



T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ VE HEPATOLOJİ BİLİM DALI

YENİ TANI KONULAN ÇÖLYAK HASTALARINDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
HEPSİDİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. MUSTAFA ÇELİK

DR. GÜLŞAH EFECİK

DENİZLİ-2016



**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ VE HEPATOLOJİ BİLİM DALI**

**YENİ TANI KONULAN ÇÖLYAK HASTALARINDA
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
HEPSİDİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
(UZMANLIK TEZİ)**

TEZ DANIŞMANI: YRD. DOÇ. DR. MUSTAFA ÇELİK

DR. GÜLŞAH EFECİK

DENİZLİ-2016

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 09.11.2015 tarih ve 2015TIPF0030 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2016

ONAY SAYFASI

YRD. DOÇ. DR. MUSTAFA ÇELİK danışmanlığında Dr. Gülşah EFECİK tarafından yapılan "YENİ TANI KONULAN ÇÖLYAK HASTALARINDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI HEPSİDİN DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" başlıklı tez çalışması tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda "TIPTA UZMANLIK TEZİ" olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak. Hastanesi
İç Hastalıkları A.B.D.
Gastroenteroloji Kliniği
Yrd. Doç. Dr. MUSTAFA ÇELİK
İht. Tes. No: 115109

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. A. Hayr Karaman

ÜYE
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI
Yard. Doç. Dr. Şenay TOPSAKAL
Dip. No: 8867 Tes. No: 94737
Endokrinoloji Bilim Dalı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

01.12.2016

Pamukkale Üniversitesi

Doç. Dr. Şehika Pınar AKYER
Tıp Fakültesi Dekanı
Dekan a.
Dekan Yardımcısı

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet Nadir Yönetçi olmak üzere tüm öğretim üyesi hocalarıma, gerek bu tezin yazılmasında gerek eğitimimin her safhasında rehberlik yapan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mustafa Çelik'e ve Prof. Dr. Mustafa Yılmaz'a teşekkürü borç bilirim.

Bu zorlu süreçte en büyük destekçim olan başta Dr. Feride Marim ve Dr. Taliha Güçlü Kantar olmak üzere PAÜ Tıp Fakültesi asistanlarına yardımlarından ve anlayışlarından dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde emekleri büyük olan anneme, babama ve sevgili kardeşlerime de teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
ÖZET	X
SUMMARY	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI	2
2.1.1. Tanımı	2
2.1.2. Tarihçesi	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Patogenez	4
2.1.4.1. Genetik faktörler	5
2.1.4.2. Çevresel faktörler	6
2.1.4.3. Serum otoantikörleri	6
2.1.4.4. Gliadin reaktif T hücreleri	7
2.1.4.5. Doğal immünite	7

2.1.4.6. Otoantikolar ve intraepitelyal lenfositler	7
2.1.4.7. Gliadin reseptörü	7
2.1.5. Klinik	8
2.1.5.1. Klasik Çölyak Hastalığı	9
2.1.5.2. Atipik Çölyak Hastalığı	9
2.1.5.3. Sessiz Çölyak Hastalığı	9
2.1.5.4. Latent Çölyak Hastalığı	9
2.1.6. Tarama	11
2.1.7. Tanı	12
2.1.7.1. Serolojik Değerlendirme	13
2.1.7.2. Glutensiz Diyet	15
2.1.7.3. İnce Bağırsak Biyopsisi	16
2.1.8. Tedavi	18
3.HEPSİDİN	22
4.MATERYAL VE METOD	23
4.1. Materyallerin Toplanması	23
4.2. Hepsidin düzeyi Ölçümü	23
4.3. İstatistiksel Analiz	25
5.BULGULAR	25
5.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri	25
6. TARTIŞMA	33
KAYNAKLAR	37

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

CRP: C reaktif protein

WBC: Beyaz hücre sayısı

IL-6: İnterlökin-6

İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

IgA EMA: Anti-endomisyum IgA

IgA tTG : Anti-doku transglutaminaz IgA

IgG Ttg: Anti-doku transglutaminaz IgG

IgA DPG: IgA deamine gliadin peptid

IgG DPG: IgG deamine gliadin peptid

ÇH: Çölyak Hastalığı

IgA: İmmünglobulin A

EMA: Endomisyum antikor

DM: Diyabetes Mellitus

HLA: Human Lökosit Antijen

IgG: İmmünglobulin G

IL-10: İnterlökin 10

LEAP-1: Karaciğerden eksprese edilen Antimikrobiyal Peptid

HAMP: Hepsidin Antimikrobiyal Peptid

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. İntestinal Villöz Atrofi Yapan Nedenler	16
Tablo 2. Tedavi Öncesi Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Parametrelerinin Karşılaştırılması	27
Tablo 3. Tüm vakalarda Verilerin Spearman's Rho Test Kullanılarak Yapılan Korelasyon Analizi.....	28
Tablo 4. Hasta Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Parametrelerin Karşılaştırılması.....	29
Tablo 5. Tüm vakalarda Verilerin Spearman's Rho Test Kullanılarak Yapılan Korelasyon Analizi	29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Patogenez.....	5
Şekil 2. Çölyak hastalığında "buz dağı modeli"	8
Şekil 3. Antikorların Tanı Koyma Doğruluğu	15
Şekil 4. Çölyak Hastalığında Histoloji	17
Şekil 5. Çölyak Hastalığında İntestinal Lezyonlar	17
Şekil 6. Marsh-Oberhuber ve Corazza sınıflandırmaları	17
Şekil 7. Tüm vakalarda Hepsidinin Sedimentasyon, WBC, Ferritin, CRP ve hemoglobin ile korelasyon analizi.....	28
Şekil 8. Hasta grubunda Hepsidinin Sedimentasyon, WBC, Ferritin, CRP ve hemoglobin ile korelasyon analizi	30
Şekil 9. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Hepsidin Düzeyi Karşılaştırması	32
Şekil 10. Hepsidinin Sensitivite ve Spesifitesinin ROC Eğrisindeki Görünümü	32

ÖZET

GİRİŞ: Bu çalışmada hepsidin ile inflamasyon markerları ve anemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca hepsidinin Çölyak Hastalığının takibinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı bir marker olarak kullanılıp kullanılmayacağını göstermeyi planladık. Hastaların rutin takiplerinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde hepsidin düzeylerinin takibinin faydalı olabileceğinin düşünüyoruz.

MATERYAL VE METOD: Çalışmaya yeni tanı konulan 40 Çölyak hastası ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 80 kişi dahil edildi. Gruplar yaş, cinsiyet, lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin, boy, kilo ve hepsidin değerleri açısından karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan tüm vakalarda ve hasta grupta hepsidin ile yaş, cinsiyet, lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin, boy ve kilo arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik korelasyon analizi yapıldı. Hasta grupta tedavi öncesi ve sonrası saptanan hepsidin, lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin ve kilo değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tedavinin klinik yararını değerlendirmek ve tedavi takibinde kullanılmak üzere hepsidin düzeyi için cut-off değeri belirlendi.

BULGULAR: Hasta grupta hepsidin ve sedimentasyon düzeyi, kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Hasta grupta ferritin ve hemoglobin değerleri kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ($p<0.001$). Çalışmaya alınan tüm vakalarda ve hasta grubunda hepsidin ile diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grupta, sedimentasyon, CRP, WBC ve hepsidin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş saptandı ($p<0.01$). Ayrıca hasta takibinde kullanılmak üzere hepsidin için alınacak cut off değeri 190,78050 pg/mL (sensitivite %80 ve spesifite %62,5) olarak saptandı.

TARTIŞMA: Hasta grupta, kontrol grubuna göre demir, ferritin, hemoglobin düzeylerinin daha düşük saptanması ve sedimentasyon, hepsidin düzeyinin daha yüksek saptanması Çölyak Hastalığı'nda hepsidin düzeylerinin demir metabolizmasından çok inflamasyondan etkilendiğini düşündürdü. Glutensiz diyetle birlikte azalan inflamasyon sonrası değerlendirilen hepsidin düzeylerinde belirgin azalma saptanması bize hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmede hepsidinin

önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Hastaların takibinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde saptadığımız cut-off değeri kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak Hastalığı, ferritin, hepsidin, inflamasyon



SUMMARY

INTRODUCTION: In this study, we aimed to evaluate the relationship between hepcidin with inflammation markers and anemia. We also planned to show whether hepcidin can be used as a marker to follow Celiac Disease and to evaluate treatment efficacy. We suggest that follow-up of hepcidin levels may be useful in the routine follow-up of patients and in evaluating response to treatment.

MATERIALS AND METHODS: A total of 80 patients including 40 Celiac patients and 40 healthy controls were included in the study. The groups were compared in terms of age, gender, leukocyte, CRP, sedimentation, hemoglobin, iron, ferritin, height, weight and hepcidin values. Correlation analysis was performed to evaluate the relationship between hepcidin and age, gender, leukocyte, CRP, sedimentation, hemoglobin, iron, ferritin, height and weight in all cases and patient groups studied. Hepcidin, leukocyte, CRP, sedimentation, hemoglobin, iron, ferritin and weight values were compared statistically before and after treatment in the patient group. The cut-off value for hepcidin level was determined to evaluate the clinical benefit of treatment and to be used for following treatment.

RESULTS: The hepcidin and sedimentation levels in the patient group were higher than the control group ($p < 0.001$). Ferritin and hemoglobin values were lower in the patient group than in the control group ($p < 0.001$). No significant correlation was found between hepcidin and other parameters in all the cases studied and in the patient group ($p > 0.05$). There was a statistically significant decrease in sedimentation, CRP, WBC and hepcidin values in the patient group ($p < 0.01$). In addition, the cut-off value of hepcidine was 190,78050 pg / mL (sensitivity 80% and specificity 62,5%) for follow-up treatment.

DISCUSSION: Compared to the control group, in the patient group lower levels of iron, ferritin, and hemoglobin levels and higher levels of sedimentation and hepcidin suggest that hepcidin levels in Celiac Disease are highly affected by inflammation, inflammation was found more effective than iron metabolism. The marked decrease in the levels of hepcidin that measured after declining inflammation with gluten-free diet suggests that hepcidin can be used as an important marker in evaluating the

response of patients to treatment. The cut-off value we identify in follow-up of patients and in the evaluation of treatment response can be used.



Keywords: Celiac Disease, hepcidin, ferritin, inflammation



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak Hastalığı (ÇH, gluten enteropatisi) genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı kalıcı intolerans olarak gelişen proksimal ince barsak hastalığıdır (1). Glutene maruziyet sonrası ince bağırsak mukozasında karakteristik histolojik anormallikler ortaya çıkar. Bunlar arasında intraepitelyal lenfositoz, lamina propriada lenfoplazmositik infiltrasyon ve değişen derecelerde villöz atrofi vardır (2). Tarama çalışmaları ile Çölyak Hastalığı sıklığı tüm dünyada giderek artan bir eğri çizmektedir. Avrupa kökenli toplumlarda 1/85 - 1/300 (ortalama 1/100) arasında bildirilirken ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda çocuklarda %1 civarında, erişkinlerde ve sağlıklı kan vericilerinde %0,8-1,3 arasında saptanmıştır (3,4).

Çölyak Hastalığı olan bireylerin demir eksikliği gelişimine bir yatkınlığı vardır. Bunun nedeni olarak da Çölyak hastalarında mukozal hasarın baskın olarak duodenumda görülmesi ve duodenumun maksimum demir emilimi sağlayan bölge olması gösterilmektedir (5). Demir eksikliği anemisi, Çölyak Hastalığının en yaygın başvuru nedenlerinden birisidir (6). Anemi ile veya anemi olmadan demir eksikliği, tipik olarak oral demir desteğine refrakter, Çölyak Hastalığının bir bulgusu olabilir (7).

Hepsidin son zamanlarda keşfedilmiş düşük moleküler ağırlıklı hepatik peptiddir ve demir metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Demir, esansiyel bir elementtir ve normal hücre fonksiyonları ve sağlık açısından doğru bir dengede olması gerekmektedir (8). Yeni keşfedilen bu peptid; inflamasyon, demir depoları (9), hipoksi ve anemiden (10) etkilenmektedir. Hepsidin demir homestazının primer düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir ve üretimi kemik iliğinin eritropoetik aktivitesi, vücut demir depoları ve inflamasyon varlığından etkilenmektedir. Ayrıca bir tip 2 akut faz proteindir (11).

Çölyak Hastalığı ve Crohn Hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıkları; inflamatuvar ve sitotoksik mekanizmaların etkileşimi ile karakterizedir. IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler inflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte, hepsidin düzeylerinin inflamatuvar bağırsak hastalıklarında ölçümü ile ilgili çelişkili sonuçlar ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan bireylerde serum hepsidin düzeyleri, hepsidin intestinal inflamasyondaki rolünü göstermektedir (12).

Hepsidin, Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı olan bireylerde anlamlı olarak artış göstermektedir (144). Buna bağlı olarak, hepsidin hem demir homestazı hem de konak savunması gibi ikili role sahip olduğu düşünülmekte ve Çölyak Hastalığı ile ilgili yapılan araştırmalarda hepsidin ilgi çekici bir hedef haline gelmektedir. Bununla birlikte, Çölyak Hastalığı olan bireylerde hepsidinin regülasyonunun inflamatuvar aktiviteye (hepsidinin akut faz proteini olarak yaptığı katkı) ve demir eksikliğine (demir homestazında kapı koruyucusu olarak hepsidinin fonksiyonu) net katkısı kesin olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada hepsidin ile inflamasyon markerları ve anemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca hepsidinin Çölyak Hastalığının takibinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı bir marker olarak kullanılıp kullanılmayacağını göstermeyi planladık. Hastaların rutin takiplerinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde hepsidin düzeylerinin takibinin faydalı olabileceğinin düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI

2.1.1. Tanımı

Çölyak Hastalığı (ÇH, gluten enteropatisi) genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı kalıcı intolerans olarak gelişen proksimal ince barsak hastalığıdır (1). Glutene maruziyet sonrası ince bağırsak mukozasında karakteristik histolojik anormallikler ortaya çıkar. Bunlar arasında intraepitelyal lenfositoz, lamina propriada lenfoplazmositik infiltrasyon ve değişen derecelerde villöz atrofi vardır (2). Hastalık, gluten alımının tetiklediği bir dizi immünolojik süreç sonrası bağırsak mukozasının zedelenmesi ve malabsorbsiyonla sonuçlanır (13,14).

2.1.2. Tarihçesi

Çölyak Hastalığı (Gluten sensitif enteropati veya non-tropikal sprue olarak da adlandırılır) bugünkü bilinen Çölyak Hastalığı olarak ilk kez Samuel Gee tarafından 1888 yılında tanımlanmıştır. Benzer şekilde, kronik malabsorbsiyon hastalığı olarak ilk kez Kapadokyalı Aretaesus tarafından milattan önce 2. yüzyılda tanımlanmıştır (15).

