile olsa pozitif veya negatif olarak verilir. Önceki çalışmaların sonucunda, IgA-EMA ile yapılan serolojik değerlendirmenin ÇH tanısı için sensitivitesinin orta derece, spesifitesinin ise oldukça yüksek olduğu saptanmıştır (107,110-111).

Diğer bir serolojik test olan tTG antikorları ile yapılan çalışmalarda, bu antikorların ÇH tanısında oldukça yüksek sensitivite ve spesifite oranlarına sahip olduğu saptanmıştır (112).

Bir çalışmada tTG antikorlarının histolojik olarak tanısı doğrulanmış ÇH olan bireylerin %98'inde pozitif olduğu bildirilmiştir (113).

IgA-tTG antikorlarının ELISA yöntemiyle tespiti günümüzde yaygın olarak kullanılır ve bu yöntem IgA-EMA antikorlarını tespit etmek için kullanılan immunfloresan yönteminden daha ucuzdur (114).

Günümüzde anti-gliadin antikorlarının düşük orandaki pozitif prediktif değerine sahip olması nedeniyle genel popülasyonda kullanılması önerilmez ve ÇH'nın patogenezinde de önemli bir yer tutmadığı düşünülmektedir (115,116).

İkinci nesil anti-gliadin antikor testleri olan IgA-DPG ve IgG-DPG'de sentetik gliadin peptidleri kullanılır ve bu peptidlerin tTG-modifiye gliadin peptidlerine benzediği belirtilmiştir (117).

Kullanılan tüm serolojik testlerle ilgili olarak literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde, bu testlerin ÇH için tanı koymadaki doğruluk, sensitivite ve spesifite oranlarının farklı laboratuvarlarda geniş varyasyonlar gösterdiği bildirilmiştir (118).

Önceki çalışmalarda serolojik testlerin sensitivite oranları ile ilgili olarak sadece laboratuvar varyasyonlarının değil aynı zamanda hastalığın şiddetinin de belirleyici bir faktör olduğu kanısına varılmıştır (118-120).

Tablo 2.1 Serolojik testlerin ÇH tanısında sensitivite ve spesifite oranları (96,101-103).

Serolojik Test	Sensitivite %	Spesifite %
IgA-EMA	>90	>95
IgA-tTG	95-98	94-95
IgA-DPG	88	95
IgG-DPG	80	98
IgG anti-gliadin	80	80
IgA anti-gliadin	80-92	85-95
IgG-EMA	40	95
IgG-tTG	40	95

Bazı çalışmalarda ÇH tanısı alan bireylerde beta-laktoglobulin, kazein ve ovalbumin gibi diğer besinsel proteinlere karşı gelişmiş olan antikorların serum düzeylerinde de artışlar olduğu gösterilmiştir (98).

Ancak bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre bu proteinlere karşı gelişen serum antikorları ile ÇH arasında patogenetik mekanizma yönünden henüz net bir kanıt yoktur (98). Besinsel proteinlere karşı gelişen antikor düzeylerindeki artışın nedeni olarak besin antijenlerine karşı gelişen anormal immun yanıt veya ince bağırsak geçirgenliğindeki bozulma nedeni ile artmış sistemik maruziyet üzerinde durulmuştur (98).

İnce Bağırsak Biyopsisi

Serolojisi pozitif saptanan hastalar ve serolojiden bağımsız olarak ÇH klinik bulgularının olduğu düşünülen hastalarda üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak ince bağırsak biyopsisi alınmalı ve histolojik olarak ÇH tanısı doğrulanmalıdır (97,121).

Histolojik inceleme esnasında duodenal mukozal değişiklikler ve intestinal villöz atrofi yapan diğer nedenler de mutlaka gözden geçirilmelidir (Tablo 2.2), (122).

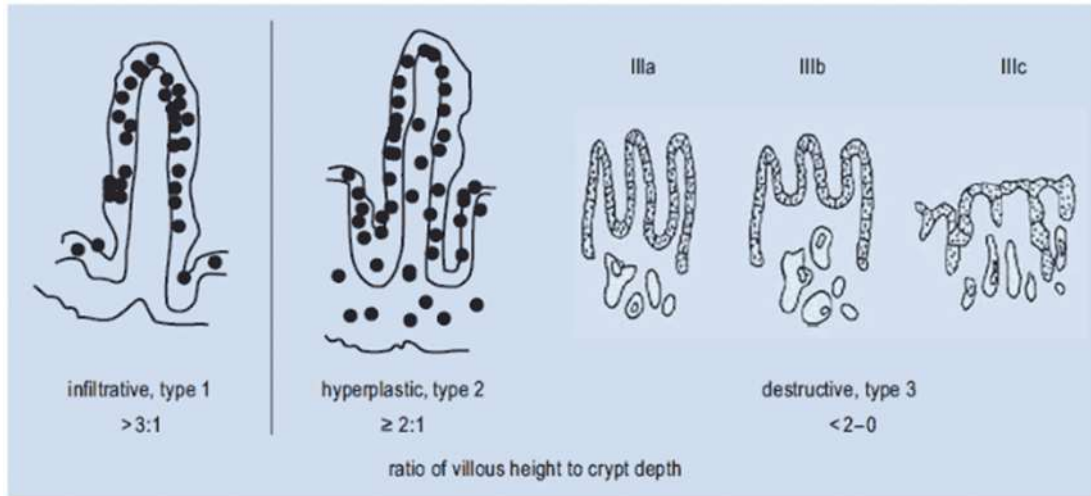
Doğru bir tanı için teknik olarak en uygun şekilde biyopsi almak önemlidir. Bunun için boyanma teknikleri ve yüksek çözünürlüklü endoskopiler villöz atrofi alanlarının belirlenmesine yardımcı olabilir (75,123).

Tablo 2.2 ÇH dışında intestinal villöz atrofi yapan nedenler

Crohn hastalığı	Zollinger-Ellison sendromu
Çocuklarda inek sütü ve soya proteini intoleransı	Graft-versus host hastalığı
İnce bağırsak bakteri aşırı üretimi	Otoimmün enteropati
Giardiyaz	AIDS enteropatisi
Eozinofilik gastroenterit	Hipogammaglobulinemik sprue
Post-gastroenterit dönem	Whipple hastalığı
Peptik duodonit	Malnutrisyon
İntestinal lenfoma	İntestinal tüberküloz
Tropikal sprue	İlaçlar
Sık değişken immun yetersizlik sendromu	

Histolojik incelemeden elde edilen özellikler intestinal mukozadaki hafif değişikliklerle birlikte artmış intraepitelyal lenfositlerden oluşabileceği gibi total mukozal atrofi, tam villüs kaybı, kript hiperplazisi ve artmış epitelyal apoptoz ile kendisini gösteren düz bir mukozaya kadar değişebilir (48,81).

Histolojik değişiklikler Şekil 2.4' de gösterilmiştir.



Bu sınıflamada yer alan villöz atrofi, kript derinliği ve intraepitelyal lenfosit yoğunluğu/100 enterosit gibi kantitatif histolojik özelliklerin, hastalık aktivitesini zaman içinde gözlemlemek için en sensitif ve doğru yöntem olduğu belirtilmiştir (126).

Tablo 2.3 Modifiye Marsh-Oberhuber Klasifikasyonu

Derece	Histolojik Özellikler			
	İEL/100 enterosit jejenum	İEL/100 enterosit duedonum	Kript hiperplazisi	Villüs
Tip 0	<40	>30	Normal	Normal
Tip 1	>40	>30	Normal	Normal
Tip 2	>40	>30	Artmış	Normal
Tip 3a	>40	>30	Artmış	Parsiyel atrofi
Tip 3b	>40	>30	Artmış	Suptotal atrofi
Tip 3c	>40	>30	Artmış	Total atrofi

Birçok çalışmada klinik olarak ÇH düşünülen bireylerde histolojik bulguların normal gelmesi neredeyse beklenmez. Nitekim birçok hastada etkin glutensiz diyet uygulanmasına ve semptomların gerilemesine rağmen histolojik olarak saptanmış villöz atrofinin devam ettiği görülmüştür (127).

2.1.8. Tedavi

Çölyak hastalarında temel tedavi yöntemi diyetten glutenin çıkartılmasıdır. Bu nedenle hayat boyu glutensiz diyetin yanında hastalığın doğal seyri hakkında eğitim verilmesi, tüm nutrisyonel eksikliklerin belirlenerek tedavi edilmesi ve multidisipliner bir yaklaşımla hastaların takibi oldukça önem taşır (25,59).

