

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



NESFATİN-1 İLE ÇÖLYAK HASTALIĞI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ
UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslı OKU SELEK

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. GÜRAY CAN
İKİNCİ TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MÜJGAN GÜRLER

BOLU, EKİM - 2022

KABUL VE ONAY SAYFASI

Aslı OKU SELEK tarafından hazırlanan “NESFATİN-1 İLE
ÇÖLYAK HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları
Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği kabul edilmiştir.
27/10/2022

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Doç. Dr. Güray Can
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

İkinci Danışman
Doç. Dr. Müjgan GÜRLER
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Muhittin Ertılav
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

.....

Üye
Prof. Dr. Murat Kekilli
Gazi 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 2021/112 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....

ASLI OKU SELEK

ÖZET

**NESFATİN-1 İLE ÇÖLYAK HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ
ASLI OKU SELEK
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**(TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. GÜRAY CAN)
(İKİNCİ DANIŞMAN: DOÇ. DR. MÜJGAN GÜRLER)
BOLU, EKİM - 2022
XVII+81**

Giriş: Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde diyetle alınan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen ince barsakta karakteristik lezyonlar yapan, genellikle malabsorpsiyonla seyreden glutensiz diyetle klinik düzelme gösteren otoimmün, familyal özellikli inflamatuvar bir hastalıktır. Son yıllarda çölyak hastalığının tanı ve takibinde kullanılabilecek biyokimyasal ve immunohistokimyasal belirteçler bilim insanlarının ilgi odağı haline gelmiştir. Nesfatin-1, hipotalamustan salgılanan ve tokluk peptidi olarak bilinen nükleobindin 2'den sentezlenen, iştah mekanizması ile beslenme durumu üzerine etkileri bulunan bir nörohormondur. Nesfatin-1 beslenme dengesinin korunmasına ek olarak, glukoz homeostazı, lipid metabolizması, gastrointestinal fonksiyonların modülasyonu, kardiyovasküler ve üreme fonksiyonlarında önemli bir rol oynar. Ayrıca çeşitli hastalıkların semptomlarını iyileştirebilen güçlü anti-inflamatuvar, anti-apoptotik ve anti-oksidatif özelliklerin yanında proinflamatuvar bir peptittir. Çalışmamızda serum ve doku nesfatin-1 düzeylerinin çölyak hastalığı tanı ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal-metot: Çalışmamıza 18-65 yaş aralığında, 37 çölyak hastası (17 aktif, 20 remisyon) ve 24 çölyak hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Gebelik, malignite, kardiyovasküler hastalık öyküsü, ilerlemiş karaciğer ve böbrek hastalığı olanlar, hepatit B ve C enfeksiyonu olanlar son altı ay içinde akut korener sendrom geçirenler çalışmaya dahil edilmedi. Serum nesfatin-1 düzeyleri ELİSA kitleri kullanılarak ölçüldü. Nesfatin-1 ekspresyonu immunhistokimyasal olarak duodonal patoloji bloklarında araştırıldı. Veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Serum nesfatin-1, ÇH grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptandı (0.027). Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol olarak 3 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,029) Aktif- remisyon arasında anlamlı fark saptanmasada, çölyak remisyon grupta kontrol grubuna anlamlı derecede düşük saptandı(p=0,026). Doku nesfatin-1 ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında çölyak hastalığı grubu ve kontrol grubunun istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.0001). Çölyak grubu kendi arasında aktif ve remisyon olarak incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.001). Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol olarak 3 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında ise nesfatin-1 ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.0001). Çölyak aktif grupta nesfatin-1 ekspresyonu

düzeyi en düşük, remisyon grubunda orta, kontrol grubunda en yüksek seviyelerde gözlemlendi. Çölyak hastalığı grubunda serum nesfatin-1 düzeyi ile üre, kreatinin, potasyum, magnezyum arasında negatif yönde ve yağ ölçümleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Kontrol grubunda serum nesfatin-1 düzeyi ile albumin arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Çölyak remisyon grubunda serum nesfatin-1 düzeyi ile magnezyum arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Çölyak hastalığı grubunda doku nesfatin-1 düzeyi ile üre, kreatinin pozitif yönde TSH ile negatif yönde korelasyon saptandı. Kontrol grubu doku nesfatin-1 ekspresyonu ile AST, ALT, GGT, LDH, TSH, albumin, fosfor ve VKİ arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Çölyak aktif grupta doku nesfatin-1 ekspresyonu ile RDW arasında negatif MCHC ile pozitif yönde korelasyon saptandı. Çölyak remisyon grupta doku nesfatin-1 ekspresyonu PLT, total kolesterol, LDL, kalsiyum, fosfor, üre, kreatinin arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Serum nesfatin-1 değerinin ÇH tahmini için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı 0.671 ($p=0.039$); doku nesfatin-1 değerinin, ise 0.786 ($p=0.001$) olarak saptandı. Serum nesfatin-1'in ÇH belirlemede optimum cut-off değeri 2047 pg/ml duyarlılığı %57, özgüllüğü %58; doku nesfatin-1'in ÇH belirlemede cut-off değeri 2.5 (0-3) duyarlılığı %83, özgüllüğü %68 olarak saptandı. **Sonuçlar:** Serum nesfatin-1 düzeyinin çölyak hastalığı varlığını belirleyen bir faktör olduğunu; serum nesfatin-1 düzeylerindeki azalmanın çölyak hastalığında tarama amaçlı kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Doku nesfatin-1'in çölyak aktif grupta belirgin azaldığı, remisyon grubunda orta düzeyde ve kontrol grubunda ise çok yüksek düzeyde saptandı. Doku nesfatin-1 düzeylerinin çölyak hastalığı tanı ve hastalık aktivitesinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELE: Çölyak Hastalığı, Nesfatin-1, Biyomarker, İnflamasyon

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN NESFATIN-1 AND CELIAC DISEASE

THESIS IN MEDICINE

ASLI OKU SELEK

BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY

INSTITUTE OF GRADUATE STUDIES

INTERNAL MEDICINE

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

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

BOLU, OCTOBER 2022

XVII + 81

Introduction: Celiac disease is an autoimmune, familial inflammatory disease that develops as a result of sensitivity to dietary gluten in genetically predisposed individuals, causes characteristic lesions in the small intestine, and generally progresses with malabsorption and improves clinically with gluten-free diet. In recent years, biochemical and immunohistochemical markers that can be used in the diagnosis and follow-up of celiac disease have become the focus of attention of scientists. Nesfatin-1 is a neurohormone secreted from the hypothalamus and synthesized from nucleobindin 2, known as the satiety peptide, and has effects on the appetite mechanism and nutritional status. In addition to maintaining nutritional balance, Nesfatin-1 plays an important role in glucose homeostasis, lipid metabolism, modulation of gastrointestinal functions, cardiovascular and reproductive functions. It is also a pro-inflammatory peptide along with potent anti-inflammatory, anti-apoptotic and anti-oxidative properties that can improve symptoms of various diseases. In our study, we aimed to investigate the relationship between serum and tissue nesfatin-1 levels and celiac disease diagnosis and disease activity.

Material-method: Our study included 37 celiac patients (17 active, 20 remission) and 24 healthy control groups without celiac disease, aged 18-65 years. Pregnancy, malignancy, history of cardiovascular disease, advanced liver and kidney disease, hepatitis B and C infection and acute cholelithiasis in the last six months were not included in the study. Serum nesfatin-1 levels were measured using ELISA kits. Nesfatin-1 expression was investigated immunohistochemically in duodenal pathology blocks. Data were compared statistically.