Çölyak hastalığının nedeni Hollandalı pediatrist Willem K Dicke'nin ekmek ve tahıl tüketimi ile diyare oluşumu arasındaki ilişkiyi tanımlaması ile açıklığa kavuşmuştur (16).

Dr. Dicke, II. Dünya Savaşı sırasında besin ve tahıl yokluğunda diyare, sindirim bozukluğu ve gelişme geriliği olan bazı çocukların düzeldiğini, savaş sonunda kıtlık sona erince şikayetlerinin tekrarladığını farketmiş, Çölyak hastalığında "gluten" isimli proteinin rolünü tanımlamıştır (17,18).

Buğday, arpa, çavdar ve yulafın malabsorbsiyonu tetiklediği ve bu toksik tahılların diyetten çıkarılmasıyla semptomların gerilediği görülmüştür (19). Kısa bir süre sonra, toksik ajanların buğday proteinin alkolde çözünebilir fraksiyonu olan glutende bulunduğu gösterilmiştir (20). Proksimal ince bağırsaktaki Çölyak lezyonları ilk kez 1954 yılında tanımlanmıştır. Bulgular arasında mukozal inflamasyon, kript hiperplazisi ve villöz atrofi bulunmaktadır (21).

Marsh, hastalığın histopatolojisi ve patofizyolojisi arasında yorum yaparak 1992 yılında ilk sınıflama sistemini geliştirmiştir (22). Çölyak hastalığında doku transglutaminazın otoantijen rolü 1997'de Dietrich tarafından gösterilmiştir (23). Molberg tarafından 1998 yılında doku transglutaminaz enziminin deamidasyon yaparak gluten peptitlerini daha antijenik hale getirdiği anlaşılmıştır (24).

2.1.3.Epidemiyoloji

Çölyak Hastalığı ilk olarak Kuzey Avrupalı beyazlarda görülmüştür. 1950'lerde bildirilen Çölyak Hastalığı prevalansı Avrupa'da 1:4000 ve 1:8000 arasındadır. Ancak tanı konulan hastalar klasik malabsorbsiyon semptomları gösterenlerdi. 1970 yılından sonra Çölyak Hastalığının oligosemptomatik formlarının farkına varılması ve gliadin ve endomisyuma karşı geliştirilen IgA antikorlarının kullanıma girmesiyle durum değişmiştir. Danimarka'dan bildirilen bir çalışmada tarama yöntemleri ile Çölyak Hastalığı prevalansının 1:10000'den 1:300'e kadar yükseldiği bildirilmiştir (25). Amerika'da yapılan başka bir kesitsel çalışmada 7798 birey değerlendirilmiş ve 1:141 oranında bireylerin ya Çölyak tanısı aldığı ya da doku transglutaminaz ve endomisyuma karşı pozitif IgA antikorlarının olduğu saptanmıştır (26). Biyopsi doğrulaması ile bu testleri kullanan epidemiyolojik çalışmalarda birçok ülkede prevalans 1:70- 1:300 arasında belirlenmiştir (27).

Türkiye’de de son yıllarda Çölyak Hastalığının sıklığı ile ilgili geniş kapsamlı araştırma sayısı artış göstermeye başlamıştır. Ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda çocuklarda %1 civarında saptanırken erişkinlerde ve sağlıklı kan vericilerinde %0,8-1,3 arasında saptanmıştır. Ülkemizde Çölyak Hastalığı görülme sıklığı yüzde 1 ile binde 3 arasında değişmekte olup Türkiye’de 250 bin ile 750 bin arasında Çölyak hastası tahmin edilmekte iken ancak yüzde 10’nuna tanı konulduğu dikkate alındığında 25 bin ile 75 bin arasında tanı almış hasta beklenmektedir. Toplumda tanı almamış hastalar buz dağının görünmeyen kısmıdır (28). Kayseri’de, çeşitli nedenlerle hastaneye başvuran 20-59 yaş grubu 906 olgu dahil edilerek yapılan çalışmada Gürsoy ve arkadaşları Çölyak Hastalığı prevalansını %1 olarak belirlemiştir. Bu çalışmaya hastaneye başvuran ve/veya kronik hastalığı bulunan bireyler de dahil edilerek yürütüldüğünden, sağlıklı popülasyonun özelliğini yansıtmadığı düşünülmekte, Çölyak Hastalığı prevalansının bu bölgede yaşayan sağlıklı bireylerde daha düşük olabileceğine işaret edilmektedir (29). Genel dahiliye polikliniğine ayaktan başvuran ve bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 255 kadın, 150 erkek, 15-95 yaş arası toplam 405 kişinin katıldığı 2002-2004 yılları arasında yürütülen bir çalışmada; Gluten Sensitif Enteropati taramasında yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olan antiendomisyum İmmunglobulin A (IgA) antikoru (antiendomisiyal antikor/EMA) immunfloresans yöntemi ile çalışılmış ve seroprevalans 0,002 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada ülkemizde gluten sensitif enteropati sıklığının batı toplumlarından daha az olduğu sonucuna ulaşılmıştır (30).

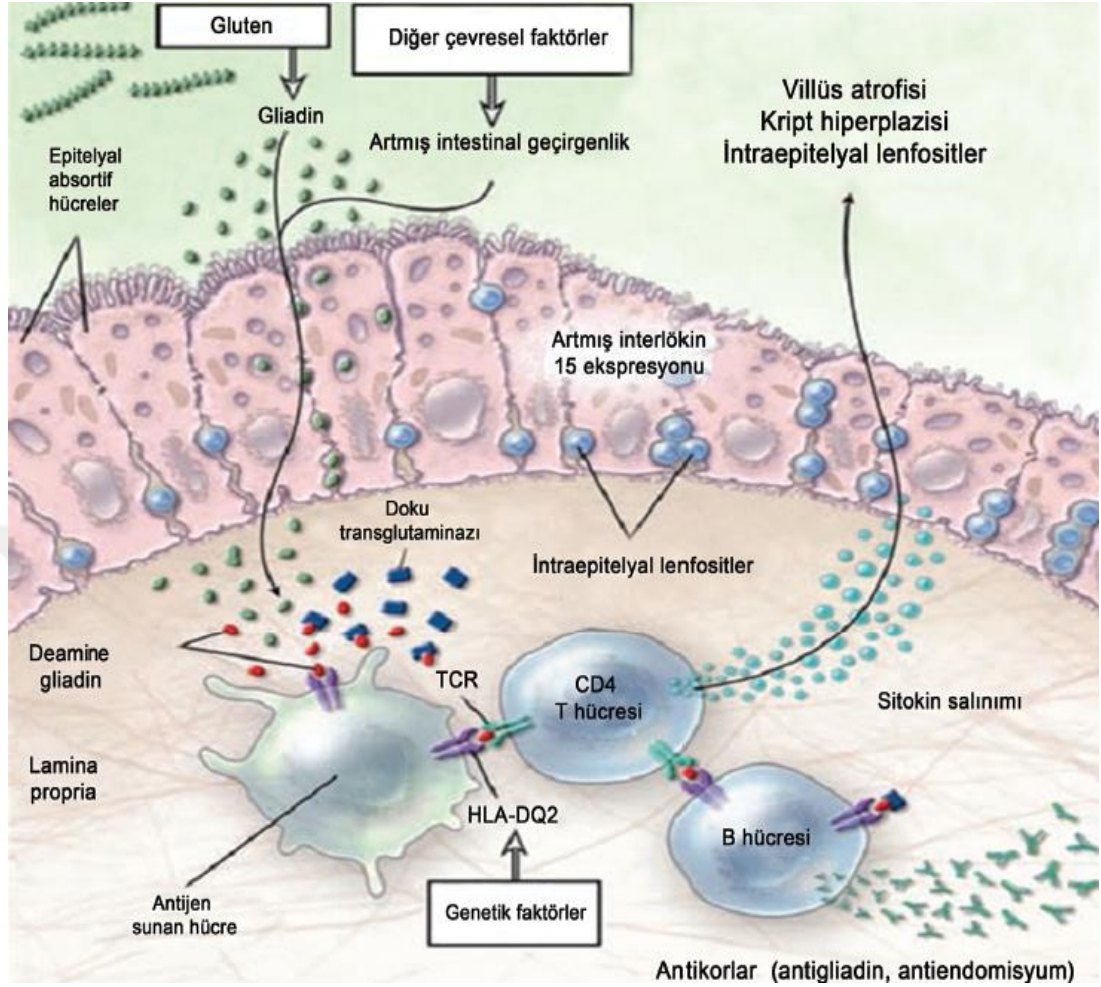
Çalışmalar Çölyak Hastalığı sıklığının yaşla birlikte arttığını desteklemektedir. Bir İtalyan çalışmasında yeni tanı konulan Çölyak hastalarının %15’inin 65 yaş üstü olduğu ve bu hastaların sıklıkla doğru tanı konmadan önce yaklaşık 11-19 yıl boyunca semptomlardan yakındıkları bildirilmiştir (31). Hastalık ayrıca kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (32).

Otoimmün bir hastalık olduğu için tip 1 DM, tiroidit, Sjögren Hastalığı, Addison Hastalığı, Primer Biliyer Siroz, Down Sendromu gibi hastalıklarla da sık birliktelik gösterir (33).

2.1.4. Patogenez

Çölyak Hastalığının patofizyolojisi tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerden etkilenen otoimmün bir hastalık

olduğu düşünölmektedir.



Şekil 1. Patogenez

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Genetik faktörler Çölyak hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. HLA-DQ2 ve/veya DQ8 gen lokusları, genetik olarak yatkın bireylerde çevresel bir ajanla (glutenin gliadin komponenti) tetiklenen bir immün hastalık olarak Çölyak hastalığının tanınmasını sağlamıştır (34,35). Ayrıca HLA'nın kardeşler arasında Çölyak Hastalığı oluşumuna katkısının %36 olduğu gösterilmiştir (36). Bununla birlikte 15q26, kromozom 5q ve 11q ile Çölyak Hastalığı arasında ilişki olduğu saptanmıştır (37).

Şüpheli ince bağırsak histolojik bulguları varlığında HLA tiplendirmesi DQ2 (DQA1*05; DQB1*02) ve DQ8 (DQA1*03; DQB1*0302) için kullanışlı olabilir (38). HLA DQ2 homozigotluğu; Çölyak Hastalığı ve enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma

riskinde artışla karakterizedir (39,40). Bu ilişki HLA haplotip DR3-DQ2 veya DR4-DQ8 saptanan 6403 çocuğun katıldığı çok uluslu bir çalışmada gösterilmiştir (40). DR3-DQ2 homozigotluğu durumunda, 5 yaşında iken kümülatif Çölyak otoimmünite riski ve Çölyak Hastalığı riski %26 ve %11 olarak saptanmıştır. Çölyak Hastalığı için risk artışına neden olduğu belirlenen HLA dışı gen lokusları bulunmaktadır ve HLA-dışı risk allelerinin sayısının artması, artmış Çölyak Hastalığı riski ile ilişkilidir (41). İngiltere, İtalya ve İrlanda'dan çok sayıda Çölyak hastası ve eşleşmiş kontrollerin katıldığı bir genom çalışmasında immun yanıtı kontrol eden çok sayıda gen tanımlanmıştır (42). Buna ek olarak, tip 1 Diyabetes Mellitus ve Çölyak Hastalığı, HLA-DQ 'nun da dahil olduğu ortak genetik risk bölgeleri ile ilişkilidir. Ancak hep birlikte ele alındığında, HLA-DQ2 veya DQ8 ile görülen Çölyak Hastalığı riski %30-40 iken yeni polimorfizmlerin katkısı sadece %3-4 civarındadır.

2.1.4.2. Çevresel faktörler

Hastalığın oluşmasında çevresel faktörlerin rolü de önemlidir. Diyete buğday, dolayısıyla içindeki gluten girmediği sürece hastalık görülmez. Bu nedenle beslenmelerinde buğdayın önemli yer tuttuğu toplumlarda veya değişen beslenme alışkanlıkları nedeniyle daha önce bu hastalığa rastlanmayan etnik gruplarda da Çölyak Hastalığı görülme sıklığı artmıştır. Bu hastalar için pirinç ve mısır toksik prolamin içermeyen tamamen güvenli olan gıdalardandır (43).

Anne sütünün uzun süre verilmesi, anne sütü verilirken ek gıdalara pek çok çalışmada yararlı bulunurken; viral enfeksiyonlar, sigara, gıda katkı maddeleri gibi çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında olumsuz yönde etkili oldukları düşünülmektedir (44,45,46).

2.1.4.3. Serum Otoantikorları

Serolojik çalışmalar Çölyak Hastalığının tanısını doğrulamak için kullanılmaktadır. Bunlar arasında anti-gliadin IgA antikorları ve anti-endomisyum IgA bulunmaktadır. Anti-endomisyum pozitifliği Çölyak Hastalığı için patognomoniktir (47). Endomisyumun içindeki hedef otoantijen doku transglutaminaz olarak tanımlanmıştır (48). Endomisyum ve endomisyal antijen doku transglutaminazına karşı olan IgA antikorlarının sensitivite ve spesifitesi yüksektir (49,50). Bazı çalışmalarda IgG antikorlarının da sensitivite ve spesifitesi yüksek olarak bulunmuştur (51).

2.1.4.4. Gliadin Reaktif T Hücreleri

Mekanik irritasyon veya inflamasyona bağlı olarak fibroblastlardan, endotel hücrelerinden ve inflamatuvar hücrelerden bir intraselüler enzim olan doku transglutaminaz salgınır. Bu enzim salındığında, gluten proteinleri gibi glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağlanır. Ayrıca bu enzim glutendeki glutamin rezidülerini glutamik aside deamide eder. Deamidasyon gluten peptidlerindeki negatif yükü artırır ve böylece HLA-DQ2 ve DQ8'e bağlanma artar. Bu sayede T hücre stimülasyonu da potansiyalize edilir (52,53).

2.1.4.5. Doğal İmmünite

Glutenle ilişkili patojenik T hücre aktivasyonuna ek olarak immün yanıtta doğal immünite de yer almaktadır ve bu immünite, genetik olarak yatkın bireylerde gliadin spesifik T hücre yanıtını başlatmak için gerekli olabilir. Doğal immünite "patern tanıma reseptörleri" aracılığıyla erken yanıt oluşturmaktadır. Çölyak hastalarında gluten peptidlerinin intestinal epitelde doğal immün yanıt oluşumundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (54,55).

