

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**ÇÖLYAK HASTALARINDA SERUM VE DOKUDA BAKILAN
KATELİSİDİNİN HASTALIKLA İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ZELİHA YILMAZ AKİN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Güray CAN

İKİNCİ TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER

BOLU, AĞUSTOS - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Zeliha YILMAZ AKİN tarafından hazırlanan “**ÇÖLYAK HASTALARINDA SERUM VE DOKUDA BAKILAN KATELİSİDİNİN HASTALIKLA İLİŞKİSİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.
17/08/2022

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Müjgan GÜRLER
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Hikmet TEKÇE
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Kürşad ÖNEÇ
Düzce Üniversitesi

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2021/114 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

ZELİHA YILMAZ AKİN

ÖZET

**ÇÖLYAK HASTALARINDA SERUM VE DOKUDA BAKILAN
KATELİSİDİNİN HASTALIKLA İLİŞKİSİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
ZELİHA YILMAZ AKİN
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. GÜRAY CAN)
(İKİNCİ DANIŞMAN: DR. ÖĞR. ÜYESİ MÜJGAN GÜRLER)
BOLU, AĞUSTOS - 2022
XVI + 71**

Giriş: Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak duyarlı bireylerde gluten içeren tahıllar tarafından tetiklenen immün aracılı bir enteropatidir. Çalışmalar ÇH'nin yaygın bir hastalık olduğunu ve nüfusun yaklaşık %1'ini etkilediğini göstermektedir. Son yıllarda ÇH'nin tanı ve takibinde kullanılabilecek biyokimyasal belirteç arayışı birçok çalışmaya konu olmuştur. Antimikrobiyal peptitler (AMP) doğal bağışıklık sisteminin efektör molekülleridir. AMP'ler, defensinler ve katelisinler dahil olmak üzere iki ana alt aileden oluşur. İnsan katelisinlerinin bilinen tek üyesi katelisin LL-37'dir. Katelisinler, iltihaplanma durumunda bakterilere ve diğer patojenlere karşı birincil savunma görevi görür ve anjiyogenez, yara iyileşmesi ve apoptozun düzenlenmesinde rol oynar. Katelisin, aynı zamanda proinflatuar özellik taşır ve otoimmün hastalıkların gelişiminde rol alır. Çalışmamızda çölyak hastalarında serum ve doku katelisinin düzeylerinin hastalıkla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza 18-65 yaş aralığında, 41 çölyak hastası ve 22 çölyak hastalığı olmayan kontrol grubu dahil edildi. Çölyak hastalığı olan grup kendi içerisinde hastalık durumuna göre aktif ve remisyon olarak ayrılarak toplamda üç grup elde edildi. Kalp yetmezliği, malignite, akut enfeksiyon öyküsü, kronik karaciğer hastalığı, gebelik, son 6 ay içinde akut koroner sendrom öyküsü, son dönem böbrek yetmezliği ve hipertiroidizm olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Katelisin serum konsantrasyonu, enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) kitleri kullanılarak ölçüldü. Katelisin ekspresyonu katılımcıların intestinal mukozasında araştırıldı.

Bulgular: Serum katelisinin düzeyi çölyak hastalığı [58,68 ng/mL (6,9-388,1 ng/mL)] olan grupta kontrol grubuna [25,64 ng/mL (0-84,2 ng/mL)] göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$). Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol olarak 3 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında katelisin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,004$). Çölyak aktif grupta kontrol grubuna göre ($p=0,002$) ve çölyak remisyon grubunda kontrol grubuna göre ($p=0,013$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Çölyak grubu kendi arasında aktif ve remisyon olarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,540$). Çölyak hastalığı olan grupta serum katelisinin düzeyi ile lökosit, nötrofil, LDH, trigliserid arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Doku katelisinin ekspresyonu ÇH olan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artış gösterdi ($p=0,0001$). Doku

katelisinin ekspresyonu ile serum katelisinin düzeyi ve modifiye Marsh skorlaması arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,034$, $p=0,0001$).

Sonuçlar: Yaptığımız çalışmada çölyak hastalığında hem serumda hem de doku düzeyinde katelisinin ekspresyonu artmaktadır. Çölyak hastalığında yüksek miktarda sitokin salınımıyla tetiklenen süreçte konak savunma peptidi olan katelisinin proinflamatuvar özellik taşıması nedeniyle yükseklik göstermiş olabilir. Bu durum hastalığın klinik aktivitesinden bağımsız olarak serum ve doku katelisinin artışının ÇH için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür.

ANAHTAR KELİMELEER: Çölyak hastalığı, Katelisin, LL-37, Biyobelirteç



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF SERUM AND TISSUE CATHELICIDIN WITH THE DISEASE IN THE PATIENTS WITH CELIAC DISEASE

THESIS IN MEDICINE

ZELİHA YILMAZ AKİN

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASSOC. PROF. DR. GÜRAY CAN)

(CO-SUPERVISOR: ASST. PROF. DR. MÜJGAN GÜRLER)

BOLU, AUGUST 2022

XVI + 71

Introduction: Celiac disease (CD) is an immune-mediated enteropathy triggered in genetically susceptible individuals by gluten-containing cereals. Studies show CD to be a common disorder, and affecting approximately 1% of the population. In recent years, the search for biochemical markers that can be used in the diagnosis and follow-up of CD has been the subject of many studies. Antimicrobial peptides (AMPs) are effector molecules of the innate immune system. AMPs comprise two major subfamilies including defensins and cathelicidins. The only known member of human cathelicidins is cathelicidin LL-37. Cathelicidins act as a primary defense against bacteria and other pathogens in the case of inflammation and play a role in angiogenesis, wound healing, and the regulation of apoptosis. Cathelicidin also has a proinflammatory property and is involved in the development of autoimmune diseases. In our study, we aimed to investigate the relationship of serum and tissue cathelicidin levels with disease in celiac patients.

Material and Method: Our study included 41 celiac patients and 22 non-celiac control groups aged 18-65 years. The group with celiac disease was divided into active and remission groups according to the disease status, and a total of three groups were obtained. Patients with heart failure, malignancy, history of acute infection, chronic liver disease, pregnancy, history of acute coronary syndrome in the last 6 months, end-stage renal disease and hyperthyroidism were not included in the study. Serum concentration of cathelicidin was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. Cathelicidin expression was investigated in the intestinal mucosa of the participants.

Results: Serum cathelicidin level was found to be statistically significantly higher in the group with celiac disease [58,68ng/mL (6,9-388,1 ng/mL)] compared to the control group [25,64 ng/mL (0-84,2 ng/mL)] ($p=0,001$). When the evaluation was made as 3 groups as celiac active, celiac remission and control, a statistically significant difference was found between cathelicidin levels ($p=0.004$). It was found to be statistically significantly higher in the celiac active group than in the control group ($p=0.002$) and in the celiac remission group compared to the control group ($p=0.013$). When the celiac group was analyzed in terms of active and remission, no statistically significant difference was found ($p=0.540$). In the group with celiac disease, a positive correlation was found between serum cathelicidin level and leukocyte, neutrophil, LDH, and triglyceride. Tissue cathelicidin expression was statistically significantly increased in the celiac disease group compared to the

control group ($p=0.0001$). A positive correlation was found between tissue cathelicidin expression and serum cathelicidin level and modified Marsh scoring ($p=0.034$, $p=0.0001$, respectively).

Results: In our study, cathelicidin expression is increased both in serum and tissue level in celiac disease. In the process triggered by the release of high amounts of cytokines in celiac disease, the host defense peptide cathelicidin may have increased due to its proinflammatory feature. This suggests that the increase in serum and tissue cathelicidin may be a potential biomarker for celiac disease, independent of the clinical activity of the disease.

KEYWORDS: Celiac disease, Cathelicidin, LL-37, Biomarker



İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xii
TABLO LİSTESİ	xii
FOTOĞRAF LİSTESİ	xiii
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xiv
RÇH : Refrakter Çölyak Hastalığı	xv
TEŞEKKÜR	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Çölyak Hastalığı	3
2.1.1 Tanımı.....	3
2.1.2 Tarihçesi	3
2.1.3 Epidemiyolojisi.....	4
2.1.4 Etiyopatogenez	5
2.1.4.1 Gluten.....	6
2.1.4.2 Çevresel Faktörler	7
2.1.4.3 Genetik Faktörler	8
2.1.4.4 İmmunolojik Faktörler	8
2.1.5 Klinik Bulgular	10
2.1.5.1 Gastrointestinal Semptom ve Bulgular	11
2.1.5.2 Ekstraintestinal Semptom ve Bulgular.....	12
2.1.6 Klinik Sınıflandırma	15
2.1.6.1 Klasik Çölyak Hastalığı	15
2.1.6.2 Non-klasik / Gastrointestinal Sistem Dışı Bulgularla Seyreden Çölyak Hastalığı.....	16
2.1.6.3 Subklinik veya Asemptomatik Çölyak Hastalığı	16
2.1.6.4 Potansiyel Çölyak Hastalığı	17
2.1.6.5 Refrakter Çölyak Hastalığı.....	17
Refrakter ÇH (RÇH); glutensiz diyetle 12 aydan daha fazla uyulmasına rağmen malabsorbsiyon ve patolojik bulguların birlikte devam etmesi veya rekürrens göstermesi olarak tanımlanır. İnsidansı %0.04-1.5'dir. Vakalar genellikle 50 yaşın üzerindedir, ancak genç hastalarda da gösterilmiştir.17 İntraepitelyal lenfositlerin immün fenotiplemesine göre iki gruba ayrılır. Normal fenotipe sahip lenfositler Tip 1 grubunu oluşturur. Semptom ve mukozal lezyonların hafif olarak gözlemlendiği gruptur. Premalign	

intraepitelyal lenfositlerin bulunduğu grup ise Tip 2'dir. Tip 2 RÇH, EATL'ye dönüşüm riskinin yüksek olması nedeniyle prelenfoma veya düşük dereceli lenfoma olarak kabul edilebilir. RÇH'nin prognozu Tip 1'de 5 yıllık sağkalım oranları %80-96 ile iyi prognoz sergilemektedir. Bu hasta kategorisinde lenfoma gelişiminin izlenmediğine dikkat edilmelidir. Tip 2 ise 5 yıllık sağkalım %44 ve %58 ile kötü prognoz ile ilişkilidir.17

Yüksek dozlarda kortikosteroid (KS) RÇH tedavisinde kullanılır. Hastalarda klinik bulguların gerilemesinin ardından doz kademeli olarak azaltılır ve minimum düzeyde tutulur. Eğer hastada yüksek KS ihtiyacı devam ediyorsa tedaviye azatiopürin veya 6 merkaptopürin eklenebilir. Bu tedavilere de yanıtızlık mevcut ise immünsüpresif tedavi ya da kemoterapi düşünölebilir (68). 18

2.1.7 Tarama	18
2.1.8 Tanı	19
2.1.8.1 Serolojik Testler	20
2.1.8.2 Biyopsi ve Histolojik Değerlendirme	23
2.1.8.3 HLA	26
2.1.8.4 Video Kapsül Endoskopi (VCE)	27
2.1.9 Tedavi	27
2.2 Antimikrobiyal Peptitler	32
2.2.1 Katelisidin Ailesi	35
2.2.1.1 İnsan Katelisidini LL-37	36
2.2.1.1.1 Antimikrobiyal ve Sitotoksik Aktivite	37
2.2.1.1.2 Lipopolisakkarit Bağlama Özellikleri	38
2.2.1.1.3 Kemotaktik Aktivitesi	38
2.2.1.1.4 Yara İyileşmesi ve Anjiyogenezdeki Rolü	38
2.2.1.1.5 Tümörijenik ve Anti-Kanser Özellikleri	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı	40
3.2 Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri	40
3.3 Biyokimyasal Testler	41
3.4 Histopatolojik Değerlendirme	42
3.5 İmmunohistokimyasal Değerlendirme	42
3.6 İstatistiksel Analiz	44
4. BULGULAR	45
4.1 Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Klinik Verilerinin Karşılaştırılması	45
4.2 Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması	46
4.3 Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Serum Katelisidin Düzeylerinin Karşılaştırılması	49
4.4 Serum Katelisidin Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler ile İkili Korelasyonu	50
4.5 Çölyak Hastalığı ve Kontrol Gruplarında Doku Katelisidin Ekspresyonunun Karşılaştırılması	51
4.6 Doku Katelisidin Ekspresyon Düzeyi ile Serum Katelisidin Düzeyi ve Modifiye Marsh Skorlamasının Korelasyonu	53
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62

7. KAYNAKLAR.....	64
-------------------	----



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Çölyak hastalığının patogenezinde rol oynayan faktörler (36).....	6
Şekil 2.2. Çölyak hastalığında mukozal hasar mekanizmaları ve immünopatogenez (30)	10
Şekil 2.3. Çölyak hastalığının klinik belirtileri (38)	11
Şekil 2.4. Çölyak hastalığı tanısal test algoritması (98)	20
Şekil 2.5. İnsan katelisinin hCAP18'in prototip gösterimi (126).....	36
Şekil 4.1. Çölyak aktif, remisyon ve kontrol gruplarının katelisinin düzeyleri	50



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Çölyak hastalığının extraintestinal bulguları (65).....	12
Tablo 2.2. Çölyak hastalığının tetkik edilmesi gereken endikasyonlar	18
Tablo 2.3. Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri.....	23
Tablo 2.4. Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflaması 2000 (95).....	24
Tablo 2.5. Corazza-Vilanacci sınıflaması 2005 (96).....	24
Tablo 2.6. Duodenal villüs atrofisine yol açan çölyak dışı nedenler (97).....	25
Tablo 2.7. Glutensiz diyetin temelleri (13)	29
Tablo 4.1. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	45
Tablo 4.2. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun ek hastalık dağılımı.....	45
Tablo 4.3. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun ilaç dağılımı.....	46
Tablo 4.4. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun sigara ve alkol kullanımı.....	46
Tablo 4.5. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri.....	47
Tablo 4.6. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun katelisinin düzeyleri.....	50
Tablo 4.7. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun katelisinin ekspresyonunun karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.8. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun modifiye Marsh skorlarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.9. Doku katelisinin ekspresyon düzeyi ile serum katelisinin düzeyi ve modifiye Marsh skorlarının korelasyonu.....	53

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 4.1. Çalışma gruplarında dokuda katelisin ekspresyonu	52
Fotoğraf 4.2. Çalışma gruplarında dokuda H&E boyama	52



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ACG	: American College of Gastroenterology
AGA	: Anti Gliadin Antikor
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMP	: Antimikrobiyal Peptitler
APC	: Antijen Sunucu Hücre
AST	: Aspartat aminotransteraz
BSG	: British Society of Gastroenterology
CAMP	: Katelisidin antimikrobiyal peptidi
ÇH	: Çölyak Hastalığı
DEA	: Demir Eksikliği Anemisi
DGP	: Deamide Gliadin Peptit
DH	: Dermatitis Herpetiformis
DM	: Diyabetes Mellitus
dTG	: Doku Transglutaminaz
EATL	: Enteropati İlişkili T Hücreli Lenfoma
ELISA	: Enzim-Linked ImmunoSorbent Assay
EMA	: Anti Endomisyum Antikor
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
ESR:	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	: Gıda ve İlaç Dairesi
GA	: Gluten ataksisi
GD	: Glutensiz Diyet
GFR	: Glomerül Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
hCAP18	: İnsan Katyonik Antimikrobiyal Peptit
HLA	: Human Lökosit Antijen
İBS	: İrritabl Barsak Sendromu
İEL	: İntraepitelyal Lenfosit
kDa	: Kilodalton
KMD	: Kemik Mineral Dansitesi
KS	: Kortikosteroid

LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LPS	: Lipopolisakkarit
LYM	: Lenfosit
MEC	: Mukoza İlişkili Epitel Kemokin
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
PEP	: Prolil endopeptidazlar
PLT	: Platelet
PPM	: Parts Per Million
PTH	: Parathormon
RÇH	: Refrakter Çölyak Hastalığı
SDC1	: Serumda Çözünür Sindakan -1
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TNP	: Tek Nükleotit Polimorfizmler
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
WGO	: World Gastroenterology Organisation

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince ve tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, desteğini her zaman hissettiren her yönü ile örnek aldığım sevgili ve saygıdeğer danışman hocalarım Doç. Dr. Güray Can ve Dr. Öğr. Üyesi Müjgan Gürler'e,

Eğitimime bulundukları katkıdan dolayı başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhittin Ertılav olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet Tekçe, Doç. Dr. Gülali Aktaş, Doç. Dr. Nadire Küçüköztaş, Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ali Köseklı, Dr. Öğr. Üyesi Murat Taşçı'ya,

Biyokimyasal testlerin çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Özgür Mehmet Yis'e,

Histoloji örneklerinin çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan Şaylan'a,

Sağladıkları maddi destek için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek komisyonuna,

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve şanslı hissettiğim canım arkadaşlarım Dr. Aslı Oku Selek, Dr. Elif Açar, Dr. Feyza Yılmaz, Dr. Kamile Kurt'a, sevgili asistan arkadaşlarıma ve kendilerinden çok şey öğrendiğim kıymetli uzmanlarımıza,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan bugüne gelmemi sağladıkları ve yanımda oldukları için canım annem Fatma Yılmaz, canım babam Saffet Yılmaz ve sevgili abim Zafer Yılmaz'a,

Her zaman yanımda olan, kendimi güçlü hissettiren, en büyük destekçim, hayat arkadaşım canım eşim İsa Akin'e en içten dileklerle teşekkür ederim.

Zeliha Yılmaz Akin

BOLU-2022

1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığa sahip bireylerde diyetle alınan glutene maruz kalmanın neden olduğu, bağışıklık sisteminin aracılık ettiği kronik ince bağırsak enteropatidir (1). Buğdayda bulunan gluten ve çavdar, arpa gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinleriyle tetiklenen T hücre aktivasyonu ile ilişkilidir (2).

Hastalığın semptomları, ince bağırsakta enterositlerin hasar görmesinden kaynaklanmaktadır. Tam gelişmiş klinik tabloda, ince bağırsağın tipik özellikleri kronik inflamasyon ve villus atrofisidir (3). Villus atrofisi ile ilişkili bağırsak malabsorpsiyonu, katı glutensiz diyetle uyulduktan sonra klinik ve histolojik iyileşme ve gluten yeniden verildiğinde nüksetme ile karakterizedir (2). Eskiden çoğunlukla çocukları etkileyen nadir bir durum olarak kabul edilmesine rağmen, ÇH şu anda en yaygın otoimmün bozukluklardan biri olarak kabul edilmekte ve dünya çapında popülasyonun yaklaşık % 1'ini etkilediği tahmin edilmektedir (4).

Asemptomatik formlardan şiddetli ishal, kilo kaybı ve beslenme yetersizliklerine kadar geniş bir yelpazede sunumları vardır. Anemi, osteopeni veya nörolojik bozuklukları içeren ekstraintestinal belirtiler ve diyabet veya hipotiroidizm gibi ilişkili durumlar yaygın olarak mevcuttur (2).

Tanı koymadaki en önemli husus hastalığı akla getirmektir. Klinik semptomların olduğu hastalarda tanı için serolojik ve patolojik doğrulama gerekir. Tanı genellikle serolojik testlerle başlar. Ölçülen iki antikor, doku transglutaminaz antikorları IgA ve anti-endomisyum antikorlarıdır. Bir sonraki adım ve altın standart duodenal mukozal biyopsidir (3). Villus atrofisi korunmuş normal villus yapısından, parsiyel ya da total atrofiye kadar değişik derecelerde görülebilir. ÇH'de histolojik bulgular ilk olarak Marsh tarafından sınıflandırılmış, Oberhuber tarafından da modifiye edilmiş ve 5 evreye ayrılmıştır. Marsh 2 ve üzeri pozitif olarak kabul edilmektedir (5).

Tedavi, semptomları kontrol etmek ve hem ani hem de uzun vadeli komplikasyonları önlemek için diyetle alınan glutenden ömür boyu kaçınmayı içerir (2).Günümüzde tedavisi yaşam boyu glutensiz diyet olan bu hastalığın teşhisi ve hastaların tedaviye yanıtlarının izlenmesi, güvenilir, hızlı, duyarlı, basit ve uygun maliyetli analitik araçların uygulanmasını gerektirmektedir. Son yıllarda bu amaçla invaziv ve noninvaziv yeni yöntemler araştırılmaktadır. Mukoza ilişkili

epitel kemokin (MEC) olarak bilinen CCL28 (6), serumda çözünür sindekan -1 (SDC1) seviyeleri (7), bir endojen serin proteaz inhibitörü olan Elafin seviyeleri (8) ÇH'de yapılan çalışmalardan birkaçıdır. Mevcut çalışmalara rağmen klinik pratikte ÇH tanısında yüksek duyarlılıkta bir biyobelirteç henüz bulunmamaktadır.

Antimikrobiyal peptitler (AMP) olarak da bilinen katyonik konakçı savunma peptitleri antimikrobiyal işlevlere sahip immün efektör moleküllerdir (9). Bu peptidler, mikroorganizmalar üzerinde sidal etki oluşturmalarının yanında, hastalıklar esnasında ekspresyon düzeylerinin farklılık göstermesiyle de biyobelirteç özelliği sergilemektedir. Doğal bağışıklığın önemli bir parçasını oluşturan AMP'ler kazanılmış bağışıklığın da destekleyicisi olarak bakteri, hayvan, bitki ve insan dahil çok sayıda tür tarafından üretilebilen doğal peptidlerdir.

Antimikrobiyal peptitler, defensinler ve katelisidinler dahil olmak üzere iki ana alt aileden oluşur. İnsan katelisidinlerinin bilinen tek üyesi katelisidin LL-37'dir (10). 18 kDa ağırlığındaki katelisidinler, insan katyonik antimikrobiyal peptidin (hCAP18) c-terminal ucunun hidrolizi ile oluşur. Otuz yedi aminoasit içermesi ve ilk iki aminoasidi lösin olması sebebiyle LL-37 olarak adlandırılır. Bu peptit, nötrofile özgü granüller, makrofajlar, monositler, NK hücreler ve epitel hücrelerinde yapısal olarak eksprese edilir.

Katelisidinler, antibakteriyel, antiviral, antiendotoksik, kemotaktik ve karsinogenez etkilerine ek olarak farklı fonksiyonlara da sahiptir (11). Son zamanlarda, pro- ve anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle immün regülasyonda kritik bir rol oynadığı kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalar inflammatuar bağırsak hastalığı, sistemik lupus eritematozus (SLE), çeşitli kanserler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, atopik dermatit, romatoid artrit, sedef hastalığı ve sistemik skleroz dahil olmak üzere katelisidinin kronik enflamasyonun tetiklenmesindeki rolünü desteklemektedir. Tüm bu koşullar, lokal doku inflammatuar tepkisinin güçlendirilmesinden sorumlu olan LL-37'nin aşırı ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (12).

Bu özellikler ile katelisidin LL-37, proinflammatuar otoimmün hastalık tanı ve hastalık aktivitesinin takibinde yeni bir belirteç olabilir. Proinflammatuar yangı ile seyreden ÇH'de katelisidinin oynadığı rol ile ilişkili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada proinflammatuar otoimmün bozukluklardan biri olan ÇH'de serum ve doku katelisidin düzeylerinin hastalık tanı ve aktivitesi ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Çölyak Hastalığı

2.1.1 Tanımı

Çölyak hastalığı öncelikle buğdaydaki gluten ile diğer tahıllardaki (arpa, çavdar) gluten benzeri proteinlere maruziyet sonucu gelişen otoimmün bir enteropatidir. ÇH, gluten sensitif enteropati, gluten enteropatisi, çölyak sprue olarak da isimlendirilmektedir (13).

Gluten, gliadin ve glutenin polipeptidlerinden oluşur ve alkolde çözünebilen prolamin parçası ile hastalığa neden olan proteindir (14). Benzer immünojenik özellikler gösteren diğer prolaminler, çavdar (sekalinler), arpa (hordeinler) ve diğer yakından ilişkili tahıllarda da bulunur (1). Gluten veya gluten benzeri peptidler intestinal duvarı geçer. Sonrasında bağırsaklardaki antijen sunucu hücreler, T ve B lenfositler, NK (naturel killer) hücreler ve plazma hücreleri ile karşılaşarak immünolojik tepkimelere neden olur ve intestinal hasar meydana getirir (14).

Çölyak hastalığı enteropati olarak bilinmekle birlikte aynı zamanda otoimmün bir hastalık olması nedeniyle extraintestinal bulgular göstererek sistemik bir hastalık halini almıştır (15).

2.1.2 Tarihçesi

Çölyak hastalığı ilk olarak 2. yüzyılda Anadolu’da yaşamış Kapadokyalı hekim Aretaeus tarafından Yunanca “koelia” (abdomen) sözcüğünden türetilerek “koilakos” (hasta abdomen) olarak adlandırılmıştır. 1856 yılında Francis Adams tarafından hastalığın ismi coeliacs ya da celiacs olarak İngilizce’ye çevrilmiştir (16).

Hastalığın modern anlamda tanımlanması ilk olarak 1888’de Samuel Gee tarafından olmuştur. Gee, ÇH’yi her yaştan insanı etkileyebilmekle birlikte özellikle 1-5 yaş grubu çocukları etkileyen kronik sindirim bozukluğu olarak tanımlamıştır. Diyet değişikliğinin tedavideki tek yol olduğunu da belirtmiştir (17).

Hollandalı pediatrist Willem K. Dicke’nin tahıl tüketiminden sonra diyare görülmesi arasındaki bağlantıyı tanımlaması ÇH’nin nedenini açığa çıkarmıştır (18). Dr. Dicke, 2. Dünya Savaşı esnasında tahıl kıtlığında diyare, sindirim sistemi problemleri ve gelişmelerinde gerilik saptanan bazı çocukların düzeldiğini,

savaştan sonra kıtlık sona erdiğinde şikayetlerinin tekrarladığının farkına varmış ve ÇH'de 'gluten' isimli proteinin rolünü tanımlamıştır (19, 20).

1954'te Paulley tarafından ince bağırsak mukozasındaki histolojik anormallikler şüpheyi yer bırakmayacak şekilde gösterildi. 1955'te Royer ve 1956'da Shiner tarafından peroral biyopsi teknikleri uygulanarak tanıda güvenilirlik sağlandı. 1955'te Samman tarafından dermatitis herpetiformis ile gluten hassasiyeti arasındaki bağlantı ortaya konuldu. 1965 ve 1968'de Shuster ve Marks tarafından bu ilişki doğrulandı. 1968'de ilk çölyak derneği kuruldu (21).