Results: Serum nesfatin-1 was found to be statistically significantly lower in the CD group (0.027). When evaluated as 3 groups as celiac active, celiac remission and control, a statistically significant difference was found ($p=0.029$). Although there was no significant difference between active-remission, celiac remission was found to be significantly lower in the control group ($p=0.026$). When tissue nesfatin-1 expression levels were compared, a statistically significant difference was found between the celiac disease group and the control group ($p=0.0001$). When the celiac group was analyzed in terms of active and remission, a statistically significant difference was found ($p=0.001$). When the evaluation was made as 3 groups as celiac active, celiac remission and control, a statistically significant difference was found between nesfatin-1 expression levels ($p=0.0001$). The expression level of nesfatin-1 was lowest in the celiac active group, moderate in the remission group,

and highest in the control group. In the celiac disease group, a negative correlation was found between serum nesfatin-1 level and urea, creatinine, potassium, and magnesium, and a positive correlation was found between fat measurements. There was a positive correlation between serum nesfatin-1 level and albumin in the control group. There was a negative correlation between serum nesfatin-1 level and magnesium in the celiac remission group. In the celiac disease group, tissue nesfatin-1 level was positively correlated with urea, and creatinine was positively correlated with TSH. There was a negative correlation between tissue nesfatin-1 expression in the control group and AST, ALT, GGT, LDH, TSH, albumin, phosphorus and BMI. Nesfatin-1 expression and RDW were negatively correlated with MCHC in the celiac active group. In the celiac remission group, a positive correlation was found between tissue nesfatin-1 expression, PLT, total cholesterol, LDL, calcium, phosphorus, urea, and creatinine. The overall accuracy of the ROC curve analysis for the estimation of CD of serum nesfatin-1 value 0.671 ($p=0.039$); tissue nesfatin-1 value is 0.786 ($p=0.001$). Optimum cut-off value of serum nesfatin-1 in determining CD is 2047 pg/ml, sensitivity 57%, specificity 58%; The cut-off value of tissue nesfatin-1 in determining CD was found to be 2.5 (0-3), sensitivity 83% and specificity 68%.

Conclusions: Serum nesfatin-1 level is a factor determining the presence of celiac disease; We think that the decrease in serum nesfatin-1 levels can be used as a biomarker that can be used for screening in celiac disease. Tissue nesfatin-1 was significantly decreased in the celiac active group, moderate in the remission group and very high in the control group. We think that tissue nesfatin-1 levels can be used as a biomarker that can be used in the diagnosis and disease activity of celiac disease.

KEYWORDS: Celiac Disease, Nesfatin-1, Biomarker, Inflammation

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
TABLO LİSTESİ.....	xii
FOTOĞRAF LİSTESİ.....	xiii
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	xiv
TEŞEKKÜR.....	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Çölyak Hastalığı	4
2.1.1 Çölyak Hastalığının Tarihçesi	4
2.1.2 Epidemiyoloji	5
2.1.3 Etiyopatogenez	6
2.1.3.1 Genetik faktörler	6
2.1.3.2 Gluten.....	7
2.1.3.3 Çevresel Faktörler.....	8
2.1.3.4 İmmünolojik Faktörler	8
2.1.4 Semptom ve Bulgular.....	11
2.1.4.1 Gastrointestinal Semptom ve Bulgular	12
2.1.4.2 Ekstraintestinal Semptom Ve Bulgular.....	13
2.1.4.2.1 Nörolojik Belirtiler	13
2.1.4.2.2 Psikiyatrik Belirti Ve Bulgular	14
2.1.4.2.3 Okular Bulgular	14
2.1.4.2.4 Dermatolojik bulgular	14
2.1.4.2.5 Oral Bulgular.....	15
2.1.4.2.6 Kas-Iskelet Sistemi Belirtileri	15
2.1.4.2.7 Endokrin Bozuklukları.....	16
2.1.4.2.8 Böbrek Hastalığı	16
2.1.4.2.9 Üreme Sistemi	16
2.1.4.2.10 Hematolojik Belirtiler	17
2.1.4.2.11 Karaciğer	17
2.1.4.2.12 Çölyak Hastalığı Ve Malignite	18
2.1.5 Klinik Sınıflandırma	18
2.1.5.1 Klasik ÇH.....	19
2.1.5.2 Klasik olmayan ÇH.....	19
2.1.5.3 Sessiz veya Asemptomatik ÇH	19

2.1.5.4	Potansiyel ÇH.....	19
2.1.5.5	Semptomatik ÇH	19
2.1.5.6	Refrakter ÇH	19
2.1.6	Çölyak Hastalığı Tanısı.....	21
2.1.6.1	Hangi Hastalar Çölyak Açısından Taranmalıdır	22
2.1.6.2	Seroloji	22
2.1.6.3	Endoskopik bulgular ve biyopsi	26
2.1.6.4	Histopatoloji	27
2.1.6.5	HLA	29
2.1.7	Tedavi.....	30
2.2	Nesfatin-1	32
2.2.1	Nesfatin-1 Nedir?.....	33
2.2.2	Nesfatin-1'in Biyolojik Rolü	34
2.2.2.1	Nesfatin-1'in Gıda Alımının Düzenlenmesindeki Etkileri	35
2.2.2.2	Nesfatin-1 ve Glukoz Metabolizması Arasındaki İlişki.....	37
2.2.2.3	Nesfatin-1 ve Lipid Metabolizması Arasındaki İlişki.....	38
2.2.2.4	Nesfatin-1'in Gastrointestinal Fonksiyonlardaki Etkileri.....	38
2.2.2.5	Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Arasındaki İlişkisi	39
2.2.2.6	Nesfatin-1'in Antioksidan, Anti-inflamatuar ve Anti-Apoptotik Aktiviteleri.....	40
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1	Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı	44
3.2	Dahil Olma ve Dışlama Kriterleri	44
3.3	Biyokimyasal Testler	45
3.4	Histopatolojik Değerlendirme	46
3.5	İmmunohistokimya	46
3.6	Antropometrik Ölçümler	48
3.7	İstatistiksel Analiz	48
4.	BULGULAR.....	50
4.1	Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Klinik Verilerinin Karşılaştırılması	50
4.2	Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması	52
4.3	Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Serum Nesfatin-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması	54
4.4	Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Doku Nesfatin-1 Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması	56
4.5	Serum ve Doku Nesfatin-1 Düzeyinin Biyokimyasal Parametreler ile İkili Korelasyon	59
4.6	Çölyak Hastalığını Belirlemede Nesfatin-1 Düzeylerinin Regresyon Analizi	60
4.7	Serum Nesfatin-1 Düzeyi ile Doku Nesfatin-1 Ekspresyonunun Çölyak Hastalığını Belirlemedeki Etkisi	61
5.	TARTIŞMA.....	63
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	72
7.	KAYNAKLAR	74

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Çölyak Hastalığı Patofizyolojisi	10
Şekil 2.2. Çölyak hastalığında görülen semptomlar ve bulgular.....	11
Şekil 2.3: Çölyak hastalığı tanı test algoritması.....	21
Şekil 2.4: NUCB2 proteininin yapısı ve nesfatin-1 genom oluşumu	34
Şekil 2.5: Nesfatin-1'in sistemler üzerine etkileri.....	35
Şekil 2.6: Nesfatin-1'in anti-inflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkileri	42
Şekil 4.1. Çölyak aktif, remisyon ve kontrol gruplarının serum nesfatin-1 düzeyleri	55
Şekil 4.2: Çölyak aktif, remisyon ve kontrol grubunun doku nesfatin-1 ekspresyon düzeyleri.....	57
Şekil 4.3. Serum ve doku nesfatin-1'in çölyak hastalığı tanısını ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi.	62

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Çölyak Hastalarında vitamin ve mineral eksikliğinde görülen belirti ve bulgular	12
Tablo 2.2. Çölyak Hastalığının klinik sınıflandırılması	18
Tablo 2.3. Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri	25
Tablo 2.4. Duodenumda villöz atrofi yapan diğer nedenleri	29
Tablo 4.1. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	50
Tablo 4.2. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun sigara ve alkol kullanımı verileri	50
Tablo 4.3. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun ek hastalık dağılımı	51
Tablo 4.4. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun ilaç dağılımı	51
Tablo 4.5. Çölyak ve kontrol grubu antropometrik verileri	52
Tablo 4.6. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun helicobakter pilori dağılımı	52
Tablo 4.7. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri	53
Tablo 4.8. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun serum nesfatin-1 düzeyleri	55
Tablo 4.9. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun nesfatin-1 ekspresyonunun karşılaştırılması	56
Tablo 4.10. Nesfatin-1'in Çölyak hastalığı açısından univariate ve multivariate logistic regresyon analizi	61
Tablo 4.11. Serum ve doku nesfatin-1'in çölyak hastalığını belirlemedeki spesifisite ve sensitivitesi	62

FOTOĞRAF LİSTESİ

Sayfa

Fotoğraf 4.1. Çalışma gruplarında dokuda H&E boyama	57
Fotoğraf 4.2. Kontrol grubu nesfatin ekspresyonu, nesfatin pozitif hücreler koyu renk görünmekte immünohistokimya boyama, X40 büyütme.	58
Fotoğraf 4.3. Çölyak grubu, nesfatin ekspresyonu negatif, immünohistokimya boyama, X40 büyütme.	58
Fotoğraf 4.4. Remisyon grubu nesfatin ekspresyonu, immünohistokimya boyama, X40 büyütme.	59



KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ACG	: American College Of Gastroenterology
AGA	: Anti Gliadin Antikor
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARC	: Arkuat Nükleus
AST	: Aspartat Aminotransferaz Testi
BAZ	: Bazofil
BSG	: British Society Of Gastroenterology
Ca	: Kalsiyum
CRP	: C- Reaktif Protein
CrH	: Crohn Hastalığı
ÇH	: Çölyak Hastalığı
D vit	: Vitamin D
D.Bil.	: Direkt Bilirubin
DBK	: Demir Bağlama Kapasitesi
DGP	: Deamide Gliadin Peptit
DH	: Dermatitis Herpetiformis
DM	: Diyabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nöropati
dTG	: Doku Transglutaminaz
ELISA	: Enzim-Linked Immunosorbent Assay
EMA	: Anti Endomisyum Antikor
EOZ	: Eozinofil
ESR	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
GD	: Glutensiz Diyet
GFR	: Kreatinin Klirensi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
Hb	: Hemoglobin
HCT	: Hemotokrit
HD	: Hemodiyaliz

HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HLA	: Human Lökosit Antijen
Homa	: İnsülin Direnci Testi
IBS	: İrritable Barsak Sendromu
IFN	: Interferon
Ig	: Immunglobulin
IL	: İnterlökin
İEL	: İntraepitelyal Lenfosit
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
İBS	: İrritable Barsak Sendromu
İCV	: İntraserebroventriküler
İV	: İntravenöz
K	: Potasyum
KREA	: Kreatinin
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LYM	: Lenfosit
MCH	: Ortalama Eritrosit Hemoglobin
MCHC	: Ortalama Korpüsküler Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	: Ortalama Eritrosit Volümü
MG	: Magnezyum
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
MIC-A	: MHC Sınıf I Zincirle İlgili Protein A
MON	: Monosit
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Na	: Sodyum
NEU	: Nötrofil
NICE	: National Institute For Health And Care Excellence
NPY	: Nöropeptid-Y
NUCB2	: Nükleobinding 2
OA	: Osteoartrit
P	: Fosfor
PH	: Parkinson Hastalığı

PLT	: Platelet
ppm	: Milyonda Bir (Mikro)
PVN	: Paraventriküler Nucleus
RBC	: Kırmızı Kan Hücresi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SAH	: Subaraknoid Hemoraji
SON	: Supraoptik Nükleus
sT3	: Serbest Triiyodotironin
sT4	: Serbest Tiroksin
T. BİL.	: Total Bilirubin
T.KOL.	: Total Kolesterol
TG	: Trigliserit
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
ÜA	: Ürik Asit
ÜK	: Ülseratif Kolit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz Küre Sayısı

TEŞEKKÜR

Asistanlığım ve tez çalışmam boyunca bana yol gösteren, desteğini her zaman hissettiren, her yönü ile örnek aldığım, her daim bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan çok değerli hocalarım Doç. Dr. Güray Can ve Doç. Dr. 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, Doç. Dr. Mehmet Ali Köseklı, Dr. Öğr. Üyesi Murat Taşçı'ya,

Biyokimyasal testlerin çalışılmasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Özgür Mehmet Yis'e ve Biyolog Mert Bostancı'ya,

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,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve şanslı hissettiğim canım arkadaşlarım Dr. Elif Açar, Dr. Feyza Yılmaz, Dr. Kamile Kurt ve Dr. Zeliha Yılmaz Akin'e sevgili asistan arkadaşlarıma ve kendilerinden çok şey öğrendiğim kıymetli uzmanlarımıza,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan bütün ömrü boyunca çalışıp bugünlere gelmemi sağlayan, her daim yanımda olan, her zorlukları aşmam için bana güç ve güven veren, dağ gibi arkamda duran canım annem Ayşe Oku'ya ve canım babam Yüksel Oku'ya; baş tacımız canım babaannem Şerife Oku'ya, her daim yanımda hissettiğim rahmetli dedem Hakkı Oku'ya ve hep örnek aldığım, yoluma ışık tutan biricik abim Savaş Oku'ya,

Her zaman yanımda olan hayatıma mutluluk katan, en büyük destekçim, varlığı ve sevgisi ile beni güvenli ve değerli kılan en yakın arkadaşım olan canım eşim Okan Selek'e en içten dileklerle teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde gluten alımıyla tetiklenen spesifik bir serolojik ve histolojik profil ile karakterize edilen otoimmün bir durumdur.

Semptomlar çocuklarda ek gıdalarla beslenmeye başladıktan sonra oluşur ve bu nedenle genellikle çocuklarda ve adölesanlarda ortaya çıkar. Ancak yetişkin yaşlarda da başlayabilmektedir. Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi malabsorpsiyon semptomları ile prezente olabilir. ÇH olan hastalar, lenfoma ve gastrointestinal kanser için yüksek risk altındadır. Glutensiz diyetle (GD) uyum derecesinin kanser oranlarını etkileyip etkilemediği belirsizdir (1). Ayrıca osteoporoz, anemi, infertilite, iskemik kalp hastalığı, Sjögren sendromu gibi ekstraintestinal bulgularla da karşımıza çıkabilir.

Çölyak hastalığı olan hastalarda, buğday prolamini olan gliadin immunpatogeneze başlıca sorumlu ajandır. İmmün sistem gliadine karşı incebarsak mukozasındaki villüslarda atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit (IEL) sayısında artışla inflamatuvar kaskadın başlamasına sebep olur. Gliadin epitel hücrelerine zarar vererek İnterlökin-15 ekspresyonunun artmasına neden olur ve bu da IEL'leri aktive eder. Bu lenfositler yüzeylerinde MHC sınıf I zincirle ilgili protein A(MIC-A) eksprese eder ve sitotoksik hale gelerek enterositleri hasara uğratar. Enfeksiyonlar sırasında veya permeabilitede değişiklikler sonucu, gliadin lamina propriada doku transglaminazı tarafından deamine olarak antijen sunan hücrelerin yüzeyinde human lökosit antijen (HLA) DQ2 ve DQ8 ile etkileşime girer. Gliadin T hücre reseptörü aracılığıyla CD4 + T hücrelerine sunulur ve doku hasarına neden olan sitokinlerin üretilmesine neden olur. Böylece villöz atrofi ve kript hiperplazisi meydana gelir (2).

Yapılan bir sistemik inceleme ve meta-analiz tarafından dünya çapında yüksek prevalanslar bildirilmiştir; prevalans serolojik sonuçlara göre yüzde 1,4 ve biyopsi sonuçlarında yüzde 0,7 bulunmuştur (3).

Çölyak hastalığı tanısı klinik belirtileri olan hastalarda serolojik testler ve duodenum mukozasının histopatolojik olarak değerlendirilmesi ile konulur (4). ÇH

göstermede serolojik olarak Anti-endomisyum antikor (EMA), Anti-doku transglütaminaz antikorları (dTG), Anti-gliadin antikoru (AGA) bakılır. ÇH'da major histopatolojik bulgular villüslarda atrofi, kript hiperplazisi, villüs kript oranının azalması ve IEL sayısında artış görülmesidir. Villus atrofi, normal villus yapısının korunmasından, parsiyel yada yaygın atrofiye kadar değişik derecelerde görülebilir. ÇH'da histolojik bulgular Marsh tarafından sınıflandırılmış ve Oberhuber tarafından ise modifiye edilmiş ve 5 evreye ayrılmıştır (5).

Çölyak hastalığının tedavisi, komplikasyonların engellenmesi ve semptomların kontrol altına alınması için hastaların gluteni ömür boyu diyetlerinden çıkarmaları gerekmektedir. ÇH tanısı ve hastalığın aktivitesi ile ilgili serumda birçok biyobelirteç çalışılmıştır. Ancak bu çalışmalar ÇH'nin tanı ve aktivitesinin değerlendirilmesinde yeterli duyarlılıkta bulunmamıştır.