2.1.4.6. Otoantikolar ve İntraepitelyal Lenfositler

Hücrel immünite ile karşılaştırıldığında humoral immüntenin rölatif patojenik önemi kesin olarak bilinmemektedir. Bir hücre kültüründe doku transglutaminazına karşı olan otoantikolar intestinal epitelium farklılaşmasını bloklamıştır. Bunun da nedeni olarak doku transglutaminazının epitelium diferansiyasyonu için gerekli olan transforming-growth faktör beta 1'in biyoaktivasyonunu desteklemesi gösterilmiştir. İzole otoantikoların doku transglutaminaz üzerine olan bazı inhibitör etkileri in vitro olarak gösterilmiştir (56). İntraepitelyal lenfositlerin sayısı normal bireylere göre aktif gluten sensitif sprue olan hastalarda artış göstermiştir. İntraepitelyal T lenfositlerin interferon gama ve IL-10 ekspresyonunda artış saptanmıştır (57).

2.1.4.7. Gliadin Reseptörü

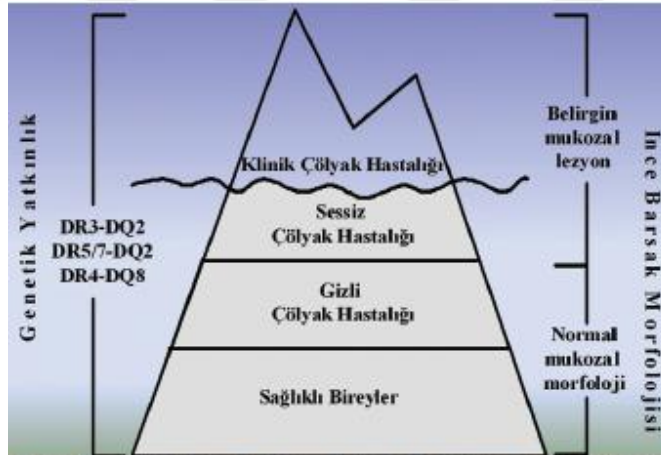
T hücre aktivasyonunun meydana geldiği lamina propria gluten proteinlerinin transportunu intestinal epitelium hücrelerindeki gliadin reseptörleri düzenleyebilir. Bu reseptörlerin tanımlanması sayesinde reseptör fonksiyonlarını değiştirecek

ilaçların üretimi ve böylece diyet dışı tedaviler gündeme gelebilir. Bir çalışmada CD71 (transferin reseptörü)'in Çölyak hastalarında arttığı ve normalde bulunduğu bazolateral kısımdan farklı olarak enterositlerin apikal bölgelerinde bulunduğu gösterilmiştir (58).

Başka bir çalışmada da gliadin ve kemokin reseptör CXCR3'ün beraber lokalizasyonu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde aktif Çölyak Hastalığı olan bireylerin intestinal dokularında artmış CXCR3 seviyeleri saptanmıştır. Glutensiz diyet sonrası artmış düzeylerde gerileme gösterilmiştir (59).

2.1.5. Klinik

Çölyak Hastalığının kliniği oldukça farklı ve değişken olabilir. Çölyak Hastalığının gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı belirtileri büyük olasılıkla proksimal ince bağırsakta gelişen emilim bozukluğuna bağlıdır. Bunun yanı sıra serolojik testlerin sayesinde çok hafif bulguları olan hastalar da tanılabilmektedir. Toplum taramaları ile semptomatik olguların saptanması hastalığın "buz dağı" modeline benzetilmesine sebep olmuştur.



Şekil 2. Çölyak hastalığında "buz dağı modeli"

Çölyak Hastalığı 4 ana grupta sınıflandırılmaktadır:

- Klasik Hastalık
- Atipik Çölyak Hastalığı
- Sessiz Çölyak Hastalığı

d) Latent Çölyak Hastalığı

2.1.5.1. Klasik Çölyak Hastalığı

Hastalığın klasik tanımlaması 3 özelliği kapsamaktadır: villöz atrofi, steatore, kilo kaybı veya vitamin eksikliği gibi malabsorbsiyon semptomları ve gluten içeren gıdaların diyetten çıkarılması ile genellikle birkaç hafta veya ay içinde mukozal lezyonların gerilemesi. Klasik hastalığa sahip bireyler diyare, kilo kaybı veya malabsorbsiyonla gelirler ve özellikle doku transglutaminaz ve gliadine karşı otoantikorlar pozitif olarak saptanır (60). İnce bağırsaktaki histolojik değişikliklerin şiddeti klinik özelliklerin şiddeti ile korele olmayabilir (61). Glutensiz diyetle rağmen başarısız olduğunda ya kötü diyet kompliyansı veya altta yatan başka malabsorbsiyon hastalığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Diyetle refrakter Çölyak hastalarında nadiren de olsa enteropati ile ilişkili T hücreli lenfoma gelişebilmektedir (62).

2.1.5.2. Atipik Çölyak Hastalığı

Bu hastaların gastrointestinal yakınmaları hafif düzeydedir. Hastalarda anemi, diş enamel defektleri, osteoporoz, artrit, artmış transaminaz seviyesi, nörolojik semptomlar veya infertilite ile gelebilir. Bununla birlikte, hastaların çoğunda şiddetli mukozal hasar gösterilmektedir ve Çölyak otoantikorları da pozitif saptanmaktadır.

2.1.5.3. Sessiz Çölyak Hastalığı

Hastalar sıklıkla tesadüfen anti gliadin ve doku transglutaminaz otoantikorları taranırken saptanır. Bu hastalarda Çölyak hastalığında gözlenen karakteristik yapısal yeniden intestinal mukoza biçimlenmesi (kript hiperplazisi ve villöz atrofi gibi) sıklıkla saptanmasına rağmen bu hastaların klinik semptomları yoktur. Halsizlik gibi minör semptomlar glutensiz diyetle başladıktan sonra fark edilebilir.

2.1.5.4. Latent Çölyak Hastalığı

Bu hastaların jejunum mukozaları gluten içeren diyet tüketilmesi halinde normaldir ve bu hastalar ya minör semptomlar gösterirler veya hiç semptom göstermezler (63).

Latent Çölyak hastalığının 2 varyantı tanımlanmıştır. Birinci varyantta normal diyet tüketen bireyde erken dönemde normal mukoza saptanması ve daha ileri

dönemlerde hastalığın gelişmesi ile karakterize iken diğer varyantta ise Çölyak Hastalığı daha önceden genellikle çocukluk çağında vardır ve glutensiz diyet ile hasta tamamen iyileşmiştir. Normal diyete yeniden başlandığında sessiz olarak kalmaya devam eder. Bu hastaların yaklaşık %20'si erişkin çağda latent hastalığı sürdürürken diğerlerinde değişken derecelerde villöz atrofi gözlenir (64).

Çölyak hastalığında gastrointestinal ve gastrointestinal sistem dışı belirtiler görülebilir. Hastalar klasik olarak steatore, kötü kokulu dışkılama, diyare ile gelebilir. Bu semptomlar malabsorbsiyonun şiddeti ile paralellik göstermektedir. Örneğin çocuklarda büyüme geriliği, kilo kaybı, ciddi anemi ve nörolojik hastalıklar B vitamini eksikliklerine bağlı olabilirken osteopeni ise Vitamin D ve kalsiyum eksikliğinden kaynaklanabilir.

Tanı almamış Çölyak hastası olan erişkin bireyler nadiren bol diyare ve ciddi metabolik bozukluklarla saptanır (Çölyak krizi) (65).

Serolojik testlerin yaygın kullanımı sayesinde hafif semptomları olup yorgunluk, hafif demir eksikliği anemisi ve açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği gibi spesifik olmayan semptomları olan bireyler de tanı almaya başlamıştır. Bazı hastalara klinisyenin dikkati sayesinde tanı konmuştur. Bir çalışmada doku transglutaminaz konsantrasyonu ile hastalık şiddeti arasında korelasyon saptanmış olmasına rağmen bu korelasyonun gücü zayıftır (66).

Subklinik Çölyak Hastalığı olan bireylerin saptanması 4 nedenle önemlidir: malignite tehlikesi, şüphe edilmeyen besinsel eksikliklerin varlığı, etkilenen annelerin düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma ile ilişkisi ve otoimmün hastalıkların ortaya çıkması (67).

Oligosemptomatik Çölyak Hastalığı olan bireylerde bazı önemli besinsel eksiklikler gelişebilmektedir. Çoğu oligosemptomatik olan 82 Çölyak hastasının katıldığı bir çalışmada demir eksikliği, tekrarlayan karın ağrısı ve mod değişiklikleri gibi önemli laboratuvar ve klinik bulgular saptanmıştır (68).

Gastrointestinal sistem dışı belirtiler arasında artrit, nöropsikiyatrik hastalıklar, demir eksikliği, metabolik kemik hastalıkları, idiopatik pulmoner hemosiderozis, hiposplenizm ve böbrek hastalıkları sayılabilir. Birkaç çalışmada baş ağrısı, periferik nöropati, ataksi, depresyon, distimi, anksiyete ve epilepsi gibi nörolojik veya

psikiyatrik semptomlarla Çölyak Hastalığı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (69). Çölyak hastalarında nöropatiler sıklıkla lenfoma, B1, B2, B3, B6, B12 ve E vitamini eksikliklerine bağlı olabilir. Bununla birlikte, şiddetli ince bağırsak tutulumu yoksa vitamin eksiklikleri yaygın olarak görülmez. Glutensiz diyetin baş ağrısı ve distimiye olumlu etkileri gözlenirse de periferik nöropatiyi iyileştirdiği gösterilememiştir(70). Çölyak hastalarında yüksek prevalansta osteoartrit saptanmasına rağmen nedensel bir bağlantı henüz açıklanmamıştır (71).

Çölyak hastalığı demir eksikliği anemisinin sık nedenlerinden birisidir. Demir eksikliği anemisinin değerlendirildiği 93 hastanın katıldığı bir çalışmada %12 hastanın ince bağırsak biyopsi sonuçları Çölyak hastalığı ile uyumlu saptanmıştır (72). Bazı çalışmalarda ise Çölyak hastalığının gizli gastrointestinal kanamalar ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (73).

Metabolik kemik hastalıkları Çölyak hastalarında yaygın olarak görülür ve gastrointestinal semptomlar olmadan ortaya çıkabilir. Bir çalışmada kemik mineral dansitesi, osteopeni ve osteoporoz prevalansı 77 Çölyak hastası ve 157 kontrol grubundaki bireyle karşılaştırılmış ve sonuçta Çölyak hastası olan bireylerde kontrol grubuna göre azalmış kemik mineral dansitesi saptanmıştır. Bunun esas nedeni vitamin D eksikliğine bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidizm olabilir (74). Birkaç vaka bildiriminde Çölyak hastalığı ile ilişkili hiposplenizm tanımlanmıştır. Patogenezi bilinmemekle birlikte, profilaktik pnömokok aşılması önerilmektedir (75).

Hastaların yaklaşık 1/3'ünde glomerüler IgA birikimi görülmektedir. Etkilenen hastaların çoğunda renal hastalığın hiçbir klinik bulgusu yoktur, bunun nedeni muhtemelen kompleman aktivasyonu ile hiçbir ilişkinin olmaması olabilir. Çölyak Hastalığı ile İdiyopatik Pulmoner Hemosiderozis birlikteliğine Lane-Hamilton Sendromu adı verilmektedir. Bildirilen vakalarda glutensiz diyetle geçilmesiyle çoğu hastada pulmoner semptomlar gerilemiştir.

2.1.6. Tarama

Henüz asemptomatik veya atipik belirtileri olan Çölyak hastalarını saptamak için tarama yapmanın kanıta dayalı ölçütleri belirlenmemiştir. Ancak bazı durumlarda Çölyak hastalığını saptamak amacıyla serolojik tarama testleri mutlaka uygulanmalıdır.

Çölyak hastalığı düşündürülen bulgular ise şu şekildedir:

- İştahsızlık
- Kronik, inatçı ishal
- Kronik kabızlık
- Tekrarlayan karın ağrısı veya kusma
- Diş mine hipoplazisi
- İdyopatik kısa boy
- Belirgin puberte gecikmesi
- Tedaviye yanıt vermeyen demir eksikliği anemisi
- Osteoporoz

Çölyak hastalarının akrabaları da Çölyak Hastalığı açısından artmış riske sahiptir (76,77). En yüksek risk monozigot ikizler için geçerlidir (yaklaşık %75), HLA aynı kardeşlerde bu risk %40 iken birinci derece akrabalarda bu risk %17'dir (78). Birinci derece akrabaların özellikle de kardeşlerin Çölyak Hastalığı açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Ayrıca Çölyak Hastalığı ile ilgili tarama yapılması gereken yüksek riskli hasta grupları mevcuttur. Bu grupta yer alabilecek hastalar ise;

- Çölyak Hastalığı tanısı konmuş hastaların birinci derece akrabaları
- Otoimmün Tiroidit
- Tip 1 Diyabetes Mellitus
- Down Sendromu
- Turner Sendromu
- Williams Sendromu
- Seçici İmmünglobulin A (IgA) eksikliği olan hastalardır.

2.1.7. Tanı

Çölyak Hastalığı tanısı serolojik testler ve ince barsak biyopsisi ile konur. Tanıda ilk basamak serolojik testlerdir. Biyopsi materyalinde karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesi ise tanıda altın standarttır. Bütün testlerin hastanın glutenden zengin diyetle beslenirken uygulanması önerilmektedir. Tek bir test tanıyı doğru olarak koymaya yetmez. Bunun bir sonucu olarak, tanıda ilk basamak hastalıkla ilişkili klinik özelliklerin tanınmasıdır.

2.1.7.1. Serolojik Değerlendirme

Genel bir kural olarak değerlendirme serolojik değerlendirme ile başlamaktadır. Çölyak tanısı koymada çeşitli serolojik belirteçler kullanılmaktadır. Bunlar :

- 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)

Anti-doku transglutaminaz IgA (TTG) iki yaş üstü bireylerde Çölyak hastalığının belirlenmesinde kullanılan bir serolojik testtir. Eğer IgA bazlı seroloji negatif saptanmış ise Çölyak Hastalığı olasılığı %5'den fazla olarak düşünülüyorsa total IgA düzeyi ölçülmelidir. Alternatif bir yaklaşım olarak deamine anti-gliadin IgG antikoru gibi IgA ve IgG bazlı testler kullanılabilir. IgA düzeyi düşük olan veya selektif IgA eksikliği olan hastalarda (tercihen IgG deamine gliadin peptid antikoru) bu antikorlar kullanılabilir.