Glutensiz diyet tüm ÇH klinik tiplerinde mutlaka önerilmektedir. IgA-EMA pozitifliği saptanmasına karşın normal ince bağırsak biyopsisi olan latent ÇH tanılı bireylerde glutensiz diyet önerilmez ancak histolojik değişiklikler atlamalı tarzda olabileceği için ince bağırsaktan çoklu biyopsilerin alınması, bu hastaların sürekli takip edilmesi ve semptomlar geliştiğinde yeniden biyopsi yapılması gereklidir (97).

Diyette yer alan glutenin esas kaynakları buğday, arpa ve çavdardır. Öncebuğday, arpa, çavdar gibi tahılları içeren tüm besinlerin, daha sonra bu tahılların işlenmesiyle oluşan tüm katı ve sıvı gıdaların diyetten çıkartılması gerekmektedir.

Günümüzde, besin sanayisinin geliştirdiği ürünlerin %70'inin tahıl vetürevlerini içerdiği düşünöldüğünde bu diyetin uygulanması oldukça zordur (128).

Bu nedenle tedavideki ilk aşama olan diyet konusunda danışmanlık hizmeti verilirken bu yaşam ve beslenme değişikliğine uyumu arttırmak için hastalara eğitim hem sözel hem de yazılı bir şekilde verilmelidir. Bu eğitimde olması gereken genel kural niteliğindeki tavsiyeler aşağıda sıralanmıştır:

- Buğday, arpa ve çavdar içeren gıdalardan kesinlikle uzak durulacağı,
- Soya fasulyesi veya pirinç, karabuğday ve patates tüketilebileceği,
- Hazır gıdaların etiketlerinin dikkatlice okunması gerektiği,
- Sekonder laktoz intoleransı olabileceği için laktoz içeren ürünlerin yasak olduğu,
- Yulafların diyete dikkatli bir şekilde ilave edilebileceği (129).

Toksisiteleri ile ilgili çelişkili sonuçlar nedeniyle yulafın glütensiz yiyeceklere dahil edilmesi tartışmalıdır.

Yapılan birçok çalışma yulaf tüketenlerde intestinal inflamasyonun görölmediğini bildirmiştir (130-132).

Diğer taraftan bazı çalışmalar, çölyak hastalarının yulaf tüketmesinin, immün yanıtı tetiklediğini ince bağırsakta inflamasyona ve sonrasında atrofiye neden olduğunu bildirmiştir (133,134).

Bazı çalışmalarda, yulaf gluten içeriyor olsa bile ÇH olan bireylerde saf yulaf unlarının hastalıkta tekrarlamaya neden olmadan tolere edilebildiği belirtilmiştir (135, 136).

Hastalar arasında gluteni tolere edebilme yeteneği oldukça değişkenlik gösterdiği için ciddi yaşam tarzı kısıtlamalarına yol açan sıkı glutensiz diyete uyum da her zaman mümkün olmayabilir. Nitekim bazı hastalar az miktarda glutene bile oldukça hassas iken diğerleri remisyon sonrası diyete yeniden gluten eklense bile semptom geliştirmeyebilir (137).

Semptomatik olmayan hastalarda bile bazı besinsel eksiklikler ortaya çıkmış olabilir ve D vitamini eksikliğine bağlı osteopeni de olduğu gibi gluten içermeyen diyet sonrası bu semptomlar kısmen gerileyebilir (138).

Bazı çalışmalar ÇH olan bireylerde diğer otoimmün hastalıkların görölme sıklığıının glutene maruziyet süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (139,140).

Glutensiz diyeteye yanıt süresi değişkindir ve hastaların yaklaşık %70'inde 2 hafta içinde belirgin bir klinik iyileşme görülür (141).

Gluten içermeyen diyeteye başlandıktan sonra özellikle de biyopsiler proksimal ince bağırsaktan alındıysa semptomların histolojiden daha hızlı düzeldiği bildirilmiştir. Bunun nedeni net değildir ancak bu durum daha az hasar gören distal ince bağırsağın proksimal ince bağırsaktan daha hızlı iyileşmesi ile açıklanabilir (95).

Çölyak hastaları düzenli aralıklarla ÇH konusunda deneyimli bir klinisyen tarafından takip edilmeli, glutensiz diyeteye uyum hem histolojik hem de serolojik açıdan değerlendirilmeli ve komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır (142,143).

Çölyak benzeri enteropati hastaların az bir kısmı, glutensiz diyeteye dirençlidir. Bu hasta grubunda refrakter veya sınıflandırılmayan sprue'dan bahsedilir(144-147).

Bir dışlama tanısı olan refrakter sprue'ya tanı koyabilmek için gluten benzeri enteropatinin diğer tüm sebeplerini dışlamak, glutensiz diyeteye yanıt vermeyen hastalarda serolojik ve histolojik olarak hastaların ÇH dışındaki diğer hastalıklar yönünden yeniden değerlendirilmesi gerekir (144-147).

RS'nin prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Prevalansının önceki çalışmalarda yaklaşık % 30 olduğu tahmin edilmekte iken(139) ve yapılan bir çalışma, çölyak hastalarındaki insidansının taminen % 7-8 olduğunu belirtmektedir(148).

Histolojik olarak düzelmeyi görmek açısından, 1 yıllık glutensiz bir sürenin RS tanısı koymak için makul bir süre olduğu ileri sürülmüştür. (148)

Tedaviye yanıtı olmayan hastalar aşağıda sıralanmıştır:

- Diyeteye kötü uyumu olan ya da fark etmeden gluten tüketen hastalar,
- Eşlik eden başka bir hastalığı olanlar,
- RS tanısı olan hastalar
- Ülseratif jejunit veya intestinal lenfomalı hastalar,
- Diğer hastalıkların neden olduğu klinik ve histolojik özelliklerin ÇH ile çakıştığı hastalar (145).

Tedaviye yanıtı olmayan ÇH için en sık rastlanan nedenler; sıkı glutensiz diyeteye kötü uyum sağlamak veya farkında olmadan gluten tüketmektir (149,150).

Yeni bir oral peptid olan larazotid asetat, intestinal sıkı bağlantıların regülasyonunda rol oynar ve diyeteye kötü uyum sağlayan hastalarda semptomları azaltabilir. Ancak

glutensiz diyete rağmen dirençli ve ilerleyici semptomları olan hastalarda güvenilir ve etkin olup olmadığı ile ilgili yeterli veri yoktur (151).

Dirençli sprue olan hastalar klinik açıdan 2 gruba ayrılabilir: i. Glutensiz diyetin başlangıcından beri yanıt vermeyenler, ii. Glutensiz diyete önce yanıt verip remisyon dönemi sonrasında gluten yokluğuna rağmen refrakter hastalık gelişenler(144).

Bu hastalar tedavi yönetimi ve prognoz açısından önemli olan 2 ayrı immünolojik alt gruba da ayrılabilir:

i.Tip 1 : Normal intraepitelyal lenfosit popülasyonu var.

ii.Tip 2 : Anormal veya premalign intraepitelyal lenfosit popülasyonu var (127).

İmmünolojik sınıflandırmada yer alan Tip 2 dirençli sprue hastalarında enteropati ilişkili T hücreli lenfoma gelişebilir ve bu hastalar klinik olarak ülseratif jejunit şeklinde prezente olabilirler (151).

Dirençli sprue patogenezi net olmamakla birlikte bu hastaların agresif nutrisyonel desteğe ve genellikle de immünsupresif tedaviye gereksinimleri vardır (153,154).

Hatta glukokortikoid tedavisine yanıt alınamayan hastalarda azatioprin veya metotreksat tedavisi uygulanabilir (149).

Dermatitis Herpetiformis ile ÇH arasındaki ilişki nedeni ile glutensiz diyetle birlikte tedaviye dapson gibi sulfonların eklenmesi de önerilir (11).

2.2. Hepsidin

Hepsidin bir akut faz reaktanıdır ve karaciğerden eksprese edilen antimikrobiyal peptid (Liver expressed antimicrobial peptide; LEAP- 1) veya hepsidin antimikrobiyal peptid (HAMP) olarak da isimlendirilir . Bu peptid birçok dokuda üretiliyor olmasına karşın öncelikli üretim yeri karaciğerdir ve burada preprohormon olarak sentezlenir (155,156).

Üretildikten sonra N-terminal 24 aminoasidin ayrılması sonrası, 60 aminoasitten oluşan prohormon salınır ve ardından furin isimli enzim aracılığı ile gerçekleşen bir sürecin sonunda 25 aminoasitlik son haline getirilir (157).