Nesfatin-1, 82 amino asitli bir polipeptittir. Nesfatin-1 içeren proteinlerin, hipotalamik paraventricüler nucleus (PVN), arkuat nükleus (ARC), supraoptik nucleus (SON), lateral hipotalamik alanı ve beyin sapındaki nükleus tractus solitarius dahil olmak üzere beslenme ve metabolik regülasyon ile ilgili çeşitli beyin bölgelerinde bulunduğu gösterilmiştir (6). Daha ileri çalışmalarda nesfatin-1 pankreas adacıklarında, mide oksinik bezlerinin alt üçte birlik kısmında ve duodenumun submukozal tabakasındaki brunner bezlerinde eksprese edildiği gösterilmiştir (7). İnflamatuar durumun varlığının nesfatin-1 üretimi ve salınımı ile ilişkili olabileceği ve nesfatin-1 üreten nöronların periferik inflammatuar sinyallere yanıt verebileceği ileri sürülmektedir (8). Son zamanlarda nesfatin-1'in oksidatif mide hasarı üzerindeki antiinflammatuar ve gastroprotektif etkileri ve subaraknoid hemorajide(SAH) antiinflammatuar ve antiapoptotik etkileri gösterilmiştir (9, 10). Nesfatin-1, gıda alımının düzenlenmesinde de rol oynar. Hipotalamustan ve beyin sapından salgılanır ve açlıkla nesfatin-1'in salgılanması azalır. Nesfatin-1'in bu özelliği enerji homeostazının düzenlenmesinde de rol oynadığını göstermektedir (11). Daha önce yapılan bir çalışmada nesfatin-1 seviyeleri, ÇH grubunda İrritable Barsak Sendromu(İBS)-diyare aktif grubu ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (12). Ancak doku düzeyinde nesfatin-1 ekspresyonu ile ilgili çalışma yoktur.

Nesfatin-1'in yapılan çalışmalarda antiinflamatuvar, antiapoptik ve enerji hemostazının düzenlenmesi gibi özellikleri göz önüne alındığında; H gibi inflamatuvar ve otoimmün bir hastalığın tanısı ve hastalık aktivitesinin takibinde yeni bir belirteç olabilir. Ayrıca nesfatin-1'in H tanısı ve aktivitesi ile ilişkisi görülmesi halinde hastalığın tanısı ve takibinde maliyet açısından azalma sağlayabilir. Bu çalışmada, H'de serum ve doku nesfatin-1 düzeyleri ölçülerek, nesfatin-1 düzeyinin hastalık tanısı ve aktivitesiyle olan ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde diyetle alınan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen ince barsakta karakteristik lezyonlar yapan, genellikle malabsorpsiyonla seyreden GD ile klinik düzelme gösteren otoimmün, familial özellikli inflamatuvar bir hastalıktır.

2.1.1 Çölyak Hastalığının Tarihçesi

Çölyak hastalığının ilk olarak Milattan sonra birinci ve ikinci yüzyılda Kapadokya'da yaşayan Arataeus tarafından yazılmış olan kitaplarda 'koiliakos' olarak adlandırılmıştır. "Koelia" karın anlamına gelmekte olup hastalık 'koiliakos' olarak adlandırılmış, Yunancadan İngilizce'ye 'Celiac' olarak çevrilmiştir (13). 18. yüzyılda sprue terimi bu hastalarda sık görülen aftöz lezyonlar nedeniyle aftöz hastalık anlamına gelen "spruw" kelimesinden alınmıştır. En sık kadınların etkilendiği yetişkin hastalığı olarak tarif edilmiştir.

Samuel Gee 1988'de, hastalığın diyetle ilişkisi olabileceğini ve her yaşta görülebileceğini vurgulamıştır. 1953'te Von de Kremer buğdaydaki glutene bağlı hastalığın meydana geldiğini bulmuştur(14). ÇH'de barsakta karakteristik histopatolojik lezyonları 1954'de Paulley tariflemiştir(15). Samman tarafından dermatitis herpetiformis(DH) ile ÇH arasında ilişki tespit edilmiştir(16).

Howell ve ark. 1986'da ÇH'nin HLA klas-II DQ haplotipleri ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir(17). 1997'de, dTG'nin otoantijen olarak keşfi, ÇH patogenezinin daha iyi anlaşılmasını ve teşhis için oldukça spesifik serolojik tahlillerin geliştirilmesini sağlamıştır(18). 1992 yılında ÇH'nin histolojik ve patolojik bulguları Marsh tarafından geliştirilip daha sonrasında Oberhuber tarafından ise bu sınıflama modifiye edilmiş(5).

İkinci Dünya Savaşı sonrasındaki dönemde, tahıl kıtlığının olması ve insanlar tarafından beslenmede kullanılmaması nedeniyle ÇH'li çocukların sağlığında iyileşmeler, Hollandalı bir pediatrist olan Willem Karel Dicke tarafından farkedilmiş ve hastalığın tedavisinde günümüzde uygulanan yöntemler geliştirmeye başlamıştır(19).

2.1.2 Epidemiyoloji

Çölyak hastalığının prevalansı diyet ile alınan gluten alımına paralel olarak artmakta ve coğrafi bölgelere göre değişim göstermektedir. Genel olarak hastalığın küresel dağılımı ÇH'ye yatkınlık oluşturan HLA genotiplerinin dağılımına paralel görünmektedir. Yakın zamanda yapılan bir sistemik inceleme ve meta-analiz ile dünya çapında daha da yüksek prevalanslar rapor edilmiştir. Prevalans serolojik sonuçlara göre yüzde 1,4 ve biyopsi sonuçlarına göre yüzde 0,7 bulunmuştur(20). Bununla birlikte, artan farkındalıktan dolayı ÇH'nin gerçek insidansının arttığına ve bunun da ÇH prevalansını etkilediğine dair kanıtlar vardır(21).

Kadın-erkek oranı 1:3 ile 1.5:1 arasında değişmektedir. ÇH'nin yaşlılar dahil tüm yaş gruplarını etkilediği bilinmektedir; Yeni hastaların %70'inden fazlası 20 yaşın üzerinde teşhis ediliyor. Bu yetişkinlerin bazılarının muhtemelen çocukluktan beri teşhis edilememiş hastalığa sahip olduğu düşünülmektedir(22).

Çölyak hastalığı olma riski birinci derece akrabalarda %5-10 daha fazladır, ancak ikinci derece akrabalarda ve ayrıca tip 1 diyabetes mellitus (DM), Down sendromu ve diğer otoimmün hastalıkları olan bireylerde daha azdır. İkizler üzerinde yapılan çalışmalar, monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre önemli ölçüde daha yüksek oranda ÇH gösterilmiştir. Monozigotik ve dizigotik ikizlerin 5 yıl içinde semptomatik veya sessiz ÇH formlarına sahip olma kümülatif olasılığı sırasıyla %70 ve %9'dir(22).

Çölyak hastalığı prevalansına ilişkin epidemiyolojik veriler giderek artmasına rağmen, çoğu Asya, Afrika ve Güney Amerika ülkesinden veri eksikliği bulunmaktadır. Örneğin Asya'da, genel popülasyonda biyopsi ile kanıtlanmış ÇH prevalans verileri yalnızca Hindistan (%0,6–1,0), İran (%0,1 0,6), Türkiye (%0,6–0,9) ve İsrail (%0,6–0,7) için mevcuttur(23).

Çölyak hastalığının varlığı diğer bazı Asya ülkelerinden vaka serileri şeklinde tarif edilmiş olsa da, Asya ülkelerinin çoğundan nüfus temelli çalışmalar eksiktir. Afrika'da biyopsi ile kanıtlanmış ÇH prevalansına ilişkin veriler esas olarak Tunus (%0.14–0.24), Mısır (%1.0) ve Libya (%0.7) gibi birkaç Kuzey Afrika ülkesiyle sınırlıdır.

Türkiye'de aşık ÇH sıklığı hakkında kesin bir bilgi yoktur. Sağlıklı vericilerinde dTG'ye karşı antikor sıklığı %1.3 olarak bulunmuştur. Türkiye'nin çeşitli

bölgelerinden 6-17 yaş arası 20.190 öğrencinin tarandığı önemli bir çalışmada antikor pozitifliği ile birlikte biyopsi ile tanı alan ÇH prevalansı %0.47 olarak belirlenmiştir(24). Ülkemizde ÇH görülme sıklığı yüzde 1 ile binde 3 arasında değişmekte olup Türkiye’de 250 bin ile 750 bin arasında ÇH tahmin edilmektedir. Toplumda tanı almamış hastalar buz dağının görünmeyen kısmıdır. Sağlık Bakanlığının sağlık bilgi sistemlerinden elde edilen verilere göre Türkiye’de tanı konan ÇH sayıları 2019 Mayıs ayı itibari ile 68.123’dür(25).