Yetişkin hastalarda American College of Gastroenterology (ACG) 2013 kılavuzuna göre ve pediatrik hastalarda Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) kılavuzlarına göre tanı konulmaktadır (22, 23).

Marsh, hastalığın histopatolojisini ve patofizyolojisini yorumlayarak ilk sınıflama sistemini 1992 yılında geliştirmiştir (24). Zamanla bazı değişikliklere uğrayan bu sınıflama Marsh sınıflaması adıyla günümüze kadar ulaşmıştır. Doku transglutaminazın otoantijen görevi aldığı Dietrich tarafından 1997 yılında saptanmıştır (25).

Son yıllarda ÇH ile ilişkili çok sayıda çalışma yapılmış olup özellikle immün mekanizmalar üzerine önemli gelişmeler gözlenmektedir (26).

2.1.3 Epidemiyolojisi

Çölyak hastalığı tüm insanlığı ilgilendiren bir sağlık sorunu haline gelmeye başlamıştır. Başlangıçta Kafkasya'da sık görüldüğü düşünülüyorken günümüzde neredeyse dünyanın her yerinde rapor edilmektedir. Son yıllarda tanı testlerinin kolaylaşması, serolojinin yaygın olarak kullanılması ve risk gruplarının taranması hastalık prevalansının değerlendirilmesini de mümkün kılmıştır (27).

Genel olarak, hastalığın küresel dağılımı, popülasyonun glutene de maruz kalması koşuluyla, ÇH'ye yatkınlık oluşturan insan lökosit antijeni (HLA) genotiplerinin dağılımına paralel görünmektedir (28).

Çölyak hastalığının ortaya çıkması için diyetle gluten bulunması gerekmektedir. Bu sebeple Avusturalya, Yeni Zelanda, İsrail, İran ve Türkiye gibi fazla tahıl tüketiminin olduğu ülkelerde hastalığa sık olarak rastlanırken, Japonya ve Çin gibi tahıl tüketiminin az olduğu ülkelere ise daha nadirdir (29).

Çölyak hastalığı prevalansının dünyanın değişik bölgelerinde yaklaşık %0.5-1 olduğu öngörülmektedir (30). Vakaları saptamak için kullanılan stratejiye bağlı olarak oran değişse de kadınlar erkeklerden yaklaşık iki kat daha sık etkilenir (31).

Prashant Singh ve ark.larının Ocak 1991- Mart 2016 tarihleri arasında ÇH ile ilgili yayınladıkları rapora göre ÇH'de prevalans, 275.818 bireyde, serolojik sonuçlara göre %1.4 ve biyopsi sonuçlarına göre 138.792 kişide %0.7'dir. ÇH prevalans değerleri Güney Amerika'da %0.4, Afrika ve Kuzey Amerika'da %0.5, Asya'da %0.6, Avrupa ve Okyanusya'da %0.8'dir. Çocuklarda yetişkinlere kıyasla anlamlı olarak daha fazladır (%0.9'a karşı %0.5) (27).

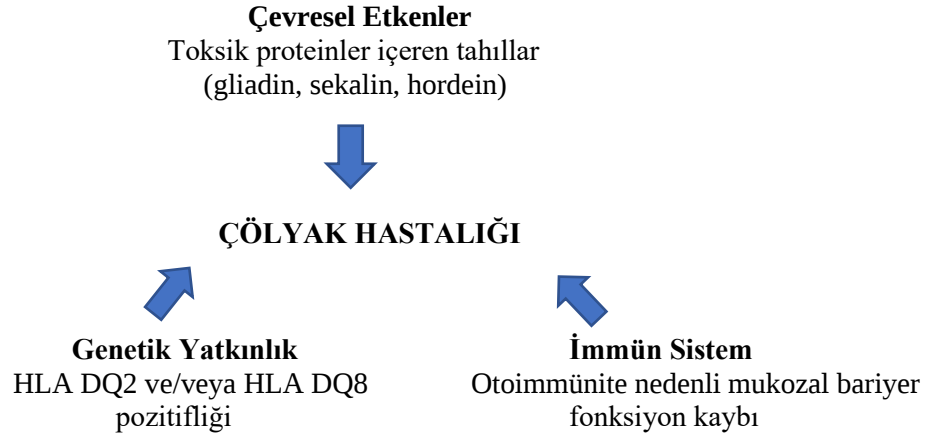
Son yıllarda Türkiye'de de ÇH prevalansı ile ilgili geniş kapsamlı çalışmalar artış göstermiştir. Ülkemizde ÇH'ye yönelik en kapsamlı epidemiyolojik çalışmanın Dalgıç ve arkadaşları tarafından yapıldığı bilinmektedir. Ülke genelinde 62 şehir 139 okul 2006-2008 yılları arasında taranarak 6-17 yaşları arasında değişen 20.190 okul çağı çocuğu çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmaya göre ÇH prevalansının %0.47 olduğu saptanmıştır (32). Sağlık Bakanlığı'nın bilgi sistemlerinden edinilen verilere göre Mayıs 2019 itibarıyla ülkemizdeki ÇH sayısı 68123'tür (33).

Çölyak hastalığının otoimmün temeli olması nedeniyle tip1 diyabetes mellitus (DM), otoimmün hepatit, Sjögren hastalığı, otoimmün endokrinolojik hastalıklar (özellikle tiroidit), dermatitis herpetiformis, selektif IgA eksikliği gibi hastalıklarla daha sık görülür. Bunlara ek olarak ÇH'li bireylerin birinci ve ikinci derece akrabaları ile bazı genetik hastalıklar (Down sendromu, Turner sendromu) aynı HLA allelini taşıdığı için hastalık gelişiminde daha yüksek riske sahiptir (34).

Bütün bu çalışmalar ışığında cinsiyet, yaş ve bölge gibi faktörlerin ÇH prevalansında etkili olduğu söylenebilir. ÇH hala teşhis edilmesi gereken daha fazla vaka ile bir buzdağı modelini temsil etmektedir (35).

2.1.4 Etiyopatogenez

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığa sahip kişilerde buğday, çavdar, arpa gibi tahıllarda bulunan esas olarak gluten ve diğer prolaminlere maruziyet sonrası gelişen otoimmün bir enteropatidir. Patogenezinde genetik yatkınlık, gluten ve diğer prolaminlere karşı oluşan humoral ve hücrel immünite ile çevresel etkenlerin rolü bulunmaktadır (36).



Şekil 2.1. Çölyak hastalığının patogenezinde rol oynayan faktörler (36)

2.1.4.1 Gluten

Prolamin olarak isimlendirilen proteinler (buğday gliadini, arpa hordeini, çavdar sekalini) başlıca buğday, arpa ve çavdarın içeriğinde bulunup ÇH için ana tetikleyici rol oynarlar. Başlıca buğdayın yapısında bulunan gluten, alkolde çözünen gliadin ve alkolde çözünmeyen glutenin kısımlarından oluşan kompleks bir yapıdır. Bu yapı buğdaya su emilimi, viskozite, elastikiyet gibi özellikler sağlayarak unlu mamüllerin yapımında sık tercih edilmelerine neden olur (37). Günden güne buğdaydaki gliadinin tek prolamin olmadığı anlaşılrsa da günümüzde hâlâ ÇH'yi tetikleyen prolaminler için genel bir terminoloji olarak kullanılmaktadır (38).

Prolaminler, prolin ve glutamin aminoasitlerini daha fazla içermeleri nedeniyle bu adı almışlardır. İçeriklerinin prolinden zengin oluşu prolaminlere gastrik, pankreatik ve fırçamsı kenar peptidazları tarafından zor sindirilebilen bir özellik kazandırmıştır. Prolamin içeren gıdaların sindiriminden sonra uzun peptit zincirleri sindirilmeden kalmaktadır (39). Barsak lümeninde sindirilmeden kalan gliadin tamamen toksik etkiye sahiptir. Otuz üç aminoasitten oluşan ve α -gliadin fraksiyonu olarak adlandırılan bu molekülün genetik yatkınlığı olan bireylerde inflamatuvar cevabı başlatan molekül olduğu gösterilmiştir. Gluten, bağırsak geçirgenliği herhangi bir sebeple arttığında bağırsak epitelinden geçerek lamina propriaya ulaşır ve burada antijen sunucu hücrelerle etkileşime girerek inflamatuvar süreci harekete geçirir (40).

Yulaf içerisinde bulunan avenin proteini ise yapısal olarak buğday, çavdar ve arpadaki prolamine benzerlik göstermektedir; ancak daha düşük düzeydeki prolin içeriği sayesinde sindirimi daha kolay gerçekleşir (41). Literatür taramalarında yulaf tüketiminin ÇH'yi tetiklemediği ve glutensiz diyet içeriğinde bulunabileceği yönünde kanıtlar olsa da üretim ve işleme aşamalarındaki kontaminasyon riski nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (42).

2.1.4.2 Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığı gelişiminde genetik faktörlerin yanında çevresel etmenler de önemli bir yer tutmaktadır. Diyetlerinde gluten bulunmayan toplumlarda hastalık görülmez. Glutenin diyetin önemli bir kısmını oluşturduğu toplumlarda hastalığın görülme sıklığı artar. En önemli çevresel faktör patolojiden sorumlu tutulması nedeniyle glutendir (43).

Glutene maruziyet haricinde, geçirilen gastrointestinal enfeksiyonlar, intestinal mikrobiyota, stres düzeyi gibi etkenlerin de patogeneze rol aldığı düşünülmektedir. Çalışmalarda rotavirus enfeksiyonunun ÇH patogenezinde risk oluşturduğu gösterilmiştir. Bu ilişki VP-7 denilen rotavirus nötralizan proteiniyle doku transglutaminaz arasındaki yapısal benzerlikle açıklanmıştır (44). Buna ek olarak erken çocukluk döneminde rotavirus aşısı yapılmasının genetik yatkınlığı olan bireylerde ÇH otoantikorlarının gelişimini azalttığı gösterilmiştir (45).

Birtakım ilaçlar gluten sensitivitesinde artışa neden olabilir. İnterferon-alfa tedavisinin ÇH'ye yatkın olan kişilerde hastalığı aktif hale getirebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle tedavi öncesi tarama yapılması önerilmiştir (46).

Anne sütü ile beslenme faydalı etkileri nedeniyle önerilmekle birlikte anne sütünün hastalıktan koruyucu olup olmaması açısından kanıtlanmış veri bulunmamaktadır. Geçmişteki çalışmalarda anne sütüyle beslenme sırasında glutenin diyetle eklenmesinin ÇH riskini azalttığı gösterilmişken, son zamanlarda yapılan çalışmalarda genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten ile karşılaşma yaşının ÇH üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır (47).

Tüm bu çalışmalar birlikte ele alındığında, ÇH ile ilişkili birçok çevresel faktör saptanmıştır. Yine de bu faktörlerin ne ölçüde risk ortaya çıkardığı halen kesinlik kazanmamıştır, bu nedenle daha fazla araştırma gerekmektedir (38).

2.1.4.3 Genetik Faktörler

Çölyak hastalığı hem çevresel ve hem de genetik etkiler altında ortaya çıkması nedeniyle multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanır. ÇH'nin ailesel geçiş gösterdiğinin farkedilmesi araştırmacıları genetik çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. ÇH'nin 1. derece yakınlarında prevalans %10, monozigotik ikizlerin her ikisinde de görülme ihtimali %70, dizigotik ikizlerde ise %11 olarak saptanmıştır (48).

HLA DQ2 ve HLA DQ8 ÇH'ye spesifik en iyi tanımlanmış genetik risk faktörleridir. Bu genler kromozom 6'nın p21 bölgesinde bulunur ve peptitlere bağlanan glikoproteinleri kodlar (49). HLA-DQ2 heterodimeri HLA-DQA1*05 ile kodlanan α zinciri ve HLA-DQB1*02 ile kodlanan β zincirinden oluşur. HLA-DQ8 heterodimeri ise HLA-DQA1*03 ile kodlanan α zinciri ve HLA-DQB1*0302 ile kodlanan β zincirinden oluşur (41). HLA-DQ2 ÇH'nin %90'ından fazlasında görülürken toplumun %30'unda, HLA-DQ8 ise ÇH'nin %5-10'unda görülürken toplumun %10'unda görülür (50).

HLA DQ2'nin bir varyantı olan ve DQB1*02 ile DQA1*05 allellerinden oluşan HLA-DQ2.5 ÇH'nin %90'ında bulunur. Kalan hastaların çoğunluğu HLA DQ8 taşıırken, diğer kısım ise DQ2.2 ya da DQ7.5 varyantlarını taşır. Buna göre, HLA-DQ2.5 için homozigot olan bireyler hastalık açısından en yüksek riske sahiptir (51).

Çölyak hastalığının gelişiminde HLA alleli en önemli ve dominant gen olmasına rağmen genetik yatkınlığın yaklaşık %40'ından sorumludur. Bu durum ÇH'nin genetik temelinde HLA dışı farklı genlerin de rol aldığını düşündürmektedir. Bu nedenle son zamanlarda non-HLA genler üzerinde çalışmalar hız kazanmaya başlamış ve 42 non-HLA gen bölgesi ÇH ile ilişkilendirilmiştir. ÇH ile ilgili tek nükleotit polimorfizmler (TNP) gen bölgesi tanımı ortaya konulmuştur (52, 53).

2.1.4.4 İmmunolojik Faktörler

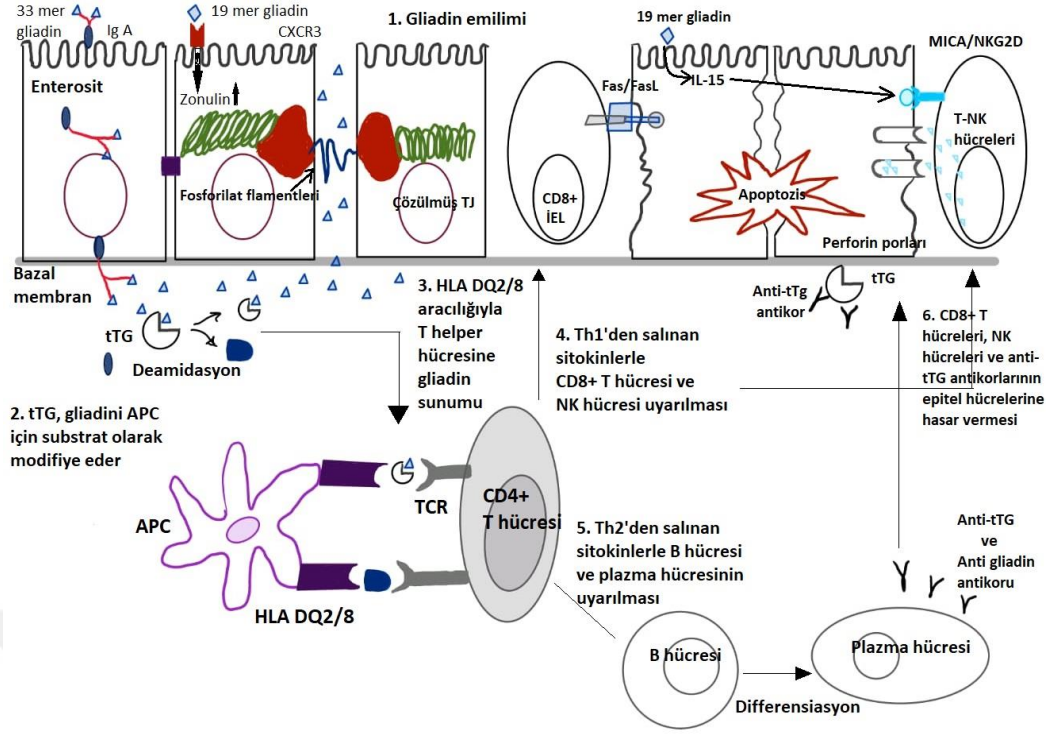
Çölyak hastalığının patogeneğinde hem humoral hem de hücrel bağışıklık sistemi görev almaktadır. Doku transglutaminaz (dTG) kalsiyum bağımlı bir enzimdir ve ÇH patogeneğinde çok önemli bir rol oynar (54). Buğday prolamini olan gliadin ise immunopatogeneze esas sorumlu kısımdır.

Normal fizyolojik şartlarda, intestinal epitel gliadin gibi makromoleküllere geçirgenlik göstermez. Genetik yatkınlığı olan kişilerde enterositler arasındaki sıkı bağlantılar (tight junction) gliadinin intestinal hücrelerle etkileşime girmesiyle zayıflar. Zonulin adlı protein sıkı bağlantıların mikroskeletini kontrol eder. Bu proteinin sayıca artışı sıkı bağlantıların gevşemesine ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açar (55). Zonulin artışına bağlı intestinal bariyer zayıflar ve ilk yarık oluşur sonrasında gliadin bağırsak epitel hücrelerini aşarak lamina propriaya ulaşır. Gliadin burada dTG ile deamidasyona uğrar. Deamidasyon işlemi , antijen sunucu hücrelerin üzerinde bulunan HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerine bağlanmayı kolay hale getirir ve bu işlem gliadinin immünojenitesini artırır (56). Antijen sunucu hücreler (APC) toksik deamide peptidi CD4+T lenfositlere sunar. CD4+ T lenfositler aktive olmuş toksik glutene karşı yüksek miktarda proinflamatuvar sitokin üretir. Th1 üzerinden matrix metalloproteinazlarının fibroblast salgılamasını destekleyen TNF- α , IFN- γ , IL-2 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılanır ve epitel hücre apoptozisine yol açar. Sonuçta, ÇH’de gözlenen villus atrofi ve kript hiperplazisi gibi hücre hasarları meydana gelir (57, 58).

Bununla birlikte Th2 hücreleri, anti-gliadin (AGA) ve anti-doku transglutaminaz (anti-dTG) antikorları üreten plazma hücrelerine farklılaşan B lenfositlerin aktivasyonunu ve klonal genişlemesini sağlar. Oluşan antikorlar enterositin iskelet yapısını bozarak epitelyal hasar meydana getirir (41, 58).

Ondokuz aminoasitlik diğer toksik gliadin peptitleri, Th1 ile Fas/Fas ligand sistemi ve IL-15’i indükler ve doğal immün yanıt oluşturur. IL-15 güçlü bir sitotoksik aktivitenin yanında tight junctionlarda permeabiliteyi artırır. İntraepitelyal lenfositler (İEL) üzerinde de etki göstererek homodimerik NK aktive edici reseptör NKG2D gibi sinyal yolları ile enterositlerin apoptozisine neden olur (30).

İntraepitelyal doğal immünite ve lamina propriadaki adaptif immünite birlikte yanıt verdiğinde ÇH için tam bir patolojik lezyon oluşur. Plazma hücreleri antigliadin ve anti-dTG salgılayarak, NK hücreleri ve CD8 T lenfositler ortaklaşa mukozal epitelyal hasarı oluştururlar (39).



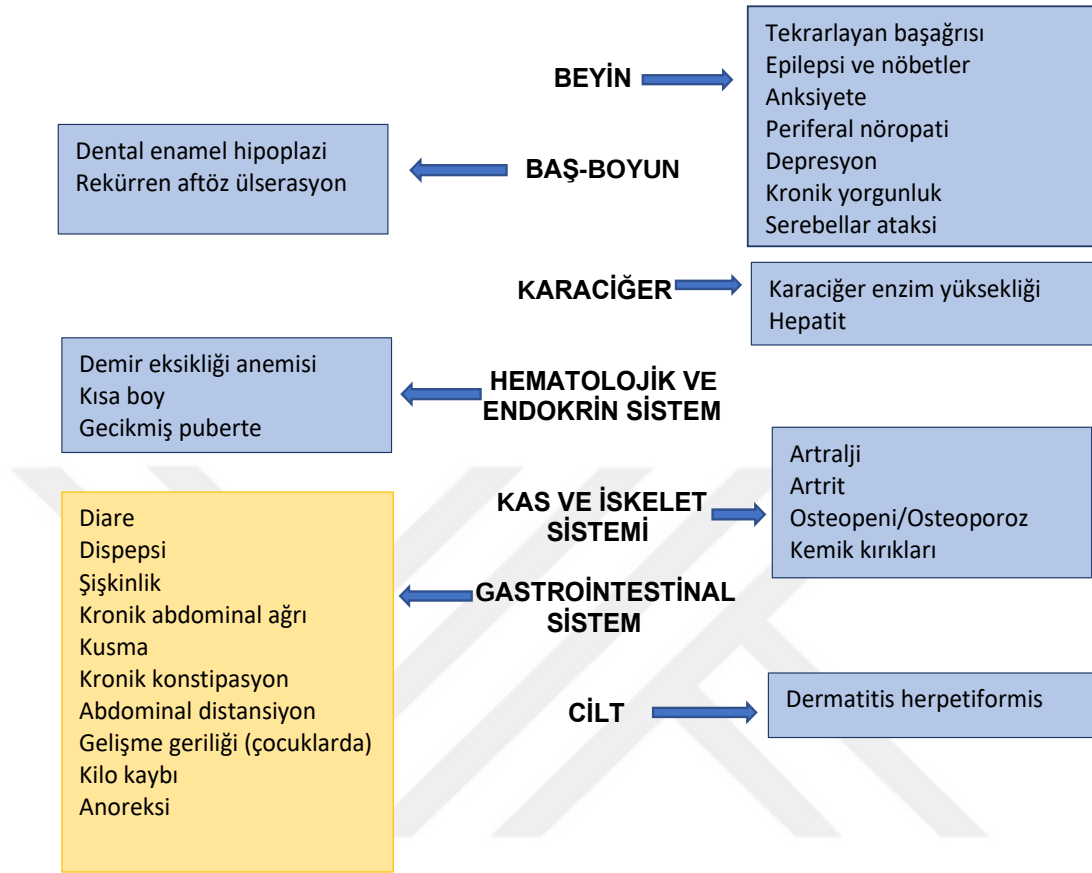
Şekil 2.2. Çölyak hastalığında mukozal hasar mekanizmaları ve immünopatogenez (30)

APC: Antijen sunucu hücre, CXCR3: CXC kemokin reseptörü, İEL: intraepitelyal lenfosit, NK: doğal öldürücü hücre, TCR: T hücre reseptörü, tTG: doku transglutaminaz

2.1.5 Klinik Bulgular

Çölyak hastalığı, çoğunlukla diyetle gluten ihtiva eden gıdaların girmeye başladığı hayatın ilk yıllarında (yaklaşık 2 yaş) ortaya çıkabileceği gibi erişkin dönemde ve nadir olarak ileri yaşta da ortaya çıkabilir. Klinik bulgular yaş, hastalık süresi, yaygınlık durumu ve extraintestinal bulguların bulunup bulunmamasına göre büyük değişiklikler gösterir (59).

Hastalar diyare, karın ağrısı ve şişkinlik gibi klasik bulgularla gelebildiği gibi extraintestinal bulgularla da gelebilirler. Bunun yanısıra farklı nedenlere bağlı tetkik edilirken asemptomatik olup ÇH teşhisi konulan hastalar da bulunmaktadır (60). Eski dönemlerde klasik bulgular daha sık görülmekte iken son dönemde yapılan çalışmalarda, extraintestinal bulgularla hekime müracaat eden hasta popülasyonunda farkedilir bir artış olduğu saptanmıştır (61).



Şekil 2.3. Çölyak hastalığının klinik belirtileri (38)

2.1.5.1 Gastrointestinal Semptom ve Bulgular

Glutenin diyetle dahil edilmesinden sonra 6 ila 24 aylıkken ortaya çıkan ÇH, çocuklarda kronik ishal, iştahsızlık, karında şişkinlik- ağrı ve büyüme geriliği veya kilo kaybı ile prezente olur; bazılarında kusma da olabilir. Teşhisin gecikmesi halinde çocuklar ciddi yetersiz beslenme belirtileri gösterebilir. Nadiren ciddi şekilde etkilenmiş bebeklerde, şiddetli sulu ishal, belirgin karın şişkinliği, dehidratasyon, hipotansiyon ve letarji ile karakterize çölyak krizi ile ortaya çıkar ve sıklıkla şiddetli hipokalemi dahil olmak üzere derin elektrolit anormallikleri ile birlikte görülür (62).

İleri yaşta çocuklarda ve erişkinlerde gastrointestinal semptomlar benzer olmakla birlikte genellikle daha az dramatiktir. Malabsorbsiyon ile birlikte seyreden kronik ishal, yağlı dışkılama, karında şişkinlik ve kilo kaybı klasik

başvuru şeklidir. İshal artık daha nadir görülmekte ve çok sayıda hasta vücut kitle indeksine göre obezite grubundayken tanı almaktadır (63, 64).

Diğer gastrointestinal semptomlar; atrofik glossit , gastroözofageal reflü ve eozinofilik özofajit , , rekürren pankreatit, transaminaz yüksekliği, otoimmün hepatit ve inflamatuvar barsak hastalıklarını içerir (65).

2.1.5.2 Ekstraintestinal Semptom ve Bulgular

Anemi, ÇH'de görülen hematolojik bozuklukların en yaygın nedenidir. Hem çocuklarda hem de erişkinlerde sıklıkla görülür. ÇH anemisi ön planda demir olmak üzere folat ve vitamin B12 gibi mikro besinlerin emilim bozukluğundan kaynaklanır. Anemi prevalansı, farklı raporlara göre büyük ölçüde değişir ve yeni tanı konmuş ÇH olan hastaların %12 ila %69'unda bulunmuştur. ÇH ile ilişkili demir eksikliği anemisi (DEA) tedavisi öncelikle glutensiz diyet ve depo demiri dolana kadar demir takviyesidir (66).

Tablo 2.1. Çölyak hastalığının extraintestinal bulguları (65)

Kas ve iskelet sistemi belirtileri Boy kısalığı, Rikets Diş mine tabakası bozuklukları Osteopeni/ osteoporoz Artrit ve Artralji, Miyopati	Hematolojik belirtiler Anemi (demir/folat/vitamin B12 eksikliği) Lökopeni Trombositopeni / trombositoz Vitamin K eksikliği
Mukoza-deri belirtileri Dermatitis Herpetiformis Tekrarlayan aftöz stomatit Vaskulit	Endokrin sistem belirtileri Puberte tarda, amenore Tekrarlayan düşükler ve/ veya infertilite
Diğer Belirtiler Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit İntestinal lenfoma	Nöro-psikiyatrik belirtiler Epilepsi, periferik nöropati, serebellar ataksi Anksiyete, depresyon, demans

Dermatitis herpetiformis (DH) ÇH'nin kutanöz varyantı olarak kabul görmektedir. DH genellikle dirseklerin ekstansör bölgelerinde simetrik, kaşıntılı, papüloveziküler lezyonlarla karakterize, dizlerde, kalçada, sırtta, gövdede, yüzde ve nadiren ağız içinde de görülebilen lezyonlardır (67). Dermal papillada granüler tarzda IgA birikimleri ile karakterize olur. ÇH gibi DH'de de dTG'nin kandaki

seviyesi artmıştır ve bu durum iki hastalığın da patogenetik açıdan benzerliğini ortaya koymaktadır (25). Ek olarak DH tanısı alan hastaların birçoğunda, gastrointestinal semptomlar bulunmasa bile, bağırsak mukozasında ÇH ile uyumlu bulunan değişiklikler saptanmıştır. Tedavisinde dapson ve glutensiz diyet önerilmektedir (68).

