

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA SERUM
PROHEPSİDİN SEVİYELERİ**

Yrd. Doç. Dr. Mahya Sultan TOSUN

**Tez yöneticisi
Doç. Dr. Vildan ERTEKİN**

Yandal Uzmanlık Tezi

Erzurum 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çölyak Hastalığı	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Genetik.....	6
2.1.4. Patogenez.....	6
2.1.5. Klinik.....	8
2.1.5.1. Klasik çölyak hastalığı.....	11
2.1.5.2. Atipik çölyak hastalığı.....	11
2.1.5.3. Sessiz çölyak hastalığı.....	13
2.1.5.4. Latent çölyak hastalığı.....	14
2.1.5.5. Potansiyel çölyak hastalığı.....	14
2.1.6. Tanı.....	14
2.1.6.1. Serum otoantikorları.....	14
2.1.6.2. İntestinal otoantikorlar	17
2.1.6.3. İntestinal biyopsi ve histopatoloji	17
2.1.7. Ayırıcı tanı ve komplikasyonlar.....	22
2.1.8. Tedavi.....	23
2.1.9. Korunma	24
2.2. Hepsidin ve Prohepsidin.....	24
2.3. Hepsidin Sentezi, Fonksiyonu ve Regülasyonu.....	25
2.3.1. Hepsidinin yapısı.....	25

2.3.2. Hepsidin etki mekanizması.....	26
2.3.3. Demir metabolizması ve demirin moleküler regülasyonu.....	27
2.3.4. Hepsidin ve demir	28
2.3.5. Hepsidin ve anemi/hipoksi	28
2.3.6. Hepsidin ve inflamasyon	29
2.3.7. Hepsidin ve kronik hastalık anemisi	30
2.3.8. Hepsidin ve herediter hemakromatozis	30
2.3.9. Hepsidin ve β -talasemi	31
2.4. Hepsidin Ölçümü	31
2.5. Hepsidin ile Tedavi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
KAYNAKLAR	61

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 20.10.2010 tarih ve 4 nolu oturumunda 17 nolu kürsü kurulu kararı ile **“Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Serum Prohepsidin Seviyeleri”** adlı yandal tez konusunun öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. Mahya Sultan Tosun tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 26.11.2010 tarih ve 7 nolu oturumunda 3 nolu karar ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na iletilmiştir.

TEŞEKKÜR

Yandal uzmanlık eğitimim süresince hem Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde hem de geçici görev ile bulunduğum İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde bilgi ve deneyimi ile beni yetiştiren, her zaman bana destek olduğunu hissettiren ve tezin yürütülmesinde gösterdiği sabrı ve değerli katkılarıyla Doç. Dr. Vildan ERTEKİN'e teşekkür ederim.

Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU'nun şahsında tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, eğitimim süresince pek çok şeyi paylaştığım asistan ve yandal asistanı arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Yandal eğitim süreci içerisinde geçici görev ile bulunduğum İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. M. Ayşe Selimoğlu'na teşekkür ederim.

Her zaman bana destek olan Gastroenteroloji Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri, yan dal asistanları, hemşireleri, teknisyen ve personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Maddi ve manevi her türlü desteği sağlayan anne ve babam başta olmak üzere aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yrd. Doç. Dr. Mahya Sultan TOSUN
Erzurum, 2013

ÖZET**Tosun, Mahya Sultan.,Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Serum Prohepsidin Seviyeleri, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Yan Dal Uzmanlık Tezi, Erzurum 2013.**

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak yatkın bireylerde, gluten içeren gıdaların alınması ile ortaya çıkan, kalıcı intolerans ile karakterize, immun mekanizma ile oluşan bir enteropatidir. Hepsidin, vücuttaki demir deposunun sağlanmasında merkezi rol üstlenen, karaciğerden sentezlenen bir peptid hormondur. Hipoksi, anemi ve demir eksikliği hepsidin sentezini inhibe ederken; infeksiyon ve inflamatuvar durumlarda İL-6 aracılığıyla hepsidin aktivasyonu meydana gelmektedir. Hepsidin kronik viral hepatit, alkolik ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, solid tümörler ve demir eksikliği anemisi ile ilgili çalışmaları mevcuttur. Biz çalışmamızda yeni tanı almış ve henüz diyet başlanmamış çölyak hastaları ile 6 ay, 1 yıl, 2 yıl ve üzeri glutensiz diyet alan çölyak hastalarında serum prohepsidin (SP) düzeylerini, bu düzeylerin demir eksikliği anemisi ve kronik hastalık anemisi ile ilişkisini ve de diyete uyum ile korelasyonunu ölçmeyi amaçladık. Çalışmaya 2-17 yaş arası 65 ÇH ve 20 sağlıklı çocuk alındı. Hastalar glutensiz diyet öncesi ve glutensiz diyetin 6, 12 ve 24. ayındaki hastalar olarak 4 gruba ayrıldı. Çalışma popülasyonunun hematolojik parametreleri, serum demir, ferritin, toplam demir bağlama kapasitesi ve transferrin saturasyonu ölçümleri ile beraber SP düzeyleri de ELISA yöntemiyle değerlendirildi. Çalışmaya katılan 65 hastanın 37'si kız (%56.9) ve 28'i erkek (%43.1) idi. Kontrol grubunun 8'i kız (%40) ve 12'si erkek (%60) idi. Hastaların ortalama yaşları 8.9 ± 4.0 yaş (2-16.5 yaş), kontrollerin ortalama yaşları 7.4 ± 3.5 yaş (2.5-14.5 yaş) idi. Kontrol grubuna kıyasla çölyak hastalarında SP seviyelerini anlamlı derecede yüksek tespit ettik (684 ± 357 pg/ml & 1371 ± 923 pg/ml, p: 0.02). SP seviyeleri açısından tipik ve atipik çölyak hastaları arasında fark saptamadık (1426 ± 959 pg/ml & 1152 ± 755 pg/ml, p: 0.34). Glutene maruz kalan hastaların SP düzeyleri glutensiz diyet alan hastalara göre anlamlı oranda yüksekti (1563 ± 998 pg/ml & 1161 ± 797 pg/ml, p: 0.04). Anemisi olan ve olmayan hastalar arasında SP düzeyleri açısından fark bulmadık (1283 ± 962 pg/ml & 1423 ± 908 pg/ml, p>0.05). DTG IgA düzeyi ile SP düzeyi arasında anlamlı pozitif bir korelasyon elde ettik ($r=0.32$, p: 0.009). ÇH'ında SP düzeylerinin yüksek olması ve glutensiz diyete uyumla SP düzeylerinin DTG IgA titresiyle birlikte düşmesi sonucu biz, SP'nin glutensiz diyete uyumu göstermede yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz.

ABSTRACT

Tosun, Mahya Sultan., Serum prohepcidin levels in children with celiac disease, Ataturk University Faculty of Medicine, Thesis of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Erzurum 2013

Celiac disease is an immune mediated enteropathy which is triggered by gluten consumption in genetically susceptible individuals and characterized with lifelong gluten intolerance. A peptide hormone hepcidin is produced by the liver and plays a major role in iron storage of the body. Hypoxemia, anemia and iron deficiency are associated with low levels of prohepcidin whereas its production is stimulated by IL-6 in inflammatory and infectious conditions. Hepcidin levels in chronic viral hepatitis, alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease, inflammatory bowel diseases, solid tumors, and iron deficiency anemia has been studied in several studies, recently. The objective of our study is to evaluate serum prohepcidin levels of celiac patients at the time of diagnosis, and at 6th, 12th and 24th months on diet, and associations of prohepcidin levels with iron deficiency anemia, anemia of chronic disease and compliance to diet. The study included 65 children with celiac disease aged between 2-17 years, and 20 healthy controls. The patients were grouped into four according to the time spent on diet: before diet and at 6th, 12th and 24th months. Complete blood count, serum iron, ferritin, iron binding capacity, transferrin saturation and serum prohepcidin ELISA levels were measured.

Sixty- five patients (37 F, 28 M) aged between 2-16.5 years (mean 8.9 ± 4.0) were enrolled. The control group included 8 girls and 12 boys, aged between 2.5- 14.5 years (mean 7.4 ± 3.5). The results revealed that serum prohepcidin levels were significantly higher in celiac patients in comparison to healthy controls (684 ± 357 pg/ml & 1371 ± 923 pg/ml, $p= 0.02$). The levels were similar in typical and atypical presentations of celiac disease (1426 ± 959 pg/ml & 1152 ± 755 pg/ml, $p= 0.34$). The levels were significantly higher before gluten-free diet than on diet (1563 ± 998 pg/ml & 1161 ± 797 pg/ml, $p= 0.04$). Serum prohepcidin levels were not associated with the presence of anemia (1283 ± 962 pg/ml & 1423 ± 908 pg/ml, $p>0.05$). Anti-tissue transglutaminase IgA levels were significantly correlated with serum prohepcidin levels ($r=0.32$, $p: 0.009$). In conclusion, our results showed high serum prohepcidin levels in children with celiac disease before diet, and decreasing with gluten-free diet, in correlation with serum TTG IgA levels. We suggest serum prohepcidin measurements for determination of diet compliance in celiac patients.

KISALTMALAR DİZİNİ

ÇH	: Çölyak hastalığı
FPN	: Ferroportin
DEA	: Demir eksikliği anemisi
KHA	: Kronik hastalık anemisi
HLA	: Human Leucocyte Antigen (İnsan lökosit antijeni)
İFN	: İnterferon
TNF	: Tumor nekrozis faktör
İL	: İnterlökin
TCR	: T hücre reseptörü
LPS	: Lipopolisakkarit
Ig	: İmmunglobulin
DTG	: Doku transglutaminazı
EMA	: Endomisyum antikoru
AGA	: Antigliadin antikoru
ARA	: Antiretikülin antikoru
DGP	: Deamide gliadin peptid
İEL	: İntraepitelyal lenfosit
GİS	: Gastrointestinal sistem
İBS	: İrritabl barsak sendromu
İBH	: İnflamatuar barsak hastalığı
CH	: Crohn hastalığı
ÜK	: Ülseratif kolit
GÖR	: Gastroözofajial reflü
DM	: Diabetes Mellitus
HH	: Herediter hemakromatozis
RA	: Romatoid artrit
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
KHC	: Kronik hepatit C
KHB	: Kronik hepatit B
HAMP	: Hepsidin antimikrobiyal peptid
Hb	: Hemoglobin

VIII

Hct	: Hematokrit
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
RDW	: Eritrosit dağılım hacmi
TDBK	: Toplam demir bağlama kapasitesi
TRF	: Transferrin
TS	: Transferrin saturasyonu
CRP	: C-reaktif protein
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Dünyadaki Çölyak Hastalığı Görülme Sıklığı.....	4
Tablo 2. Türkiye’de Çölyak Hastalığı Görülme Sıklığı	6
Tablo 3. Çölyak Hastalığında Tahılların Toksisitesi	7
Tablo 4. Çölyak Hastalığının Klinik Tipleri	10
Tablo 5. ÇH’nin Atipik Bulguları ve ÇH ile Birlikte Görülen Bozukluklar.....	12
Tablo 6. Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Testler	16
Tablo 7. Marsh Sınıflaması	19
Tablo 8. Modifiye Marsh Sınıflaması.....	19
Tablo 9. İELozis Yapan Nedenler	20
Tablo 10. Villöz Kısalma-Düzleşme Yapan Nedenler	20
Tablo 11. Çölyak Hastalığı İçin Skorlama Sistemi	21
Tablo 12. Çölyak Hastalığı Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gerekenler	22
Tablo 13. Çölyak Hastalığında Görülen Komplikasyonlar.....	22
Tablo 14. Glutensiz Diyetle Tahıllar	23
Tablo 15. Hepsidinin Demir Metabolizması Bozukluklarıyla İlişkisi.....	31
Tablo 16. Çocuklarda DEA Tanısında Sık Kullanılan Testler ve Sınır Değerler	34
Tablo 17. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş, Cinsiyet ve Antropometrik Değerleri.....	36
Tablo 18. Hasta Grubunun Dağılımı	37
Tablo 19. Hasta Grubunun Yeniden Dağılımı	37
Tablo 20. Tanı Sürelerine Göre Hastaların Antropometrik Ölçümleri ve Kontrol Grubu ile Kıyaslanması	38
Tablo 21. Hasta Grubunun Yeniden Dağılımı Sonrası Antropometrik Ölçümler.....	38
Tablo 22. Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Sonuçları.....	39
Tablo 23. Hasta Grubunun Yeniden Dağılımı Sonrası Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Sonuçları	39
Tablo 24. Hasta ve Kontrol Grubunun Kan Demir Profili, Prohepsidin ve İnfeksiyon Belirteçleri	40
Tablo 25. Hasta Grubunun Yeniden Dağılımı Sonrası Hasta ve Kontrol Gruplarının Kan Demir Profili, Prohepsidin ve İnfeksiyon Belirteçleri	40
Tablo 26. Çölyak Hastalarında Prohepsidin ile Eritrosit Göstergeleri Arasındaki Korelasyon	41

Tablo 27. Çölyak Hastalarında Prohepsidin İle Demir Durumunu Gösteren Değişkenler Arasındaki Korelasyon.....	41
Tablo 28. Çölyak Hastalarında Prohepsidin ile İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki Korelasyon	41
Tablo 29. Cinsiyete Göre Prohepsidin Düzeyleri.....	42
Tablo 30. ÇH'nın Klinik Tipine Göre Prohepsidin Düzeyleri.....	42
Tablo 31. Diyet Uyumuna Göre Hastaların Prohepsidin Düzeyleri.....	43
Tablo 32. Glutenli ve Glutensiz Diyet Alan Hastalar Arasında Prohepsidin Düzeyleri.....	43
Tablo 33. Başvuru Şikayetleri ile Serum Prohepsidin Düzeyleri Arasındaki İlişki.....	44
Tablo 34. Ek Hastalığı Olan ve Olmayanlar Arasında Prohepsidin Düzeyleri.....	44
Tablo 35. Marsh-Oberhuber Sınıflaması ile Prohepsidin Düzeyleri	45
Tablo 36. Diyete Uyumsuz 10 Hastanın Diyet Öncesi Gruba Eklenmeden Önceki ve Sonraki Hasta Grubunda Tanı Sürelerine Göre Prohepsidin Düzeyleri Arasındaki Değişim.....	45
Tablo 37. Aneminin Varlığı ve Tipine Göre Prohepsidin Düzeyleri	45
Tablo 38. Anemisi Olan ve Olmayanlar Arasında Prohepsidin Düzeyleri.....	46
Tablo 39. Vitamin B12, Folik Asit, Vitamin D ve PTH Düzeyleri ile Prohepsidin Düzeyi Arasındaki Korelasyon	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Buz Dağı Modeli	9
Şekil 2. Hepsidinin Sistemik Demir Metabolizmasındaki İŞlevleri	27

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak yatkın bireylerde gluten içeren gıdaların alınması ile ortaya çıkan, ince barsağı etkileyen otoimmün bir enteropatidir (1,2). Glutene karşı uygunsuz T hücre aracılı immun yanıt söz konusudur. Klasik semptom ve bulgular karın ağrısı, ishal, karın şişliği, halsizlik, bulantı, kusma, kilo kaybı ve anemidir (3). ÇH'nın histopatolojik özellikleri villöz atrofi, kript hiperplazisi ve lamina propriada lenfoplazmositer hücre infiltrasyonudur (4). ÇH'nın klinik prezentasyonu semptomların ve/veya ekstraintestinal bulguların olup olmamasına göre üç gruba ayrılır: *Klasik form*; kronik ishal, malabsorbsiyon sendromu eşlik etsin ya da etmesin, klasik formun bir komponentidir. Malabsorbsiyon ile ilişkili semptomlar yağlı gayta, kilo kaybı, gelişme geriliği, karın şişliği, batında gaz ve çeşitli besin ve mineral eksiklikleridir. Bu formun başlangıç yaşı 6-18 ay arasındadır. *Atipik form*; daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaya eğilimli ve daha geniş bir spektruma sahiptir. Hastaların yaklaşık yarısında gastrointestinal semptomlar yoktur. Hematolojik, psikiyatrik, endokrin, renal, nörolojik, romatolojik, dermatolojik ve kardiyovasküler semptomlar daha önce ortaya çıkabilir ya da ÇH'nın tek bulgusu olabilir. *Asemptomatik form*; çoğu hasta bu gruptadır. Bu kişiler buz dağının altında kalan geniş kısmı oluştururlar. Bu grupta tanı oldukça zor ve gözden kaçmaktadır (3). ÇH'nda tedavi ömür boyu diyetten glutenin çıkarılmasıdır. Tedavi hem semptomatik hem de asemptomatik hastalara önerilmelidir (5).

Hepsidin, vücuttaki demir deposunun sağlanmasında merkezi rol üstlenen, karaciğerden sentezlenen bir peptid hormondur. Karaciğerden ilk önce 84 aminoasitlik (aa) prepeptid olarak sentezlenmekte, ardından 64 aa'lık propeptid formuna dönüşmekte ve son olarak da 25 aa'lık biyolojik aktif formu (hepsidin-25) oluşmakta ve plazmaya salınmaktadır (6).

Ferroportin (FPN), özellikle duodenal enterositler, makrofajlar ve hepatositlerde yüksek konsantrasyonda olmak üzere çoğu vücut hücrelerinin plazma membranında bulunmakta ve demirin hücrelerden plazmaya salınımında görev almaktadır. Hepsidinin hedefi de FPN'dir. Hepsidinin FPN'e bağlanması ile demirin depolandığı bölgelerden ve makrofajlardan plazmaya demir salınımı ve intestinal demir emilimi azalır, böylece serum demir konsantrasyonu düşer (6).

Hepsidin üretimi vücuttaki demir durumu, hipoksi ve inflamasyon aracılığıyla kontrol edilmektedir (7,8). Hipoksi, anemi ve demir eksikliği hepsidin sentezini inhibe ederken; infeksiyon ve inflamatuvar durumlarda interlökin-6 (İL-6) aracılığıyla hepsidin aktivasyonu meydana gelmektedir (9).

Anemi ÇH'nın en sık görülen bulgusudur; bazen de ÇH'nın tek klinik bulgusu olarak karşımıza çıkar. ÇH'nda anemi genellikle demir, folik asit ve vitamin B12 gibi mikrobesein öğelerinin malabsorbsiyonuna bağlıdır. En sık demir eksikliği anemisi (DEA) görülür (10). ÇH'nda demir eksikliğinin nedenleri primer olarak ince barsaktaki mukozal hasar nedeniyle demir emiliminin bozulması ve ayrıca gastrointestinal kanaldan gizli kan kayıpları olarak düşünülmektedir (11,12).

Kronik hastalık anemisi (KHA) ÇH'nda sık görülen bir bulgu değildir. Sistemik inflamasyonu gösteren akut faz proteinlerinin yüksek serum seviyeleri ÇH'nda yaygın değildir; ancak lamina propriada gliadin bağımlı aktivasyon sonucu mononükleer hücrelerden KHA'nin medyatörleri olan interferon-gama (İFN- γ) ve İL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artmaktadır (13-15).

İL-6 hepsidin aktivasyonunda da görev alan bir proinflamatuvar sitokin olup ÇH'nda intestinal inflamasyon sonucu hepsidin sentezini arttırarak KHA'ne neden olabilir. ÇH'ndaki intestinal inflamasyon gliadin bağımlı olduğundan glutensiz diyetin intestinal inflamasyonun dolayısıyla hepsidin aktivasyonunun negatif düzenleyicisi olduğu düşünülebilir.

Biz bu bağlamda çalışmamızda yeni tanı almış ve henüz diyet başlanmamış çölyak hastaları ile 6 ay, 1 yıl, 2 yıl ve üzeri glutensiz diyet alan çölyak hastalarında serum prohepsidin düzeylerini, bu düzeylerin DEA ve KHA ile ilişkisini ve de diyete uyum ile korelasyonunu ölçmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

2.1.1. Tarihçe

Çölyak hastalığı (gluten sensitif enteropati, gluten enteropatisi, çölyak sprue, ÇH) genetik olarak yatkın bireylerde, buğday, arpa ve çavdar gibi gluten içeren gıdaların alınması ile ortaya çıkan, proksimal ince barsağı tutan ve glutene karşı kalıcı intolerans ile karakterize, immun mekanizma ile oluşan bir enteropatidir (1,2).

Kapadokya'lı Aretaeus 1. yüzyılda ilk defa ÇH'ndan bahsetmiştir (16). Bir İngiliz doktor olan Samuel Gee 1888'de ÇH'nın bugün bilinen şeklini tanımlamıştır (17). Hollanda'lı Dr. Willem Karel Dicke ÇH'nda diyetteki glutenin zararlı etkisini keşfetmiştir (18). Daha sonra Dicke, İkinci Dünya Savaşı sonrasında hastalığın relapslarının arttığını gözlemlemiş ve bunun savaş sırasında tahıl ürünlerinin azalmasına bağlı olduğunu belirtmiştir. Bu da hastalığın tedavisi ile ilgili ilk gelişmedir (19). Antikor ve otoantikorların keşfi ile birlikte ÇH'nın tanı ve tedavisine yönelik tanı kriterleri ve rehberler oluşturulmuştur (20-24). 2005 yılında Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition-NASPGHAN) (1) ve son olarak 2012 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition-ESPGHAN) tarafından son revizyonlar eşliğinde yeni bir rehber yayınlanmıştır (25).

Orta Doğu ÇH'nın tarihçesinde özel bir yer tutmaktadır. Antik çağ tahıllarının ehlileştirilmesi, ilk olarak “doğurgan hilal/bereketli ay”, yani Mezopotamya olarak adlandırılan Neolitik yerleşim yerlerinde, bölgenin kuzey doğusunda (Türkiye, İran ve Irak) *Triticum monococcum bocoticum* ve *T. monococcum uratru*'dan ve güney batısında (İsrail/Filistin, Suriye ve Lübnan) *Triticum turgidum diccoides*'den başlamıştır. Bu yayılım Akdeniz kıyılarının en batısından en doğuda geniş Dicle-Fırat arazilerine kadar olmuştur. Çiftçilik 6000 yıl önce Bereketli Yarımaya bölgesinden yayılarak Batı Avrupa kıyılarına kadar ulaşmıştır (26).

Tarihteki bilinen en eski tarım toplumu yerleşkesi, M.Ö. 7500 yıllarında, Güney Anadolu'da Konya ovasına nazır buğday alanları ile arkeolojik bir şehir olan ve 2012 yılı itibarıyla UNESCO'nun Dünya Miras Listesi'ne dahil edilen Çatalhöyük'tür.

Çatalhöyük'teki kalıntılarda, 9500 yıl önce, ÇH ile ilişkili bulgulara rastlanmıştır. Ancak tam olarak ÇH öyküsünün nereden ve ne zaman başladığı, bu hastalığın buğday ve tahılların insanoğlunun diyetine girdikten sonra olup olmadığı açıklanamamaktadır. Bununla birlikte bu hastalık, insanoğlu avcılık ve toplayıcılıktan yerleşik tarım düzenine geçtikten sonra tarihsel sürecini tamamlamakta ve özellikle diyetleri buğdaya dayanan unlu gıdalar ile değişen toplumlarda önceleri olmadığı düşünülürken şimdi yüksek sıklıklarda saptanmaktadır (27,28).