Alfa-1 antitripsin tarafından prohormona bağlanarak maturasyon sürecini engellemek suretiyle düzenlenen bu sürecin nasıl ilerlediği hakkında net bilgi yoktur (158).

Matür hepsidin, bağırsaklar, plasenta ve makrofajlarda transmembran protein olarak bulunan ferroportine bağlanır. Hepsidin düzeyi arttığında bağırsaklarda demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı inhibe edilir ve sonuç olarak serum demir düzeyi azaltılmış olur (159).

Hepsidin, demir homeostazında önemli bir rol oynayan hepsidin-25 ve henüz fonksiyonu net olarak bilinmeyen hepsidin- 20 olmak üzere 2 izoforma sahiptir (159).

Hepsidin düzeylerinin artmış vücut demir iyonu, inflamasyon, enfeksiyon, endotoksin ve p53 yanıtı ile arttığı buna karşın hipoksi, anemi, demir eksikliği, ciddi inefektif eritropoez durumlarında ise azaldığı saptanmıştır (160).

Serum hepsidin düzeyi farklı yöntemler ile ölçülebilir. Nijmegen Biomedikal Çalışmasından alınan 2998 katılımcıda kompetitif enzim- bağımlı immunoabsorbent assay yöntemi kullanılarak ölçülen serum hepsidin düzeyi bir diğer çalışma olan 1545 kişiden oluşan bir İtalyan kohortunda kütle spektrometri yöntemi kullanılmıştır (161,162).

Sağlıklı bireylerde serum hepsidin düzeyi ile ferritin düzeyi arasında doğrudan bir ilişki saptanmışken, inflamasyonda en yüksek, DEA'inde en düşük serum hepsidin düzeyi elde edilmiştir (163,164).

Lipopolisakkarid, IL-6 ve IL-1 tarafından yönetilen akut inflamasyon durumunda hepsidin üretiminin arttığı saptanmıştır. Ayrıca kronik hastalık anemisinin patogenezinde de önemli bir mediyatör olarak rol aldığı bildirilmiştir (10,165).

Hepsidin eksikliği veya uygunsuz düzeyde üretimi ise herediter hemakromatoz hastalarındaki aşırı demir birikimini açıklayabilir (13,166).

Yapılan çalışmalarda hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalığında serum hepsidin düzeyinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (5).

Bunun sonucunda hepsidin sadece demir homeostazında rol oynamadığı aynı zamanda konak savunmasında da fonksiyonel bir görevi olduğu düşünülmüştür. Ancak ÇH olan bireylerde hepsidin regülasyonunun inflamatuvar aktiviteye ve demir eksikliğine olan net katkısı henüz kesin olarak bilinmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma ÇH tanısı olan hastalar ile sağlıklı kontrolleri içeren kesitsel bir olgu kontrol çalışmasıdır. Çalışmaya Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde takip edilmekte olan ÇH tanılı hastalar dahil edildi. Kontrol grubu, herhangi bir nedenle Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran, daha öncesinde tanımlanmış veya yeni tanı konulmuş herhangi bir hastalığı olmayan, ÇH tanısı olan hastalar ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu, sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlama kriterlerine uygun olacak şekilde 32 çölyak hastası ve 44 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 76 kişi çalışmaya alındı. ÇH tanısı olanlar grup 1, sağlıklı kontroller grup 2 olarak isimlendirildi.

Grup 1'de yer alan , gastrointestinal sistem endoskopi randevuları daha önceden planlanmış yada son 1 ay içinde yapılmış , ÇH tanılı hastaların demografik özellikleri, şikayetleri, fizik muayene bulguları kayıt edildi. Son 1 ay içerisinde endoskopisi yapılmış olan hastaların poliklinik başvurularında ve randevusu daha önceden planlanmış hastaların endoskopi öncesinde, rutin kan tetkiklerine bakıldı ve bu hastalardan serum hepsidin düzeyinin belirlenmesi için 5 mL venöz kan alındı.

Grup 2'de yer alan sağlıklı kontrollerin onamları alındıktan sonra anamnez, fizik muayene, rutin kan tetkiklerinin değerlendirilmesi ile akut enfeksiyon, travma, ilaç kullanımı öykülerinin olmadığı netleştirildi ve serum hepsidin düzeyi ölçümü için 5 ml venöz kan alındı.

Çalışma Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlatıldı.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme ve Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- i. 18- 80 yaş arasındaki kadın ve erkekler
- ii. Belirlenen dışlama kriterlerine sahip olmayanlar
- iii. Çalışmaya katılmak için onay formunu okuyup imzalamış olan

iv. Kontrol grubu için ; bilinen herhangi bir sağlık sorunu olmayan, ilaç kullanmayan , rutin kan tetkiklerini yaptırmak için hastaneye başvurmuş ve kan tetkikleri normal sınırlarda olanlar

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- i. 18 yaşından küçük ve 80 yaşından büyük gönüllüler
- ii. Onay vermeyenler
- iii. Oral yada intravenöz demir tedavisi almakta olanlar.
- iv. Diabetes mellitusu olan hastalar
- v. Akut veya kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- vi. Koroner arter hastalığı olan hastalar
- vii. Kalp yetmezliği olan hastalar
- viii. Serebrovasküler olay geçiren hastalar
- ix. Solid yada hematolojik malignitesi olan hastalar
- x. Romatizmal hastalığı olanlar
- xi. Karaciğer hastalığı olanlar
- xii. Malabsorbsiyon dışı nedenler ile anemisi tespit edilenler

3.2. Çalışma Değişkenleri

3.2.1. Demografik Özellikler

Yaş (yıl), cinsiyet, boy (cm), vücut ağırlığı (kg), vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m^2).

3.2.2. Laboratuvar Değişkenleri

WBC (mm^3/L), eritrosit sayısı ($\times 10^6/\mu\text{L}$), hematokrit (Hct) (%), Hb (gr/dL), trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$), ortalama eritrosit hacmi (OEH) (pg), CRP (mg/L), ESH (mm/saat), serum demir düzeyi ($\mu\text{g/dL}$), TDBK ($\mu\text{g/dL}$), serum ferritin düzeyi (mg/L), serum B12 vitamini düzeyi (pg/mL), serum folat düzeyi (ng/mL), serum ALT (U/L), AST (U/L), serum albumin düzeyi (g/L) ve serum hepsidin düzeyi (ng/mL)

3.2.3. Cihazlar ve Kitler

Serumda hepsidin ölçümü için tüm olgulardan polikliniğe başvurdukları tarihte ve çölyak hastaları için endoskopi öncesinde en az 8 saat açlık sonrası ,09:00-11:00

saatleri arasında 5 mL venöz kan alındı. Biyokimya tüplerine aktarılan kanlar beklenmeden 4000 devir hızında 10' santrifüj edildi ve serumları eppendorf tüplerine ayrıldı. Örnekler tek seferde çalışılmak üzere analiz gününe kadar -70 °C'de saklandı.

Serum hepsidini ölçmek için kullandığımız ELISA kiti (Elabscience® , Katalog No : E-EL-H0077 96T) ,Sandwich-ELISA ilkesini kullanır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plakası Human Heps'e özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır.

Öncelikle toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirildi. Örnekler mikro ELISA plaka oyuklarına ilave edildi ve spesifik antikor ile birleştirildi. Daha sonra, Human Heps ve Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatına özgü bir biyotinile edilmiş tespit antikorunu, her bir mikro plakaya art arda eklendi ve inkübe edildi. Serbest bileşenler yıkandı. Ardından her oyuğa substrat çözeltisi eklendi. Yalnızca Human Heps, biyotinile edilmiş tespit antikorunu ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyular mavi renkte görünür. Enzim-substrat reaksiyonu, durdurma çözeltisi ilave edilerek sonlandırıldı ve renk sarıya döndü. Örnekler Biotek TS 800 Microplate reader kullanılarak, 450 ± 2 nanometre (nm) dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Absorbans değeri Human Heps'in konsantrasyonu ile orantılıdır. Absorbans değerleri standart eğriyle karşılaştırarak örneklerin Human Heps konsantrasyonu ng/mL cinsinden hesaplandı.

3.2.4. Modifiye Marsh Skoru

Hastalık aktivitesini belirlemek için Modifiye Marsh skoru kullanıldı.