Metabolik kemik hastalıkları, ÇH'li bireylerde sık olarak karşılaşılr. 77 ÇH tanılı hasta ve 157 kontrol grubu alınarak yapılan bir çalışmada iki grup arasında kemik mineral dansitesi (KMD), osteopeni ve osteoporoz prevalansı karşılaştırılmıştır. ÇH'li hasta grubunda lomber vertebra ve femur boynu KMD ölçümlerinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (69). Bu hastalarda osteoporoz görülmesinin nedeni bağırsaklardan kalsiyum ve D vitamini emilimindeki yetersizlik ve negatif kalsiyum dengesine karşılık artmış parathormon (PTH) yanıtıdır (70). Kesin prevalansı bilinmemekle birlikte D vitamini eksikliğine bağlı osteomalaziler de görülmüştür (71). Erişkinlerde glutensiz diyet sonrasında aksiyel iskelet dansitesinde düzelme gözlenmiş olmasına rağmen, apendiküler iskelette kemik dansite kaybı devam edebilir (72). ÇH'de kırık riskinde hafif artış görülmektedir. Toplum tabanlı bir çalışmada 4.732 ÇH tanılı hastada kırık riskinin 1.3 kat arttığı gösterilmiştir (73). Kemik dansitesinin azalmasına sebep olan diğer faktörler arasında amenore ve hipogonadizm de bulunmaktadır (74).

Erişkinlerde, nörolojik komplikasyonlar hastaların %10 kadarında görülür. ÇH'de görülebilen nörolojik durumlar arasında; gluten ataksisi (GA), periferik nöropati, epilepsi ve migren sayılabilir (75).

Gluten ataksisi olarak da adlandırılan serebellar ataksi, ÇH'de en sık bildirilen nörolojik bozukluktur. GA, tüm ataksiler arasında %15'lik bir prevalansa ve tüm idiyopatik sporadik ataksiler arasında %40'lık prevalansa sahiptir. Genellikle yürüme ve alt ekstremitate ataksisi ile kendini gösterir. Sinsi başlangıçlıdır ve ortalama başlangıç yaşı 53'tür. Hastaların %40 kadarında duodenal biyopside enteropati kanıtı vardır (76).

Periferik nöropati, ÇH'de bildirilen en yaygın ikinci nörolojik belirtidir. Prevalansı %2 ile %23 arasında değişmekte olup, kadınlarda ve yaşlı hastalarda daha yüksek oranlardadır. Hastaların çoğunda distal duyu kaybı ile birlikte el- ayakta yanma, karıncalanma ve uyuşma görülür (77).

Çölyak hastalığı ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki bilinmektedir, ancak net olarak aydınlatılamamıştır. Depresyon, anksiyete, dikkat

eksikliği/hiperaktivite bozukluğu ÇH’de en sık görülen nöropsikiyatrik belirtilerdir (78). Smith ve ark. yaptığı bir metaanalizde depresif bozukluğun erişkin ÇH denekler arasında daha yaygın ve daha şiddetli olduğu gözlemlendi (79). Güncel bir sistematik derlemeye göre, bu hastalarda depresyon gelişme riskinin daha yüksek olduğu gözlenmiş ve ortalama prevalans %5 olarak hesaplanmıştır (78).

Karaciğer hastalığı, ÇH’de en sık görülen ekstraintestinal tutulumlardan biri olarak kabul görmüştür. ÇH’deki hepatik bulgular, asemptomatik serum aminotransferazlarının yükselmesinden ciddi karaciğer yetmezliğine kadar değişmektedir (80). ÇH olan çocuklarda yapılan araştırmalar, özellikle hastalığın klasik semptomlarıyla başvuran hastalarda, tanı anında aminotransferaz yüksekliklerinin de yaygın olduğunu (%15- %35) göstermektedir (81, 82). Benzer şekilde, ÇH olan yetişkin hastaların %42’ sinde serum alanin aminotransferaz (ALT) veya aspartat aminotransferazda (AST) hafif yükselmeler görülmüştür (83). Tersine, kronik aminotransferaz yüksekliği olan hastaların yüzde 5 ila 10’unda ÇH bulunur (84).

Hastalarda görülen transaminaz yüksekliğinden hasarlanmış bağırsak epitelinin geçen toksik maddeler, malnutrisyon ve immün mekanizmalar sorumlu tutulmuştur. Son yıllarda en çok kabul gören teori artan bağırsak geçirgenliği kavramıdır. Bu teoriye göre, hastalıklı ince bağırsağın artan geçirgenliği, çok büyük miktarda toksin ve antijenin portal dolaşım yoluyla karaciğere erişmesine izin verir. Ek olarak ÇH akut hepatit, primer biliyer kolanjit, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit ve son dönem karaciğer yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (80).

Bu nedenle, erken teşhis ve tedavi ciddi karaciğer hastalıklarına ilerlemeyi önleyebileceğinden, etiyojisi bilinmeyen hepatitli tüm hastalarda ÇH dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır (85).

Yapılan çalışmalar ÇH olan hastalarda artmış pankreatit (hem akut hem de kronik) riskini tanımlamıştır. İlişkinin gücünü ve altında yatan potansiyel mekanizmaları kesinleştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (86, 87).

Çölyak hastalığı; Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), ince bağırsak adenokarsinomu, özofagus-orofarinks squamöz hücreli karsinom için risk oluşturmaktadır. Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma (EATL) ÇH’de görülen lenfomalar içinde baskın olan tiptir. ÇH’de niçin malignite geliştiğini tam olarak

anlamak ve glutensiz diyetin malignite riskini azaltıp azaltamayacağını gösterebilmek için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır (88, 89).

2.1.6 Klinik Sınıflandırma

Hem otoimmün hem de multisistemik hastalık özelliklerini taşıması nedeniyle ÇH çok geniş bir klinik spektruma sahiptir (90). Önceki dönemlerde klasik bulgular daha sık görülmekle birlikte son dönemdeki çalışmalar, subklinik ve non-klasik bulgularla başvuran hasta sayısında farkedilir bir artış olduğu gözlenmiştir (91).

Daha nadir bulgu veren hastalara teşhis konulabilmesi için önceden kullanılan klinik tablo isimlendirmelerinin yetersiz kaldığı ve anlam karmaşası oluşturduğu düşünülmüştür. Bundan dolayı kullanılan terminolojinin ÇH'nin tüm klinik spektrumunu karşılayacak şekilde revize edilmesine ihtiyaç duyulmuştur. 2011'de Oslo merkezli toplantıda ÇH'nin farklı klinik tabloları tanımlanmıştır (1).

2.1.6.1 Klasik Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığının klasik tanımı üç özelliği içerir; 1) İlk olarak ishal, steatore, kilo kaybı, gelişme geriliği veya diğer besin ve vitamin eksikliğine bağlı malabsorpsiyon belirtileri 2) İnce barsak biyopsisinde karakteristik histolojik değişikliklerin varlığı 3) Gluten içeren gıdaların kesilmesiyle mukozal hasar ve semptomların, genellikle birkaç hafta ya da ay içinde gerilemesidir (92, 93).

Çocuklarda klasik formun başlangıcı genellikle 6- 18 aylıkken meydana gelir. Genellikle semptomlar anne sütü kesilip diyetle buğday ve diğer tahılları içeren gıdalar verildiğinde ortaya çıkma eğilimindedir. Semptomlar büyüme bozukluğu, ishal, kusma, abdominal distansiyon, kas kaybı, hipotoni, iştahsızlık ve sinirliliktir. İshal hâlâ en sık gözlenen bulgudur, akut veya sinsi başlangıç gösterebilir. Dışkı genellikle açık renkli ya da kötü kokulu ve cıvık şekillidir (93).

Yetişkin ÇH vakalarının yaklaşık %50'sinde ishal, gaz ve müphem abdominal huzursuzluk gibi gastrointestinal semptomlar vardır. ÇH hastalarının %80'ini etkileyen diyare, akut başlangıçlı olabilir, ancak daha sıklıkla kronik bir seyir gösterir. Buna karşılık, steatore çok yaygın değildir ve sadece şiddetli ince bağırsak hastalığında bulunur. Gastrointestinal semptomlar spesifik olmayabilir ve hastalara sıklıkla irritabl barsak sendromu (İBS) ile yanlış teşhis konur. Bu nedenle İBS tanısı alan tüm hastalarda ÇH dışlanmalıdır (80).

2.1.6.2 Non-klasik / Gastrointestinal Sistem Dışı Bulgularla Seyreden Çölyak Hastalığı

Gastrointestinal semptomların hiç olmadığı ya da silik olarak gözlemlendiği, extraintestinal semptomların klinik tabloya hâkim olduğu durumu tanımlar. Bu grupta serolojik testler pozitif ve biyopsi örneğinde hastalığa ait klasik bulgular görülür (92, 93). Geçmişte nadir olduğu düşünülerek "atipik" ÇH denilmekteydi ancak, ÇH için serolojik taramanın ortaya çıkması, bu semptom profiline sahip hastaların önemli bir bölümünü açığa çıkarmıştır. Klasik olmayan ÇH, klasik ÇH'den daha yaygındır.

Klasik olmayan ÇH genellikle ileri yaş çocukluk veya erişkin dönemde ortaya çıkar. Klasik olmayan ÇH olan çocuklar açıklanamayan boy kısalığı, nörolojik semptomlar ve gecikmiş ergenlik ile başvurabilirler.

Demir eksikliği anemisi, klasik olmayan ÇH'de sık görülmesinin yanında tek bulgusu da olabilir.

Dermatitis herpetiformis, en sık ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde görülen yoğun kaşıntılı, gastrointestinal olmayan yaygın bir bulgudur.

Diğer ekstraintestinal bulgular arasında osteoporoz/osteopeni, diş minesi hipoplazisi, kısırlık ve/veya tekrarlayan fetal kayıp, vitamin eksiklikleri, anormal karaciğer fonksiyon testleri, psikiyatrik sendromlar ve periferik nöropati, ataksi, nöbetler, migren, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu sayılabilir (1).

2.1.6.3 Subklinik veya Asemptomatik Çölyak Hastalığı

Bu grupta ÇH'ye spesifik antikor ve biyopsi bulguları pozitif olarak saptanır. Hastalığı akla getirecek yeterli klinik semptom mevcut değildir. Bu nedenle hastalar risk gruplarının taranması ile tespit edilir. ÇH tanılı bireylerin 1. derece yakınlarına ve Tip 1 DM, Down sendromu, otoimmün tiroidit, Turner sendromu, Williams sendromu, selektif IgA eksikliği, otoimmün karaciğer hastalığı gibi hastalığa sahip kişiler risk grubunu oluşturur (94).

"Sessiz ÇH" terminolojisinin hatalı bir isimlendirme olduğu düşünülmektedir çünkü, diyetten gluten çıkartıldıktan sonra hastalar daha önce anormal olarak görmedikleri subklinik semptomları farketmektedir. Malignite ihtimali, vitamin-mineral eksikliklerinin giderilmesi, ÇH'li annelerde düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin saptanabilmesi nedeniyle bu gruptaki hastaların tanısı potansiyel olarak önem taşır (95).

2.1.6.4 Potansiyel Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı ile uyumlu serolojiye sahip olan ve ÇH ilişkili HLA allellerini taşıyan ancak biyopsi örneklerinde ÇH düşündürecek bulgu saptanmayan ya da sadece intraepitelyal lenfositler gibi hafif bulgular gözlenen hastalar bu gruba oluşturmaktadır. Sessiz ÇH grubunda olduğu gibi bu gruptaki hastalar da rutin taramalar ya da yüksek riskli grupların taranması sırasında saptanırlar (55). Risk faktörlerine sahip hastaların potansiyel ÇH'den aktif ÇH'ye ilerlemesiyle ilgili çalışmalarda, bu hasta grubunun büyük kısmında çocukluk çağında aktif ÇH'ye geçişin olmadığı raporlanmıştır (95).

Oslo'da 2011 yılında yapılan toplantıda biyopsi örnekleri normal ve pozitif serolojiye sahip ÇH gelişme ihtimali yüksek olan bireylerde potansiyel ÇH tanımlanmasının kullanılması önerilmektedir. Bu tanımlamadaki problemin ise endoskopi esnasında hem biyopsiye uygun olmayan bölgeden az sayıda örnek alınması hem de tutulum göstermeyen bölgeden örnek alınmasının patoloji sonuçlarında yanlıya sebep olabileceği unutulmamalıdır (1).

Latent ÇH ise yaşamlarının bir kısmında klinik, serolojik ve patolojik olarak ÇH tanı kriterlerini karşılayıp sonrasında günden güne glutensiz diyetle uyulması ile klinik ve histolojik iyileşme gözlenen ve yeniden gluten içeren gıda aldıklarında herhangi bir semptom gözlenmeyen hasta grubunu oluşturur. Bu tanımın tam aksine, diyet içeriğinde gluten bulunurken patolojik olarak normal mukozaya sahip olup zamanla ÇH geliştiği gözlenen hastalar için de kullanıldığı bilinmektedir (96).

Potansiyel ÇH ve gizli ÇH terimlerinin sıklıkla birbirinin yerine kullanıldığını ve bu durumun da kafa karışıklığına yol açtığını göz önünde bulundurarak, gizli ÇH kullanımını önerilmemektedir (1).

2.1.6.5 Refrakter Çölyak Hastalığı

Refrakter ÇH (RÇH); glutensiz diyetle 12 aydan daha fazla uyulmasına rağmen malabsorbsiyon ve patolojik bulguların birlikte devam etmesi veya rekürrens göstermesi olarak tanımlanır. İnsidansı %0.04-1.5'dir. Vakalar genellikle 50 yaşın üzerindedir, ancak genç hastalarda da gösterilmiştir.

İntraepitelyal lenfositlerin immun fenotiplemesine göre iki gruba ayrılır. Normal fenotipe sahip lenfositler Tip 1 grubunu oluşturur. Semptom ve mukozal lezyonların hafif olarak gözlemlendiği gruptur. Premalign intraepitelyal lenfositlerin bulunduğu grup ise Tip 2'dir. Tip 2 RÇH, EATL'ye dönüşüm riskinin yüksek

olması nedeniyle prelenfoma veya düşük dereceli lenfoma olarak kabul edilebilir. RÇH'nin prognozu Tip 1'de 5 yıllık sağkalım oranları %80-96 ile iyi prognoz sergilemektedir. Bu hasta kategorisinde lenfoma gelişiminin izlenmediğine dikkat edilmelidir. Tip 2 ise 5 yıllık sağkalım %44 ve %58 ile kötü prognoz ile ilişkilidir.

Yüksek dozlarda kortikosteroid (KS) RÇH tedavisinde kullanılır. Hastalarda klinik bulguların gerilemesinin ardından doz kademeli olarak azaltılır ve minimum düzeyde tutulur. Eğer hastada yüksek KS ihtiyacı devam ediyorsa tedaviye azatiopürin veya 6 merkaptopürin eklenebilir. Bu tedavilere de yanıtızlık mevcut ise immünsüpresif tedavi ya da kemoterapi düşünülebilir (68).

2.1.7 Tarama

Çölyak hastalığının taraması için semptom, anormal laboratuvar değerleri ya da birliktelik gösterebileceği hastalıklardan hangilerinin araştırılması gerektiği konusunda ortak bir görüş yoktur. Farklı yakınmalar ile farklı klinik dallara başvuru nedeniyle tanı konulmasında 10 yıldan fazla gecikme olduğu bildirilmiştir. 2015 yılında, İngiltere'deki "National Institute for Health and Care Excellence (NICE)" tarafından ÇH için rehberler revize edilmiş, hastalıktan şüphe edilmesi gereken risk faktörleri ve semptomlara ait çizelgeler (tablo 2.2) oluşturulmuştur (97).

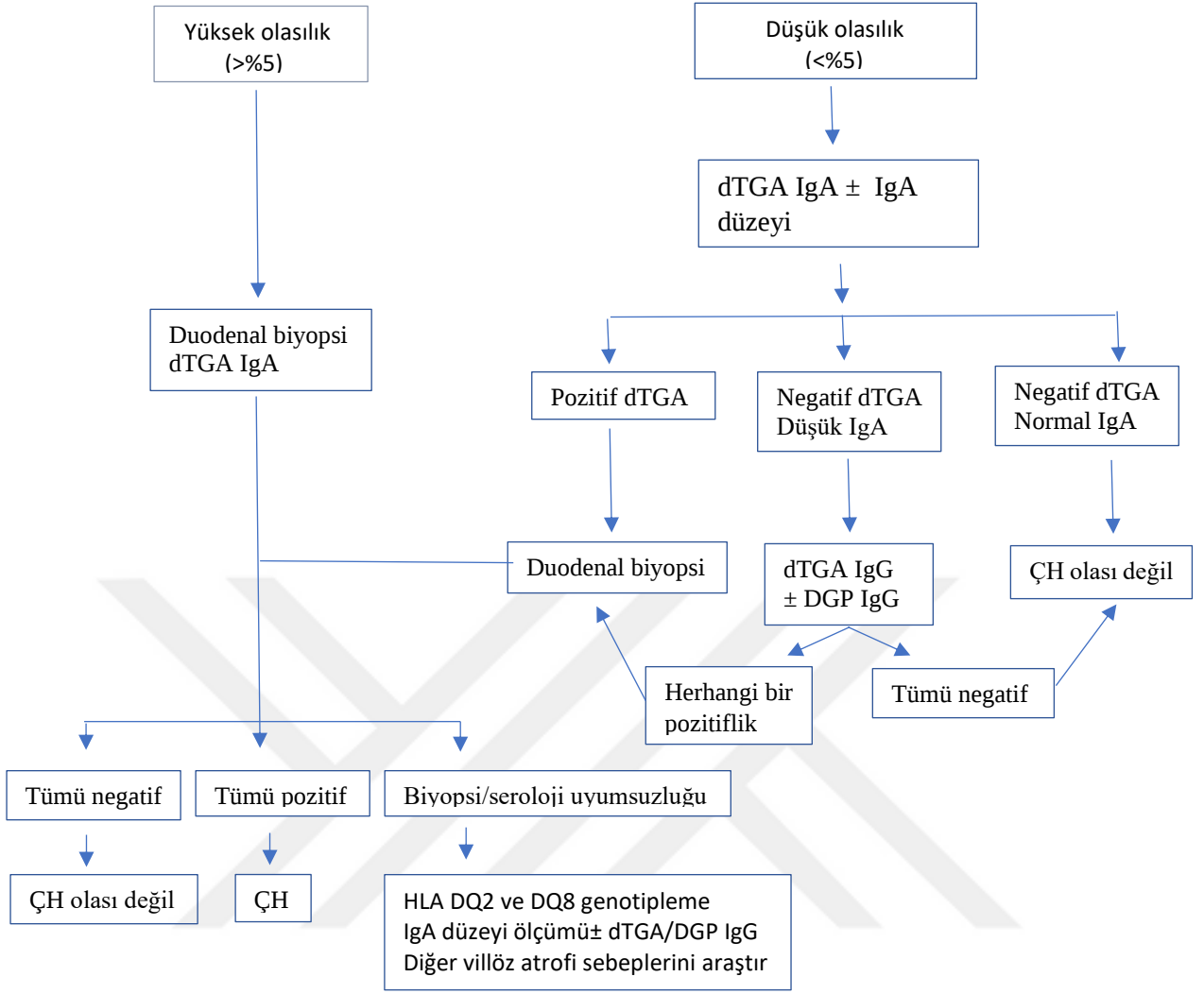
Tablo 2.2. Çölyak hastalığının tetkik edilmesi gereken endikasyonlar

Mutlak çölyak testi yapılması gerekenler	Test düşünülmesi gereken rölatif nedenler
Dirençli açıklanamayan abdominal ve gastrointestinal semptomlar	Metabolik kemik hastalığı (kemik mineral dansitesinin azalması veya osteomalazi)
Gelişim bozuklukları	Açıklanamayan nörolojik semptomlar (periferik nöropati veya ataksi)
Uzun süredir olan yorgunluk	Açıklanamayan infertilite veya rekürren düşük
Beklenmeyen kilo kaybı	Açıklanamayan persistan karaciğer enzim yüksekliği
Şiddetli ve persistan ağız ülserleri	Dental enamel defektleri
Açıklanamayan demir, vitamin B12 ve folat eksikliği	Down sendromu
Tip 1 Diabetes Mellitus	Turner sendromu
Otoimmün tiroid hastalığı	
İrritabl barsak sendromu	
Birinci derece akrabalarda çölyak hastalığı	

Buna rağmen yapılan çalışmalardaki yetersiz kanıtlar nedeniyle toplumdaki tüm bireylerin taranması da önerilmemektedir (98).

2.1.8 Tanı

2012 yılından itibaren gastrointestinal kuruluşlar tarafından ÇH teşhisine yönelik dört kılavuz yayınlanmıştır. Tüm kılavuzlarda tanı için biyopsi ve serolojik testlerin birlikte kullanılması gerektiği belirtilmiştir. ACG 2013 ÇH klinik kılavuzuna göre, ÇH tanısı için hem ince bağırsak biyopsisi hem de serolojik testlerin (dTG veya DGP) kombinasyonu önerilir. Bu kılavuzda ayrıca, 2 yaşından küçük çocuklarda dTG'nin düşük duyarlılığı nedeniyle DGP IgG testi yapılması önerilmektedir (99). ESPGHAN tarafından 2012'de yayınlanan konsensüs kılavuzunda ise, seçilmiş pediatrik hastalarda ÇH teşhisi için non-invaziv bir algoritma önerilmiştir. ESPGHAN algoritmasına göre, ÇH ile uyumlu semptomları olan pediatrik hastalarda, dTG titresi normalin üst sınırının >10 kat üzerindeyse EMA pozitifliği de gösterilerek biyopsi alınmadan tanı konulabileceği belirtilmiştir (100). Yetişkinlerde ÇH tanısı için İngiliz Gastroenteroloji Derneği (BSG) önerileri, tanıda ilk adım olarak dTG, EMA veya DGP gibi serolojik testlerin yapılması gerektiğini, ardından ince bağırsak biyopsisinin ÇH tanısı için kesin bir test olduğunu öne sürmektedir. Bu kılavuz, duodenal biyopsinin şu anda tek başına serolojik testlerle değiştirilemeyeceğini öne sürmektedir (101). Dünya Gastroenteroloji Derneği'nin (WGO) erişkin ÇH hastaları için son kılavuzları, teşhis ve biyopsi için anti-dTG ve/veya anti-EMA veya anti-DGP dahil olmak üzere serolojik testleri önermektedir (102). Kılavuzlar ACG ve BSG'nin ÇH tanısını doğrulamak için bağırsak biyopsisini zorunlu kılması, ESPGHAN ve WGO'nun ise belirli durumlarda biyopsi olmadan da ÇH tanısına izin vermesi dışında büyük ölçüde örtüşmektedir (23). 2013 yılında ACG kılavuzuna göre ÇH tanı algoritması şekil 2.4'te gösterilmiştir (98).



Şekil 2.4. Çölyak hastalığı tanısal test algoritması (98)

DPG: Deamine gliadin peptit, HLA: İnsan lökosit antijeni, Ig:İmmunglobulin, dTGA: Doku transglutaminaz antikoru

Çölyak hastalığına yönelik ilk basamak testler serolojik tanı testleridir. Tanı duodenal mukoza biyopsileri ile doğrulanır. Hem serolojik testler hem de biyopsi gluten içeren diyet almaktayken yapılmalıdır (98).

2.1.8.1 Serolojik Testler

Çölyak hastalığı için yapılan serolojik testler hedef antijenlerine göre iki gruba ayrılabilir (103):

- 1) Otoantikolar: anti-endomisyal antikor (EMA-IgA) ve anti-doku transglutaminaz antikoları (dTG) (dTG-IgA, dTG-IgG)

- 2) Gliadini hedef alan antikorlar: Antigliadin antikor (AGA-IgA, AGA-IgG) ve deamide gliadin peptit (DGP-IgA, DGP-IgG).

Anti-Doku Transglutaminaz (dTG):

Dieterich tarafından 1997 yılında tanımlanmıştır (25). dTG'nin EMA hedefi olduğunun keşfi, ÇH için modern serolojik testlerin geliştirilmesinde kilit rol oynamıştır.

Çölyak hastalığının teşhisi için dTG-IgA'nın ilk basamak test olarak kullanılmasını destekleyen önemli kanıtlar vardır. Diğer tanı testlerinden ayrı olarak çalışma yönteminin Enzim-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ile yapılması daha kolay, maliyet açısından uygun ve kolaylıkla yorumlanmasını sağlamıştır (95).

Bu test, test sırasında hastanın gluten altındaki diyetle olması şartıyla, ÇH olan kişileri %95 duyarlılık ve özgüllükle tanımlar. dTG'nin titresi düşük olduğunda (normal üst sınırın <2 katı) IgA-EMA doğrulayıcı bir test olarak kullanılabilir ancak, bu hastalarda biyopsi genellikle endikedir. dTG-IgA titresi normalin üst sınırının 5 katından fazla olduğunda ise testin yanlış pozitif oranı düşüktür (104, 105) .

IgA eksikliğinin bulunduğu hastalarda IgA-dTG ve IgA-EMA yapımı olmaması nedeniyle yalancı negatif sonuçlar saptanabilmektedir. Bu nedenle, antikorların yanında total IgA düzeyi de tetkik edilmelidir. IgA eksikliğinin gözlemlendiği hastalarda IgA yerine IgG-dTG ve IgG-deamine gliadin peptid testleri tercih edilmelidir (106).