2.1.2. Epidemiyoloji

Avrupa'da 1980'li yıllara kadar ÇH prevalansı 1/1000-1/6500 arasında değişen nadir bir hastalık olarak değerlendirilmekteydi (29). Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda dünyanın her yerinde benzer sıklıklarda görüldüğü dikkati çekmektedir (Tablo 1) (27,30-65). Halen Pasifik adaları, Japonya, güney doğu Asya ve doğu Çin hastalığın nadir görüldüğü bölgelerdir. Bu durumun da beslenme alışkanlıklarının bu bölgelerde henüz batı tipi diyetle değişmemiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (66). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise ÇH'nın görülme sıklığı Tablo 2'de verilmiştir (67-72).

ÇH çocuklarda cinsiyet farkı gözetmezken, erişkinlerde kadın cinsiyette 2-3 kat daha fazla görünmektedir (73). Kadınlarda daha fazla görünmesinin nedeninin yapılan bir çalışmada HLA DQ2/DQ8 haplotiplerinin erkeklere oranla (%85) kadınlarda daha sık (%94) rastlanmasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (74).

Tablo 1. Dünyadaki Çölyak Hastalığı Görülme Sıklığı

Ülke/Şehir	Çalışma grubu	Örneklem Sayısı	ÇH Sıklığı	Çalışma Yılı	Kaynak No
Belçika	Çocuk-Adult (1-19 yaş)	1159	1/114	2012	30
Brezilya/São Paulo	Erişkin (Kan vericiler)	4000	1/286	2012	31
ABD	Çocuk-Erişkin (>6yaş)	7798	1/141	2012	32
İran	Çocuk (Okul çağı)	634	1/200	2012	33
Hindistan	Erişkin (Kan vericiler)	1610	1/179	2012	34
K.Amerika/Wyoming	Erişkin	3850	1/126	2011	35
Libya	Çocuk (Okul çağı)	2920	1/127	2011	36
Kuzey Hindistan	Çocuk-Erişkin	12573	1/96	2011	37

Tablo 1. (devam)

Ülke/Şehir	Çalışma grubu	Örneklem Sayısı	ÇH Sıklığı	Çalışma Yılı	Kaynak No
Avrupa (Finlandiya, Almanya, İtalya, İngiltere)	Çocuk-Erişkin	29212	1/100	2010	38
İran	Erişkin (Kan vericiler)	1600	1/114	2010	39
Yunanistan	Erişkin	2230	1/17558	2007	40
Tunus	Çocuk (6-12 yaş)	6286	1/157	2007	41
İran	Erişkin	2799	1/104	2006	42
Meksika	Erişkin (Kan vericiler)	1009	1/37	2006	43
Tunus	Erişkin (Kan vericiler)	2500	1/355	2006	44
ABD	Erişkin (Afrika kökenliler)	700	1/77	2006	45
Rusya	Erişkin (Kan vericiler)	1740	1/42	2006	46
Brezilya	Erişkin (Kan vericiler)	3000	1/273	2006	47
Portekiz	Çocuk	536	1/134	2006	48
İtalya	Çocuk-Erişkin (13-90 yaş)	1002	1/100	2006	49
Finlandiya	Çocuk	3654	1/99	2003	50
İngiltere	Erişkin	7550	1/83	2003	51
İsrail	Erişkin (Kan vericiler)	1571	1/157	2002	52
İsviçre	Çocuk (11-18 yaş)	2000	1/132	2002	53
İspanya	Çocuk (Okul çağı)	3378	1/281	2002	54
Avustralya	Erişkin	3011	1/251	2001	55
Danimarka	Erişkin (Kan vericiler)	1573	1/394	2001	56
İsveç	Erişkin (Kan vericiler)	1866	1/373	2001	56
Almanya	Çocuk (5-12 yaş)	3004	1/500	2001	57
Almanya	Erişkin (Kan vericiler) (17-64 yaş)	4313	1/540	2001	57
Arjantin	Erişkin	2000	1/167	2001	58
İspanya	Erişkin	1170	1/389	2000	59
Macaristan	Çocuk (3-6 yaş)	427	1/85	1999	60
Sahra (Batı Afrika)	Çocuk	989	1/18	1999	14
Norveç	Erişkin (Kan vericiler)	2096	1/340	1999	61
Hollanda	Erişkin (Kan vericiler)	1000	1/333	1999	62
Finlandiya	Erişkin	1070	1/130	1998	63
İrlanda	Erişkin	300	1/122	1997	64
İtalya	Çocuk	17201	1/210	1996	65

Tablo 2. Türkiye’de Çölyak Hastalığı Görülme Sıklığı

Ülke/Şehir	Çalışma grubu	Örneklem Sayısı	ÇH Sıklığı	Çalışma yılı	Kaynak No
Türkiye	Çocuk (6-17 yaş okul çağı)	20190	1/212	2011	67
Ankara	Çocuk (2-18 yaş sağlıklı ve hastaneye başvuran hastalarda)	1000	1/100 (bx ile 1/111)	2008	68
Erzurum	Çocuk (6-17 yaş okul çağı)	1263	1/115 (bx ile 1/158)	2005	69
Kayseri	Erişkin (hastaneye başvuran)	906	1/100	2005	70
Ankara	Erişkin (Kan vericiler)	2000	1/77	2004	71
Ankara	Erişkin (Kan vericiler)	5054	1/140	2003	72

2.1.3. Genetik

ÇH’nın Human Leucocyte Antigen (HLA) sınıf II’de bulunan DR3-DQ2 veya DR5/7-DQ2 haplotipleri ile güçlü bir ilişkisi vardır (2). Hastaların %86-100’ü HLA DQ2 (DQA1*0501-DQB1*0201) ve az bir kısmı da HLA DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302) taşır (1,2,75). HLA DQ2 doku grubu Kuzey Avrupa kökenli hastaların %98’sinde, Güney Avrupa’da ise %92’sinde bulunmuştur (2,76).

ÇH ile HLA DQ2/DQ8 arasındaki güçlü ilişkiden yola çıkarak, ÇH için risk grubunda olan asemptomatik kişilerin (ÇH tanısı kesin olan kişinin birinci derece akrabaları, tip 1 Diabetes Mellitus (DM), Down sendromu, Turner sendromu, Williams sendromu, tiroidit, selektif IgA eksikliği olan kişiler) HLA doku gruplarına bakılması hastalık taramasının bir parçası olarak önemli rol oynayabilir (1).

2.1.4. Patogenez

Dünyanın her yerinde tahılların ekimi yapılmakta ve tahıl insan beslenmesinin ana komponentini oluşturmaktadır. Buğday, pirinç ve mısır dünya çapında yaygın iken, çavdar arpa, yulaf ve darı ise belli bölgeler için önemlidir (2).

ÇH’ndaki intestinal inflamasyon ve hasar buğday, arpa ve çavdardaki prolaminlere maruziyet sonucu oluşmaktadır (77). Prolaminler buğdayda gliadin, arpada

hordein, çavdarda sekalin olarak bilinir (78). Pirinç, mısır, kara buğday ve darı çölyak hastaları için zararlı değildir. Yulaf ise halen tartışma konusudur. Yulafın güvenli olduğu yönündeki çalışmalar yanısıra zararlı etkilerinin görüldüğü çalışmalar da vardır (2). ÇH'ndan sorumlu tahılların toksisitesi Tablo 3'de özetlenmiştir (79).

Tablo 3. Çölyak Hastalığında Tahılların Toksisitesi

Tahıl	Prolamin	İçerik	Toksisite
Buğday	Gliadin	%36 G, % 17-23 P	+++
Arpa	Hordein	%36 G, % 17-23 P	++
Çavdar	Sekalin	%36 G, % 17-23 P	++
Yulaf	Avenin	Yüksek G, Düşük P	+
Mısır	Zein	Düşük G, -	
Pirinç	Orzenin	Düşük G -	

G: Glutamin, P: Prolamin

Normal fizyolojik koşullar altında, intestinal epitel gliadin gibi makromoleküllere geçirgen değildir. ÇH'nda parasellüler geçirgenlik artmakta ve intestinal sıkı bağlantılarda çözülme meydana gelmektedir. Son zamanlarda keşfedilen ve intestinal bir peptid olan 'zonulin'in artmış ekspresyonu sıkı bağlantıların gevşemesine neden olarak intestinal permeabilityyi arttırmaktadır (80,81). Zonulinin intestinal bariyerdeki ilk yarığı açmasından sonra submukozaya geçen gliadinin inflamatuvar süreci daimi kılarak, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve İFN- γ gibi inflamatuvar medyatörlerin persistansına, böylece endotelial ve epitelyal tabakalar arasında artmış geçirgenliğe neden olduğu gösterilmiştir (80).

ÇH'nda ana mekanizma, intestinal mukozanın lamina propria tabakasında gluten peptidlerine karşı gelişen adaptif immun cevaba dayanır. Antijen sunan hücreler üzerinde yerleşen HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 heterodimerleri bağlanma noktasında negatif yüklü aminoasitleri ile peptidleri bağlar. Gluten peptidleri büyük oranda negatif yük taşımadıklarından nativ gluten peptidlerinin HLA DQ2 veya DQ8'e bağlanmaları zayıftır. Doku transglutaminaz 2 (DTG2) enzimi, glutamini negatif yüklü glutamik asite çevirir (bu reaksiyon 'deamidasyon' olarak adlandırılır); böylece modifiye olmuş gluten peptidleri HLA DQ2 veya DQ8'e yüksek afinite ile bağlanır (80,81). Antijen sunan hücrelerin CD4+ T hücrelerini uyarması sonucu yüksek oranda proinflamatuvar

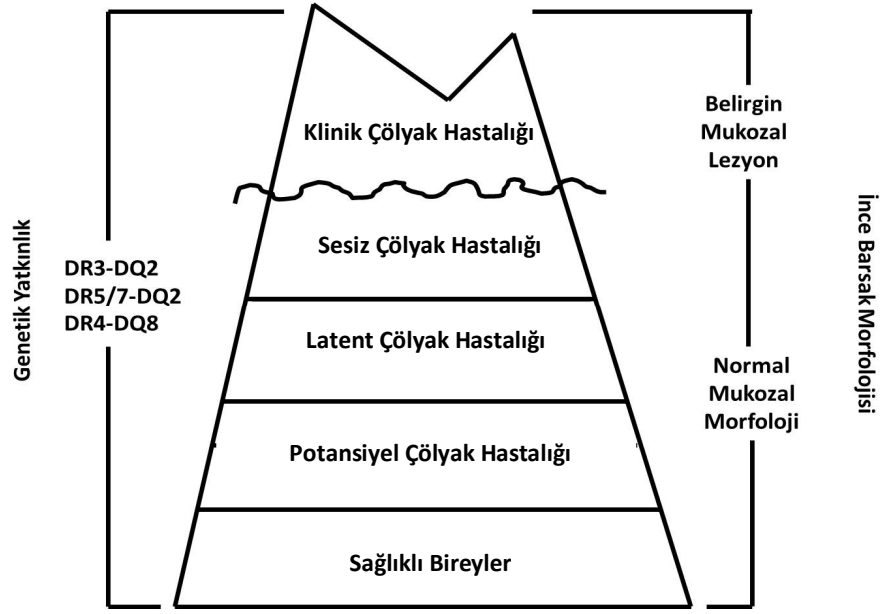
sitokinler (İFN- γ gibi başlıca Th1 sitokinleri) salınır. Th1 sitokinleri, fibroblast veya lamina propria mononükleer hücrelerinden matriks metalloproteinazların salınmasına neden olarak doku yeniden yapılanmasından sorumlu olurlar. Bu da hastalığın karakteristiği olan villöz atrofi ve kript hiperplazisi ile sonuçlanır (80).

Diğer yandan aktive olmuş CD4+ T hücreleri, Th2 sitokinleri aracılığıyla B hücrelerinin aktivasyonunu ve plazma hücrelerine dönüşmesini uyarır ve bu hücrelerden antigliadin ve antidokutransglutaminaz antikorları salınır. Ekstrasellüler membrana bağlı DTG'a anti-DTG antikorlarının bağlanmasıyla oluşan DTG-otoantikor kompleksleri bazal membrana çöker; böylece aktinin yeniden dağılımı ile enterositin iskelet yapısı değişir ve epitelyal hasar ile sonuçlanır. Aktif ÇH'nda, CD8+ T hücre reseptör (TCR) $\alpha\beta$, TCR $\gamma\delta$ ve intraepitelyal lenfosit (İEL) sayıları belirgin şekilde artmıştır (80).

Buradaki İEL'lerin CD94 eksprese ettiği ve İL-15 tarafından indüklendiği gösterilmiştir. İL-15 hastalığın hem proliferere hem de atrofik epitelyal fazında saptanabilir. İL-15 ayrıca kriptlerdeki proliferasyonu ve enterositlerdeki ölüm reseptörlerinin prototipi olan FAS ekspresyonunu uyarabilir. İEL'in epitelyuma göçü enterosit apoptozisini başlatır. Sonuçta enterositlerin FAS ekspresyonu ve apoptozisi villöz düzleşmeden sorumludur (81).

2.1.5. Klinik

ÇH gastrointestinal sistem (GİS) ve GİS dışı belirtilerle bulgu verebilir. Yağlı, donuk görümlü, alışılmıştan daha sık ve bol miktarda dışkı proksimal ince barsakta emilim bozukluğunun göstergesidir. İshal, karın şişliği gibi tipik hastalık belirtileri gittikçe daha az görülmektedir. Serolojik testler sayesinde hafif bulguları olan hastaların tanı alabilmesi ve toplum taramaları ile asemptomatik olguların saptanması hastalığın 'buz dağı' modeline benzetilmesine neden olmuştur (Şekil 1) (82).



Şekil 1. Buz Dağı Modeli (Kaynak 4 ve 83'ten uyarlanmıştır).

Bir çok epidemiyolojik çalışma göstermiştir ki; daha az klinik bulgu veren durumlar (sessiz, potansiyel ve oligosemptomatik formlar) kliniği aşikar olanlardan çok daha fazladır (81). Buna göre ÇH'nın klinik spektrumu 5 farklı formda incelenebilir (Tablo 4) (4,81,84).

ÇH, proksimal ince barsağı tutan bir hastalık olması yanında bazı kişilerde tüm barsağı da tutabilmektedir. İshal semptomatik ÇH'nın en belirgin özelliklerinden olup çoğunlukla distal ince barsağı da tutması nedeniyle gelişir. Yalnızca proksimal ince barsak tutulumunda hastalarda genellikle ishal yakınması olmaz, çünkü distal ince barsakta yağ ve karbonhidrat sindirim ürünleri emilerek kompensasyon sağlanabilmektedir (85).

Tablo 4. Çölyak Hastalığının Klinik Tipleri (4,81,84)

Tip	Tanım
Tipik ÇH (Klasik ÇH)	-GİS semptom ve bulguları baskındır İshal, Kusma, Kabızlık, İştahsızlık Tekrarlayan karın ağrısı Büyüme geriliği -Seroloji (+) -Histopatoloji (+)
Atipik ÇH (Klasik olmayan ÇH)	-GİS semptom ve bulguları minimal ya da yok -En yaygın semptom ve bulgular Halsizlik, Yorgunluk Anemi -Seroloji (+) -Histopatoloji (+)
Sessiz ÇH (Belirtisiz ÇH)	-Semptom ve bulgu yoktur -Genellikle taramalarda saptanırlar -Seroloji (+) -Histopatoloji (+)
Latent ÇH	-Geçmişte seroloji ve histopatoloji pozitif olup glutensiz diyet almış; ancak şu anda normal diyet ile beslenen ve histopatolojisi normal olan kişilerdir -Semptom ve bulgu yoktur -İleride semptom ve histopatoloji değişebilir
Potansiyel ÇH	-Semptom ve bulgu yoktur -Seroloji (+) -Histopatoloji (-) (ya da çok hafif değişiklikler var) -İleride ÇH geliştirme potansiyeline sahip, genetik olarak ÇH'na yatkın bireyler

2.1.5.1. Klasik çölyak hastalığı

Yaşamın 6-24. aylarında diyetle glutenin eklenmesinden sonra ortaya çıkan GİS semptomlarıyla karakterize formdur. Hastalar kronik ishal, iştahsızlık, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, gelişme geriliği, kas zayıflığı ve huzursuzluk belirtileri ile gelirler. Tanı gecikir ve gluten alımı devam ederse ciddi malnütrisyon, hatta kaşeksi gelişebilir. Daha büyük çocuklar kronik ishal yanı sıra bulantı, kusma, karın ağrısı, karında gaz, kilo kaybı, kabızlık ve aftöz stomatit gibi belirtilerle başvurabilirler. Çölyaklı infant ve çocuklarda içine kapanıklık, huzursuzluk, huysuzluk ve mutsuzluk gibi davranış değişiklikleri sık görülür. Çölyaklı çocukların %25'i rikets bulguları ile başvurabilir. Çok ciddi şekilde etkilenmiş infantlarda çölyak krizi gelişebilir. Günümüzde çok nadir görülen bu akut sendrom patlayıcı tarzda sulu ishal, belirgin karın distansiyonu, dehidratasyon bulguları, hipotansiyon, letarji ve tehlikeli potasyum düşüklüğünü içeren ciddi elektrolit dengesizliği şeklinde bulgu verir (1,2,81,84).

2.1.5.2. Atipik çölyak hastalığı

Genellikle büyük çocuk ve yetişkinlerde görülen atipik ÇH, tipik GİS semptom ve bulguları göstermez. Hastalar tekrarlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, karında gaz, diş mine tabakası bozuklukları ve tekrarlayan aftöz stomatit gibi olağan dışı şikayetlerle gelebilirler (1,2,81). Dirençli DEA, osteoporoz, boy kısalığı, gecikmiş puberte, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, dermatitis herpetiformis, artrit, kardiyomiyopati, nörolojik ve psikiyatrik bozukluklar, irritabl barsak hastalığı (İBS)'ni düşündüren dispeptik yakınmalar, gastroözofajial reflü (GÖR), infertilite ve tekrarlayan spontan düşükler de atipik ÇH'nın GİS dışı semptom ve bulgularını oluşturur (1,2,81,82,84). Bunlar Tablo 5'te özetlenmiştir (86).

Özellikle oral demir tedavisine dirençli DEA, ÇH'nın en sık görülen GİS dışı bulgusudur (1,10,80,81). Subklinik çölyak hastalarının %46'sında DEA olduğu ve yetişkinlerde çocuklardan daha yüksek prevalansta olduğu gösterilmiştir (87). Demir proksimal ince barsaktan emilir ve emilim sağlam mukozal yüzey ve intestinal asiditeyi içeren çeşitli faktörlere bağlıdır (10,80). ÇH'ndaki demir eksikliği, primer olarak bozulmuş emilimden kaynaklanır; ancak GİS'den gizli kan kayıpları da bir diğer neden olabilir (88,89).

Tablo 5. ÇH'nın Atipik Bulguları ve ÇH ile Birlikte Görülen Bozukluklar (86)

<p>SİNİR SİSTEMİ Periferik nöropati Serebellar ataksi Oksipital kalsifikasyon Nöbetler Baş ağrısı Miyopati Nöropsikolojik bozukluklar</p> <p>KARACİĞER HASTALIKLARI İzole hipertransaminazemi Primer bilyer siroz Primer sklerozan kolanjit Hemokromatozis Masif hepatik steatoz Siroz</p> <p>HEMATOLOJİK SİSTEM Demir eksikliği anemisi Makrositik anemi Lökopeni, Trombositopeni Splenik hipofonksiyon Trombositoz Venöz tromboz (Hiperhomosisteinemi) Koagulopati (Vitamin K eksikliği) Seçici IgA eksikliği</p> <p>ENDOKRİNOLOJİK VE OTOİMMUN HASTALIKLAR Tip 1 Diabetes mellitus Otoimmün tiroid hastalığı Sjögren Sendromu Addison Hastalığı Otoimmün karaciğer hastalığı Kardiyomyopati</p> <p>ONKOLOJİK HASTALIKLAR NonHodgkin lenfoma İnce barsak adenokarsinomu Özofagus ve orofaringeal skuamoz karsinomlar</p> <p>RENAL SİSTEM IgA nefropatisi Kronik glomerulonefrit Renal yetmezlik</p> <p>KAS-İSKELET SİSTEMİ Osteomalazi Osteoporozis Artrit Miyopati</p>	<p>DERMATOLOJİK SİSTEM Dermatitis herpetiformis Kserozis Alopesi areata Dermatomiyozit Kutanöz vaskülit Ürtiker Atopik dermatit Prurigo nodularis Psöriyazis Kronik ülseratif stomatit Lineer IgA dermatozis Vitiligo Lupus eritematozus Liken sklerozis Palmoplantar püstülozis Keratozis pilaris Eritroderma Nekrolitik migratuar eritem Kutanöz amiloidoz Anular eritem Parsiyel lipodistrofi Generalize edinilmiş kutis laksa İktiyozis Transvers lökonişi Eritema elevatum diutinum Kutanöz sarkoidozik granülom</p> <p>ÜREME SİSTEMİ Hipogonadizm(♂) İmpotans(♂) İmmatür sekonder seks karakterleri(♂) Azalmış semen kalitesi(♂) Değişen spermatik motilite(♂) Gecikmiş menarş(♀) Amenore(♀) Rekürren düşükler(♀) Azalmış hamilelik oranı(♀) Erken menapoz(♀) Libido kaybı(♂), (♀) İnfertilite(♂), (♀)</p> <p>PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR Şizofrenik semptomlar Major depresyon Afektif bozukluklar Sosyal fobi</p> <p>PULMONER SİSTEM İdyopatik pulmoner hemosiderozis</p>
---	--

Oral demir tedavisine dirençli DEA, özellikle çocuk hastalarda ÇH'nın tek bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Dirençli DEA olan hastalarda ÇH prevalansı %20 ile yüksek bulunmuştur (10). Ertekin ve ark. (90)'nın yaptığı çalışmada DEA ile başvuran çocuk hastaların %21.3'ünde ÇH tespit edilmiştir. ÇH ile birlikte olan DEA'nin tedavisi glutensiz diyetle birlikte demir depoları dolana kadar demir desteği yapmaktır. Bu süreç hemoglobin değerini normale getirmek için bir yıl kadar sürebilir (10).

Folik asit primer olarak jejunumdan emilmektedir ve ince barsağı tutan hastalıklarda sıklıkla emilim bozulur. Ciddi folik asit eksikliği lökopeni, trombositopeni hatta ciddi pansitopeni ile sonuçlanabilir. Çölyaklı çocuklarda sık görülen folik asit eksikliği genellikle anemi ile sonuçlanmaz. Bu hastaların tedavisinde glutensiz diyetle birlikte folik asit desteği önerilmektedir (10). Vitamin B12'nin ana emilim yeri distal ileumdur. Vitamin B12'nin küçük bir oranı ise tüm ince barsak boyunca pasif olarak emilir. ÇH'nda sık görülen vitamin B12 eksikliği genellikle anemi ile sonuçlanır. ÇH'nda görülen vitamin B12 eksikliğinin sebebi bilinmemektedir; ancak gastrik asiditede azalma, bakteriyel aşırı çoğalma, otoimmün gastrit, transfer faktörleri ile birleşim etkisinin azalması, belki de distal ince barsakta gizli bir disfonksiyon bu eksikliği açıklayabilir. Hematolojik ve nörolojik problemleri olan tüm çölyak hastalarında vitamin B12 eksikliği düşünülmelidir. Tedavi parenteral vitamin B12 ile yapılmalıdır (10).