3.2.5. Patoloji

Çölyak grubunun endoskopi patoloji sonuçları yorumlandıktan sonra modifiye Marsh skorları tespit ve kayıt edildi. Hastalarımız arasında Marsh skoru 2 olan olgumuz yoktu bu nedenle Marsh skoru 1 olan ve Marsh skoru 3 (3a,3b,3c) olan olgular kendi aralarında gruplandırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler SPSS programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı veriler ortalama, ortanca, standart sapma ,min-max değerleri ile sunuldu. Verilerin normal dağılımı değerlendirildikten sonra, analitik testler için ; iki ortalamanın karşılaştırılmasında t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. İki oranın karşılaştırılmasında yerine göre Pearson ki-kare Fisher'in kesin testi kullanıldı. <0.05'den küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 32 Çölyak hastası (Grup 1) ve 44 sağlıklı kontrol (Grup 2) olmak üzere toplam 76 olgu dahil edildi. Tüm olguların 45'i (%59) kadın ve 31'i (%41) erkekti.

Grup 1'deki olguların %63 (n=20)'ü kadın, %37 (n=12)'si erkek iken, grup 2'deki olguların %57 (n=25)'si kadın, %43 (n=19)'ü ise erkekti.

Tüm olguların yaş ortalaması 38,48 yıl idi. Grup 1'deki olguların yaş ortalaması 41,06±15,12 yıl (Yaş aralığı 18-65) iken grup 2'deki olguların yaş ortalaması 36,61±11,03 yıl (Yaş aralığı 21-71) olarak saptandı. Gruplar arasında yaş bakımından istatistiksel olarak farklılık yoktu (p=0,142).

Olgulara ait cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ'nden oluşan demografik özellikleri ve laboratuvar değişkenlerine ait bulgular Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Grup 1'deki olguların boy ortalaması grup 2'de yer alan olgulardan anlamlı olarak daha uzun (p=0,01) saptanmışken, grup 1'deki olguların vücut ağırlığı ortalamaları grup 2'deki olgularinkinden anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,000). Buna karşın her iki grup arasında VKİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,241) (Bkz. Tablo 4.1).

Grup 1 ve grup 2'de yer alan olguların laboratuvar değişkenleri açısından karşılaştırılmasında, lökosit sayısı (p=0,221), ESH (p=0,74), serum CRP düzeyi (p=0,110), Hb (p=0,19), serum demir (p=0,342), folat (p=0,60), B12 vitamini (p=0,135), ALT (p=0,60) ve albumin (p=0,63) düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı fark olmadığı görüldü. Buna karşın grup 1'deki olguların serum AST düzeylerinin grup 2'de yer alan bireylere oranla anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı (p=0,023) (Bkz. Tablo 4.1).

Grup 1'de serum TDBK ortalaması 364,65 ± 61,6 µg/dL iken, grup 2'de 328,75 ± 42,78 µg/dL olarak saptandı ve grup 1 olgularda anlamlı olarak yüksekti (p=0,004).

Serum ferritin düzeyi ortalamaları grup 1 olgularda 30,97 ± 20,43 mg/L iken, grup 2 olgularda 60,56 ± 47,21 mg/L idi ve bu sonuç grup 1 olgularda istatistiksel olarak daha düşük bulundu (p=0,001) (Bkz. Tablo 4.1).

Serum hepsidin düzeyi ile ilgili analizde, grup 1'deki olguların serum hepsidin düzeyi ortalamasının 9,23 ± 3,87 ng/mL ve grup 2'de yer alan olguların ise 12,44 ± 4,77 ng/mL olduğu saptandı. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada, grup 1'de yer

alan olguların serum hepsidin düzeylerinin grup 2’dekilere oranla anlamlı olarak düşük olduğu belirlendi (p=0,003) (Bkz.Tablo 4.1).

Tablo 4.1Grup 1 ve Grup 2’nin demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılması (*Student’s t testi).

		GRUP 1	GRUP 2	* p değeri
		Ortalama ± Std sapma	Ortalama ± Std sapma	
Cinsiyet	Kadın	20 (%62,5)	25(56,8%)	-
	Erkek	12(%37,5)	19 (43,2%)	
Yaş (yıl)		41,06 ± 15,12	36,61± 11,03	0,142
Boy (cm)		159,62 ± 9,9	167,41 ± 8,72	0,01
Kilo (kg)		58,65 ± 9,1	66,6 ± 8,9	<0,001
VKİ (kg/m ²)		23,01 ± 2,98	23,74 ± 2,45	0,241
Lökosit (mm ³ /L)		6254,7 ± 1692,2	6719,3 ± 1567,8	0,221
ESH (mm/saat)		13,37 ± 11,57	9,68 ± 5,99	0,74
CRP (mg/L)		4,06 ± 9,91	1,62 ± 1,32	0,110
Hb (gr/dl)		12,92 ± 2,16	13,92 ± 1,46	0,19
Serum Demir(µg/dL)		89,03 ± 48,66	97,54 ± 28,63	0,342
TDBK (µg/dL)		364,65 ± 61,6	328,75 ± 42,78	0,004
Ferritin (mg/L)		30,97 ± 20,43	60,56 ± 47,21	0,001
Folat (ng/mL)		9,4 ± 6,02	7,43 ± 2,73	0,60
Vitamin B12(pg/mL)		301,07 ± 117,3	339,28 ± 102,1	0,135
AST (U/L)		24,68 ± 14,26	17,78 ± 5,75	0,023
ALT (U/L)		22,5 ± 19,7	20,33 ± 12,01	0,60
Albumin (g/L)		45,04 ± 6,23	47,08 ± 3,06	0,63
Hepsidin (ng/mL)		9,2±3,8	12,4±4,7	0,003

Çalışmada yer alan tüm olguların serum hepsidin düzeyleri temel alındığında erkek ve kadın olgular arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,005). Benzer şekilde grup 1’de yer alan ÇH tanılı hastaların serum hepsidin düzeylerinin erkek ve kadın olgularda farklı olmadığı görüldü (p>0,005).

Çalışmaya dahil edilen toplam 76 olguda serum hepsidin düzeyi ve çalışma değişkenleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan Pearson Çarpım Moment Korelasyon analizi sonucunda serum hepsidin düzeyinin Hb ($r=0,554$; $p=0,001$), demir ($r=0,368$; $p<0,001$), ferritin ($r=0,0748$; $p<0,001$), albumin ($r=0,275$; $p=0,016$) ile pozitif yönde, buna karşın TDBK ($r= -0,473$; $p<0,001$) ve ESH ($r=-0,302$; $p=0,008$) ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu saptandı (Tablo 4.2), (Grafik 4.1).

Buna karşın serum hepsidin düzeyi ile yaş, boy, kilo, VKİ, lökosit sayısı, CRP, folat, B12 vitamini, AST , ALT arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Bkz.Tablo 4.2).

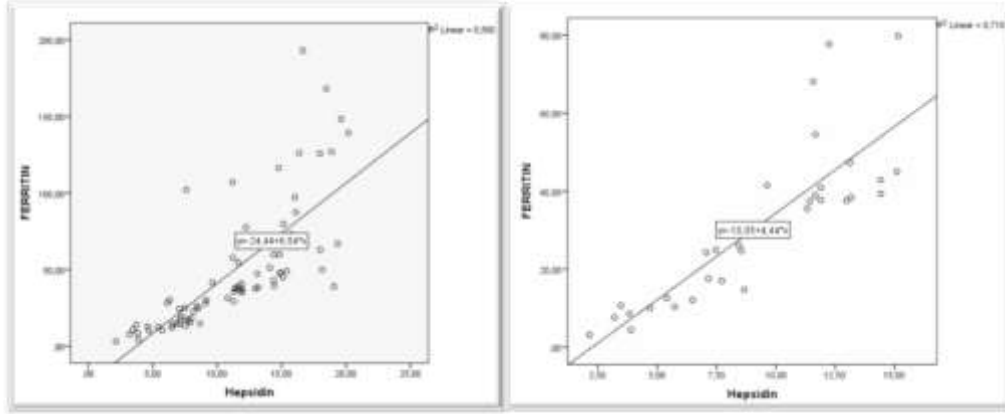
Tablo 4.2Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda, serum hepsidin düzeyi ve çalışma değişkenleri arasındaki ilişki, (*Pearson Çarpım Moment Korelasyon analizi).