Anti-Endomisyum Antikor (EMA):

Endomisyum antikor 1983 yılında Chorzelski tarafından bulunmuştur (107). Bu test, düz kas bağ dokusunun yapısını oluşturan endomisyuma karşı gelişen IgA antikorlarını saptamak amacıyla kullanılır. EMA-IgA testi için primat özofagus veya insan umblikus numuneleri kullanılmaktadır. Serolojik testlerin içinde en değerli olan EMA, immünofloresans yöntemi ile çalışılmaktadır. Maliyet açısından pahalı, uygulanmasının güç olması ve yorumlanabilmesi için deneyimli laboratuvar teknisyenine ihtiyaç duyulması sebebiyle günlük pratikte ilk basamak test olarak tercih edilmez. EMA-IgA testinin özgüllüğü %100'e yakındır ve esas olarak doğrulama testi olarak kullanılmıştır (104).

Anti Gliadin Antikor (AGA):

Anti gliadin antikor ilk olarak 1958 yılında Berger tarafından bulunmuştur. Hastalığa karşı ilk tanımlanmış antikordur. Diğer serolojik testlerin yanında antigliadin antikor testleri (AGA-IgA ve AGA-IgG) hastalık için daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Yapılan testlerde % 15- 20 yanlış pozitiflik göstermesi nedeniyle artık kullanılması önerilmemektedir (108). Son ESPGHAN kılavuzunda AGA antikorlarından hiç söz edilmemiştir (100).

Deamide Gliadin Peptitleri (IgA ve IgG-DGP):

Deamide gliadin peptit, ikinci nesil bir AGA testidir. DGP'ler, ÇH'nin antijen sunan hücrelerinde HLA-DQ2 veya DQ8'e yüksek afinite ile bağlanır ve ÇH'li hastaların ince bağırsak mukozasında gözlenen inflamatuvar T hücre yanıtını güçlü bir şekilde uyarırlar.

Yapılan bir metaanalizde IgA-dTG antikoru için %98 ve IgA-DGP antikoru için %95 özgüllük saptanmıştır (109). Çalışılan popülasyonlara bağlı olarak, IgA anti-DGP, neredeyse IgA-dTG kadar duyarlı ve spesifik olabilir. Bununla birlikte, IgA-dTG daha iyi performans ve daha az maliyete sahiptir ve tercih edilen ilk serolojik test olmaya devam eder. IgA eksikliği olan hastalarda IgG-dTG ile beraber IgG-DGP, ÇH tanısında en iyi test olarak kabul edilir (68). DGP'ye karşı IgG ve/veya IgA antikorlarını ölçen testler, ÇH'ye özgü diğer antikorlar için negatif olan, ancak klinik semptomların özellikle ÇH şüphesi uyandıran çocuklarda, özellikle de 2 yaşından daha küçükse ek test olarak kullanılabilir (100).

Antikor testlerinin klinik performansı, gluten alımına bağlıdır. Hastalar, test uygulanmadan önce gluten alımının azaltılmasının veya durdurulmasının yanlış negatif sonuçlara yol açabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. ÇH olan kişilerin en az %80'i 6-12 ay glutensiz diyetle bağlı kaldıktan sonra serolojik testlerde negatiflik gösterir. Antikor üretimi, diyetle gluten alımına bağlıdır, bu nedenle testler, tanıdan sonra glutensiz diyetle uyumu izlemek için yardımcı olabilir (104). ÇH'de kullanılan serolojik testlerin sensitivite ve spesifiteleri tablo 1.4'te gösterilmiştir (68).

Tablo 2.3. Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri

Antijen	Antikor tipi	Duyarlılık, %	Özgüllük, %
Gliadin	IgA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomisyum	IgA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	80 (70-90)	97 (95-100)
Doku Transgultaminaz	IgA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	70 (45-95)	95 (94-100)
Deamine Gliadin Peptid	IgA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	80 (70-95)	98 (95-100)

2.1.8.2 Biyopsi ve Histolojik Değerlendirme

Son zamanlarda serolojik testlerdeki duyarlılık ve özgüllük artışıyla patoloji sonucu olmaksızın tanı algoritmalarının oluşturulmasına rağmen ÇH tanısındaki altın standart hâlâ histopatolojik incelemedir. Serolojik testleri pozitif çıkan hastalara ek olarak, kronik ishali, demir eksikliği veya kilo kaybı gibi bulguları olan hastalarda serolojik test yapıp yapılmadığına bakılmaksızın duodenal biyopsi yapılması uygundur. Biyopsi, hasta gluten içeren diyet altındayken yapılmalıdır.

Tanının biyopsi ile doğrulanması, hastalığın ömür boyu sürecektir olması ve buna bağlı olarak zahmetli ve pahalı bir diyetle ihtiyaç duyulması göz önüne alındığında çok önemlidir (13). Hastalık yamalı bir dağılıma sahip olabileceğinden ve biyopsi sırasında alınan küçük doku parçalarının villus morfolojisini değerlendirme zorluğu düşünüldüğünde tanı için en az 4-6 adet (4 adet distal duodenumdan ve 1-2 adet duodenal bulbustan) biyopsi örneği alınması önerilmektedir (104).

Michael Newton Marsh 1992 yılında ilk histopatolojik skorlamayı geliştirmiştir. İlerleyen yıllarda bu sınıflama revize edilmiş ve Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflaması (tablo 1.5) adını almıştır. Corazza ve Vilanacci ise 2005 yılında yeni bir sınıflama (tablo 1.6) ortaya koymuş olsalar da günümüzde hâlâ Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflaması en yaygın olarak kullanılandır (5).

Tablo 2.4. Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflaması 2000 (95)

Lezyon tipi	Preinfiltratif	İnfiltratif	Hiperplastik	Destrükatif		
Modifiye skor	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c
İEL/100 enterosit	<40	>40	>40	>40	>40	>40
Kript hiperplazisi	-	-	+	+	+	+
Villus atrofi	-	-	-	Hafif	Orta	Total

İEL: İnterapitelal lenfosit

Tablo 2.5. Corazza-Vilanacci sınıflaması 2005 (96)

Grade A	Atrofi yok, hiperplazi yok, yapılar normal, >25 İEL/100 enterosit
Grade B1	Villüs/kript oranı <3/1, >25 İEL/100 enterosit
Grade B2	Mukoza tamamen atrofik, >25 İEL/100 enterosit

İEL: İnterapitelal lenfosit

Alınan örnekler Modifiye Marsh sınıflamasına göre derecelendirilir. Bu sınıflamaya göre preinfiltratif evre (normal) marsh 0 , infiltratif evre (>40 İEL/ 100 enterosit) marsh 1, hiperplastik evre (marsh 1 + hiperplastik kriptler) marsh 2, destrüktif evre (marsh 2 + villöz atrofi; 3a hafif atrofi, 3b orta atrofi, 3c total atrofi) marsh 3 olarak sınıflandırılır (68). Marsh 2 ve üzerindeki sonuçlar geçici olarak ÇH ön tanısı alır ve bu hastalara glutensiz diyet önerilir. Biyopside gözlenen histolojik değişiklikler ÇH'ye karakteristiktir ancak patognomonik değildir ve ince bağırsakta eozinofilik gastroenterit, aşırı bakteriyel çoğalma, gastrointestinal lenfoma, Crohn hastalığı gibi başka durumlarda da görülebilir. Villus atrofisinin diğer nedenleri tablo 1.7'de belirtilmiştir (98). ÇH tanısı glutensiz diyetten sonra klinik ve laboratuvar olarak düzelmenin görülmesi ile kesinleştirilir (13).

Tablo 2.6. Duodenal villüs atrofisine yol açan çölyak dışı nedenler (97)

Enfeksiyonlar (Whipple hastalığı, bulaşıcı enterit, tüberküloz, HIV, helicobacter pylori, giardia) Tropikal supruue
Bakteriyel aşırı çoğalma sendromu
Yaygın değişken immün yetmezlik ile ilişkili enteropati
Otoimmün enteropati
İlaçla ilişkili enteropati (Nsaii, mikofenolat mofetil, azatiyoprin, olmesartan...)
İntestinal lenfoma
Eozinofilik enterit
Crohn hastalığı
Amiloidoz
Peptik duodenit
Malnütrisyon
İskemi
Radyasyon enterit

‘Biyopsi yapılmadan tanı’ yöntemi yakın zamanda ortaya atılmıştır. Bu yaklaşım seçilmiş hasta sınıflarına invaziv bir yöntem olan endoskopik biyopsi yapılmaksızın tanı konulmasının önünü açmıştır. Pediatrik hasta grubundan son kılavuzlara göre özellikle malabsorbsiyon bulgularıyla prezente olup ÇH düşündüren hastalarda dTG-IgA seviyesi normalden 10 kat fazla olup, en az bir ay arayla yapılan ikinci bir testte EMA-IgA pozitif saptanırsa ebeveyn onayı da alınarak biyopsisi yapılmaksızın ÇH tanısı konulabileceği belirtilmektedir. Ayrıca bu yaklaşımda ÇH için riskli kabul edilen HLA DQ2 ve HLA DQ8 varlığının araştırılmasının gerekli olmadığı belirtilmektedir. Biyopsisiz tanı yaklaşımına hastaların yalnızca küçük bir kısmı uygun olduğundan, geride kalan ve çoğunluğu oluşturan grupta altın standart tanı yöntemi hâlâ gluten içeren diyet altında yapılan endoskopik biyopsi ile histopatolojik olarak ÇH’ye özgü değişikliklerin gösterilmesidir (110).

Günlük pratikte biyopsi örneğinde villus atrofisinin gözlemlendiği ancak çölyak otoantikorlarının negatif saptandığı olgularla da karşılaşılabilir. Bu olgularda seronegatif ÇH ya da ÇH dışında farklı bir hastalık sürecinin olduğu düşünülebilir. Seronegatif olguların ince bağırsak mukozasında dTG antikorları bulunmuş ve bu antikorların dolaşıma geçemediği hipotezi savunulmuştur. Buna göre, olgularda tanımlanmış olan klinik özelliklerle birlikte, seronegatif ÇH’nin daha ciddi bir

hastalığı gösterebileceği öngörülmektedir. Seronegatif ÇH'nin teşhisi, villus atrofisinin alternatif nedenlerinin, glutensiz bir diyetle yanıtın değerlendirilmesini ve HLA tiplemesinin dışlanmasını gerektirir. Yapılan endoskopik biyopsi örnekleri ÇH ile uyumlu olmasına rağmen negatif HLA-DQ2/DQ8 allelleri mevcutsa ÇH haricindeki diğer enteropati nedenleri düşünülmelidir.

Pozitif serolojik markerlara rağmen biyopsinin normal saptanması ya da İEL artışına rağmen atrofik bulguların oluşmaması potansiyel ÇH'yi veya yanlış pozitifliği akla getirir. HLA'da negatiflik saptanması veya glutensiz beslenmeden yarar görülemeyen şüpheli durumlarda ÇH'nin dışlanması için denenebilir. Lenfoma riskinin artmış olduğu hastaların tespit edilmesinde aralıklı kontrol biyopsileri düşünülebilir. Eğer glutensiz diyet altında hasta asemptomatikse ve komplikasyon gelişeceğini gösteren bir bulgu yoksa takip biyopsileri mecburi değildir (111).

2.1.8.3 HLA

HLA tiplendirmesi, yüksek negatif prediktifliğe sahip olması sebebiyle çölyak hastalığında ekartasyon testi olarak kullanılmaktadır. HLA DQ2 (DQA1*05:01/05:05 ve DQB1*02:01/02:02) ve HLA DQ8 (DQA1*03:01 ve DQB1*03:02) genleri ÇH için yüksek riske sahip genleri oluşturur. Hastalık patogenezinde HLA DQ2 veya DQ8'in varlığı önem arz eder.

Çölyak hastalığı tanısı olan hemen hemen her olguda HLA-DQ2 veya DQ8 haplotipleri mevcuttur. Bu haplotipleri test etmenin negatif prediktif değeri yüzde 99'dan fazladır ancak, pozitif prediktif değeri sadece yüzde 12 civarındadır çünkü toplumda bu genler yaygın olarak görülür (Kafkas nüfusunun %30-40'ı). Bu nedenle, HLA tiplendirmesi yalnızca çölyak hastalığını ekarte etmede yararlıdır, tanı için kullanılamaz (107).

Seçilmiş klinik durumlarda hastalığı etkin bir şekilde dışlamak için HLA DQ2/DQ8 genotipleme testi kullanılmalıdır. Bu tür klinik durumların örnekleri aşağıda verilmiştir ancak bunlarla sınırlı değildir (98):

- a. Seronegatif hastalarda şüpheli ince bağırsak histolojik bulgusu (Marsh I-II)
- b. Glutensiz diyetle başlamış ancak bu diyetle başlamadan önce ÇH testi yapılmayan hastaların değerlendirilmesi
- c. Uyumsuz çölyak serolojisi ve histolojisi olan hastalar

- d. Orijinal çölyak tanısının sorgulanmaya devam ettiği refrakter ÇH şüphesi olan hastalar
- e. Down sendromlu hastalar

2.1.8.4 Video Kapsül Endoskopi (VCE)

İnce bağırsak mukozasının tamamının non invaziv şekilde görüntülenmesi video kapsül endoskopi ile sağlanmaktadır. Serolojik testlerin pozitif olduğu olgularda endoskopi yaptıramayan ya da yaptırmak istemeyen hastalar gelişen teknolojinin de etkisiyle bu yöntem alternatif olarak kullanılabilir. Ancak rutin uygulamada öncelikli tercih değildir. Komplike ÇH'de mukoza değerlendirmesi için düşünülebilir.

Çölyak hastalığı tanısında kapsül endoskopinin %89 duyarlı ve %95 özgül olduğu bir metaanalizde gösterilmiştir. Normal endoskopi ile karşılaştırıldığında, atrofinin makroskopik özelliklerinin tespit edilmesinde (%92 ye karşı %55) daha duyarlıdır. Villöz atrofinin kısmi olarak saptandığı olgularda duyarlılık azalır, atrofi gözlenmeyen olgular (Marsh 1-2) ise tespit edilemeyebilir.

Çölyak hastalığı ile ilişkili komplikasyonların gösterilmesinde kapsül endoskopi kullanılabilir. Tanımlanan yaygın mukozal hasarın, albümin düşüklüğü ve tip-2 refrakter ÇH ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yanıtsız ÇH'de kapsül endoskopide en sık gözlenen bulgu vakaların %31'inde bulunan makroskopik atrofidir. Kapsül endoskopinin diğer sık bulguları arasında stenoz, erozyon ve lenfoma sayılabilir. Erozyon veya ülserasyonlar, sıklıkla nonsteroid antiinflatuar ilaçların kullanımıyla ilişkili yanıtsız çölyak hastaları arasında sık görülen bulgulardır. Komplike ÇH'de klinik olarak lenfoma, ülseratif jejunit ya da adenokarsinomdan şüphelenilen hastalarda ileri tetkik açısından değer taşır. BT enterografi, MR enterografi veya enteroklizis komplike ÇH'de değerli olan diğer tanısal yöntemlerdir (98).

2.1.9 Tedavi

Çölyak hastalığı, glutensiz diyetle uyulduğunda iyileşme gösteren ve glutene yeniden maruz kalındığında ortaya çıkan anormal ince bağırsak mukozasının gözlemlendiği bir hastalıktır. Günümüzde ömür boyu glutensiz diyet ÇH'nin tek tedavisidir. ÇH tedavisine ancak kılavuzda sunulan tanı algoritmalarına göre

biyopsi ile doğrulandıktan sonra başlanması önerilir. Semptomların minimal düzeye indirilmesi, komplikasyon gelişmesinin engellenmesi ve hayat kalitelerinin artırılması glutensiz diyet tedavisinin temel amaçlarıdır (62).

Genel bir kural olarak, glutensiz diyet ek olarak hastalara hastalık hakkında yeterli bilgilendirme yapılması, nutrisyonel eksikliklerin tespit edilmesi ve tedavisi ve multidisipliner yaklaşım ile hastaların takip edilmesi tedavi yönetiminde esastır (112).

Glutensiz bir diyet, buğday, arpa ve çavdardan gelen proteinleri içermekte olan tüm gıdalardan kesinlikle kaçınmayı gerektirir. “Glutensiz” terimi, tüm gluten kaynaklarının tamamen ortadan kaldırılması anlamına gelse bile, gerçekte bu, gıdaların eser miktarda glutenle kontaminasyonu nedeniyle mümkün olmamaktadır. Bu nedenle “glutensiz” terimi, zararsız olarak kabul edilebilecek kadar düşük düzeyde gluten içeren bir diyeti belirtir. ÇH’nin diyetinde bulunmasında sakınca olmayan ve uzak durulması gereken tahıllar Tablo 1.9’da özetlenmiştir (13).

Glutenin zararsız olduğu kesin seviye bilinmemekle birlikte, yakın zamanlı yapılan bir araştırmada <10 mg’lık günlük alımların mukozal histoloji üzerinde hiçbir etkisi olmadığını, gözlenebilir değişikliklerin 100 mg’lık alım ve kesin değişikliklerin ise günlük 500 mg’lık alım sonrası kaynaklandığını ileri sürmektedir. Bu nedenle, 10 ila 100 mg arası güvenli bir sınır belirlenebilir. 2008’de yapılan bu sistematik derleme (35 çalışma), ÇH’li kişiler arasında tolere edilebilir gluten miktarı değişse bile, günlük <10 mg gluten alımının önemli histolojik anormalliklere neden olma ihtimalinin düşük olduğunu belirtmiştir.

Klinik olarak ‘glutensiz’ etiketi bulunan tüm paket gıdalardaki kabul edilebilir gluten düzeyinin 100 ppm’den (0.25 mg/kg) daha az olması gerektiği önerilmiş olsa da (ppm: parts per million) Codex Alimentarius Comission’a göre ‘glutensiz’ olarak etiketlenen gıdalardaki gluten düzeyinin 20 ppm eşikliğini geçmemesi gerektiği belirtilmiştir. Bu düzey ÇH popülasyonu için güvenlidir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından da güvenli kabul edilen düzeydir ve Ağustos 2013’ten itibaren geçerlidir (113).

Glutensiz diyetle yulaf <20 ppm gluten içermesine ve glutensiz ürünler için Codex Alimentarius standardını karşılamasına rağmen, yulafın glutensiz diyetle eklenmesi muğlak bir konu olarak kalmıştır. Yulafın glutensiz diyetle dahil

edilmesinin potansiyel avantajları, çözünür lif, mineral ve vitamin kaynağına katkıda bulunmanın yanı sıra postprandiyal glukozu ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyelerini düşürme gibi çeşitli besinsel faydalarla ilgilidir. Ayrıca, yulaf eklenmesi kısıtlayıcı diyeti çeşitlendirecektir (38).

Geçmişte yulafın ÇH'li kişilerde bağırsak mukozasında hasara neden olabileceğine dair endişeler olsa da son kanıtlar saf ve diğer gluten içeren tahıllar tarafından kontamine olmayan yulafların sınırlı miktarda alınmaları koşuluyla ÇH'li çoğu insan tarafından güvenli bir şekilde tüketilebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, ticari yulafların diğer tahıllardan gelen gluten ile kontamine olma olasılığı yüksek olduğundan, ÇH'li kişilerin diyetine yulaf eklerken yine de dikkatli olunması gerekir. Az sayıda ÇH'li insanın saf yulaflara karşı toleranssız olabileceğine ve yulaf aveninlerine karşı immünolojik bir tepki geliştirebileceğine dair kanıtlar da vardır. In vitro çalışmalara dayanarak, bu durumun kısmen yulaf çeşitlerinin toksisitesindeki varyasyonla ilgili olabileceği düşünülür. Ticari yulaf, yalnızca yulafın saf ve diğer gluten içeren tahıllar tarafından kontamine olmamasının garanti edilmesi şartıyla ÇH'li kişilerin diyetine dahil edilmelidir. Saf olduğu doğrulansa bile, ÇH'li kişilerin diyetine yulaf eklenirse hem klinik hem de serolojik nüks belirtilerini izlemek için dikkatli bir takip yapılmalıdır (98).

Çölyak hastalığı tanısı yeni konulan veya diyetle uyumsuz olan hastalarda malabsorbsiyona bağlı olarak laktoz sindiriminde zorluk yaşanabilir ve sekonder laktoz intoleransı gelişebilir. Bu nedenle glutensiz diyetin ilk döneminde süt ve süt ürünlerinden kaçınılması önerilir (114).

Tablo 2.7. Glutensiz diyetin temelleri (13)

Uzak durulması gereken tahıllar Buğday (kamut, ırmik, tritikale dahil), çavdar, arpa (malt dahil)
Güvenli tahıllar (glutensiz) Pirinç, amaranth, karabuğday, mısır, darı, kinoa, sorgum (süpürge darısı), tef (Etiyopya tahılı), yulaf
Un alternatifi olarak kullanılabilir glutensiz nişasta kaynakları Tahıl taneleri: amaranth, karabuğday, mısır (polenta), darı, kinoa, sorgum, pirinç (beyaz, kahverengi, yabani, basmati, yasemin), montina (Hint pirinç otu) Baklagiller: nohut, mercimek, barbunya, lacivert fasulye, bezelye, yer fıstığı, soya fasulyesi Kuruyemişler: badem, ceviz, kestane, fındık, kaju Tohumlar: ayçiçeği, keten, kabak

İlaçlar genel olarak minimal düzeyde gluten içermektedir ve bu nedenle kaçınılması gerekli değildir. İstisna olarak bazı antiasit ilaçlarda yardımcı madde olarak buğday unu kullanılır ve hastanın bu durum hakkında bilgilendirilmesi önerilir (114).

Çölyak hastalığı tanısı konulduktan sonra hasta folik asit, B12, yağda eriyen vitaminler, demir ve kalsiyum gibi vitamin ve mineral eksiklikleri açısından değerlendirilmeli ve varsa bunlar tedavi edilmelidir. ÇH olan tüm hastalar, bu popülasyonda yüksek prevalansı olan osteoporoz taramasından geçmelidir (13).

Çölyak hastalığında takip, glutensiz diyetle yanıtı ve uyumu doğrulamak ve olası komplikasyonları tespit etmek için önemli kabul edilir. Bununla birlikte, ÇH’de optimal uygulama ve hasta takibi sıklığına ilişkin mevcut bilimsel kanıtlar sınırlıdır. Hasta takibinden kimin sorumlu olacağı ve takibi kişiselleştirmenin gerekip gerekmediği belirsizliğini korumaktadır. Bu belirsizlik nedeniyle, mevcut kılavuzlarda farklılıklar mevcuttur. Bununla birlikte genel yaklaşım klinik ve diyet değerlendirmesi ve serolojik testler için genellikle ilk yıl 6 aylık, sonrasında yılda bir takip önerilir. Takipte serum antikorlarının (genellikle IgA dTG) pozitif olması, sıklıkla diyetle uyumun zayıf olduğunu ve devam eden ince bağırsak mukozal hasarını gösterir. Bununla birlikte, glutensiz diyet sırasında çölyak antikorlarının negatif olması her zaman yeterli histolojik iyileşmeyi göstermez (38).

Histopatolojik düzelme glutensiz diyetle uyulması halinde yavaşça gelişir. Erişkin hasta grubunda 5 yıllık dönemde hastaların %85’i, 15 yıllık dönemde ise %88-90’ında histopatolojik düzelme görülmüştür. Çocuk hasta grubundaki düzelme ise erişkinlere göre daha erken olmuştur. Çocuklarda 2 yıllık takipte %95, uzun dönemde ise %100’ e kadar patolojik iyileşme görülmüştür (80). Glutensiz diyet sırasında tekrar biyopsi yapılması şu anda ince bağırsak mukozal iyileşmesini göstermek için tek güvenilir araç olmasına rağmen, biyopsinin erişkinlerde günlük pratikte kullanımı konusunda bir görüş birliği yoktur ve çocuklarda takip biyopsisi yapılmamaktadır.

Hastaların takibi ilk yıl 6 aylık, sonrasında ise yıllık periyotlarda yapılmalıdır. Takipler sırasında hastanın öncelikle diyetle uyup uymadığı, şikayetlerindeki değişiklikler sorgulanmalı ve gelişmesi beklenen komplikasyonlar açısından tetkik edilmelidir. Çocuk hasta grubunda büyüme gelişmenin takibi önemlidir. Laboratuvar tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testleri, tam kan sayımı, demir, B12 vitamini, folat, D vitamini ve kalsiyum düzeyleri istenmelidir. Ek olarak

diyabet, tiroidit gibi çölyak hastalığına eşlik edebilecek hastalıklara yönelik taramalar da yapılmalıdır. Rutin olarak önerilmemekle birlikte selenyum, bakır ve çinko gibi mineraller ile yağda eriyen diğer vitaminler ve homosistein düzeyleri klinik şüphe olması halinde istenmelidir. Erişkin hastalarda osteoporoz açısından dikkatli olunmalı ve kemik mineral yoğunluğunun ölçümü düzenli aralıklarla yapılmalıdır. Çocuklarda bu ölçümün ilk olarak kaç yaşından itibaren istenmesi gerektiği ve ne sıklıkta isteneceği üzerine bir fikir birliği bulunmamaktadır (115).

Hastaların diyetle uyum sağlamalarının zorluğu ve ömür boyu uyum gerektirmesi sebebiyle araştırmalar alternatif tedavi yolları üzerine yoğunlaşmıştır. Bu yollar aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (30);

- Toksik gliadin peptidinin hidrolizi,
- Toksik gliadin peptit emiliminin önlemek,
- dTG inhibitörü tarafından glutamin kalıntılarının deamidasyonunun bloke edilmesi,
- Glutene karşı immün toleransı geri kazandırmak için aşı uygulaması,
- Diyet gliadinine immün yanıtın modülasyonu ve
- Bağırsak mimarisinin restorasyonudur.

Prolil endopeptidazlar (PEP'ler), mikroorganizmalarda eksprese edilen endoproteolitik enzimlerdir. Bu enzimler gluteni parçalar ve bağırsak fırçamsı kenar enzimlerinin yardımıyla (aminopeptidaz ve karboksipeptidazlar) sindirime hazır küçük peptitlere ayrıştırır. Yapılan bir çalışmada PEP, peptitlerin tam detoksifikasyonunu sağlamak ve aktif gluten parçalarının bağırsakta taşınmasını önlemek için gluten içeren gıdalarla 3 saat boyunca yüksek miktarda PEP konsantrasyonu gerektirdiğini ve bu nedenle sınırlı verimlilik taşıdığını saptamıştır (116).