2.1.5.3. Sessiz çölyak hastalığı

Bu grup hastalar, birinci derece akrabalarında ÇH saptanan, otoimmün (Tip 1 DM) ya da genetik (Down sendromu, Turner sendromu) bir hastalığa sahip olup taramalar sonucunda veya toplum taramaları ile yakalanan hastalardır (80,84). Son yıllarda sessiz çölyak hastalarının gözden kaçabilecek hafif hastalık bulgularına sahip olduğu gösterilmiştir (82). Bu kişilerde yaygın görülen özellikler; huzursuzluk ve okul performansında düşüklük gibi davranış bozuklukları, fiziksel sağlığın bozulması ve kronik halsizlik, önemli olsun ya da olmasın demir eksikliğinin varlığı, azalmış kemik mineral yoğunluğudur (80).

2.1.5.4. Latent çölyak hastalığı

Herhangi bir zamanda serolojik testleri pozitif ve biyopsisinde düz bir ince barsak mukozasına sahip olup glutensiz diyet başlanan; daha sonra gluten içeren diyet alırken ince barsak histolojisinin normal olduğu hastalardır. Bu hastalar ileri yaşamlarında hafif ya da ciddi enteropati geliştirebilirler (5).

2.1.5.5. Potansiyel çölyak hastalığı

Endomisyum antikoru (EMA) ve/veya anti-DTG antikoru pozitif olduğu halde ince barsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik (örneğin; artmış İEL sayısı-tip1 lezyon-İELosis veya subepitelyal alanda anti-DTG IgA depolanmaları) gösteren olgulardır. Bu olguların genotipleri de HLA DQ2 ya da DQ8 gibi çölyakla uyumlu doku gruplarındandır. Bu hastalar zamanla ince barsakta düz bir mukoza geliştirebilirler, yani tipik ÇH olma riskini taşırlar. Bu hastalarda açık bir şekilde mukozada düzleşme (villöz atrofi) kaydedilene kadar glutensiz diyetle tedaviyi destekleyecek kanıtlar yoktur (80,82).

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Serum otoantikoru

ÇH tanısında kullanılan serolojik testler antigliadin antikor (AGA) IgA ve IgG, antiendomisyum antikor (EMA) IgA, antiretikülin antikor (ARA) IgA, doku transglutaminaz antikor (DTG) IgA ve IgG, son olarak deamide gliadin peptid antikor (DGP) IgA ve IgG'dir (1,2,25,91).

Antigliadin antikor IgA ve IgG çok değişken ve düşük spesifite (özgünlük) ve sensitivite (duyarlılık) göstermeleri nedeniyle günümüzde artık kullanılmamaktadır. Ayrıca ÇH dışında GİS şikayetleri olan (özefajit, gastrit, gastroenterit, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), kistik fibrozis ve inek sütü protein intoleransı) ve çölyak genetiği taşımayan sağlıklı kişilerde de AGA seviyelerinde yükseklik rapor edilmiştir (2,91). AGA antikorlarının minimal diyet kaçığında dahi daha çabuk serumda saptanabilmeleri diyete uyumu göstermede hastaların monitorizasyonunda kullanılabilir (81). AGA IgA'nın sensitivitesi %52-100 ve spesifitesi %92-97 olup, AGA IgG'nin sensitivitesi AGA IgA'ya benzer iken spesifitesi %50 ile oldukça düşüktür. Bu da ÇH olmayan birçok kişinin AGA IgG(+) olabileceğini göstermektedir (1). ESPGHAN'ın son rehberinde ise AGA antikorlarından hiç bahsedilmemiştir (25).

Endomisyal antikor (EMA) lamina propriada CD4+ T lenfosit aktivasyonu ve “mukozal remodeling” sonucu ortaya çıkmaktadır. Mukozal hasarın ılımlı olduğu durumlarda EMA'nın doğruluk oranı düşmektedir (85). EMA, immunfloresan yöntemiyle yapılan, zahmetli, pahalı ve testi yapanın deneyimine dayalı bir testtir. Duyarlılık ve özgünlüğü 2 yaş altı çocuklarda düşüktür (1,81,84). EMA'nın çocuklarda sensitivitesi %88-100 ve spesifitesi %91-100'dür (1).

Antiretikülin antikoru (ARA) da immunfloresan yöntemiyle çalışılan, yine testi yapanın deneyimine bağlı ve EMA gibi %90 civarında sensitivite ve spesifiteye sahip bir testtir (91).

Doku transglutaminazı (DTG), EMA'nın antijenik bir determinantıdır (85). ELISA yöntemiyle yapılan, bu nedenle yapımı kolay, ucuz ve kolayca yorumlanabilen bir testtir (84). Sensitivitesi %61-100 ve spesifitesi %86-100'dür. 2 yaşından önce tanı alan yaklaşık %10 hastada DTG IgA (-)'tir (92). Sensitivitesi ve spesifitesi 3 yaş altındaki çocuklarda düşüktür (84).

Antideamide gliadin peptid antikoru (a-DGP) konvansiyonel AGA ile karşılaştırıldığında daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (92,93). Yapılan bir metaanaliz sonucunda a-DGP antikorlarının kullanımının tanısal bir avantaj sağlamadığı gösterilmiştir. Sensitivitesi %79-98, spesifitesi ise %80-95'tir (94). Ancak IgG sınıfı a-DGP'lerinin, DTG ve EMA ile karşılaştırıldığında, selektif IgA eksikliği olanlarda ve 3 yaş altı çocuklarda daha iyi bir performansa sahip olduğu söylenebilir (95).

ÇH serolojisi üzerine ESPGHAN'ın raporunda bir damla kanda DTG antikoru olarak bakılan hızlı test kitlerinin (POCT) sensitivitesinin %96.4 ve spesifitesinin ise %97.7 olduğu; ancak DTG IgA ve EMA'nın daha iyi bir performansa sahip olduğu belirtilmiştir (25).

ÇH'nda kullanılan testlerin spesifite ve sensitiviteyi Tablo 6'da verilmiştir (1,25,91,92,94).

Tablo 6. Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Testler

Test	Sensitivite(%)	Spesifite(%)
AGA IgA	52-100	72-100
AGA IgG	83-100	47-94
ARA IgA	78-97	98-100
EMA IgA	88-100	91-100
DTG IgA	61-100	86-100
DGP IgA	79-98	80-95
POCT	80-98	91-100

Çölyaklı kişileri belirlemede EMA ve DTG yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Semptomatik kişilerde EMA ve DTG'nın pozitif prediktif değeri (biyopside ÇH'nı bulma kesinliği) yaklaşık % 100'dür (1). DTG antikorlarının düşük seviyedeki pozitifliği otoimmün diğer hastalıklar, infeksiyonlar, tümörler, miyokardiyal hasar, karaciğer hastalıkları ve psöriazis gibi ÇH ile ilişkili olmayan birçok durumda tanımlanmıştır. Ancak bu durumlardaki DTG antikorlarının EMA reaksiyonu ile birlikteliği yoktur, bu da EMA'nın ÇH tanısında neden yüksek oranda güvenilir olduğunu açıklar (25).

Çeşitli çalışmalar DTG antikorlarının yüksek konsantrasyonlarının düşük veya sınırdaki değerlere göre villöz atrofiyi daha iyi yansıttığını göstermiştir. Yine bu çalışmalarda yüksek DTG antikor seviyesi kullanılan kitle göre üst sınır değerinin 10 kat üstü olarak tanımlanmıştır (25). DTG, ÇH'nı saptamada kullanılacak ilk test olarak önerilmektedir (1,25).

İki yaşından küçük çocuklarda EMA ve DTG'nın yüksek oranda negatif olması nedeniyle bu yaş grubunda en çok AGA'nun ölçülmesi önerilmektedir (92,96,97). Ancak bu yaş grubunda spesifitesi düşmekte ve klinik pratikte kullanımı yararlı görünmemektedir (25). Bu nedenle serolojisi negatif dahi olsa, ÇH'nı destekleyen ciddi semptomları olan erken yaştaki çocuklarda ince barsak biyopsisi yapılması önerilmektedir (1,25). Düşük yaşta serolojinin negatif olması anne sütü alımı, düşük IgA seviyeleri ve immün sistemin henüz gelişmemiş olmasına bağlanmaktadır (97). Çölyak antikorları negatif olup villöz atrofi bulunur ise daha sonra mutlaka gluten yükleme testi yapılarak ÇH tanısı konfirme edilmelidir (25).

Serum total IgA seviyesinin ölçülerek selektif IgA eksikliğinin dışlanması önemlidir. IgA eksikliği olan çocuklarda testlerin IgG sınıfı temel alınarak değerlendirme yapılmalıdır. ÇH olan tüm hastalarda kanda çölyak antikorları saptanamayabilir, ancak seronegatif olan bu hastalarda DTG antikorları ince barsak dokusunda ve diğer dokularda bulunabilir (25).

2.1.6.2. İntestinal otoantikolar

İmmunelektron mikroskobu ile çölyaklı hastalarda, yüzey epitelyal hücrelerin bazal membranında, kript epitelinde, subepitelyal fibroblastların çevresinde ve intestinal mukoza kan damarı duvarında yoğun IgA birikimleri görülür. Bu bulgular sağlıklı kişilerdekinden çok farklıdır. Bu IgA'lar ortama dışardan eklenen DTG'a bağlanırlar. Yani dokuda saptanan bu IgA birikimleri ince barsak mukozal DTG'ı hedefleyen otoantikolardır ve ÇH'nın tanısal çalışmalarında da yoğun bir şekilde kullanılmaktadırlar. Seronegatif hastalar da dahil olmak üzere tüm çölyak hastalarında bu birikimler vardır. Bu birikimler mukozal morfolojinin henüz bozulmadığı hastalığın erken evresinde de görülür. IgA eksikliği olan hastalarda ise bu mukozal antikor birikimleri IgM sınıfındadır (91).

2.1.6.3. İntestinal biyopsi ve histopatoloji

İnce barsakların histolojik muayenesi ÇH tanısı için altın standarttır (84,98). Gİ şikayetlere dayanarak yapılan klinik tanı %50 vakada yanlış tanı konulmasına sebep olacaktır. Serolojik testlerin kullanılabilirliği yüksek olsa da ÇH tanısını koymada yeterli güvenilirlikte değildir (1). Buna göre ÇH tanısında ince barsak biyopsisinin yapılmasının gerekleri şöyle özetlenebilir (84):

1. ÇH bir enteropati olup, histopatolojik bulgular görülmelidir.
2. Seroloji, teknik nedenlerle ya da IgA eksikliği nedeniyle negatif olabilir ya da hasta seroloji negatif bir hastadır.
3. Histopatolojik bulguları normal olan bireylerde glutensiz beslenmeye gerek yoktur.
4. Endoskopi güvenilir bir işlemdir.
5. Biyopsi yapılmadan glutensiz beslenme başlandığında ÇH tanısını desteklemek ya da dışlamak zorlaşır.

ESPGHAN son rehberinde biyopsisiz yaklaşım için kriterler belirlemiştir. Buna göre eğer hasta; semptomatik bir hasta ise, DTG IgA seviyesi üst limitin 10 katından fazla ise, EMA pozitif ise, HLA DQ2 ve/veya DQ8 pozitif ise bu hastada histolojik değerlendirmenin atlanarak glutensiz diyetle geçilebileceği, ancak sonraki takiplerinde anlamlı semptomatik düzelme ve çölyak antikorlarının normale gelmesi gerektiği belirtilmektedir (25).

ÇH için tanımlanan duodenal villöz atrofinin endoskopik özellikleri duodenum kıvrımlarının kaybı, kıvrımlarda taraklanma, submukozal damarların görünür olması ve kıvrımlar arasındaki mukozanın mozaik paternidir. Bu özellikler sadece subtotal ve total villöz atrofi olan vakalarda (Marsh 3b ve 3c) güvenilir olabilir. Hatta parsiyel villöz atrofi (Marsh 3a) olan vakalarda endoskopik görünüm normal olabilir (1).

ÇH'nda mukozal değişiklikler yamalı bir patern gösterebilir. Aynı bölgede dahi farklı derecelerde etkilenme görülebilir. Bir bölgeden alınan biyopsi total villöz atrofiyi gösterirken, bunun hemen yanından alınan diğer biyopsi hafif lenfosit ve plazma infiltrasyonu gösterebilir ya da normal olabilir (1,25).

ÇH'nın tanısı ince barsak mukozasında karakteristik histolojik değişikliklerin gösterilmesini gerektirir. Bu değişiklikler Marsh tarafından bir sisteme dayanarak skorlanmış, daha sonra ise Oberhuber ve ark. tarafından modifiye edilmiştir (99,100).

Histolojik anormallikler artmış İEL sayısı (Her 100 enterosite karşı 25'ten fazla lenfosit olması), İEL mitotik indeksinin %0.2'den fazla olması, kriptlerde mitotik indeksin artmış olması, epitelyal hücre boyunun azalması (kolumnar epitelin kuboid ya da düz epitele değişmesi), epitelyal hücrelerin psödostratifye olması ile nükleer polarite kaybı, goblet hücrelerinin sayısında azalma, fırçamsı kenarların yokluğu, kript boylarının uzaması, villöz atrofi görülmesi (parsiyelden totale), villus/kript oranının azalması (normali distal duodenumda 3:1, bulbusta 2:1'dir), lamina propriada plazma hücreleri, lenfositler, mast hücreleri ve eozinofillerden oluşan infiltrasyondan oluşmaktadır (1,25).

Bu histolojik özelliklerin hiçbirisi ÇH için patognomonik değildir. ÇH tanısı, klinik ve serolojik testlerin desteği ile bu histolojik özelliklere dayanılarak konulur (1,25,101). Marsh sınıflandırmasına göre 4 histolojik lezyon aşağıda Tablo 7'de gösterilmiştir (99). Oberhuber ve ark. ise Marsh sınıflamasını modifiye ederek Marsh

tip 3 lezyonu kendi içinde villöz kılcalmanın derecesine göre 3 subgruba ayırmışlardır (Tablo 8) (100).

Tablo 7. Marsh Sınıflaması

Tip	Histolojik lezyon
Tip 0 (Preinfiltratif evre)	Normal ince barsak mukozası
Tip 1 (İnfiltratif evre)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Normal villus yapısı (villus/kript oranı→3:1)
Tip 2 (Hiperplastik lezyon)	İEL sayısında artış (>25/100 epitelyal hücre) Normal villus yapısı Kript hiperplazisi
Tip 3 (Destruktif lezyon)	İEL sayısında artış Kript hiperplazisi Değişik derecelerde villöz atrofi
Tip 4 (Hipoplastik lezyon)	Normal İEL sayısı Villöz atrofi Kript hipoplazisi ya da atrofisi

Tablo 8. Modifiye Marsh Sınıflaması

Tip 3 lezyon	Histolojik lezyon
Tip 3a: Hafif villöz atrofi (Parsiyel)	Villuslarda minör ya da orta derecede kısalma ve körleşme vardır
Tip 3b: Belirgin villöz atrofi (Subtotal)	Sadece kısa çadır şekilli villuslar vardır
Tip 3c: Tamamen düz mukoza (Total)	Tanımlanabilir villus yoktur, yüzey tamamen düzdür

İntraepitelyal lenfositlerin ÇH'nda gözlenen epitelyal hasardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çoğu İEL'ler yüzeylerinde $\alpha\beta$ -TCR taşıyan sitotoksik T hücreleridir. Ayrıca ÇH'nda spesifik popülasyon ise $CD3^+/CD4^-/CD8^+$ $\gamma\delta$ -TCR taşıyan İEL'dir (102). ÇH'nın tanısında bugün için en önemli problem İEL'lerde patolojik artışla birlikte normal villus yapısı gösteren erken evre lezyonlardır (101). Erken evre lezyon (Marsh 1) ÇH'na özgün olmayıp, birçok durumda da görülebilmektedir. Bunlar Tablo 9'da özetlenmiştir (102,103).

Tablo 9. İELOzis Yapan Nedenler

Gluten sensitivitesi	Bakteriyal aşırı çoğalma
Gluten dışı gıda allerjileri (tahıl, inek sütü, soya proteini, balık, pirinç ve tavuk)	İmmun bozukluklar (Hashimoto tiroiditi, romatoid artrit, SLE, otoimmün enteropati)
İnfeksiyonlar (viral enterit, Giardia, Cryptosporidia, H.pylori)	İmmun yetmezlik (IgA eksikliği, kombine immün yetmezlik)
İlaçlar (Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar)	İnflatuar barsak hastalığı
Lenfositik ve kollajenöz kolit	İnce barsak allograft rejeksiyonu

Tip 1 lezyonu ÇH'na özgün olmadığından, klinik bulgular ÇH'nı düşündürüyorsa, seroloji ve biyopsinin tekrarı ve HLA doku tiplendirmesi yapılmalıdır. ÇH'ndan kuşku edilen olgularda serolojinin negatif bulunması halinde gluten miktarı tüketiminin az olması, immün supresif ilaçların kullanılması ve laboratuvar hatası gibi olasılıklar gözden geçirilmelidir. Seroloji-histoloji uyumsuzluğunda ÇH tanısında yardımcı olabilecek HLA doku tiplendirmesi, seroloji ve histolojinin yeniden değerlendirilmesi, barsak mukozasında $\gamma\delta$ -T hücrelerin varlığının değerlendirilmesi önerilebilir (84).

Benzer şekilde ÇH dışında villöz kısalma ya da düzleşme yapan durumlar da Tablo 10'da özetlenmiştir (84,92,102).

Tablo 10. Villöz Kısalma-Düzleşme Yapan Nedenler

İnek sütü allerjisi/enteropatisi	Radyasyon/Kemoterapi enteriti
Soya proteini enteropatisi	Graft versus host hastalığı
Gluten dışı gıda allerjileri	Kronik iskemi
Gastroenterit	Crohn hastalığı
Eozinofilik gastroenterit	Refraktör sprue
Giardiyazis	Kollajenöz sprue
Bakteriyal aşırı çoğalma	Malnütrisyon/Nütrisyonel eksiklikler
HIV enteropatisi	Kombine immün yetmezlik
Otoimmün enteropati	Zollinger-Ellison sendromu
Mikrovillus inklüzyon hastalığı	Tuberkuloz
Tropikal sprue	Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma

ESPGHAN'ın 2012 rehberinde ÇH'nın tanısı için basit bir skora sistemi geliştirilmiştir. Bu skora sisteminin amacı ilk değerlendirmede doğru tanıya yönlendirmek, geçmişte biyopsi yapılmış vakalarda tanıyı doğrulamak, aşikar bulguları olan hastalarda tanıyı basitleştirmek ve nonspesifik bulguları olan hastalarda gereksiz tanı konulmasının önüne geçmektir. Bu sistemde semptomlar, serum antikorları, HLA ve biyopsi bulguları değerlendirilmektedir. ÇH tanısı için toplam 4 puan yeterlidir (Tablo 11) (25).

Tablo 11. Çölyak Hastalığı İçin Skora Sistemi

	Puan
Semptomlar	
-Malabsorbsiyon sendromu	2
-Diğer ÇH ile ilişkili semptom veya Tip 1 DM	1
veya 1. derece aile yakını olmak	
-Asemptomatik	0
Serum antikorları*	
-EMA pozitif ve/veya yüksek pozitif (üst sınırın >10 katı) DTG	2
-Düşük pozitif DTG veya izole anti-DGP (+)'liği	1
-Seroloji bakılmamış	0
-Seroloji bakılmış, ancak tüm çölyak antikorları (-)	-1
HLA	
-Full HLA DQ2 veya HLA DQ8 mevcut	1
-HLA bakılmadı veya yalnızca bir allelde HLA DQ2 (HLA DQB1*0202) mevcut	0
-HLA DQ2 ve DQ8 yok	-1
Histoloji	
-Marsh 3b veya 3c (subtotal villöz atrofi/düz mukoza)	2
-Marsh 2 veya 3a (orta derecede azalmış villus/kript oranı) veya Marsh 0-1 ve intestinal DTG antikorları	1
-Marsh 0-1 veya biyopsi yapılmadı	0

*IgA eksikliğinde EMA, DTG ve DGP için IgG sınıfı referans alınır.

2.1.7. Ayırıcı tanı ve komplikasyonlar

Ayırıcı tanı yapılması gereken durumlar Tablo 12’de (3,82), ÇH’nda görülen komplikasyonlar Tablo 13’te özetlenmiştir (1-3,81,84,98,101,102,104-110).

Tablo 12. Çölyak Hastalığı Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gerekenler

İnek sütü allerjisi/protein intoleransı	İlaçlar
Soya allerjisi	Radyoterapi
Bakteriyal ve viral gastroenteritler	Diğer malabsorbsiyon sendromları
Giardiyazis	Tropikal sprue
İBH (Crohn hastalığı)	HIV enteropatisi
İrritabl barsak sendromu (İBS)	Graft versus host hastalığı
Eozinofilik gastroenterit	Mikroskopik kolit
İmmun yetmezlik durumları	Ekzokrin pankreas yetmezliği
Bakteriyal aşırı çoğalma sendromu	Laktoz veya fruktoz intoleransı

Tablo 13. Çölyak Hastalığında Görülen Komplikasyonlar

Vitamin ve mineral eksiklikleri (Demir, folik asit, vitamin B12, vitamin E, çinko, karnitin, selenyum)	Malignansi (enteropati ilişkili T hücreli lenfoma, NHL, İB adenokarsinomu, özofagus ve orofarinks kanseri)
Kemik mineral yoğunluğunda azalma	Sepsis
Ergenlikte gecikme, kısırlık, tekrarlayan düşükler, düşük doğum ağırlığı, erken doğum	Nörolojik durumlar (gluten ataksisi, periferik nöropati, akselere demans)
Çölyak krizi	Otoimmün hastalıklar
Refrakter sprue	Obezite
Kollajenöz sprue	GÖRH
Ülseratif jejunoleitis	Uyku bozuklukları

2.1.8. Tedavi

ÇH'nda hayat boyu glutensiz diyet etkili tek tedavidir. Buğday, arpa ve çavdar içeren ürünlerden sakınılmalıdır (1,2,84,92). İzin verilen ve sakınılması gereken tahıllar Tablo 14'te özetlenmiştir (1,80,108).

Tablo 14. Glutensiz Diyette Tahıllar

İzin verilen tahıllar	Yasaklanan tahıllar
Amaranth (Meksika ve Orta Amerika ülkelerinde)	Wheat (Buğday)
Buckwheat (Karabuğday)	Semolina (Durum wheat) (Buğday irmiği)
Corn (Mısır)	Farina (Buğday kreması)
Millet (Akdarı)	Einkorn (Yabani buğday) (Türkiye'de Karacadağ bölgesinde)
Quinoa (Kinoa) (Orta - Güney Amerika'da çok)	Cracked wheat (Bulgur)
Rice (Pirinç)	Couscous (Kuskus)
Sorghum (Süpürge darısı, şeker darısı)	Rye (Çavdar)
Teff (Etiyopya tahılı)	Triticale (Buğday ve çavdar karışımı)
Wild rice (Yabani pirinç)	Barley (Arpa)
Maize (Endonezya'ya özgü bir tahıl)	Kamut (Khorasan buğdayı)
Potato (Patates)	Spelt (Hulled wheat) (Kabuklu buğday)
Chestnut (Kestane)	Malt(Hordein hidrolizatı içerir)*
Tapioca (Güney Amerika'ya özgü bir tür nişasta)	Oats? (Yulaf?)