	GRUP 1	GRUP 2
	r	* p değeri
Yaş (yıl)	-0,012	0,916
Boy (cm)	0,234	0,109
Kilo (kg)	0 ,225	0,162
VKİ (kg/m ²)	-0,008	0,694
Lökosit (mm ³ /L)	0,104	0,371
ESH (mm/saat)	-0,302	0,008
CRP (mg/L)	-0,071	0,540
Hb (gr/dl)	0,554	<0,001
Serum Demir(μ g/dL)	0,368	<0,001
TDBK (μ g/dL)	-0,473	<0,001
Ferritin (mg/L)	0,748	<0,001
Folat (ng/mL)	-0,139	0,232
Vitamin B12(pg/mL)	-0,107	0,358
AST (U/L)	-0,095	0,412
ALT (U/L)	0,079	0,498
Albumin (g/L)	0,275	0,016

Grup 1’de yer alan ÇH tanılı hastalarda hepsidin ve çalışma değişkenleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere yapılan Pearson Çarpım Moment Korelasyon analizi sonucunda serum hepsidin düzeyi ile Hb ($r=0.568$; $p=0,001$), demir ($r=0,574$; $p<0,001$), ferritin ($r=0,843$; $p<.0,001$) ile pozitif yönde, TDBK ($r=-0,464$; $p=0,008$) ile ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Table 4.3), (Grafik 4.1). Buna karşın serum hepsidin düzeyi ile yaş, boy, kilo, VKİ, lökosit sayısı, ESH, CRP, folat, B12 vitamini, AST, ALT ve albumin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Bkz. Tablo 4.3).

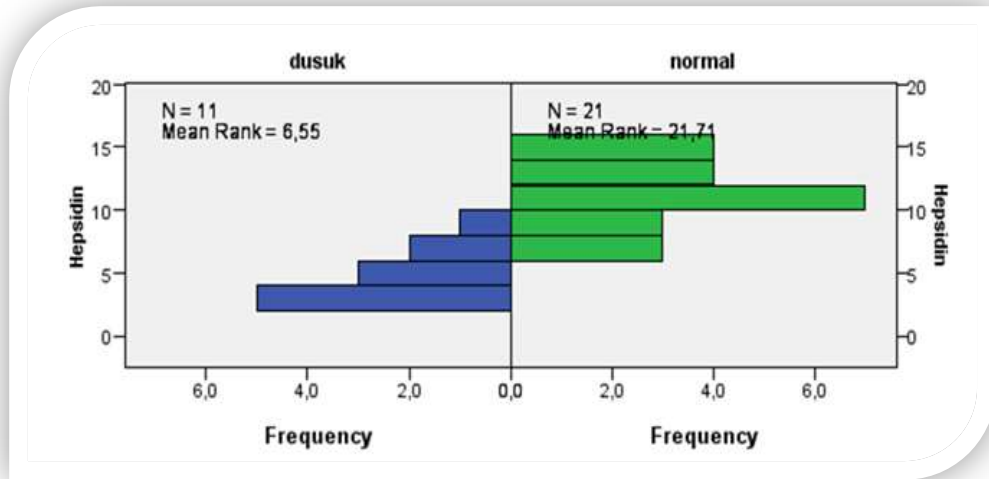
Tablo 4.3 Grup 1’de yer alan ÇH tanılı hastalarda hepsidin ve çalışma değişkenleri arasındaki ilişki, (*Pearson Çarpım Moment Korelasyon analizi).

	GRUP 1	GRUP 2
	r	* p değeri
Yaş (yıl)	-0,011	0,951
Boy (cm)	0,269	0,136
Kilo (kg)	0,202	0,267
VKİ (kg/m ²)	-0,007	0,969
Lökosit (mm ³ /L)	0,001	0,998
ESH (mm/saat)	-0,314	0,08
CRP (mg/L)	0,016	0,930
Hb (gr/Dl)	0,568	0,001
Serum Demir(μ g/dL)	0,574	0,001
TDBK (μ g/dL)	-0,464	0,008
Ferritin (mg/L)	0,843	<0,001
Folat (ng/mL)	-0,066	0,721
Vitamin B12(pg/mL)	0,081	0,661
AST (U/L)	-0,312	0,082
ALT (U/L)	-0,160	0,382
Albumin (g/L)	0,271	0,134



Grafik 4.1 Tüm olgularda ve sadece Grup 1’de hepsidininferritin ile korelasyon analizi.

Serum hepsidin ve ferritin düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacı ile grup 1’de yer alan olgular serum ferritin düzeyi normal olanlar (n=21) (serum ferritin düzeyi için ortanca değer=40,14) ve düşük olanlar (n=11) (serum ferritin düzeyi için ortanca değer=8,24) şeklinde iki gruba ayrıldı. Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılan analizde serum ferritin düzeyi normal olan ve düşük olan hastalar arasında, hepsidin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p < 0,0001$), (Grafik 4.2).



Grafik 4.2 Grup 1’de hepsidin ve ferritin ilişkisi

Hepsidin ve ferritin arasındaki anlamlı ilişkinin, ferritin ile hastalık aktivitesini gösteren Marsh skoru arasında da olup olmadığına bakıldı. Serum ferritin değerleri açısından modifiye Marsh skoru 1 ve 3 (3a,3b,3c) olanlar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Grup 1 hastalarda ferritin değerinin Modifiye Marsh skoru ile karşılaştırılması (*Student's t testi).

	Marsh Skoru 1	Marsh Skoru 3(3a,3b,3c)	*p değeri
	Ortalama ± Std sapma	Ortalama ± Std sapma	
Ferritin	32,5 ± 21,1	28,6 ± 19,9	0,607

Grup 1'de yer alan ve serum ferritin düzeyi normal olan 21 olgunun modifiye Marsh skoruna göre gruplandırılması ile yapılan analizde, serum hepsidin değerleri açısından modifiye Marsh skoru 1 ve 3 (3a,3b,3c) olanlar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,638), (Tablo 4.5).

Benzer şekilde, Grup 1'de yer alan ve serum ferritin düzeyi düşük olan 11 olgunun modifiye Marsh skoruna göre gruplandırılması ile yapılan analizde, serum hepsidin değerleri açısından modifiye Marsh skoru 1 ve 3 (3a,3b,3c) olanlar arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 4.5 Ferritin değeri normal olan Grup 1 hastaların Modifiye Marsh skoruna göre serum hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması (*Mann-Whitney U testi).

	N	Ortalama	Stn.Sapma	Min.	Max.	Z değeri*	P değeri*
Hepsidin Düzeyi	21	11,469	2,48634	7,06	15,15		
Marsh 1	13	11,50					
Skoru 3	8	10,19				-0,471	0,638

Grup 1 ve grup 2'de yer alan olgulardan serum ferritin düzeyi normal olanlarda serum hepsidin düzeyi açısından yapılan karşılaştırmada, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,501), (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Grup 1 ve 2’de yer alan serum ferritin düzeyi normal olan olguların serum hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması (*Mann-Whitney U testi).

	N	Ortalama	Stn.Sapma	Min.	Max.	Z değeri*	P değeri*
Hepsidin Düzeyi	65	12,1265	4,17705	3,72	20,19		
Grup 1	21						
Grup 2	44					-0,673	0,501



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ÇH'da serum hepsidin düzeyinin inflamasyon belirteçleri ve hastalık aktivitesi ile bir ilişkinin olmadığını buna karşın demir parametreleri ve ferritin ile güçlü bir korelasyona sahip olduğunu belirledik.

Literatür bilgileri incelendiğinde, hepsidin ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğunun hepsidin düzeyi ile DEA ve kronik inflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak için yapıldığı gözlenmiştir. Buna karşın ÇH tanısı olanlarda hepsidin ile demir metabolizması ve inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalara ait veriler ise oldukça sınırlıdır.

Hepsidin, çok çeşitli kronik inflamatuvar durumla ilişkili olabilir. Enfeksiyon, otoimmün hastalıklar ve kanser tarafından özellikle IL-6 başta olmak üzere indüklenen pro-inflamatuvar sitokinlerin hepsidin sentezini uyardığı saptanmıştır (10, 167).

Sağlıklı bireylerde serum hepsidin düzeyi ile serum ferritin düzeyinin karşılaştırıldığı çalışmalarda, serum hepsidin ve ferritin düzeyleri arasında doğrudan anlamlı bir ilişkinin olduğu, DEA'sinde hepsidin düzeyinin belirgin şekilde düştüğü, inflamasyonda ise belirgin şekilde yükseldiği bildirilmiştir (166,168).

Serum CRP düzeylerinin yüksek seyrettiği inflamatuvar hastalığı olan ve fazla miktarda IL-6'nın salgılandığı bilinen multipl miyelomlu hastalarda serum hepsidin düzeylerinin uygun olmayan şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (169).

Serum hepsidin düzeyinin inflamasyon ile ilişkisini araştıran çalışmalardan birinde, İBH olan çocuk hastalarda serum hepsidin düzeyinin sağlıklı kontrollere oranla anlamlı derecede düşük olduğu ve İBH olan çocuklarda serum hepsidin düzeyinin yalnızca serum ferritin düzeyi ile anlamlı derecede korelasyon gösterdiği saptanmıştır (170).