Serum anti-endomisyum IgA ve anti-doku transglutaminaz IgA antikorlarının tanı koyma oranları çok yüksektir. Anti-gliadin IgA ve IgG testleri, Anti-doku transglutaminaz IgA (IgA tTG) ve IgA deamine gliadin peptid (IgA DPG) ile karşılaştırıldığında daha düşük tanı koyma oranı ve sık yanlış pozitif sonuç olasılığına sahiptir. Bu nedenle ilk değerlendirmede artık önerilmemektedir (79).

Yeni olan anti-deamine gliadin peptid (DGP) antikorları yüksek tanı koyma oranlarına sahiptir. IgA EMA, IgA tTG, IgA DPG ve IgG DPG düzeyleri tedavi ile azalmaktadır. Bunun bir sonucu olarak, glutensiz diyete yanıtı görüntülemeye bu non-invaziv testler kullanılabilir.

Çölyak Hastalığı için serolojik çalışmalar hedef antijenlere göre iki gruba ayrılabilir : Anti-endomisyum ve Anti-gliadin antikor testleri (80).

Endomisyal antikorlar düz kas çevresindeki bağ dokuya bağlanır (80,81). Serum IgA endomisyum antikorları endomisyuma bağlanır, karakteristik bir boyanma paterni oluşturur ve indirek immunfloresans ile görüntülenebilir (82,83).

Test sonucu Çölyak Hastalığı için spesifik serum IgA endomisyum antikorları düşük titrede bile olsa pozitif veya negatif olarak verilir. Hedef antijen, bir doku transglutaminazı olarak tanımlanmıştır. IgA endomisyum antikor testi, tedavi edilmemiş Çölyak hastaları için orta derecede sensitif olmasına karşın spesifitesi oldukça yüksektir (84,85,86). Glutensiz diyet sonrası serum IgA endomisyum antikor düzeyleri azalır ve test tedavi edilmiş hastalarda sıklıkla negatifleşir (87). Anti-doku transglutaminaz antikorları birçok çalışmada Çölyak Hastalığı tanısında oldukça yüksek sensitivite ve spesifitede saptanmıştır (49,88).

Bir çalışmada anti-tTG antikorları biyopsi ile kanıtlanmış Çölyak Hastalığı olan bireylerin %98'inde pozitif saptanmıştır (49). Anti-tTG IgA antikorlarının ELISA yöntemiyle tespiti günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır ve IgA anti-endomisyum antikorlarını tespit etmede kullanılan immunfloresan yönteminden daha ucuzdur (89).

Gliadin, buğday depo proteini olan glutenin bir komponentidir. Pürifiye gliadin, serum anti-gliadin antikorunun tespit edilmesinde antijen olarak kullanılmaktadır. Anti-gliadin antikorlarının düşük pozitif prediktif değeri olması nedeniyle genel popülasyonda kullanılması önerilmemektedir (90). İkinci jenerasyon anti-gliadin antikor testlerinde (deamide gliadin peptid [DPG]) sentetik gliadin peptidleri kullanılmaktadır ve bu peptidler tTG-modifiye gliadin peptidlerine benzemektedir (91). Sistemik bir derlemede IgA endomisyum ve IgA doku transglutaminaz antikorlarının sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %95'in üzerinde ve %100'e yakın olarak saptanmıştır (92). Bununla birlikte, literatürde farklı laboratuvarlarda sensitivite ve spesifite değerlerinin geniş varyasyonlar gösterdiği bildirilmiştir.

Bu yöntemlerin sensitivite ve spesifitesi şu şekildedir:

- IgA endomisyum antikorlarının sensitivitesi %85-98, spesifitesi %97-100
- IgA doku transglutaminaz antikorlarının sensitivitesi %90-98, spesifitesi %95-97
- IgA demaide gliadin peptid sensitivitesi %94, spesifitesi %99
- IgG demaide gliadin peptid sensitivitesi %92, spesifitesi %100

SERUM TESTİ	TANI KOYMA DOĞRULUĞU
IgA antiendomisyum	100
IgG antigliadin	2
IgA antigliadin	12
IgG ve IgA antigliadin	33

Şekil 3. Antikorların Tanı Koyma Doğruluğu

Laboratuvar varyasyonlarına ek olarak, bu testlerin sensitivitesi hastalığın şiddetine de bağlıdır. Anti-gliadin antikorları, Çölyak hastalığının patogenezi için önemsiz gibi görünmektedir (80). Bununla birlikte normal bireylerde de artmış IgA ve/veya IgG antigliadin antikor düzeyleri saptanmıştır (93,94). Bunun aksine IgA endomisyum antikorları nadiren gluten sensitif enteropati yokluğunda pozitif saptanmıştır. Bu antikorların saptanmadığı Çölyak hastalarında antikor pozitif saptanan hastalara göre klinik özelliklerde farklılık saptanmamıştır.

Çölyak hastalığı olan bireylerde beta-laktoglobulin, kazein ve ovalbumin gibi diğer besinsel proteinlere karşı olan serum antikorlarının seviyesinde artışlar olduğu gösterilmiştir (95). Ancak bunun sebebinin besin antijenlerine karşı anormal immun yanıt veya artmış ince bağırsak geçirgenliğinden dolayı bu proteinlere karşı artmış sistemik maruziyet olup olmadığı konusunda net veriler yoktur.

2.1.7.2. Glutensiz Diyet

Çölyak hastalığının besinsel eksiklikler, komplikasyonlar açısından riski belirlemek ve glutensiz diyetle bağımlılık süresi ve derecesini tespit etmek için non-Çölyak gluten sensitivitesinden ayırt edilmelidir. Ayrıca Çölyak hastalığının tanısı, Çölyak Hastalığı ve ilişkili olduğu hastalıklar açısından risk altında olabilen aile üyeleri için de önemli etkilere sahiptir. Glutensiz diyetle antikor titrelerinde meydana gelen azalma ile ilgili verilerimiz sınırlı olmasına rağmen zayıf pozitif bir test sıkı bir glutensiz diyet sonrası negatifleşebilmektedir (96). Bazal antikor testleri glutensiz diyet uygulayan hastalarda uygulanmalıdır. Serolojisi pozitif saptanan hastalardan ince bağırsak biyopsisi alınmalıdır. Serolojisi negatif saptanan hastalar eğer genetik olarak Çölyak Hastalığı şüphesi varsa HLA DQ2/DQ8 testine tabi tutulmalıdır. Eğer HLA DQ2/DQ8 testi negatif saptanırsa Çölyak Hastalığı dışlanır. HLA DQ2/DQ8 testi pozitif saptanan ve pozitif serolojisi olan hastaların ince bağırsak biyopsisi normal veya tanısız olmayan şekilde gelirse hastalara modifiye gluten (iki hafta boyunca 3 g/gün gluten) ve tolere edebilirse tam gluten diyeti (ilave 6 hafta daha 3

g/gün gluten) verildikten sonra duodenum biyopsisi alınmalıdır. Glutenli diyet sonrası seroloji tekrar bakılmalıdır. Eğer negatif saptanırsa 2-8 hafta içinde tekrarlanmalıdır.

2.1.7.3. İnce bağırsak biyopsisi

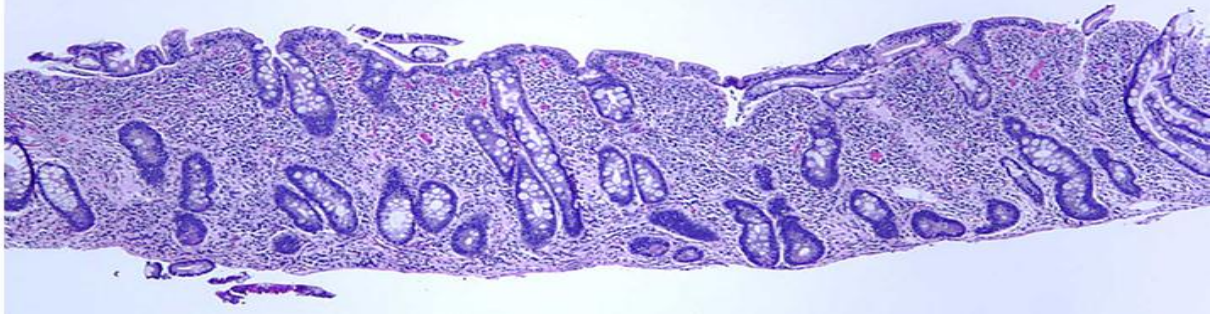
Serolojisi pozitif saptanan hastalar ve serolojiden bağımsız olarak Çölyak Hastalığı klinik olarak düşünülen hastalarda Çölyak Hastalığı tanısını doğrulamak için üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılarak ince bağırsak biyopsisi alınmalıdır.

Duodenal mukoza kıvrımların kaybına bağlı olarak atrofik görünümlüdür, görünür fissürler vardır ve nodüler bir görünüm de izlenebilir. Ancak bu bulgular tek tip değildir ve diğer hastalıklarda da görülebilmektedir (97). Boyanma teknikleri ve yüksek çözünürlüklü endoskopiler biyopsi için villöz atrofi alanlarının belirlenmesine yardımcıdır (98,99).

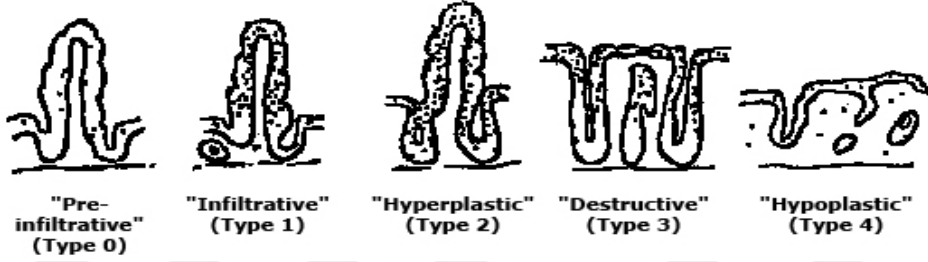
Çölyak Hastalığı
İnce bağırsak bakteri aşırı üretimi
Crohn Hastalığı
İnek sütü veya soya protein intoleransı (Çocukta)
Eozinofilik Gastroenterit
Giardiazis
İntestinal lenfoma
Peptik duodenit
Post-gastroenterit
Tropikal Sprue
Zollinger-Ellison Sendromu
Sık Değişken İmmünyetmezlik
Otoimmün enteropati
Diğer immünyetmezlik durumları (AIDS enteropatisi, hipogamaglobulinemik sprue vs.)
Medikasyonlar (olmesartan vs.)
Whipple Hastalığı
Malnutrisyon
İntestinal Tüberküloz
Graft-versus-Host Hastalığı

Tablo 1. İntestinal Villöz Atrofi Yapan Nedenler

Histolojik özellikler hafif değişikliklerle karakterize artmış intraepitelyal lenfositlerden (IEL) total mukozal atrofi, tam villüs kaybı, artmış epitelyal apopitoz ve kript hiperplazisi ile seyredabilen düz bir mukozaya kadar değişebilmektedir (100,101).



Şekil 4. Çölyak Hastalığında Histoloji



Şekil 5. Çölyak Hastalığında İntestinal Lezyonlar (104)

MODİFİYE MARSCH (OBERHUBER)	HİSTOLOJİK KRİTERLER			CORAZZA
	ARTMIŞ İNTRAEPİTELYAL LENFOSİTLER	KRİPT HİPERPLAZİSİ	VİLLÖZ ATROFİ	
Tip 0	yok	Yok	Yok	0
Tip 1	Var	Yok	Yok	Grade A
Tip 2	Var	Var	Yok	
Tip 3a	Var	Var	Parsiyel	Grade B1
Tip 3b	Var	Var	Subtotal	
Tip 3c	Var	Var	Total	Grade B2

Şekil 6. Marsh-Oberhuber ve Corazza sınıflandırmaları

Çölyak hastalığındaki histolojik bulgular Marsh-Oberhuber ve Corazza sınıflandırmaları kullanılarak tanımlanabilir (103). Kantitatif histoloji (villöz ağırlık, kript derinliği, intraepitelyal lenfosit yoğunluğu/100 enterosit) hastalık aktivitesini zaman içinde gözlemlemek için en sensitif ve doğru yöntemdir (104).

Serolojik sonuçlar ve biyopsi bulguları arasında bir uyum olduğunda tanı koymak kolaylaşır. Glutensiz diyetle semptomların gerilemesi ile tanı doğrulanır. Histolojik bulguların normal gelmesi her zaman beklenmez. Aslında birçok hastada glutensiz diyete uyulmasına ve semptomların gerilemesine rağmen, hastalarda villöz atrofi devam etmektedir(105).

2.1.10. Tedavi

Çölyak hastalığının tedavisinde diyet temel basamaktır. Hayat boyu glutensiz diyetin yanında hastalık hakkında eğitim verilmesi, nutrisyonel eksikliklerin belirlenmesi ve tedavisi ve multidisipliner bir yaklaşımla hastaların takibi, tedavi yönetiminde yer almaktadır. Çölyak hastalığı tedavisinde ana basamak diyetten glutenin çıkarılmasıdır. Çölyak hastalarının tedavisi diyet danışmanlığı ile başlar.

Glutensiz diyet Çölyak hastalarına (klasik hastalık, atipik Çölyak hastalığı, asemptomatik veya sessiz Çölyak hastalığı) önerilmektedir. Latent Çölyak hastalığı olan hastalara (pozitif IgA endomisyum antikoru saptanan ancak ince bağırsak biyopsisi normal) glutensiz diyet önerilmemesine rağmen bu hastalar sürekli takip edilmeli ve semptomlar geliştiğinde yeniden biyopsi yapılmalıdır. Bununla birlikte, histolojik değişiklikler atlamalı olabileceği için bu hastalar çoklu ince bağırsak biyopsileri ile yeterince değerlendirilmelidir (106).

Diyetteki glutenin esas kaynakları buğday, arpa ve çavdardır. Glutensiz diyet tüketimi için çok büyük bir yaşam tarzı değişikliği yapmak gereklidir, çünkü günümüz Batı diyetlerinde gluten yaygın olarak kullanılan bir gıdadır. Bu nedenle danışmanlık hizmeti verilirken diyete uyumu arttırmak için hastalara yazılı bilgiler de verilmelidir. Genel kurallar olarak bu hastalara çeşitli tavsiyelerde bulunulabiliriz. Bu tavsiyelerden bazıları:

- Buğday, arpa ve çavdar içeren gıdalardan uzak durulmalıdır.
- Soya fasulyesi veya topyaka unları, pirinç, karabuğday ve patates tüketilebilir.

- Hazır gıdaların etiketleri dikkatlice okunmalıdır, özellikle içerisinde bulunan stabilizatörler veya emülgatörlerin gluten içerebileceği akılda tutulmalıdır.
- Çölyak hastalarının çoğunda sekonder laktoz intoleransı olduğu için mandıra ürünleri başlangıçta iyi tolere edilemeyebilir. Bu nedenle, laktoz içeren ürünler, semptomları bu ürünlerin kullanımı ile artan hastalarda kullanılmamalıdır.
- Yulaflar diyetle dikkatli bir şekilde ilave edilmelidir ve hastalar yan etki açısından dikkatli bir şekilde takip edilmelidir (107).