*Malt ismi geçen her şey arpa'dan yapılmıştır (Malt şurubu, malt ekstratı, malt çeşnileri gibi)

Geçmişte çölyak hastaları için toksik olduğu düşünülen yulafın kontamine olmamış şeklinin son çalışmalarda güvenli olmasının yanında çölyak ve dermatitis herpetiformisli çoğu hastada diyet kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (80). Küçük miktarlardaki glutenin dahi mukozal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Codex Alimentarius'un rehberine göre; eğer ürün <20 ppm (<20 mg/kg) altında gluten içeriyorsa bunu "gluten free-glutensiz" olarak tanımlamıştır (1). Glutensiz diyet altında histolojik düzelmenin genelde yavaş olduğu, yaklaşık %10 hastada tamamen düzelme olmadığı görülmüştür. Yine 5 yıl içinde hastaların %85'inde, 15 yıl içinde de %88'inde

histolojik düzelme saptanmıştır. Çocuklardaki cevap ise daha yüksek olup 2 yıl içinde %95, uzun dönem takiplerde ise %100'ünde histolojik düzelme görülür (3).

Glutensiz diyetle tedavi tüm klasik vakalar yanında sessiz ve atipik vakalar için endikedir. Ancak latent ÇH'nda glutensiz diyet önerilmemektedir (108).

ÇH tanısı konulan çocukların periyodik kontrollerle semptomlar, büyüme, fizik muayene ve glutensiz diyete uyum yönünden izlenmesi önerilmektedir. The Celiac Disease Guideline Committee, glutensiz diyet tedavisinden 6 ay sonra DTG'nin ölçülmesini önermektedir. Böylece DTG antikor titresindeki düşüş diyete uyum ve iyileşmenin indirekt bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Glutensiz diyet başlandıktan sonra herhangi bir zamanda semptomları persiste eden veya tekrar ortaya çıkan hastalarda DTG antikor seviyesindeki artış diyete uyumsuzluğu gösterir. Asemptomatik hastalarda ise bir yıl veya daha uzun süreli periyotlarla DTG ölçümü yapılarak diyete uyum monitorize edilmelidir (1).

2.1.9. Korunma

En önemli koruyucu stratejiler, anne sütünün teşvik edilmesi ve anne sütü alırken 4-7. aylar arasında küçük miktarda glutenin diyete eklenmesidir. Ayrıca gastrointestinal infeksiyonlardan (özellikle Rotavirus) korunma (Rotavirus aşısı gibi) da diğer önemli bir korunma stratejisidir (109). ESPGHAN'ın önerisi çocuk halen anne sütü ile beslenirken 4. aydan önce olmamak ve 7. aydan sonraya da kalmamak koşulu ile yavaş yavaş az miktarlarda glutenin diyete eklenmesidir (110).

2.2. Hepsidin ve Prohepsidin

Demir metabolizmasının moleküler kontrolünü anlamamız son 5 yıl içinde demirin düzenleyici hormonu "hepsidin"ın keşfinden sonra dramatik olarak artmıştır (7). 2000 yılında insan plazmasından karaciğerden eksprese edilen antimikrobiyal peptid (liver expressed antimicrobial peptid-LEAP-1) adı verilen bir peptid izole edilmiştir (111). 2001 yılında Park ve ark.(112), aynı peptidin hepatik mRNA tarafından kodlanan sisteinden zengin iki küçük peptidini insan idrarından izole etmişlerdir. 20 ve 25 aminoasitlik bu peptidlerin hepatik orijinli olmaları (hep-) ve bakteri ve mantarlara karşı aktif bulunmalarından (-sidin) dolayı hepsidin adı verilmiştir. Demir metabolizmasında hepsidinin rolü ilk olarak Pigeon ve ark. (113) tarafından

gösterilmiştir. Diyetle demir yüklenen farelerin karaciğerlerinde hepsidin mRNA'sının aşırı eksprese olduğunu ve demir eksikliğinde ise azaldığını fark etmişlerdir. İki çalışma da hepsidin ekspresyonunun ana kaynağının karaciğer olduğunu göstermiştir (112,113); ancak insan, fare ve rat böbreklerinde de hepsidin ekspresyonu gösterilmiştir (114). Demir aşırı yüküne neden olan hepsidin eksikliği yapan genetik defektlerin knockout (KO) farelerinde hemokromatozistekine benzer olduğu gösterilmiştir (115). Aksine, ciddi demir eksikliğine neden olan hepsidin aşırı ekspresyonunun transgenik farelerde fatal anemiyle sonuçlandığı görülmüştür (116).

Demir depolanan alanlardan (başlıca hepatosit ve makrofajlar) ve demiri kullanan alanlardan (başlıca kemik iliği) gelen sinyaller (bunlar depo ve eritroid regülatör sinyallerdir) merkezi kontrol bölgesine iletilir ve ardından kemik iliğinde üretilen ve kana salınan demir miktarı belirlenir. Şu an biliyoruz ki demir trafiğini kontrol eden ana merkez karaciğerdir ve bunun efektörü hormon peptid hepsidindir. Hepsidin proteini sisteinden zengin, katyonik, antimikrobiyal peptid ailesinin bir üyesi olan thioninler ve defensinlerle birlikte sınıflandırılmıştır (9).

2.3. Hepsidin Sentezi, Fonksiyonu ve Regülasyonu

2.3.1. Hepsidin yapısı

İnsan hepsidin geni 19. kromozomun uzun kolunda (19q13.1) yer alan HAMP ('hepcidin antimicrobial peptide'; MIM# 606464) genidir ve 84 aminoasitlik (aa) öncü protein preprohepsidini kodlamaktadır (7,9,117). Karaciğerde sentezlenen preprohepsidin enzimatik ayrılma sonrası 64 aa'lık prohepsidin peptidi olarak endoplazmik retikulum lümenine aktarılır. 39 aa'lık öncü peptidin posttranslasyonel ayrılması sonucu, 25 aa'lık matür biyoaktif hepsidin-25 oluşur (6,9,117). Hepsidin-25'in 20 ve 22 aa'lık formları dolaşımda ve/veya idrarda bulunabilir, ancak bu formlar biyolojik olarak aktif değildirler (9). Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda biyoaktif hepsidin, 4 disülfid bağı ile stabilize olan β -tabaka firkete yapısına sahip olduğu gösterilmiştir. Molekülün en önemli özelliği, firketenin döndüğü yerde iki komşu sistein aa'ı arasında bir disülfid bağının bulunmasıdır. Komşu sistein aa'ları arasındaki disülfid bağları oldukça güçlü olup kimyasal reaktiviteyi arttırmaktadır ve moleküle antimikrobiyal özellik kazandırmaktadır (118).

Kulaksız ve ark. (114)'nin çalışmasında hepatic hepsidin lokalizasyonu en yüksek konsantrasyonda hepatositlerin periportal alanlarında iken azalan oranlarda da santral ven ve sinuzoidlerde gösterilmiştir. İleriye yönelik lokalizasyon çalışmalarında hepsidin regülasyonunda böbreklerin de rolü olduğu gösterilmiştir. Prohepsidin ekspresyonu korteksin çıkan kalın bacağında, medulla toplayıcı kanallarında ve papillada saptanmıştır. Böbrek epitelyal hücrelerinin apikal bölümünde lokalize olan hepsidin, intraluminal salınır ve idrarda saptanır. Bu çalışmalar şunu göstermiştir ki; prohepsidin intrensek olarak üretilen ve renal tubuler sistemde demir regülasyonunda rol oynayan bir renal peptittir (119).

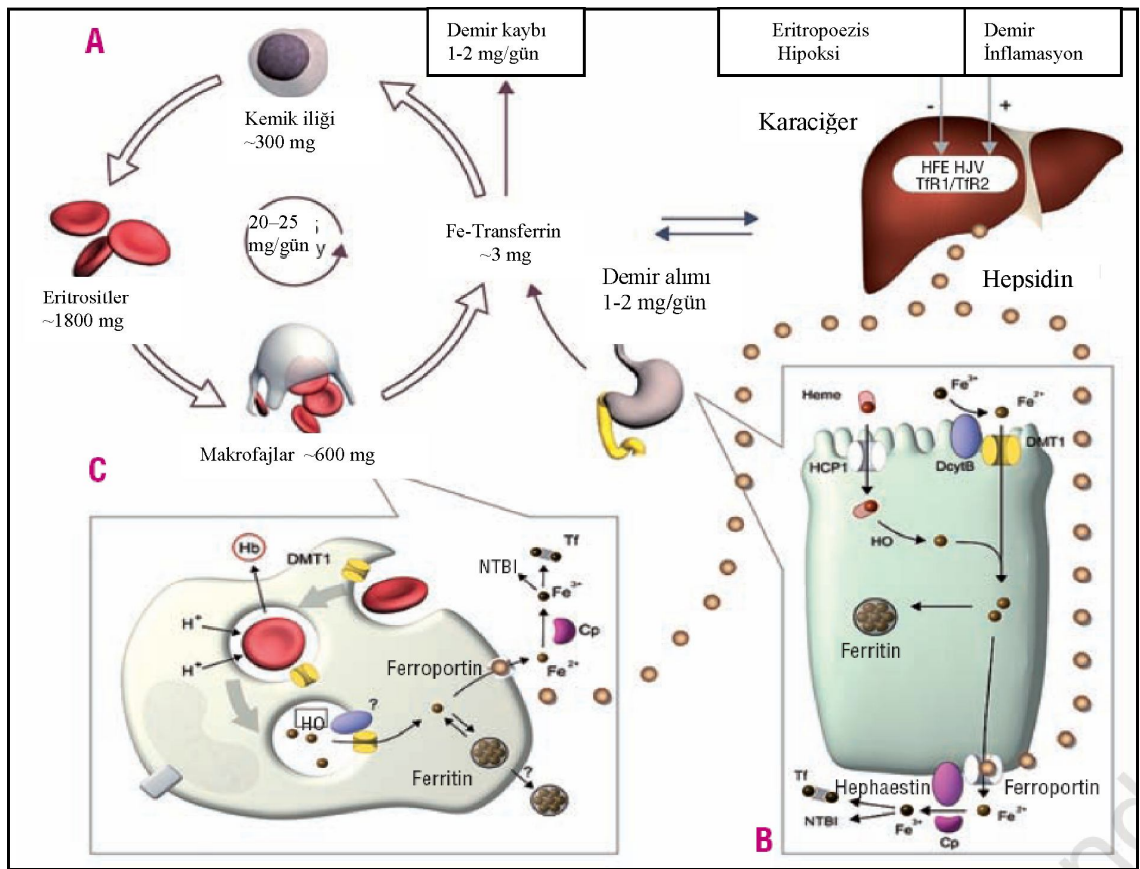
2.3.2. Hepsidin etki mekanizması

Büyümek ve çoğalmak için demir kaynaklarını kullanan patojenlerin yayılımını önlemek için doğal immun defansın bir parçası olarak hepsidin gelişmiştir. Aslında hepsidin enterositler, hepatositler, makrofajlar ve plasental hücrelerden kana demir salınımını inhibe eden ana proteindir. Hepsidin bu etkilerini memelilerde temel hücresel demir atılımı yapan FPN'e bağlanarak yapar (9). FPN, SLC40A1 geni tarafından kodlanan çok alanlı bir transmembran proteindir. FPN başlıca memelilerde demir metabolizmasının anahtar rol oynadığı plasental sinsisyotrofoblastlar, duodenal enterositler, hepatositler ve retikuloendotelyal makrofajlar gibi hücrelerde eksprese edilirler. Dolaşımdaki hepsidin ile etkileşim sonucu FPN internalize olup yıkılır, böylece hücrenin plazmaya demir transfer yeteneği azalır (120).

Demir depoları yeterli veya yüksek olduğunda, karaciğer hepsidin üretimini artırır. Hepsidin ince barsakta FPN'i internalize ederek demiri enterositlerden plazmaya taşıyan tek yolu bloke eder. Demir depoları düşük olduğunda ise hepsidin üretimi azalır, FPN molekülleri enterositlerin bazolateral membranlarında yer alarak demiri enterosit sitoplazmasından plazma transferrinine aktarır. Hepsidin üretiminin yüksek olduğu inflamatuvar durumlarda hepsidin FPN'i internalize ederek demirin makrofajlar içinde hapsine; böylece demir yüklü makrofajların varlığına neden olacaktır (121,122). Hepsidin sistematik demir metabolizmasındaki işlevleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

2.3.3. Demir metabolizması ve demirin moleküler regülasyonu

Demir, oksijen transportu ve depolanması için gerekli esansiyel bir elementtir. Vücuttaki bir çok enzim için önemlidir, bu enzimler enerji üretimi ve konak defansı için gerekli redoks reaksiyonlarında bulunurlar. İnsanlarda total vücut demiri 3000-4000 mg'dır ve bunun yarıdan fazlası hemoglobin içinde taşınır. Eritropoez için gerekli günlük miktar 20-25 mg'dır. Büyük oranda resirkülasyondan elde edilen demir eritrositlerin fagosite edilmesiyle dolaşımdaki makrofajlara geri döner (7).



Şekil 2. Hepsidin sistematik demir metabolizmasındaki işlevleri (Kaynak 117'den uyarlanmıştır).

Demir reaktif özelliğinden dolayı organizmada hasar oluşturabildiğinden, canlılar esansiyel fonksiyonları yerine getirecek ama hasar oluşturmayacak kadar demirin sağlanabilmesi için çeşitli mekanizmalar geliştirmiştir. İnsanlarda demir yüklenmesi durumlarında demir atılımını arttıran fizyolojik bir yol bulunmadığından, demir metabolizması sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir (117,122). Hepsidin gibi

önemli homeostatik mekanizmalar, duodenumdan aşırı demir emilimini önlemekte ve makrofajlardan demir salınım hızını düzenlemektedir. Diğer FPN'lerce kullanılmayan hücrel demir, demir kapasitesi sınırlı olan ferritinin yapısında birikmektedir. Demir emiliminin bozulduğu, ihtiyaçtan fazla demirin emildiği ve total vücut demirinin normalin 5-10 katı düzeylerde olduğu hereditör hemakromatozisli veya demir yüklenmesi olan hastalarda, aşırı demir yaygın organ hasarına yol açmaktadır (123).

İnfeksiyonlara direnç vücuda invaze olan bakteri ile vücut savunması arasındaki mücadeleye bağlıdır. Demir miktarının çok olduğu ortamlarda bakteriler daha hızlı çoğaldığından, aşırı demir yüklenmesi olan hastalar patojenlere karşı daha savunmasızdır ve demir alımındaki orta dereceli artış bile infeksiyonlara vücut direncini azaltmaktadır. Bu da demir metabolizmasının sıkı bir şekilde düzenlenmesinin diğer bir nedenini oluşturur (8).

2.3.4. Hepsidin ve demir

Sağlıklı kişilerde ve DEA olan hastalarda idrar hepsidin seviyeleri karşılaştırılmış ve DEA olan hastalarda anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu da hepsidinin demir emiliminde negatif düzenleyici bir rolü olduğunu göstermektedir (124). Büyük hepatik adenomalı ve demire dirençli ciddi anemisi olan iki hastada adenomada yüksek oranda hepsidin mRNA bulunmuş ve tümörün rezeksiyonu sonrasında her iki vakada aneminin tamamen düzeldiği görülmüştür (125). Hepatik cerrahi yapılan 36 hastadan alınan karaciğer örnekleri ve kronik hepatit C (KHC)'li 25 hastadan alınan karaciğer biyopsi örneklerinde hepsidin mRNA ekspresyonu ile hepatik demir birikiminin korele olduğu saptanmıştır (126,127).

2.3.5. Hepsidin ve anemi/hipoksi

Diyetle alınan veya hemoglobinden açığa çıkan demirin büyük bir kısmı, kan kaybı veya hipoksi gibi eritropoetik uyarıcıların ardından üretimi artan eritrositlere yönelir (121). Bu uyarılar hepsidin üretimini azaltıp, hepsidinin demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı üzerine olan inhibitör etkisini ortadan kaldırarak, daha fazla demirin eritropoez için kullanılmasını sağlar. Anemi hepsidini, hepsidin gen ekspresyonunu düzenleyen muhtemel bir hipoksi ile indüklenen faktörün (HIF) yer aldığı doku hipoksisi ve de eritropoezi uyararak indirekt olarak hepsidin sentezini

baskılayan TS'nun azalması ile regüle eder. Hepsidin sentezi inefektif eritropoezle giden talasemik hastalarda eşlik eden demir yüklenmesine rağmen azalmıştır. Bu da hepsidin üretiminin anemi ile baskılanmasının, hepsidin sentezinin demir yüklenmesi ile uyarılmasından daha güçlü bir etkiye sahip olduğunu gösterir (8). Bu hastalardaki düşük hepsidin düzeyleri, demirin aşırı emilimine ve organ hasarı ile sonuçlanan sistemik demir yüklenmesine sebep olmaktadır. Talaseminin ciddi formlarında, tekrarlanan kan transfüzyonları demir yükünü arttırır. Bu hastalarda göreceli hepsidin eksikliği, demiri toksik olmayan makrofaj havuzundan, demir toksisitesine karşı savunmanın daha az etkin olduğu diğer hücre tiplerine ve dokulara dağıtarak, demir toksisitesini arttırır (128).

2.3.6. Hepsidin ve inflamasyon

İnsanlarda karaciğer vücut savunmasında yer alan çoğu proteinin sentezinden sorumlu olan doğal immun yanıtın merkezi organıdır (7). İnflamatuvar bir uyarıcı olan turpentin (terebentin, petrol yağı) enjeksiyonu yapılan normal farelerde hepsidin mRNA'sının 4 kat arttığı, serum demirinin 2 kat azaldığı; ancak hepsidinden yoksun farelerde bu cevabın gözlenmediği saptanmış; bu da hipoferremik cevabın tamamıyla hepsidine bağlı olduğunu işaret etmiştir (129). Nemeth ve ark.(130) kronik infeksiyon veya ciddi inflamatuvar hastalıklara bağlı KHA olan hastalar ile myelodisplazi ve orak hücreli anemiye bağlı transfüzyonla indüklenmiş demir yüklenmesi olan hastalarda idrarla hepsidin atılımının 100 kat daha fazla olduğunu göstermişlerdir. İn vitro yaptıkları çalışmada ise lipopolisakkarite (LPS) maruz bırakılan insan hepatosit kültürlerinde akut faz cevabını değerlendirmişler ve hepsidinin İL-6 ile güçlü bir şekilde arttığını, ancak İL-1 α ve TNF- α 'nın bir etkisinin olmadığını görmüşler ve insan hepsidininin bir tip 2 akut faz proteini olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada LPS enjeksiyonu yapılarak oluşturulan *in vivo* insan endotoksemi modelinde, enjeksiyon sonrası 3. saatte İL-6 düzeylerinin, 6. saatte idrar hepsidin düzeylerinin arttığı, bunu takiben de serum demir düzeylerinin belirgin olarak azaldığı görülmüştür (124). Rekombinant İL-6 infüzyonu yapılan gönüllü kişilerde 2 saat içinde idrar hepsidin atılımında 7.5 kat artış ve serum demir seviyelerinde %34 düşüş görülmüştür. Bu çalışma ile hepsidinin demir, anemi ve hipoksi dışında inflamasyon aracılı İL-6 bağımlı regülasyonu da gösterilmiştir (131).

2.3.7. Hepsidin ve kronik hastalık anemisi

KHA infeksiyon, malignite, travma ve organ yetmezliği gibi klinik durumlarda sıklıkla gözlenen bir durumdur. Azalmış demir ve demir bağlama kapasitesi (transferrin), artmış ferritin ve kemik iliği makrofajlarında demirin varlığı ile karakterize olan KHA'nin vücut savunmasının bir parçası olduğu düşünülmektedir. Depolardan demir mobilizasyonu bozulmuş olup demir dengesi değişmiştir (132). İnflamasyonla sitokin aracılı hepsidin üretimi artmakta; makrofajlarda, hepatositlerdeki demir depolarından, enterositlerden demirin plazmaya taşınması inhibe olmakta ve hipoferremi meydana gelmekte, sonuçta hemoglobin sentezi ve eritrosit üretimi için gerekli olan demir miktarı azaldığından KHA oluşmaktadır (121).

Serum prohepsidin seviyeleri hemoglobin düzeyi normal olan kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunurken, herediter hemakromatozisli hastalarda ise anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Bu da böbreklerin hepsidin metabolizmasında rol aldığını ve böbrek yetmezliğinde biriktiğini gösterir. Bu çalışma prohepsidin ile serum demiri ve ferritin arasında bir korelasyon olmadığını göstermiştir (114).

2.3.8. Hepsidin ve herediter hemakromatozis

Herediter hemakromatozis (HH), GİS'den demirin aşırı emilmesi sonucu karaciğer, endokrin organlar ve kalbe zarar verecek şekilde aşırı demir birikimi ile karakterize ve farklı gen mutasyonları sonucu 4 tipte incelenen bir bozukluktur (133).

Tip 1 HH, HFE geninde 282. pozisyonundaki sistein ve tirozinin yer değiştirmesi ile meydana gelen C282Y nokta mutasyonu sonucu oluşmaktadır (134). Hepsidin üretimi ve regülasyonu anormalliklerinin HH'in patogeneziinde yer aldığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (7). Bu çalışmaların birinde; heterozigot ve homozigot HFE C282Y mutasyonu olan kişilerde eğer beraberinde HAMP (hepsidin geni) mutasyonu da varsa demir yüklenmesi çok ciddi boyutlarda bulunmuştur. Hepsidin normal fonksiyonunu bozan HAMP mutasyonunun varlığı demir yüklenmesinin ciddiyeti ile karakterizedir (135).

2.3.9. Hepsidin ve β -talasemi

Talasemi intermedialı hastalarda talasemi majorlu hastalara kıyasla daha düşük hepsidin seviyeleri tespit edilmiştir; bu durum artmış eritropoezin hepsidin regülasyonunda dominant bir baskılayıcı etkisi olduğunu gösterir. Talasemi majorlu hastalarda ise daha yüksek hepsidin seviyelerinin gözlenmesi, sık yapılan transfüzyon tedavilerinin eritropoezi baskılayıp, vücudun demir yükünü arttırması nedeniyledir. Talasemi sendromlarında hepsidin ölçümünün tanısal ve prognostik değerlendirmede rol alacağı ve ekzojen hepsidin uygulamalarının talasemi intermedialı hastalarda demir homeostazının sağlanmasında yararlı olabileceği öngörülmektedir (136).

2.4. Hepsidin Ölçümü

Şu anda hepsidin için en iyi ölçüm metodu üzerine bir konsensus yoktur (7). Hayvan ve hücre kültür çalışmalarında en çok tercih edilen yöntem olan hepsidin mRNA ekspresyonu, invazif örnekleme gerektirdiğinden insan çalışmalarında çok nadir olarak kullanılmaktadır (137). Hepsidin propeptid bölgesine karşı antikorlar kullanılarak, hepsidin öncülü olan prohepsidin ölçümü yapan bir ELISA kiti mevcuttur (114).