2.1.3 Etiyopatogenez

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde, gluten ile temas sonrası, immün mekanizmaların eşlik ettiği ve çevresel faktörlerden etkilenen otoimmün bir hastalıktır (26).

2.1.3.1 Genetik faktörler

Çölyak hastalığı olan hastaların neredeyse % 100’ü, antijen sunan hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen çölyakla ilişkili heterodimer proteinleri DQ2 ve DQ8’in iki zincirini (α ve β) kodlayan HLA sınıf II genleri HLA-DQA1 ve HLA-DQB1’in spesifik varyantlarına sahiptir. ÇH olan hastaların % 90’ından fazlası DQ2 pozitif, diğerlerinin çoğu DQ8 pozitifdir. ÇH olan hastalar arasında DQ2 ve DQ8 prevalansında coğrafi değişkenlik bildirilmiştir. ÇH olan bazı bireyler, haplotip HLA DQ2’yi oluşturan alellerin tam bileşenine sahip değildir ve bu nedenle DQ2 negatiftir, ancak yarısında DQ2 pozitif olarak kabul edilir. Bu bulgu, klinisyen için bir hastanın HLA-DQ2 pozitif mi yoksa HLA-DQ8 pozitif mi olduğuna dair raporların sadece haplotiplerin mevcut olup olmadığını değil, aynı zamanda allelik bileşenlerin mevcut olup olmadığını da içermesi gerektiğini göstermektedir (27).

Amerika Birleşik Devletleri Denver kentinde çocuklarda yapılan bir kohort çalışması, 15 yaşına gelindiğinde, nüfusun tahmini % 3.1’inde ÇH geliştirdiğini, DQ2 için homozigot olanlar arasında% 14.2 ve DQ8’in bir kopyasına sahip olanlar arasında% 1.5 risk taşıdığını göstermiştir (28). ÇH olan hemen hemen tüm hastalar HLA-DQ2, HLA-DQ8 veya parsiyel HLA-DQ2’ye sahiptir; bununla birlikte, Amerika, Avrupa ve Güneydoğu Asya’daki insanların% 40’ına kadarı da bu alelleri taşıyor ve bu genlerin ÇH gelişmesi için gerekli ancak yeterli olmadığını ve ÇH için genetik riskin sadece %40’ına katkıda bulunduğunu göstermektedir. ÇH riskinin

artmasıyla ilişkili olan MHC (Majör Histokompatibilite Kompleksi) bölgesi içindeki ve dışındaki diğer genetik risk faktörlerinin gösterilmesi, olası patojenik yolların tanımlanmasına olanak tanıyarak patojenik mekanizmalar hakkında bilgi sağlar (29, 30).

HLA'ya ek olarak, HLA olmayan 42 bölge ÇH ile ilişkilendirilmiştir. İlginç bir şekilde, bu lokusların çoğu, özellikle ÇH'de zenginleştirilmiş yollarda gen barındırır. Bununla birlikte, bu HLA olmayan varyantların risk etkisi oldukça mütevazıdır ve genetik ÇH riskinin %15'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (31).

HLA-DQ2/DQ8'in yokluğu öncelikle yüksek negatif prediktif değeri olan hastalığı dışlamak için kullanılmıştır. Son çalışmalar, klinik uygulamada, yüksek serum dTG IgA antikorları olan vakalarda HLA-DQ2/DQ8 tayininin ek tanısal değeri olmadığını göstermiştir. Sonuç olarak, HLA DQ2/DQ8 tayini, tanının şüpheli olduğu hastaların ikinci basamak değerlendirmesi için kullanılabilir(32).

2.1.3.2 Gluten

Çölyak hastalığının gelişmesinden sorumlu en önemli çevresel faktör glutendir. Gluten içeren gıdaların tüketimi arttıkça, buna bağlı otoimmün hastalıkların görülme sıklığı da giderek artmaktadır. Gluten, başlıca buğday, arpa ve çavdarda bulunan ve buğdaydaki toplam proteinin %80-85'ini oluşturan bir protein türüdür. Buğdayda gliadin, arpa ve çavdarda hordein ve sekalin, yulaf avenin olarak bulunan prolamin proteinlerine karşı, bağışıklık sisteminin intolerans göstermesi sonucu hastalığın oluştuğu düşünülmektedir. Mısır ve pirinç ise prolamin protein içermeyen ÇH'li bireylerin tüketebileceği güvenli grup tahıllardandır. Yulaf, diğer gluten içeren hububatlardakinden görece daha küçük toksik prolamin parçası içermektedir, bu nedenle bazı ÇH'li bireyler yulafı tolere edebilmektedir.

Gluten başta gliadin ve glutenin olmak üzere yüzlerce monomer, oligomer ve polimerden oluşan bir protein karışımıdır. Bunlar arasında, ÇH'ye neden olan ana antijen proteini, glutamin ve prolin açısından zengin olan gliadindir. Prolinden zengin peptitler, mide, pankreas ve bağırsak fırça sınır membran enzimleri tarafından proteolizden korunur, bu nedenle ince bağırsakta yüksek konsantrasyonlara kadar birikme fırsatına sahiptirler (33). Bağırsak lümeninde

sindirilmeden biriken gliadin enterosit için toksik etkiye sahiptir. Gliadin, bağırsak geçirgenliğinin arttığında her hangi bir durumda bağırsak epitelinden geçerek lamina propriaya ulaşır ve burada antijen sunucu hücrelerle etkileşime girer. Böylelikle ÇH için inflamatuvar süreç başlamış olur(34).

2.1.3.3 Çevresel Faktörler

HLA genleri ve gluten alımı ile ÇH yaygındır ancak popülasyonun %1'inde gluten dışındaki diğer çevresel faktörler de önemli yer tutar.

Gastrointestinal enfeksiyonlar, çocuklarda rotavirüs ve erişkinlerde campylobacter enfeksiyonu ÇH riskini artırırken, rotavirüs aşısının koruyucu faktörlerden olduğu bildirilmiştir (35, 36). Yaşamın ilk 18 ayında toplam enfeksiyon sayısının 10 ve üstünde olması ve solunum yolu enfeksiyon sıklığı çocukluk çağında ÇH gelişme riskini arttırdığı bildirilmiştir.

Gliadin ile aminoasit dizilimindeki benzerlik nedeniyle Rubella, adenovirus tip 12 ve 7, ve Herpes simpleks tip 1'e daha önceden maruz kalımda ÇH etyolojisinde önemli olabilir.

Antibiyotiklerin ve proton pompa inhibitörlerinin kullanımı ÇH riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Helikobakter pilori ile kolonizasyon ÇH riskini azaltabilir (27).

Bebeklerin glutenle tanışma yaşı ve gluten miktarının hastalığın başlangıç yaşını etkileyebileceği gösterilmiştir. 1980'lerde İsveç'te ÇH insidansındaki akut artışla ilgili çalışmalarda, emzirmeden önce yüksek miktarlarda glutene maruziyetin sorumlu olduğu hipotezine yol açtı (37). DAISY (An analysis of the Diabetes Auto Immunity Study in the Young) Çalışması ile, 3 aydan önce veya 6 aydan sonra glutenle karşılaşan bebeklerin ÇH ile ilişkili antikörlerin daha yüksek oranda olduğu saptandı (38).

2.1.3.4 İmmünolojik Faktörler

Bağırsak lümeninde eksik sindirimden kaynaklanan gliadin fragmanları duodenum epitelinin apikal kısmında bulunan kemokin reseptör 3 ile etkileşime girerek zonulin salınımını indükler. Zonulin barsak epitelinde geçirgenliği artırır. Transselüler veya paraselüler yolla gliadin fragmanlarının lamina propriaya

translokasyonunu kolaylaştırır. ÇH olan hastalarda bu zararlı peptitler hem adaptif hem de doğuştan gelen immun yanıtı başlatır (39, 40).

Gliadin peptitleri IL-15, keratinosit büyüme faktörü ve IL-8 salınımını tetikler ve bunun sonucunda lamina propriaya nötrofil göçü başlar. Eş zamanlı olarak alfa-amilaz/tripsin inhibitörleri, Toll like reseptör 4-MD2-CD14 kompleksini ve ardından olgunlaşma belirteçlerini up-regüle eder ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı meydana gelir (40).

