

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇÖLYAK HASTALARINDA ANEMİ PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SERUM HEPsİDİN DÜZEYLERİ
İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Çağlar KESKİN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet CİNDORUK**

**ANKARA
AĞUSTOS 2013**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇÖLYAK HASTALARINDA ANEMİ PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE SERUM HEPİDİN DÜZEYLERİ
İLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Çağlar KESKİN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet CİNDORUK**

(Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından
Desteklenmiştir-Proje No:01/2012-51)

**ANKARA
AĞUSTOS 2013**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

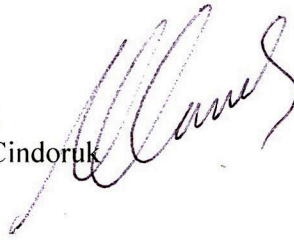
Adı ve Soyadı	Çağlar Keskin
Baba Adı	Süleyman Keskin
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara/08.06.1983
Diploma Tarihi / Diploma No	29/06/2007 / 07-311-045
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl:4 Ay:9
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: ‘Çölyak Hastalarında Anemi Parametrelerinin Değerlendirilmesi ve Serum Hepsidin Düzeyleri İle İlişkisi’

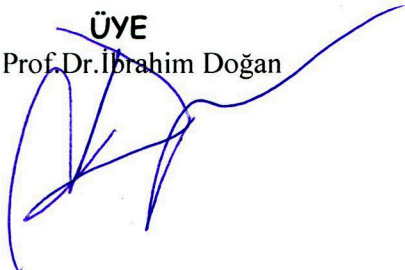
JÜRİ KARARI: Arş.Gör.Dr.Çağlar Keskin’in ‘Çölyak Hastalarında Anemi Parametrelerinin Değerlendirilmesi ve Serum Hepsidin Düzeyleri İle İlişkisi’ isimli tez çalışması başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof.Dr.Mehmet Cindoruk



ÜYE
Prof.Dr.İbrahim Doğan



ÜYE
Doç.Dr.Tarkan Karakan



ÖNSÖZ

Çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Cindoruk'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan, İç Hastalıkları ABD'nin tüm değerli hocalarına,

Uzmanlık eğitiminin zorlu sürecinde beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Çalışmamın laboratuvar aşamasında emek vermiş olan tüm çalışanlara,

Son olarak hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve hep arkamda olduklarını bildiğim, başta değerli eşim Gül Sema Keskin olmak üzere tüm aileme,

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Çölyak Hastalığı	3
2.1.1. Tanımlamalar.....	3
2.1.2. Çölyak Hastalığı Tarihçesi	4
2.1.3. Çölyak Hastalığı Epidemiyolojisi	5
2.1.4. Çölyak Hastalığı Patogenezi	6
2.1.4.1. Glutenin Rolü	6
2.1.4.2. Mukozal İmmun Yanıt	7
2.1.4.3. İntestinal Bariyer Fonksiyonun Rolü	8
2.1.4.4. Genetik Faktörler.....	9
2.1.4.5. Çevresel Faktörler	10
2.1.5. Çölyak Hastalığında Klinik Özellikler	11
2.1.5.1. Ekstraintestinal Klinik Bulgular	13
2.1.6. Çölyak Hastalığında Tanı	14
2.1.6.1. Serolojik Testler	14
2.1.6.2. Genetik Değerlendirme	16
2.1.6.3. Biyopsi ve Histolojik Değerlendirme.....	16
2.1.7. Çölyak Hastalığında Tedavi	17
2.2. Çölyak Hastalığında Anemi	19

2.2.1. Demir Eksikliği Anemisi.....	19
2.2.2. Hepsidin ve Demir Metabolizması.....	21
2.2.3. Kronik Hastalık Anemisi ve Çölyak Hastalığı	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı	26
3.1.1. Hastaların Semptom ve Bulgu Değerlendirmeleri	26
3.1.2. Çölyak Hastalığı Tanısı	27
3.2. Laboratuvar Çalışmaları	28
3.2.1. Hepsidin ve Eritropoietin Düzeylerinin Belirlenmesi	29
3.3. İstatiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
4.1. Hasta Gruplarının Genel Özellikleri ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	31
4.2. Hasta Gruplarının Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi.....	33
4.3. Hepsidinin Yeni Tanı Hasta Grubunda Diğer Parametrelerle Korelasyon Analizi	36
5. TARTIŞMA.....	38
6. ÖZET.....	44
7. SUMMARY	46
8. KAYNAKLAR.....	48
9. ÖZGEÇMİŞ.....	59

KISALTMALAR DİZİNİ

ÇH	: Çölyak Hastalığı
EPO	: Eritropoetin
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
KHA	: Kronik Hastalık Anemisi
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DM	: Diabetes Mellitus
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
İBS	: İrritabl Barsak Sendromu
AFR	: Akut Faz Reaktanı
tTG	: Doku Transglutaminazı
DMT-1	: Divalan Metal Transporter-1
TfR1	: Transferrin-1 Reseptörü
MIC-A	: Major Doku Uyuşma Kompleksi
HFE	: Hemokromatozis Geni
EMA	: Anti Endomisyum
RDW	: Red Blood Cell Distribution Width
PDW	: Platelet Distribution Width
MCV	: Mean Corpuscular Volume
Hb	: Hemoglobin
Htc	: Hematokrit

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Çölyak Hastalığında Ekstraintestinal Bulgular	13
Tablo 2. Çölyak Hastalığında Serolojik Testlerin Sensitivite, Spesifite ve Pozitif-Negatif Prediktif Değerleri.....	15
Tablo 3. Çölyak Hastalığı Dışında Villöz Atrofi Nedenleri	17
Tablo 4. Hastaların genel özellikleri ve laboratuvar analizleri	33
Tablo 5. Hastaların Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi	34
Tablo 6. Hasta Grubunda Verilerin Spearman's Rho Test Kullanılarak Korelasyon Analizi	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Çölyak hastalığında duodenum mukozasındaki değişiklikler	9
Şekil 2.	Çölyak Hastalığında Çevresel, İmmun ve Genetik Faktörler	11
Şekil 3.	Sistemik demir dengesini regüle eden mekanizmalar	23
Şekil 4.	Tüm gruplar arasında hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması	35
Şekil 5.	Demir eksikliği anemisi olan ve olmayan hasta grupları arasında hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması	35
Şekil 6.	Hepsidin ve anemi parametreleri arasında korelasyon analizleri	37

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), gluten içeren besinlere karşı ince barsak mukozasında gelişen intolerans ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (1, 2). Gluten maruziyeti ile beraber ince barsak mukozasında, intraepitelyal lenfositoz, lamina proprianın lenfoplazmositik infiltrasyonu ve villus atrofi gibi bazı karakteristik değişiklikler olmaktadır (2). Çölyak hastalığında, klasik klinik semptomlar kronik ishal, kilo kaybı ve gastrointestinal sistem yakınmaları olmakla beraber, demir eksikliği anemisi, osteoporoz, dermatitis herpetiformis gibi ekstraintestinal bulgularla da kendini gösterebilmektedir (3). Tanı için her ne kadar yüksek belirleyicilik sağlayan serolojik testler bulunsun da, ince barsak mukozasındaki tipik histolojik değişikliklerin gösterilmesi, hala tanıda en kıymetli bulgudur. Diyet kısıtlamalarıyla büyük oranda düzelme sağlanabilse de, hala gerçek ve kalıcı bir tedavisi bulunamamıştır. Belki de ileride yapılacak genetik çalışmalarda saptanacak bir gen, kesin bir tedaviye imkan sağlayacaktır. Günümüzde çölyak hastalığının erişkinlerde neredeyse çocukluk çağından daha fazla görüldüğü ve farklı olarak atipik klinikte başladığı bilinmektedir. Atipik klinik prezentasyon başlığı altında; demir eksikliği anemisi, genç yaş idiopatik osteoporoz, infertilite, eşlik eden otoimmün hastalıklar sıralanabilir.

Çölyak hastalığında demir emiliminin büyük kısmının gerçekleştiği duodenum mukozasında hasar gelişmekte ve bu hasta grubunda demir eksikliği anemisi sıklıkla görülmektedir (4). Dolayısıyla, çölyak hastalığında anemi etyolojisinin en sık nedeni demir eksikliği anemisi olmakla beraber, B12 vitamini

eksikliği, folik asit eksikliği, gastrointestinal sistemden kan kaybı gibi nedenlerle de anemi gelişebilmektedir (5).

Çölyak patogenezinde proinflamatuvar sitokinler önemli rol almaktadır. Bu sitokinlerden özellikle IFN-gama ve IL-6, demir mekanizmasının düzenleyici hormonu olarak da bilinen hepsidin sentezini sitümüle etmektedir (6). Hepsidin, esas olarak karaciğerden sentezlenen ve idrarla atılan peptid yapıda bir hormondur. Sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, demir depolarında azalma ile hepatik hepsidin sentezi azalmaktadır. Demir yüklenmesi ve sistemik inflamasyonda hepsidin sentezi artmaktadır (7). Hepsidin reseptörü, enterosit bazolateral membranında bulunan ferroportin reseptörleridir. Ferroportin demirin hücreden sistemik dolaşıma katılmasını ve plazma transferinine yüklenerek taşınmasını sağlamaktadır (8). Artan hepsidin sentezi ile beraber, ferroportin degradasyonunda artış olmakta ve enterositlerden demir emilimi azalmaktadır. Aynı zamanda enterosit ve makrofajlardan demir salınımı azalmaktadır (9).

Çölyak hastalarında kronik hastalık anemisi (KHA) patogenezindeki mekanizmalar net olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmadaki amacımız, yeni tanı almış aktif çölyak hastalarında anemi nedenlerini belirlemek, anemisi olan ve olmayan hasta grupları arasında eritropoezle ilişkili faktörleri karşılaştırmak, aynı zamanda Marsh patolojik sınıflamalarına göre hepsidin düzeylerinin karşılaştırmasını yapmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak Hastalığı

2.1.1. Tanımlamalar

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten içeren buğday arpa çavdar gibi besinlerin alınması ile birlikte ince barsak mukozasında ve submukozasında inflamasyonla karakterize, sıklıkla malabsorpsiyon ile seyreden, glutenin diyetten uzaklaştırılması ile klinik ve histolojik bulgularda hızlı bir düzelmenin görüldüğü otoimmün bir hastalıktır (10). Çölyak hastalığını tariflemek için geçmişte non-tropikal sprue, çölyak sendromu, erişkin çölyak hastalığı, idiopatik steatore ve primer malabsorbsiyon gibi birçok terminoloji kullanılmış olmakla beraber, günümüzde en çok tercih edileni çölyak hastalığı olmuştur. Çölyak sprue ve gluten sensitif enteropati de kabul edilebilir terminolojilerdir.

Çölyak hastalığı, klinik olarak çok farklı şekillerde ortaya çıkabilmektedir. Atipik çölyak hastalığında boy kısalığı, anemi, osteoporoz ve infertilite gibi ekstraintestinal bulgular ön plandadır. Sessiz çölyak hastalığında, asemptomatik bireylerde tipik ince barsak mukoza bulguları ile birlikte seroloji pozitifliği tespit edilmektedir. Sessiz ve atipik varyantlar, klasik çölyak hastalığına göre daha sıklıkla görülmektedir. Latent çölyak hastalığı, gluten içeren besinlerin alınmasına rağmen normal ince barsak villus yapısına sahip olan, ancak gelecekte gluten duyarlı enteropati ve villus atrofi gelişebilecek hastalar için kullanılmaktadır. Potansiyel çölyak hastalığında ise hastalar normal villus yapısına sahiptir ancak

pozitif anti-endomisyum IgA antikorı veya ince barsakta intraepitelyal lenfositöz saptanabilmektedir. Bu hastalarda sıklıkla human lökosit antijen klas 2 DQ(HLA-DQ2) veya birinci derecede akrabada hastalık öyküsü gibi genetik bir yatkınlık olmaktadır (11). Refrakter ÇH ise, 12 aydan uzun süre glutensiz diyet tedavisine rağmen klinik ve histolojik bulguların gerilemediği bir tablodur ve mortalite riski yüksektir (12, 13).

2.1.2. Çölyak Hastalığı Tarihçesi

İlk olarak MÖ 1.yüzyılda, Kapadokyalı Aretaeus tarafından çölyak benzeri bir klinik durum tanımlanmıştır. Sprue ismi ilk olarak 18. yüzyılda Hollanda dilinde aftöz hastalık anlamına gelen spruw kelimesinden türetilmiştir. 1888’de Samuel Gee’ nin tez çalışması ‘On the Coeliac Affection’ ismini taşımaktadır ve bu çalışmada çölyak hastalığının birçok klinik özelliği tanımlanmıştır. Hastalığın bugünkü bilinen şekli ile tanımlanması önce Samuel Gee, ardından çölyak hastalığı ve gluten arasındaki ilişkinin bulunması Hollandalı çocuk doktoru Willem-Karel Dicke tarafından İkinci Dünya Savaşı sırasında olmuştur (14). Paulley tarafından 1954 yılında, villus atrofi ve kript hiperplazisinin hastalığın tipik bulguları olduğu gösterilmiştir (15). 1960 yılında, Rubin tarafından hastalığın çocuklara özgü olmayıp, erişkinlerde de görülebileceği kanıtlanmıştır (16). Falchuk ve Stokes tarafından 1972 yılında, çölyak hastalığı ile HLA ilişkisi gösterilmiştir (17). Ferguson tarafından 1975 yılında, gliadine karşı ince barsakta hücrel immun yanıt gösterilmiştir (18). 1980’lerden sonra çölyak hastalığının patogenezindeki temel genetik, immun ve moleküler mekanizmalar daha iyi

anlaşılmaya başlanmıştır. 1992 yılında, MARSH histolojik sınıflaması geliştirilmiştir. Doku transglutaminazın otoantijen olduğu Dietrich tarafından 1997 yılında gösterilmiştir (19).