Tablo 15. Hepsidin Demir Metabolizması Bozukluklarıyla İlişkisi

Hastalık	Serum Demiri	Ferritin	Transferrin Saturasyonu	Hepsidin
KHA	↓	↑	↓	↑
DEA	↓	↓	↓	↓
HH tip 1,2,3	↑	↑	↑	↓
HH tip 4 (Bazı OD FPN mutasyonları-demir dışı salınımı yok)	±	↑(erken yaşta çok yüksek)	N (yaşla ↑)	↑
HH tip 4 (Bazı OD FPN mutasyonları-hepsidin rezistansı ile)	±	↑(erken yaşta daha düşük)	↑↑	?
Transfüzyonel demir yüklenmesi	↑	↑	↑	↑
İnefektif eritropoezisli anemiler	↑	↑	↑	↓
Hipoksi-hemoliz	↑	↑	↑	↓

2.5. Hepsidin ile Tedavi

Hepsidin baskılandığı HH ve inefektif eritropoez ile seyreden demir yüklenmesinin olduğu anemilerde hepsidin agonistleri tedavi edici bir ajan olarak kullanılabilir. Tersine hepsidin üretimi ve ekspresyonunun arttığı KHA (romatolojik hastalıklar, İBH, kronik böbrek hastalıkları, multipl melanom gibi) herediter demire dirençli DEA ve hepsidin üreten hepatik adenomaların tedavisinde hepsidin antagonistleri kullanılabilir (9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı polikliniğinde tanısı konulan ve takibe alınan 2-17 yaş arası 65 çölyak hastası çalışmaya dahil edildi. Serolojik olarak DTG IgA ve EMA IgA pozitif olan hastalara üst GİS endoskopisi yapıldı ve duodenum biyopsileri alındı. ÇH'nın tanısı duodenal biyopside intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu, kript hiperplazisi ve villöz atrofinin varlığına göre konuldu. Histopatolojik bulgular Oberhuber kriterlerine göre sınıflandırıldı (127). Tüm hastaların serum total IgA seviyeleri de ölçüldü ve bir hastada selektif IgA eksikliği saptandı. Bu hastada çölyak serolojisi DTG IgG ile değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların HLA doku grupları da belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen çölyak hastaları 4 gruba ayrıldı:

Grup 1: Yeni tanı almış ve henüz glutensiz diyet başlanmamış hastalar (24 hasta)

Grup 2: 6 aydır glutensiz diyet alan hastalar (12 hasta)

Grup 3: 12 aydır glutensiz diyet alan hastalar (12 hasta)

Grup 4: 24 ay ve üzeri glutensiz diyet alan hastalar (17 hasta)

Glutensiz diyet alan hastaların diyet uyumu DTG IgA antikor düzeyine göre belirlendi. DTG IgA antikor düzeyinin diyetle başladıktan 6 ay sonra hiç düşmemesi veya daha çok artması ya da negatif iken pozitif olması durumunda hastaların diyet uyumu kötü olarak ifade edildi. Selektif IgA eksikliği olan hastada diyet uyumu DTG IgG ile değerlendirildi.

2., 3. ve 4. gruptaki hastalardan diyet uyumu çok kötü olan toplam 10 hasta 1. gruba kaydırılarak grup dağılımı yeniden yapıldı ve gruplardaki hasta dağılımı şu şekilde değişti:

Grup 1a: Yeni tanı almış, henüz glutensiz diyet başlanmamış hastalar ve glutensiz diyet alması gereken ancak diyet uyumu çok kötü olan hastalar (34 hasta)

Grup 2a: 6 aydır glutensiz diyet alan hastalar (10 hasta)

Grup 3a: 12 aydır glutensiz diyet alan hastalar (7 hasta)

Grup 4a: 24 ay ve üzeri glutensiz diyet alan hastalar (14 hasta)

Hastalar hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), ortalama eritrosit hacmi (MCV), eritrosit dağılım hacmi (RDW), serum demiri, ferritin, toplam demir bağlama kapasitesi (TDBK), transferrin (TRF), transferrin saturasyonu (TS) düzeyleri değerlendirilerek DEA ve KHA'nin varlığına göre gruplandırıldı. İnflamasyon belirteçleri olarak eş zamanlı lökosit, C-reaktif protein (CRP) ve serum albumin düzeylerine bakıldı. Ek olarak vitamin B12, folik asit, vitamin D ve parathormon (PTH) düzeyleri de değerlendirildi. Tüm analizler rutin laboratuvarında yapıldı.

Kontrol grubu yaş ve cinsine göre benzer 20 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Bu kişiler ailesinde veya yakın akrabalarında ÇH olmayan kişilerden seçildi; ayrıca DTG IgA ve total IgA düzeyleri bakılarak asemptomatik ÇH ve selektif IgA eksikliği dışlandı. Kontrol grubunun Hb, Hct, MCV, RDW, serum demiri, ferritin, TDBK, TRF ve TS düzeyleri değerlendirilerek DEA ve KHA dışlandı. Eş zamanlı lökosit, CRP ve serum albumin düzeyleri bakılarak infeksiyon ve/veya inflamasyonlarının olmadığı görüldü.

Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi ve 1976-1980'deki "Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-II)"in demir eksikliği anemisinin tanısı için önerdiği hematolojik testler, sınır değerler ve normal değerler Tablo 16'da belirtilmiştir (138).

Tablo 16. Çocuklarda DEA Tanısında Sık Kullanılan Testler ve Sınır Değerler

Yaş(Yıl)	Hb(g/dl)		Hct(%)		MCV(fl)		MCH(pg)	MCHC(g/dl)	RDW(%)
	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır	Ortalama	Alt sınır			
0.5-1.9	12.5	11.0	37	33	77	70	23-31	>32	<14.5
2-4	12.5	11.0	38	34	79	73	23-31	>30	11.5-14
5-7	13.0	11.5	39	35	81	75	24-30	>30	11.5-14.5
8-11	13.5	12.0	40	36	83	76	25-33	>30	11.5-14.5
12-14									
Kız	13.5	12.0	41	36	85	78	25-35	>30	11.5-14.5
Erkek	15.0	12.5	43	37	84	77	25-35	>30	11.5-14.5
15-17									
Kız	14.0	12.0	40	36	87	79	25-35	>30	11.5-14.5
Erkek	15.0	13.0	41	38	86	78	25-35	>30	11.5-14.5

Yukarıdaki tabloya göre çalışma popülasyonumuzda yaş gruplarına göre hastaların Hb, Hct ve MCV değerleri alt sınırın altında olanlar anemik kabul edildi.

Serum demiri için normal aralık tüm yaşlarda 22-184 µg/dl; TDBK infant dönemden sonra 250-400 µg/dl; serum ferritini için normal aralık 6 ay-15 yaş arası 7-140 ng/ml (veya µg/dl), yetişkin erkeklerde 15-200 ng/ml (veya µg/dl) ve yetişkin kadınlarda 12-150 ng/ml (veya µg/dl); TRF için normal değerler tüm yaşlarda 95-385 mg/dl olarak kabul edildi (139).

Çalışma protokolü revize edilmiş Helsinki Deklarasyonunun etik rehberine göre oluşturuldu. Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onayı alındı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun ebeveynlerinden gönüllülerin bilgilendirilmiş olur formuna imzaları alındıktan sonra hasta ve kontrol grubu çalışmaya dahil edildi.

Hastaların ve kontrol grubunun rutin tetkikleri sırasında serum örnekleri ayrıldı ve -20°C'de saklandı. Çalışma bitiminde serum prohepsidin düzeyi “enzyme linked immunosorbent assay” (ELISA) yöntemi ile “Human hepcidin prohormone/Pro-Hepcidin (PRO-HEPC) ELISA (MBS160896)” kiti ile ölçüldü (MBS Inc., USA).

İstatistiksel Analizler

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 paket programı kullanıldı. Ölçülen değerlerin ortalama ve standart sapmaları hesaplandı. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda *student's t test* (Mann-Whitney U testi) kullanıldı. Grup sayısının ikiden fazla olduğu durumda karşılaştırmalarda Oneway ANOVA testi kullanıldı. Farklılığa neden olan grubun tespitinde ise çoklu karşılaştırma yöntemlerinden Bonferroni testi kullanıldı. Grup varyanslarının homojenliği Levene testi ile analiz edildi. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak dikkate alındı.

4. BULGULAR

Çalışma grubunu; 65 çölyak hastası ve herhangi bir şikayeti olmayan tamamen sağlıklı, ailesinde ve akrabalarında ÇH öyküsü olmayan sağlıklı 20 çocuk oluşturdu. Çalışmaya katılan 65 hastanın 37'si kız (%56.9) ve 28'i erkek (%43.1) idi. Kontrol grubunun 8'i kız (%40) ve 12'si erkek (%60) idi. Hastaların ortalama yaşları 8.9 ± 4.0 yaş (2-16.5 yaş), kontrollerin ortalama yaşları 7.4 ± 3.5 yaş (2.5-14.5 yaş) idi.

Çalışma grubu öncelikle hasta ve kontrol grubu olarak ikiye ayrılıp verilerin grup ortalamaları elde edildi. Her iki grubun yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümleri karşılaştırıldı. Yaş, kilo ve boy ortalamalarına göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grupları kilo SDS, boy SDS ve VKİ'ne göre karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta ve Kontrol Grubunun Yaş, Cinsiyet ve Antropometrik Değerleri

Parametre	Çölyak hastaları (n=65)	Kontrol grubu (n=20)	p
Yaş (Yıl)	8.9 ± 4.0 (2-16.5)	7.4 ± 3.5 (2.5-14.5)	0.14
Cinsiyet	37 kız (%56.9) 28 erkek (%43.1)	8 kız (%40) 12 erkek (%60)	
Kilo (kg)	25.9 ± 12.6 (5.3-60)	26.8 ± 15.2 (11-65)	0.78
Kilo SDS	-1.14 ± 1.18 (-4.25 \pm 1.52)	-0.15 ± 0.93 (-1.76 \pm 2.13)	0.001
Boy (cm)	122.2 ± 23.34 (79-166)	118.8 ± 21.79 (83-165)	0.55
Boy SDS	-1.45 ± 1.58 (-5.42-1.86)	-0.71 ± 0.76 (-1.82- 0.76)	0.02
VKİ	16.15 ± 2.66 (8.5-23.37)	17.50 ± 3.55 (11.83-26.10)	0.05

Not: Değerler ortalama \pm SD (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

Hastaların %51'i ishal, %29'u karın ağrısı, %6'sı kabızlık, %40'ı karın şişliği, %9'u iştahsızlık, %46'sı kilo alamama, %37'si boy kısalığı, %11'i kansızlık şikayetleri ile başvurmuş olup, %14 hasta ÇH için yapılan tarama ile saptandı.

Tipik prezentasyonla gelen 52 hasta (%80) varken, 13 hasta (%20) atipik prezentasyonla başvurdu. Atipik ÇH ile başvuran hastaların %23'ü boy kısalığı, %31'i DEA ve %46'sı tarama ile saptanan vakalardı.

Hastaların 12'sinde ek başka bir hastalık olup bunlar; DM (3 hasta), otoimmün hepatit (2 hasta), epilepsi (2 hasta), Down sendromu (1 hasta), mental retardasyon (1 hasta), hepatit B taşıyıcılığı (1 hasta), selektif IgA eksikliği (1 hasta) ve büyüme hormonu eksikliği (1 hasta) idi.

ÇH tanısı konulan ve takibe alınan 65 hasta glutensiz diyet öncesi ve glutensiz diyetin süresine göre 4 gruba ayrıldı. Grupları yeni tanı konulan ve henüz glutensiz diyet başlanmayan 24 hasta (%37), altı aydır glutensiz diyet alan 12 hasta (%18.5), oniki aydır glutensiz diyet alan 12 hasta (%18.5), 24 ay ve üzerinde glutensiz diyet alan 17 hasta (%26) oluşturdu (Tablo 18).

Tablo 18. Hasta Grubunun Dağılımı

Grup	Tanı süresi	Hasta Sayısı (%)
Grup 1	Yeni tanı konan ve henüz diyet başlanmamış hastalar	24 (37)
Grup 2	6 aydır glutensiz diyet alan hastalar	12 (18.5)
Grup 3	12 aydır glutensiz diyet alan hastalar	12 (18.5)
Grup 4	24 ay ve üzeri glutensiz diyet alan hastalar	17 (26)

Glutensiz diyet alması gereken ancak diyet uyumu çok kötü olan hastalar kendi gruplarından alınıp grup 1'e dahil edildiğinde oluşan hasta grubu değişikliği aşağıda Tablo 19'da belirtildi.

Tablo 19. Hasta Grubunun Yeniden Dağılımı

Yeni Grup	Tanı süresi	Hasta Sayısı (%)
Grup 1a	Yeni tanı konan, henüz diyet başlanmamış hastalar ve daha önce tanı alan ancak diyet uyumu çok kötü olan hastalar	34 (52)
Grup 2a	6 aydır glutensiz diyet alan hastalar	10 (16)
Grup 3a	12 aydır glutensiz diyet alan hastalar	7 (10.5)
Grup 4a	24 ay ve üzeri glutensiz diyet alan hastalar	14 (21.5)

Tanı sürelerine göre hasta grubunun antropometrik ölçümleri ve kontrol grubuyla karşılaştırılması Tablo 20'de gösterildi.

Tablo 20. Tanı Sürelerine Göre Hastaların Antropometrik Ölçümleri ve Kontrol Grubu ile Kıyaslanması

Parametre	Grup 1 (24)	Grup 2 (12)	Grup 3 (12)	Grup 4 (17)	Kontrol (20)	p
Yaş (Yıl)	8.2 ± 4.4	8.6 ± 4.3	10.3 ± 3.5	9.0 ± 3.9	7.4 ± 3.5	>0.05
Cinsiyet	14 K 10 E	7 K 5 E	8 K 4 E	8 K 9 E	8 K 12 E	
Kilo (kg)	22.7 ± 13.4	26.5 ± 13.9	28.5 ± 9.4	28.0 ± 12.7	26.8 ± 15.2	>0.05
Kilo SDS*	-1.64 ± 1.31	-0.82 ± 0.96	-1.11 ± 0.93	-0.69 ± 1.09	-0.15 ± 0.93	0.001
Boy (cm)	116.3 ± 25.4	121.8 ± 24.9	128.1 ± 17.8	126.7 ± 22.4	118.8 ± 21.79	>0.05
Boy SDS [#]	-1.84 ± 1.67	-1.28 ± 1.02	-1.70 ± 1.05	-0.83 ± 1.23	-0.71 ± 0.76	0.018
VKİ	15.21 ± 2.92	16.67 ± 2.45	16.93 ± 1.80	16.56 ± 2.75	17.50 ± 3.55	>0.05

*Grup 1 ile grup 2, grup 4 ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki saptandı

[#]Grup 1 ile grup 4 ve kontrol grubu arasında; grup 3 ile kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Diyet uyumsuz hastaların grup 1'e eklendikten ve hasta grubunun yeniden dağılımı yapıldıktan sonra tanı sürelerine göre hasta gruplarının ve kontrollerin antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 21'da verilmiştir.

Tablo 21. Hasta Grubunun Yeniden Dağılımı Sonrası Antropometrik Ölçümler

Parametre	Grup 1a(34)	Grup 2a(10)	Grup 3a(7)	Grup 4a(14)	Kontrol(20)	p
Yaş (Yıl)	9.3 ± 4.3	8.0 ± 4.4	8.6 ± 2.7	8.7 ± 3.8	7.4 ± 3.5	>0.05
Cinsiyet	21 K 13 E	5 K 5 E	5 K 2 E	6 K 8 E	8 K 12 E	
Kilo (kg)	25.7 ± 13.5	23.4 ± 11.9	25.1 ± 9.3	28.3 ± 13.1	26.8 ± 15.2	>0.05
Kilo SDS*	-1.55 ± 1.20	-0.94 ± 0.95	-0.84 ± 1.02	-0.45 ± 1.00	-0.15 ± 0.93	0.0001
Boy (cm)	122.1 ± 24.4	117.5 ± 24.8	121.3 ± 17.6	126.5 ± 2.5	118.8 ± 21.7	>0.05
Boy SDS [#]	-1.81 ± 1.48	-1,34 ± 1.11	-1,62 ± 1.08	-0.57 ± 1.12	-0.71 ± 0.76	0.005
VKİ	15.83 ± 2.98	15.96 ± 1.34	16.66 ± 2.12	16.82 ± 2.84	17.58 ± 3.55	>0.05

*Grup 1 ile grup 4 ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

[#]Grup 1 ile grup 4 ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Hasta grubunun ve kontrol grubunun tam kan sayımı sonuçları Tablo 22 ve 23'te verilmiştir.

Tablo 22. Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Sonuçları

	Kontrol(20)	Grup 1(24)	Grup 2(12)	Grup 3(12)	Grup 4(17)
Hb (g/dl)	13.1 ± 0.7	11.7 ± 1.9	13.1 ± 1.6	12.8 ± 1.0	12.8 ± 1.0
Hct (%)	39.8 ± 2.0	36.1 ± 5.1	39.0 ± 4.1	38.5 ± 3.2	38.1 ± 2.8
Eritrosit x 10⁶/μL	4.84 ± 0.31	4.80 ± 0.49	5.03 ± 0.29	4.96 ± 0.34	4.85 ± 0.44
MCV (fl)	82.0 ± 4.3	75.0 ± 10	77.7 ± 6.0	77.7 ± 5.2	77.6 ± 5.9
RDW (%)	13.8 ± 1.4	19.0 ± 6.0	15.3 ± 2.9	15.3 ± 2.9	13.9 ± 1.2
Lökosit /μL	9165 ± 2688	9820 ± 2741	9358 ± 4271	10141 ± 3281	8852 ± 2122
Trombosit /μL x 10³	372.9 ± 93.3	444.6 ± 139.1	319.7 ± 78.2	364.0 ± 77.6	369.2 ± 96.6

Tablo 23. Hasta Grubunun Yeniden Dağılımı Sonrası Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Tam Kan Sayımı Sonuçları

	Kontrol(20)	Grup 1a(34)	Grup 2a(10)	Grup 3a(7)	Grup 4a(14)
Hb (g/dl)	13.1 ± 0.7	12.1 ± 1.8	13.1 ± 1.7	12.8 ± 0.9	12.8 ± 0.9
Hct (%)	39.8 ± 2.0	37.0 ± 4.8	38.6 ± 4.4	38.3 ± 2.9	38.0 ± 2.7
Eritrosit x 10⁶/μL	4.84 ± 0.31	4.87 ± 0.46	4.99 ± 0.30	4.93 ± 0.33	4.84 ± 0.45
MCV (fl)	82.0 ± 4.3	76.0 ± 8.6	77.4 ± 6.6	77.6 ± 6.2	77.5 ± 6.3
RDW (%)	13.8 ± 1.4	17.8 ± 5.4	15.1 ± 3.1	15.6 ± 3.7	13.8 ± 0.9
Lökosit /μL	9165 ± 2688	10229 ± 3324	8320 ± 2875	9900 ± 2837	8563 ± 1881
Trombosit /μL x 10³	372.9 ± 93.3	426.0 ± 13.0	317.9 ± 82.7	370.7 ± 71.4	349.5 ± 89.0

Hasta grupları ile kontrol grubu arasında tam kan sayımı sonuçlarına göre anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hasta gruplarının ve kontrol grubunun kan demir profili, prohepsidin ve infeksiyon belirteçleri Tablo 24 ve 25'te görülmektedir.

Tablo 24. Hasta ve Kontrol Grubunun Kan Demir Profili, Prohepsidin ve İnfeksiyon Belirteçleri

	Kontrol(20)	Grup1(24)	Grup2(12)	Grup3(12)	Grup4(17)	p
Demir	57.6 ± 23.2	39.0 ± 30.5	70.0 ± 39.1	50.5 ± 27.3	57.0 ± 31.9	0.03
TDBK	211 ± 53	334 ± 100	312 ± 94	281 ± 89	264 ± 76	0.0001
TS	27.3 ± 9.4	13.4 ± 11.1	24.9 ± 11.6	20.1 ± 12.7	22.6 ± 12.9	0.002
TRF	240 ± 55	348 ± 105	296 ± 83	349 ± 66	289 ± 96	0.001
Ferritin	65.7 ± 31.7	27.6 ± 41.6	55.2 ± 78.0	27.2 ± 19.6	51.5 ± 99.8	>0.05
Prohepsidin* (pg/ml)	684 ± 357	1457 ± 974	1590 ± 1047	1361 ± 964	1103 ± 727	0.01
CRP(mg/dl)	0.3 ± 0	0.7 ± 1.5	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0	0.5 ± 1.1	>0.05
Albumin (g/dl)	4.5 ± 0.2	4.2 ± 0.6	4.5 ± 0.2	4.4 ± 0.3	4.5 ± 0.3	>0.05

*Kontrol grubu ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı fark saptandı.

Tablo 25. Hasta Grubunun Yeniden Dağılımı Sonrası Hasta ve Kontrol Gruplarının Kan Demir Profili, Prohepsidin ve İnfeksiyon Belirteçleri

	Kontrol(20)	Grup1a(34)	Grup2a(10)	Grup3a(7)	Grup4a(14)	p
Demir	57.6 ± 23.2	42.7 ± 30.8	69.5 ± 30.8	59.2 ± 28.2	56.4 ± 32.3	0.09
TDBK	211 ± 53	324 ± 93	301 ± 98	277 ± 105	260 ± 76	0.0001
TS	27.3 ± 9.4	14.8 ± 11.2	25.7 ± 11.6	24.9 ± 14.2	22.3 ± 12.7	0.002
Transferrin	240 ± 55	345 ± 92	285 ± 86	360 ± 64	281 ± 103	0.0001
Ferritin	65.7 ± 31.7	28.3 ± 37.2	57.3 ± 84.2	26.8 ± 19.4	57.4 ± 109.6	>0.05
Prohepsidin * (pg/ml)	684 ± 357	1563 ± 998	1537 ± 1048	1072 ± 593	936 ± 612	0.02
CRP(mg/dl)	0.3 ± 0	0.7 ± 1.3	0.3 ± 0	0.3 ± 0	0.6 ± 1.2	>0.05
Albumin (g/dl)	4.5 ± 0.2	4.3 ± 0.5	4.5 ± 0.2	4.4 ± 0.2	4.6 ± 0.3	>0.05

*Kontrol grubu ile grup 1a arasında anlamlı fark saptandı.

Çölyak hastalarının prohepsidin düzeyleri ile eritrosit göstergeleri, demir durumunu gösteren değişkenler ve infeksiyon belirteçleri arasındaki korelasyonlar Tablo 26, 27 ve 28'de gösterilmiştir.

Tablo 26. Çölyak Hastalarında Prohepsidin ile Eritrosit Göstergeleri Arasındaki Korelasyon

	r	p
Hb (g/dl)	0.140	0.26
Hct (%)	0.174	0.16
MCV (fl)	0.143	0.25
RDW (%)	-0.051	0.68
Eritrosit sayısı x 10⁶/μL	0.102	0.42

Tablo 27. Çölyak Hastalarında Prohepsidin İle Demir Durumunu Gösteren Değişkenler Arasındaki Korelasyon

	r	p
Serum demir	0.87	0.49
Serum ferritin	-0.79	0.53
TRF	-0.102	0.41
TDBK	-0.220	0.07
TS	0.135	0.28

Tablo 28. Çölyak Hastalarında Prohepsidin ile İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki Korelasyon

	r	p
Albumin (g/dl)	-0.031	0.80
CRP (mg/dl)	-0.154	0.22
Lökosit sayısı /μL	0.011	0.93

Bu sonuçlara göre çölyak hastalarında prohepsidin düzeyleri ile eritrosit göstergeleri, kan demir profili değişkenleri ve infeksiyon belirteçleri arasında korelasyon saptanmadı.

Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre prohepsidin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 29).