Yulaf tüketimi orta dereceli hastalığı olan hastalarda veya sıkı glutensiz diyet sonrası remisyona giren bireylerde 50-60 g/gün'ü geçmemelidir. Yulafın diyetle eklenmesi sonrasında bu hastalar hastalık rekürrensi açısından klinik ve serolojik olarak dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli ve şiddetli hastalık saptanan bireylerde yulaf da diyetten tamamen çıkarılmalıdır. Glutenin yulafta da bulunmasına rağmen, Çölyak hastalarında yulafın toksisitesi hakkında çelişkili durumlar söz konusudur. Çünkü bazı çalışmalarda saf yulaf unları hastalık rekürrensi olmadan tolere edilebilmiştir (108,109).

Glutenin diyetten çıkarılması ciddi yaşam tarzı kısıtlamalarına neden olduğu için, sıkı glutensiz diyetle uyum da her zaman olmamaktadır (110). Bunun da esas nedeni hastalar arasında gluteni tolere edebilme yeteneğinin oldukça değişkenlik göstermesidir. Bazı hastalar az miktarda glutene bile oldukça hassas olmasına rağmen bazı hastalar remiyon sonrası diyetle yeniden glutenin eklenmesini tolere edebilmektedir. Değişken yanıtlar olmasına rağmen, klinik semptomlardan bağımsız olarak, çoğu hastada glutensiz diyeti destekleyen birçok argüman vardır.

Klinik olarak hastaların iyi hissetmesine rağmen, hastalarda çeşitli besinsel eksiklikler görülebilir. Bu besinsel eksikliklere bağlı olarak vitamin D eksikliğine bağlı kemik kaybı gibi klinik sekeller görülebilir. Bu sekeller glutensiz diyet sonrası kısmen gerileyebilir (111).

Bazı çalışmalarda Çölyak Hastalığı olan bireylerde diğer otoimmün hastalıkların görülme olasılığının arttığı ve bu olasılığın glutene maruziyet süresi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (112,113).

Glutensiz diyetle yanıt süresi değişkendir. Hastaların yaklaşık %70'inde 2 hafta içinde belirgin klinik iyileşme görülmektedir (114).

Genel bir kural olarak, özellikle de biyopsiler proksimal ince bağırsaktan alındıysa semptomlar histolojiden daha hızlı düzelmektedir. Bunun nedeni tam olarak açıklanamamaktadır, muhtemel neden olarak daha az hasar gören distal ince bağırsağın proksimal ince bağırsaktan daha hızlı iyileşmesi görülmektedir (115).

Hastaların glutensiz diyetle başlandıktan sonraki 4-6. Haftada tam kan sayımı, folat, B12, demir, ferritin, karaciğer fonksiyon testleri ve serolojik testler açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Çölyak hastalarının düzenli aralıklarla takip edilmesi, glutensiz diyetle uyumun hem histolojik hem de serolojik açıdan değerlendirilmesi ve komplikasyonlar açısından dikkatli olunması önerilmektedir. Periyodik medikal takip, Çölyak Hastalığı konusunda deneyimli bir klinisyen tarafından yapılmalıdır (116,117).

IgA anti doku transglutaminaz veya IgA deamide gliadin peptid (DPG) glutensiz diyet tedavisine yanıtı değerlendirmede kullanılabilir. Serum IgG anti-gliadin ve IgA endomisyum antikor düzeyleri Çölyak hastaları sıkı bir glutensiz diyet uyguladıklarında düşmektedir (118,119). İki yıllık glutensiz diyet sonrasında semptomları veya serolojik ve/veya histolojik anormallikleri devam eden hastalar yanıtız olarak kabul edilmektedir. Hastaların çoğu genellikle glutensiz diyetle yanıt verirken yaklaşık %5 hastada yanıtızlık görülmektedir.

Tedaviye yanıtız hastaları 5 ana kategoriye ayırabiliriz:

- Kötü uyumu olan veya farkında olmadan gluten tüketen hastalar
- Eşlik eden hastalığı olan hastalar
- Refrakter sprue'lu hastalar
- Ülseratif jejunit veya intestinal lenfomalı hastalar
- Diğer hastalıkların neden olduğu klinik ve histolojik özelliklerin Çölyak Hastalığı ile çakıştığı hastalar

Tedaviye yanıtızlığın en sık rastlanan nedeni kötü kompiyans ve farkında olmadan gluten tüketilmesidir (120,121). Larazotid asetat, yeni bir oral peptiddir ve intestinal sıkı bağlantıların regülasyonunda rol oynamaktadır, kötü kompiyansı olan bireylerde semptomları azaltabilir. Bununla birlikte, glutensiz diyetle rağmen persistan semptomları olan hastalarda güvenilir ve etkin olup olmadığı ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (122).

Hatalı Çölyak Sprue tanısı konulması, özellikle IgA antigliadin antikorları olmak üzere yanlış pozitif serolojiye bağlı olabilir. İnce bağırsakta villöz atrofi ile seyreden hastalıklar, persistan semptomları olan ve histolojik iyileşme göstermeyen hastalarda dışlanmalıdır (123). Hastaların yeteri kadar diyete uyum göstermesine rağmen, semptomları devam eden veya histolojik iyileşme göstermeyen hastalarda eşlik eden diğer hastalıklar akla gelmelidir (124,125). Örneğin; eşlik eden laktöz intoleransı devamlı diyare ve karın şişliğinin muhtemel nedenlerinden biridir. Mikroskobik kolit, Çölyak hastalarının %4'ünde görülmektedir ve normal populasyona göre risk 70 kat daha fazladır (126). Bu hastalarda daha şiddetli villöz atrofi saptanır ve diyareyi tedavi etmek için sıklıkla glukokortikoid veya immüsupresif ilaçlar gerekmektedir.

Refrakter sprue olan bireyler de klinik açıdan 2 kategoriye ayrılabilir:

- 1) Glutensiz diyetin başlangıcından beri yanıt vermeyen hastalar
- 2) Glutensiz diyete önce yanıt verip remisyon dönemi sonrasında gluten yokluğuna rağmen refrakter hastalık gelişen hastalar

Ayrıca bu hastalar 2 immünolojik alt gruba ayrılabilir:

- a) Tip 1 (normal intraepitelyal lenfosit populasyonu var)
- b) Tip 2 (anormal veya premalign intraepitelyal lenfosit populasyonu var)

Bu iki tipin ayrımı tedavi yönetimi ve prognoz açısından önemlidir (107). Tip 2, enteropati ilişkili T hücreli lenfomaya dönüşebilir ve klinik olarak ülseratif jejunit olarak izlenebilir (127). Refrakter Sprue'nun nedeni bilinmemektedir. Refrakter Sprue'lu bireylerin agresif nutrisyonel desteğe ihtiyacı vardır ve tedavide genellikle immüsupresif ajanlar kullanılır. Glukokortikoid tedavisine yanıtız hastalarda azatioprin veya metotreksat tedavisi uygulanabilir.

Hastalar ayrıca besinsel eksiklikler (A,D,E, B12 vitaminleri, çinko, karoten, folik asit, ferritin, demir) ve potansiyel K vitamini eksikliği açısından da değerlendirilmelidir. Tiamin, B6 vitamini, magnezyum ve selenyum eksikliği hastalığın şiddeti ve diyete bağlı görülebilmektedir. Belirlenen eksikliklerin tedavisi hastaların semptomlarının azalmasını sağlayacaktır (107). Kemik kaybı (özellikle osteopeni ve daha az sıklıkla osteoporoz) Çölyak Hastalığı'nda yaygındır ve gastrointestinal semptomlar olmadan da ortaya çıkabilir. Bu tür sekonder

hiperparatiroidizme sekonder kemik kayıpları, sıklıkla vitamin D eksikliğine bağlıdır (111). Glutensiz diyetle bu değişiklikler kısmen de olsa gerileyebilir.

Çölyak Hastalığı ayrıca hiposplenizmle ilişkili olduğu için bu hastalara pnömokok aşısının profilaktik olarak uygulanması önerilmektedir.

Çölyak Hastalığının ilişkili olduğu hastalıklardan birisi de Dermatitis Herpetiformis'tir ve glutensiz diyetle birlikte tedavide sulfonların (dapson gibi) kullanılması hızlı kontrolün sağlanmasında gereklidir (128).

3. HEPİDİN

Hepsidin karaciğerden eksprese edilen antimikrobiyal peptid (LEAP- 1) ve hepsidin antimikrobiyal peptid (HAMP) olarak da adlandırılan bir akut faz reaktanıdır. Birçok dokudan üretilmesine karşın öncelikli üretim yeri karaciğerdir (129,130). Hepsidin karaciğerde preprohormon olarak sentezlenir. N-terminal 24 aminoasidin ayrılması sonrası, 60 aminoasitten oluşan prohormon salınır ve furin tarafından sürdürülen bir süreçle 25 aminoasitlik son haline getirilir (131). Bu sürecin nasıl ilerlediği hakkında yeterli veri yoktur, ancak alfa-1 antitripsinin bu döngüdeki düzenleyicilerden biri olduğu ve prohormona bağlanarak maturasyon sürecini engellediği düşünülmektedir (132). Matür hepsidin, reseptörü olan ferroportine bağlanmaktadır. Bu transmembran protein; bağırsaklar, plasenta ve makrofajlarda bulunmaktadır. Artmış hepsidin düzeyleri bağırsaklarda demir emilimini ve makrofajlardan demir salınımını inhibe ederek serum demirini azaltmaktadır (133).

Hepsidin iki izoformu bulunmaktadır; hepsidin-25'in demir homeostazında önemli bir rolü varken hepsidin-20'nin fonksiyonu bilinmemektedir.

Hepsidin düzeyleri; artmış vücut demir iyonu, inflamasyon, enfeksiyon, endotoksin ve p53 yanıtı ile artarken hipoksi, anemi, demir eksikliği, ciddi inefektif eritropoezde ise azalır (135).

İki büyük çalışmada genel populasyonda hepsidin düzeyleri ölçülmüştür. İlk çalışmada Nijmegen Biomedikal Çalışmasından alınan 2998 katılımcıda kompetitif enzim - bağımlı immunoabsorbent assay kullanılmıştır (136). Diğer çalışmada ise, 1545 kişiden oluşan bir İtalyan kohortu ele alınarak serum hepsidin düzeyleri kütle spektrometri sayesinde ölçülmüştür (137).

Serum hepsidin düzeyleri sağlıklı bireylerde ferritin düzeyi ile direk olarak ilişkili saptanırken, inflamasyonda en yüksek, demir eksikliği anemisinde de en düşük değerler bulunmuştur (138,139). Artmış hepsidin üretimi; lipopolisakkarid, IL-6 ve IL-1 tarafından yönetilen akut enflamasyonda görülmektedir. Hepsidin ayrıca kronik hastalık anemisinin patogenezinde önemli bir medyatör olarak görülmektedir (140,141). Hepsidin eksikliği veya uygunsuz üretimi ise herediter hemakromatoziste demir aşırı birikmesini açıklamaktadır (142,143).

Hepsidin, Ülseratif Kolit ve Crohn Hastalığı olan bireylerde anlamlı olarak artış göstermektedir (144). Buna bağlı olarak, hepsidin hem demir homestazı hem de konak savunması gibi ikili bir role sahip olduğu düşünülmekte ve Çölyak Hastalığı ile ilgili yapılan araştırmalarda hepsidin ilgi çekici bir hedef haline gelmektedir. Bununla birlikte, Çölyak Hastalığı olan bireylerde hepsidin regülasyonunun inflamatuvar aktiviteye (hepsidin akut faz proteini olarak yaptığı katkı) ve demir eksikliğine (demir homestazında kapı koruyucusu olarak hepsidin fonksiyonu) net katkısı kesin olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada hepsidin ile inflamasyon markerları ve anemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca hepsidin Çölyak Hastalığının takibinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı bir marker olarak kullanılıp kullanılmayacağını göstermeyi planladık. Hastaların rutin takiplerinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde hepsidin düzeylerinin takibinin faydalı olabileceğinin düşünüyoruz.

4. MATERYAL VE METOD

4.1. Materyallerin toplanması

Bu çalışmada, Pamukkale Üniversitesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvuran ve Çölyak Hastalığı tanısı konulan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu değerlendirmeye alındı. Çalışmaya yeni tanı konulan 40 Çölyak hastası ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 80 kişi dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, poliklinik başvurusunda saptanan lökosit, CRP, sedimantasyon, hemoglobün, demir, ferritin, boy ve kilo değerleri kaydedildi. Hasta gruba Çölyak hastalığına yönelik eğitim verildi ve diyet tedavisine

başlandı. Tedavinin üçüncü ayında hastalar kontrole çağrıldı ve tedavi sonrası saptanan lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin, boy ve kilo değerleri kaydedildi. Hastalardan ve kontrol grubundan hepsidin düzeyleri çalışılmak üzere ilk başvuru anında, hasta grubundan ise tedavi sonrası kan alındı. Alınan serum örnekleri santrifüj edildikten sonra -70 derecede saklandı.

Hasta (Çölyak Hastalığı dışında) ve kontrol grubuna bilinen herhangi bir sistemik hastalığı olan, aktif enfeksiyonu düşündüren bulgusu olan, malignite öyküsü olan veya ferritin düzeyi normalin üzerinde olan hastalar dahil edilmedi.

İlk olarak gruplar yaş, cinsiyet, lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin, boy, kilo ve hepsidin değerleri açısından karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan tüm vakalarda hepsidin ile yaş, cinsiyet, lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin, boy ve kilo arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik korelasyon analizi yapıldı.

Hasta grupta hepsidin ile yaş, cinsiyet, lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin, boy ve kilo arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik korelasyon analizi yapıldı. Hasta grupta tedavi öncesi ve sonrası saptanan hepsidin, lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin ve kilo değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Tedavinin klinik yararını değerlendirmek ve tedavi takibinde kullanılmak üzere hepsidin düzeyi için cut-off değeri belirlendi.

Çalışma prospektif olarak yapıldı ve tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma protokolü Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Non-invaziv Klinik Araştırma Etik Komitesi tarafından onaylandı.

4.2. Hepsidin düzeyi ölçümü

Serumda hepsidin ölçümü için tüm olgulardan 10 mL venöz kan alındı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar hızla laboratuvara gönderildi. Ardından 5000 devir hızında 3' santrifüj edildi ve serumları 2-3 kısım halinde eppendorf tüplerine ayrıldı. Örnekler analiz gününe kadar -70 °C'de derin dondurucu saklandı. Tüm örnekler tek seferde çalışıldı.