2.1.3. Çölyak Hastalığı Epidemiyolojisi

Çölyak hastalığı görülme oranları çocuklarda ve erişkinlerde popülasyonun %1' ine yaklaşmaktadır (20). Çölyak buzdığı terimi, hastalığın ilk ortaya çıkışındaki bulguların fazla değişkenlik göstermesi ve hastalığın şiddetinin hastadan hastaya farklılıklar göstermesi nedeni ile oluşturulmuş bir kavramdır. Tipik klinik özellikler gösteren vakaların dışında sessiz ve atipik çölyak varyantlarının ortaya konulması ile beraber, çölyak hastalığına bakış değişmiş ve daha önce erişkinlerde nadir olarak görüldüğü düşünülen hastalığın aslında yaygın bir sağlık problemi olduğu ortaya konulmuştur. Çölyak hastalığının doğru prevelansı halen bilinmemektedir. Sessiz çölyak hastalığında, pozitif seroloji ve villus atrofi ile beraber hastalar genelde semptomsuzdur. Sessiz çölyak hastalığı klasik çölyak hastalığından 7 kat daha sık görülmektedir (21). Çölyak hastalığında belirgin coğrafik değişkenlik görülmektedir. Özellikle Batı Avrupa en sık görüldüğü bölgedir. Avrupa dışında Orta Doğu, Asya, Güney Amerika ve Kuzey Afrika hastalığın sık görüldüğü bölgelerdir (22-25). Bazı araştırmacılara göre çölyak hastalığında kadın-erkek oranının 2:1, bazı araştırmacılara göre de 1,3:1 olduğu gösterilmiştir. Ortak görüş olarak çölyak hastalığı kadınlarda daha sıklıkla görülmektedir.

2.1.4. Çölyak Hastalığı Patogenezi

Çölyak hastalığı, glutene karşı ince barsak mukozasında T-hücre aracılı anormal immün yanıt sonucunda gelişmektedir. Patogenezi temelde üç faktör rol almaktadır. Bunlar; toksik tahıl ürünlerinin alımı, genetik faktörler ve çevresel faktörlerdir. Çölyak hastalığında ince barsak mukozasında, submukozada ve muskularis propriada hasar meydana gelmektedir. Serozaya yayılım genelde görülmemektedir. Mukozal lezyonun şiddeti ve yayılımında önemli ölçüde değişkenlik gözlenmektedir (16). Patolojik yayılımdaki bu değişkenlik, hastalığın çok farklı klinik özelliklerle ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Tedavi edilmemiş ciddi çölyak hastalarının ince barsak mukozaları büyütme altında incelendiğinde, düz bir mukozal yüzey ve normal intestinal villus yapısının tamamen kaybolduğu görülecektir. Doku örneklerinin histolojik incelemesinde de, normal villus yapısının kaybolduğu doğrulanacaktır. İntestinal kript hücreleri, düz bir emilim yüzeyine açılan hücrelerdir. Total mukoza kalınlığında anlamlı bir azalma olmamasının nedeni kript hücrelerinin villuslardaki kısalık ve yetersizliği kompanse etmesidir. Bu yapısal değişiklikler, sindirim ve emilimden sorumlu epitel yüzey alanını azaltmaktadır.

2.1.4.1. Glutenin Rolü

Çölyak hastalığı, gluten içeren buğday arpa çavdar gibi besinlerin alımına bağlı olarak gelişmektedir. Gluten proteini glutamin ve prolinden zengindir ve üst gastrointestinal sistemden az oranda sindirilmektedir. Gluten buğdayda bulunan bütün protein komponentidir. Gliadin, glutenin alkolde çözünabilir toksik

parçalarıdır. Sindirilmemiş gliadin molekülleri gastrik, pankreatik ve intestinal fırçamsı kenar proteazlarının çözücü etkilerine karşı dirençlidir. İntestinal mukozada bozulmadan kalan gluten proteini, muhtemelen bir barsak enfeksiyonu sırasında veya intestinal geçirgenliğin arttığı durumlarda ince barsak mukozasının epitelyal bariyerinden geçerek, lamina propriadaki antijen sunucu hücreler ile etkileşime girmektedir (26).

2.1.4.2. Mukozal İmmün Yanıt

Çölyak hastalığında, gliadin moleküllerine karşı gelişen immün yanıtla beraber, ince barsak proksimal segmentlerinde epitel hücreleri ve lamina proprianın kronik inflamatuvar hücreler ile infiltrasyonu ve villus atrofi gelişmektedir. Bu immün yanıt, doğal ve adaptif immün sistem aracılığı ile gerçekleşmektedir. Adaptif yanıt, lamina propriada antijen sunucu hücrelerin yüzeyindeki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 reseptörlerine bağlanmış olan gliadin peptitlerini tanıyan, gliadin reaktif CD4+ T hücreler tarafından gerçekleştirilmektedir. Sonrasında T hücreleri, interferon gamma başta olmak üzere birçok proinflamatuvar sitokini üretmektedir (27). Doku transglutaminaz (tTG), ince barsakta bulunan ve gliadin peptitlerinin immunojenitelerini artırarak deamide eden bir enzimdir (28). İnflamatuvar mekanizmalarda bir sonraki aşamada, metalloproteinazlar ve diğer doku hasarına neden olan moleküllerin salınımı ile beraber, kript hiperplazisi ve villus hasarı gerçekleşmektedir (29). Gliadin peptitleri aynı zamanda intestinal epitelde doğal bir immün yanıtı uyarak, IL-15 salınımını artırmakta ve bir doğal öldürücü hücre markırı olan aktive reseptör NK-G2D salınımını artırarak, intraepitelyal lenfositöze

neden olmaktadır (30). Enfeksiyon ve bu gibi stres durumlarında, aktive NK hücreleri bir hücre yüzey antijeni olan major doku uyuşma-kompleksi klas 1 (MIC-A) ekspresyonu ile sitotoksik etki yaratıp, enterositlerde ölüme neden olmaktadır (31, 32). Epitel ve lamina propria arasındaki süreç henüz net olarak aydınlatılamamıştır.

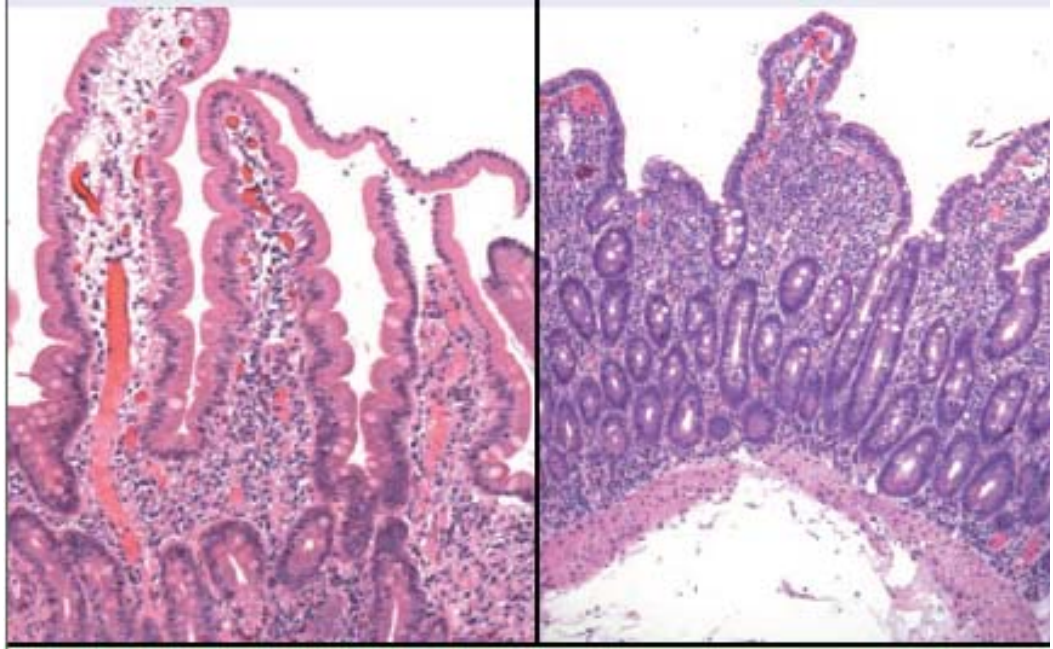
2.1.4.3. İntestinal Bariyer Fonksiyonun Rolü

Barsak epiteli, insan vücudundaki en geniş mukozal yüzeye sahip olan bölgedir. Gastrointestinal sistem, bilinen fonksiyonlarının dışında, barsak epitelindeki bariyer mekanizması ile dış ortam ve gastrointestinal mukoza arasında makromoleküllerin geçişini sağlamaktadır (33). İntestinal epitelyal bariyer, barsakların kendinden olmayan antijenlere karşı geliştirdiği tolerans ve immunojenik reaksiyonlar arasındaki dengeyi sağlamaktadır. Bunu hücreler arası ve paraselüler bölgedeki antijen trafiğini düzenleyerek sağlamaktadır. İntestinal epitelin geçirgenliği, interselüler sıkı bağlantıların (tight junctions) düzenlenmesine bağlıdır. Sıkı bağlantıların geçirgenliğini geri dönüşümlü olarak düzenleyen zonulin molekülünün keşfi ile beraber, intestinal bariyer fonksiyonların hasta ve sağlıklı bireylerde nasıl düzenlendiğine dair birçok karanlık nokta aydınlatılmaya başlanmıştır (34). Zonulin sıvıların, makromoleküllerin ve lökositlerin kan ve intestinal lümen arasındaki geçişlerinde rol almaktadır. Bir diğer önemli fonksiyonu da proksimal barsaklarda mikroorganizmaların kolonizasyonuna karşı koruyucu görev almasıdır (35). Çölyak hastalığının erken dönemlerinde, muhtemelen intestinal lümendeki gliadin molekülünün uyarıcı etkisi ile zonulin upregülasyonuna bağlı olarak sıkı

bağlantılar açılmakta, intestinal bariyerden gliadin geçişi gerçekleşmekte ve daha önce de bahsedildiği üzere, gliadinin proinflamatuvar mekanizmaları devreye sokması ile ciddi intestinal hasar meydana gelmektedir (36-38). Glutensiz diyetle birlikte, serum zonulin düzeyleri düşmekte ve barsaklarda bariyer fonksiyonları normale dönmektedir. Bu da çölyak hastalığında bariyer fonksiyon bozukluğunun patogenezdaki rolünü desteklemektedir.

Normal duodenum mukozası

Çölyak hastalığında duodenal mukoza



Şekil 1. Çölyak hastalığında duodenum mukozasındaki değişiklikler

2.1.4.4. Genetik Faktörler

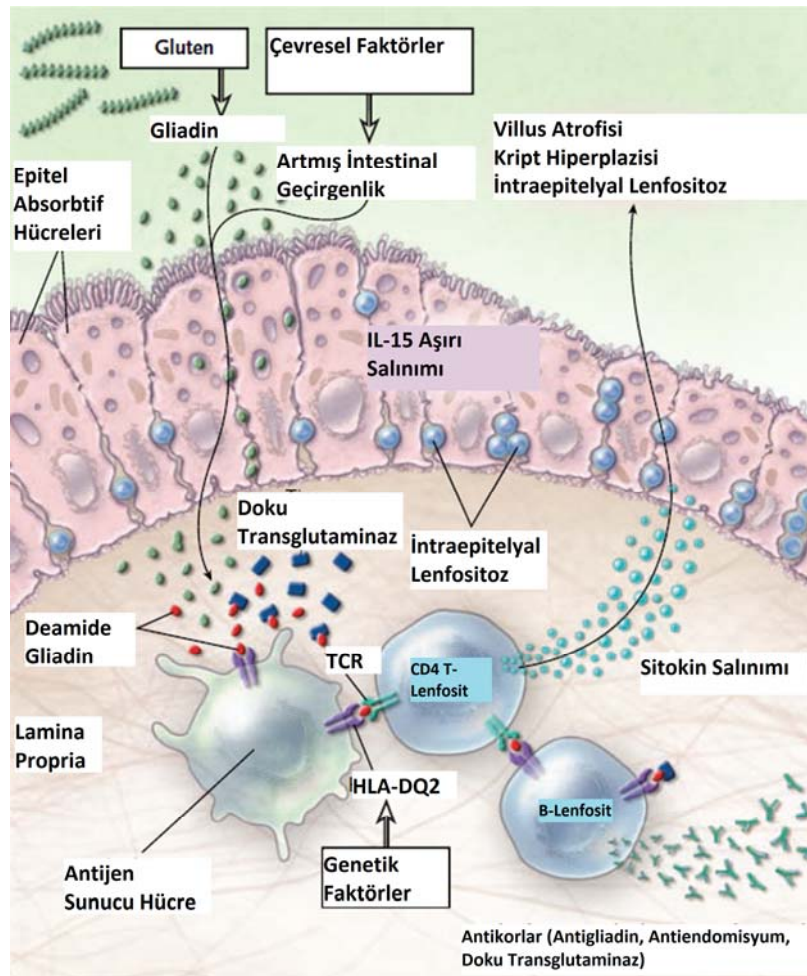
Çölyak hastalığı patogenezindeki genetik etkiler, hastalığın ailesel özelliği olduğunu göstermektedir. Çölyak hastalığı HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 proteinlerini kodlayan genlerin bulunmadığı bir insanda genellikle gelişmemektedir (39). Bununla beraber, çölyak hastalığı olmayan birçok insan bu genleri taşımaktadır. Bu da göstermektedir ki; çölyak hastalığı gelişiminde bu

genler mutlaka bulunmalıdır. Ancak, HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 pozitifliği tek başına hastalığın gelişiminden sorumlu değildir. Kardeşler ve aynı yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda, çölyak hastalığının genetik komponentine HLA genlerinin katkısının %50'nin altında olduğunu gösterilmiştir (40). Birçok non-HLA genin hastalık duyarlılığını etkilediği saptanmıştır, ancak kesin olarak doğrulanmış bir bilgi bulunmamaktadır.