Tablo 29. Cinsiyete Göre Prohepsidin Düzeyleri

	Prohepsidin (pg/ml)
Hasta grubu	
Kız (n=37)	1450 ± 949
Erkek (n=28)	1267 ± 894
Toplam (n=65)	1371 ± 923
Kontrol grubu	
Kız (n=8)	708 ± 423
Erkek (n=12)	667 ± 325
Toplam (n=20)	684 ± 357

Kontrol grubuyla kıyaslandığında çölyak hastalarında serum prohepsidin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu (p: 0.02). Cinsiyete göre serum prohepsidin ortalamasına bakıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Çölyak hastalığının klinik tipine göre prohepsidin düzeyleri açısından anlamlı bir fark elde etmedik (Tablo 30).

Tablo 30. ÇH'nın Klinik Tipine Göre Prohepsidin Düzeyleri

	Prohepsidin (pg/ml)
Tipik ÇH (n=52)	1426 ± 959
Atipik ÇH (n=13)	1152 ± 755
Kontrol (n=20)	684 ± 357

Tipik ve atipik çölyak hastaları arasında prohepsidin düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Prohepsidin düzeyleri tipik ÇH'nda en yüksek ve kontrol grubunda en düşük değerde bulundu. Bu gruplar arasındaki fark anlamlı idi (p: 0.001). Ancak atipik çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Hastaları diyet uyumuna göre gruplandırıp prohepsidin düzeylerini karşılaştırdığımızda elde edilen sonuç Tablo 31’da gösterilmiştir.

Tablo 31. Diyet Uyumuna Göre Hastaların Prohepsidin Düzeyleri

Diyet uyumu	Hasta Sayısı (%)	Prohepsidin (pg/ml)
İyi	31 (48)	1161 ± 797
Kötü	10 (15)	1818 ± 1060
Yeni tanı	24 (37)	1457 ± 974

Glutensiz diyet alan 31 hasta ve glutene maruz kalan 34 hastanın (yeni tanı ve diyet uyumu kötü olan hastalar) prohepsidin düzeylerini karşılaştırdığımızda elde edilen sonuç Tablo 32’de gösterilmiştir. Bu sonuçla glutene maruziyetle prohepsidin düzeylerinin anlamlı oranda yüksek kaldığını saptadık (p:0.04).

Tablo 32. Glutenli ve Glutensiz Diyet Alan Hastalar Arasında Prohepsidin Düzeyleri

Diyet	Sayı(%)	Prohepsidin(pg/ml)
Glutensiz	31 (48)	1161 ± 797
Glutenli	34 (52)	1563 ± 998

p: 0.04

Hastaların başvuru şikayetleri ile serum prohepsidin düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 33’de gösterilmiştir. Hasta sayısının 10’un altında olduğu durumda istatistik alınmamıştır.

Tablo 33. Başvuru Şikayetleri ile Serum Prohepsidin Düzeyleri Arasındaki İlişki

Başvuru şikayetleri		Hasta sayısı (%)	Prohepsidin (pg/ml)	P
İshal	Var	33 (51)	1334 ± 912	0.74
	Yok	32 (49)	1410 ± 948	
Karın ağrısı	Var	19 (29)	1503 ± 1225	0.54
	Yok	46 (71)	1317 ± 775	
Kabızlık	Var	4 (6)	1737 ± 1258	
	Yok	61 (94)		
Karın şişliği	Var	26 (40)	1504 ± 100	0.34
	Yok	39 (60)	1283 ± 796	
İştahsızlık	Var	9 (14)	846 ± 390	
	Yok	56 (86)		
Kilo kaybı	Var	30 (46)	1317 ± 994	0.66
	Yok	35 (54)	1418 ± 870	
Boy kısalığı	Var	24 (37)	1394 ± 1090	0.88
	Yok	41 (63)	1358 ± 824	
Kansızlık	Var	7 (11)	1795 ± 1111	
	Yok	58 (89)		
Tarama	Var	9 (14)	1412 ± 762	
	Yok	56 (86)		

Çölyak hastalığına ek olarak başka bir hastalığı olan 12 hasta (%18.5) vardı. Eşlik eden hastalığı olanların ve olmayanların serum prohepsidin düzeyleri Tablo 34’te verilmiştir.

Tablo 34. Ek Hastalığı Olan ve Olmayanlar Arasında Prohepsidin Düzeyleri

Ek hastalık	Sayı (%)	Prohepsidin (pg/ml)	P
Yok	53(81.5)	1413 ± 984	0.29
Var	12(18.5)	1186 ± 576	

Histolojik evreleme ile serum prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 35). Marsh 1’de 4 hasta ve Marsh 2’de 2 hasta olduğundan her iki grup irleştirilerek (Marsh1+2) tek bir grup olarak istatistik yapılmıştır.

Tablo 35. Marsh-Oberhuber Sınıflaması ile Prohepsidin Düzeyleri

Marsh-Oberhuber	Sayı(%)	Prohepsidin (pg/ml)
Marsh 1+2	6(9)	1303 ± 1084
Marsh 3a	16(25)	1110 ± 622
Marsh 3b	15(23)	1240 ± 757
Marsh 3c	28(43)	1605 ± 923

p>0.05

Diyete uyumu çok kötü olan 10 hastanın diyet öncesi gruba eklenmeden önce ve sonra serum prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığına baktığımızda çıkan sonuçlar Tablo 36’da verilmiştir.

Tablo 36. Diyete Uyumsuz 10 Hastanın Diyet Öncesi Gruba Eklenmeden Önceki ve Sonraki Hasta Grubunda Tanı Sürelerine Göre Prohepsidin Düzeyleri Arasındaki Değişim

Diyet zamanı	Hasta	Prohepsidin (pg/ml)	Hasta	Prohepsidin (pg/ml)
Öncesi	24	1457 ± 974	34	1563 ± 998
Sonrası 6. ay	12	1590 ± 1047	10	1537 ± 1048
Sonrası 12. ay	12	1361 ± 964	7	1072 ± 593
Sonrası 24. ay	17	1103 ± 727	14	936 ± 612

Aneminin varlığına göre prohepsidin düzeyleri arasında fark incelendiğinde Tablo 37 ve 38’deki sonuçlar elde edilmiştir.

Tablo 37. Aneminin Varlığı ve Tipine Göre Prohepsidin Düzeyleri

Anemi Tipi	Hasta (%)	Prohepsidin(pg/ml)
DEA+DE	23 (35.4)	1278 ± 983
KHA	1 (1.6)	1392
Anemi yok	41 (63)	1423 ± 908

Burada KHA 1 kişide var, bunu DEA grubu ile birleştirerek istatistik yapmak daha doğru olacaktır. O zaman Tablo 38 şöyle olacaktır.

Tablo 38. Anemisi Olan ve Olmayanlar Arasında Prohepsidin Düzeyleri

	Hasta (%)	Prohepsidin(pg/ml)
Anemi var	24 (37)	1283 ±962
Anemi yok	41 (63)	1423 ± 908

P değeri (>0.05)

DTG IgA düzeyi ile prohepsidin düzeyi arasında anlamlı pozitif bir korelasyon elde edildi ($r=0.32$, $p: 0.009$).

Vitamin B12, folik asit, vitamin D ve parathormon (PTH) düzeyleri ile prohepsidin arasındaki ilişki Tablo 39'da gösterilmiştir.

Tablo 39. Vitamin B12, Folik Asit, Vitamin D ve PTH Düzeyleri ile Prohepsidin Düzeyi Arasındaki Korelasyon

	r	p
Vitamin B12	-0.120	0.35
Folik asit	-0.184	0.15
Vitamin D	0.005	0.96
PTH	0.166	0.20

Buna göre vitamin B12, folik asit, vitamin D ve parathormon (PTH) düzeyleri ile prohepsidin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi.

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde diyetteki gluten ile tetiklenen immun aracılı bir hastalıktır. Gluten buğday, arpa ve çavdarda bulunan kompleks bir proteindir. ÇH, geniş bir klinik prezentasyon, spesifik serum otoantikör cevabı ve ince barsak mukozasında değişken hasar dereceleri ile karakterizedir (140).

Dünya popülasyonunun %0.6-1.0'i ÇH'ndan etkilenmektedir (141,142). Avrupa'da ÇH prevalansında bölgesel farklılıklar olup (örneğin; Almanya'da %0.3 iken, Finlandiya'da %2.4) bunun nedeni açık değildir (38). Batı tipi diyet, buğday üretimi ve hazırlanmasındaki değişiklikler, hastalığın farkındalığındaki artış ve bu faktörlerin kombinasyonu ile çoğu gelişmekte olan ülkede ÇH sıklığı giderek artmaktadır (140).

Hastalıktan etkilenen kişiler asemptomatik olabileceği gibi karın ağrısı, karın şişliği, kilo kaybı, kronik ishal ve steatore gibi klasik malabsorbsiyon semptomlarıyla da bulgu verebilirler. Tüm klinisyenler tarafından ÇH'nın GİS dışı semptom ve bulgularla gelebileceği (DEA, anormal karaciğer fonksiyon testleri, tip 1 DM, gluten ataksisi) de bilinmelidir (143).

Anemi ÇH'nın en yaygın görülen hematolojik anormalliğidir ve tanıda prevalansı %12-69 arasında değişmektedir (10), hatta subklinik/sessiz ÇH'nın ilk klinik bulgusu olabilmektedir (87). Aneminin patogenezi genellikle demir veya vitaminlerin malabsorbsiyonuna bağlıdır (10), ancak GİS'ten gizli kan kayıpları da diğer bir neden olabilir (88,89,144).

Total villöz atrofisi olan hastaların yaklaşık %50'sinde gaytada Hemocult testi ile Gİ kan kaybının olduğu gösterilmişken (144), daha sonra yapılan bir çalışmada Cr⁵¹ işaretli eritrositler kullanılarak gaytada kan varlığını belirleyen metod ile ÇH'nda Gİ kan kayıplarının yaygın olmadığını ve demir eksikliğine major katkı sağlamadığını göstermiştir (145).

DEA, hemoglobin sentezi için gerekli demirin eksikliği sonucu gelişen tüm dünyada yaygın görülen bir halk sağlığı problemidir (146). DEA, diyare veya steatore olmadan da çölyak hastalarında görülebilir. İntestinal enterositlerin dökülmesi, diyet

demirinin malabsorbsiyonu ve nadiren Gİ kanama ile demir kaybı, ÇH'nda DEA'nin patogenezine katkıda bulunabilir (147).

Çocuklarda ülkemizde yapılan ilk prevalans çalışmasında DEA olan hastaların %4.4'ünde ÇH saptanmışken (148), yine ülkemizde yapılan en son çalışmada bu oran %21.3 bulunmuştur (90).

KHA akut ya da kronik immun aktivasyon durumunda gelişen hafif ya da orta dereceli bir anemidir. DEA'nden sonra ikinci en sık görülen anemi tipidir. İnflamatuvar sitokinler aracılığıyla meydana gelmektedir (149). İnflamatuvar sitokinlerin artmış üretimi direkt eritropoezi inhibe etmekte, eritropoietin (EPO) üretimi bozulmakta ve hem demir emilimi hem de makrofajlardan demir salınımının azalmasıyla demir homeostazisi değişmektedir (150).

KHA, ÇH'nda sık görülen bir bulgu değildir. Mukozal lamina propria mononükleer hücrelerinin gliadin bağımlı aktivasyonu sonucu üretimi artan, inflamasyon anemisinin de medyatörleri olan İL-6 ve İFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlere rağmen; sistemik inflamasyonun göstergeleri olan akut faz proteinlerinin yüksekliği ÇH'nda yaygın değildir (151).

ÇH'nda anemi etyolojisinin multifaktöryel olduğunu söyleyen bir çalışmada, ÇH'nda KHA sıklığı %12-13 olarak saptanmış ve bu çalışmada KHA tanısı vitamin B12 ve folat eksikliği dışlandıktan sonra benzer yaş ve cinsteki kişilerin beklenen değerlerinin 50. persantil üzerindeki ferritin konsantrasyonlarına dayanılarak konmuştur (152). İkinci bir çalışmada ÇH'nda KHA prevalansı %16.9 bulunmuş ve bu çalışmada KHA tanısı azalmış TS (<%16), normal ya da azalmış serum TRF düzeyi ve normal ya da yüksek serum ferritin (>100 ng/ml) düzeyleri ile konulmuştur. Bu iki çalışma beklenmedik bir şekilde KHA'nin çölyak hastalarında görülebileceğini, ancak hastalarda sistemik inflamasyonun bulgularının genellikle olmadığını göstermiştir. Aslında, İL-1 β , İL-6, TNF- α ve İFN- γ dahil KHA'ne katkıda bulunan inflamatuvar sitokinlerin serum seviyeleri aktif ÇH'nda yüksektir (151).

Hepsidin karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Plazma demir düzeylerinin ve dokulardaki demir depolarının artışı ile sentezi uyarılan hepsidin, makrofajlardan ve duodenal enterositlerden plazmaya demir salınımını azaltmaktadır.

Plazma demirinin sabit bir aralıkta tutulmasını sağlarken, aşırı demir emilimini ve dokularda demir birikimini önlemektedir (153). Aneminin hepsidini iki şekilde regüle edebileceği düşünölmektedir. Bunlar, hepsidin gen ekspresyonunu düzenleyen muhtemel bir hipoksi ile indüklenen faktörün (HIF) yer aldığı doku hipoksisi ve eritropoezi uyararak indirekt olarak hepsidin sentezini baskılayan transferrin saturasyonunun azalmasıdır (8).

Hepsidin, vücut savunması, inflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturur. İnfeksiyon ve inflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve İL-6'nın bu artıştan sorumlu olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (8,122). Hepsidin inflamatuvar sitokinlerce (özellikle İL-6) uyarılması sonucunda hepsidin ilişkili FPN yıkımı artmakta, buna sekonder barsaktan demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı azalmakta ve demirden fakir eritropoezis olmaktadır (113,124,129,130).

Bu çalışmada amacımız prohepsidin ölçümünün çölyak hastalığında yararlı bir bilgi verip vermediğini ortaya koymaktı. Buna göre çalışma planı farklı tanı sürelerine sahip çölyak hastalarında prohepsidin seviyeleri arasındaki herhangi bir farklılığı belirlemeye yönelik planlandı. Çalışmadaki diğer amaç aneminin varlığıyla prohepsidin seviyeleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymak; ayrıca glutensiz diyet öncesi ve sonrası prohepsidin seviyelerini karşılaştırarak, prohepsidin diyete uyumda kullanılabilecek bir marker olup olmadığını belirlemektir. Sentetik hepsidini düzgün bir şekilde elde etmek zor olduğundan biz bu çalışmada sadece serum prohepsidin düzeylerine baktık. Daha önce çölyak hastalarında serum prohepsidin seviyelerinin anemi ile ilişkisi gösterilmiştir (151). Ancak bizim çalışmamız hem kontrol grubu ile kıyaslama yapan hem de glutensiz diyet öncesi ve sonrası hastaların serum prohepsidin düzeylerini karşılaştıran ilk çalışma olma özelliğindedir.

Literatürde hem sağlıklı çocuklar ve yetişkinlerde hem de değişik hastalık gruplarında serum prohepsidin veya hepsidin seviyeleri ile çeşitli laboratuvar parametreleri arasında bir ilişki ya da korelasyon olup olmadığını araştıran çok sayıda yayın vardır.

Çölyak hastaları ile ilgili olan literatürdeki tek çalışmada serum prohepsidin düzeylerinin aneminin varlığı ve tipiyle olan ilişkisi gösterilmiştir. Serum prohepsidin

düzeyleri KHA olan çölyak hastalarında 140.1 ± 67.8 ng/ml, DEA olan çölyak hastalarında 112.8 ± 30.1 ng/ml ve anemisi olmayan çölyak hastalarında 128.2 ± 51.1 ng/ml bulunmuş ve bu üç grup arasında prohepsidin seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (151).

Literatürü taradığımızda çölyak hastalarını kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. Biz çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda çölyak hastalarında serum prohepsidin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik. Ortalama serum prohepsidin düzeyleri çölyak hastalarında 1371 ± 923 pg/ml iken, kontrol grubunda 684 ± 357 pg/ml idi ($p:0.02$). Hastalarımızın 23'ünde (%35.4) DE+DEA, birinde (%1.6) KHA varken, 41 hastada (%63) anemi tespit etmedik. Anemisi olan hastaların (24 hasta, %37) ortalama prohepsidin düzeyi 1283 ± 962 pg/ml iken; anemisi olmayan hastaların (41 hasta, %63) ortalama prohepsidin düzeyi 1423 ± 908 pg/ml idi. Anemisi olan hastalarda prohepsidin düzeyi anemisi olmayanlara göre düşük bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık ($p>0.05$). Bu sonuç literatürdeki diğer çalışmayla benzerlik göstermektedir.

Nagy ve ark. (154), ortalama serum prohepsidin düzeylerini Crohn hastalığında (CH) 167.87 ng/ml, ülseratif kolitte (ÜK) 186.42 ng/ml ve sağlıklı kontrol grubunda 179.89 ng/ml bulmuşlar ve İBH'larında kontrol grubuna göre serum prohepsidin seviyelerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar her iki hastalık grubunda serum demiri ve hemoglobin seviyeleri ile prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulmamışlardır.

Başka bir çalışmada ortanca hepsidin seviyeleri CH'nda 70.9 ng/ml, ÜK'te 76.3 ng/ml ve sağlıklı kontrol grubunda 47.0 ng/ml bulunmuş ve İBH'nda hepsidin seviyelerinin anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada ortanca prohepsidin seviyeleri CH'nda 97.2 ng/ml, ÜK'te 89.1 ng/ml ve sağlıklı kontrol grubunda 121.4 ng/ml ölçülerek İBH'nda anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada serum hepsidin hemoglobin ile negatif, ferritin ile pozitif; serum prohepsidin ise hemoglobin ile pozitif ve ferritin ile negatif korele bulunmuştur. Bu çalışma aynı zamanda İBH olan hastalarda serum hepsidin ve prohepsidin seviyeleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon olduğunu göstermiştir (155).

Solid tümörü, İBH ve DEA olan çocuklarda serum prohepsidin seviyelerini karşılaştıran diğer bir çalışmada ortalama prohepsidin seviyeleri solid tümörü olanlarda 661.5 ± 217.2 ng/ml, İBH'nda 775.7 ± 395.8 ng/ml, DEA olanlarda 303.5 ± 81.5 ng/ml ve sağlıklı kontrol grubunda 426.1 ± 208.9 ng/ml tespit edilmiştir. Buna göre solid tümörü ve İBH olanlarda kontrol grubuna göre serum prohepsidin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine bu kıyaslama DEA olan grupla yapıldığında solid tümörü ve İBH olanlarda prohepsidin anlamlı yüksek olduğunu göstermiştir. DEA olan hastalar kontrol grubuyla kıyaslandığında prohepsidin seviyeleri düşük bulunmuş ancak; istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu çalışmada solid tümörü ve İBH olanlarda prohepsidin seviyeleri aneminin eşlik ettiği olgularda aneminin olmadığı olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (156).

CH olan çocuklarda intestinal demir emilimi, hastalık aktivitesi ve proinflatuvar sitokinler arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk çalışmada; oral demir tedavisine cevapsızlığın İL-6 seviyeleri ile korele olduğu ve artmış idrar hepsidin seviyesi ile azalmış demir emilimi arasında bir bağlantı olduğu ortaya konmuştur (157).

Anemisi olmayan 4-6 ay arası sağlıklı 54 infantın ortalama serum prohepsidin düzeyi 142.4 ± 107.8 ng/ml (68-620 ng/ml) ve 7-12 ay arası sağlıklı 20 infantın ortalama serum prohepsidin düzeyi ise 54.8 ± 42.5 ng/ml (15-165 ng/ml) ölçülmüş ve büyük yaş grubunda serum prohepsidin düzeyinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada her iki yaş grubunda serum prohepsidin ve ferritin düzeyleri arasında bir korelasyon gösterilmemiştir. Bu çalışmada yaş dağılımından bağımsız olarak tüm infantların ortalama serum prohepsidin düzeyi 118 ± 102.2 ng/ml olup; prohepsidin dağılım aralığı 15-620 ng/ml ile geniş bir hacime sahipti (158). Aynı araştırmacılar anemisi olmayan 4-6 ay arası sağlıklı 54 infantı aynı yaş grubunda DEA olan 16 infant ile karşılaştırdıklarında prohepsidin düzeyleri açısından istatistiksel bir fark saptamamışlardır. Anemik grupta ortalama prohepsidin düzeyi 179.3 ± 106.9 ng/ml ve dağılım aralığı 65-420 ng/ml ile geniş bir hacimde idi (159).

Sağlıklı 16 term ve 26 preterm yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada ortalama prohepsidin düzeyleri termlerde 482 ± 371.9 ng/ml ve pretermlerde 496.7 ± 443.5 ng/ml ile yüksek bulunmuştur. Prohepsidin dağılım hacmi gestasyonel yaşı 32 hafta ve altında olanlarda 48.4 ± 1525 ng/ml, 33-36 hafta arası olanlarda 173.8 ± 969 ng/ml ve 37 hafta

ve üstünde olanlarda 76 ± 1240 ng/ml ölçülmüştür. Sonuçta prohepsidin düzeyinin geniş bir dağılım aralığında olduğu görülmüştür. Term ve preterm yenidoğanlarda serum prohepsidin düzeyi ile serum demir, ferritin ve transferin seviyeleri arasında bir korelasyon olmadığı belirtilmiştir. Preterm grupta gestasyonel yaşla prohepsidin seviyesinin değişmediği ifade edilmiştir (160).

Helicobacter pylori (*H. pylori*) ile infekte DEA olan hastaları kapsayan bir çalışmada; *H. pylori* ile infekte DEA olan 23 hastanın ortalama prohepsidin düzeyi 212.92 ± 88.20 ng/ml ve *H. pylori* ile infekte olmayan DEA olan 9 hastanın ortalama prohepsidin düzeyi 217.80 ± 56.20 ng/ml olup; iki grup arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir. *H. pylori* ile infekte DEA olan gruptaki hastaların bir kısmına tek başına *H. pylori* eradikasyon tedavisi, diğer kısmına ise *H. pylori* eradikasyon tedavisi ile birlikte oral demir tedavisi verilmiş ve kombine tedavi verilen grupta tedavi sonrası prohepsidin düzeyinde anlamlı düşme saptanmıştır. Başarılı eradikasyon sonrası uzun dönem takipte DEA'nin düzelmesiyle prohepsidin seviyelerinde giderek daha fazla düşme gözlenmiştir. *H. pylori* ile infekte olmayan hastalarda da demir tedavisi ile prohepsidin düzeylerinde düşme görülmüştür. Bu çalışma ile DEA olan hastalarda serum prohepsidin düzeylerinin *H. pylori*'nin mevcudiyetinden ziyade aneminin durumuyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (161).

Bu çalışma sonuçlarına baktığımızda çelişkiler göze çarpmaktadır. Örneğin; Nagy ve ark. (154) CH ve ÜK'te kontrol grubuna göre prohepsidin düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını göstermişler; buna karşılık Oustamanolakis ve ark. (155) ise CH ve ÜK'te kontrol grubuna göre prohepsidin düzeylerini anlamlı düşük ve hepsidin düzeylerini anlamlı yüksek bulmuşlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da İBH olanlarda kontrol grubuna göre prohepsidin düzeyinin anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir (156). Sonuçta İBH'nda prohepsidin düzeylerinde anlamlı yükseklik, anlamlı düşüklük veya anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamız da intestinal inflamasyonla seyreden ÇH'nı kapsamaktadır. Çalışmamız çölyak hastalarını kontrol grubu ile kıyaslayan ilk çalışma olup biz de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek prohepsidin düzeyleri saptadık.