Larazotid (AT-1001) vibrio koleranın zonula okludens toksininden türetilen sentetik bir hekzapeptiddir. İnce bağırsak epitel hücrelerinin sıkı bağlantılarının açılmasını engellemek için kullanılır. ÇH'de yapılan faz I deneyler, larazotid tedavisinin hastalar tarafından iyi tolere edildiğini ve bağırsak bariyeri disfonksiyonunu, proinflamatuvar sitokin üretimini ve ÇH'li kişilerde gluten maruziyetinden sonra gastrointestinal semptomları azalttığını öne sürdü (30). Faz IIa klinik deneylerinde ise larazotidin, gluten içeren diyetle semptom ve belirtiler

üzerindeki etkilerinin faydalı olduğu gösterilmesine rağmen, bağırsak geçirgenliği üzerinde etkilerinin sınırlı olduğu saptanmıştır (117).

Çölyak hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalardan biri de aşılama çalışmalarıdır. Nexvax2, alerjik durumlar için kullanılan desensitizasyon stratejilerine benzer şekilde immünoterapi ilkelerini kullanan peptit bazlı, epitopa özgü, glutene tolerans gösteren bir aşıdır (118). Bu aşının; antijen sunucu hücreler ile glutenle reaktif olmuş CD4 + T lenfositlerin bağlandığı bölgede antijen antikor bağlanmasını önleyerek enterositlerde devam etmekte olan inflamasyonu engellediği bulunmuştur (119).

Bir dizi güncel klinik çalışma umut verici sonuçlar göstermiştir, ancak mevcut yeni tedavilerin hiçbiri henüz klinik araştırmaların dışında pratik kullanım için önerilemez. Bu nedenle, hem etkinliği hem de uzun vadeli güvenliği değerlendirmek için daha uzun süreli ve daha güçlü çalışmalara ihtiyaç vardır (68).

2.2 Antimikrobiyal Peptitler

Birçok bakteri, mantar, bitki, omurgasız ve omurgalıdan izole edilen antimikrobiyal peptitler, çoğu canlı organizmanın doğal savunmasının önemli bir parçasını oluşturur. Şimdiye kadar keşfedilen AMP'ler uzunluklarına, ikincil ve üçüncül yapılarına ve disülfid köprülerinin varlığına veya yokluğuna göre birkaç gruba ayrılmıştır, ancak genellikle çoğu küçük, katyonik ve amfipatik yapıdadır. Bu peptitler, gram pozitif ve gram negatif bakterilere, mayalara, mantarlara ve zarflı virüslere karşı geniş spektrumlu aktivite gösterir. Çok çeşitli insan proteinleri ve peptitleri de antimikrobiyal aktiviteye sahiptir ve doğal bağışıklıkta önemli rol oynar (120).

Antimikrobiyal peptitlerin evrenselliği, bu moleküllerin çeşitli organizmalarda tanımlanmasıyla kanıtlanmıştır. Alexander Fleming 1922 yılında tükürükte insan lizozimini (130 amino asit) keşfetmiş ve ilk AMP olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, tanımlanmış amino asit dizilerine sahip daha birçok AMP'nin izolasyonu ve karakterizasyonu 1980'lerden sonra devam etmiştir. İki ana yöntem AMP tanımlaması için kullanılmıştır. Başlangıçta, yeni peptitlerin izole edilip tanımlanması için kromatografik yöntemler kullanılmış, peptit dizi motiflerinin tanınmasıyla birlikte, daha sonra AMP'leri genomik düzeyde tanımlamak için biyoinformatik yöntemler geliştirilmiştir. Bugüne kadar

"Antimikrobiyal peptitlerin toplanması" (CAMP) veritabanına (<http://www.camp.bicnirrh.res.in/>) göre, farklı organizmalardan yaklaşık 8000 dizi AMP tanımlanmıştır (121, 122).

Çoğu canlı organizma temas, yutma ve inhalasyon yoluyla potansiyel olarak zararlı patojenlere sürekli olarak maruz kalır. Zararlı patojenlerin bulunduğu bir ortamda bu tür organizmaların hayatta kalması, çeşitli komponentleri içeren konakçı savunma mekanizmalarına bağlıdır. Genellikle patojenik invazyon sırasında, ilk savunma hattı, doğal bağışıklık mekanizmalarını içerir ve bunu, T ve B lenfositlerden oluşan kazanılmış bağışıklık süreci takip eder. Kazanılmış bağışıklığın aksine endojen peptitler patojene karşı hızlı ve etkin bir savunma oluşturur. AMP'ler olarak adlandırılmış bu grup, primitif bir savunma mekanizması oluşturur ve çok çeşitli ökaryotik organizmalarda bulunur (123).

Antibiyotiklerin sık kullanılmasına bağlı artan direnç göz önüne alındığında, bu peptitlerin veya bunların sentetik analoglarının potansiyel terapötik uygulamalarının için peptit antibiyotiklere karşı artan bir ilgi mevcuttur. Bütün bu peptitler geniş bir biyolojik özellik yelpazesine sahiptir.

Antibakteriyel ve antifungal aktivitelerin yanı sıra bu peptitlerin bazıları antiviral veya antikanser özelliklere de sahiptir. Ayrıca, inflamasyon, proliferasyon ve yara iyileşmesini etkileyebilirler. Sitokinlerin salınımı, homeostaz, kemotaksis ve proteazlar ile proteaz inhibitörleri arasındaki dengenin korunmasını sağlarlar. Bu peptit antibiyotikler, biyokimyasal özellikleri (amino asit bileşimi, uzunluk ve ikincil yapı) açısından büyük farklılıklar gösterir. Bununla birlikte, potansiyel patojenleri seçici olarak tanıma yetenekleriyle enfeksiyonları önleyerek veya sınırlayarak non-spesifik konak savunmasında önemli roller oynarlar. Çoğu peptit, antifungal veya antibakteriyel etkilerini, mikrobiyal membran ile etkileşime girip unstabil hale getirerek hücre ölümüne yol açarak gösterir. Bununla birlikte, spesifik membran proteinleri ya da stres proteinlerinin sentezinin inhibe edilmesi, DNA sentezinin durdurulması, tek iplikli DNA'nın kırılması, DNA ile etkileşim ve hidrojen peroksit üretimi de dahil olmak üzere çeşitli peptitler için farklı etki mekanizmaları önerilmektedir (120).

Antimikrobiyal peptitlerin etki mekanizmaları bir tartışma konusu olmakla birlikte, bu peptitlerin hücre zarlarını parçalayarak etki ettiği konusunda bir fikir birliği vardır ve peptitlerin amfipatik yapısının bu mekanizmada önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır.

Antimikrobiyal peptitler pozitif yüke sahip olmaları sayesinde, negatif yüke sahip olan bakterilerin hücre zarı ile kolaylıkla etkileşime girer. Gram negatiflerde bulunan lipopolisakkarit membrana, gram pozitiflerde ise teikoik asite bağlanan peptidler, hücre duvarını aşarak hidrofobik etkileşimler sayesinde sidal etki gösterir. Hücre membranıyla etkileşim farklı şekillerde olursa da penetrasyon, por oluşumu ve membran yıkımı ile sonuçlanmaktadır. Membranla etkileşim hakkında günümüze kadar farklı modeller tanımlanmıştır. Bunlar membran incilmesi modeli, kilim modeli, toroidal model, fıçı tahtası modeli ve miçel agregat modeli bunlardan bazılarıdır.

Antimikrobiyal peptitlerin diğer etki yollarından biri de membrana hasar vermeden por oluşturup sitoplazmaya girerek hedef moleküllere tutunup mikrobiosidal etki göstermesidir. Bu peptidler, hücre içerisindeki farklı protein çeşitlerini, enzimleri ve diğer makromolekülleri inhibe eder. Genetik materyalin parçalanması ve serbest oksijen radikallerinin sentezi gibi farklı mekanizmalarla mikrobiyal çoğalmayı engeller. AMP'lerin bu aktiviteleri göz önünde bulundurulduğunda farklı enfeksiyon hastalıklarına karşı tedavi amaçlı kullanılabileceği düşünülür. Buradan yola çıkarak son zamanlarda farklı klinik faz aşamalarında çok sayıda AMP mevcuttur. Terapötik özellik taşımalarının yanında enfeksiyon durumlarında ekspresyon düzeylerindeki artış AMP'lere biyobelirteç özelliği de kazandırmıştır (124, 125).

Çok çeşitli insan proteinleri ve peptitleri antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. İnsan antimikrobiyal peptitlerinin iki önemli grubunu defensinler ve katelisidinler oluşturmaktadır. Bazı araştırmacılar, örneğin, De Smet ve Contreras , histatinleri , defensinler ve katelisidinler ile yakın ilişki içinde görülmesi gereken ayrı bir üçüncü grup olarak sınıflamaktadır (126).

Defensinler, 3.5-4.5 kDa moleküler kütleye sahip katyonik, nispeten arginin açısından zengin, glikozile edilmemiş peptitlerdir ve üç karakteristik intramoleküler disülfid köprüsü oluşturan altı sistein kalıntısı içerir. Sisteinlerin aralığına, disülfid köprülerinin hizasına ve genel moleküler yapıya göre insanlarda iki sınıf defensin bulunabilir: α -defensinler ve β -defensinler (127). İkinci grup, insan katelisidinlerinin bilinen tek üyesi katelisidin LL-37'dir. Bu peptit, hCAP18 proteininin C terminal ucundan proteolitik olarak türetilir. Üçüncü grup, insan tükürüğünde bulunan küçük, katyonik, histidin açısından zengin peptitler olan histatin ailesidir (120).

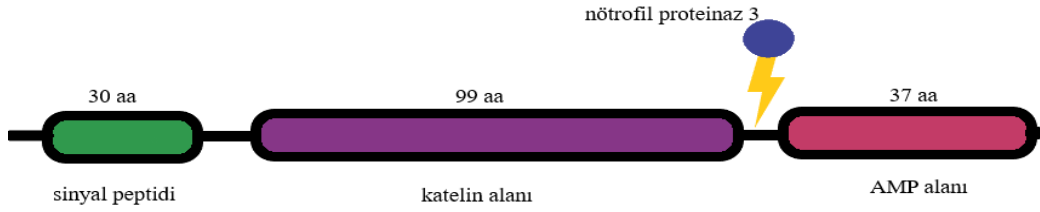
2.2.1 Katelisin Ailesi

Katelisinler olarak adlandırılan AMP ailesinin varlığı, korunmuş bir katelin alanının tespit edilmesine dayalı olarak kurulmuştur. İlk katelisin, cecropin, 1980'de *Hyalophora cecropia*'nın(*cecropia güvesi*) dokularından izole edildi (128). İlk memeli katelisinleri, 1980'lerin sonlarına doğru sığır nötrofillerinden izole edilen baktensinler gibi görünüyordu. Bu katelisinler Bac5 ve 7 olarak adlandırılmıştır (129). Tam uzunluktaki cDNA'yı tanımlama sürecinde, sığır miyeloid kemik iliği hücresi mRNA'sından Bac5 cDNA amplifiye edilmiştir. Katelisin ailesinin keşfi için tetikleyici, Bac5'in moleküler klonlanması sırasında bir PCR amplifikasyon aşamasıdır (130). Katelisin ailesi bileşenleri o zamandan beri araştırılmaya devam etmiş ve 30 katelisin aile üyesi memeli türlerinde tespit edilmiştir (128). İnsan katelisin antimikrobiyal peptidi (CAMP, hCAP-18), insanlarda katelisin protein ailesinin tek üyesidir (131).

Katelisin protein ailesinin ayırt edici özelliği, yüksek oranda korunmuş katelin alanının varlığıdır. Katelin ilk olarak domuz lökositlerinde bulunmuş ve sistein proteinaz katepsin L'nin bir inhibitörü olarak karakterize edilmiş ve bu özelliğinden sonra adlandırılmıştır. Katelin bölgesinin bir türün katelisinleri arasında ve farklı türler arasında yüksek oranda korunduğunun anlaşılması, doğrudan genetik araştırmaları mümkün kılmıştır (126).

Katelisinler, nötrofil granüllerinde aktif olmayan öncüler (prepropeptitler) olarak depolanır. Nötrofil proteinaz-3 tarafından parçalandıktan sonra gerektiğinde olgun peptitler olarak salınırlar (132). Katelisin proteinleri, yaklaşık 100 amino asit kalıntısından oluşan yüksek oranda korunmuş bir N-terminal alanı ile karakterize edilir. Bu 14 kDa katelin benzeri alan, N-ucunda bir sinyal peptit alanı (yaklaşık 30 aa uzunluğunda) ve C-ucunda bir antimikrobiyal peptit bölgesi ile çevrilidir (126). Şekil-4 , tüm katelisinlerin benzer topolojisi için insan katelisin hCAP18'in prototipini göstermektedir (133). Genel olarak, mikrobisidal aktiviteyi açığa çıkarmak için katelin pro-peptidi C-terminal peptidinden ayrılmalıdır. Depolama formunun aktif peptide işlenmesinin, fagositik vakuole veya hücre dışı ortama degranülasyon sırasında aktive nötrofillerde gerçekleştiği varsayılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, iki propeptid antimikrobiyal fonksiyona sahip değildir. Bunun sebebi katelin benzeri pro-parçanın C-terminal olgun peptidi inaktive etmesi

olarak görülmüştür. LL-37 pro-peptid olarak depolanır ve salgılanır ve daha sonra extraselüler olarak proteinaz 3 tarafından parçalanır (127).



Şekil 2.5. İnsan katelisinin hCAP18'in prototip gösterimi (126)

Katelinin genlerinin yapısı korunur ve çoğu dört ekzondan meydana gelmektedir. İlk ekzon, boyut olarak 29-30 aa kalıntısının sinyal peptidini (pre-kısım) kodlayan bir diziyi kapsarken, ekzon 2 ve 3, 99-114 aa'lık katelin alanını (pro- kısım) kodlar. Ekzon 4, 12-100 aa'dan oluşan antimikrobiyal alan ile olgun peptidi kodlamaktadır. Katelinin ailesinin birden fazla üyesi olan türlerde, karşılık gelen genler genellikle kümeler halinde düzenlenir. Örneğin Katelinin LL-37, kromozom 3'ün kısa kolunda (3p21.3) bulunan CAMP geni tarafından prepropeptit olarak kodlanır. Sığırlarda, 22q24 kromozomu üzerinde bulunur ve aynı bölgede 10'dan fazla katelinin geni yer almıştır. Fare genomunda ise katelinin genleri 9. kromozomda lokalize olmuştur (10, 128).

2.2.1.1 İnsan Katelisini LL-37

İnsanlarda, katelinin ailesi, en sık olarak hCAP18/LL-37 olarak adlandırılan protein ürünü ile tek bir gen olan CAMP ile sınırlıdır (133). İnsan genomunda büyük miktarda beta defensin (hBD) geninin bulunmasına rağmen, insanlarda tanımlanmış sadece bir katelinin geni (CAMP) vardır. CAMP, N-terminalinde iki lösin aminoasidi ile başlar ve 37 aa uzunluğunda ve moleküler ağırlığı 18 kDa olan LL-37 peptidini kodlar. Aynı zamanda hCAP-18, FALL-39 veya CAMP -insan katyonik antimikrobiyal peptit olarak da bilinir (128).

Fizyolojik koşullar altında, LL-37 ikincil bir alfa sarmal yapıya sahiptir ve bakteriyel membranlar veya diğer anyonik bileşenlerle etkileşimini sağlayan amfipatik özellikler kazanır. Hidrofobik kısım esas olarak lipopolisakkarit (LPS), genetik materyal ve bakteri hücre duvarı gibi negatif yüklü moleküllerle etkileşime giren pozitif yüklü kalıntılardan oluşur. Katyonik amfipatik alfa sarmal yapısı, her

biri benzersiz işleve sahip üç alandan oluşur. N-terminal alfa sarmal, doğal bağışıklık hücrelerinin kemotaksisinde, peptid oligomerlerinin oluşumunda, hücrenin proteolitik korunmasında rol oynar ve insanlarda hemolitik aktiviteye sahiptir. C terminal alfa sarmal antimikrobiyal peptid çekirdeğinden oluşur ve bu nedenle LL-37'nin antimikrobiyal, antineoplastik ve antiviral aktivitesinden sorumludur. C-terminal kuyruğu, esas olarak anyonik fosfatidilgliseroller, gram negatif bakterilerdeki LPS ve gram pozitif bakterilerdeki teikoik asit gibi negatif yüklü moleküllerle etkileşime giren peptit tetramerlerinin oluşumu için gereklidir. Bu alan, bakteriyel anyonik membranlara karşı hedef özgüllük sağlar (134).

Farklı hücre , doku ve vücut sıvılarında farklı konsantrasyonlarda LL-37 ve öncüsü hCAP18 bulunmaktadır (126). LL-37'nin başlangıçta sadece nötrofillerin ikincil granüllerinde bulunan bir peptit olduğu düşünülüyordu. Bu molekülün artık nötrofil, monosit, NK hücreleri, T ve B lenfositlerde, ayrıca testis, deri, gastrointestinal sistem ve solunum yollarının epitel hücreleri gibi birçok hücrede sentezlendiği bilinmektedir. İnflamatuar uyaranlar LL-37'yi indükler. Böylelikle LL-37 hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı antimikrobiyal etkinlik gösterir. Antimikrobiyal etkisinin yanında, bu peptit, LPS'yi bağlayarak nötralize olmasını sağlar ve vücudu endotoksik şoka karşı korur. Ayrıca, nötrofil, monosit, mast hücreleri ve T lenfositler için kemotaktik özellik göstermektedir. Makrofajlardaki transkripsiyonel reaksiyonlarda değişiklik sağlar, mast hücrelerinin hücre dışına salınımını indükler, iyileşme sürecindeki yaralarda revaskülarizasyonu ve reepitelizasyonu uyarır (120). Yine de, gen düzenlemesinin moleküler mekanizmaları hakkındaki bilgiler hala çok sınırlıdır (135).

2.2.1.1.1 Antimikrobiyal ve Sitotoksik Aktivite

Çeşitli hastalıklarda LL-37 üretiminin arttığı veya azaldığına dair raporlar bulunmaktadır. Up regülasyon, down regülasyondan daha yaygın olarak bulunmuş, bu da LL-37'nin hastalıkla mücadelede bağışıklık sistemine yardımcı olduğunu göstermiştir. LL-37 başlangıçta antimikrobiyal özellikleri ile tanınmıştır. Bakterilere, mantarlara ve viral patojenlere karşı geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumu sergilemektedir (126). Örneğin Majewski ve ark.nın yapmış olduğu bir çalışmada farklı bakteri türlerinin neden olduğu pnömonili hastalar ile sağlıklı bireylerdeki LL-37 serum düzeyi karşılaştırılmış ve pnömonili deneklerde LL-37'nin serum konsantrasyonlarının önemli ölçüde yüksek olduğunu gösterilmiştir.

Buna göre, LL-37 geniş bir antimikrobiyal aktivite yelpazesine sahip olduğundan akciğer enfeksiyon hastalıkları sırasında savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynadığı varsayılabilir. Yine de LL-37'nin enfeksiyon hastalıklarının seyrinde savunma mekanizmalarındaki rolünü net bir şekilde açıklamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (136).

2.2.1.1.2 Lipopolisakkarit Bağlama Özellikleri

LL-37'nin keşfiyle, LPS için güçlü bir bağlanma afinitesi gösterdiği de fark edilmiştir. LPS, Gram-negatif bakterilerin en dış zar yaprakçığını oluşturduğundan fizyolojik olarak önemlidir. LPS'nin makrofajlara bağlanması proinflatuar sitokin sekresyonu ile sonuçlanır. Aşırı miktardaki sitokin salınımı ise septik şok gibi olumsuz etkilere sebep olur. Doğal bağışıklıkta rol alan LL-37, LPS'yi daha yüksek afinite ile bağlayarak biyolojik aktivitesini nötralize edebilir. Bununla birlikte, peptitlerin altında yatan mekanizma ve özellikler henüz net değildir (126, 137).

2.2.1.1.3 Kemotaktik Aktivitesi

İnsan katelisin peptidi LL-37, nötrofiller, monositler, mast hücreleri ve T hücreleri için kemotaktiktir; mast hücrelerinin degranülasyonunu indükler; makrofajlardaki transkripsiyonel tepkileri değiştirir; yara vaskülarizasyonunu ve iyileşen cildin yeniden epitelizasyonunu uyarır (138). Chertov ve ark. LL-37'nin T hücreli lökositlerle birlikte mononükleer hücreler ve nötrofillerin de kemotaktik olduğunu saptamıştır (139). Ek olarak, interlökin-8 ile uyarılan nötrofillerin LL-37'yi saldı ve böylece LL-37 konsantrasyonunun arttığı bölgelere daha da fazla lökosit çektiği bulundu (126).

2.2.1.1.4 Yara İyileşmesi ve Anjiyogenezdeki Rolü

Dorschner ve ark. yaptığı bir çalışmada, yaralanmanın deride katelisin ekspresyonunu başlatıp başlatmayacağı araştırılmıştır. Buna göre yaralanmadan sonra insan ve fare derisinin epidermiste ve yaranın kendisinde katelisin ekspresyonunu hızla arttırdığı ve yara kapandıkça normal seviyelere döndüğü gösterilmiştir (140). Tokumar ve ark. LL-37'nin keratinositlerin göçünü indüklediğini ve epidermal büyüme faktörü reseptörünün aktivasyonu ile bir bağlantı kurduğunu göstermiştir (141).

Anjiyogenez, LL-37'nin bir başka ilginç fonksiyonudur. Koçzulla ve ark. LL-37'nin uygulanmasının, koryoallantoik membran ve bir tavşan arka bacak iskemi modelinde neovaskülarizasyonla sonuçlandığını bulmuşlardır. Peptid, endotel hücrelerini doğrudan aktive ederek, ekili endotelyal hücrelerde artan proliferasyon ve damar benzeri yapıların oluşumu ile sonuçlanmıştır (142).

2.2.1.1.5 Tümörijenik ve Anti-Kanser Özellikleri

Ortaya çıkan kanıtlar, LL-37'nin çeşitli kanser türlerinde rol oynadığını desteklemektedir. Bununla birlikte, şaşırtıcı bir şekilde, mevcut veriler LL-37'nin hem tümörijenik hem de anti-kanser etkileri sergileyebileceğini göstermektedir. Yapılan çalışmalarda LL-37, over, akciğer, meme, prostat, pankreas kanserleri, malign melanom ve deri skuamöz hücreli karsinomda tümörijenik etkilere neden olurken buna karşılık kolon kanseri, mide kanseri, hematolojik malignite ve oral skuamöz hücreli karsinomda anti-kanser etkisi gösterdiği saptamıştır. Bu durumu açıklamak için, LL-37 tarafından indüklenen hücre ve doku etkilerinin farklı hücre tiplerinde farklı şekilde eksprese edilen spesifik hücre yüzeyi reseptörlerinin, membran kanallarının veya hücre içi hedeflerin aktivasyonu aracılığıyla gerçekleştiği öne sürülmüştür. LL-37'nin insan kanserindeki rollerinin ve mekanizmalarının aydınlatılması için araştırmalarının artması beklenmektedir (131).

Katelisidin çok işlevli bir konak savunma peptidi olmasına rağmen, otoimmün bozukluklarda da rol oynayabilir. Son araştırmalar sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve sedef hastalığının patofizyolojisinde katelisidin etkisini ortaya çıkarmıştır (10). Genel olarak, katelisidinler yaklaşık 30 yıl önce keşfedilmiş olsa da, son yıllarda yeni özelliklerin ve fonksiyonların aydınlatılması, bu immünomodülatör ve antimikrobiyal peptidin fizyolojik ve patojenik rolleri ve potansiyel uygulamaları hakkında daha fazla bilgi sağlamaya devam etmektedir (143).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Çalışmamıza Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji polikliniğine Haziran 2021- Aralık 2021 arasında başvuran ve klinik, serolojik ve histopatolojik olarak Marsh-Oberhuber sınıflandırmasının ÇH tanı kriterlerini karşılayan hastalar ve sağlıklı gönüllü yetişkinlerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu'nun 25/05/2021 tarihli ve 2021/114 sayılı onayı ile gerçekleştirildi.

Gruplar birincil olarak ÇH tanısı konulmuş olan hasta grup ve sağlıklı kontrol grubu olarak ayrıldı. İkincil olarak ÇH olanlar kendi aralarında aktif hastalık ve remisyonda hastalık olarak 2 gruba ayrıldı. ÇH açısından istenen rutin kanlarla beraber alınan kanda serum katelisinin düzeyleri çalışıldı. ÇH için yapılan rutin endoskopik işlemde alınan doku örneklerinden elde edilen parafin bloklardan H&E ile histopatolojik değerlendirme ve katelisinin ekspresyonu çalışıldı. Serum katelisinin düzeyleri ELISA kitleri ile çalışıldı. Doku katelisini immunohistokimya ile çalışıldı.

Çalışmaya >18 yaş hastalar dahil edildi. Olguların demografik özellikleri, patoloji sonuçları, ÇH durumu ve laboratuvar verileri kaydedildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ek hastalık durumu, ilaç kullanımı eşit dağılımda olacak şekilde ayarlandı. Katelisinin düzeylerinin ölçümü için alınan kanlar 10 dakika süreyle 4000 RPM santrifüj edilip, Eppendorf tüplerine ayrıldı. Numuneler ELISA kiti ile çalışılana kadar -80 °C'de saklandı.