2.1.4.5. Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığı, çevresel tetikleyici bir ajanla beraber gelişen otoimmün bir hastalıktır. Buğday proteini çözünürlük özelliklerine göre dört farklı depolanma şekline sahiptir. Bunlar; etanolde çözünen prolamin, seyreltik asit veya alkali solusyonlarda kısmen çözünen glutenin, %10 sodyum klorürde çözünen globulin ve suda çözünen minör albuminlerdir. Gluten, prolaminler ve gluteninlerden oluşmaktadır. Toksikite çalışmalarının çoğu prolaminle yapılmış olsa da, gluteninlerin de ince barsak mukozasında hasar yaptığına ilişkin veriler bulunmaktadır (41). Buğday prolaminleri, gliadin olarak adlandırılmaktadır. Diğer tahıllarda bulunan prolaminler de değişik isimlerle adlandırılmaktadır (çavdarda secalin, arpada hordein, yulafta avenin). Gliadin, elektroforetik olarak 20-70 kd moleküler ağırlık aralığında dört major parçaya ayrılabilir ve bunlar α -, β -, γ -, ω -gliadin olarak adlandırılmaktadır. Bu dört gliadin formu da çölyak hastalığındaki toksik etkilerden sorumludur (42). 2000 yılında, Anderson ve arkadaşlarının tanımladıkları deamine α -gliadin fraksiyonlarının çölyak hastalığındaki T-hücre aktivasyonundan sorumlu dominant epitoplara olduğu anlaşılmıştır.

Anne sütü ile beslenmenin hastalığa karşı koruyucu olduğunu ve hayatın ilk dört ayından önce gluten maruziyetinin hastalık gelişim riskini artırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (43, 44). Bebeklik çağında rotaviral enfeksiyonlar gibi bazı mikrobik ajanlarla gelişen gastrointestinal sistem enfeksiyonları, çölyak hastalığı riskini artırabilmektedir (45).



Şekil 2. Çölyak Hastalığında Çevresel, İmmun ve Genetik Faktörler (46)

2.1.5. Çölyak Hastalığında Klinik Özellikler

Yaş gruplarına göre klinik özellikler büyük farklılıklar göstermektedir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda genelde diyare, karın şişliği ve büyüme geriliği

ile kendini göstermektedir. Bunlarla beraber iştahsızlık, kusma, iritabilite, konstipasyon sıklıkla görülebilmektedir. Büyük çocuklar ve adolesanlarda sıklıkla boy kısalığı, nörolojik bulgular ve anemi gibi ekstraintestinal semptomlar ön plandadır (47). Erişkinlerde bazı bilinmeyen nedenlerle, kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sıklıkla çölyak hastalığı görülmektedir. Kadınlarda 65 yaş üzerinde hastalığın görülme sıklığı nispeten azalmaktadır (48). Klasik hastalık prezentasyonunu ishal ve eşlik eden karın ağrısı ile dispeptik yakınmalar oluşturmaktadır. Bunun dışında demir eksikliği anemisi, osteoporoz bulguları ve başka nedenlerle yapılmış endoskopik uygulamalarda alınmış biyopsi sonuçları ile de hastalık saptanabilmektedir (49). Az sayıda hastada ise başlangıç semptomları ve bulguları, karın ağrısı, konstipasyon, kilo kaybı, nörolojik semptomlar, dermatitis herpetiformis, hipoproteinemi, hipokalsemi ve artmış karaciğer enzim düzeyleri olarak sıralanabilir. Geçen elli yıllık dönemde, hastalık prezentasyonunda önemli değişiklikler gözlemlenmiştir. Diyare artık daha az sıklıkla görülmekte ve birçok hasta yüksek vücut kitle indeksi değerleri ile hatta obezken tanı almaktadır. Erişkinlerin %25 lik bir bölümü de 60 yaş üzeri dönemde tanı almaktadır (50). Hastaların önemli bir bölümü daha öncesinde irritabl barsak sendromu tanısı almış hastalardan oluşmaktadır (51, 52). İritabl barsak sendromu (İBS) tanısı almış hastaların %1'inde ÇH görülebilmektedir. Bu nedenle İBS tanısı alan hastalara ÇH taraması önerilmektedir (53). Hastaların yakınmaları genelde çok uzun zamandır mevcuttur; ancak çölyak hastalığı tanısı konulana kadar hastalar birçok kereler hospitalize edilmekte ve bazı cerrahi prosedürler uygulanmaktadır (54).

2.1.5.1. Ekstraintestinal Klinik Bulgular

Yaşla beraber çölyak hastalarında direk gastrointestinal sistemle ilişkili semptomlar dışında, bazı ekstraintestinal semptomlar ön plana çıkmaktadır (Tablo 1). Bu ekstraintestinal semptomlar ve klinik bulgular sıklıkla besinlerin malabsorbsiyonuna bağlı olarak tüm organ sistemlerini etkileyebilmektedir. Anemi, osteopeni, nörolojik semptomlar, menstruel siklus bozuklukları gibi ekstraintestinal bulgular, hastaları gastrointestinal bulgulara göre daha olumsuz etkileyebilmektedir.

Tablo 1. Çölyak Hastalığında Ekstraintestinal Bulgular

Kutanöz	Muhtemel Nedenleri
Ekimoz ve Peteşi	Vit-K eksikliği, trombositopeni
Ödem	Hipoproteinemi
Dermatitis Herpetiformis	Bilinmiyor
Foliküler Hiperkeratoz ve Dermatit	Vit-A ve Vit-B malabsorbsiyonu
Endokrinolojik	
Amenore, infertilite, impotans	Malnutrisyon, hipotalamik-pituitier disfonksiyon
Sekonder Hiperparatiroidizm	Kalsiyum ve Vit-D malabsorbsiyonu
Hematolojik	
Anemi	Demir, folat, vit-b12, pridoksin eksikliği
Hemoraji	Vit-K eksikliği nadiren folat eksikliğine bağlı trombositopeni
Trombositoz, Howell-Jolly cismi	Hiposplenizm
Hepatik	
Karaciğer Enzim Yükseliği	Bilinmiyor
Kas Sistemi	
Atrofi	Malabsorbsiyona bağlı malnütrisyon
Tetani	Kalsiyum, Vit-D, magnezyum malabsorbsiyonu
Zayıflık	Jeneralize musküler atrofi, hipokalemi
Nörolojik	
Periferik Nöropati	B12 ve Tiamin eksikliği
Ataksi	Serebellar ve posterior kolon hasarı
Demiyelizan SSS Lezyonları	Bilinmiyor
Nöbet	Bilinmiyor
İskelet Sistemi	
Osteopeni	Kalsiyum ve D-vit malabsorbsiyonu
Osteoartropati	Bilinmiyor
Patolojik Kırık	Osteopeni

2.1.6. Çölyak Hastalığında Tanı

Çölyak hastalığı tanısı, duodenal biyopside intraepitelyal lenfositoz, kript hiperplazisi ve villus atrofi gibi karakteristik bulguların yanında, glutensiz diyetle yanıt alınması ile kesinleşmektedir. Çoğu hastada tanı kolaylıkla konulabilmekteyken, %10'luk bir hasta grubunda, serolojik, klinik ve histolojik bulgular arasındaki uyumsuzluktan dolayı, tanı zorluklar yaşanmaktadır.

2.1.6.1. Serolojik Testler

Serolojik testler, açıklanamayan şişkinlik ve abdominal rahatsızlık, kronik diyare, irritabl barsak sendromu, malabsorbsiyona bağlı anormal laboratuvar bulguları (folat eksikliği, demir eksikliği anemisi), birinci derece akrabada çölyak hastalığı saptanması, otoimmün hastalıklar ve çölyak hastalığı ile ilişkili diğer klinik durumlarda istenebilmektedir (46). Çölyak hastalığında en sensitif antikor testi, IgA sınıfı antikorlardır. Antigliadin antikorlar, konnektif doku antikorları (antiretikulin ve antiendomisyal antikorlar), lamina propriada gliadin deamidasyonundan sorumlu doku transglutaminaz enzimine karşı gelişen antikorlar, günümüzde ölçümü yapılabilen mevcut antikorlardır. Antigliadin antikorlar, 18 aydan düşük yaşta olan pediatrik hastalar dışında, çölyak hastalığında spesifite ve sensitivitesi düşük olan testlerdir (55). Anti-endomisyal antikorlar (EMA), ÇH tanısında standart test olarak geçerliliğini sürdürmektedir. Anti-endomisyal antikorlar neredeyse %100'e yaklaşan doğruluk oranları ile çölyak hastalığı için çok yüksek spesifiteye sahiptir. Antiendomisyal antikorlar ve anti doku transglutaminaz antikorlarının (tTG) titreleri mukozal hasarın derecesi

ile korele olarak bulunmuştur (56, 57). Villus atrofi derecesinde azalma ile bu testlerin sensitivite ve spesifite düşüş olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (58, 59).

Selektif IgA eksikliği, genel popülasyona göre ÇH'da daha sık görülmektedir. Her iki hastalığın birlikte görüldüğü durumlarda, IgA anti-endomisyal antikor ve doku transglutaminazlara karşı IgA antikor eksik olacaktır. Anti tTG antikorları, ÇH'da tek tarama testi olarak önerilmektedir (55). Test sonuçları normal aralıkta, ancak klinik olarak ÇH şüphesi yüksekse, total IgA düzeyleri ölçülerek, selektif IgA eksikliği ekarte edilmelidir. Böyle vakalarda tTG IgG testi uygulanabilmektedir (60). Yakın dönemde parmak ucu kan örneklerinden hızlı bir şekilde anti doku transglutaminaz antikorlarının çalışılmasını sağlayan testler geliştirilmiştir. Bu testler sayesinde hem ÇH tanısında, hem de diyet uyumunun monitorizasyonunda kolaylıklar sağlanmıştır (61).

Tablo 2. Çölyak Hastalığında Serolojik Testlerin Sensitivite, Spesifite ve Pozitif-Negatif Prediktif Değerleri (62-64)

SEROLOJİK TESTLER	SENSİTİVİTE (%)	SPESİFİTE (%)	POZİTİF PREDİKTİF DEĞER (%)	NEGATİF PREDİKTİF DEĞER (%)
İmmunglobulin A Endomisyal Antikor				
İndirek İmmunfloresan	85-98	97-100	98-100	80-95
Guinea pig tTG ELISA	95-98	94-95	91-95	96-98
Human tTG ELISA	95-100	97-100	80-95	100
Antigliadin Antikorları				
IgA	75-90	82-95	28-100	65-100
IgG	69-85	73-90	20-95	41-88

2.1.6.2. Genetik Değerlendirme

Çölyak hastalarında HLA-DQ2 aleli %90-95 oranında mevcuttur. Geriye kalan hastaların büyük bölümünde de HLA-DQ8 mevcuttur (65). Genel popülasyonda HLA-DQ2 daha sıklıkla görülmekle beraber, %30-40 oranında pozitiflik görülmektedir. Bu genlerin bulunmaması negatif prediktif değerlerdeki yükseklik nedeni ile klinik önem taşımaktadır (66). HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 varlığı ya da yokluğu hangi aile üyelerinin serolojik testlerle taranması gerektiği konusunda, glutensiz diyet uygulayanlarda hastalığın dışlanması ve tanı problemi olan hasta gruplarında önem taşımaktadır.

2.1.6.3. Biyopsi ve Histolojik Değerlendirme

İnce barsak biyopsisi çölyak hastalığı için standart test olarak kullanılmaktadır. Klinik şüphe yüksekse, serolojik test sonuçları ne olursa olsun mutlaka uygulanması gereken bir yöntemdir. Tanı için gerekli biyopsi sayısı ile ilgili kesin bir veri ya da çalışma bulunmamakla beraber, en az 4-6 arası duodenal biyopsi materyali tanı için gereklidir (67, 68). Serolojik testlerde pozitiflik saptanan hastalar dışında, açıklanamayan kronik diyaresi, demir eksikliği anemisi veya kilo kaybı olan hastalara da duodenal biyopsi uygulanmalıdır. Endoskopide villus atrofisine işaret eden mukozal taraklaşma belirtisi, duodenal kıvrımlarda azalma, mukozanın mozaik paterni gibi bulgular duodenal biyopsiyi gerekli kılmaktadır (69). Bununla beraber bu anormal bulgular ÇH için sensitif bulgular olmadığından bu bulgular olmasa bile biyopsi uygulanmalıdır (70). ÇH'da patolojik bulgular, normale yakın villus yapısı ile beraber, intraepitelyal

lenfositozdan total villus atrofisine kadar değişkenlik göstermektedir (71). Patolojik tanıda yaşanan sıkıntılar, yamalı villus atrofisi olan hastalarda yetersiz biyopsi materyalleri ve kötü odaklı biyopsi materyallerini değerlendirmede yaşanan problemler olarak sıralanabilir. ÇH’da histolojik bulgular karakteristiktir ancak spesifik değildir (72). Histolojik bulgular ÇH tanısını destekler ve glutensiz diyetle başlanarak yanıt beklenir. ÇH, villus atrofisinin tek nedeni değildir. Tanı mutlaka glutensiz diyetle alınacak anlamlı pozitif yanıtla desteklenmelidir.