Yakın zamanda yapılan diğer birkaç çalışmada, İBH hastalarında hepsidin ve prohepsidin düzeyleri ele alınmıştır. Oustamanolakis, İBH hastalarında hepsidin düzeyinin anlamlı oranda arttığını buna karşın prohepsidin düzeyinin ise azaldığını göstermiştir (13). Ülseratif kolitli hastalarda yapılan çok değişkenli bir analizde hepsidin, yalnızca ferritin ve hastalık aktivitesi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuşken, anemi ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir. Ayrıca İBH olanlarda

sağlıklı kontrollere kıyasla demir eksikliği varlığından bağımsız olarak serum hepsidin düzeylerinin düşük olduğu, prohepsidin düzeyinin ise çalışma değişkenlerinin hiçbirisi ile anlamlı bir ilişki göstermediği saptanmıştır (171).

Prohepsidin ile ilgili çok değişkenli analizlerde, kronik inflamasyon anemisi ve DEA'nin ayırıcı tanısında hepsidin ve prohepsidin yetersiz kaldığı belirtilmiştir (172).

Biz çalışmamızda, inflamasyon belirteçlerinden birisi olan ESH ile hepsidin arasında anlamlı bir ilişki olduğunu buna karşın CRP ve modifiye Marsh skoru ile ilgili olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını saptadık. Nemeth ve arkadaşlarının (11) yapmış olduğu çalışmanın aksine çalışmamızda inflamasyonla hepsidin arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Bunun nedeni çalışmamızda hastaların ve kontrol grubunun inflamatuvar markerlarının birbirine yakın ve genellikle normal aralıkta olması ve ayrıca IL-6 gibi diğer inflamasyon parametrelerine bakılmaması olabilir. Bu çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir.

Basseri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kronik hastalık anemisi olan Crohn hastalarında serum hepsidin ve IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu, hepsidin ve IL-6 düzeylerinin Hb değeri ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (173).

Çalışmamızda ÇH tanısı olan grup 1'deki olguların serum hepsidin düzeyi $9,2 \pm 3,8$ ng/mL iken, grup 2'deki olgularınki ise $12,4 \pm 4,7$ ng/mL idi ve serum hepsidin düzeyi ÇH olan olgularda anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,003$).

Çalışmamızda grup 1 ve 2'de yer alan tüm olgularda hepsidin ile Hb, demir, ferritin, albumin ile pozitif yönde, TDBK ve ESH ile ise negatif yönde korelasyon saptanmışken, sadece ÇH olan Grup 1'deki olguları kapsayan analizde hepsidin ile Hb, demir, ferritin ile pozitif yönde, TDBK ile ise negatif yönde korelasyon olduğunu saptadık. Ayrıca serum hepsidin düzeyi ve cinsiyet arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Mecklenburg ve ark.'nın İBH tanısı olan hastalarla sağlıklı kontrolleri, ferritin ve hepsidin açısından karşılaştırdıkları bir çalışmada, ferritin düzeyi ($<30\mu\text{g/L}$) düşük olan hastaların hepsidin düzeyinin, ferritin düzeyi ($>30\mu\text{g/L}$) normal olan hasta ve sağlıklı kontrollere oranla belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada hepsidin ile inflamasyon belirteçleri, yaş ve cinsiyet arasında ise anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (174).

Bizim çalışmamızda ise grup 1 ve grup 2’de yer alan olguların ferritin düzeyi normal referans aralıkta (30µg/L-150µg/L) olan ve ferritin düzeyi (<30µg/L) düşük olanlar şeklinde yapılan karşılaştırmasında, ferritin düzeyi düşük grupta hepsidin düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu saptandı (p<0,0001). Benzer şekilde sadece grup 1’deki olgular için yapılan bu analizde, ferritin düzeyi düşük olan (Ortanca değer=8,24) Çölyak hastalarında hepsidin düzeyinin belirgin olarak düşük olduğu belirlendi.

Önceki çalışmalarda serum hepsidin düzeyi ile serum ferritin düzeyi arasında güçlü bir korelasyon olduğu bildirildiği için biz de çalışmamızda, serum ferritin düzeyi normal olan grup 1 ve 2’deki olguları serum hepsidin düzeyi açısından karşılaştırdık ve iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığını gördük.

Crohn hastalığı tanısı olan 19 pediatrik hasta ile yapılan bir çalışmada, gece boyu açlığı takiben oral demir sülfat (1 mg/kg) uygulamasının öncesinde ve sonrasında serum demir, Hb, serum inflamasyon belirteçleri ve idrar hepsidin düzeyleri ölçülmüş. Aktif hastalığı olan hastalarda, CRP, IL-6 ve idrar hepsidin düzeyleri, aktif hastalığı olmayanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmış. Ek olarak, bozulmuş intestinal demir emiliminin hastalık aktivitesi ve inflamasyon belirteçleri ile korelasyon gösterdiği ve inflamatuvar etkilerin işlevsel sonuçları olduğu öne sürülmüştür (175).

Bu nedenle endojen hepsidin üretiminin bloke edilmesinin, kronik hastalık anemisi için etkili bir tedavi yöntemi olabileceği savunulmuştur (176).

Önceki çalışmalarda hepsidin düzeyinin bu kadar farklı ve çelişkili olmasının nedeni, hepsidin regülasyonunda görev alan karmaşık patofizyolojik mekanizmalar ve hepsidin düzeyinin birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermesi ile açıklanabilir.

Çölyak hastalarında histolojik bulguların derecesinin tanımlanmasında Marsh-Oberhuber kullanılır (125).

Bu sınıflamanın hastalık aktivitesini zaman içinde gözlemlemek için en sensitif ve doğru yöntem olduğu belirtilmiştir (126).

Ancak tedavi etkinliği ve remisyonun rutin izlenmesi için uygun değildir (177).

Literatürbilgileri tarandığında, erişkin Çölyak hastalarında hepsidin düzeyi ile hastalık aktivitesini gözlemlemek için kullanılan Marsh skoru arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmadı.

Çalışmamızda Çölyak hastalarında serum hepsidin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi modifiye Marsh skoru ile belirlemeye çalıştık. Serum ferritin düzeyi normal olan Çölyak hastalarında, serum hepsidin düzeyi ile Marsh skoru arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptadık.

Benzer şekilde serum ferritin düzeyi düşük olan Çölyak hastalarında da Marsh skoru açısından yapılan analizde, hepsidin ve hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir korelasyon bulamadık.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada elde ettiğimiz veriler bize, anemisi olan, demir depolarının azaldığı, ferritini düşük Çölyak hastalarında, hastalık aktivitesinden bağımsız olarak serum hepsidin düzeyinin belirgin şekilde düştüğünü gösterdi.

Modifiye Marsh skoru temel alınarak yaptığımız analizin sonucunda, Çölyak hastalarında hepsidin regülasyonunun temel olarak intestinal inflamasyon ve hasar ile etkilenmediği, bu regülasyonda daha ön planda demir depo seviyelerinin rol oynadığı, serum hepsidin düzeyi ve hastalık aktivitesi arasında bir ilişkinin olmadığı kanılarına varıldı.

Bununla birlikte çalışmamızda ve benzer şekilde birçok çalışmada ortaya çıkan, hepsidin demir metabolizmasıyla olan ve yine çalışmamızdan farklı olarak diğer birçok çalışmada gösterilmiş inflamasyonla olanyakın ilişkisi, kronik hastalık anemisi tedavisine ışık tutabilir ve üzerinde durulması gereken önemli bir konudur. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: B.C. Decker, 2004: 932-43.
2. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: Time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185–1194.
3. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, et al. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 14.
4. Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, et al. Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevalansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Kuşadası. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14.
5. Anand BS, Callender ST, Warmer GT. Absorption of inorganic and haemoglobin iron in coeliac disease. *Br J Haematol* 1977;37:409–414.
6. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:940–59.
7. Hin H, Bird G, Fisher P, et al. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999; 318:164–7.
8. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P et al. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci* 1998;43:673–8.
9. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276:7811–9.
10. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110:1037–44.
11. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101:2461-3.