Human BT ELISA kitleri ile yapılan çalışmada öncelikle toplanan bütün örnekler ve kitler oda sıcaklığına getirildi. Çalışmada kullanılan kitlerin standart ve

kimyasalları hazırlandıktan sonra plakta bulunan kuyucuklara standart ve örnekler konuldu. Ardından prospektüste anlatılan adımlar izlenerek örneklerin konsantrasyonlarına göre renklendirilmesi sağlandı. Renk oluşumu gözlemlendikten sonra 450 nanometrede (nm) Kayto RT -2100c Microplate reader kullanılarak kuyucukların absorbans değerleri okundu ve sonuçların çıktısı alındı. Bulunan serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplandı. Bulunan değerler hepsidin için pg/mL birim şeklindedir.

4.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bağımlı grup karşılaştırmalarında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki eş arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı.

<0.05 'den küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5 . BULGULAR

5.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri

Çalışmamıza katılan hastaların 30'u kadın (%75) ve 10'u (%25) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $31,5 \pm 10,22$ olup yaş aralığı 16-54 arasındaydı. Hastaların boy ortalaması $161,6 \pm 5,77$ cm idi ve boy aralığı 152-174 cm arasındaydı. Tedavi öncesi dönemde hastaların kilosu ortalama $53,88 \pm 7,17$ kg idi ve hastaların kilosu 39-69 kg arasındaydı. Hastaların tedavi öncesi ortalama VKİ $20,49 \pm 2,25$ kg/m² idi ve VKİ 16-28,7 kg/m² arasında değişiyordu.

Hastaların sedimentasyon ortalaması tedavi öncesi dönemde $22,83 \pm 16,86$ idi. Hastaların WBC değerlerinin ortalaması tedavi öncesi dönemde $6933,25 \pm 2008,64 \times 10^1/\mu\text{L}$ olarak belirlendi. Hastaların tedavi öncesi CRP ortalaması $0,32 \pm 0,54$ mg/dL idi. Tedavi öncesi dönemde hastaların ferritin ortalaması $27,2 \pm 30,93$

ng/mL idi ve ferritin düzeyi 2-129 ng/mL arasında değişiyordu. Hastaların tedavi öncesi dönemde demir bağlama kapasiteleri ortalaması $304,4 \pm 85,37$ ve demir düzeylerinin ortalaması $60,2 \pm 29,18$ ng/mL olarak saptandı. Tedavi öncesi dönemde hastaların hemoglobin düzeylerinin ortalaması $12,5 \pm 1,95$ mg/dL idi ve 7,8 – 15,8 mg/dL arasında değişiyordu. Hastaların tedavi öncesi hepsidin ortalaması $250,09 \pm 62,69$ pg/mL olarak saptandı ve hepsidin düzey aralığı 136,63 – 359,75 pg/mL idi. Hastaların tedavi öncesi dönemde AST ortalaması $24,68 \pm 14,26$ IU/L ve ALT ortalaması $22,5 \pm 19,7$ IU/L olarak hesaplandı.

Tedavi sonrası dönemde hastaların kilosu ortalama $57,83 \pm 6,42$ kg idi ve hastaların kilosu 45-67 kg arasındaydı. Hastaların tedavi sonrası ortalama VKİ $22,04 \pm 1,87$ kg/m² idi ve VKİ 18,6 – 27,4 kg/m² arasında değişiyordu.

Hastaların sedimentasyon ortalaması tedavi sonrası dönemde $12,98 \pm 7,44$ idi. Hastaların WBC değerlerinin ortalaması tedavi sonrası dönemde $5830,5 \pm 1373,04$ x 10¹/μL olarak belirlendi. Hastaların tedavi sonrası CRP ortalaması $0,13 \pm 0,19$ mg/dL idi. Tedavi sonrası dönemde hastaların ferritin ortalaması $55,48 \pm 40,03$ ng/mL idi ve ferritin düzeyi 12-151 ng/mL arasında değişiyordu. Hastaların tedavi sonrası dönemde demir bağlama kapasiteleri ortalaması $204,58 \pm 51,83$ ve demir düzeylerinin ortalaması $78,75 \pm 34,78$ ng/mL olarak saptandı. Tedavi sonrası dönemde hastaların hemoglobin düzeylerinin ortalaması $13,42 \pm 1,83$ mg/dL idi ve 9,8 – 16,2 mg/dL arasında değişiyordu. Hastaların tedavi sonrası hepsidin ortalaması $132,15 \pm 20,13$ pg/mL olarak saptandı ve hepsidin düzey aralığı 67,91 – 179,87 pg/mL idi. Hastaların tedavi sonrası dönemde AST ortalaması $20,08 \pm 5,49$ IU/L ve ALT ortalaması $17,75 \pm 7,23$ IU/L olarak hesaplandı.

Çalışmamıza katılan sağlıklı katılımcıların 25'i kadın (%61) ve 15'i (%39) erkekti. Kontrol grubundaki katılımcıların ortalama yaşı $34,85 \pm 13,62$ olup yaş aralığı 18-65 arasındaydı. Sağlıklı katılımcıların boy ortalaması $168,95 \pm 8,69$ cm idi ve boy aralığı 154-192 cm arasındaydı. Sağlıklı katılımcıların kilosu ortalama $76,58 \pm 17,61$ kg idi ve kilosu 45-130 kg arasındaydı. Sağlıklı katılımcıların ortalama VKİ $26,65 \pm 6,19$ kg/m² idi ve VKİ 16-50 kg/m² arasında değişiyordu. Sağlıklı katılımcıların sedimentasyon ortalaması $14,2 \pm 10,82$ idi. Sağlıklı katılımcıların WBC değerlerinin ortalaması $6641,7 \pm 1754,1$ x 10¹/μL olarak belirlendi. Sağlıklı katılımcıların CRP ortalaması $0,28 \pm 0,39$ mg/dL idi. Sağlıklı katılımcıların ferritin ortalaması $55,29 \pm 48,35$ ng/mL idi ve ferritin düzeyi 2,7-167 ng/mL arasında değişiyordu. Sağlıklı katılımcıların hemoglobin düzeylerinin ortalaması $14,17 \pm 2,2$

mg/dL idi ve 8,8 – 17,5 mg/dL arasında değişiyordu. Sağlıklı katılımcıların hepsidin ortalaması 176,03 ± 77,29 pg/mL olarak saptandı ve hepsidin düzey aralığı 95,4 – 336,45 pg/mL idi. Sağlıklı katılımcıların AST ortalaması 17,78 ± 5,75 IU/L ve ALT ortalaması 20,33 ± 12,01 IU/L olarak hesaplandı.

İlk olarak gruplar yaş, cinsiyet, lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin, boy, kilo ve hepsidin değerleri açısından karşılaştırıldı(Tablo 2).

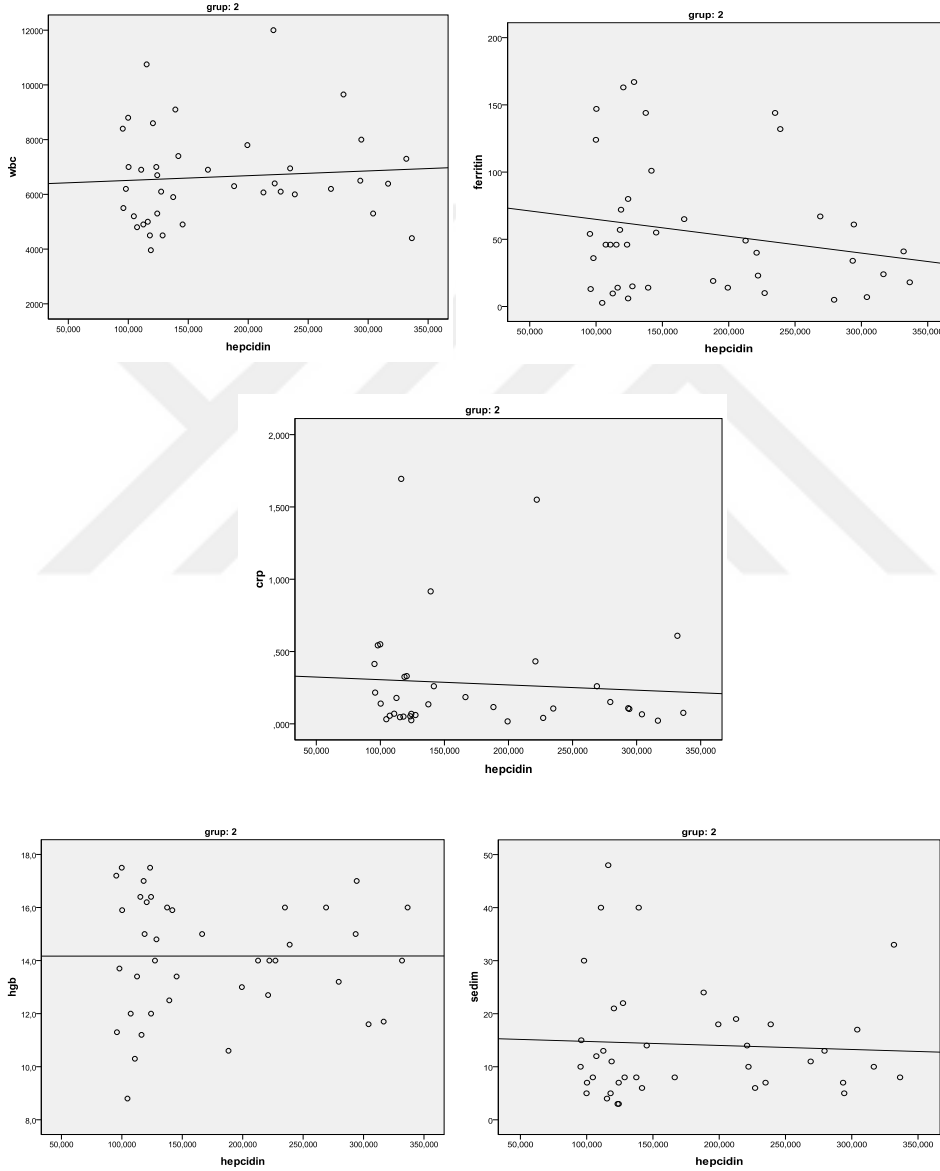
	TEDAVİ ÖNCESİ HASTA GRUBU		KONTROL GRUBU		Gruplar arası p değeri
	ortalama ± std sapma	medyan (min - maks)	ortalama ± std sapma	medyan (min - maks)	
Yaş	31,85 ± 10,22	31,5 (16 - 54)	34,85 ± 13,62	31 (18 - 65)	0,494
Cinsiyet	30 (%75) KADIN 10(%25) ERKEK	-	25 (%62.5) KADIN 15(%37.5) ERKEK	-	-
Boy	161,6 ± 5,77	161,5 (152 - 174)	168,95 ± 8,69	168 (154 - 192)	0,0001
Kilo	53,88 ± 7,17	52 (39 - 69)	76,58 ± 17,61	75,5 (45 - 130)	0,0001
BMI	20,49 ± 2,25	20,05 (16 - 28,7)	26,65 ± 6,19	26,5 (16 - 50)	0,0001
Sedimentasyon	22,83 ± 16,86	17,5 (4 - 87)	14,2 ± 10,82	10,5 (3 - 48)	0,003
WBC	6933,25±2008,6	6545 (3930 - 13990)	6641,7±1754,1	6345 (3960 - 12000)	0,525
CRP	0,32 ± 0,54	0,12 (0,01 - 3)	0,28 ± 0,39	0,13 (0,02-1,69)	0,905
Ferritin	27,2 ± 30,93	12,5 (2 - 129)	55,29 ± 48,35	46 (2,7 - 167)	0,001
Demir	60,2 ± 29,18	59 (16 - 129)	80,18 ± 37,92	86,5 (27 - 163)	0,01
Hemoglobin	12,5 ± 1,95	12,65 (7,8 - 15,8)	14,17 ± 2,2	14 (8,8 - 17,5)	0,001
Hepsidin	250,09 ± 62,69	245,98 (136,63 - 359,75)	176,03 ± 77,29	138,35 (95,4 - 336,45)	0,0001
AST	24,68 ± 14,26	20 (10 - 89)	17,78 ± 5,75	16 (11 - 37)	0,002
ALT	22,5 ± 19,7	18,5 (9 - 129)	20,33 ± 12,01	17 (6 - 68)	0,62

Tablo 2. Tedavi Öncesi Hasta Grubu ile Kontrol Grubu Parametrelerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya alınan tüm vakalarda hepsidin ile yaş, cinsiyet, lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin, boy ve kilo arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik korelasyon analizi yapıldı. Hepsidin ile diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 3).

	Sedimentasyon	WBC	CRP	Ferritin	Hgb
Hepsidin	r : 0,260 p : 0,875	r :0,770 p:0,635	r:-0,122 p:0,479	r :0,098 p :0,547	r: 0,146 p: 0,367

Tablo 3. Tüm Vakalarda Verilerin Spearman's Rho Test Kullanılarak Yapılan Korelasyon Analizi



Şekil 7. Tüm Vakalarda Hepsidin'in WBC, Hemogloblin, Sedimentasyon ve Ferritin ile Korelasyon Analizi

Hasta grupta tedavi öncesi ve sonrası saptanan hepsidin, lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin, BMI ve kilo değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Hasta grupta tedavi sonrası kilo, VKI, ferritin demir, hemoglobin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış saptandı. Sedimentasyon, CRP, WBC, hepsidin, AST, ALT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş saptandı (Tablo 4).