Tablo 3. Çölyak Hastalığı Dışında Villöz Atrofi Nedenleri

Giardiazis
Kollajenöz Sprue
CVID (Common –variable immunodeficiency)
Otoimmun Enteropati
Radyasyon Enteriti
Whipple Hastalığı
Tüberküloz
Tropikal Sprue
Eozinofilik Gastroenterit
HIV Enteropatisi
İntestinal Lenfoma
Zollinger-Ellison Sendromu
Crohn Hastalığı

2.1.7. Çölyak Hastalığında Tedavi

ÇH’nda nutrisyonel tedavi tek kabul gören tedavi yöntemidir. Tedavide, yaşam boyu buğday, arpa, çavdar gibi gluten içeren besinlerin diyetten uzaklaştırılması gerekmektedir. Klinik çalışmalara göre, yulaf çoğu çölyak hastasında tolere edilebilmekte ve böylece diyetin nutrisyonel içeriği zenginleşmekte ve yaşam kalitesi belirgin derecede artmaktadır (73). Buğday,

arpa, avdar dışında; diğ er tahıllar ve nişasta unu, yemeklerde kullanılabilir. Bu besinler, B vitaminleri ile desteklenmediğinden vitamin eksiklikleri görülebilmektedir. On yıldan uzun süredir diyet altında olan hastalarda, vitamin eksiklikleri tespit edilmiştir (74).  H tanısı konulduktan sonra hastalar folik asit, B12, yağda çözünen vitaminler, demir ve kalsiyum eksikliğı açısından tetkik edilmeli ve eksik mineraller ve vitaminler tedavi edilmelidir. Tüm   lyak hastaları osteoporoz açısından taranmalıdır (75). Sağlık ekibi tarafından hastanın nutrisyonel durumu ve diyetle uyumu düzenli olarak değerlendirilmelidir. Glutensiz diyetle beraber, günler veya haftalar içerisinde klinik olarak yanıt alınmaya başlanmaktadır. Histolojik yanıt ise aylar hatta yıllar içerisinde görülebilmektedir. Özellikle erişkinlerde mukozal yanıt tam olarak ger ekleşmeyeabilmektedir. Nadir  ocuk vakalarda, uzun bir klinik ve histolojik yanıt dönemi sonrasında normal diyetle dönüş tolere edilebilmektedir (76). Glutensiz diyet giderleri ülkeler arası farklılıklar göstermekle beraber, genelde pahalıdır ve gelişmekte olan ülkelerde bu besinlerin temini ile ilgili bazı problemler vardır. Bu da gelir düzeyi düşük aileler için tedavinin devamında problem oluşturmaktadır. Tüm dünyada, diyet dışı tedavi alternatifleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde, toksik gliadin parçalarını mide veya ince barsakta sindiren rekombinant enzimler, en ilgi çekici tedavi alternatifi olarak görülmektedir (77, 78). Glutensiz diyetle %7-30 arası hastada, klinik ve histolojik yanıt alınamamaktadır (79). Böyle durumlarda başlangıç tanısı yeniden gözden geçirilmelidir. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 değerlendirmesi böyle durumlarda faydalı olabilmektedir. Genetik değerlendirmenin negatif prediktif değeri

neredeyse %100 olarak kabul edilmektedir (66). Daha sonra yapılması gereken, diyetle uyumun sorgulanmasıdır. Yanıtsız çölyak hastalarında en sık neden diyet uyumsuzluğudur.

2.2. Çölyak Hastalığında Anemi

Anemi, ÇH'nda sık görülen bir bulgudur. Bazen ilk ve tek klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir (80). Genellikle anemi, vitaminler ve demir gibi esansiyel besinlerin emilimindeki bozukluklar nedeni ile hipoproliferatif özellik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, yeni tanı çölyak hastalarında anemi prevalansı %12'den %69'a kadar değişmektedir (81, 82). Yaygın çölyak hastalığında deri ve mukoz membranlarda kanama, hematuri, epistaksis, vajinal ya da gastrointestinal sistem kanamaları görülebilmektedir. Kanama ile beraber daha önceden mevcut olan anemi daha da derinleşebilmektedir. Bu duruma genellikle Vit-K emilimindeki bozukluk ile gelişen koagülopati neden olmaktadır.

2.2.1. Demir Eksikliği Anemisi

Erişkin yaş grubunda en sık karşılaşılan anemi türü demir eksikliği anemisi (DEA). Sıklıkla artmış demir kaybı ya da demir emilimindeki bozukluklar nedeni ile gerçekleşmektedir. Çölyak hastalığında da çok yaygın olarak tespit edilen bir bulgudur. Demir, proksimal ince barsakta, sağlıklı bir mukozal yüzeyde ve uygun intestinal asiditede emilmektedir. DEA genelde mikrositer, hipokrom özelliktedir. Genelde düşük serum demiri, yüksek demir bağlama kapasitesi ve düşük ferritin düzeyleri görülmektedir (83). Çözünür

transferin reseptör ölçümleri(sTfRs) ve sTfR-ferritin oranı da DEA değerlendirmesinde önem taşımaktadır. Tedaviye yanıtızsız DEA, özellikle pediatrik yaş grubu ÇH'nda tek bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir. ÇH'nda DEA genelde bozulmuş demir emilimine bağlı olmakla birlikte, gastrointestinal sistemden gizli kan kayıpları da bu duruma neden olabilmektedir (84). Çölyak hastalığında, gastrointestinal sistemden gizli kan kayıpları, villoz atrofi derecesine bağlı olarak %25 ile %54 arası hastada görülebilmektedir (85). Pediatrik yaş grubunda yapılmış olan bir çalışmaya göre de GIS'den gizli kan kayıpları, hastaların %26,7'sinde tespit edilmiştir (86). Yakın dönemde yapılmış olan bazı çalışmalarda, GI sistem kan kayıplarının çölyak hastalarında çok da yaygın olmadığı yönünde bazı veriler elde edilmiştir (87, 88). ÇH tanısı sıklıkla, anemi etyolojisine yönelik yapılan değerlendirmeler sırasında ortaya konulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, anemi etyolojisi araştırılırken serolojik testler ve ince barsak biyopsileri kullanılarak yapılan değerlendirmeler sonucu ÇH tanısı alan hastaların yüzdesi, %0 ile %8,7 arasında değişmektedir (89-92). Klinisyenler, premenopozal bayan hastalar da dahil olmak üzere, tüm açıklanamayan demir eksikliği anemisi vakalarında, ÇH'nı mutlaka akla getirmelidir. ÇH'nın endoskopik belirteçleri tanı açısından düşük duyarlılık teşkil etmektedir ve ince barsak biyopsisine aday hastaları belirlemede faydaları kısıtlıdır. Bu nedenle DEA etyolojisi araştırılan hasta grubunda, endoskopik bulgular normal bile olsa, gastroenterolog tarafından duodenal biyopsiler mutlaka alınmalıdır. Sonuç olarak DEA, ÇH'nda sık karşılaşılan bir klinik durumdur ve sıklıkla ilk bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavide glutensiz diyetle beraber demir replasmanı

önerilmektedir. Bu süreçte, hemoglobin (Hb) değerlerinin normalize olması bir yıl; demir depolarının dolması ise iki yıllık bir süreyi alabilmektedir.

2.2.2. Hepsidin ve Demir Metabolizması

Demir, bir taraftan vücut için gerekli temel bir mikrobesein olmakla beraber, toksik oksidatif radikal oluşumuna da neden olabilmektedir. Demir eksikliği ve aşırı demir yükü vücut için zararlı durumlardır. Bu nedenle, vücutta demir dengesi sistemik ve hücreseel düzeyde özenle regüle edilmektedir. Vücutun demir ihtiyacının büyük bölümü, yaşlı eritrositlerin retikuloendotelyal sistem makrofajları tarafından yıkımından elde edilmektedir. Günlük 22 mg demir üretimi bu şekilde olmaktadır. Besinlerle absorbe edilen günlük demir miktarı 2 mg'dır. Diyet demiri (Fe⁺³) duodenum ve proksimal jejunumda ferrireduktaz enzimi yardımı ile indirgenir. Fe⁺² intestinal lümeninden divalan metal transporter-1 (Nramp2/DMT1) yoluyla apikal enterosit fırçamsı kenar membranına taşınır ve luminal demirin enterosite alımını gerçekleştirir. Enterositlerden plazmaya demir geçişine aracılık eden ve enterosit bazolateral membranda yer alan molekül ferroportindir (93).

Karaciğer, sistemik demir dengesinde önemli bir role sahiptir. Hepatositler, demir dengesinin sağlanmasından sorumlu anahtar regulatuar peptid hormon olan hepsidin sentezinden sorumludur. Hepsidin ilk olarak 2001 yılında, Park ve ark. tarafından keşfedilmiştir. Hepsidin geni 19q13.1 kromozumunda yer almaktadır ve 84 aminoasitlik pre-prohepsidini kodlamaktadır. Pre-prohepsidin, enzimatik yollarla parçalanarak önce prohepsidini daha sonra 25 aminoasitlik

hepsidin peptidini oluşturmaktadır. Büyük oranda karaciğerde üretilmekte olan hepsidin üriner sistemden atılmaktadır. Vucuttaki demir durumuna göre hepatositlerden uygun miktarda hepsidin sentezlenmektedir (93). Serum demir düzeyleri arttığında demir-transferrin kompleksi hepatositlerdeki transferin-1 (TfR1) reseptörlerine bağlanmakta ve HFE (Hemokromatozis geni) proteini ile etkileşime girmektedir. HFE daha sonra hepatosit spesifik TfR2'ye bağlanarak, hepsidin transkripsiyonundan sorumlu sinyal yollarını aktive etmektedir. Hepsidin daha sonra dolaşım yolu ile enterosit bazolateral membranında ve makrofajlarda bulunan ferroportin reseptörlerine bağlanıp lizozomal degradasyon oluşturmakta ve demirin dolaşıma geçişini azaltmaktadır. Bu şekilde hepsidin, demir dengesinin sağlanmasında kilit bir rol üstlenmektedir. Tam tersi durumda serum demir konsantrasyonu azaldığında hepsidin salınımı azalmakta ve ferroportin salınımı artmakta ve böylece daha fazla demir dolaşıma geçmektedir. Aynı zamanda IL-6'da hepsidin salınımını artırmaktadır. Bu nedenle inflamatuvar durumlarda ve enfeksiyöz hastalıklarda artan sitokin deşarjı ile beraber, demir metabolizmasında da bir takım değişiklikler olmaktadır.

Özetlenecek olursa, hepsidin sekresyonunu düzenleyen temel mekanizmalar vücuttaki demir durumu, inflamasyon ve hipoksiden etkilenmektedir. Demir yükünün artması ve inflamatuvar sitokinler hepsidin salınımını artırırken; demir eksikliği, anemi ve hipoksi hepsidin salınımını inhibe etmektedir. Sadece sistemik inflamatuvar hastalıklarda değil, intestinal sistemde gelişen inflamatuvar hadiselerde de, IL-6 yoluyla hepsidin sekresyonu artmaktadır. Hayvan çalışmalarında, salmonella enterokoliti ve inflamatuvar barsak hastalıklarında hepsidin

2.2.3. Kronik Hastalık Anemisi ve Çölyak Hastalığı

Kronik hastalık anemisi (KHA), demir eksikliği anemisinden sonra en sık karşılaşılan anemi nedenidir. Enfeksiyöz hastalıklar, maligniteler, otoimmün hastalıklar ve renal yetmezliği olan hastalarda, akut ya da kronik inflamasyonla beraber KHA gelişebilmektedir. KHA’nde inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile beraber, eritropoetin üretimine müdahale olmakta ve eritropoez baskılanmakta, aynı zamanda demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı azalmaktadır. Sistemik inflamasyon belirteci olan akut faz reaktanlarında (AFR) artış, ÇH’nda sık karşılaşılan bir durum olmamakla beraber, gliadin ilişkili olarak ince barsak mukozası lamina propria tabakasında üretilen mononükleer hücreler, IFN-gama ve IL-6 gibi KHA’nin güçlü mediatörleri olan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırmaktadır. Bu sitokinler de demir reglatuar protein olan hepsidin salınımına neden olmakta ve diyetle alınan demirin barsaklardan emilimi bozulmaktadır. Literatürde çölyak hastalarında kronik hastalık anemisi prevalansını değerlendiren çok sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çölyak hastalarında daha önce yapılmış tüm çalışmalarda anemi etyolojisinde mikrobelerin emilimindeki bozukluklara bağlı anemiler üzerinde yoğunlaşmıştır. Jason W. Harper ve arkadaşlarının 373 çölyak hastasında yapmış oldukları bir çalışmada, tanı anında hastaların %20’sinde anemi tespit edilmiş ve anemisi olan hastaların %12’sinde ferritin değerleri normal popülasyona göre artmış olarak bulunmuştur.

Çölyak hastalığında sadece intestinal inflamasyon değil, sistemik bir inflamasyon geliştiği artık bilinmektedir (98). Bu yüzden hastalığın hematolojik bulguları lokal ve sistemik faktörlerin bir yansıması olarak değerlendirilmelidir.