12. Jayantha A, Sangwaiya A, Bhatkal B, Geoghegan F, Busbridge M. Hecpidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homoeostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(4):425–9.
13. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Malliaraki N, Sfiridaki A, Kouroumalis EA. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:262–8.
14. Michels K, Elizabeta Nemeth E, Ganz T, Mehrad B. *PLoS Pathog* 2015;11(8): e1004998.
15. Alaedini A, Green P.H. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Annals of Internal Medicine* 2005;142:289-298.
16. Robins, G., Howdle, P.D. Advances in celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2005;21:152-161.
17. Fasano A, Troncone R, Branski D,. *Frontiers in Celiac Disease. Pediatr Adolesc Med. Basel, Karger, 2008;1–11.*
18. Paveley, W.F. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *British Medical Journal* 1998;297: 1646–1649.18.
19. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42:34.
20. Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989; 298:527.
21. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of GheeHerter. *Ned Tijdschr Geneesk* 1941; 85:1715.
22. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42:34.
23. Van De Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953; 42:223.
24. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 1954;(2):1318.

25. Marsh, M.N. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;(102): 330-354.
26. Dieterich, W., Ehnis, T., Bauer, M., Donner, P., Volta, U., Riecken, E.O. ve diğeri. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine* 1997;(3): 797-801.
27. Molberg, O., McAdam, S.N., Korner, R., Quarsten, H., Kristiansen, C., Madsen, L. ve diğeri. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nature Medicine* 1998;(4):713-717.
28. Ascher H, Kristiansson B. Childhood coeliac disease in Sweden. *Lancet* 1994; 344:340.
29. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1538.
30. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18:6036.
31. Gursoy, S., Guven, K., Simsek, T., Yurci, A., Torun, E., Koc, N. ve diğeri. The Prevalence of Unrecognized Adult Celiac Disease in Central Anatolia. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2005;39 (6), 508-511.
32. Yenice, N., Gümrah, M., Kozan, A. Asemptomatik bireylerde gluten sensitif enteropati seroprevalansı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2005; 4 (2), 94-96.
33. Patel D, Kalkat P, Baisch D, Zipser R. Celiac disease in the elderly. *Gerontology* 2005; 51:213.
34. Farrell RJ, Kelly CP, Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346:180-8.
35. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatric Gastroenterology* 1999.
36. Di Sabatino A., Corazza G.R. Coeliac disease. *The Lancet*, 2009;373(9673), 1480–1493.
37. Kalayci, A.G., Kanber, Y., Birinci, A., Yildiz, L., Albayrak, D. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Pædiatrica*, 2005 ; 94 (6), 678-681.

38. Kagnoff MF. Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic, and immunologic components. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:405.
39. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:234.
40. Petronzelli F, Bonamico M, Ferrante P, et al. Genetic contribution of the HLA region to the familial clustering of coeliac disease. *Ann Hum Genet* 1997; 61:307.
41. Greco L, Corazza G, Babron MC, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998; 62:669.
42. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:695.
43. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:315.
44. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med* 2014; 371:42.
45. Romanos J, van Diemen CC, Nolte IM, et al. Analysis of HLA and non-HLA alleles can identify individuals at high risk for celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137:834.
46. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet* 2008; 40:395).
47. Hagopian WA, Erlich H, Lernmark A, et al. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY): genetic criteria and international diabetes risk screening of 421 000 infants. *Pediatr Diabetes* 2011;12:733-743.
48. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2001; 120:636-51.
49. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.

50. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-54.46.
51. Dickson, B.C., Streutker, C.J., Chetty, R. Coeliac disease: an update for pathologists. *Journal of Clinical Pathology*, 2006;59 (10), 1008-1016.
52. Shan, L., Molberg, Ø., Parrot, I., Hausch, F., Filiz, F., Gray, G.M. ve diğerleri. Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. *Science*, 2002;297 (5590), 2275-2279.
53. Qiao, S.W., Sollid, L.M., Blumberg, R.S. Antigen presentation in celiac disease. *Current Opinion Immunology*, 2009;21 (1), 111-117.
54. Schuppan, D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology*, 2000;119 (1), 234-242.
55. Piper, J.L., Gray, G.M., Khosla, C. High Selectivity of Human Tissue Transglutaminase for Immunoactive Gliadin Peptides: Implications for Celiac Sprue. *Biochemistry*, 2001;41 (1), 386-393.
56. Halttunen, T., Mäki, M. Serum immunoglobulin a from patients with celiac disease inhibits human T84 intestinal crypt epithelial cell differentiation. *Gastroenterology* 1999; 116 (3), 566-572.
57. Nurminen, S., Kivelä, L., Taavela et al . Factors associated with growth disturbance at celiac disease diagnosis in children: A retrospective cohort study. *BMC Gastroenterology* 2015;15:125.
58. Dahele, A., Ghosh, S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 2001;96.
59. Green, P.H.R., Jabri, B. Coeliac disease. *The Lancet*, 2003;362 (9381), 383- 391.
60. Kalayci A, Kansu A, Girgin N, Kucuk O, Aras G. Bone mineral density and importance of a gluten-free diet in patients with celiac disease in childhood. *Pediatrics* 2001;108:e89.
61. Jamma S, Rubio-Tapia A, Kelly CP, et al. Celiac crisis is a rare but serious complication of celiac disease in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:587.
62. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999;94:691-6.

63. West J, Logan RF, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:59.
64. Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35:1215.
65. Catassi C, Fabiani E, Räsäsch IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:29.
66. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003; 60:1581.
67. Ludvigsson JF, Reutfors J, Osby U, et al. Coeliac disease and risk of mood disorders--a general population-based cohort study. *J Affect Disord* 2007; 99:117.
68. Mahadev, S., Laszkowska, M., Sundström, J., et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia—A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterology*, 2018; 155(2), 374–382.e1.
69. Caruso, R., Pallone, F., Stasi, E., Romeo, S., & Monteleone, G. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Annals of Medicine*, 2013;45(8), 522–531.
70. Mant MJ, Bain VG, Maguire CG, et al. Prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:451.
71. Murray JA, McLachlan S, Adams PC, et al. Association between celiac disease and iron deficiency in Caucasians, but not non-Caucasians. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:808.
72. Tumer L, Hasanoglu H, Aybay C. Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-statured children with no gastrointestinal symptoms. *Pediatr Int* ,2001;43:71-3.
73. Fickling WE, McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J* 2001; 77:33.
74. Schmitz F, Herzig KH, Stüber E, et al. On the pathogenesis and clinical course of mesenteric lymph node cavitation and hyposplenism in coeliac disease. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17:192.

75. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960; 38:28.
76. Zanini B, Caselani F, Magni A, et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:253.
77. Gopal P, McKenna BJ. The collagenous gastroenteritides: similarities and differences. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:1485.
78. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128: 68-73.
79. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. Clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child* 2006; 91: 969-971.
80. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: An evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-651.
81. Troncone R, Greco L, Mayer M, et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:10.
82. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP, et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut* 2007; 56:1379.
83. Aggarwal, S., Lebowitz, B., & Green, P. H. R. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2011; 5(1), 37–47.
84. Ivor H., Martha D., Gregory L., 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*. 2005; 40(1):1-19.
85. Book L, Zane JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:377.
86. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, et al. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:983).
87. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002; 50:624.

88. Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJ, et al. Celiac disease: working group report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(2):78-88.
89. Paerregaard A, Vilien M, Krasilnikoff PA, Gudmand-Hoyer E. Supposed coeliac disease during childhood and its presentation 14-38 years later. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:65-70.
90. Stenhammar L. Transient gastro-intestinal disorders during infancy and early childhood: a follow-up study with special reference to coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:383-7.
91. Sanderson MC, Davis LR, Mowat AP. Failure of laboratory and radiological studies to predict jejunal mucosal atrophy. *Arch Dis Child* 1975;50:526-31.
92. When is a coeliac a coeliac? Report of a working group of the United European Gastroenterology Week in Amsterdam, 2001. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1123-8.
93. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. *NIH Consens State Sci Statements*. 2004;21(1):1-23.
94. Kagnoff, M. F.. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology*, 2006; 131(6), 1977-1980.
95. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131(6):1981-2002.
96. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2520-2524.
97. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-676.
98. Casella S, Zanini B, Lanzarotto F, et al. Celiac disease in elderly adults: clinical, serological, and histological characteristics and the effect of a gluten-free diet. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:1064.
99. Crowe SE. In the clinic. Celiac disease. *Ann Intern Med*. 2011;154(9): ITC5-1-ITC5-15.