Çalışmamızda anemisi olan çölyak hastalarında olmayanlara göre prohepsidin düzeyini düşük bulduk ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik.

Bergamaschi ve ark. (151) da KHA veya DEA olan çölyak hastalarında anemisi olmayan çölyak hastalarına göre prohepsidin düzeylerinde farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamız da bunu destekler nitelikte idi. Benzer şekilde diğer bir çalışmada CH ve ÜK'li hastalarda hepsidin ve prohepsidin demir eksikliği ile anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır (155). Buna karşılık başka bir çalışmada aneminin eşlik ettiği İBH olan hastalarda aneminin eşlik etmediği hastalara göre prohepsidin seviyelerinin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (156).

Biz ayrıca prohepsidin düzeyi ile eritrosit göstergeleri (Hb, Hct, MCV, RDW, eritrosit sayısı), demir durumunu gösteren değişkenler (serum demir, ferritin, TRF, TDBK, TS) ve inflamasyon belirteçleri (serum albumini, CRP, lökosit sayısı) arasında bir korelasyon saptamadık. Nagy ve ark. (154)'nin çalışmasında CH ve ÜK hastalığı olanlarda prohepsidin düzeylerinin Hb ve serum demiri ile korele olmadığı görülmüş; ancak CH'nda prohepsidin TRF, TDBK, TS, Crohn hastalığı aktivite indeksi ve serum albumin değerleri ile pozitif korele olduğu, ÜK'te ise prohepsidin TRF ve TS ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Oustamanolakis ve ark. (155)'nin çalışmasında ise İBH olanlarda hepsidin Hb ile negatif, ferritin ile pozitif; prohepsidin Hb ile pozitif ve ferritin ile negatif korele olduğu ifade edilmiş; ayrıca hepsidin CRP ile ve ÜK'lilerde hastalık aktivitesi ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Kaya ve ark. (156)'nin çalışması ise prohepsidin İBH'nda ferritin ve sedimentasyon, solid tümörü olanlarda da ferritin ve CRP ile pozitif korele olduğunu göstermiştir.

Daha önceki çalışmalar hepsidin ekspresyonunun demir yüküyle arttığını ve demir eksikliği ile azaldığını göstermektedir (7). Bu çeşitli hayvan ve az sayıdaki insan çalışmalarında ortaya konmuştur ve bu çalışmalar karaciğerdeki hepsidin mRNA ölçümü değerlendirilerek yapılmıştır (113,115,116,125). Buna dayanarak hepsidin ekspresyonunun DEA olan hastalarda düşük olması beklenecektir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar bunu destekler nitelikte değildir ve bu çalışmaların çoğu serum prohepsidin düzeyinin ölçülmesi ile yapılmıştır (151,154-156,159). Hatta bu çalışmalardan birinde aneminin olduğu hastalarda prohepsidin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (156). Bu durum serum prohepsidin düzeyinin gerçek hepsidin düzeyini yansıtmayabileceğini ve klinik amaçlar için kullanılabilmesinin yararlı olmayabileceğini göstermektedir (159).

Matür 25 aa'lık hepsidin peptidini elde etmeye yönelik basit ve güçlü bir ölçüm metodu geliştirilememiştir. Bu nedenle çalışmalar karaciğer hepsidin mRNA konsantrasyonları ölçülerek yapılmıştır. Hepsidin 25'e karşı antikor geliştirmek daha immunojenik olan prohepsidine göre zor olduğundan, prohepsidin ELISA ölçümü ticari olarak daha kullanışlıdır (6). Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki; serum prohepsidin konsantrasyonları intestinal demir Emilimi gibi demir dengesini gösteren markerlarla zayıf korelasyon içindedir (162,163). Daha sonra hepsidin 25'e karşı geliştirilen antikorlar sayesinde plazma ve idrar hepsidin ölçümleri yapılmış ve matür hepsidinin demir dengesini düzenleyen değişkenlerle çok güçlü bir korelasyon gösterdiği ancak prohepsidinle böyle bir korelasyon olmadığı saptanmıştır (6). Young ve ark. (164) yaptıkları çalışmayla bu alana çok önemli bir katkı sağlamışlardır. Onlara göre matür hepsidin, fakat prohepsidin değil, demir Emilimi ile koreledir; prohepsidin konsantrasyonları matür hepsidin konsantrasyonlarını doğru bir şekilde yansıtmamaktadır ve prohepsidin demir Emilimi çalışmalarında kullanılacak yararlı bir araç değildir. Bergamashi ve ark. (151)'nin çalışması da bunu destekler niteliktedir. Bu da hem bizim çalışmamızda hem de diğer çalışmalarda neden anemisi olan hastalarda prohepsidinin anlamlı düşmediğini açıklayabilir.

İBH olanlarda hepsidin ve prohepsidin düzeylerini yorumlamada büyük zorluklar vardır. Bunun temelini bu hormonların hem demir dengesi hem de inflamasyon mekanizmalarını kapsayan iki taraflı rolü oluşturmaktadır. Yani bu hormonların yükselmesi veya düşmesi daha kompleks yolları içermektedir ve her bir hastada KHA ve DEA'nin derecesi arasındaki dengeye bağlıdır (155). İnflamasyon sırasında demir dengesi bozulmakta ve anemi ile sonuçlanmaktadır. İnflamasyona cevapta ana medyatörlerden biri makrofaj ve T hücrelerinden salgılanan İL-6'dır (165). İL-6 ise hepsidinin dahil olduğu akut faz proteinlerinin çoğunun ekspresyonundan sorumludur (154).

İBH olan hastalarda hem akut faz reaksiyonuna ait laboratuvar özellikleri hem de barsağa lökosit göçünün histolojik bulguları vardır. Normalde mukozal immün sistem vücudun kendi antijenlerine toleransı idame ettirerek patojenik materyale karşı immün cevap geliştirmektedir. Memelilerde mukozal hücrelerin spesifik olmayan antimikrobiyal sisteminin bir parçası defensin ailesinden peptidlerdir (154). Hepsidin de defensinlerle birlikte sınıflandırılmış antimikrobiyal peptid ailesinin bir üyesidir (9).

İBH'nda belirli defensinlerin azlığının hastalığın patogenezinin katkısı olabileceği düşünülmektedir. Hepsidin de defensinlere benzemesi ve antimikrobiyal aktivitesinden dolayı; düşük hepsidin seviyelerinin İBH'nın sebeplsel faktörleri arasında olabileceği belirtilmektedir (154).

Alfa (α -) defensin sınıfından olan 'human defensin 5' (HD-5) ve 'human defensin 6' (HD-6), Paneth hücrelerinin sekretuar granüllerinde bulunan epitelyal orijinli peptidlerdir. Dolayısıyla ince barsaklarda eksprese olurlar. HD-5 ve HD-6'nın kişiden kişiye yüksek değişkenliği söz konusudur ve artmış seviyeleri çölyak hastalarında duodenumda saptanmıştır (166). Gliadine karşı T hücre aracılı hipersensitivite sonucu oluşan ÇH'nın karakteristik lezyonu sitokinlerin salınımı sonucu oluşmaktadır. Tedavi almamış çölyak hastalarının intestinal mukozasında İL-2 ve İFN gibi Th-1 tipi sitokinlerin artmış üretimi yanı sıra İL-6 ve TNF- α gibi makrofaj orijinli sitokinler de gösterilmiştir (167). Benzer şekilde bazı çalışmalarda ÇH'nda lamina propriadaki gliadin bağımlı aktivasyon sonucu mononükleer hücrelerden İFN- γ ve İL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin arttığı saptanmıştır (13-15). Romaldini ve ark. (168) ÇH'nın aktivitesini ve tedaviye cevabı göstermede İL-6 ve soluble İL-2 reseptörü (sİL-2R)'nün yararlı, invazif olmayan bir marker olarak kullanılabilceğini rapor etmişlerdir. Yeni tanı almış ve henüz glutensiz diyet başlanmamış çölyak hastalarının ortalama İL-6 seviyeleri (28.43 ± 28.32 pg/ml), 2 yıldır glutensiz diyet alan çölyak hastalarının ortalama İL-6 seviyelerine (11.26 ± 5.13 pg/ml) ve kontrol grubunun ortalama İL-6 seviyelerine (15.03 ± 7.72 pg/ml) göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (167).

Hepsidin İL-6 ile güçlü bir şekilde aktive olduğunu ve arttığını gösteren çalışmaya (130), ikincisi İL-6'nın ÇH'nın aktivitesinde ve tedaviye cevabı göstermede yararlı olduğunu belirten çalışmaya (168), üçüncüsü HD-5 ve HD-6 gibi defensinlerin çölyak hastalarının intestinal mukozalarında arttığını belirten çalışmaya (166) dayanarak ve hepsidin de defensin ailesinden olup benzer sentetik yollara sahip olması (154) göz önüne alınarak; biz bu çalışmaların ışığında hepsidin ÇH'nda yüksek beklenebileceğini ve glutensiz diyetle inflamasyonun gerilemesi sonucu azalabileceğini, dolayısıyla diyet uyumun da bir göstergesi olarak kullanılabilceğini düşündük. Bu düşüncemizi haklı çıkaracak şekilde çölyak hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre hepsidin prohormonu prohepsidin düzeyini yüksek bulduk. Öncelikle diyet uyumu

sorgulaması yapmadan çölyak hastalarını tanı sürelerine göre gruplara ayırdığımızda gruplar arasında prohepsidin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptamadık (Tablo 24). Daha sonra grup 2, 3, ve 4'te diyet uyumu çok kötü olan toplam 10 hasta grup 1'e kaydırıldıktan sonra gruplar arasındaki prohepsidin düzeylerine tekrar baktığımızda grup 1a'da ortalama değerin arttığını, grup 2a, 3a ve 4a'da ise giderek azaldığını belirledik; ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık (Tablo 25). Bunun hem gruplardaki hasta sayısının az olması hem de gruplar arasındaki dağılımın eşit olmamasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Soluble İL-2R'nün periferik kanda artmış seviyeleri doku ile ilişkili olarak immunokompetan hücrelerin, özellikle T lenfositlerin aktivasyonuna işaret etmektedir (167). Çeşitli çalışmalarda tedavisiz çölyak hastalarında sİL-2R değerlerinin kontrol grubuna göre ve/veya glutensiz diyet alan çölyak hastalarına göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (167-172). Bu çalışmalarda glutensiz diyet alan çölyak hastalarında kontrol grubuna göre sİL-2R değerleri anlamlı olmasa da yüksek bulunmuştur. Bu da ÇH'nda T lenfositlerin immunolojik stimülasyonun uzun süreli devam ettiğini desteklemektedir (167). Yani glutensiz diyet alan çölyak hastalarında dahi kontrol grubuna göre sİL-2R düzeyi yüksek kalmaktadır. Yine çalışmalar kontrol grubu ile 2 yıldır glutensiz diyet alan çölyak hastaları arasında İL-6 düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (167,168). Biz de çalışmamızda grup 1a ve 2a'daki prohepsidin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu, grup 3a ve 4a'daki prohepsidin düzeylerinin kontrol grubundan yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirledik. Bu sonuç sİL-2R ve İL-6 düzeyi ile elde edilen sonuçlara benzemektedir. Böylece glutensiz diyetle birlikte intestinal inflamasyonun azaldığını ve buna bağlı olarak prohepsidin düzeylerinin düşmeye başladığını, ancak 2 yıldır glutensiz diyet almalarına rağmen prohepsidin düzeylerinin kontrol grubuna göre halen yüksek kaldığını belirledik.

Çalışmamızda prohepsidin düzeyleri ile DTG IgA düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğunu tespit ettik ($p:0.009$, $r=0.32$). Ancak ÇH'nın histolojik evresi ile prohepsidin düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığını gördük ($p>0.05$, $r=0.17$). ÇH'nın aktivitesini ve diyete uyumunu göstermede güvenilir bir marker olarak kullanılabilirliği belirtilen sİL-2R ve İL-6 düzeylerinin de DTG IgA düzeyi ile korele olduğu gösterilmiştir (167,168). Kapoor ve ark. (167) da Marsh sınıflaması ile sİL-2R

düzeyi arasında anlamlı derecede ve İL-6 düzeyi arasında ise zayıf bir korelasyon olduğunu söylemişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçları da prohepsidin CH'nda diyete uyumu göstermede kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Bazı kronik hastalıklarda da hepsidin veya prohepsidin çeşitli laboratuvar parametreleri ile korelasyonunun olup olmadığı araştırılmıştır. Karaciğerin viral hastalıkları ve sirozu, kronik böbrek yetmezliği, kollajen-vasküler hastalıklar, hematolojik bozukluklar ve malign hastalıklar bunlardan bazılarıdır.

KHC'de hepsidin ekspresyonu veya prohepsidin seviyelerinin azaldığını gösteren çalışmalar (173-175) yanında, prohepsidin düzeylerinin arttığını (176) veya değişmediğini (177) gösteren çalışmalar da vardır. Kronik hepatit B (KHB)'de ise prohepsidin düzeylerinin anlamlı derecede düştüğünü, hatta siroz varlığında bunun daha belirgin olduğunu ifade eden yayınlar mevcuttur (177,178). KBY'de ise hepsidin ve prohepsidin seviyeleri yükselmektedir (179,180). Romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozusta (SLE) prohepsidin seviyeleri hastalık aktivite skoru, Hb, serum demiri ve sitokin seviyeleri ile korele bulunmamıştır. RA'te SLE'ye göre daha yüksek prohepsidin seviyeleri saptanmıştır (181). Behçet Hastalığında da yüksek olduğu gösterilen serum prohepsidin ve hepsidin Hb, TDBK ve ferritin ile korele olduğu ve hastalık aktivitesi ile yakın ilişkide olduğu saptanmıştır (182). Polisitemiya vera'lı hastalarda düşük prohepsidin seviyelerinin demir eksikliğinin bir sonucu olduğu (183), demir birikimi ile seyreden miyelodisplastik sendromlu hastalarda ise inefektif eritropoez sonucu prohepsidin düzeylerinin düşük saptandığı belirtilmiştir (184). Renal tümörlü hastalarda yüksek serum hepsidin seviyelerinin ilerlemiş hastalık ve kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu görülmüştür. Ancak ilerlemiş renal tümörlü hastalarda artmış hepsidin tümörün kendisi tarafından mı ya da kişinin kendi dokularından mı üretildiği netlik kazanmamıştır (185). Kolorektal kanserde de hepsidin ekspresyonunun arttırıldığı gösterilmiştir (186). Kaya ve ark. (156)'nın çalışmasında solid tümörü olan çocuklarda serum prohepsidin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Serum prohepsidin düzeyinin bir tümör belirteci olarak kullanılıp kullanılamayacağını netleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir (185,186).

CH'nda demir eksikliğine rezidüel enterositlerin cevabı demir absorpsiyonu için gerekli proteinlerin ekspresyonunu arttırmaktır. Bu proteinler demir taşıyıcı DMT 1 ve

demiri hücre dışına atan FPN'dir (187). Dolaşımdaki hepsidin FPN ile etkileşime girerek FPN'i yıkar ve böylece hücrenin plazmaya demir transfer yeteneğini azaltır (120). Ancak hücresele seviyede demir transportunun inhibisyonunun ÇH'nda demir malabsorbsiyonunu açıklayabilecek bir mekanizma olmayıp, asıl nedenin demir emiliminin ana bölgesi olan proksimal duodenumdaki villus kaybı olduğu düşünülmektedir (151). Bu da anemisi olan ve olmayan çölyak hastaları arasında prohepsidin düzeyleri açısından neden fark olmadığını açıklayabilir.

Prohepsidin hepsidin öncü formu olmakla birlikte KHA ve DEA'nde güvenli bir marker olarak kullanılamayacağı belirtilmektedir (155). Birçok çalışma prohepsidin ve hepsidin korele olmadığını ve birlikte hareket etmediklerini göstermekle birlikte; prohepsidin hepatositler veya diğer hücrelerden salındıktan sonra ekstrasellüler matrikste veya dolaşımda daha ileri aşamalardan geçtikten sonra mı matüre olmaktadır sorusunu cevaplayan yapılmış bir çalışma yoktur (188). Yani bu ikinci görüş; anemisi olan ve olmayan çölyak hastaları arasında prohepsidin düzeylerinin benzer oluşunu açıklayabilir.

Glutensiz diyetle uyum gösteren ve tedavisinin ikinci yılında olan hastaların prohepsidin düzeylerinin belirgin şekilde düştüğü ve kontrol grubuyla istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen hafif yüksek kaldığını gördük. Bunu glutensiz diyet altında histolojik düzelmelerin yavaş olması ve yıllar almasına bağlayabiliriz.

Çalışmadaki eksiklikler:

- 1) Tanı sürelerine göre gruplara ayırdığımızda gruplardaki hasta sayılarının az ve dengesiz dağılımı sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.
- 2) Prohepsidin anemide güvenli bir marker olarak kullanılamaması bu konuda bir çıkarım yapmamızı engellemiştir.
- 3) Çölyak hastalığı aktivasyonu ve diyetle uyumda güvenli olduğu söylenen İL-6 düzeylerine çalışmamızda bakamadık.

Sonuç olarak çölyak hastalarında prohepsidin seviyelerini önemli oranda yüksek bulduk. Glutensiz diyetle uyumla prohepsidin düzeylerinin DTG IgA titresiyile birlikte düşmesi prohepsidin glutensiz diyetle uyumu göstermede yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündük.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında yaş, kilo ve boy ortalamalarına göre fark saptanmazken; kilo SDS, boy SDS ve VKİ'ne göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi.

2. Hastaların %51'i ishal, %29'u karın ağrısı, %6'sı kabızlık, %40'ı karın şişliği, %9'u iştahsızlık, %46'sı kilo alamama, %37'si boy kısalığı, %11'i kansızlık şikayetleri ile başvurmuş, %14 hasta tarama ile saptanmıştır.

3. Tipik prezentasyonla gelen 52 hasta (%80), atipik prezentasyonla gelen 13 hasta (%20) vardı. Atipik prezentasyon ile başvuran hastaların %23'ü boy kısalığı, %31'i DEA ve %46'sı tarama ile saptanan vakalardı.

4. Hastaların 12'sinde ek başka bir hastalık vardı. Bunlar; DM (3 hasta), otoimmün hepatit (2 hasta), epilepsi (2 hasta), Down sendromu (1 hasta), mental retardasyon (1 hasta), hepatit B taşıyıcılığı (1 hasta), selektif IgA eksikliği (1 hasta) ve büyüme hormonu eksikliği (1 hasta) idi.

5. Prohepsidin düzeyleri grup 1'de 1457 ± 974 pg/ml, grup 2'de 1590 ± 1047 pg/ml, grup 3'te 1361 ± 964 pg/ml, grup 4'te 1103 ± 727 pg/ml ve kontrol grubunda 684 ± 357 pg/ml olup; kontrol grubu ile grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı bir fark saptandı (p:0.01).

6. Diyet uyumsuz hastalar grup 1'e eklendikten sonra yapılan yeniden dağılım sonrası prohepsidin düzeyleri grup 1a'da 1563 ± 998 pg/ml, grup 2a'da 1537 ± 1048 pg/ml, grup 3a'da 1072 ± 593 pg/ml, grup 4a'da 936 ± 612 pg/ml ve kontrol grubunda 684 ± 357 pg/ml olup; kontrol grubu ile grup 1a arasında anlamlı bir fark tespit edildi (p:0.02).

7. Çölyak hastalarında prohepsidin düzeyleri ile eritrosit göstergeleri, kan demir profili değişkenleri ve infeksiyon belirteçleri arasında korelasyon saptanmadı.

8. Kontrol grubuyla kıyaslandığında çölyak hastalarında serum prohepsidin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu (684 ± 357 pg/ml & 1371 ± 923 pg/ml, p: 0.02).

9. Prohepsidin düzeyleri hasta grubunda kızlarda 1450 ± 949 pg/ml, erkeklerde 1267 ± 894 pg/ml ve kontrol grubunda kızlarda 708 ± 423 pg/ml, erkeklerde 667 ± 325 pg/ml olup; cinsiyete göre prohepsidin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

10. Tipik ÇH'nda prohepsidin düzeyi 1426 ± 959 pg/ml, atipik ÇH'nda prohepsidin düzeyi 1152 ± 755 pg/ml idi ve istatistiksel olarak fark yoktu. Tipik ÇH ile kontrol grubu arasında prohepsidin düzeyleri açısından anlamlı bir fark varken (p: 0.001), atipik ÇH ile kontrol grubu arasında bir fark tespit edilmedi.

11. Glutensiz diyet alan 31 hasta ve glutene maruz kalan 34 hastanın (yeni tanı ve diyetle uyumu kötü olan hastalar) prohepsidin düzeylerini karşılaştırdığımızda; glutensiz diyet alan hastaların prohepsidin düzeyleri 1161 ± 797 pg/ml ve glutene maruz kalanların prohepsidin düzeyleri ise 1563 ± 998 pg/ml ölçüldü ve glutene maruziyetle prohepsidin düzeylerinin anlamlı oranda yüksek kaldığı saptandı (p: 0.04)

12. Hastaların başvuru şikayetleri ile serum prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

13. Ek başka bir hastalığı olan 12 hastanın prohepsidin düzeyi 1186 ± 576 pg/ml ve ek hastalığı olmayan 53 hastanın prohepsidin düzeyi 1413 ± 984 pg/ml idi ve anlamlı bir fark yoktu.

14. Prohepsidin düzeyleri Marsh 1+2'de 1303 ± 1084 pg/ml, Marsh 3a'da 1110 ± 622 pg/ml, Marsh 3b'de 1240 ± 757 pg/ml ve Marsh 3c'de 1605 ± 923 pg/ml olup; histolojik evreleme ile serum prohepsidin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

15. Anemisi olan 24 hastanın prohepsidin düzeyi 1283 ± 962 pg/ml, anemisi olmayan 41 hastanın prohepsidin düzeyi 1423 ± 908 pg/ml idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

16. DTG IgA düzeyi ile prohepsidin düzeyi arasında anlamlı pozitif bir korelasyon elde edildi (r=0.32, p: 0.009).

17. Vitamin B12, folik asit, vitamin D ve parathormon (PTH) düzeyleri ile prohepsidin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi.

18. ÇH'nda prohepsidin düzeyinin glutensiz diyetle uyumu göstermede yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS et al. 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.
2. Mäki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease* 4th ed. Hamilton, Ontario: BC Decker Inc. 2004: 932-943.
3. Chand N, Mihas AA. Celiac Disease. *Current Concepts in Diagnosis and Treatment. J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 3-14.
4. Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V, Fundarò C, Cammarota G, Merra G et al. Celiac Disease: What's New about it? *Dig Dis* 2008; 26: 121-127.
5. Polanco I. Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47 Suppl 1: S3-S6.
6. Frazer DM, Anderson GJ. Hepcidin compared with prohepcidin: an absorbing story. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 475-476.
7. Hugman A. Hepcidin: an important new regulator of iron homeostasis. *Clin Lab Haem* 2006; 28: 75-83.
8. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-788.
9. Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders: Therapeutic implications. *J Hepatol* 2011; 54: 173-181.
10. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109: 412-421.
11. de Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 21-26.
12. Kosnai I, Kuitunen P, Siimes MA. Iron deficiency in children with coeliac disease on treatment with gluten-free diet: role of intestinal blood loss. *Arch Dis Child* 1979; 54: 375-378.
13. Nilsen EM, Jahnsen FL, Lundin KE, Johansen FE, Fausa O, Sollid LM et al. Gluten induces an intestinal cytokine response strongly dominated by interferon- γ in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 551-563.