Biz de bu çalışmamızda, demir metabolizmasının ana düzenleyici hormonu ve bir akut faz reaktanı olan hepsidin düzeylerinin çölyak hastalarında anemi mekanizmasındaki yerini göstermeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Dizaynı

Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde, Mayıs 2012- Haziran 2013 tarihleri arasında klinik, serolojik ve histolojik değerlendirmeler sonrasında ÇH tanısı konulmuş 39 hasta, daha önce ÇH tanısı konulmuş olup, glutensiz diyet başlanan ve en az bir yıl süreyle takipte olan, rutin kontrollerine gelen ve remisyonda olduğu kabul edilen 16 hasta ve G.Ü.T.F Hastanesi İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvurmuş 30 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Kronik renal ve/veya karaciğer yetmezlik, akut enfeksiyonlar, maligniteler, oral demir preparatı kullananlar, gebeler, son bir yıl içerisinde tranfüzyon öyküsü bulunanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmanın etik kurul onamları Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (28-05-2012/3675) alınmış, çalışma hakkında hastalardan aydınlatılmış onam alınmış ve hastalar sözel olarak bilgilendirilmiştir.

Çalışma için gerekli bütçe, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birim'i tarafından karşılanmıştır (Proje No:01/2012-51).

3.1.1. Hastaların Semptom ve Bulgu Değerlendirmeleri

Hastaların başlıca sorgulanan semptom ve bulguları ishal, kilo kaybı, dispepsi, halsizlik ve karın ağrısı şeklindeydi. Semptom sorgulamalarında Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımları dikkate alınmıştır. Buna göre, günde üç ya da daha fazla sulu yumuşak kıvamda dışkılama ishal olarak kabul edilmiştir. Karın ağrısı

tarifleyen hastalarda olası karın ağrısı nedenleri ileri laboratuvar tetkikleri ve görüntülemelerle ekarte edilmiştir. Karnın üst ve orta bölümünde tekrar edici ve ısrarcı rahatsızlık hissi, ağrı, hazımsızlık, mide ekşimesi gibi semptomlar dispepsi olarak tanımlanmıştır. Hastalarda bulantı ve kusma gibi semptomlar da sorgulanmıştır. Vücut ağırlığının istem dışı %5 ve daha fazla kaybedilmesi kilo kaybı olarak tanımlanmıştır. Hastalıkla ilişkili yorgunluk ve rahatsızlık hissi, halsizlik olarak tanımlanmıştır. Tüm hasta ve kontrol grubundaki bireylerin sigara ve alkol kullanımları, ek hastalıkları, varsa kullandıkları ilaçlar sorgulanmıştır. Hastaların özgeçmiş ve soygeçmiş anamnezleri de ayrıntılı olarak alınmıştır. Hastaların nöropsikiyatrik hastalık, artrit, demir eksikliği ve metabolik kemik hastalıkları gibi ÇH'nda görülebilecek gastrointestinal sistem dışı bulguları da sorgulanmış ve gerekli görülen olgularda ileri incelemeler yapılmıştır. Ayrıntılı anamnez sonrası hastaların sistemik muayeneleri yapılmıştır. Çalışmaya alınan tüm bireylerin boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapılmış, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplanmıştır [vücut ağırlığı/boy(m)²]. ÇH tanısı olan tüm hastalarda bu hastalıkla sıklıkla birliktelik gösteren ya da ilişkili olan diğer hastalıklar da sorgulanmıştır. Hastalar klinik olarak tiroid hastalıkları, otoimmün hepatit, crohn hastalığı, ülseratif kolit, diabetes mellitus (DM), dermatitis herpetiformis, gastrointestinal reflü hastalığı, glossitis, pankreatitis ve menstrual hastalıklar açısından sorgulanmış ve gerekli olgularda ileri incelemeler yapılmıştır.

3.1.2. Çölyak Hastalığı Tanısı

Çölyak hastalığı tanısı, öykü ve fizik muayene bulguları ÇH'nı telkin eden hastalarda yapılan serolojik incelemeler ve endoskopik incelemede duodenum

biyopsileriyle konulmuştur. Serolojik testler olarak, anti-endomisyum IgA (EMA IgA) veya tTG antikorları ve antigliadin antikorlarına bakılmıştır. Bu testler ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Hasta grubunda tüm hastaların duodenum biyopsisi üst GIS endoskopisinde, standart tanı testi olarak yapılmıştır. Duodenum 2-3. kısımdan multiple biyopsiler alınmış ve tüm örnekler aynı patologlar tarafından değerlendirilmiştir. Patolojik incelemede intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi, villöz atrofi ve mukozal atrofi gibi ÇH bulguları açısından örnekler incelenmiş ve her bir olgu Marsh sınıflamasına göre sınıflandırılmıştır (Marsh evre 0-4). Remisyon grubundaki hastaların diyet uyumu sorgulanmış, semptom ve bulguları tamamen düzelmiş, laboratuvar parametreleri ve varsa endoskopik bulguları aktif hastalığı desteklemeyen hastalar bu gruba alınmıştır.

Kontrol grubu ise bilinen herhangi bir hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuyla uyumlu bireylerden seçilmiş ve bu hastaların da tüm anemi parametreleri çalışılmıştır.

3.2. Laboratuvar Çalışmaları

Çalışmaya alınan hastaların rutin tam kan parametreleri, BUN, kreatinin, Na, K, Ca, AST, ALT, albümin, anemi parametreleri hastane dosya ve bilgisayar sisteminden temin edilmiştir. Tüm hastaların standart şekilde anemi parametreleri çalışılmıştır. Anemi parametreleri olarak; ferritin, serum demir, demir bağlama kapasitesi, transferrin saturasyonu, vitamin B12, folat düzeyleri çalışılmış ve gerekli görülen olgularda retikülosit düzeyi de görülmüştür. Tam kan parametrelerinden hastaların lökosit sayıları (nötrofil-lenfosit sayımları), Hb ve hematokrit (Htc) düzeyleri, trombosit sayıları, RDW (red cell distribution width-

eritrosit dağılım genişliği), PDW (platelet distribution width-platelet dağılım genişliği) ve platekrit düzeyleri kaydedilmiştir. Çalışılan serum örneklerinden artan numunelerle serum hepsidin ve eritropoetin (EPO) düzeyleri çalışılmıştır. Anemi tanımı yapılırken Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri dikkate alınmıştır. Kadınlar için Hb değerinin 12 g/l altında olması, erkekler için 13g/dl'nin altında olması anemi olarak değerlendirilmiştir. Hastalar anemi şiddetine göre yine WHO'ya göre hafif-orta ve ağır anemi olarak gruplandırılmıştır. Buna göre kadınlarda 11-11.9 g/dl arası hafif, 8-10.9 g/dl arası orta şiddette, <8 g/dl şiddetli anemi olarak kabul edilmiştir. Erkeklerde ise 11-12.9 g/dl arası hafif, 8-10.9 g/dl arası orta, <8 g/dl ise ağır anemi olarak tanımlanmıştır.

3.2.1. Hepsidin ve Eritropoietin Düzeylerinin Belirlenmesi

Hastalarda hepsidin ve eritropoietin düzeyinin tayini için gönderilen kan örnekleri en geç yarım saat içinde laboratuvara ulaştırılmış, 1000 x g de 20 dakika santrifüj edilip serumlarına ayrılmış ve ayrılmış olan serumlar eppendorf tüplerine konulup -80 C'de analiz zamanına kadar saklanmıştır. Hepsidin düzeyi ELİSA yöntemiyle (Amerika Birleşik Devletleri USCN ELISA hepsidin kiti, lot no: L121127598) çalışıldı. Kitin intra-assay CV değeri <%10, inter-assay CV değeri <%12 idi.

EPO düzeyi de yine ELİSA yöntemiyle (eBİOSCIENCE San Diego-Amerika Birleşik Devletleri, eritropoetin kiti; lot no: 75947019) çalışıldı. Kitin intra-assay CV değeri %7.8, inter- assay CV değeri, %8.5 idi.

3.3. İstatiksel Analiz

Üç hasta grubuna ait parametrelerin karşılaştırılmasında, öncelikle verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle bakılmış ve ardından normal dağılım göstermeyen ($p<0.05$) veriler nonparametrik testler kullanılarak, normal dağılım gösteren veriler ise parametrik testler kullanılarak karşılaştırılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum değerler) şeklinde belirtilmiştir. Nonparametrik analiz yapılan üç grubun karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanan verilerde, ikili analizler yapılmış ve farklılığın hangi gruplar arasında olduğu anlaşılmaya çalışılmıştır. Bu analizlerde Bonforoni düzeltmesi yapılmıştır. Ardından yeni tanı hasta grubunda tüm parametrelere yönelik korelasyon analizi yapılmıştır. Nonparametrik korelasyon analizlerinde Spearman's rho testi kullanılmış ve $p<0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Analizler sırasında SPSS- 17 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Gruplarının Genel Özellikleri ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmaya aktif ÇH bulguları olan 39 hasta, glutensiz diyet tedavisi alan ve aktif hastalık bulguları göstermeyen 16 hasta ve kontrol grubu olarak 30 hasta olmak üzere toplam 85 hasta dahil edilmiştir. Glutensiz diyet alan hastaların tedavi altındaki medyan takip süreleri 2.5 yıl (1-10 yıl) idi.

Yeni tanı almış hasta grubunda (n:39) yaş ortalaması 37.2 ± 13.7 ve hastaların 30'u kadındı (%76.9). Glutensiz diyet alan hasta grubunda (n:16) yaş ortalaması 34.5 ± 16.5 ve hastaların 8'i kadındı (%50). Sağlıklı kontrol grubunda (n:30) ise yaş ortalaması 39.8 ± 13.1 ve hastaların 20'si kadındı (%66.6). Hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.46$ ve $p=0.15$) (Tablo 4).

Hastaların başlangıç semptomları değerlendirildiğinde; %29.1'inde ishal, %29.1'inde karın ağrısı ve/veya dispeptik yakınmalar, %21.8'inde halsizlik yakınmaları, %14.5'inde ise kilo kaybı, başlangıç semptomları olarak ön plandaydı. Hastaların %5.4'ünün ise tanı anında herhangi bir yakınması yoktu.

Hastaların tanısında kullanılan serolojik testlere bakıldığında; antiendomisial antikor, hastaların %64.9'unda (31/48) pozitif iken; antigliadin antikorları %60.6'sında pozitif bulunmuştur.

Tanı anındaki Marsh skorları (biyopsi raporlarına ulaşılabilen patoloji raporunda Marsh skoru belirtilen hastalarda) ise şu şekildeydi;

Marsh 0: 5 hasta (%12.8)

Marsh 1: 6 hasta (%15.4)

Marsh 2: 1 hasta (%2.6)

Marsh 3a: 7 hasta (%17.9)

Marsh 3b: 8 hasta (%20.5)

Marsh 3c: 11 hasta (%28.2)

Marsh 4: 1 hasta (%2.6)

Yeni tanı hasta grubunda, üç hastada Hashimoto, bir hastada ciddi otoimmün hepatit, bir hastada üveit, bir hastada sarkoidoz ve bir hastada psöriazis mevcuttu.

Yeni tanı çölyak grubunda tanı anında 18 hastada anemi tespit edilmiştir (%46). WHO kriterlerine göre bu 18 hastadan 13'ünde hafif derecede anemi, 5'inde ise orta derecede anemi tespit edilmiştir. Şiddetli anemi hiçbir hastada saptanmamıştır. Tedavi alan grupta ise sadece bir hastada (%6.2) hafif derece anemi tespit edilmiştir.