3.2 Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri

Çalışmaya Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne çölyak tanısı ile kontrol amaçlı başvuran 18-65 yaş arası hastalar ve yaşa ve cinsiyete göre eşleştirilerek alınan, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Çalışmaya gebeler, kalp yetmezliği, malignite (solid organ tümörleri, lenfoma, lösemi vb.), ilerlemiş karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, hepatit B ve C enfeksiyonu olanlar, hipertiroidizm olanlar, son altı ay içinde akut koroner

sendrom geçirenler, 18 yaşından küçük hastalar ve kronik inflamasyona neden olan herhangi bir hadiseye sahip bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

3.3 Biyokimyasal Testler

Çalışmamıza katılan tüm hastaların kan sayımı ölçümleri hastanemizin biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapıldı. Tüm katılımcılardan sabah 8-10 saat açlık sonrası pıhtı aktivatörü içeren jel separatörlü kuru sarı kapaklı biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK), 9:1 oranında sodyum sitrat içeren mavi kapaklı koagülasyon tüplerine (VACUETTE TUBE, Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Avusturya) ve K2-EDTA içeren mor kapaklı tam kan sayımı tüplerine (BD Vacutainer K2E 5.4 mg Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK) venöz kan örnekleri alındı. Biyokimya tüplerine alınan kanlar pıhtılaşma tamamlanıncaya kadar oda ısısında bekletildi. Koagülasyon tüplerine alınan kan örnekleri ve pıhtılaşma süreci tamamlanan biyokimya tüplerindeki kan örnekleri BAİBÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında 1500 x g'de, 10 dakika santrifüj edilerek biyokimya tüplerinden serumları ve koagülasyon tüplerinden plazmaları ayrıldı. Elde edilen serumlardan albümin (g/L), anti endomisyum antikor, antigliadin IgA, doku transglutaminaz IgA (U/ml), AST (U/L), ALT (U/L), GGT (U/L), ALP (U/L), LDH (U/L), total bilirubin (mg/dl), direk bilirubin (mg/dl), indirek bilirubin (mg/dl), üre (mg/dl), kreatinin (mg/dl), ürik asit (µg/dl), glukoz (mg/dl), kalsiyum (mg/dl), fosfor (mg/dl), magnezyum (mg/dl), sodyum (mmol/L), potasyum (mmol/L), demir (µg/dl), total demir bağlama kapasitesi, ferritin (µg/L), B12 (ng/L), folik asit (µg/L), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), trigliserit (mg/dl), total kolesterol (mg/dl), CRP (mg/L), sedimentasyon düzeyleri Architect c8000 (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe; TSH (mIU/L) ve D vitamini (µg/L) düzeyleri ise Architect i2000SR (Abbott, Chicago, IL, ABD) otoanalizöründe ölçüldü. GFR (ml/dk) düzeyleri CKD-EPI formülüne göre hesaplandı.

Eş zamanlı alınan venöz örneklerden katelisin düzeyi çalışılmak üzere alikotlanan serumlar, -80 °C'de dondurucuda (HERA Freeze, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) saklandı. Çalışma günü serum örnekleri çözdürüldükten sonra ticari olarak mümkün ELISA kitleri ile Katelisin (Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide (CAMP) ELISA Kit, Cloud Clone Corp.

(Catalog number: SEC419Hu, Wuhan, Chinese) düzeyleri üreticinin talimatları izlenerek belirlendi. Üreticinin sağladığı bilgilerde Katelisidin ELISA kitinin çalışma içi ve çalışmalar arası presizyon değerleri sırasıyla $\leq\%10$ ve $\leq\%12$ idi. Katelisidin ng/mL olarak raporlandı.

3.4 Histopatolojik Değerlendirme

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD'da Olympus EVIS EXERA GIF-HQ190 marka gastroskop ile gastrointestinal sistemin duodenum 2. kıtasından biyopsiler alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan biyopsi örnekleri %10'luk formaldehit içeren solüsyon içerisinde fiks edilerek Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD laboratuvarına gönderildi. Fiksasyon sonrası doku örnekleri takip kasetlerine alındıktan sonra rutin histolojik işlemlerden geçirildi ve sonrasında parafin bloklara gömülen dokulardan mikrotom ile 3-4 μ m kalınlığında seri kesitler alınarak kesitler polilizinli lamlara aktarıldı. Kesitler; 3 kez ksilen ile yıkanarak parafin dokusundan uzaklaştırıldı. Arkasından azalan alkol serilerinden geçirilip sonra distile su ile yıkandı. Hematoksilen boyası ile çekirdek boyanması, eozin boyası ile sitoplazmik ve bağ doku boyanması sağlanmaktadır. Distile sudan çıkarılan kesitler Hematoksilen&Eozin (H&E) boya solüsyonlarında belli sürelerde bekletildikten sonra artan alkol konsantrasyonlarında yeniden dehidrate edildi. Sonrasında ksilenden geçirilen kesitler entellan damlatılıp lamel ile kapatıldı. H&E ile boyanan biyopsi örnekleri; İEL artışı, villus atrofi ve kript hiperplazisi bakımından ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse 80i light microscope) değerlendirildi. Histopatolojik örnekler modifiye Marsh sınıflamasına göre; duodenum mukozasında olan zedelenmeye bağlı Marsh 0, 1, 2, 3a, 3b ve 3c olarak derecelendirildi ve sonuçlara göre ÇH tanısı konuldu. Biyopsi örneklerinin sonuçlarına göre ÇH ve kontrol grupları oluşturuldu.

3.5 İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal Boyama Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji AD laboratuvarında yapıldı. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom cihazında alınan 3-4 mikronluk ince kesitler polilizinli

lamalara alındı ve immünohistokimyasal boyama prosedürüne uygun şekilde Katelisin (PA5-102898, Thermo Fisher Scientific, USA&Canada) ile boyandı.

Katelisin İmmünohistokimyasal Boyama Prosedürü

- Etüvde deparafinizasyon 1 gece (56 °C)
- Ksilen I 15 dk
- Ksilen II 15 dk
- %100 Alkol 3 dk
- %96 Alkol 3 dk
- %70 Alkol 3 dk
- %50 Alkol 3 dk
- Distile su 3 dk
- PBS 3 dk
- Sitrat buffer 10 dk (600 watt)
- PBS 3 dk
- Endojen peroksidaz bloklama 15 dk
- PBS 3 dk
- Serum V blok 7 dk
- Primer Antikor 1 gece (+4 °C)
- PBS 3 dk
- Sekonder Antikor 30 dk
- PBS 3 dk
- Streptavidin Peroksidaz 20 dk
- PBS 3 dk
- DAB Substrat Kromojen 5-15 dk
- Distile Su 2 dk
- Mayer's Hematoksilen 30 sn
- Distile Su 2 dk
- %50 Alkol 3 dk
- %70 Alkol 3 dk
- %96 Alkol 3 dk
- %100 Alkol 3 dk
- Ksilen II 5 dk
- Ksilen I 5 dk

Ksilenden alınan örnekler entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı ve ışık mikroskopta (Nikon Eclipse 80i light microscope) immünohistokimyasal boyanma yoğunluğuna göre; Boyanma yok (-), hafif boyanma (+), orta şiddette boyanma (++) ve güçlü boyanma (+++) olarak semikantitatif şekilde skorlandı. Değerlendirme; önceki çalışmalar örnek alınarak gerçekleştirildi (144).

3.6 İstatistiksel Analiz

Çölyak hastalarında serum ve dokuda bakılan katelisidinin hastalıkla arasındaki ilişkiyi saptamak için çeşitli istatistiksel testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; devamlı sayısal değişkenlerde normal dağılım gösterenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyenler için median (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılımları *Shapiro-Wilk* ve *Kolmogorov-Smirnov* testleri ile değerlendirildi. Kategorik veriler n (%) olarak ifade edildi. Bağımsız iki gruptaki sayısal değerlerin karşılaştırılmasında normal dağılan değişkenler için *Student-t test* kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için *Mann-Whitney U* testleri kullanıldı. Bağımlı gruba bağımsız ikiden fazla değişkenin yapmış olduğu etkiyi göstermek için normal dağılan değişkenler için *tek yönlü ANOVA testi* kullanıldı. Normal dağılan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunduğu çoklu karşılaştırma için *postHOC* testleri (*Tukey testi*) kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için *Kruskal-Wallis H testi* kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler arasında anlamlı bir fark bulunduğu ikili karşılaştırmalar için *Mann-Whitney U testi* yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında, ikili grupların karşılaştırılması *X²-testi* ile, çoklu grupların karşılaştırılması *Monte-Carlo testi* ile yapıldı. *Monte-Carlo testi* anlamlı bulunduğu ikili karşılaştırmalar *X²-testi* ile yapıldı. Gerekli olduğu durumlarda *Fisher exact test* uygulandı. Serum katelisidin düzeyleri ile diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkileri saptamak için korelasyon analizi yapıldı. Normal değişkenler arasındaki korelasyonlar *Pearson'un korelasyon testi*, normal dağılmayan değişkenler arasındaki ilişkiler *Spearman'ın korelasyon testi* kullanılarak değerlendirildi. Anlamlılık $p<0.05$ olarak belirlendi ve analizler Statistical Package for Social Sciences 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1 Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmamıza 63 hasta dahil edildi. Çalışma grupları 41 çölyak hastalığı olan ve 22 çölyak hastalığı saptanmayan kontrol grubu olarak belirlendi. ÇH olanlar kendi içerisinde aktif ve remisyon olarak 2 gruba ayrılarak toplamda 3 grup elde edildi. Çölyak aktif olan grup 20, çölyak remisyon olan grup 21 hasta olarak belirlendi. Çölyak grubu 29 kadın ve 12 erkek; kontrol grubu 11 kadın ve 11 erkekten oluşmakta idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,051$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	Çölyak hastalığı	Kontrol	(p) ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	(p) ²	(p) ³
Yaş, (yıl), (Ort±SS)	33,34±12,04	33,68±12,36	0,916 ^a	33,15±12,88	33,52±11,51	0,922 ^a	0,990 ^b
Cinsiyet, (E), n(%)	12 (29,3)	11 (50)	0,103 ^c	3 (15)	9 (42,9)	0,051 ^c	0,051 ^c

1: Çölyak hastalığı- kontrol grubu karşılaştırmasının (p) değeri, 2: Çölyak aktif-remisyon karşılaştırmasının (p) değeri, 3: Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol gruplarının karşılaştırmasının (p) değeri, a: Bağımsız gruplar student-t test, b: One-way Anova Test, c: Ki-kare test ve Monte-Carlo test. Ort± SS: Ortalama±Standart Sapma, E: Erkek, n: Birey sayısı

Çölyak hastalığı olan grupta yaş ortalaması 33,34±12,04 ve kontrol grubunda yaş ortalaması 33,68±12,36 idi. Çölyak aktif grupta yaş ortalaması 33,15±12,88 ve çölyak remisyon grubunda yaş ortalaması 33,52±11,51 olarak hesaplandı. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,990$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.2. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun ek hastalık dağılımı

Hastalık	Çölyak hastalığı	Kontrol	P ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	Kontrol	P ²
Depresyon, n(%)	2(4,9)	0(0)	0,538	0(0)	2(9,5)	0(0)	0,207
Diyabetes Mellitus, n(%)	0(0)	1(4,5)	0,349	0(0)	0(0)	1(4,5)	1,000
Hipotiroidi, n(%)	3(7,3)	1(4,5)	1,000	3(15)	0(0)	1(4,5)	0,110
Hiperlipidemi, n(%)	0(0)	1(4,5)	0,349	0(0)	0(0)	1(4,5)	1,000
Hipertansiyon, n(%)	1(2,4)	1(4,5)	1,000	0(0)	1(4,8)	1(4,5)	1,000
Vitiligo, n(%)	1(2,4)	0(0)	1,000	1(5)	0(0)	0(0)	0,321

1: Çölyak hastalığı- kontrol grubu karşılaştırmasının (p) değeri, 2: Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol gruplarının karşılaştırmasının (p) değeri, n: Birey sayısı, Ki-Kare Fisher exact test.

Ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde hem çölyak hastalığı ve kontrol grubu arasında, hem de 3 grup halinde değerlendirme yapıldığında gruplar

arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2). Kullanılan ilaçlar açısından hem çölyak hastalığı ve kontrol grupları arasında, hem de 3 grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun ilaç dağılımı

İlaçlar	Çölyak hastalığı	Kontrol	P ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	Kontrol	P ²
Antiaritmik, n(%)	1(2,4)	0(0)	1,000	0(0)	1(4,8)	0(0)	0,658
Antidepresan, n(%)	3(7,3)	0(0)	0,546	0(0)	3(14,3)	0(0)	0,065
Antihiperlipidemik, n(%)	0(0)	1(4,5)	0,349	0(0)	0(0)	1(4,5)	1,000
Antihipertansif, n(%)	1(2,4)	1(4,5)	1,000	0(0)	1(4,8)	1(4,5)	1,000
Antitiroid, n(%)	3(7,3)	1(4,5)	1,000	3(15)	0(0)	1(4,5)	0,117
NSAİİ, n(%)	1(2,4)	1(4,5)	1,000	0(0)	1(4,8)	1(4,5)	1,000
Oral antidiyabetik, n(%)	0(0)	1(4,5)	0,349	0(0)	0(0)	1(4,5)	1,000
PPI, n(%)	0(0)	1(4,5)	0,349	0(0)	0(0)	1(4,5)	1,000

1: Çölyak hastalığı- kontrol grubu karşılaştırmasının (p) değeri, 2: Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol gruplarının karşılaştırmasının (p) değeri, n: Birey sayısı, Ki-Kare Fisher exact test

Sigara kullanımı ve alkol kullanımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla, p=0,767, p=0,445) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun sigara ve alkol kullanımı verileri

	Çölyak hastalığı	Kontrol	P ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	Kontrol	P ²
Sigara içen, n(%)	11(26,8)	4(18,2)	0,442 ^a	5(25)	6(28,6)	4(18,2)	0,767 ^b
Sigara içmeyen, n(%)	30(73,2)	18(81,8)		15(75)	15(71,4)	18(81,8)	
Alkol kullanan, n(%)	2(4,9)	2(9,1)	0,606 ^a	2(10)	0(0)	2(9,1)	0,445 ^b
Alkol kullanmayan, n(%)	39(95,1)	20(90,9)		18(90)	21(100)	20(90,9)	

a: Pearson ve Fisher exact Ki-kare test, b: Ki-kare testi ve Monte-Carlo testi, n: Birey sayısı, 1:Çölyak hastalığı-kontrol grubu karşılaştırmasının (p) değeri, 2: Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol gruplarının karşılaştırmasının (p) değeri.

4.2 Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

Hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde folat değeri için çölyak aktif ve çölyak remisyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,034). Çölyak remisyon grubunda aktif gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Üre düzeyi için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,033). Üre düzeyi kontrol grubunda çölyak aktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,033). Diğer biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri

	Çölyak Hastalığı	Kontrol	P¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	P²	P³
WBC (K/uL), (Ort±SS)	6760,24± 1855,47	7000,45± 1413,64	0,598 ^a	6717,50± 2089,55	6800,95± 1653,51	0,888 ^a	0,861 ^b
NEU (K/uL), (Ort±SS)	4229,2683± 1495,2899	4416,8182± 1204,1372	0,615 ^a	4198,000± 1533,154	4259,047± 1495,606	0,898 ^a	0,873 ^b
LYM (K/uL), (Ort±SS)	1765,6098± 530,15115	1847,7273± 461,0126	0,543 ^a	1759,50± 504,35	1771,42± 566,03	0,944 ^a	0,830 ^b
MON (K/uL), (Ort±SS)	650,2439± 243,8902	587,7273± 186,4692	0,299 ^a	681,0000± 280,01692	620,9524± 206,4680	0,438 ^a	0,409 ^b
EOZ (K/uL), (Ort±SS)	115,2683± 90,5646	122,2727± 77,3939	0,760 ^a	89,5000± 65,7327	139,8095± 104,8940	0,073 ^a	0,163 ^b
BAZ (K/uL), (Ort±SS)	35,6098± 49,6008	24,6818± 24,5014	0,336 ^a	45,5000± 65,7327	26,1905± 24,9952	0,217 ^a	0,221 ^b
RBC (m/μL), (Ort±SS)	4,8071± 0,4167	4,7350± 0,4899	0,541 ^a	4,7735± 0,4190	4,8390± 0,4223	0,621 ^a	0,744 ^b
HB (g/dl), (Ort±SS)	13,876± 1,8581	13,041± 2,0297	0,105 ^a	13,700± 1,8192	14,043± 1,9237	0,561 ^a	0,231 ^b
HCT (%), (Ort±SS)	40,676± 7,3491	39,895± 4,7434	0,655 ^a	41,150± 4,4697	40,224± 9,4128	0,692 ^a	0,819 ^b
MCV (fL), (Ort±SS)	86,4171± 4,88129	84,2682± 6,67757	0,149 ^a	86,1250± 4,91613	86,6952± 4,95252	0,714 ^a	0,338 ^b
PLT (K/uL), (Ort±SS)	283926,82± 79511,12	304227,27± 72335,81	0,323 ^a	287800,0± 85560,4	280238,09± 75234,23	0,765 ^a	0,587 ^b
AST (U/L), (Ort±SS)	20,2439± 7,19993	22,4545± 11,67711	0,356 ^a	21,0000± 8,76596	19,5238± 5,43709	0,519 ^a	0,572 ^b
ALT (U/L), (Ort±SS)	21,7317± 11,50223	29,0000± 34,562	0,348 ^a	23,5000± 11,17563	20,0476± 11,82572	0,343 ^a	0,424 ^b
ALP (U/L), (Ort±SS)	66,3902± 19,22483	68,3636± 21,89269	0,713 ^a	71,3000± 22,16944	61,7143± 15,00714	0,111 ^a	0,294 ^b
GGT (U/L), (Ort±SS)	21,2195± 20,98513	26,3636± 22,88594	0,372 ^a	27,6000± 28,25709	15,1429± 6,53671	0,068 ^a	0,121 ^b
T. BİL. (mg/dl), (Ort±SS)	0,7490± 0,48153	0,6800± 0,59108	0,619 ^a	0,6775± 0,46170	0,8171± 0,50125	0,360 ^a	0,615 ^b
D. BİL. (mg/dl), (Ort±SS)	0,2993± 0,14811	0,2582± 0,16649	0,319 ^a	0,2835± 0,15557	0,3143± 0,14281	0,513 ^a	0,500 ^b
LDH (U/L), (Ort±SS)	183,3659± 30,31811	182,4091± 39,71045	0,915 ^a	182,350± 28,8394	184,33± 32,345	0,837 ^a	0,977 ^b
TSH (μu/mL), (Ort±SS)	2,3546± 3,27146	2,9300± 4,00350	0,541 ^a	2,9620± 4,10440	1,776± 2,1635	0,251 ^a	0,470 ^b
sT3 (ng/L), (Ort±SS)	2,7846± 0,37705	2,6436± 0,35098	0,153 ^a	2,8160± 0,42583	2,7548± 0,3318	0,609 ^a	0,315 ^b

Tablo 4.5. Devamı

	Çölyak Hastalığı	Kontrol	P¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	P²	P³
sT4 (ng/dL), (Ort±SS)	0,9520± 0,14663	0,9445± 0,09748	0,812 ^a	0,9210± 0,12744	0,981± 0,1603	0,191 ^a	0,333 ^b
ESR, (Ort±SS)	14,80± 9,623	20,18± 27,408	0,259 ^a	17,60± 10,430	12,14± 8,163	0,069 ^a	0,331 ^b
CRP (mg/L), (Ort±SS)	1,029± 1,7613	2,945± 6,7556	0,204 ^a	1,200± 1,8745	0,867± 1,6761	0,551 ^a	0,234 ^b
Albumin (g/L), (Ort±SS)	45,4878± 3,56456	45,7318± 3,88077	0,803 ^a	45,6000± 4,08334	45,381± 3,0899	0,847 ^a	0,952 ^b
Demir (µg/dl), (Ort±SS)	80,7317± 42,71535	73,5909± 47,94209	0,547 ^a	79,7500± 36,77653	81,66± 48,60	0,888 ^a	0,827 ^b
DBK(ug/dl) (Ort±SS)	321,0244± 68,79734	332,2273± 71,13497	0,545 ^a	316,45± 79,82	325,38± 58,06	0,683 ^a	0,767 ^b
Ferritin (µg/L), (Ort±SS)	24,4768± 26,53631	85,8595± 162,873	0,093 ^a	16,5320± 11,15534	32,043± 34,159	0,060 ^a	0,063 ^b
Folat (µg/L), (Ort±SS)	6,0878± 2,27455	5,6545± 2,15622	0,466 ^a	5,3250± 2,21855	6,8143± 2,1296	0,034^a	0,075 ^b
B12 (ng/L), (Ort±SS)	303,7132± 154,31585	295,0000± 133,79302	0,824 ^a	288,20± 125,58	318,48± 179,36	0,537 ^a	0,789 ^b
Glukoz (mg/dl) (Ort±SS)	91,0732± 16,87512	96,8636± 21,14191	0,240 ^a	91,65± 22,951	90,523± 8,2741	0,834 ^a	0,495 ^b
TG (mg/dl), (Ort±SS)	90,0244± 50,39568	137,7727± 105,79357	0,056 ^a	93,450± 53,25557	86,7619± 48,6023	0,677 ^a	0,060 ^b
T.KOL. (mg/dl), (Ort±SS)	166,1805± 43,92341	186,3636± 41,51597	0,081 ^a	171,350± 35,85684	161,257± 50,8421	0,469 ^a	0,168 ^b
LDL (mg/dl), (Ort±SS)	95,2829± 26,77615	105,5773± 31,99227	0,179 ^a	98,140± 28,05987	92,5619± 25,884	0,512 ^a	0,338 ^b
HDL (mg/dl), (Ort±SS)	57,7859± 19,40434	53,8409± 14,66949	0,408 ^a	54,920± 14,2384	60,5152± 23,3329	0,363 ^a	0,434 ^b
D vit (µg/L) (Ort±SS)	13,1866± 8,48427	11,4068± 9,28437	0,445 ^a	12,428± 9,06990	13,9086± 8,04324	0,583 ^a	0,649 ^b
Ca (mg/dl), (Ort±SS)	8,9098± 1,04972	9,2000± 0,41748	0,219 ^a	9,050± 0,5041	8,7762± 1,3870	0,411 ^a	0,291 ^b
P (mg/dl), (Ort±SS)	3,2944± 0,56519	3,5591± 0,44578	0,062 ^a	3,270± 0,580	3,317± 0,563	0,791 ^a	0,171 ^b

Tablo 4.5. Devamı

	Çölyak Hastalığı	Kontrol	P¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	P²	P³
MG (mg/dl), (Ort±SS)	1,9429±0,17573	1,9641±0,1503	0,634 ^a	1,9125±0,18516	1,9719±0,16549	0,285 ^a	0,471 ^b
ÜRE (mg/dl), (Ort±SS)	23,2195±9,69668	27,3182±6,6931	0,082 ^a	20,5000±4,26121	25,809±12,504	0,078 ^a	0,033^{b*}
KREA (mg/dl), (Ort±SS)	0,7866±0,13734	0,7959±0,09059	0,776 ^a	0,7455±0,0789	0,8257±0,1688	0,061 ^a	0,105 ^b
GFR (ml/dk), (Ort±SS)	103,6085±23,10796	109,232±12,0327	0,292 ^a	104,59±25,152	102,66±21,564	0,793 ^a	0,550 ^b
Na (mmol/L), (Ort±SS)	138,658±2,5456	139,227±1,6883	0,293 ^a	139,05±2,8923	138,28±2,1712	0,343 ^a	0,368 ^b
K (mmol/L), (Ort±SS)	4,2268±0,35918	4,2045±0,31241	0,807 ^a	4,1800±0,4021	4,2714±0,3164	0,422 ^a	0,678 ^b
ÜA (mg/dl), (Ort±SS)	4,5024±1,26560	4,8273±0,30897	0,360 ^a	4,5600±1,2184	4,4476±1,33664	0,780 ^a	0,636 ^b

1: Çölyak hastalığı- kontrol grubu karşılaştırmasının (p) değeri, 2: Çölyak aktif-remisyon karşılaştırmasının (p) değeri, 3: Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol gruplarının karşılaştırmasının (p) değeri, a: Bağımsız gruplar student t test, b: One-way Anova test, *: Çölyak aktif - kontrol grubu arasında (**p=0,033**), Ort± SS: Ortalama±Standart Sapma, WBC: Beyaz Küre, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, HB: Hemogloblin, PLT: Platelet, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, T. Bil: Total Bilirubin, D. Bil: Direkt Bilirubin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, T4:Tiroksin, T3: Triiodotironin, ESR: Sedimentasyon Hızı, CRP: C-reaktif protein, ALB: Albümin, B12: Vitamin B12, DVİT: D Vitamini, TG: Trigliserit, T.KOL: Total kolesterol, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, MG: Magnezyum, KREA: Kreatinin, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, Na: Sodyum, K: Potasyum, ÜA: Ürik asit.

4.3 Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Serum Katelisinin Düzeylerinin Karşılaştırılması

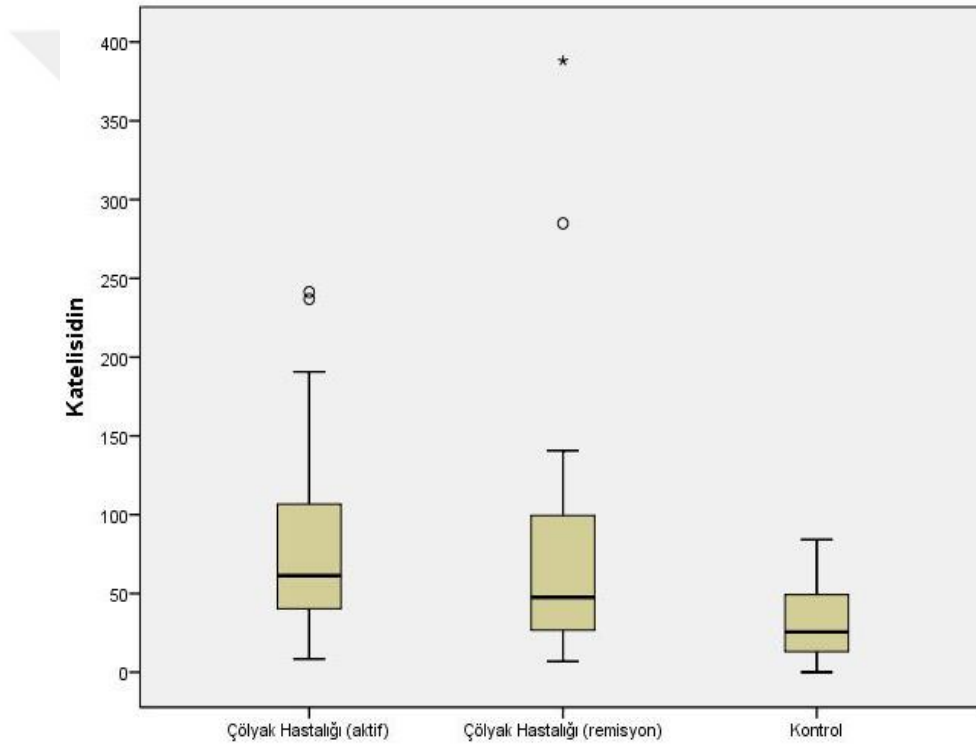
Çölyak hastalığı grubu ve kontrol grubunun katelisinin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0,001). ÇH olan grupta katelisinin median değeri 58,68 ng/mL (6,9-388,1 ng/mL) iken kontrol grubunda 25,64 ng/mL (0-84,2 ng/mL) olarak ölçüldü. Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol olarak 3 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında katelisinin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,004). Çölyak aktif grupta kontrol grubuna göre (p=0,002) ve çölyak remisyon grubunda kontrol grubuna göre (p=0,013) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Çölyak grubu kendi arasında aktif ve remisyon olarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,540) (Tablo 4.6) (Şekil 4.1). Katelisinin median değerleri sırasıyla çölyak aktif grupta 61,31 ng/mL (8,4-241,3 ng/mL),

çölyak remisyon grubunda 47,63 ng/mL (6,9-388,1 ng/mL) ve kontrol grubunda 25,64 ng/mL (0-84,2 ng/mL) olarak ölçüldü.