Mideden ince bağırsağa giren peptitler, zengin prolinden dolayı kolayca parçalanmazlar. Bağırsak hücrelerinin doğal immün aracılı apoptozunu takiben, ÇH baskın otoantijeni olan enzim dTG tarafından gliadin molekülleri kısmen deamidasyona uğrar. Deamidasyon, antijen sunan hücreler üzerindeki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerine bağlanmayı kolaylaştırarak gliadinin immünojenikliğini artırır. Gliadin peptitleri daha sonra gliadin reaktif CD4+ T hücrelerine sunulur. T helper hücreleri doku transglutaminazına karşı IgM, IgG ve IgA antikorları üreterek B hücrelerinin aktivasyonunu ve olgunlaşmasını tetikler. Glutene özgü CD4+ T hücreleri, IFN γ ve IL-21 dahil olmak üzere çeşitli sitokinler salgılar, böylece ince bağırsak lamina propriasında doku hasarına yol açan inflamatuvar ortam yaratır (41). Bu antikorlar ayrıca DH ve gluten ataksisi gibi ÇH'nin ekstraintestinal bulgularına da katkıda bulunabilir (27, 40).

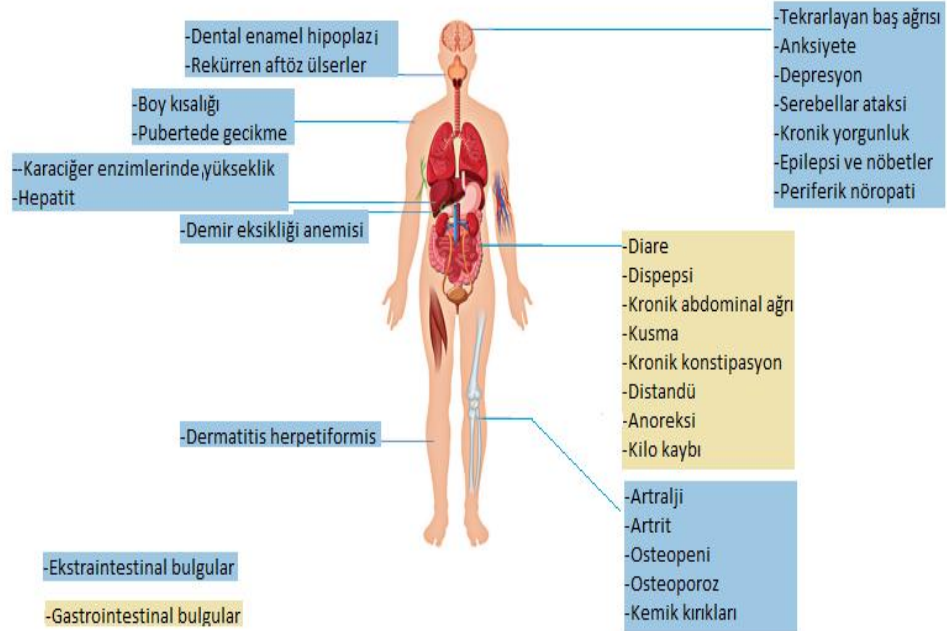
Çölyak hastalığında, IEL'lerin sayısı artar ve bunların miktarı, mukozal atrofi şiddeti ile ilişkilidir. İlginç bir şekilde, ÇH olan hastaların mukozasındaki IEL'ler, TCR'ye bağlı antijenler tarafından yönlendirilmez. Bunun yerine, bu hücreler, Fas ligandı, perforin, granzim B ve tip II integral membran proteini NKG2D'yi içeren mekanizmalar tarafından tahrik edilen bağırsak epitel hücre apoptozunun indüklenmesinde merkezi olan sitotoksik transformasyon sergiler. NKG2D, IEL'lerin yüzeyinde aktive edici bir reseptördür ve ekspresyonu, IL-15'e yanıt olarak ÇH'de artar. Bağırsak epitel hücrelerinde eksprese edilen NKG2D için ana ligand, ekspresyonu ÇH'de upregüle edilen, geleneksel olmayan bir stres kaynaklı HLA sınıf I molekülü MIC-A'dır. NKG2D ve MIC-A'nın etkileşimi, yukarıda bahsedilen apoptotik yollarla birlikte doğrudan bağırsak epitel hücre ölümünü indükler. Bu mekanizmalar, ince bağırsak mukozal villus atrofisinin gelişimine katkıda bulunur, ancak ÇH bağırsak epitel hücre ölümünün indüklenmesinde her

düzenleyici etkilerini engeller, oral tolerans ve bağışıklık düzenlemesinin kaybına ve IEL uyarak bağırsak epitel hücrelerinin ölümüne sebep olmaktadır (44).

2.1.4 Semptom ve Bulgular

Çölyak hastalığının klinik bulguları hastalar arasında farklı ve değişkenlik gösterir. 1990'larda serolojik testler tanıda kullanılmaya başlandığında, ÇH teşhisine yol açan klinik sunumlarda da genişleme oldu. Hastalık erken çocukluktan yaşlılığa kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. İlki yaşamın ilk ikinci yılında süttten kesildikten ve glutene maruz kalındıktan kısa bir süre sonra ve diğeri yaşamın ikinci veya üçüncü dekatında olmak üzere iki tepe noktasında semptomlar görölmeye başlar. Semptomlar hastadan hastaya önemli ölçüde değişebildiğinden, ÇH tanısı zor olabilir (45).

Başvuru anında diyare hala en sık görölen semptom olmaya devam etse de, hastaların çoğu tanılarını osteoporoz, anemi, şişkinlik, düzensiz bağırsak alışkanlıkları gibi diğeri belirti veya semptomlara dayanarak almaktadır. ÇH olan ve diyare ile başvuran hastaların oranı 1993'ten (çalışma sahasında serolojik testlerin kullanıma sunulduğu yıl) önce %73 iken, daha sonra %43'e düşmüştür (46).



Şekil 2.2. Çölyak hastalığında görölen semptomlar ve bulgular

Serolojik testlerinin yaygınlığının artmasıyla çok hafif bulguları olan hastalara bile tanı konulabilmektedir. Semptomatik hastalara göre silik semptomu olan hastalarının yaygınlığının artması hastalığın ''buz dağı'' modeline benzetilmesine sebep olmuştur (47).

Çölyak Hastalığı klasik olarak diyare, steatore, karın ağrısı, kilo kaybı gibi gastrointestinal semptomlarla karşımıza çıkabileceği gibi anemi, artrit, artralji, DH, osteoporoz gibi ekstraintestinal semptom ve bulgularla da karşımıza çıkabilir. ÇH'de görülen semptom bulgular Şekil 2.2'de gösterilmiştir.

2.1.4.1 Gastrointestinal Semptom ve Bulgular

Çölyak hastalığı diyare, steatore, karın ağrısı, şişkinlik ve kilo kaybı gibi semptomları içerir. Bu semptomlar intestinal villöz atrofi ile ilişkili hazımsızlık ve malabsorpsiyona atfedilir. Bununla birlikte, bazı kişiler, fonksiyonel bir bozukluk veya İBS ile karıştırılabilecek, kabızlık, tekrarlayan kusma veya mide yanması ile başvurur (48).

Tablo 2.1. Çölyak Hastalarında vitamin ve mineral eksikliğinde görülen belirti ve bulgular (48)

Beslenme yetersizliğinde görülen vitamin ve mineral eksiklikleri	Vitamin ve mineral eksikliğinde görülen en sık belirti ve bulgular
Demir	Hipokromik, mikrositik anemi, glossit, yorgunluk, solgunluk, bilişsel bozukluk
Folat	Megaloblastik anemi, glossit, diyare, kognitif bozukluk
B12 vitamini	Megaloblastik anemi, demans, depresyon, psikoz
D vitamini	Osteomalazi, osteoporoz, kognitif bozukluk, sekonder hiperparatiroidizm
Çinko	Büyüme geriliği, hipogonadizm, infertilite, gecikmiş yara iyileşmesi, diyare, ekstremitelerde ve periorifisyal dermatit, glossit, alopesi, kornea bulanıklığı

Günümüzde nadir olmakla birlikte tedavi edilmeyen ÇH ciddi emilim bozukluğu ve yetersiz beslenme ile sonuçlanabilir. Yetersiz besin alımı, emilim bozukluğu nedeniyle tedavi edilmeyen ÇH’de elektrolit, vitamin ve mineral eksiklikleri çok sık görülür (48). ÇH’de vitamin ve mineral eksikliğinde görülen belirti ve bulgular Tablo 1’de özetlenilmiştir. Çocukluk döneminde ÇH geç tanı konulması çocuklarda büyüme ve gelişim geriliğine sebep olur.