Hasta gruplarında vücut kitle indeksleri ortalama 22.6 ± 4.57 iken, kontrol grubunda 26.1 ± 3.9 saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$). VKİ, remisyonda ÇH ve yeni tanı ÇH grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

Hasta gruplarının serum albümin, kalsiyum, ALT, AST, kreatinin, sedimentasyon hızı ve CRP gibi parametreleri de anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların genel özellikleri ve laboratuvar analizleri

	Aktif Çölyak hastaları (n:30)	Glutensiz diyet alan Çölyak Hastaları (n:16)	Kontrol grubu (n:30)	P
Yaş	37.2±13.7	34.5±16.5	39.8±13.1	0.46
Cinsiyet	30 K / 9 E	8 K / 8 E	20 K / 10 E	0.15
Vücut kitle indeksi	22.7±4.57	24.1±2.7	26.1±3.9	0.005
Albumin (g/dl)	4.19±0.5	4.46±0.23	4.37±0.25	0.08
Kalsiyum (mg/dl)	9.4±0.6	9.8±0.3	9.5±0.3	0.014
Kreatinin (mg/dl)	0.63±0.1	0.66±0.2	0.66±0.1	0.79
ALT (IU/L)	25±14	23±14	19±7.4	0.63
AST (IU/L)	25±8	24±9	22±5	0.90
Sedimentasyon (mm/h)	19±16	17±13	16±9	0.90
CRP (mg/dl)	5.5±10	2.5±1.9	2.8±1.8	0.44

4.2. Hasta Gruplarının Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi

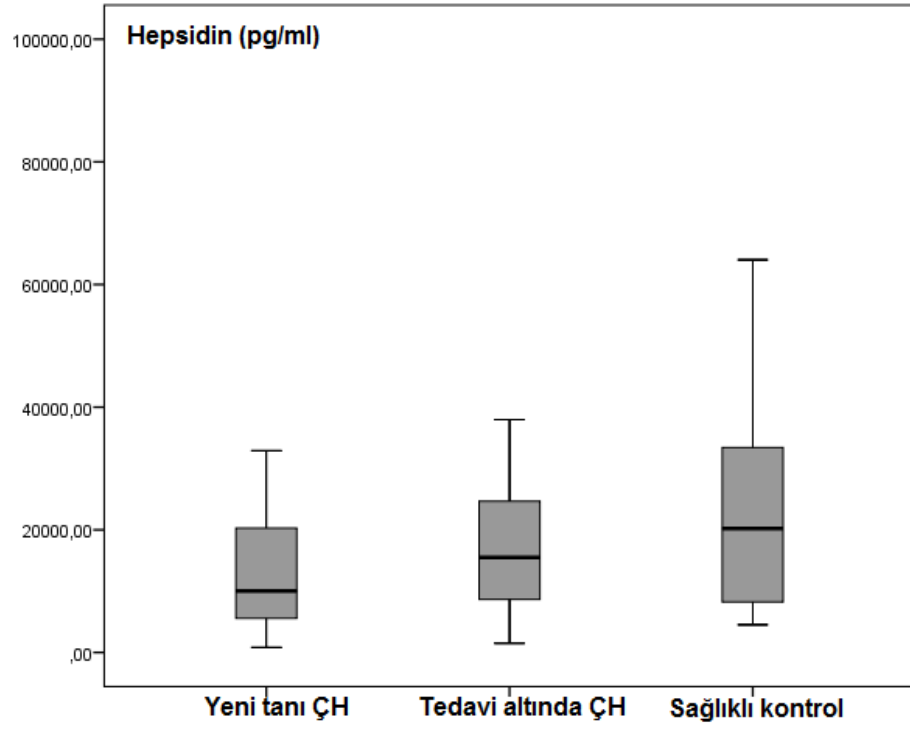
Gruplar arasında ortalama hemoglobin, hemotokrit, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ferritin, transferrin saturasyon indeksi, serum demiri düzeyi, eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit sayısı, platekrit düzeyleri, lökosit sayımları ve serum eritropoietin düzeyleri anlamlı farklılık göstermiştir.

Ortalama hepsidin düzeyi kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha yüksek saptansa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.172). Çölyak hasta grubundaki demir eksikliği anemisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, anemisi olan hastaların ortalama hepsidin düzeyi 11617±11719 pg/ml iken, anemisi olmayan hastaların ortalama hepsidin düzeyi 20270±19048 pg/ml saptanmış olup; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.02). Yeni tanı çölyak hasta grubunda demir eksikliği anemisi olan hastaların hepsidin düzeyleri kontrol grubu ve tedavi altındaki hasta grubuyla

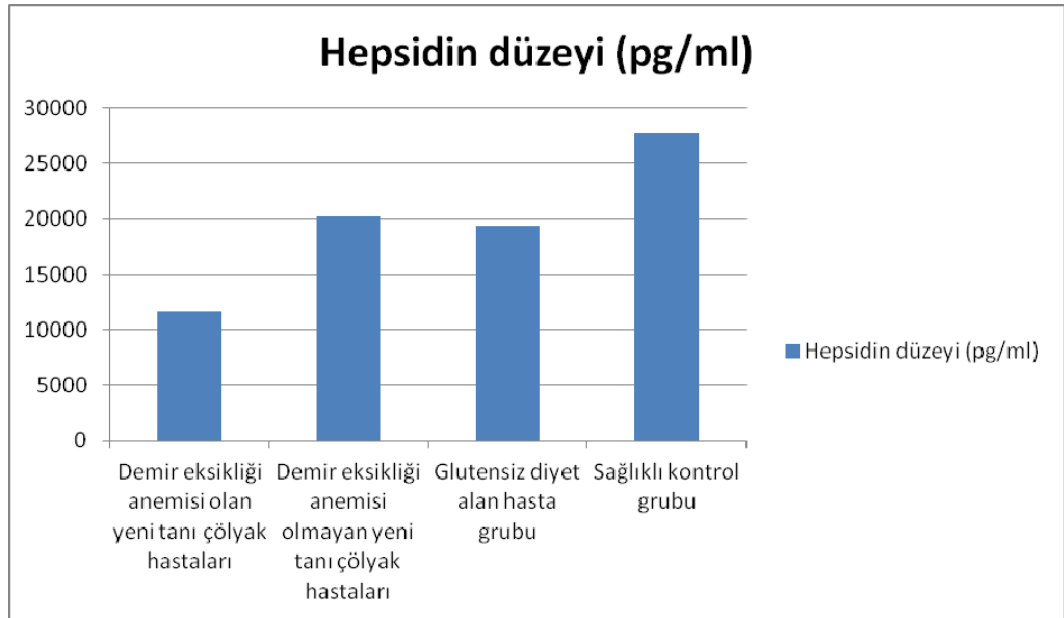
karşılaştırıldığında, ortalama hepsidin düzeyi kontrol grubu ve tedavi alan hasta gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (p=0.02).

Tablo 5. Hastaların Hematolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Aktif ÇH grubu (n=39)	Tedavi altında ÇH grubu (n=16)	Sağlıklı kontrol grubu (n=30)	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	12.5±1.9	14.3±1.2	14.0±1.2	0.03
Hemotokrit (%)	37.8±4.9	42.3±2.8	41.1±3.3	0.014
Ferritin (ng/ml)	16.2±16	24.7±22.6	45.6±39.4	0.002
Serum demir (µg/dl)	46.3±34.9	82.4±32.2	86±34.6	<0.001
Transferrin saturasyonu (%)	13.4±12.1	22.2±10.6	30.3±22.7	0.001
Demir bağlama kapasitesi (µg/dl)	385.3±85.1	388.3±60.7	330.5±81.7	0.109
MCV (fL)	82.9±7.9	86.1±4.2	88.2±3.1	0.025
RDW (%)	15.6±2.27	14.2±1.1	13.4±0.97	<0.001
Trombosit (x1000/µL)	334±117	285±71	238±473	0.007
Lökosit (x1000/µL)	8.2±3.1	7.5±1.4	6.3±1.7	<0.001
Platekrit (%)	0.27±0.8	0.23±0.05	0.20±0.4	0.001
PDW (%)	16.3±0.5	16.5±0.8	16.4±0.5	0.53
MPV (fL)	8.2±1.05	8.50±0.8	8.6±0.9	0.124
Nötrofil sayısı (x1000/µL)	5.0±2.4	4.5±1.2	3.8±1.3	0.001
Lenfosit sayısı (x1000/µL)	2.5±0.8	2.3±0.8	1.9±0.5	0.006
Nötrofil/lenfosit oranı	2.14±0.7	2.34±1.6	1.99±0.8	0.49
Vitamin B12 (pg/ml)	271.7±104.5	309.4±158.7	292.4±94.6	0.20
Folat (ng/ml)	7.14±5.02	7.18±2.91	7.45±3.05	0.33
Hepsidin (pg/ml)	16498±16650	19412±16440	27731±24201	0.172
Eritropoetin (IU/L)	19.6±31.2	6.12±2.5	8.3±7.8	<0.001



Şekil 4. Tüm gruplar arasında hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması (p=0.17)



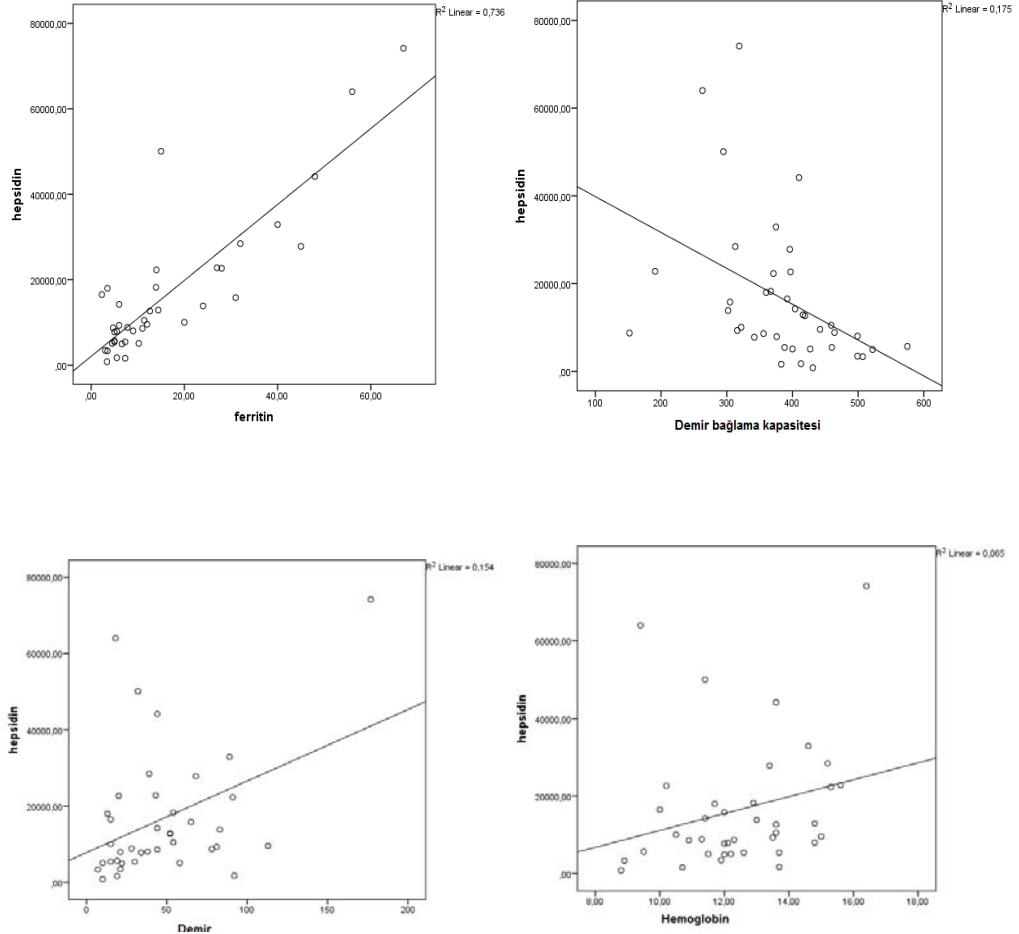
Şekil 5. Demir eksikliği anemisi olan ve olmayan hasta grupları arasında hepsidin düzeylerinin karşılaştırılması (p=0.002)

4.3. Hepsidinin Yeni Tanı Hasta Grubunda Diğer Parametrelerle Korelasyon Analizi

Yeni tanı hasta grubunda hepsidin ile bakılan tüm laboratuvar parametreleri arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Stearman's rho testiyle yapılan bu analizde, hepsidinin en kuvvetli korelasyon gösterdiği parametre ferritindi (Spearman's rho:0.752, $p<0.001$). Hepsidinin kuvvetli pozitif korelasyon gösterdiği diğer parametre ise transferrin saturasyonu olmuştur (Spearman's rho=0.456, $p=0.004$). Hepsidinin istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği diğer parametreler ise serum demiri (Spearman's rho=0.344, $p=0.032$) ve serum demir bağlama kapasitesidir (Spearman's rho:-0.554, $p<0.001$). Burada hepsidin ile demir bağlama kapasitesi arasında anlamlı negatif bir korelasyonun olduğunu söyleyebiliriz. Hepsidinin istatistiksel anlamlılığa yakın pozitif korelasyon gösterdiği parametreler ise hemoglobin (Spearman's rho=0.312, $p=0.053$), hemotokrit (Spearman's rho=0.310, $p=0.066$), ortalama eritrosit hacmi (MCV) (Spearman's rho=0.309, $p=0.056$) ve RDW (Spearman's rho=-0.273, $p=0.092$).

Aktif hasta grubunda hepsidinin vücut kitle indeksi (Spearman's rho=0.157, $p=0.34$), trombosit sayısı (Spearman's rho=0.236, $p=0.148$), platekrit (Spearman's rho=0.161, $p=0.348$), PDW (Spearman's rho=0.091, $p=0.597$), MPV (Spearman's rho=-0.177, $p=0.301$), lökosit sayısı (Spearman's rho=0.191, $p=0.244$), nötrofil sayısı (Spearman's rho=0.154, $p=0.34$), vitamin B12 düzeyi (Spearman's rho=0.156, $p=0.355$), folat düzeyi (Spearman's rho=0.133, $p=0.42$), albümin (Spearman's rho=-0.49, $p=0.77$), kalsiyum (Spearman's rho=0.212, $p=0.22$), ALT (Spearman's rho=0.23, $p=0.159$), AST (Spearman's rho=-0.11, $p=0.948$), TSH (Spearman's rho=0.371, $p=0.11$), sedimentasyon hızı (Spearman's rho=0.008,

p=0.91), CRP (Spearman's rho=0.222, p=0.181) ve EPO (Spearman's rho=-0.177, p=0.28) ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermediği saptanmıştır.