Tablo 4.6. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun katelisinidin düzeyleri

	Çölyak hastalığı	Kontrol	P ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	P ²	P ³
Katelisinidin (ng/ml) median (min-mak)	58,68 (6,9-388,1)	25,64 (0-84,2)	0,001^a	61,31 (8,4-241,3)	47,63 (6,9-388,1)	0,540 ^a	0,004^{b*}

1: Çölyak hastalığı- kontrol grubu karşılaştırmasının (p) değeri, 2: Çölyak aktif-remisyon karşılaştırmasının (p) değeri, 3: Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol gruplarının karşılaştırmasının (p) değeri, a: Mann-Whitney U testi, b: Kruskal-Wallis testi, *: Çölyak aktif-kontrol (p=0,002), Çölyak remisyon-kontrol (p=0,013).



Şekil 4.1. Çölyak aktif, remisyon ve kontrol gruplarının katelisinidin düzeyleri

4.4 Serum Katelisinidin Düzeylerinin Biyokimyasal Parametreler ile İkili Korelasyonu

Çölyak hastalığı ve kontrol grubu olarak iki grup şeklinde ve çölyak aktif, çölyak remisyon olarak iki grup şeklinde katelisinidin ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon analizi yapıldı.

Çölyak hastalığı grubunda serum katelisinidin düzeyi ile lökosit, nötrofil, LDH, trigliserid arasında pozitif yönde (sırasıyla r=0,411 p=0,008; r=0,421 p=0,006;

$r=0,452$ $p=0,003$; $r=0,313$ $p=0,046$) ve sT4 arasında negatif yönde ($r=-0,331$ $p=0,035$) korelasyon saptandı. Kontrol grubunda serum katelisinin düzeyi ile eozinofil arasında pozitif yönde ($r=0,454$ $p=0,034$) korelasyon saptandı.

Çölyak aktif grupta serum katelisinin düzeyi ile trigliserid arasında pozitif yönde ($r=0,461$ $p=0,041$), sT4 ile negatif yönde ($r=-0,457$ $p=0,043$) korelasyon saptandı. Çölyak remisyon grubunda serum katelisinin düzeyi ile lökosit, nötrofil, LDH, ürik asit, ferritin ve magnezyum arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0,435$ $p=0,049$; $r=0,505$ $p=0,019$; $r=0,617$ $p=0,003$; $r=0,437$ $p=0,047$; $r=0,449$ $p=0,041$; $r=0,461$ $p=0,035$) ve sedimantasyon ile negatif yönde ($r=-0,436$ $p=0,048$) korelasyon saptandı.

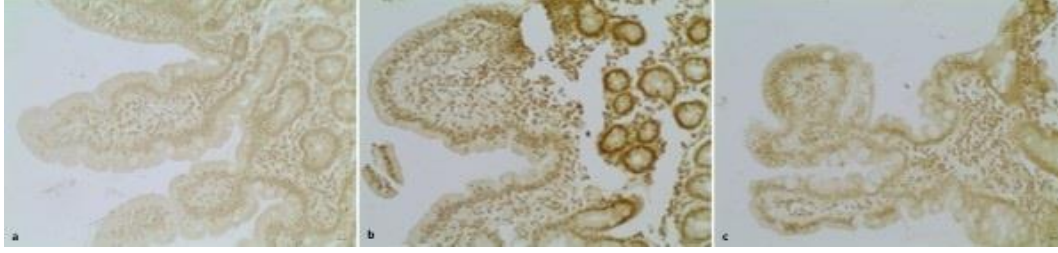
4.5 Çölyak Hastalığı ve Kontrol Gruplarında Doku Katelisinin Ekspresyonunun Karşılaştırılması

Çölyak hastalığı grubu ve kontrol grubunun doku katelisinin ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,0001$). ÇH olan grupta katelisinin ekspresyonunun median değeri 2(1-3) iken kontrol grubunda 0(0-1) olarak değerlendirildi. Çölyak grubu kendi arasında aktif ve remisyon olarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,033$). Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol olarak 3 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında ise katelisinin ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun katelisinin ekspresyonunun karşılaştırılması

	Çölyak hastalığı*	Kontrol*	P ¹	Çölyak (aktif)*	Çölyak (remisyon)*	P ²	P ³
Katelisinin ekspresyonu median (min-mak) (IQR)	2(1-3) (2)	0(0-1) (1)	0,0001 ^a	2(1-3) (1)	2(1-3) (1)	0,033 ^a	0,0001 ^b

1: Çölyak hastalığı- kontrol grubu karşılaştırmasının (p) değeri, 2: Çölyak aktif-remisyon karşılaştırmasının (p) değeri, 3: Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol gruplarının karşılaştırmasının (p) değeri, a: Mann-Whitney U testi, b: Kruskal-Wallis testi, IQR:Interquartile range, *: ortalama±ss çölyak hastalığı: 2,05±0,74; kontrol grubu:0,36±0,49; çölyak aktif:2,30±0,73; çölyak remisyon:1,81±0,68



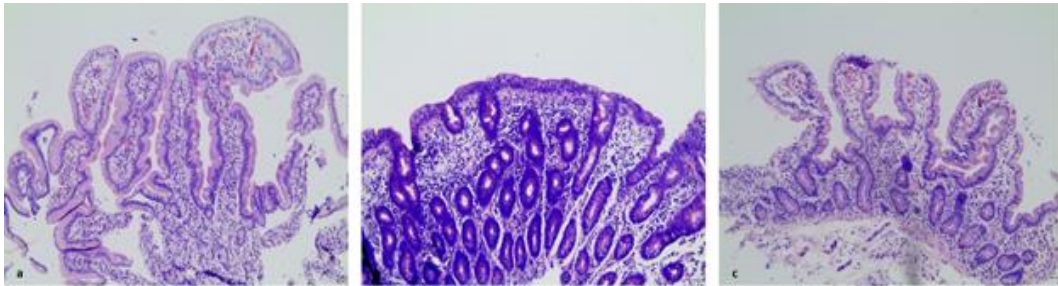
Fotoğraf 4.1. Çalışma gruplarında dokuda katelisinidin ekspresyonu
Kontrol grubu, katelisinidin ekspresyonu, boyanma yok (a); Çölyak aktif grup, şiddetli boyanma, katelisinidin (+) hücreler (b); Remisyon grubu; kontrol grubuna göre orta yoğunlukta boyanma (c). İmmünohistokimya boyama, X20 büyütme.

Çölyak hastalarının ve kontrol grubunun histopatolojik sonuçları modifiye Marsh skorlamasına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). ÇH olan grupta modifiye Marsh skoru median değeri 0(0-5) iken kontrol grubunda 0(0-1) olarak değerlendirildi. Çölyak grubu kendi arasında aktif ve remisyon olarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol olarak 3 grup şeklinde değerlendirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun modifiye Marsh skorlarının karşılaştırılması

	Çölyak hastalığı	Kontrol	P ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	P ²	P ³
Modifiye Marsh Skorlaması median (min-mak) (IQR)	0 (0-5) (3)	0(0-1) (0)	0,001^a	3(0-5) (1)	0(0-3) (0)	0,0001^a	0,0001^b

1: Çölyak hastalığı- kontrol grubu karşılaştırmasının (p) değeri, 2: Çölyak aktif-remisyon karşılaştırmasının (p) değeri, 3: Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol gruplarının karşılaştırmasının (p) değeri, a: Mann-Whitney U testi, b: Kruskal-Wallis testi, Marsh 0:0, Marsh 1:1, Marsh 2:2, Marsh 3a:3, Marsh 3b:4, Marsh 3c:5 olarak skorlandı. IQR:Interquartile range



Fotoğraf 4.2. Çalışma gruplarında dokuda H&E boyama
Normal bağırsak histolojisi (a); çölyak aktif grupta total villus atrofisi, intraepitelyal lenfositler ve kript hiperplazisi (b); remisyon grubu (c). H&E boyama, X10 büyütme.

4.6 Doku Katelisinin Expresyon Düzeyi ile Serum Katelisinin Düzeyi ve Modifiye Marsh Skorlamasının Korelasyonu

Tüm gruplar arasında doku katelisinin ekspresyonu ile hem serum katelisinin düzeyi hem de modifiye Marsh skorları arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0,267$, $p=0,034$; $r=0,667$, $p=0,0001$). Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde çölyak aktif ve çölyak remisyon gruplarında doku katelisinin ekspresyonu ile modifiye Marsh skorları arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (sırasıyla $r=0,532$, $p=0,016$; $r=0,668$, $p=0,001$).

Tablo 4.9. Doku katelisinin ekspresyon düzeyi ile serum katelisinin düzeyi ve modifiye Marsh skorlamasının korelasyonu

Doku katelisini								
	Tüm Gruplar		Çölyak aktif		Çölyak remisyon		Kontrol	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Serum Katelisini	0,267	0,034	-0,135	0,570	-0,266	0,245	-0,104	0,644
Modifiye Marsh Skorlaması	0,667	0,0001	0,532	0,016	0,668	0,001	0,090	0,692

r: Spearman Korelasyon Katsayısı, $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın kişilerde ince bağırsakta otoimmünite kaynaklı gelişen, tüketilen glutene karşı uygun olmayan T hücre aracılı bağışıklık tepkisinden kaynaklanır. İnce bağırsağın proksimal mukozasındaki hasar besinlerin emilim bozukluğuna yol açar. Genel popülasyondaki prevalansı yaklaşık %1'dir ve kadın cinsiyette daha sık görülür. Hastalık, çeşitli semptom ve bulgularla her yaşta ortaya çıkabilir. Hemen hemen her vücut sistemi etkilenebilir, ancak en sık dermatolojik, hematolojik, nörolojik, kas-iskelet sistemi, endokrin, üreme ve sindirim sistemleri etkilenir. ÇH, klinik seyri hastalığın tanı ve tedavisinden etkilenebilen çeşitli otoimmün durumlarla da ilişkilidir. Bu çok yönlü klinik sunum, gastrointestinal, ekstraintestinal, subklinik, potansiyel, seronegatif, yanıt vermeyen ve dirençli olmak üzere çeşitli fenotiplere yol açar. İnce bağırsak biyopsisi tanısallık olarak 'altın standart' olmaya devam etse de, doku transglutaminaz, endomisyum ve deamide gliadin peptid antikolları gibi oldukça hassas ve spesifik serolojik testler, çölyak hastalığının tanısallık çalışmasında giderek daha önemli hale gelmiştir (145, 146). ÇH'nin dünya çapında yaygın bir hastalık olduğunun anlaşılması, sebep olduğu klinik tablolar, tanınmayan veya tedavi edilmeyen hastalıkta artmış mortalite ve intestinal lenfoma riski göz önüne alındığında son yıllarda hastalığın teşhis ve takibinde kullanılabilecek yeni biyobelirteçlere yönelik çalışmalar artmıştır.

Çölyak hastalarında serum ve dokuda bakılan katelisisinin hastalıkla ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda çölyak hasta grubunda serum katelisisinin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Tüm gruplar kendi arasında incelendiğinde ise serum katelisisinin düzeyleri çölyak aktif grupta kontrol grubuna göre ve çölyak remisyon grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Çölyak grubu kendi arasında aktif-remisyon olarak incelendiğinde ise aktif grupta katelisisinin düzeyinin yükselme eğiliminde olduğunu ancak bu yükselme trendinin anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görüldü. Anlamlı saptanmamasındaki en önemli etken çalışmadaki hasta sayısının az olması olarak değerlendirildi. ÇH olanlarda serum katelisisinin düzeyi ile lökosit, nötrofil, LDH, trigliserid arasında pozitif yönde ve sT4 arasında negatif yönde korelasyon saptandı. ÇH olanlarda serum katelisisinin düzeyinin artışı ile lökosit ve nötrofildeki artışın aynı yönde olması glutene karşı oluşan hasarın doğal savunmada görevli olan katelisisinin ekspresyonunu arttırdığı

düşünülebilir. Doku hasarının bir göstergesi olan ve inflamatuvar bir belirteç olarak kabul edilen LDH düzeyi de ÇH olan grupta serum katelisinin düzeyi ile aynı yönde artış göstermiştir. Bu durum da ÇH’de meydana gelen enterosit hasarı ile ilişkilendirilebilir. Yine ÇH olan grupta serum trigliserid düzeyi artarken serum katelisinin düzeyi de artış göstermektedir. Katelisinin antiinflamatuvar yönü düşünüldüğünde, hiperlipideminin oluşturduğu inflamatuvar durumda katelisinin artış göstermesi beklenen bir olaydır. Kontrol grubunda serum katelisinin düzeyi ile eozinofil arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Çölyak aktif grupta serum katelisinin düzeyi ile trigliserid arasında pozitif yönde, sT4 ile negatif yönde korelasyon saptandı. Çölyak remisyon grubunda serum katelisinin düzeyi ile lökosit, nötrofil, LDH, ürik asit, ferritin ve magnezyum arasında pozitif yönde ve sedimentasyon ile negatif yönde korelasyon saptandı. Hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde folat değeri için çölyak aktif ve çölyak remisyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Çölyak remisyon grubunda aktif gruba göre anlamlı derecede yüksek bulundu. ÇH, ince bağırsakta villöz hasar nedeniyle malabsorpsiyon ile karakterizedir ve bu malabsorpsiyon, vitamin ve mineral eksikliklerini içeren bir dizi beslenme yetersizliği ile sonuçlanır. Sık tüketilen gluten kaynaklarından biri olan buğday, sadece önemli bir protein ve karbonhidrat kaynağı değil, aynı zamanda demir, folat ve B vitaminlerinin de önemli bir kaynağıdır. Çölyak aktif grupta, ilk olarak villüs atrofisine bağlı gelişen malabsorbsiyon ve ikincil olarak da diyetle yeteri kadar mikrobesein ögesi alınamamasına bağlı olarak folat düzeyinin daha düşük olduğu söylenebilir. Üre düzeyi için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Üre düzeyi kontrol grubunda çölyak aktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Üre, protein metabolizması sonucunda oluşmaktadır. ÇH’de ince bağırsaktaki inflamasyon, villus atrofisi, doku hasarı ve sonuçta gelişen malabsorbsiyon protein emiliminde de eksiklikler oluşmaktadır. Buna ek olarak hastaların yüksek yağ, şeker ve kalori içeren besinleri diyetlerinde sıkça kullandıkları bilinmektedir. Glutensiz ürünler genellikle gluten içeren muadillerine göre daha yüksek karbonhidrat ve lipid içeriğine sahipken protein içerikleri düşüktür. Çölyak aktif grupta üre düzeyi düşüklüğü bu durumlarla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz doku katelisinin ekspresyonunda ise ÇH grubunda sağlıklı kontrollerin normal mukazasına göre anlamlı derecede artış

olduğu saptandı. Çölyak grubu kendi arasında aktif ve remisyon olarak incelendiğinde aktif gruptaki ekspresyonun daha fazla olduğu görüldü. Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol olarak 3 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında da katelisinidin ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde doku katelisinidin ekspresyonu ile hem serum katelisinidin düzeyleri hem de modifiye Marsh skorlaması arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Bu sonuçlar ÇH'nin meydana getirdiği hasarlı mukozada katelisinidin ekspresyonun indüklendiğini, hastalık durumunda hem kanda hem de dokudaki artışın birlikteliğini göstermektedir. Ek olarak çölyak aktif ve remisyon gruplarında katelisinidin ekspresyonu modifiye Marsh skorlaması ile pozitif yönde korelasyon gösterdi.

Literatür gözden geçirildiğinde çölyak hastalarında serum ve dokuda katelisinidin düzeylerinin incelendiği insan çalışması bulunmamaktadır. Farelerle yapılan sadece bir çalışma olduğu göze çarpmaktadır. Bu çalışma Ren ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, çölyak hastalığında fare katelisinidin (CRAMP) rolü araştırılmıştır. Öncelikle donör fareleri, doğumdan itibaren standart glutensiz diyetle beslendikten sonra kuyruk kısımlarından i.v gliadin ve ovalbümin (kontrol) enjeksiyonu yapılmıştır. Bu farelerden elde edilen gliadin ile presensitize edilmiş T hücreleri lenfopenik alıcı farelere (*Rag1*^{-/-}) enjekte edilmiş ve çölyak hastalık modeli oluşturulmuştur. Lenfopenik farelerin bir kısmını CRAMP eksprese etmeyen fareler (*Cnlp*^{-/-} *Rag1*^{-/-}) oluşturmaktadır. Farelerin bir kısmına glutensiz diyet verilirken diğer kısmına gluten içeren diyet verilmiştir. Serum CRAMP seviyeleri karşılaştırıldığında ÇH profili oluşturulup glutenli diyet verilen grupta CRAMP seviyeleri glutensiz beslenenlere göre daha düşük bulunmuştur. Yine aynı şekilde gluten diyeti ile beslenen farelerde bağırsak epitel hücreleri tarafından CRAMP ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır. *Cnlp*^{-/-} *Rag1*^{-/-} farelerde ise gluten durumuna göre CRAMP seviyelerinde hiçbir fark gözlenmemiştir. CRAMP eksikliğinin çölyak gelişimi üzerine etkisi araştırılmış ve glutenle beslenip CRAMP eksprese etmeyen (*Cnlp*^{-/-} *Rag1*^{-/-}) farelerde kilo kaybının daha çok olduğunu, villüs atrofisi, kript hiperplazisi ve lenfositik infiltrasyon dahil olmak üzere histolojik değişikliklerin daha şiddetli olduğu görülmüştür. Sonuç olarak CRAMP eksikliğinin gluten enteropatisini ağırlaştırdığı saptanmıştır. Buradan yola çıkarak eksojen CRAMP tedavisinin çölyak gelişimi üzerindeki etkisi de araştırılmış. Farelere profilaktik olarak T hücre transferi uygulanmadan 2 hafta önce ve 6 hafta

sonra terapötik olarak intraperitoneal CRAMP tedavisi uygulanmış. Hem profilaksi hem de terapötik tedavide enteropati ilişkili kilo kaybının belirgin şekilde hafiflediği, histolojik olarak iyileşmenin olduğu görülmüştür. Çalışmaya göre CRAMP, gliadin tarafından tetiklenen epitelyal disfonksiyonu önleyerek ve bağırsak mukozasında modülatör immün hücre yanıtlarını destekleyerek bağırsak bariyer bütünlüğü üzerinde pozitif modülatör etki göstermiştir (147). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak ÇH olan grupta serum katelisinin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Çalışmamızda gliadinin başlattığı destrüktif sürece bağlı olarak proinflamatuvar özellik taşıyan katelisinin hastalık durumuna göre yükseklik gösterdiği düşünüldü. Histolojik olarak incelendiğinde ise bu çalışmadan farklı olarak hem çölyak hasta grubunda kontrollere göre hem de aktif grupta remisyon grubuna göre ekspresyon düzeyinin artmış olduğu saptanmıştır.

Literatürde serum katelisinin konsantrasyonunu inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olan çocuklarda sağlıklı kontrollere göre karşılaştırmayı ve hastalık aktivitesi ve fenotip ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçlayan çalışma Krawiec ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmaya 68 İBH olan çocuk, kontrol grubuna ise Roma IV tanı kriterlerine göre fonksiyonel karın ağrısı olan 20 çocuk dahil edilmiştir. İBH fenotipini belirlemek için Paris Sınıflandırmasını kullanılmış ve 43 ülseratif kolit ile 25 crohn hastası olarak ayrılmıştır. Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan hastalarda sırasıyla Pediatrik Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (PCDAI) ve Pediatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI) kullanarak İBH'nın klinik aktivitesi değerlendirilmiştir. Tüm hastalar ve kontroller tam kan sayımı, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve katelisinin için test edilmiştir. Katelisinin düzeyinin, ülseratif kolit (1073.39 ± 214.52 ng/mL) ve Crohn (1057.63 ± 176.03 ng/mL) hastalarında kontrol grubuna (890.56 ± 129.37 ng/mL) kıyasla anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ($p=0.0003$). Sağlıklı kontrollere kıyasla aktif İBH'lı çocuklarda (1044.90 ± 176.17 ng/mL) katelisinin önemli ölçüde arttığını bulunmuştur. Ayrıca, kontrol grubuna kıyasla İBH remisyonu olan çocuklarda (1098.10 ± 227.87 ng/mL) katelisinin anlamlı derecede yüksekti. Bununla birlikte, katelisinin konsantrasyonu, İBH'nın aktif fazındaki çocuklar ile İBH remisyonundaki çocuklar arasında anlamlı derecede farklılık göstermemiştir ($p=0.33$). Katelisinin ile İBH klinik aktivite indeksleri (PCDAI ve PUCAI) ve inflamasyonun laboratuvar belirteçleri (ESR, CRP ve WBC) arasında hiçbir

korelasyon saptanmamıştır (10). Bizim çalışmamızda bu çalışma ile benzer şekilde serum katelisinidin düzeyi ÇH olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Yine benzer şekilde ÇH aktif ve remisyon olarak değerlendirildiğinde katelisinidin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,013$). Çölyak aktif ve çölyak remisyon grupları arasında katelisinidin düzeyleri açısından bu çalışmaya benzer şekilde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada İBH remisyon grubunda serum katelisinidin düzeyi yüksek bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda farklı olarak çölyak aktif gruba ait katelisinidin seviyeleri daha yüksek düzeyde bulunmuştur. Katelisinidin ile diğer biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında bu çalışma ile benzer şekilde CRP ve ESR arasında herhangi bir korelasyon saptanmazken, farklı olarak çölyak grubunda WBC ile katelisinidin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

Literatür incelendiğinde Kusaka ve arkadaşlarının İBH hastalarının inflame mukozasında katelisinidin ekspresyonunu araştırdıkları görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada insan kolonik subepitelyal miyofibroblastlarında (SEMF'ler) LL-37 indüksiyonunun düzenleyici mekanizması da araştırılmıştır. Çalışmaya 50 ülseratif kolit, 40 crohn ve 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. İBH hastaları klinik aktivite indexlerine göre 23 aktif ülseratif kolit, 27 inaktif ülseratif kolit ve 20 aktif crohn, 20 inaktif crohn hastası olarak ayrılmışlardır. İmmunohistokimyasal olarak mukozal LL-37 ekspresyonu incelendiğinde hem aktif ülseratif kolit ve hem de aktif crohn hastalarının mukozasında normal mukozaya göre anlamlı derecede artış olduğu görülmüştür. İnaktif İBH hastaları ve kontrol hastalarının mukozaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bulgular LL-37'nin İBH hastalarının iltihaplı mukozasında indüklendiğini ve LL-37'nin bağırsak iltihabını şiddetlendiren mikrobiyal istilaya karşı koruyucu faktörlerden biri olarak hareket edebileceğini öne sürmektedir (148). Schaubert ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise ülseratif kolit veya crohn hastalığı bulunan hastaların bağırsak mukozasında LL-37'nin ekspresyonu araştırılmıştır. Toplam 89 hastanın (34 crohn hastalığı, 27 ülseratif kolit, 28 kontrol hastası) dahil edildiği çalışmada ülseratif kolit hastalarında kontrol hastalarına göre mukozal LL-37 ekspresyonunun anlamlı derecede arttığı, crohn hastalığı olanlarda ise değişmediği saptanmıştır (149). Bizim çalışmamızda bu çalışmalara benzer şekilde hastalık durumunda mukozal

expresyon artmıştır, farklı olarak ise aktif hastalıkta remisyona göre anlamlılığını korumuştur.

Katelisidin çok işlevli bir konak savunma peptidi olmasının yanında otoimmün hastalıklarda da rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Literatür gözden geçirildiğinde son yıllarda otoimmün hastalıklarda serum ve dokuda katelisidin düzeyleri ile ilgili çalışmalar artmıştır. Hwang ve arkadaşları plak ve guttat psöriaziste katelisidin ve Th1 ile Th17'den türetilen inflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerini araştırmıştır. Çalışmaya 74 psöriazisli hasta ve 12 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hastalar başvuru anındaki morfolojik psöriazis fenotipine göre 32 guttat tip ve 42 plak tipi olarak 2 grubuna ayrılmıştır. Psoriasis hastalarında hastalığın şiddetini değerlendirmek için Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) kullanılmıştır. Dolaşımdaki inflamatuvar sitokinler (IL-1 RA, IL-2, IL-12, IL-17A, IL-22, IL-23 ve IFN- γ) ve katelisidin düzeyleri morfolojik fenotipe göre karşılaştırılmıştır. Serum IL-1RA, IL-2, IL-23, IFN- γ ve katelisidin seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında psöriazisli hastalarda anlamlı derecede yükselmiştir. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum IL-12, IL-17A ve IL-22 seviyeleri ise yüksek gibi görünmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca, test edilen tüm sitokinlerin ve katesidinin serum seviyeleri, guttat ve plak psöriazis grupları arasında anlamlı derecede farklılık göstermemiştir. Sedef hastalığı olan hastalarda serum katelisidin seviyeleri, serum IL-22 ve IFN- γ seviyeleri ile anlamlı olarak pozitif yönde korelasyon göstermiştir. Serum IL-17A, IL-23, IL-1RA ve katelisidin seviyeleri arasındaki korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamasına rağmen, genel olarak pozitif bir korelasyona doğru bir eğilim olduğu görülmüştür ($P = 0.09$, $P = 0.15$ ve $P = 0.18$). Bu bulgular, doğuştan gelen bağışıklıkta katelisidin ile sedef hastalığında Th1 ve Th17 bağışıklık tepkilerinde yer alan sitokinler arasında bir etkileşimin varlığını göstermektedir. Hastaların PAŞİ skoru ile serum katelisidin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada serum katelisidinin sedef hastalığında yükseldiği ancak sedef hastalığının morfolojik fenotipi veya hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (150). Bizim çalışmamız da bu çalışma ile uyumluluk göstermektedir.