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI		Gruplar arası p değeri
	ortalama ± std sapma	medyan (min - maks)	ortalama ± std sapma	medyan (min - maks)	
Kilo	53,88 ± 7,17	52 (39 - 69)	57,83 ± 6,42	56 (45 - 67)	0,0001
VKI	20,49 ± 2,25	20,05 (16 - 28,7)	22,04 ± 1,87	21,7 (18,6 - 27,4)	0,0001
Sedimentasyon	22,83 ± 16,86	17,5 (4 - 87)	12,98 ± 7,44	12 (2 - 31)	0,0001
WBC	6933,25±2008,6	6545 (3930 - 13990)	5830,5±1373	6030 (3920 - 9660)	0,0001
CRP	0,32 ± 0,54	0,12 (0,01 - 3)	0,13 ± 0,19	0,06 (0,01 - 0,7)	0,0001
Ferritin	27,2 ± 30,93	12,5 (2 - 129)	55,48 ± 40,03	42 (12 - 151)	0,0001
DBK	304,4 ± 85,37	298,5 (119 - 455)	204,58 ± 51,83	205,5 (86 - 322)	0,0001
Demir	60,2 ± 29,18	59 (16 - 129)	78,75 ± 34,78	73,5 (21 - 154)	0,001
Hemoglobin	12,5 ± 1,95	12,65 (7,8 - 15,8)	13,42 ± 1,83	13,5 (9,8 - 16,2)	0,0001
Hepsidin	250,09 ± 62,69	245,98 (136,63 - 359,75)	132,15 ± 20,13	130,3 (67,91 - 179,87)	0,0001
AST	24,68 ± 14,26	20 (10 - 89)	20,08 ± 5,49	20 (12 - 42)	0,012
ALT	22,5 ± 19,7	18,5 (9 - 129)	17,75 ± 7,23	16 (9 - 43)	0,026

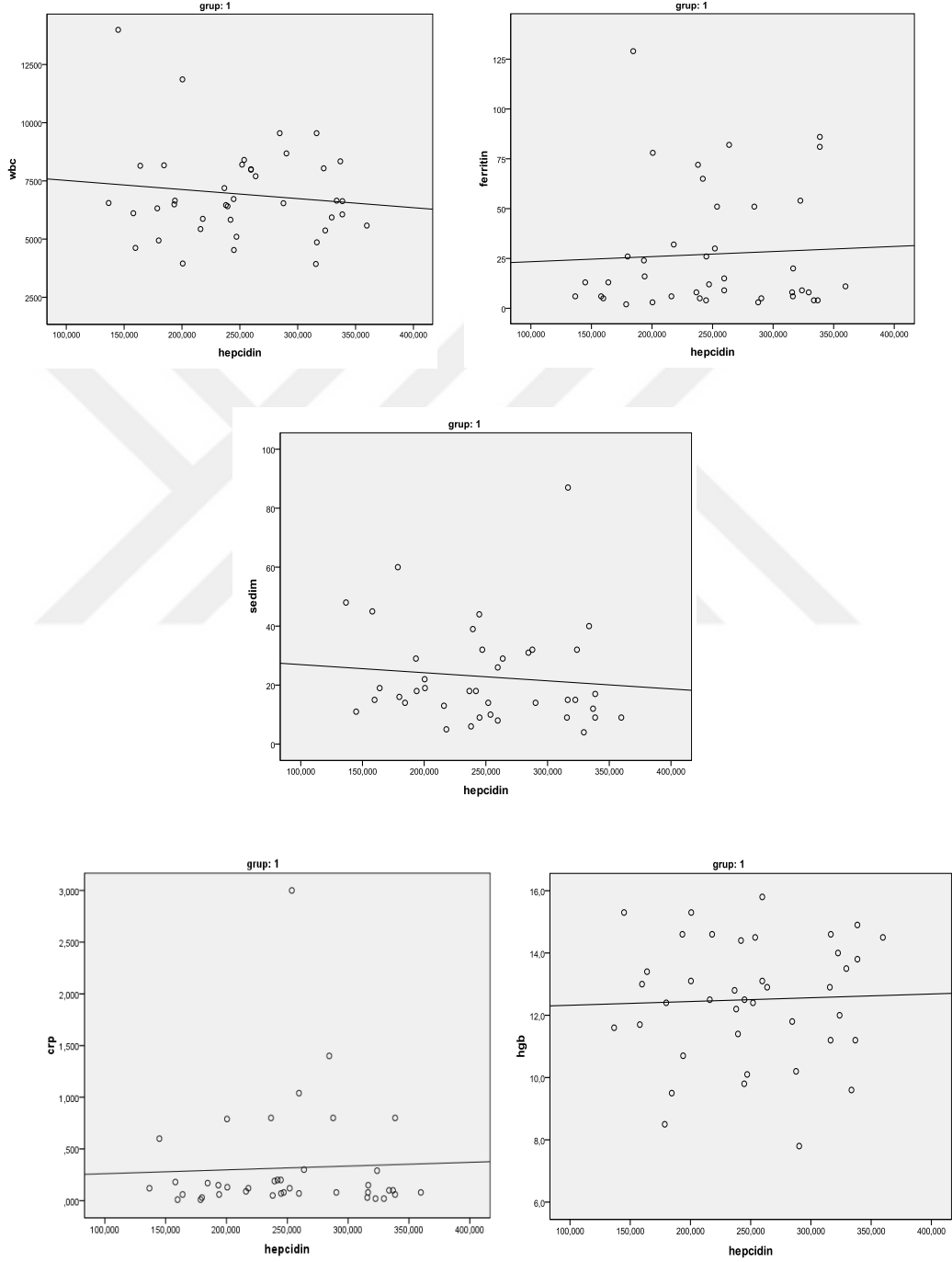
Tablo 4. Hasta Grubunda Tedavi Öncesi ve Sonrası Parametrelerin Karşılaştırılması

Hasta grupta hepsidin ile yaş, cinsiyet, lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin, boy ve kilo arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik korelasyon analizi yapıldı. Hepsidin ile diğer parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 5).

	Sedimentasyon	WBC	CRP	Ferritin	Hgb
Hepsidin	r : -0,211 p : 0,190	r : 0,019 p : 0,907	r : 0,32 p : 0,846	r : 0,75 p : 0,644	r : 0,064 p : 0,693

Tablo 5. Hasta Grubunda Verilerin Spearman's Rho Test Kullanılarak Yapılan Korelasyon Analizi

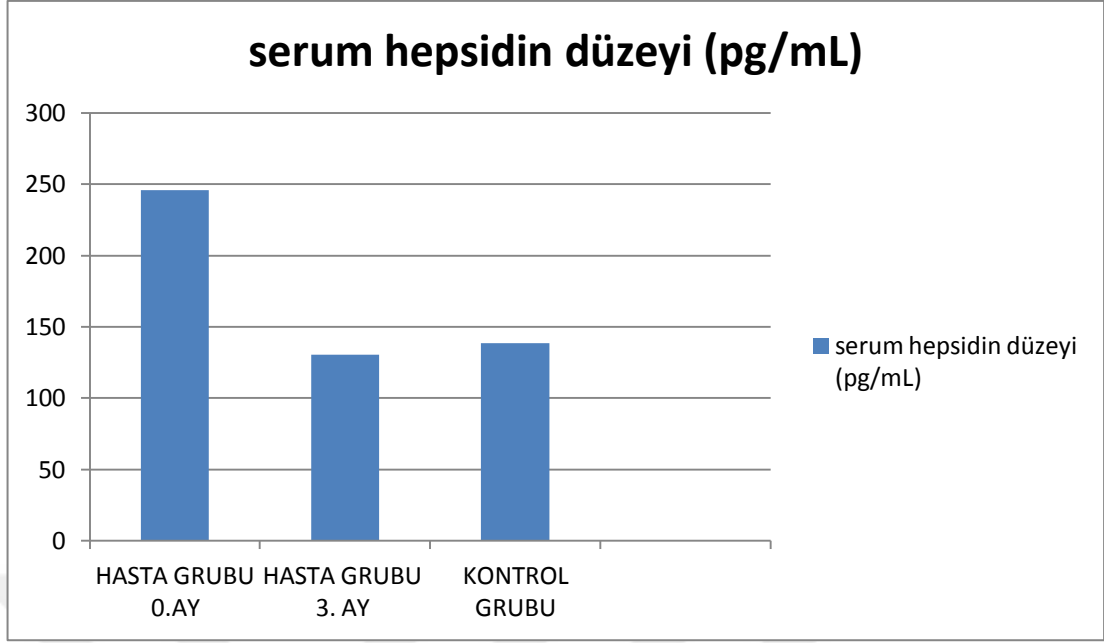
Hasta grupta hepsidin ile yaş, cinsiyet, lökosit, CRP, sedimentasyon, hemoglobin, demir, ferritin, boy ve kilo arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye yönelik yapılan korelasyon-regresyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Şekil 8).



Şekil 8. Hasta Grubunda Hepsidin ile Sedimentasyon, Hemoglobin, WBC ve Ferritin ile Korelasyon Analizi

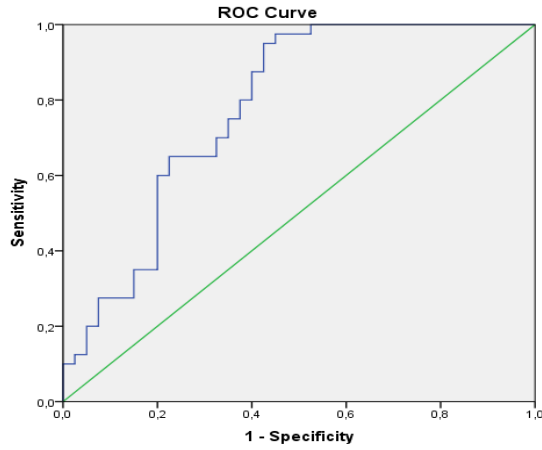
Hasta grubunun tedavi öncesi dönemde ölçülen hepsidin düzeyleri ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun serum hepsidin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken, hasta grubunun tedavi sonrası dönem ölçülen serum hepsidin düzeyleri ile kontrol grubunun serum hepsidin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca tedavi sonrası hepsidin düzeyi tedavi öncesi hepsidin düzeyine göre anlamlı oranda düşüktü (şekil 9).





Şekil 9. Hasta ve Kontrol Grubunun Serum Hepsidin Düzeyi Karşılaştırması

Ayrıca hasta takibinde kullanılmak üzere hepsidin için alınacak cut off değeri 190,78050 pg/mL (sensitivite %80 ve spesifite %62,5) olarak saptandı (Şekil 10).



Şekil 10. Hepsidin Sensitivite ve Spesifitesinin ROC Eğrisindeki Görünümü

6. TARTIŞMA

Çalışmamızda Çölyak Hastalığı'nda tedavi öncesi ve sonrası hepsidin düzeylerini karşılaştırarak, hepsidinin tedavi uyumunun değerlendirilmesi ve takipte kullanılabilecek bir laboratuvar parametresi olup olmadığı göstermeyi amaçladık. Bu sayede hastaların rutin takiplerinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde hepsidinin faydalı bir marker olarak kullanılabileceğini göstermeyi hedefledik.

Çölyak Hastalığı sıklıkla demir eksikliği anemisi ve inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Baskın olan duruma göre hastanın kliniği değişmektedir. Çölyak Hastalığı olan bireylerin demir eksikliği gelişimine bir yatkınlığı vardır. Bunun nedeni olarak da Çölyak hastalarında mukozal hasarın baskın olarak duodenumda görülmesi ve duodenumun maksimum demir emilimi sağlayan bölge olması gösterilmektedir (145). Demir eksikliği anemisi, Çölyak Hastalığının en yaygın başvuru nedenlerinden birisidir (146).

Çölyak Hastalığı dışında Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında hipokromik anemi ve düşük serum demir düzeyleri zamanla görülmektedir. Bu komplikasyonların görülme nedenleri arasında sık intestinal kanama, malabsorbsiyon ve inflamatuvar sitokinlerin yüksek düzeylerde seyretmesi sayılabilir. Bu durum da kronik hastalık anemisi veya inflamasyon anemisine katkıda bulunmaktadır. Bizim hasta grubumuzda da hemoglobin, demir ve ferritin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı.

Hepsidin son zamanlarda keşfedilmiş düşük moleküler ağırlıklı hepatik peptiddir ve demir metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Demir, esansiyel bir elementtir ve normal hücre fonksiyonları ve sağlık açısından doğru bir dengede olması gerekmektedir (147). Ayrıca hepsidin, inflamasyonun tetiklediği IL-6 aracılı STAT3 sinyalizasyon yolu ile up-regüle edilir. Bu durum makrofajlarda, bir anti-inflamatuvar yanıtı tetikler ve hepsidin antimikrobiyal aktivitesi sayesinde, antimikrobiyal çoğalmanın kontrolünde etkili olabilir (148).

Birçok çalışmada serum hepsidin düzeyleri ve çeşitli laboratuvar parametreleri arasında bir korelasyon olup olmadığı hepatik sirozlu, Kronik böbrek yetmezliği, malign hastalığı, Romatoid Artrit ve Sistemik Lupus Eritematozuslu hastalarda değerlendirilmiştir. Karaciğer hastalıklarında genel olarak serum hepsidin düzeylerinde azalma saptanmıştır (149). Kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde ise hepsidin düzeylerinde artış saptanmıştır (150).

Literatürde hepsidin ve inflamasyon belirteçleri ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu İBH hastaları üzerinde yapılmıştır. Ancak literatürde Çölyak Hastalığı'nda hepsidin ve inflamasyon belirteçleri ile ilgili veri yok denecek kadar azdır. IBD'li hastalarda hepsidin ve inflamasyon arasındaki ilişki daha önceki birçok çalışmada gösterilmiş ve serum veya idrar hepsidin düzeyleri ile CRP ve IL-6 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (151,152). Farklı çalışmalarda İBH ve anemisi olan hastalarda hepsidin ile Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (144,152,153,154). Demir eksikliği anemisi olmayan IBD'li hastalarda hepsidin düzeyleri artmış olarak beklenmektedir. Bunun da sebebi hepsidin bir akut faz reaktanı olmasına bağlanmaktadır. Özellikle IL-6'nın da değerlendirilebildiği çalışmalardan birinde Nemeth ve arkadaşları, hastalarda IL-6 ve hepsidin pozitif bir korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (11).

Hayvan çalışmalarında intestinal inflamasyona bağlı salınan IL-6'nın hepsidin mRNA sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir. Semrin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Crohn Hastalığı'nda artmış IL-6 düzeyleri ve bununla ilişkili oral demir emiliminde azalma gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada serum hepsidin düzeyi değerlendirilmemiştir (155).

Mecklenburg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan hastalar değerlendirilmiş ve hepsidin ile inflamasyon markerları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada hepsidin ile ferritin ve hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptanırken, anemi ile hepsidin arasında ilişki saptanmamıştır (156). Bizim çalışmamızda hepsidin ile hemoglobin, demir, ferritin arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Oustamanolakis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan bireyler değerlendirilmiş ve hepsidin düzeylerinde belirgin artışlar saptanmıştır. Bu gruptaki hastaların %42'sinde anemi olduğu bildirilmiştir. Çok değişkenli analizler sonucunda serum hepsidin düzeylerinin ferritin ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu ve anemi ile korelasyon bulunmadığı gösterilmiştir. Ayrıca sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında hasta grubunda hepsidin düzeylerinin anemi durumundan bağımsız olarak düşük olduğu da saptanmıştır. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında IBD'li hastalarda saptanan yüksek hepsidin ve düşük prohepsidin düzeyleri bu iki hormonun IBD'de önemli rolleri olduğunu göstermektedir. Tek varyasyonlu analizlerde hemoglobin ile hepsidin arasında güçlü bir negatif korelasyon ve prohepsidin ile arasında pozitif bir korelasyon saptanması, anemi gelişiminde bu hormonların çok önemli katkısının olduğunu desteklerken, çok

değişkenli analizlerde inflamasyon anemisi ve demir eksikliği anemisini ayırt etmede bu hormonların düzeylerinin yetersiz kaldığı görülmüştür. Oustamanolakis ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada hepsidin ve ferritin arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bu durum her ikisinin de akut faz reaktanı olması ve aktif inflamasyon süresince düzeylerinin artmış olması ile açıklanmıştır (144).