2.1.4.2 Ekstraintestinal Semptom Ve Bulgular

2.1.4.2.1 NÖROLOJİK BELİRTİLER

Çölyak hastalığı olan bireyler arasında nörolojik semptomların prevalansının %6 ila %10 arasında olduğu tahmin edilmektedir, ancak tedavi edilmemiş ÇH’nin %42 kadar yüksek olabilir (49). Özellikle çapraz reaksiyona giren antikörler, immün kompleks birikimi, doğrudan nörotoksisite, vitamin ve besin eksiklikleri başlıca mekanizmalara dahil edilmiştir (50).

Periferik nöropati genel popülasyona kıyasla ÇH popülasyonunda 2,5 ila 3,4 kat artmıştır (51). Bununla birlikte, "gluten kaynaklı nöropati" olarak adlandırılan çölyak serolojisinin pozitif olarak gözlemlendiği ancak enteropati olmayan periferik idiyopatik nöropati daha yaygın görülmektedir (52). Periferik nöropati; küçük lifli duysal nöropati, simetrik ağırlıklı olarak duysal nöropati, mononöritis multipleks, multifokal motor ve sensorimotor polinöropati olarak prezente olabilir. Nöropatinin tipine göre, klinik belirti ve semptomlar arasında ağırlı parestezi, yürüme bozuklukları, alt ekstremitelerde fokal güçsüzlük görülebilmektedir (52).

Gluten ataksisi tipik olarak orta yaştaki yetişkinlerde gelişir ve yürüyüş ataksisi, çoğunlukla alt ekstremitelerde ataksisi, dizatri, nistagmus ve diğer okülomotor bozukluklar ile karakterizedir (53). Transglutaminaz 6 (TG6) otoantikörleri, gluten ataksisi olan hastalarda daha fazla oranda bulunmaktadır. Hadjivassiliou ve arkadaşları gluten ataksi teşhisi için TG6’nın etkili bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (54).

Gluten ataksisinin Purkinje ve diğer serebellar hücreler ve gluten peptitleri arasındaki antikör çapraz reaktivitesi ile ilgili olduğuna inanılmaktadır ve TG6 birikintileri beyincikte gözlemlenilmiştir. Bu antikörler, gluten ataksisi (%51’inde enteropatiye sahipti) olan bireylerin %73’ünde dolaşımda bulundu ve Dipper ve

arkadaşları tarafından TG6 titreleri GD ile önemli ölçüde azaldığı tespit edildi (55). GD gluten ataksisi için etkili bir tedavi gibi görünmektedir, ancak serebellumda Purkinje hücrelerinin geri dönüşü olmayan kaybı olabileceğinden, tanıdan önceki semptomların süresine bağlı olabilir (56).

Çölyak hastalarında epilepsi riski artar ve kompleks parsiyel nöbetler en sık görülen tiptir (49). Ayrıca ÇH'li bireylerde gluten kaynaklı bilişsel bozukluklar, konsantrasyon güçlüğü, dikkat eksikliği, kelime bulma güçlükleri, azalmış yaratıcılık, oryantasyon bozuklukları baş ağrısı ve migren de sık görülmektedir (57).

2.1.4.2.2 PSIKİYATRİK BELİRTİ VE BULGULAR

Çölyak hastalığı ve gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları çok çeşitli psikiyatrik semptom ve bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir. Anksiyete bozukluğu, depresyon ve duygudurum bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, otizm spektrum bozuklukları ve şizofreni ÇH'nin psikiyatrik bulguları arasında yer alır (58).

Addolorato ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ÇH hastalarının kontrollere kıyasla sosyal fobi, duygu durum ve bozuklukları ve panik atağa sahip olma olasılığının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve GD ile 1 yıl içinde bu semptomlarda önemli derecede iyileşme olduğunu bulmuştur (59).

2.1.4.2.3 OKULAR BULGULAR

Tedavi edilmeyen ÇD'nin birkaç oküler komplikasyonu vardır. A vitamini eksikliğine bağlı retinopatiye ek olarak, katarakt ve üveit rapor edilmiş ve daha sonra üveitin GD ile gerilediği gözlenmiştir (60).

2.1.4.2.4 DERMATOLOJİK BULGULAR

Dermatitis herpetiformis tipik olarak dirsekler, dizler ve kalçalarda kaşıntı ve vezikülopapüller döküntülere neden olan ÇH bir belirtisidir. Nadir de olsa oral mukozada görülebilir (48). DH, epidermal transglutaminaz olan anti-doku transglutaminaz-3'ün yüzeysel papiller dermisindeki birikmesi ile karakterizedir (61). Klinik özelliklere ek olarak, DH tanısı, immünofloresan ile papiller dermis üzerinde patognomonik granüler IgA birikimlerini gösteren deri biyopsisi ile

doğrulanır (62). Tipik olarak, DH lezyonları GD'ye iyi yanıt verir. Tedavi edilen ÇH'li hastada DH geliştiğinde veya iyileşme görülmediğinde gluten maruziyetinden şüphelenilmeli ve GD'ye bağlılık yeniden değerlendirilmelidir (63).

Egzama, sedef hastalığı, atopik dermatit ve ürtiker gibi birçok cilt rahatsızlığı ÇH'li bireylerde daha sık görülür. Sedef hastalığı, genel popülasyondan 1,44 ila 3,09 kat daha fazla riskle ÇH ile ilişkilendirilebilir (64). Kronik ürtiker HLA DQ8 ile ilişkilidir ve ÇH'li bireylerde daha sık görülür (65).

2.1.4.2.5 ORAL BULGULAR

Çölyak hastalığına ait patognomik bir oral belirti yoktur. Vitamin eksikliği glossit veya stomatite neden olabilir. Tekrarlayan aftöz stomatit ve diş minesini defektleri ÇH'li bireylerde daha sık gözlenmiştir ve kısmen immün aracılı ve glutene duyarlıdır. Tekrarlayan aftöz stomatit, ağız boşluğunda ağrılı, iyi sınırlı ülserler ile karakterizedir (66). Diş minesini kusurları, renk kusurları, çukurlaşma ve minenin tamamen kaybını içerir. Şiddeti, glutene maruz kalma süresi ile ilişkili görünmektedir(67).

2.1.4.2.6 KAS-İskelet Sistemi Belirtileri

Çölyak hastalığı, sekonder osteoporoz için yüksek risk taşıyan bir durumdur. Osteoporoz veya osteopeni, tipik olarak, aşikar malabsorpsiyon sendromu olan, tedavi edilmemiş yetişkin semptomatik ÇH'de sık görülür (68). Ancak yetersiz tedavi edilen ÇH'li bireylerde, subklinik hastalarda ve asemptomatik yetişkin ÇH'li hastalarda yaklaşık %50 oranında görülmektedir. ÇH patolojik kemik değişikliğinin etiyolojisi bağırsak emilim bozukluğu ve kronik inflamasyondur. ÇH'de klinik yönetiminde kemik mineral metabolizmasında kullanılan serum kalsiyum, albümin, 25-OH vitamin D3 ve parathormon seviyeleri ile kemik mineral dansitometrisinin değerlendirilmesi önerilir(69).

Osteomalazi, D vitamini eksikliğinin neden olduğu azalmış kemik mineralizasyonudur. ÇH'de ortalama osteomalazi insidansının %18,3 (%4,7-38,1) olduğunu göstermiştir. Osteomalazi asemptomatik olabilir veya kemik ağrısına, kas spazmına veya hassasiyetine ve kırıklara neden olabilir. GD ve D vitamini takviyesi, ÇH'de osteomalazi için tedavide kullanılır (70).

Miyalji, beslenme eksiklikleri veya sistemik inflamasyon ile ilişkili olabilen ÇH'nin yaygın başlangıç semptomudur. Eklem ağrısı da diğer bir sık görülen kas-iskelet sistemi belirtisi olup ÇH'de %20-30 oranında görülmektedir (70).