Şekil 6. Hepsidin ve anemi parametreleri arasında korelasyon analizleri

Tablo 6. Hasta Grubunda Verilerin Spearman's Rho Test Kullanılarak Korelasyon Analizi

	Eritropoietin	Ferritin	Hemoglobin	Serum demiri	Transferrin satürasyonu	Demir bağlama kapasitesi
Hepsidin	r=-0.177 p=0.28	r=0.752 p<0.001	r=0.312 p=0.053	r=0.344 p=0.032	r=0.456 p=0.004	r=-0.554 p<0.001

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, glutene intolerans sonucu gelişen bir otoimmün bir hastalıktır. Bu hasta grubunda mukozal hasardan en fazla etkilenen kısım, demir emiliminin en fazla olduğu duodenumdur. Bu nedenle bu hastaların demir eksikliğine yatkın oldukları bilinmektedir. Vit B12 eksikliği özellikle ileal tutulumun olduğu ciddi vakalarda vitamin B12 emilimindeki bozukluğa bağlı olarak gelişebilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda, çölyak hastalarında tanı anında anemi prevalansı %12-%69 arasında bildirilmiştir (2). Bizim çalışmamızda, Mayıs 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Gastroenteroloji Ayaktan İzlem Poliklinikleri'nde çölyak hastalığı tanısı alan tüm hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirmeye alınan 39 hastadan 18'inde (%46) tanı anında anemi tespit edilmiş olup, bu oran diğer çalışmalarla uyumlu kabul edilebilir. ÇH'nda %3-5 hastada anemi nedeni olarak vitamin B12 ve/veya folat eksikliği saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda sadece 2 hastada vitamin B12 düzeyi kabul edilen alt sınırdan düşük saptanmıştır. Bu iki olguda da demir eksikliğinin tabloya eşlik ettiği görülmüştür. Folat eksikliği ise hiçbir olguda saptanmamıştır. Yüksek ferritin düzeyleri ve sistemik inflamasyon bulgularıyla karakterize kronik hastalık anemisi de çölyak hastalarında görülebilmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada kronik hastalık anemisi çölyak hastalarında %17 oranında saptanmıştır (99). Bizim çalışmamızda kronik hastalık anemisi kriterlerini karşılayan (yüksek ferritin, yüksek sedimantasyon ve CRP düzeyi) sadece bir hasta (%5.5) vardı. Glutensiz diyet alan hasta grubunda ise medyan 2.5

yıllık glütensiz diyetle anemi parametreleri neredeyse normale dönmüştür. Bu grupta sadece bir hastada anemi saptanmıştır.

Yeni tanı çölyak hasta grubunda demir eksikliği anemisinde beklenen ferritin, serum demiri, transferrin saturasyonu ve ortalama eritrosit hacmi kontrol ve tedavi altındaki gruba göre daha düşük çıkmıştır. Ortalama eritrosit dağılım hacmi (RDW) ve eritropoietin düzeyi ise beklendiği gibi daha yüksek saptanmıştır. Bizim hasta grubumuzda da tanı anında anemi, hastaların %46'sında saptanmış olup, aneminin nedeni baskın şekilde demir eksikliğidir.

Hepsidin, karaciğerden sentezlenen, kanda ve serumda saptanabilir, demir metabolizmasının başlıca düzenleyicisi, kronik hastalık anemisi ve inflamasyonun medyatörü olarak bilinen bir peptiddir. Hepsidin, barsaktan demir emilimini ve enterosit ve makrofajlardan demir salınımını inhibe etmektedir. Dolayısıyla demir eksikliği anemisinde bu hormonun düzeyi düşük, kronik hastalık anemisinde ve inflamatuvar durumlarda yüksek beklenmektedir (100). Çölyak hastalığı da sıklıkla demir eksikliği anemisi ve inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Literatürde çölyak hastalığında hepsidinin yerini gösteren çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda hasta grubunda ortalama hepsidin düzeyi düşük çıksa da bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Demir eksikliği ile ilişkili diğer parametrelerin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği düşünülürse, bu durumu sadece hasta sayısındaki yetersizlikle açıklamak yetersiz kalacaktır. İnflamatuvar süreçlerin daha baskın olduğu ülseratif kolit ve crohn hastalığında serum hepsidin düzeyi sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuş ve hepsidin düzeyinin hastalık aktivitesiyle ve ferritin düzeyiyle korele olduğu gösterilmiştir.

Bahsi geçen çalışmada demir eksikliği anemisinin hepsidin düzeyine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (95). Her ne kadar çölyak hastalığı şiddetli bir sistemik inflamasyonla gitmese de lokal bir inflamatuvar sürecin hastalık patogenezinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu durumda aktif çölyak hastalığı olan hasta grubunda, inflamatuvar süreçlerin hepsidin salınımını artırdığı ve yeni tanı hastalarda diğer gruplara göre anlamlı bir farklılığın gelişmesine engel olduğu düşünülebilir. Fakat herşeye rağmen bizim yeni tanı hasta grubunda inflamasyon belirleyicisi olarak, CRP düzeyi ve sedimantasyon hızı, diğer gruplarla farklılık göstermemiştir. Ayrıca hasta grubunda histopatolojik olarak mukozal hastalığın şiddeti ile CRP değerleri korele bulunmamıştır. Aslında bu hasta grubunda hepsidin salınımını artıracak kadar şiddetli bir sistemik ve lokal bir inflamasyondan da bahsetmek olası değildir.

Gastrointestinal sistem hastalıkları ile ilgili güncel çalışmalarda da, çölyak hastalığının etyopatogenezinde temel olarak inflamasyondan ziyade, intestinal bariyer fonksiyon bozukluğunun rolü olduğu düşünülmektedir (35-38).

Yeni tanı çölyak grubunda demir eksikliği anemisi olan 17 hastanın hepsidin düzeyi diğer gruplarla karşılaştırıldığında, ortalama serum hepsidin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ($p=0.019$). Hasta grubunda sadece bir hastada kronik hastalık anemisi ($Hb.9.4$ g/dl) saptanmıştır. Bu hastanın ferritin değeri normal sınırdaysa, hepsidin değeri (64.000 pg/ml), diğer inflamasyon belirleyicileri CRP (91 mg/dl) ve sedimantasyon hızı (64 mm/saat) ve MCV yüksek saptanmıştır. Bu hastanın verileri dikkatli incelendiğinde; serum demirinin, transferrin saturasyonunun düşük, eritropoetin

değerinin yüksek olduğu görülmüştür. Bulgular bu hastada aslında kronik hastalık anemisine demir eksikliğinin de eşlik ettiğini göstermektedir. Kronik hastalık anemisi ile demir eksikliğinin birlikte görüldüğü bu hastada hepsidin tam bir inflamatuvar marker gibi davranmış, ferritin ise normal sınırlarda kalmıştır.

Hasta grubu analiz edildiğinde; hepsidin düzeyi, serum demiri ile pozitif korelasyon ($r=0.344$), demir bağlama kapasitesi ile negatif korelasyon ($r=-0.554$) göstermektedir. Hepsidin, ferritin ($r=0.752$) ve transferrin saturasyonu ($r=0.456$) ile istatistiksel olarak güçlü bir korelasyon göstermektedir. Çalışmamızda hasta grubunda inflamatuvar bir belirleyici olan hepsidin; CRP, sedimentasyon ve eritropoietin değerleri ile herhangi bir korelasyon göstermemektedir. Bu durum, hepsidinin çölyak hastalığında inflamatuvar bir markerden ziyade, daha çok demir eksikliği anemisi parametresi gibi davrandığını göstermektedir. Esasen hepsidin ile ferritinin çoğu klinik durumda davranış paternleri çok benzerdir. Her iki parametrenin de inflamasyonun baskın olduğu patolojilerde düzeyi artmakta, demir eksikliği durumunda ise düzeyi azalmaktadır.

Çalışmamızdaki diğer hematolojik parametreler değerlendirildiğinde, aktif hasta grubunda trombosit sayımının diğer gruplara göre anlamlı ölçüde yüksek çıktığı görülecektir. Çölyak hastalarında nadiren trombositopeni de görülmektedir. Çölyak ilişkili trombositoz ise daha sık görülen bir durumdur. Çölyak hastalarında %60'a varan trombositoz oranları bildirilmiştir. İnflamatuvar araçların, demir eksikliğinin ve bazı vakalarda hiposplenizmin bu duruma neden olduğu düşünülse de, çölyak hastalarındaki trombositozun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır.

Glutensiz diyetle trombositozun düzeldiği de bildirilmiştir (5). Bizim çalışmamızın verileri de bu açıdan literatürle uyumludur.

Çölyak hastalığına bağlı anemide hepsidinin patofizyolojideki, tanındaki ve takipteki yeri hakkında literatürde ciddi bir yayına rastlanılmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmamızda; yeni tanı alan çölyak hastalarında anemi sıklığı %46 saptanmış olup, anemisi olan 18 hastanın 17'sinde demir eksikliği (2 hastada vitamin B12 düzeyleri de eksik saptanmıştır), 1 hastada ise kronik hastalık + demir eksikliği anemisi saptanmıştır. Bir akut faz reaktanı olarak hepsidin çölyak hastalığı gibi sistemik inflamasyonun zayıf olduğu bir gastrointestinal hastalıkta, daha çok demir eksikliği anemisinin parametreleriyle korele sonuçlar vermiştir. Hepsidin anemisi olan ve olmayan yeni tanı hasta grubunda özellikle ferritin ile çok kuvvetli bir korelasyon göstermektedir. Çölyak hastalarında özellikle demir eksikliğine eşlik eden kronik hastalık anemisi dikkatten kaçabilmektedir. Özellikle de ferritinin normal sınırlarda olduğu bu vakalarda yüksek hepsidin düzeyleri, kronik hastalık anemisinin tanısında yardımcı olabilecek bir bulgu olabilecektir.

Çalışmamızdaki sınırlılıklar ise şu şekilde sıralanabilir; hasta sayısının yetersizliği esasen temel sınırlılıktır. Ayrıca kontrol gruplarından birisi de çölyak dışı demir eksikliği olan hastalardan seçilerek, hepsidinin ÇH'nda normal bir demir eksikliği anemisinden farklı davranış şekli gösterip göstermediği konusunda daha net fikir elde edilebilirdi.

Hepsidin, serumda ve idrarda saptanabilen ve öncül maddesi olan prohepsidinin yıkılmasıyla oluşan bir peptiddir. Hastaların idrar hepsidin ve serum

prohepsidin düzeylerinin çalışılması, H’da hepsidinin yerini daha iyi anlamamızı sağlayacaktı. Ayrıca H patogenezinde etkin olan bazı sitokinlerin serum düzeylerinin belirlenmesi ölyak hastalığındaki anemide hepsidinin rolüne ilişkin daha güçlü bilgiler verebilirdi.

Çalışmamızın ölyak hastalığında hepsidinin davranışını ortaya koyması açısından literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Daha çok sayıda hasta ve daha fazla parametreyle yapılacak daha geniş çalışmalar, bu konudaki aydınlatılmamış noktalara ışık tutacaktır

6. ÖZET

Çölyak hastalığı, gluten içeren besinlere karşı ince barsak mukozasında gelişen intolerans ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Anemi, çölyak hastalarında en sık karşılaşılan hematolojik bulgudur ve tanı anında prevalansı %12-%69 arasında değişmektedir. Çölyak hastalığında demir emiliminin en yoğun olduğu duodenum mukozasında hasar gelişmekte ve sıklıkla demir eksikliği anemisi görülmektedir. Hepsidin, karaciğerden sentezlenen, demir metabolizmasının başlıca düzenleyicisi, kronik hastalık anemisi ve inflamasyonun mediatörü olarak bilinen, peptit yapıda bir moleküldür. Çölyak hastalığı da sıklıkla demir eksikliği anemisi ve inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Literatürde çölyak hastalığında hepsidinin yerini gösteren çalışmalar sınırlıdır. Biz bu çalışmamızda çölyak hastalarında hepsidin düzeyleri ile anemi parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Çalışmaya yeni tanı almış 39 çölyak hastası, glutensiz diyet tedavisi alan ve aktif hastalık bulguları göstermeyen 16 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.46$ ve $p=0.15$). Yeni tanı çölyak hasta grubunda, tanı anında 18 hastada anemi tespit edildi (%46). Başlangıç semptomu olarak hastaların %29.1'inde ishal, %29.1'inde karın ağrısı ve/veya dispeptik yakınmalar, %21.8'inde halsizlik ve %14.5'inde ise kilo kaybı tespit edildi. Ortalama hemoglobin değerleri, yeni tanı almış hasta grubunda (12.5 ± 1.9), glutensiz diyet uygulayan hasta grubu (14.3 ± 1.2) ve sağlıklı kontrol grubuna (14.0 ± 1.2) göre anlamlı derece düşük olarak saptandı ($p=0.03$). Ferritin ve

transferin saturasyon indeks değerleri, yeni tanı hasta grubunda, diğer gruplara göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.002$ ve $p=0.001$). Ortalama hepsidin düzeyleri kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha yüksek saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.172$). Çölyak hasta grubundaki demir eksikliği anemisi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında anemisi olan hastaların ortalama hepsidin düzeyi 11617 ± 11719 pg/ml iken anemisi olmayan hastaların ortalama hepsidin düzeyi 20270 ± 19048 pg/ml saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.02$). Yapılan korelasyon analizlerinde hepsidin ile en kuvvetli korelasyon gösteren parametre ferritindi ($r=0.752$, $p<0.001$). Bunun dışında hepsidin düzeyleri serum demiri ve transferin saturasyonu ile pozitif yönde korele saptandı. Çalışmamızda hasta grubunda inflamatuvar bir belirleyici olan hepsidin düzeyleri; CRP, sedimentasyon ve eritropoietin değerleri ile herhangi bir korelasyon göstermedi.

Sonuç olarak bir akut faz reaktanı olarak hepsidin, çölyak hastalığı gibi sistemik inflamasyonun zayıf olduğu bir gastrointestinal hastalıkta, daha çok demir eksikliği anemisinin parametreleriyle korele sonuçlar vermiştir. Bu durum hepsidinin çölyak hastalığında inflamatuvar bir markerdan ziyade daha çok demir eksikliği anemisi parametresi gibi davrandığını göstermektedir.