Başka bir çalışmada ise Crohn hastalığı olan 19 pediatrik hasta değerlendirilmiş ve inaktif hastalığı olan bireylerle aktif hastalığı olan bireyler arasında CRP, IL-6, idrar hepsidini karşılaştırılmıştır. Analizler sonucunda aktif hastalığı olan bireylerde CRP, IL-6, idrar hepsidini düzeylerinde belirgin artış saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (155).

Semrin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IBD'li hastalarda CRP'nin hepsidin ile pozitif korelasyonu olduğu saptanmıştır (155). Bir başka çalışmada ise inflamatuvar barsak hastalığında hepsidin ile hastalık aktivitesi ve inflamasyon markerları arasında anlamlı ilişki saptanmadığı bildirilmiştir (157).

Bizim çalışmamızda ise serum hepsidin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunda tedavi öncesi dönemde istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bizim çalışmamızda serum hepsidin düzeyleri ile anemi parametreleri arasında anlamlı ilişki saptamadık, aynı zamanda hepsidin ile inflamasyon markerları arasında da anlamlı ilişki saptamadık. Ancak hasta grupta tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin, demir, ferritin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yükselme görülürken, hepsidin, CRP, sedimentasyon, WBC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüş saptanmıştır.

Arnold ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı popülasyonla karşılaştırılan İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı olan ve normal veya düşük serum demir düzeyine sahip hastalar karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda serum hepsidin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Arnold ve arkadaşları bu durumun nedeni olarak azalmış doğal immünite, intestinal epitelyal hasar ve Paneth hücre kaybını göstermiştir (158).

Hepsidin düzeylerinin çalışmalar arası bu kadar farklı olmasının nedeni hepsidin regülasyonunda görev alan kompleks patofizyolojik mekanizmalar olabilir. Çünkü hepsidin düzeyi vücuttaki demir deposu, hipoksi ve inflamasyon gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Gastrointestinal sistem hastalıkları ile ilgili bazı çalışmalarda Çölyak Hastalığının etyopatogenezinde temel olarak inflamasyondan çok, intestinal bariyer fonksiyon bozukluğunun rolü olduğu bildirilmiştir (159,160).

Bizim çalışmamızda serum hepsidin düzeyi ile CRP, sedimentasyon ve lökosit düzeylerinin Çölyak hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptadık ancak hepsidin ve inflamasyon belirteçleri arasında herhangi bir korelasyon saptamadık.

Biz, çalışmamızda sadece serum hepsidin düzeyini değerlendirdik. Ancak yapılan bazı çalışmalarda idrar hepsidin düzeyinin inflamatuvar bağırsak hastalıklarında aktif hastalıkla ilişkisi değerlendirilmiştir. Bu bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olarak sayılabilir.

Bizim çalışmamızda hasta grubunda tedavi öncesi dönemde serum hepsidin düzeyleri 136,63-359,75 pg/mL aralığında değişiyordu. Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun serum hepsidin düzeyi ise 95,4-336,45 pg/mL arasındaydı. Ayrıca hasta grubunun tedavi sonrası serum hepsidin düzeyleri de 67,91-179,87 pg/mL arasındaydı. Çalışmamıza dayanarak Çölyak Hastalığı'nda serum hepsidin düzeyinin normal aralığını belirlemek güçtür. Çünkü hem hasta grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda hepsidin düzeyinin üst sınırı benzerdir. Fakat tedavi öncesi ve sonrası dönemler karşılaştırıldığında tedavi ile birlikte inflamasyonun baskılandığı ve bunun sonucunda hepsidin düzeylerinin azaldığı görülmüştür.

Çalışmamıza katılan hastaların 12'sinde (% 30) hemoglobin değeri 12 mg/dL'nin altındadır. Bu nedenle bizim çalışmamızda hepsidin düzeyini etkileyen temel faktör olarak demir eksikliği anemisinden ziyade kronik inflamatuvar süreç olarak düşünüyoruz. Her ne kadar lokal bir inflamasyon da olsa hastalarımızın çoğunda demir eksikliği anemisi olmaması sebebiyle hepsidindeki artışın sebebini aktif inflamasyon olarak değerlendiriyoruz.

Sonuç olarak hasta grupta, kontrol grubuna göre demir, ferritin, hemoglobin düzeylerinin daha düşük saptanması ve sedimentasyon, hepsidin düzeyinin daha yüksek saptanması Çölyak Hastalığı'nda hepsidin düzeylerinin demir metabolizmasından çok inflamasyondan etkilendiğini düşündürdü. Glutensiz diyetle birlikte azalan inflamasyon sonrası değerlendirilen hepsidin düzeylerinde belirgin azalma saptanması bize hastaların tedaviye yanıtını değerlendirmede hepsidinin önemli bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Hastaların takibinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde saptadığımız cut-off değeri kullanılabilir.

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: 14-21.
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, Warner GT. Absorption of inorganic and haemoglobin iron in coeliac disease. *Br J Haematol* 1977;37:409–414.
6. Hin H, Bird G, Fisher P, et al. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999; 318:164–7.
7. 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.
8. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:940–59.
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. Hepcidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homoeostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(4):425–9.
13. Alaedini A, Green P.H. (2005) Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. *Annals of Internal Medicine* (142), 289-298.
14. Robins, G., Howdle, P.D. (2005) Advances in celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology* (21), 152-161.
15. Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989; 298:527.
16. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of GheeHerter. *Ned Tijdschr Geneesk* 1941; 85:1715.
17. Paveley, W.F. (1988) From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *British Medical Journal* (297), 1646–1649.
18. W. (1950). Coeliac disease. Investigations of the harmful effects of certain types of cereal on patients suffering from coeliac disease. *Utrecht University*.
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. 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.
21. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 1954; 2:1318.
22. Marsh, M.N. (1992) Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* (102), 330-354.
23. Dieterich, W., Ehnis, T., Bauer, M., Donner, P., Volta, U., Riecken, E.O. ve diğeri. (1997) Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine* (3), 797-801.
24. Molberg, O., McAdam, S.N., Korner, R., Quarsten, H., Kristiansen, C., Madsen, L. ve diğeri. (1998) Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nature Medicine* (4), 713-717.
25. Ascher H, Kristiansson B. Childhood coeliac disease in Sweden. *Lancet* 1994; 344:340.
26. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, et al. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1538.
27. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18:6036.)
28. Karaarslan H., Bektaş M., Bozkaya H., Soykan İ., Bahar K., Özden A. (2003).Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevelansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Kuşadası, Antalya.

29. GURSOY, S., GUVEN, K., SIMSEK, T., YURCI, A., TORUN, E., KOC, N. ve diğeri. (2005) The Prevalence of Unrecognized Adult Celiac Disease in Central Anatolia. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 39 (6), 508-511.
30. YENICE, N., GÜMRAH, M., KOZAN, A. (2005) Asemptomatik bireylerde gluten sensitif enteropati seroprevalansı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 4 (2), 94-96.
31. Patel D, Kalkat P, Baisch D, Zipser R. Celiac disease in the elderly. *Gerontology* 2005; 51:213.
32. Farrell RJ, Kelly CP, Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346:180-8.
33. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatric Gastroenterology* 1999 ;117:293-303.
34. Kagnoff MF. Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic, and immunologic components. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21:405.
35. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:234.
36. 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.
37. Greco L, Corazza G, Babron MC, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998; 62:669.
38. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:695.
39. 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.

40. 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.
41. 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.
42. (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.)
43. 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
44. 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.
45. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-8.
46. 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.
47. Pittschieler K, Ladinsker B. Coeliac disease: screened by a new strategy. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:42.
48. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3:797.
49. Dieterich W, Laag E, Schöpfer H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:1317.

50. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115:1322.
51. Volta U, Granito A, Parisi C, et al. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:186.
52. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4:713.
53. Van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 1998; 161:1585.
54. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003; 362:30.
55. Cinova J, Palová-Jelínková L, Smythies LE, et al. Gliadin peptides activate blood monocytes from patients with celiac disease. *J Clin Immunol* 2007; 27:201.
56. Esposito C, Paparo F, Caputo I, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from coeliac patients inhibit transglutaminase activity both in vitro and in situ. *Gut* 2002; 51:177.
57. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, et al. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 2002; 123:667.
58. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008; 205:143.
59. Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology* 2008; 135:194.

60. 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.
61. Zanini B, Caselani F, Magni A, et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:253.
62. Gopal P, McKenna BJ. The collagenous gastroenteritides: similarities and differences. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:1485.
63. Troncone R, Greco L, Mayer M, et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:10.
64. 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.
65. 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.
66. West J, Logan RF, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:59.
67. Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35:1215.
68. 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.
69. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003; 60:1581.
70. 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.
71. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, et al. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci* 1998; 43:673.

72. Mant MJ, Bain VG, Maguire CG, et al. Prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:451.
73. 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.
74. Fickling WE, McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J* 2001; 77:33.
75. 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.
76. Book L, Zone 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.
77. 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.
78. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002; 50:624.
79. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Celiac Disease 2004. Available at: <http://consensus.nih.gov/> (Accessed on October 25, 2004).
80. Mäki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:231.
81. 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.
82. 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.

83. Valeski JE, Kumar V, Beutner EH, et al. Immunology of celiac disease: tissue and species specificity of endomysial and reticulin antibodies. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; 93:1.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Kapuscinska A, Zalewski T, Chorzelski TP, et al. Disease specificity and dynamics of changes in IgA class anti-endomysial antibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:529.
88. 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.
89. Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, et al. The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease: a French-Italian multicentre study. *J Clin Pathol* 2003; 56:389.
90. 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.
91. 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.

92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, et al. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:717.
98. 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.
99. Lo A, Guelrud M, Essenfeld H, Bonis P. Classification of villous atrophy with enhanced magnification endoscopy in patients with celiac disease and tropical sprue. *Gastrointest Endosc* 2007; 66:377.
100. 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.
101. Troncone R, Greco L, Mayer M, et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412:10.

102. Marsh M. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology* 1992;102:330.
103. 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.
104. Cummins AG, Alexander BG, Chung A, et al. Morphometric evaluation of duodenal biopsies in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:145.
105. 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.
106. 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.
107. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:656.
108. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kempainen TA, et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 1995; 333:1033.
109. 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.
110. 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.
111. Shaker JL, Brickner RC, Findling JW, et al. Hypocalcemia and skeletal disease as presenting features of celiac disease. *Arch Intern Med* 1997; 157:1013.

112. 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.
113. 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.
114. Pink IJ, Creamer B. Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. *Lancet* 1967; 1:300.
115. 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.
116. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131:1981.
117. Herman ML, Rubio-Tapia A, Lahr BD, et al. Patients with celiac disease are not followed up adequately. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:893.
118. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991; 66:941.
119. 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.
120. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2016.
121. Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD, et al. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. *World J Gastroenterol* 2012; 18:1348.

122. 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.
123. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, et al. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:717.
124. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2016.
125. 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.
126. Green PH, Yang J, Cheng J, et al. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1210.
127. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000; 356:203.
128. Fry L. Dermatitis herpetiformis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:371.
129. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101:2461.
130. Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science* 2012; 338:768.
131. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806–10.
132. Pandur E, Nagy J, Poor VS, Sarnyai A, Huszar A, Miseta A, et al. Alpha-1 antitrypsin binds preprohepcidin intracellularly and prohepcidin in the serum. *FEBS J* 2009;276:2012–21.

133. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306: 2090–3.
134. Tanno T, Bhanu NV, O Neal PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007; 13:1096.
135. Piperno A, Galimberti S, Mariani R, et al. Modulation of hepcidin production during hypoxia-induced erythropoiesis in humans in vivo: data from the HIGHCARE project. *Blood* 2011; 117:2953.
136. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood* 2011; 117:e218.
137. 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.
138. Ganz T, Olbina G, Girelli D, et al. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008; 112:4292.
139. Girelli D, Pasino M, Goodnough JB, et al. Reduced serum hepcidin levels in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 51:845.
140. Frazer DM, Wilkins SJ, Becker EM, et al. Heparin expression inversely correlates with the expression of duodenal iron transporters and iron absorption in rats. *Gastroenterology* 2002; 123:835.
141. 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.
142. Nemeth E, Roetto A, Garozzo G, et al. Heparin is decreased in TFR2 hemochromatosis. *Blood* 2005; 105:1803.
143. Camaschella C. Understanding iron homeostasis through genetic analysis of hemochromatosis and related disorders. *Blood* 2005; 106:3710.

144. 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.
145. (Anand BS, Callender ST, Warner GT. Absorption of inorganic and haemoglobin iron in coeliac disease. *Br J Haematol* 1977;37:409–414.
146. (Hin H, Bird G, Fisher P, et al. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999; 318:164–7.
147. (Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M. Chemistry and biology of eukaryotic iron metabolism. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33:940–59.)
148. Wang L, Trebicka E, Fu Y, Ellenbogen S, Hong CC, Babitt JL, et al. The bone morphogenetic protein-hepcidin axis as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;18: 112–9. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 2006;108:3204–9.
149. Fujita N, Sugimoto R, Takeo M, Urawa N, Mifuji R, Tanaka H, et al. Hepcidin expression in the liver: relatively low level in patients with chronic hepatitis C. *Mol Med* 2007;13:97–104.
150. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Hepcidin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation, and hemodialysis. *Am J Hematol* 2006;81: 832–7.
151. Arnold J, Sangwaiya A, Bhatkal B, et al. Hepcidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homeostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:335–339. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1101–1106.
152. Basseri RJ, Nemeth E, Vassilaki ME, et al. Hepcidin is a key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7: e286–e291.

153. Arnold J, 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;21:425–9.
154. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:682–93.
155. 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; 12:1101–1106.
156. 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. 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.
157. Paköz ZB, Çekiç C, Arabul M, Sarıtaş Yüksel E, İpek S, Vatansever S, Ünsal B. Anevaluationthe Correlation between Hecpidin Serum Levels and Disease Activity in I nflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;2015:810942.
158. J. Arnold, A. Sangwaiya, B. Bhatkal, F. Geoghegan, and M. Busbridge, "Hecpidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homoeostasis," *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 21, no. 4, pp. 425–429, 2009.
159. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, et al. Hostdependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1607-15.
160. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut*. 2003;52(2):218-23.