Tufan ve arkadaşlarının ailesel akdeniz ateşi (FMF) hastalarında yapmış olduğu çalışmada serum antimikrobiyal peptitlerin rolü araştırılmıştır. Livneh kriterlerine göre yeni tanı konulan 23 FMF hastası ve 24 sağlıklı kontrol çalışmaya

dahil edilmiştir. Katılımcıların LL-37, alfa-1, beta-1 ve beta-2 defensin düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Kan örnekleri FMF tanısı konulup kolşisin tedavisi başlanmadan ve tedavi başladıktan 6 ay sonra alınmıştır. Takip döneminde atak geçiren 13 hastadan ataktan sonraki ilk 24 saat içinde ek bir kan örneği alınmıştır. Tedavi başlanmadan bakılan serum alfa ve beta-1 defensin ile LL-37 düzeyleri sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Alfa defensin ve LL-37 düzeyleri tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlılığını korumuştur. Kolşisin tedavisi sırasında atak geçiren hastaların AMP serum seviyelerinde, tedavi öncesi veya sonrası ataksız dönemlere kıyasla önemli bir değişiklik olmamıştır. AMP'lerin serum seviyeleri ile tedavi başlanmadan, tedavi altında ve atak dönemlerinde bakılan akut faz reaktanları (CRP ve ESR) arasında korelasyon saptanmamıştır (151). Bizim çalışmamız da bu çalışma ile uyumluluk göstermektedir.

Çölyak hastalığının patofizyoloisi değerlendirildiğinde toksik gliadin molekülünün bağırsak epitelini aşmasıyla tetiklenen mekanizmalar söz konusudur. Burada CD4 T lenfositler üzerinden yüksek miktarda proinflamatuvar sitokin üretilir. Th1 üzerinden TNF- α , IFN- γ , IL-2 gibi proinflamatuvar sitokinler salınırken, Th2 üzerinden B lenfositlerin aktivasyonu ile plazma hücreleri uyarılır ve antikor salınımları gerçekleşir. Bir yandan da IL-15 üzerinden işleyen bir yolak mevcuttur. Katelisidinin başlangıçta sadece nötrofillerin ikincil granüllerinde bulunan bir peptit olduğu düşünülürken, artık bu molekülün nötrofil, monosit, NK hücreleri, T ve B lenfositlerde, deri, gastrointestinal sistem ve solunum yollarının epitel hücreleri gibi birçok hücreden yaygın olarak eksprese edildiği bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında çölyak hastalığında gliadine bağlı gelişen durumda T ve B lenfositler, IL-15 ve salınan diğer sitokinlerle birlikte katelisidin ekspresyonu artmış olabilir. Literatür incelendiğinde birçok çalışma hastalık aktivasyonundan ya da hastalık fenotipinden bağımsız olarak serum katelisidin düzeylerinin artışı göstermektedir. Bu durum katelisidinin proinflamatuvar özellik taşımasından kaynaklı düşünülebilir. Bu nedenle bizim çalışmamızda da çölyak hastalığı olan grupta hem serum katelisidin düzeyi hem de doku katelisidin ekspresyonu yüksek bulunmuş olabilir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı önemli faktörlerinden biri çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması ve belli bir yerleşim alanından başvurmuş hastalar olması sebebiyle tüm toplumu temsil etmekte yetersiz kalmış olabileceğidir. Diğer

bir faktör hastaların büyük bir kısmında tanı anındaki değerlerinin değil, hastalık süreci sırasında poliklinik başvurularında alınan değerlerin incelenmesidir. Çalışmadaki olgu sayısının az olması da diğer bir kısıtlayıcı faktör olarak görünmektedir. Çalışmamızın sonuçlarını etkileyebileceğinden dolayı, belirli dışlama kriterlerine göre çalışmaya dahil edilecek hastalar seçildiği için toplamda 63 hastanın değerlendirildiği bir çalışma olması nedeniyle, yaptığımız çalışma daha büyük grupları temsil etmekte yetersiz kalmış olabilir. Hasta sayısının az olması, serum ve doku katelisinin düzeyleri ile çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmede elde edilen sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir. Serum ve doku katelisinin düzeylerinin, modifiye Marsh skorlamasına göre daha iyi bir tanısal parametre olup olmadığını hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle bu çalışma ile söyleyememekteyiz. Çalışmanın eksik yanlarından biri de bu durum olup, daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarda tanısal parametre açısından değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Otoimmün hastalıklardaki rolünün artan bir şekilde tanınmasına rağmen, ÇH gibi otoimmün özelliklere sahip diyet gluteninin neden olduğu ince bağırsak enteropatisinin gelişiminde katelisinin rolü henüz keşfedilmeyi beklemektedir. Literatürdeki hastalıkların ÇH ile benzer yönü proinflamatuvar hastalık olmaları olup, bu hastalıklarda katelisinin düzeylerine bakılmıştır. Çalışmamızda da proinflamatuvar bir hastalık olan ÇH’de serum ve doku katelisinin ilişkisi incelenmiş ve sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur. Literatür değerlendirildiğinde çalışmamız çölyak hastalarında serum ve dokuda katelisinin düzeyinin incelendiği ilk insan çalışması özelliğini taşımaktadır. Hastalığın klinik aktivitesinden bağımsız olarak serum katelisinin artışı, bunun ÇH için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, katelisinin ÇH’deki rolünü tam olarak aydınlatmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çölyak hastalığı çeşitli semptom ve bulgularla seyreden, tüm sistemleri etkileyebilmesi ve takipsiz kalması halinde mortalite ve morbiditelere yol açan dünya çapında yaygın olarak görülen otoimmün hastalıklardan birisidir. Günümüzde uygulanan tek tedavisi ömür boyu glutensiz diyetdir. AMP ailesinden olan katelisinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkisinin geniş çapta ve karmaşık olduğu, hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar etkilere sahip immünmodülatör bir peptit olduğu bilinmektedir. Bağışıklık sistemimizin önemli bir parçasıdır. Bu özelliklerin dışında yara iyileşmesi ve anjiyogenez, tümörijenik ve anti-kanser özellikler de sergilediği gösterilmiştir. Çalışmamızda çölyak hastalarında serum ve dokuda bakılan katelisinin hastalıkla ilişkisini araştırdık.

Çalışma sonucunda serum katelisinin düzeylerini çölyak hastalığı olan grupta sağlıklı kontrollere göre yüksek bulduk. Hastalık aktivasyonuna göre aktif ve remisyon olarak değerlendirdiğimizde ise serum katelisinin düzeyi aktif grupta daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamadı. ÇH’de yüksek miktarda sitokin salınımıyla tetiklenen süreçte konak savunma peptidi olan katelisinin proinflamatuvar özellik taşıması nedeniyle yükseldiği düşünüldü. Bu durum hastalığın klinik aktivitesinden bağımsız olarak serum katelisinin artışının çölyak hastalığı için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda çölyak hastalığı olan grupta lökosit, nötrofil, LDH ve trigliserid artarken serum katelisinin düzeyi de artış göstermiştir. ÇH olanlarda serum katelisinin düzeyinin artışı ile lökosit ve nötrofildeki artışın aynı yönde olması glutene karşı oluşan hasarın doğal savunmada görevli olan katelisinin ekspresyonunu arttırdığını düşündürmüştür. Doku hasarının bir göstergesi olan ve inflamatuvar bir belirteç olarak kabul edilen LDH düzeyi de ÇH olan grupta serum katelisinin düzeyi ile aynı yönde artış göstermiştir.

Çalışmamızda hastaların biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde folat değeri için çölyak aktif ve çölyak remisyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Çölyak remisyon grubunda aktif gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ÇH, ince bağırsakta villöz hasar nedeniyle malabsorpsiyon ile karakterizedir ve bu malabsorpsiyon, makro ve mikro besinleri

içeren bir dizi beslenme yetersizliği ile sonuçlanır. Çölyak aktif grupta emilim bozukluğuna bağlı olarak folat düzeyinin daha düşük olduğu söylenebilir.

Çalışma sonucunda ÇH grubunda doku katelisinin ekspresyonunun sağlıklı kontrollerin normal mukazasına göre anlamlı derecede artmış olduğunu saptadık. Çölyak grubu aktif ve remisyon olarak incelendiğinde aktif gruptaki ekspresyonun daha fazla olduğu görüldü. Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol olarak 3 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında da katelisinin ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde doku katelisinin ekspresyonu ile hem serum katelisinin düzeyleri hem de modifiye Marsh skorlaması arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Bu sonuçlar ÇH'nin meydana getirdiği hasarlı mukozada katelisinin ekspresyonun indüklendiğini, hastalık durumunda hem kanda hem de dokudaki artışın birlikteliğini göstermektedir.

Literatür gözden geçirildiğinde çölyak hastalarında serum ve dokuda katelisinin düzeylerinin incelendiği insan çalışması bulunmamaktadır. Çalışmamızda bulmuş olduğumuz çölyak hastalığı ile serum ve doku katelisini arasındaki anlamlı ilişkinin gelecek çalışmalar için umut vaad edici olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamız oldukça sık karşılaşılan ve beraberinde birçok mortalite ve morbiditeye sebep olan çölyak hastalığının serum ve dokuda katelisinin düzeyleri ile ilişkisini araştırmayı amaçlamıştır. Yine çalışmamıza dahil ettiğimiz hasta sayısının yetersiz olması, daha büyük gruplar hakkında genel sonuçlara varmamızı engellemiştir. Otoimmün hastalıklardaki rolünün artan bir şekilde tanınmasına rağmen, çölyak hastalığı gibi otoimmün özelliklere sahip diyet gluteninin neden olduğu ince bağırsak enteropatisinin gelişiminde katelisininlerin rolü henüz keşfedilmeyi beklemektedir bu konuda geniş kapsamlı in vitro ve in vivo daha geniş çaplı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
2. Cardenas A, Kelly CP. Celiac sprue. *Semin Gastrointest Dis*. 2002;13(4):232-44.
3. Posner EB, Haseeb M. Celiac Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
4. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? *Ann Med*. 2010;42(8):557-61.
5. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother*. 2000;54(7):368-72.
6. Rashidiani S, Jalili A, Babaei E, Sheikhesmaeili F, Fakhari S, Ataee P, et al. The chemokine CCL28 is elevated in the serum of patients with celiac disease and decreased after treatment. *Am J Clin Exp Immunol*. 2017;6(4):60-5.
7. Yablecovitch D, Oren A, Ben-Horin S, Fudim E, Eliakim R, Saker T, et al. Soluble Syndecan-1: A Novel Biomarker of Small Bowel Mucosal Damage in Children with Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2017;62(3):755-60.
8. Galipeau HJ, Wiepjes M, Motta JP, Schulz JD, Jury J, Natividad JM, et al. Novel role of the serine protease inhibitor elafin in gluten-related disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):748-56.
9. Lei J, Sun L, Huang S, Zhu C, Li P, He J, et al. The antimicrobial peptides and their potential clinical applications. *Am J Transl Res*. 2019;11(7):3919-31.
10. Krawiec P, Pac-Kozuchowska E. Cathelicidin - A Novel Potential Marker of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Inflamm Res*. 2021;14:163-74.
11. Sun L, Wang W, Xiao W, Yang H. The Roles of Cathelicidin LL-37 in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1986-91.
12. El-Ashmawy HM, Ahmed AM. Serum cathelicidin as a marker for diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2018;34(8):e3057.
13. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731-43.
14. Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(3):373-87.
15. Popp A, Maki M. Gluten-Induced Extra-Intestinal Manifestations in Potential Celiac Disease-Celiac Trait. *Nutrients*. 2019;11(2).
16. Akhondi H, Ross AB. Gluten Associated Medical Problems. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
17. García Nieto VM. A history of celiac disease. *OmniaScience Monographs*. 2014.
18. Dicke W. Simple dietary treatment for the syndrome of Gee-Herter. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1941;85:1715.
19. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *BMJ: British Medical Journal*. 1988;297(6664):1646.
20. Dicke W. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. Utrecht, The Netherlands: University of Utrecht. 1950.
21. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008;26(2):112-20.
22. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120(3):636-51.
23. Kaswala DH, Veeraraghavan G, Kelly CP, Leffler DA. Celiac disease: diagnostic standards and dilemmas. *Diseases*. 2015;3(2):86-101.

24. 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.
25. 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.
26. Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *Immunological reviews*. 2005;206(1):219-31.
27. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-36 e2.
28. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol*. 2007;13(15):2153-9.
29. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(8):1347-51.
30. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012;18(42):6036-59.
31. Lanzini A, Villanacci V, Apillan N, Lanzarotto F, Pirali F, Amato M, et al. Epidemiological, clinical and histopathologic characteristics of celiac disease: results of a case-finding population-based program in an Italian community. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(8):950-7.
32. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(8):1512-7.
33. Müdürlüğü HSG. [Available from: <https://hsqm.saglik.gov.tr/tr/metabolizma-ve-colyak/%C3%A7%C3%B6lyak-ve-g%C3%B6r%C3%BClme-s%C4%B1kl%C4%B1%C4%9F%C4%B1.html>].
34. Freeman HJ. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(15):1828.
35. 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.
36. Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients*. 2010;2(1):16-34.
37. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol*. 2007;24(2):115-9.
38. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):3.
39. Lebowhl B, Sanders D, Green P. Coeliac disease. *Lancet*391, 70–81. 2018.
40. Stevens LM. JAMA patient page. Celiac disease. *JAMA*. 2002;287(11):1484-.
41. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(1):41-9.
42. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, Dubois S, Vavasour E, Rashid M, et al. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. *Advances in food and nutrition research*. 2009;57:235-85.
43. Green PH, Lebowhl B, Greywoode R. Celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1099-106; quiz 107.
44. 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. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2006;101(10):2333-40.

45. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, Lonnrot M, Simell V, Briesse T, et al. Factors That Increase Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(5):694-702 e5.
46. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *The Lancet*. 2000;356(9240):1494-5.
47. Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Szajewska H, Shamir R. Primary prevention of celiac disease: environmental factors with a focus on early nutrition. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;67(Suppl. 2):43-50.
48. 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.
49. Dieli-Crimi R, Cénit MC, Nunez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *Journal of autoimmunity*. 2015;64:26-41.
50. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(9):843-51.
51. Sollid LM. The roles of MHC class II genes and post-translational modification in celiac disease. *Immunogenetics*. 2017;69(8):605-16.
52. Wijmenga C, Gutierrez-Achury J. Celiac disease genetics: past, present and future challenges. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59:S4-S7.
53. Trynka G, Wijmenga C, van Heel DA. A genetic perspective on coeliac disease. *Trends in molecular medicine*. 2010;16(11):537-50.
54. Folk J, Finlayson J. The ϵ -(γ -glutamyl) lysine crosslink and the catalytic role of transglutaminases. *Advances in protein chemistry*. 1977;31:1-133.
55. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *International reviews of immunology*. 2011;30(4):219-31.
56. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *New England Journal of Medicine*. 2002;346(3):180-8.
57. Fina D, Sarra M, Caruso R, Blanco GDV, Pallone F, MacDonald TT, et al. Interleukin 21 contributes to the mucosal T helper cell type 1 response in coeliac disease. *Gut*. 2008;57(7):887-92.
58. Rescigno M, Di Sabatino A. Dendritic cells in intestinal homeostasis and disease. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(9):2441-50.
59. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. Adult coeliac disease. *Bmj*. 2007;335(7619):558-62.
60. Gasbarrini G, Malandrino N, Giorgio V, Fundarò C, Cammarota G, Merra G, et al. Celiac disease: what's new about it? *Digestive Diseases*. 2008;26(2):121-7.
61. Pedretti M, Sbravati F, Allegri D, Labriola F, Lombardo V, Spisni E, et al. Is the clinical pattern of pediatric celiac disease changing? A thirty-years real-life experience of an Italian center. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):235.
62. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(1):1-19.
63. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *The American journal of medicine*. 2006;119(4):355. e9-. e14.
64. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(4):669-73.
65. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;76(3):625-40.
66. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2006;109(2):412-21.

67. Dieterich W, Laag E, Bruckner-Tuderman L, Reunala T, Karpati S, Zagoni T, et al. Antibodies to tissue transglutaminase as serologic markers in patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol.* 1999;113(1):133-6.
68. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal.* 2019;7(5):583-613.
69. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E, Arnala I, Kosma VM, Pikkarainen P, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone.* 1999;24(3):249-55.
70. Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1999;14(4):652-7.
71. Fickling WE, McFarlane XA, Bhalla AK, Robertson DA. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J.* 2001;77(903):33-6.
72. Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D, Prinster C, et al. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *The American journal of clinical nutrition.* 1993;57(2):224-8.
73. West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2003;125(2):429-36.
74. Celiloğlu C, Karabiber H, Selimoğlu MA. Atypical presentations of celiac disease. *Turk J Pediatr.* 2011;53(3):241-9.
75. Casella G, Bordo BM, Schalling R, Villanacci V, Salemme M, Di Bella C, et al. Neurological disorders and celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2016;62(2):197-206.
76. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Digestive Diseases.* 2015;33(2):264-8.
77. Durazzo M, Ferro A, Brascugli I, Mattivi S, Fagoonee S, Pellicano R. Extra-Intestinal Manifestations of Celiac Disease: What Should We Know in 2022? *J Clin Med.* 2022;11(1).
78. Clappison E, Hadjivassiliou M, Zis P. Psychiatric Manifestations of Coeliac Disease, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(1).
79. Smith DF, Gerdes LU. Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(3):189-93.
80. Chand N, Mihas AA. Celiac Disease: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2006;40(1):3-14.
81. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, Giordano G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(6):663-70.
82. Farre C, Esteve M, Curcoy A, Cabre E, Arranz E, Amat LL, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(12):3176-81.
83. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology.* 1995;22(3):833-6.
84. Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, Di Marco V, Tarantino G, Barbaria F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always coeliac disease? *Am J Gastroenterol.* 2005;100(11):2472-7.
85. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology.* 2002;122(4):881-8.
86. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A. Risk of pancreatitis in 14,000 individuals with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(11):1347-53.
87. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1136-42 e3.

88. Wang M, Yu M, Kong WJ, Cui M, Gao F. Association between intestinal neoplasms and celiac disease: A review. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(9):1017-28.
89. Okumura K. Re: Association between intestinal neoplasms and celiac disease - beyond celiac disease and more. *World J Gastrointest Oncol*. 2022;14(3):746-7.
90. Gallegos C, Merkel R. Current Evidence in the Diagnosis and Treatment of Children With Celiac Disease. *Gastroenterol Nurs*. 2019;42(1):41-8.
91. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC gastroenterology*. 2014;14(1):1-8.
92. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2017;8(2):27-38.
93. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2011;15(1):58-72.
94. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(25):2517-24.
95. Auricchio R, Tosco A, Piccolo E, Galatola M, Izzo V, Maglio M, et al. Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2014;109(6):913-21.
96. Hill ID. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in children. UpToDate [en línea][consultado el 05/09/2018] Disponible en [uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-children](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-children). 2017.
97. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *Bmj*. 2015;351.
98. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of G. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76; quiz 77.
99. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. American College of Gastroenterology clinical guideline: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(5):656.
100. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(1):136-60.
101. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28.
102. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(2):121-6.
103. Maki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1995;9(2):231-49.
104. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63-75.
105. Turner JM. Diagnosis of celiac disease: taking a bite out of the controversy. *Digestive diseases and sciences*. 2018;63(6):1384-91.
106. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(2):229-41.

107. Chorzeliski T, Beutner E, Sulej J, Tchorzewska H, Jablonska S, Kumar V, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *British Journal of Dermatology*. 1984;111(4):395-402.
108. Burgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nussle D, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child*. 1991;66(8):941-7.
109. Lewis N, Scott B. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(1):73-81.
110. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141-56.
111. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019;48(1):19-37.
112. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consens State Sci Statements. 2004;21(1):1-23.
113. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28.
114. Hill ID, Klish W. Management of celiac disease in children. Waltham, MA: UpToDate. 2007.
115. Elli L, Ferretti F, Orlando S, Vecchi M, Monguzzi E, Roncoroni L, et al. Management of celiac disease in daily clinical practice. *European journal of internal medicine*. 2019;61:15-24.
116. Matysiak-Budnik T, Candalh C, Cellier C, Dugave C, Namane A, Vidal-Martinez T, et al. Limited efficiency of prolyl-endopeptidase in the detoxification of gliadin peptides in celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;129(3):786-96.
117. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, Colatrella AM, Harris LA, Leon F, et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(10):1554-62.
118. Alhassan E, Yadav A, Kelly CP, Mukherjee R. Novel Nondietary Therapies for Celiac Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(3):335-45.
119. Goel G, King T, Daveson AJ, Andrews JM, Krishnarajah J, Krause R, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2(7):479-93.
120. De Smet K, Contreras R. Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins. *Biotechnol Lett*. 2005;27(18):1337-47.
121. Wang G. Human antimicrobial peptides and proteins. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014;7(5):545-94.
122. Umnyakova ES, Zharkova MS, Berlov MN, Shamova OV, Kokryakov VN. Human antimicrobial peptides in autoimmunity. *Autoimmunity*. 2020;53(3):137-47.
123. Reddy KV, Yedery RD, Aranha C. Antimicrobial peptides: premises and promises. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24(6):536-47.
124. Zhang LJ, Gallo RL. Antimicrobial peptides. *Curr Biol*. 2016;26(1):R14-9.
125. AYHANCİ T, ALTINDİŞ M. Antimikrobiyal Peptidlerin Sepsis Tanısındaki Rolü. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*. 2019;3(1):1-7.
126. Durr UH, Sudheendra US, Ramamoorthy A. LL-37, the only human member of the cathelicidin family of antimicrobial peptides. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758(9):1408-25.
127. Bals R. Epithelial antimicrobial peptides in host defense against infection. *Respiratory research*. 2000;1(3):1-10.

128. Kosciuczuk EM, Lisowski P, Jarczak J, Strzalkowska N, Jozwik A, Horbanczuk J, et al. Cathelicidins: family of antimicrobial peptides. A review. *Mol Biol Rep.* 2012;39(12):10957-70.
129. Gennaro R, Skerlavaj B, Romeo D. Purification, composition, and activity of two bactenecins, antibacterial peptides of bovine neutrophils. *Infection and immunity.* 1989;57(10):3142-6.
130. Zanetti M, Del Sal G, Storici P, Schneider C, Romeo D. The cDNA of the neutrophil antibiotic Bac5 predicts a pro-sequence homologous to a cysteine proteinase inhibitor that is common to other neutrophil antibiotics. *Journal of Biological Chemistry.* 1993;268(1):522-6.
131. Chen X, Zou X, Qi G, Tang Y, Guo Y, Si J, et al. Roles and Mechanisms of Human Cathelicidin LL-37 in Cancer. *Cell Physiol Biochem.* 2018;47(3):1060-73.
132. Treffers C, Chen L, Anderson RC, Yu P-L. Isolation and characterisation of antimicrobial peptides from deer neutrophils. *International journal of antimicrobial agents.* 2005;26(2):165-9.
133. Izadpanah A, Gallo RL. Antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(3 Pt 1):381-90; quiz 91-2.
134. Moreno-Angarita A, Aragon CC, Tobon GJ. Cathelicidin LL-37: A new important molecule in the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun.* 2020;3:100029.
135. Zanetti M. The role of cathelicidins in the innate host defenses of mammals. *Current issues in molecular biology.* 2005;7(2):179-96.
136. Majewski K, Kozłowska E, Żelechowska P, Brzezińska-Błaszczyk E. Serum concentrations of antimicrobial peptide cathelicidin LL-37 in patients with bacterial lung infections. *Central-European Journal of Immunology.* 2018;43(4):453.
137. ACTION PMO. Endotoxin (lipopolysaccharide) neutralization by innate immunity host-defense peptides. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY.* 2006;281(3):1636-43.
138. Zanetti M. Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *Journal of leukocyte biology.* 2004;75(1):39-48.
139. Chertov O, Ueda H, Xu LL, Tani K, Murphy WJ, Wang JM, et al. Identification of human neutrophil-derived cathepsin G and azurocidin/CAP37 as chemoattractants for mononuclear cells and neutrophils. *The Journal of experimental medicine.* 1997;186(5):739-47.
140. Dorschner RA, Pestonjamas VK, Tamakuwala S, Ohtake T, Rudisill J, Nizet V, et al. Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A *Streptococcus*. *Journal of Investigative Dermatology.* 2001;117(1):91-7.
141. Tokumaru S, Sayama K, Shirakata Y, Komatsuzawa H, Ouhara K, Hanakawa Y, et al. Induction of keratinocyte migration via transactivation of the epidermal growth factor receptor by the antimicrobial peptide LL-37. *The journal of immunology.* 2005;175(7):4662-8.
142. Koczulla R, Von Degenfeld G, Kupatt C, Krötz F, Zahler S, Gloe T, et al. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *The Journal of clinical investigation.* 2003;111(11):1665-72.
143. Pahar B, Madonna S, Das A, Albanesi C, Girolomoni G. Immunomodulatory Role of the Antimicrobial LL-37 Peptide in Autoimmune Diseases and Viral Infections. *Vaccines (Basel).* 2020;8(3).
144. Sorour NE, Elesawy FM, Abdou AG, Abdelazeem SE, Akl EM. Intralesional injection of vitamin D in verruca vulgaris increases cathelicidin (LL37) expression; therapeutic and immunohistochemical study. *Journal of Dermatological Treatment.* 2022;33(1):291-6.
145. Rubin JE, Crowe SE. Celiac Disease. *Ann Intern Med.* 2020;172(1):ITC1-ITC16.
146. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142.
147. Ren Z, Pan LL, Huang Y, Chen H, Liu Y, Liu H, et al. Gut microbiota-CRAMP axis shapes intestinal barrier function and immune responses in dietary gluten-induced enteropathy. *EMBO Mol Med.* 2021;13(8):e14059.

148. Kusaka S, Nishida A, Takahashi K, Bamba S, Yasui H, Kawahara M, et al. Expression of human cathelicidin peptide LL-37 in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*. 2018;191(1):96-106.
149. Schaubert J, Rieger D, Weiler F, Wehkamp J, Eck M, Fellermann K, et al. Heterogeneous expression of human cathelicidin hCAP18/LL-37 in inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(6):615-21.
150. Hwang YJ, Jung HJ, Kim MJ, Roh NK, Jung JW, Lee YW, et al. Serum levels of LL-37 and inflammatory cytokines in plaque and guttate psoriasis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:268257.
151. Tufan A, Mercan R, Pasaoglu OT, Pasaoglu H, Ozturk MA, Goker B, et al. Serum antimicrobial peptides in patients with familial Mediterranean fever. *Peptides*. 2014;57:17-9.