7. SUMMARY

Celiac disease is an autoimmune disorder characterized by intolerance to dietary gluten. Anemia is the most common hematologic abnormality of celiac disease, with a prevalence ranging from 12% to 69% at diagnosis. In celiac disease duodenal mucosa, the site of maximal iron absorption, is damaged and consequently iron deficiency often develops. Hepcidine is a peptide molecule that is synthesized and secreted by the liver. Hepcidin is primary regulator of iron metabolism and a mediator of chronic disease anemia and chronic inflammation. Celiac disease is also characterized by inflammation and iron deficiency anemia. There are limited data showing behavior of hepsidin in celiac disease. In this cross sectional study, we investigated relationship between hepcidin levels and anemia parameters in celiac patients.

39 patients with newly diagnosed celiac, 16 patients with gluten free diet and not show signs of active disease and 30 healthy controls were included in the study. There was no significant difference between the groups according to age, sex distribution. In newly diagnosed celiac group, anemia was found in 18 patients at diagnosis.(%46) The most common forms of presentation were chronic diarrhea (%29.1), abdominal pain and dyspepsia (%29.1), weakness (%21.8) and weight loss (%14.5). Mean hemoglobin values were significantly lower in newly diagnosed celiac patiens (12.5 ± 1.9) compared to patients on gluten-free diyet (14.3 ± 1.2) and healthy controls (14.0 ± 1.2) ($p=0.03$). Serum ferritin levels and transferin saturation index values were significantly lower in newly diagnosed

celiac patients compared to other groups ($p=0.002$ and $p=0.001$). Mean hepcidin level was greater in celiac disease groups than controls but the difference was not statistically significant ($p=0.172$). In active celiac disease group, mean hepcidin level in patients with iron deficiency anemia was 20270 ± 19048 pg/ml and 11617 ± 11719 pg/ml in non-anemic patients. This difference was statistically significant ($p=0.02$). In correlation analysis, ferritin was the best correlated parameter with hepcidin ($r=0.752$, $p<0.001$). Other parameters positively correlated with hepcidin were serum iron and transferrin saturation. In our study, we did not detect any correlation between hepcidin level and inflammatory markers such as CRP, sedimentation and erythropoietin levels.

Hepcidin, as an acute phase reactant, shows positive correlation with parameters of iron deficiency anemia in celiac disease that is characterized by weak systemic inflammation. In conclusion, hepcidin acts like a iron deficiency anemia parameter rather than inflammatory marker in celiac disease.

8. KAYNAKLAR

1. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet*. 2003;362(9381):383-91.
2. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *American Journal of Hematology*. 2007;82(11):996-1000.
3. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S74-8.
4. Anand BS, Callender ST, Warner GT. Absorption of inorganic and haemoglobin iron in coeliac disease. *British Journal of Haematology*. 1977;37(3):409-14.
5. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109(2):412-21.
6. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *The Journal of Clinical Investigation*. 2004;113(9):1271-6.
7. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012;1823(9):1434-43.
8. Nemeth E, Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematologica*. 2009;122(2-3):78-86.
9. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):1011-23.
10. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346(3):180-8.

11. Arranz E, Ferguson A. Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology. *Gastroenterology*. 1993;104(5):1263-72.
12. Al-Toma A, Verbeek WH, Mulder CJ. Update on the management of refractory coeliac disease. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases : JGLD*. 2007;16(1):57-63.
13. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology*. 2000;119(1):243-51.
14. Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *British Medical Journal*. 1974;2(5909):45-7.
15. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *British Medical Journal*. 1954;2(4900):1318-21.
16. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC, Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology*. 1960;38:28-49.
17. Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *The Journal of Clinical Investigation*. 1972;51(6):1602-5.
18. Ferguson A, MacDonald TT, McClure JP, Holden RJ. Cell-mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. *Lancet*. 1975;1(7912):895-7.
19. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine*. 1997;3(7):797-801.
20. 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(7):960-5.

21. Catassi C, Fabiani E, Ratsch IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, 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.
22. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Moghadam KF, Farhadi M, Ansari R, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2003;15(5):475-8.
23. Sood A, Midha V, Sood N, Malhotra V. Adult celiac disease in northern India. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology.* 2003;22(4):124-6.
24. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, Pizarro B, la Motta G, de Barrio S, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *The American Journal of Gastroenterology.* 2001;96(9):2700-4.
25. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet.* 1999;354(9179):647-8.
26. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science.* 2002;297(5590):2275-9.
27. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Reviews Immunology.* 2002;2(9):647-55.
28. Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nature Medicine.* 1998;4(6):713-7.
29. Mohamed BM, Feighery C, Kelly J, Coates C, O'Shea U, Barnes L, et al. Increased protein expression of matrix metalloproteinases -1, -3, and -9 and TIMP-1 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *Digestive Diseases and Sciences.* 2006;51(10):1862-8.

30. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology*. 2003;125(3):730-45.
31. Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, Tretiakova M, Bhagat G, Krausz TN, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity*. 2004;21(3):357-66.
32. Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, Zhang S, Cellier C, Schmitz J, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity*. 2004;21(3):367-77.
33. Fasano A, Shea-Donohue T. Mechanisms of disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature clinical practice Gastroenterology & Hepatology*. 2005;2(9):416-22.
34. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *Journal of Cell Science*. 2000;113 Pt 24:4435-40.
35. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1607-15.
36. Madara JL, Trier JS. Structural abnormalities of jejunal epithelial cell membranes in celiac sprue. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1980;43(3):254-61.
37. Schulzke JD, Bentzel CJ, Schulzke I, Riecken EO, Fromm M. Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. *Pediatric Research*. 1998;43(4 Pt 1):435-41.
38. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut*. 2003;52(2):218-23.

39. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2005;3(9):843-51.
40. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50(5):624-8.
41. De Vincenzi M, Luchetti R, Peruffo AD, Curioni A, Pogna NE, Gasbarrini G. In vitro assessment of acetic-acid-soluble proteins (glutenin) toxicity in celiac disease. *Journal of Biochemical Toxicology*. 1996;11(4):205-10.
42. Ciclitira PJ, Ellis HJ. Investigation of cereal toxicity in coeliac disease. *Postgraduate Medical Journal*. 1987;63(743):767-75.
43. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*. 2005;293(19):2343-51.
44. Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against celiac disease in childhood--epidemiological evidence. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2002;503:115-23.
45. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(10):2333-40.
46. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *The New England Journal of Medicine*. 2007;357(17):1731-43.
47. D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, Frederick M, Levy J, DeFelice AR, et al. Presentation of pediatric celiac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clinical Pediatrics*. 2005;44(3):249-58.

48. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, Goldstein SL, McMahon DJ, Absan H, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(1):126-31.
49. Green PH, Shane E, Rotterdam H, Forde KA, Grossbard L. Significance of unsuspected celiac disease detected at endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2000;51(1):60-5.
50. Beaumont DM, Mian MS. Coeliac disease in old age: 'a catch in the rye'. *Age and Ageing*. 1998;27(4):535-8.
51. Dickey W, Kearney N. Overweight in celiac disease: prevalence, clinical characteristics, and effect of a gluten-free diet. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(10):2356-9.
52. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, et al. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet*. 2001;358(9292):1504-8.
53. Locke GR, 3rd, Murray JA, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, Talley NJ. Celiac disease serology in irritable bowel syndrome and dyspepsia: a population-based case-control study. *Mayo Clinic Proceedings Mayo Clinic*. 2004;79(4):476-82.
54. Ciacci C, Cavallaro R, Romano R, Galletta DS, Labanca F, Marino M, et al. Increased risk of surgery in undiagnosed celiac disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2001;46(10):2206-8.
55. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S38-46.
56. Sategna-Guidetti C, Pulitano R, Grosso S, Ferfaglia G. Serum IgA antiendomysium antibody titers as a marker of intestinal involvement and diet compliance in adult celiac sprue. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 1993;17(2):123-7.

57. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2003;36(3):219-21.
58. Dickey W, Hughes D. Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(7):2126-8.
59. Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Digestive Diseases and Sciences*. 2004;49(4):546-50.
60. Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, Gerarduzzi T, Not T, Meini A, et al. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2004;36(11):730-4.
61. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, Laurila K, Collin P, Kovacs JB, et al. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006;24(1):147-54.
62. Stern M. Comparative evaluation of serologic tests for celiac disease: a European initiative toward standardization. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2000;31(5):513-9.
63. Dieterich W, Laag E, Schopper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1317-21.
64. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabo IR, Sarnesto A, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1322-8.
65. Johnson TC, Diamond B, Memeo L, Negulescu H, Hovhanissyan Z, Verkarre V, et al. Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: comparison

of New York and Parisian cohorts. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2004;2(10):888-94.

66. Kaukinen K, Partanen J, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002;97(3):695-9.
67. Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, Ferri M, Nenna R, Tiberti C, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004;38(2):204-7.
68. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *The American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(1):177-85.
69. Lee SK, Green PH. Endoscopy in celiac disease. *Current opinion in Gastroenterology*. 2005;21(5):589-94.
70. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2002;97(4):933-8.
71. 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(1):330-54.
72. Memeo L, Jhang J, Hibshoosh H, Green PH, Rotterdam H, Bhagat G. Duodenal intraepithelial lymphocytosis with normal villous architecture: common occurrence in H. pylori gastritis. *Modern Pathology* : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2005;18(8):1134-44.
73. Peraaho M, Kaukinen K, Mustalahti K, Vuolteenaho N, Maki M, Laippala P, et al. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2004;39(1):27-31.

74. Hallert C, Grant C, Grehn S, Granno C, Hulten S, Midhagen G, et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2002;16(7):1333-9.
75. Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, Shane E, Green PH. Osteoporosis in a north american adult population with celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(1):112-9.
76. Matysiak-Budnik T, Malamut G, de Serre NP, Grosdidier E, Segulier S, Brousse N, et al. Long-term follow-up of 61 coeliac patients diagnosed in childhood: evolution toward latency is possible on a normal diet. *Gut*. 2007;56(10):1379-86.
77. Siegel M, Bethune MT, Gass J, Ehren J, Xia J, Johannsen A, et al. Rational design of combination enzyme therapy for celiac sprue. *Chemistry & Biology*. 2006;13(6):649-58.
78. Stepniak D, Spaenij-Dekking L, Mitea C, Moester M, de Ru A, Baak-Pablo R, et al. Highly efficient gluten degradation with a newly identified prolyl endoprotease: implications for celiac disease. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2006;291(4):G621-9.
79. O'Mahony S, Howdle PD, Losowsky MS. Review article: management of patients with non-responsive coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1996;10(5):671-80.
80. Unsworth DJ, Lock FJ, Harvey RF. Iron-deficiency anaemia in premenopausal women. *Lancet*. 1999;353(9158):1100.
81. Kolho KL, Farkkila MA, Savilahti E. Undiagnosed coeliac disease is common in Finnish adults. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1998;33(12):1280-3.
82. Lo W, Sano K, Lebwohl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2003;48(2):395-8.
83. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2005;18(2):319-32.

84. de Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1992;14(1):21-6.
85. Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *The New England Journal of Medicine*. 1996;334(18):1163-7.
86. Shamir R, Levine A, Yalon-Hacohen M, Shapiro R, Zahavi I, Rosenbach Y, et al. Faecal occult blood in children with coeliac disease. *European Journal of Pediatrics*. 2000;159(11):832-4.
87. Logan RF, Howarth GF, West J, Shepherd K, Robinson MH, Hardcastle JD. How often is a positive faecal occult blood test the result of coeliac disease? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2003;15(10):1097-100.
88. Mant MJ, Bain VG, Maguire CG, Murland K, Yacyshyn BR. Prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(4):451-4.
89. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1995;30(2):153-6.
90. McIntyre AS, Long RG. Prospective survey of investigations in outpatients referred with iron deficiency anaemia. *Gut*. 1993;34(8):1102-7.
91. Ransford RA, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2002;35(3):228-33.
92. Kepczyk T, Kadakia SC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Digestive Diseases and Sciences*. 1995;40(6):1283-9.
93. Cherayil BJ, Ellenbogen S, Shanmugam NN. Iron and intestinal immunity. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2011;27(6):523-8.

94. Wang L, Trebicka E, Fu Y, Ellenbogen S, Hong CC, Babitt JL, et al. The bone morphogenetic protein-hepcidin axis as a therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(1):112-9.
95. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Malliaraki N, Sfiridaki A, Kouroumalis EA. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2011;23(3):262-8.
96. 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. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006;12(12):1101-6.
97. Arnold J, Sangwaiya A, Bhatkal B, Geoghegan F, Busbridge M. Hepcidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homoeostasis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2009;21(4):425-9.
98. Merendino RA, Di Pasquale G, Sturniolo GC, Ruello A, Albanese V, Minciullo PL, et al. Relationship between IL-18 and sICAM-1 serum levels in patients affected by coeliac disease: preliminary considerations. *Immunology Letters*. 2003;85(3):257-60.
99. Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, Abou Rahal J, Taher AT. Hematological manifestations of celiac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2012;47(12):1401-11.
100. Lemos Ados R, Ismael LA, Boato CC, Borges MT, Rondo PH. Hepcidin as a biochemical parameter for the assessment of iron deficiency anemia. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(5):596-9.

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : ÇAĞLAR KESKİN

Doğum Yeri : Ankara

Doğum Tarihi : 08.06.1983

Eğitimi : 1997-2000 Ankara Ayrancı Lisesi

2001-2007 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

2008-2013 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları

Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Eğitimi, Ankara

Yabancı Dil : İngilizce

e-mail : caglaron@hotmail.com