14. Ciccocioppo R, Di Sabatino A, Bauer M, Della Riccia DN, Bizzini F, Biogi F et al. Matrix metalloproteinase pattern in celiac duodenal mucosa. *Lab Invest* 2005; 85: 397-407.
15. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM et al. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. *Gut* 2006; 55: 469-477.
16. Guandalini S. Historical Perspective of Celiac Disease. In: Fasano A, Troncone R, Branski D (eds): *Frontiers in Celiac Disease. Pediatric and Adolescent Medicine*. Basel, Karger. 2008; 12: 1-11.
17. Gee SJ. On the coeliac affection. *St. Bartholomew's Hosp. Rep.* 1888; 24: 17-20.
18. Dicke WK. *Coeliakie* [thesis]. Utrecht (the Netherlands): University of Utrecht: 1950.
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: 34-42.
20. Meeuwisse G. Round table discussion: diagnostic criteria in coeliac disease. *Acta Paediatr Scand* 1970; 59: 461-463.
21. Berger E, Buergin-Wolff A, Freudenberg E. Diagnostic value of the demonstration of gliadin antibodies in celiac disease. *Klin Wochenschr* 1964; 42: 788-790.
22. Seah PP, et al. Anti-reticulin antibodies in childhood coeliac disease. *Lancet* 1971; ii: 681-682.
23. Chorzelski TP, et al. IgA anti-endomysium antibody: a new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984; 111: 395-402.
24. Walker-Smith J, et al. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease: report of a working group of ESPGAN. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-911.
25. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.

26. Catassi C, Yoccha SK. The Global Village of Celiac Disease. In: Fasona A, Troncone R, Branski D (eds): *Frontiers in Celiac Disease. Pediatric and Adolescent Medicine*. Basel, Karger. 2008; 12: 23-31.
27. Catassi C, Räscht IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999; 354: 647-648.
28. Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkhani B, et al. Coeliac disease in Middle Eastern countries: a challenge for the evolutionary history of this complex disorder? *Dig Liver Dis* 2004; 36: 694-697.
29. Swinson CM, Levi AJ. Is coeliac disease underdiagnosed? *Br Med J* 1980; 281(6250): 1258-1260.
30. Vijgen S, Alliet P, Gillis P, Declercq P, Mewis A. Seroprevalence of celiac disease in Belgian children and adolescents. *Acta Gastroenterol Belg* 2012; 75: 325-330.
31. Alencar ML, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado L, Damião AO, Abrantes-Lemes CP, Leite AZ, et al. Prevalence of celiac disease among blood donors in São Paulo: the most populated city in Brazil. *Clinics (São Paulo)* 2012; 67: 1013-1018.
32. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1538-1544.
33. Farahmand F, Mir-Nasser MM, Shahraki T, Yourdkhani F, Ghotb S, Modaressi V, Khatami GR. Prevalence of occult celiac disease in healthy Iranian school age children. *Arch Iran Med*. 2012; 15: 342-345.
34. Kochhar R, Sachdev S, Kochhar R, Aggarwal A, Sharma J, Prasad KK, Singh G, Nain CK, Singh K, Marwaha N. Prevalence of coeliac disease in healthy blood donors: a study from North India. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 530-532.
35. Katz KD, Rashtak S, Lahr BD, Melton LJ 3rd, Krause PK, Maggi K, Talley NJ, Murray JA. Screening for celiac disease in a North American population: sequential serology and gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1333-1339.

36. Alarida K, Harown J, Ahmaida A, Marinelli L, Venturini C, Kodermaz G, Tozzoli R, Mandolesi A, Bearzi I, Catassi C. Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 688-691.
37. Makharia GK, Verma AK, Amarchand R, Bhatnagar S, Das P, Goswami A, et al. Prevalence of celiac disease in the northern part of India: a community based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 894-900.
38. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening Project. *Ann Med* 2010; 42: 587-595.
39. Bahari A, Karimi M, Sanei-Maghaddam I, Firouzi F, Hashemi M. Prevalence of celiac disease among blood donors in Sistan and Balouchestan Province, Southeastern Iran. *Arch Iran Med* 2010; 13: 301-305.
40. Roka V, Potamianos SP, Kapsoritakis AN, et al. Prevalence of coeliac disease in the adult population of central Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 982-987.
41. Mongi BH, Kallel-Sellami M, Kallel L, et al. Prevalence of coeliac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 687-694.
42. Akbari MR, Mohammadkhani A, Iakheri H, et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1181-1186.
43. Remes-Troche JM, Ramirez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, et al. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 697-700.
44. Mankai A, Landolsi H, Chahed A, et al. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol (Paris)* 2006; 54: 10-13.
45. Brar P, Lee AR, Lewis SK, et al. Celiac disease in African-Americans. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1012-1015.

46. Stroikova M, Augul N, Gureev J, et al. Screening of blood donors for tissue transglutaminase antibodies in the Ryazan area (Russia). *Dig Liver Dis* 2006; 38: 617-619.
47. Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, et al. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1020-1025.
48. Antunes H, Abreu I, Nogueiras A, et al. First determination of the prevalence of celiac disease in a Portuguese population. *Acta Med Port* 2006; 19: 115-120.
49. Menardo G, Brizzolara R, Bonassi S, Marchetti A, Dante GL, Pistone C. Population screening for coeliac disease in a low prevalence area in Italy. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 1414-1420.
50. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonend J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Eng J Med* 2003; 348: 2517-2524.
51. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960-965.
52. Shamir R, Lerner A, Shinar E, Lahat N, Sobel E, Bar-or R, et al. The use of a single serological marker underestimates the prevalence of celiac disease in Israel: a study of blood donors. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2589-2594.
53. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, HerzOG d. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 43-47.
54. Cilleruelo Pascual ML, Román Riechmann E, Jiménez Jiménez J, et al. Silent celiac disease: exploring the iceberg in the school-aged population. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 321-326.
55. Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, et al. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust* 2001; 175: 247-250.
56. Weile I, Grodzinsky E, Skogh T, Jordal R, Covell B, Krasilnikoff PA. High prevalence rates of adult silent coeliac disease, as seen in Sweden, must be expected in Denmark. *APMIS* 2001; 109: 745-750.

57. Herker J, Lösel A, Conrad K, Hirsch T, Leupold W. Prevalence of asymptomatic coeliac disease in children and adults in the Dresden region of Germany. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 1511-1515.
58. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, Ia Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2700-2704.
59. Riestra S, Fernandez E, Rodrigo L, Garcia S, Oslo G. Prevalence of coeliac disease in the general population of northern Spain. Strategies of serologic screening. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 398-402.
60. Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Czinner A, et al. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG antiendomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 26-30.
61. Hovdenak N, Hovlid E, Ahsnes L, Fluge G, Erichsen MM, Eide J. High prevalence of asymptomatic coeliac disease in Norway: a study of blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 185-187.
62. Rostami K, Mulder CJ, Werre JM, van Beukelen FR, Kerchhaert J, Crusius JB, et al. High prevalence of celiac disease in apparently healthy blood donors suggests a high prevalence of undiagnosed celiac disease in the Dutch population. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 276-279.
63. Kolho KL, Forkkila MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 1280-1283.
64. Jonston SD, Watson RG, McMillan SA, et al. Prevalence of coeliac disease in Northern Ireland. *Lancet* 1997; 350: 1370.
65. Catassi C, Fabiani E, Räscht 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: 29-35.
66. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1347-1351.
67. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, et al. Turkish Celiac Disease Study Group. Prevalence of celiac disease in Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 1512-1517.

68. 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.
69. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689-691.
70. Gürsoy S, Güven K, Şimşek T, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 508-511.
71. Tatar G, Elsürer R, Şimşek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1479-1484.
72. Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, et al. Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevalansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Kuşadası. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14(Supp1): 18.
73. van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55: 1037-1046.
74. Megioni F, Mora B, Bonamica M, Barbato M, Montuori M, Viola F, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:997-1003.
75. Zhernakova A, Wijmenga C. HLA and Non-HLA Genes in Celiac Disease. In: Fasona A, Troncone R, Branski D (eds): *Frontiers in Celiac Disease. Pediatric and Adolescent Medicine*. Basel, Karger. 2008; 12: 32-45.
76. Mäki M, Kakkonen K, Lahdeaho ML, et al. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 408-412.
77. Kasarda DD. Gluten and gliadin: precipitating factors in coeliac disease. In: Mäki M, Collin P, Visakorpi JK, eds. *Coeliac Disease. Proceedings of the Seventh International Symposium on Coeliac Disease*. Coeliac Disease Study Group. Tampere (Finland): University of Tampere, 1997; 195-212.
78. Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson ABR. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2259-2272.
79. Demir H, Yüce A. Çölyak hastalığı ve otoimmünite. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23: 389-394.

80. Lionetti E, Catassi C. New Clues in Celiac Disease Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-231.
81. Guandalini S. Celiac Disease. In: Guandalini S (ed). *Textbook of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. United Kingdom, Taylor and Francis, 2004; 435-450
82. Demirçeken FG. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji*; 2011; 15: 58-72
83. Mäki M, Collin P. Coeliac Disease. *Lancet* 1997; 349: 1755-1759.
84. Kansu A. Çölyak Hastalığında Güncel Gelişmeler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007; 3: 18-24.
85. Aydoğdu S, Tümgör G. Çölyak Hastalığı. *Güncel Pediatri* 2005; 2: 47-53.
86. Celiloğlu C, Karabiber H, Selimoğlu MA. Atypical presentations of celiac disease. *Turk J Pediatr* 2011; 53: 241-249.
87. Bottaro G, Catalda F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 691-696.
88. de Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 21-26.
89. Kosnai I, Kuitunen P, Siimes MA. Iron deficiency in children with coeliac disease on treatment with gluten-free diet: role of intestinal blood loss. *Arch Dis Child* 1979; 54: 375-378.
90. Ertekin V, Tosun MS, Küçük N. The prevalence of celiac disease in children with iron deficiency anemia. *Turk J Gastroenterol* (on press)
91. Caja S, Mäki M, Kaukinen K, Lindfors K. Antibodies in celiac disease: implications beyond diagnostics. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 103-109.
92. Branski D, Troncone R. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease). In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* 19 th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders 2012: 1308-1311.
93. Armstrong MJ, Robins GG, Howdle P. Recent advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 100-109.

94. Evans KE, Sabders DS. What is the use of biopsy and antibodies in coeliac disease diagnosis? (Symposium). *J Intern Med* 2011; 269: 572-581.
95. Sapone A, Bai J, Ciacci C, Dolinsek J, Gren PHR, Hadjivassiliou M. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012; 10: 13.
96. Auricchio R, Troncone R. Diagnosis of coeliac disease. In: Fasona A, Troncone R, Branski D (eds): *Frontiers in Celiac Disease. Pediatric and Adolescent Medicine*. Basel, Karger. 2008; 12: 99-106.
97. Steele R. Diagnosis and management of coeliac disease in children. *Postgrad Med J* 2011; 87: 19-25.
98. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 116-122.
99. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-354.
100. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease: time for standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
101. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: The histology report. *Did Liver Dis* 2011; 43S: S385-S395.
102. Ensari A. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease). *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 826-836.
103. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, et al. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1020-1025.
104. Walters JRF. Bone mineral density in celiac disease. *Gut* 1994; 35: 150-151.
105. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Malabsorption Syndromes. In: (eds). *Pediatric Clinical Gastroenterology*. 4 th ed. St Louis, Missouri: Mosby-Year Book, Inc. 1995; 299-361.
106. Venkatasubramani N, Telega G, Werlin SL. Obesity in pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 295-297.

107. Armstrong MJ, Hegade VS, Robins G. Advances in coeliac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 104-112.
108. Stern M. Current Therapy. In: Fasona A, Troncone R, Branski D (eds): *Frontiers in Celiac Disease. Pediatric and Adolescent Medicine*. Basel, Karger. 2008; 12: 114-122.
109. Selimoglu MA, Karabiber H. Celiac disease. Prevention and treatment. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 4-8.
110. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 99-110.
111. Krause A, Neitz S, Magest HJ, Schulz A, Forsmann WG, Schulz-Knappe P, et al. LEAP-1, a novel highly disulfid-banded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000; 480: 147-150.
112. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806-7810.
113. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new Mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is over-expressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001; 276: 7811-7819.
114. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D, Bruckner T, Kallinowski B, et al. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut* 2004; 53: 735-743.
115. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8780-8785.
116. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B, et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 4596-4601.
117. Kemna EH, Tjalsma H, Willems HL, Swinkels DW. Hepcidin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica* 2008; 93: 90-97.

118. Hunter HN, Fultan DB, Ganz T, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem* 2002; 277: 37597-37603.
119. Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, Gehrke SG, Rost D, Janetzko A, et al. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol* 2005; 184: 361-370.
120. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-2093.
121. Ganz T. Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 171-182.
122. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Prog* 2006; 29-35.
123. Beutler E. Iron storage disease: facts, fiction and progress. *Blood Cells Mol Dis* 2007; 39: 140-147.
124. Kemna EH, Dickkers P, Nemeth E, Van Der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005; 106: 1864-1866.
125. Weinstein DA, Roy CN, Fleming MD, Loda MF, Wolfsdorg JI, Andrews NC. Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease. *Blood* 2002; 100: 3776-3781.
126. Detivaud L, Nemeth E, Boudjema K, Turlin B, Tradec MB, Leroyer P, et al. Hepcidin levels in humans are correlated with hepatic iron stores, hemoglobin levels and hepatic function. *Blood* 2005; 106: 746-748.
127. Aoki CA, Rossaro L, Ramsamooj R, Brandhogen D, Burritt MF, Bowlus CL. Liver hepcidin mRNA correlates with iron stores, but not inflammation, in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 71-74.
128. Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1763: 690-699.
129. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002; 110: 1037-1044.

130. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003; 101: 2461-2463.
131. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; 113: 1271-1276.
132. Roy CN, Andrews NC. Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Hematol* 2005; 12: 107-111.
133. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis- a new look at an old disease. *N Eng J Med* 2004; 350: 2383-2397.
134. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel Mhc class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nature Genetics* 1996; 13: 399-408.
135. Merryweather-Clarke AT, Cadet E, Bomford A, Capron D, Viprakasit V, Miller A, et al. Digenic inheritance of mutations in hamp and Hfe results in different types of haemochromatosis. *Human Molecular Genetics* 2003; 12: 2241-2247.
136. Origa R, Galanello R, Ganz T, Giagu N, Maccioni L, Faa G, et al. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia. *Haematologica/The Hematology Journal* 2007; 92: 583-588.
137. Başol G, Barutçuoğlu B, Bozdemir AE. Demir Homeostazının Yeni Düzenleyicisi Hepsidin. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2007; 5: 117-125.
138. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Eng J Med* 1993; 329: 190-193.
139. Lo SF. Reference Intervals for Laboratory Tests and Procedures. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* 19 th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders 2012: 2466.
140. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012; 367: 2419-26.
141. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92

142. Biagi F, Klersy C, Balducci D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of celiac disease in the general population? *Ann Med* 2010;42:557-61.
143. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc*. 2012 Sep;76:625-40.
144. Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med*. 1996 May 2;334:1163-7.
145. Mant MJ, Bain VG, Maguire CG, Murland K, Yacyshyn BR. Prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Apr;4:451-4.
146. Borgna-Pinatti C, Marsella M. Iron Deficiency in Infancy and Childhood. *Pediatric Annals* 2008; 37: 329-337.
147. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J* 2004; 97: 30-34.
148. Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, et al. The prevalence of coeliac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Paediatrica* 2005; 94: 678-681.
149. Agarwal N, Prchal JT. Anemia of Chronic Disease (Anemia of Inflammation). *Acta Haematol* 2009; 122: 103-108.
150. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Eng J Med* 2005; 352: 1011-1023.
151. Bergamaschi G, Markopoulos K, Albertini R, Di Sabatino A, Biagi F, Ciccocioppo R, et al. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease. *Haematologica* 2008; 93: 1785-1791.
152. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PHR. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007; 82: 996-1000.
153. Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM. Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biomaterials* 2007; 20: 665-674.
154. Nagy J, Lakner L, Poór VS, Pandur E, Mózsik G, Miseta A, et al. Serum prohepcidin levels in chronic inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 649-653.

155. 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: 262-268.
156. Kaya Z, Yildiz E, Gursel T, Albayrak M, Kocak U, Karadeniz C, et al. Serum prohepcidin levels in children with solid tumors, inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr* 2011; 57: 120-125.
157. 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.
158. Ulukol B, Orhon FS, Hanoluk A, Akar N. Serum pro-hepcidin levels and relationship with ferritin in healthy non-anaemic infants. *Acta Haematol* 2007; 118: 70-72.
159. Orhon FS, Ulukol B, Hanoluk A, Akar N. Serum pro-hepcidin levels in infants with iron deficiency anaemia. *Int J Lab Hematol* 2008; 30: 546-547.
160. Tiker F, Celik B, Tarcan A, Kilicdag H, Ozbek N, Gurakan B. Serum prohepcidin levels and relationships with iron parameters in healthy preterm and term newborns. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23: 293-297.
161. Lee SY, Song EY, Yun YM, Yoon SY, Cho YH, Kim SY, et al. Serum prohepcidin levels in *Helicobacter pylori* infected patients with iron deficiency anemia. *Korean J Intern Med* 2010; 25: 195-200.
162. Hadley KB, Johnson LK, Hunt JR. Iron absorption by healthy women is not associated with either serum or urinary prohepcidin. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 150-155.
163. Roe MA, Spinks C, Heath AL, Harvey LJ, Foxall R, Wimpers J, et al. Serum prohepcidin concentration: no association with iron absorption in healthy men; and no relationship with iron status in men carrying HFE mutations, hereditary haemochromatosis patients undergoing phlebotomy treatment, or pregnant women. *Br J Nutr* 2007; 97: 544-54.
164. Young MF, Glahn RP, Ariza-Nieto M, Inglis J, Olbina G, Westerman M, et al. Serum hepcidin is significantly associated with iron absorption from food and supplemental sources in healthy young women. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 533-538.

165. Theurl I, Fritsche G, Ludwiczek S, Garimorth K, Bellmann-Weiler R, Weiss G. The macrophage: a cellular factory at the interphase between iron and immunity for the control of infections. *Biometals* 2005; 18: 359-367.
166. Fellermann K, Stange EF. Defensins-innate immunity at the epithelial frontier. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 771-776.
167. Kapoor A, Patwari AK, Kumar P, Jain A, Narayan S. Serum soluble interleukin-2 receptor, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as markers of celiac disease activity. *Indian J Pediatr* 2012 Jul 6. [Epub ahead of print]
168. Romaldini CC, Barbieri D, Okay TS, Raiz Jr R, Cancado EL. Serum soluble interleukin-2 receptor, interleukin-6 and tumor necrosis factor α levels in children with celiac disease: response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 513-517.
169. Jelínková L, Tucková L, Sánchez D, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, E-Selectin and IL-2R in coeliac disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 398-40.
170. Blanco A, Carrote JA, Arranz E, Alonso M, Clavo C. Increased serum IL-2R levels in coeliac disease are related to CD 4 but not CD8 antigens. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15: 413-417.
171. Cummins AG, Penttila IA, Labrooy JT, Robb TA, Davidson GP. Recovery of the small intestine in coeliac disease on a gluten free diet: changes in intestinal permeability, small bowel morphology and T-cell activity. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 53-5.
172. Crabtree JE, Heatley RV, Juby LD, Howdle PD, LOSOWSKY ms. Serum interleukin-2 receptor in coeliac disease: response to treatment and gluten challenge. *Clin Exp Immunol* 1989; 77: 345-348.
173. Fujita N, Sugimoto R, Takeo M, et al. Hepcidin expression in the liver: relatively low level in patients with chronic hepatitis C. *Mol Med* 2007; 13: 97-104.
174. Girelli D, Pasino M, Goodnough JB, et al. Reduced serum hepcidin levels in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009; 51: 845-85.
175. Jaroszewicz J, Rogalska M, Flisiak R. Serum prohepcidin reflects the degree of liver function impairment in liver cirrhosis. *Biomarkers* 2008; 13: 478-485.

176. Lee SH, Jeong SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Kim N, et al. Serum prohepcidin levels in chronic hepatitis C, alcoholic liver disease, and nonalcoholic fatty liver disease. *Korean J Hepatol* 2010; 16: 288-294.
177. Olmez OF, Gurel S, Yilmaz Y. Plasma prohepcidin levels in patients with chronic viral hepatitis: relationship with liver fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 461-465.
178. Yonal O, Akyuz F, Demir K, Ciftci S, Keskin F, Pinarbasi B, et al. Decreased prohepcidin levels in patients with HBV-related liver disease: relation with ferritin levels. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3548-3551.
179. Taes YEC, Wuyts B, Boelaert JR, De Vriese AS, Delanghe JR. Prohepcidin accumulates in renal insufficiency. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 387-389.
180. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Heparin, iron status, and renal function in chronic renal failure, kidney transplantation, and hemodialysis. *Am J Hematol* 2006; 81: 832-837.
181. Koca SS, Isik A, Ustundag B, Metin K, Aksoy K. Serum pro-hepcidin levels in Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Inflammation* 2008; 31: 146-153.
182. Dagli M, Yilmaz S, Sivrikaya A, Celik G. The role of prohepcidin and hepcidin in anemia associated with Behçet's Disease. *Intern J Hematol Oncol* 2012; 22: 94-98.
183. Kwapisz J, Żekanowska E, Jasiniewska J. Decreased serum prohepcidin concentration in patients with polycythemia vera. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009; 10: 791-795.
184. El Husseiny NM, Matter MM, Sabry RM, Amin IS. Serum prohepcidin level in myelodysplasia. *Scand J Clin Lab Invest* 2010; 70: 343-346.
185. Kamai T, Tomosugi N, Abe H, et al. Increased serum hepcidin-25 level and increased tumor expression of hepcidin mRNA are associated with metastasis of renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 270-279.
186. Ward DG, Roberts K, Brookes MJ, et al. Increased hepcidin expression in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1339-1345.
187. Barisani D, Praffioriti A, Bardella MT, Zoller H, Conte D, Armiraglio E, et al. Adaptive changes of duodenal iron transport proteins in celiac disease. *Physiol Genomics* 2004; 17: 316-325.

188. Beirão I, Almeida S, Swinkels D, Costa PM, Moreira L, Fonseca I, et al. Low serum levels of prohepcidin, but not hepcidin-25, are related to anemia in familial amyloidosis TTR V30M. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 41: 175-178.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çölyak Hastalığı Olan Çocuklarda Serum Prohepsidin Seviyeleri

Yrd. Doç. Dr. Mahya Sultan TOSUN

Yandal Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 14.11.2008
Yandal Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 11.04.2013
Yandal Uzmanlık Sınavı Tarihi : 29.04.2013
Tez Danışmanı :Doç.Dr. Vildan ERTEKİN
Jüri Başkanı :Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri Üyesi :Prof. Dr. M.Ayşe SELİMOĞLU
Jüri Üyesi :Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD
Jüri Üyesi :Doç. Dr. Ömer YILMAZ

Prof. Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

NİSAN 2013
ERZURUM