100. Giersiepen, K., Lelgemann, M., Stuhldreher, N., Ronfani, L., Husby, S., Koletzko, S. ve diğerleri. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *Journal Of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2012 ; 54 (2), 229-241.
101. Reddick BK, Crowell K, Fu B. Clinical inquiries: What blood tests help diagnose celiac disease? *J Fam Pract.* 2006;55(12):1088,1090,1093.
102. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Celiac Disease 2004. Available at: <http://consensus.nih.gov/> (Accessed on October 25, 2004)
103. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(1):73–81.
104. Husby, S., Koletzko, S., Korponay-Szabó, I.R., Mearin, M.L., Phillips, A., Shamir, R. ve diğerleri. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal Of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2012 ;54 (1), 136-160.
105. Sugai, E., Nachman, F., Vázquez, H., ve arkadaşları . Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Digestive and Liver Disease*, 2010 ;42(5), 352–358. Ve 118,119.
106. Mäki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:231.
107. Unsworth DJ, Brown DL. Serological screening suggests that adult coeliac disease is underdiagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12%. *Gut* 1994; 35:61.
108. Kárpáti S, Meurer M, Stolz W, et al. Ultrastructural binding sites of endomysium antibodies from sera of patients with dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Gut* 1992; 33:191.
109. Valeski JE, Kumar V, Beutner EH, et al. Immunology of celiac disease: tissue and species specificity of endomysial and reticulín antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 93:1.

110. Grodzinsky E, Hed J, Skogh T. IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy* 1994; 49:593.
111. Kumar V, Lerner A, Valeski JE, et al. Endomysial antibodies in the diagnosis of celiac disease and the effect of gluten on antibody titers. *Immunol Invest* 1989; 18:533.
112. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, et al. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:314.
113. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:1322.
114. Corrao G, Corazza GR, Andreani ML, et al. Serological screening of coeliac disease: choosing the optimal procedure according to various prevalence values. *Gut* 1994; 35:771.
115. Mäki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:231.
116. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1112.
117. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. Celiac disease. Summary, evidence report/technology assessment No 104 (Prepared by the University of Ottawa Evidence-based Practice Center, under Contract, No. 290-02-0021), AHRQ publication No 04-E)29-1, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD 2004.
118. Grodzinsky E, Franzen L, Hed J, Ström M. High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies. *Ann Allergy* 1992; 69:66.
119. Uibo O, Uibo R, Kleimola V, et al. Serum IgA anti-gliadin antibodies in an adult population sample. High prevalence without celiac disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38:2034.
120. Hvatum M, Scott H, Brandtzaeg P. Serum IgG subclass antibodies to a variety of food antigens in patients with coeliac disease. *Gut* 1992; 33:632.

121. Taylan K., Bulent S., Is enteroscopy necessary for diagnosis of celiac disease? *World J Gastroenterol.* 2012; 18(31): 4095-4101.
122. Cammarota G, Martino A, Pirozzi GA, et al. Direct visualization of intestinal villi by high-resolution magnifying upper endoscopy: a validation study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:732.
123. Lo A, Guelrud M, Essenfled H, Bonis P. Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:377.
124. Schuppan D., Zimmer K.-P.(2013). The Diagnosis and Treatment of Celiac Disease. *DeutschesAerzteblatt*[Online].<https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/150767/The-diagnosis-and-treatment-of-celiac-disease>.
125. Cummins AG, Alexander BG, Chung A, et al. Morphometric evaluation of duodenal biopsies in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:145.
126. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1412.
127. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:177.
128. Garcia-Manzanares, A., Lucendo, A.J. (2011) Nutritional and dietary aspects of celiac disease. *Nutrition Clinical Practise*, 26 (2), 163-173.
129. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kemppainen TA, et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 1995; 333:1033.
130. Thompson T., Oats and the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc.* 2003; 103(3):376-9.
131. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, Dubois S, Vavasour E, Rashid M, Switzer C, Godefroy SB. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. *Adv Food Nutr Res.* 2009; 57:235-85.
132. Kaukinen K, Collin P, Huhtala H, Mäki M. Long-term consumption of oats in adult celiac disease patients. *Nutrients.* 2013; 5(11):4380-9.
133. Lundin KE, Nilsen EM, Scott HG, Løberg EM, Gjøen A, Bratlie J, Skar V, Mendez E, Løvik A, Kett K. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut.* 2003; 52(11):1649-52.

134. Tuire I, Marja-Leena L, Teea S, Katri H, Jukka P, Päivi S, Heini H, Markku M, Pekka C, Katri K. Persistent duodenal intraepithelial lymphocytosis despite a long-term strict gluten-free diet in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1563-9.
135. Cooper SE, Kennedy NP, Mohamed BM, et al. Immunological indicators of coeliac disease activity are not altered by long-term oats challenge. *Clin Exp Immunol* 2013; 171:313.
136. Hall NJ, Rubin G, Charnock A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:315.
137. Shaker JL, Brickner RC, Findling JW, et al. Hypocalcemia and skeletal disease as presenting features of celiac disease. *Arch Intern Med* 1997; 157:1013.
138. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. *Gastroenterology* 1999; 117:297.
139. Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:753.
140. Pink IJ, Creamer B. Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. *Lancet* 1967;1(7485):300-4.
141. MacDonald WC, Brandborg LL, Flick AL, et al. Studies of Celiac Sprue. IV. The Response of the whole length of the small bowel to a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1964; 47:573.
142. Herman ML, Rubio-Tapia A, Lahr BD, et al. Patients with celiac disease are not followed up adequately. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:893.
143. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991; 66:941.
144. Ryan, B. M., & Kelleher,. Refractory celiac disease. *Gastroenterology*,2000; 119(1), 243-251.
145. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2016.

- 146.Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997; 112:1830.
- 147.Green PH, Yang J, Cheng J, et al. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1210.
- 148.O'Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. Management of patients with non-responsive coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:671–80.
- 149.David H Dewar, Suzanne C Donnelly, ve arkadaşları. Celiac disease: Management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet *World J Gastroenterol.*, 2012; 18(12): 1348-1356.
- 150.Kelly CP, Green PH, Murray JA, et al. Larazotide acetate in patients with coeliac disease undergoing a gluten challenge: a randomised placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:252.
- 151.Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, et al. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:717.
- 152.Fry L. Dermatitis herpetiformis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:371.
- 153.Maurino E, Niveloni S, Chernavsky A, Pedreira S, Mazure R, Vazquez H, Reyes H. et al. Azathioprine in refractory sprue: results from a prospective, open-label study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2595–2602.
- 154.Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Therapy with budesonide in patients with refractory sprue. *Digestion.* 2006;73(1):60–68.
- 155.Drakesmith H, Prentice AM. Hepsidin and the iron-infection axis. *Science* 2012; 338:768.
- 156.Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806–10.
- 157.Pandur E, Nagy J, Poor VS, Sarnyai A, Huszar A, Miseta A, et al. Alpha-1 antitrypsin binds preprohepsidin intracellularly and prohepsidin in the serum. *FEBS J* 2009;276:2012–21.
- 158.Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, WardDM, et al. Hepsidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306: 2090–3.

159. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007; 13:1096.
160. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood* 2011; 117:e218.
161. Traglia M, Girelli D, Biino G, et al. Association of HFE and TMPRSS6 genetic variants with iron and erythrocyte parameters is only in part dependent on serum hepcidin concentrations. *J Med Genet* 2011; 48:629.
162. Ganz T, Olbina G, Girelli D, et al. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008; 112:4292.
163. Girelli D, Pasino M, Goodnough JB, et al. Reduced serum hepcidin levels in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 51:845.
164. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, et al. Hepcidin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology* 2002; 123:835.
165. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, et al. Hepcidin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood* 2005; 105:1803.
166. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005; 106:3710.
167. Girelli D, Pasino M, Goodnough JB, et al. Reduced serum hepcidin levels in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 51:845.
168. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783–8.AQ2
169. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005;106:1864–6.
170. Paulina K, Agnieszka M, Elżbieta P, Serum Hepcidin in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2017; 23(12), 2165–2171.
171. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:682–93.

172. Nagy J, Lakner L, Poor VS, Pandur E, Mozsik G, Miseta A et al. Serum prohepcidin levels in chronic inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2010;4:649–53.
173. Basseri RJ, Nemeth E, Vassilaki ME, et al. Hepsidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7: e286–e291.
174. Mecklenburg I, Reznik D, Fasler-Kan E, Drewe J, Beglinger C, Hruz P. Serum hepcidin concentrations correlate with ferritin in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(11):1392-7.156
175. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, Zholudev A, Saunders AC, Correia CE et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1101–6.
176. Theurl I, Schroll A, Sonnweber T, Nairz M, Theurl M, Willenbacher W et al. Pharmacologic inhibition of hepcidin expression reverses anemia of chronic inflammation in rats. *Blood* 2011;118:4977–84.
177. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002;118:459–63.