2.1.4.2.7 ENDOKRİN BOZUKLUKLARI

Çölyak hastalığı olan hastaların %10 ile %30'u tiroid ve/veya tip 1 diyabet antikoru pozitif iken, otoimmün tiroid hastalığı ve/veya tip 1 diyabeti olan hastaların yaklaşık %5 ila %7'sinde dTG IgA antikoru pozitifdir. ÇH ile endokrin otoimmünite arasındaki yakın ilişki büyük ölçüde ortak bir genetik arka planın paylaşılmasıyla açıklanmaktadır. Sırasıyla DR3 ve DR4'e sıkı bir şekilde bağlı olan HLA antijenleri DQ2 ve/veya DQ8 başlıca ortak genetik yatkınlıktır. Ayrıca, immün regülasyonda yer alan çeşitli genlerin tek nükleotid polimorfizmleri hem ÇH hem de monoglandüler veya poliglandüler otoimmünite için örtüşen genler olarak tanımlanmıştır. GD'in glandüler otoimmüniteyi önleyebilir veya iyileştirebileceği yönünde görüşler vardır (71). Sonuç olarak tüm ÇH'li bireyler Tip 1 DM ve/veya otoimmün tiroid hastalığı açısından taranmalıdır. Ayrıca otoimmün endokrin bozuklukları olan hastalar da ÇH için taranmalıdır.

2.1.4.2.8 BÖBREK HASTALIĞI

Çölyak hastalığında son dönem böbrek hastalığı riskinde artış bildirilmiştir. IgA nefropatisi ve diyabetik nefropati sık görülür ve ÇH tip I diyabette diyabetik nefropati gelişimi için büyük bir risk faktörüdür (72). Ek olarak, beslenme yetersizliklerinin renal hasarları şiddetlendirebileceği de varsayılmaktadır.

IgA nefropatisi, glomerüler IgA birikimlerinin neden olduğu immün kompleks aracılı bir glomerülonefrittir. Makroskopik hematüri ve bozulmuş böbrek fonksiyonu ile karakterizedir. Genel prevalans düşük olmasına rağmen bir meta-analizde ÇH'de özellikle erkekler arasında artmış bir riskin olduğu gösterilmiştir (72). Antigliadin IgA kompleksleri böbrekte bulunan transglutaminaz 2 aktivitesini tetikler ve IgA1 mesangial reseptörünün ekspresyonunu arttırarak glomerülerin hasarlanmasına yol açar (73).

2.1.4.2.9 ÜREME SİSTEMİ

Çölyak hastalığı tedavi edilmeyen kadınlarda iki yıl veya daha fazla gecikmiş menarşla ilişkilendirilmiştir. Amenore, tedavi edilmemiş ÇH'li bireylerde en sık

görülen bir komplikasyonlardandır. Menopoz, tedavi edilmemiş ÇH'li kadınlarda daha erken başlayabilir (74). Yetersiz beslenme ile ilişkili fonksiyonel hipopitüitarizm gonadotropinleri ve cinsel hormonları azaltabilse de, dolaşımdaki gluten peptitlerinin hipotalamo-hipofiz-gonadal eksen üzerinde doğrudan immünolojik etkiye sahip olabileceği de öne sürülmüştür (75). GD bu etkileri düzeltebilir; tedavi edilen ÇH olanlar beklenen yaşlarda adet, menarş ve menopoza girerler.

2.1.4.2.10 HEMATOLOJİK BELİRTİLER

Anemi, ÇH'nin en sık görülen ekstraintestinal bulgusudur. Demir eksikliği en yaygın neden olmasına rağmen, vitamin B12, folat eksikliği ve sistemik inflamasyon ÇH'de aneminin %15'inden fazlasını oluşturmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz sonucunda demir eksikliği anemisi olan bireylerin %3,2-5.5'inde ÇH saptanmıştır(76). ÇH'de demir eksikliğinin tedavisi GD ve demir replasmanından oluşur.

Çölyak hastalığı ayrıca trombositoz, trombositopeni, lökopeni, venöz tromboembolizm, hiposplenizm ve IgA eksikliği ile ilişkili olabilir (77).

2.1.4.2.11 KARACİĞER

Açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği olan hastalar ÇH açısından değerlendirilmelidir. Nadiren ÇH, ciddi karaciğer hastalığı ve hatta karaciğer yetmezliği ile ilişkilendirilebilir (78). ÇH bağlı hepatitte karaciğer enzimlerinde normalin üst sınırının beş katından daha az asemptomatik yükselme ve AST/ALT <1 olarak görülebilir. Çölyak hepatitinin histolojik özellikleri arasında hafif reaktif hepatit, fokal mikroveziküler yağ değişiklikleri ve otoimmün hepatiti düşündüren özellikler olmaksızın kronik hepatit bulunur. Serum transaminaz seviyeleri genellikle 6-12 aylık GD'ten sonra normale döner, bu nedenle GD'ye rağmen devam eden yükseklik durumunda ek araştırmalar yapılmalıdır(48).

Çölyak hastalığının artan bağırsak mukozal geçirgenliği özelliği, bakteriyel toksinlerin ve diğer antijenlerin portal sisteme girişini kolaylaştırır. Bu durum hepatosteatoz başta olmak üzere karaciğer hastalıkları riskinin artışında önemli bir risk faktörüdür. Ayrıca, otoimmün karaciğer hastalıkları ve ÇH genellikle benzer

bir HLA haplotipini sahiptir. ÇH ile primer biliyer siroz, otoimmün hepatit ve primer sklerozan kolanjit arasındaki ilişki gösterilmiştir (79).

2.1.4.2.12 ÇÖLYAK HASTALIĞI VE MALIGNITE

Çölyak hastalığı olan hastalar, özellikle T hücre tipi olmak üzere, lenfoma riski altındadır. Bağırsak enteropati tipi T hücreli lenfoma ve B hücreli lenfoma için risk en yüksektir, ancak ekstraintestinal lenfomalar da görülebilir (77)

Popülasyona dayalı bir çalışmada, özofagus, ince bağırsak, kolon, karaciğer ve pankreas adenokarsinomu için malignite riski artmış, ancak ÇH teşhisinden sonraki ilk yıl hariç tutulduktan sonra sadece ince bağırsak ve karaciğer riskin belirgin arttığı görülmüştür. Başka bir popülasyon temelli çalışmada, uzun vadede (tanıdan >5 yıl sonra) kolorektal kanser riskinin orta derecede arttığı bulunmuş, ancak bu hastalarda kolorektal adenom prevalansında artış görülmemiştir. ÇH hastalarında meme ve akciğer kanseri riskleri azalmaktadır, ancak bunun nedeni ÇH’de sigara içmenin daha az yaygın olması olabilir (80).

2.1.5 Klinik Sınıflandırma

Çölyak hastalığı, Ludvigsson ve arkadaşları tarafından 2013 yılında, asemptomatik, semptomatik, klasik, klasik olmayan, ve refrakter olmak üzere 6 gruba sınıflandırıldı (80).

Tablo 2.2. Çölyak Hastalığının klinik sınıflandırması

Klasik	İshal, malabsorpsiyon belirti ve semptomları veya her ikisi
Klasik olmayan	Malabsorpsiyon semptomlarının olmaması, ancak diğer semptomların mevcut olması (örneğin, anemi, osteoporoz)
Asemptomatik	Semptomlarla ilgili spesifik sorgulamaya rağmen semptomların olmaması
Potansiyel	Pozitif serolojik testler ve normal bağırsak biyopsisi
Semptomatik	İntestinal veya ekstraintestinal semptomların varlığı
Refrakter	Glutensiz diyetle bağlı kalınmasına rağmen kalıcı semptomlar ve villöz atrofi

2.1.5.1 Klasik ÇH

Malabsorpsiyon belirti ve semptomları ile başvuran ÇH'dir. Hastalarda ishal, steatore, kilo kaybı, anemi veya büyüme geriliği görülür. Genellikle, sütten kesilme sonrası prolamin içeren ek gıdaların başlanmasından sonraki 6 ila 18 aylık süreçte ortaya çıkar (81). Çocuklarda malabsorpsiyona bağlı vitamin D ve kalsiyum eksikliğine bağlı rikets tablosu ile de ÇH tanısı konulmaktadır.

2.1.5.2 Klasik olmayan ÇH

Gastrointestinal semptomların az olması veya hiç olmaması ile birlikte ekstra intestinal semptomlarının prevalansı ile karakterizedir. Genellikle daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde klasik olmayan formlarla karşılaşılır (81).

2.1.5.3 Sessiz veya Asemptomatik ÇH

Klinik semptom kanıtı olmaksızın serolojik ve histolojik anormallikler ile karakterizedir. Hastalar risk gruplarında olup tarama ile tespit edilir Genellikle ailede ÇH öyküsü olan kişilerde, ilişkili otoimmün (Tip 1 DM) veya genetik bozuklukları (Down, Turner veya Williams sendromu) olan hastalarda gözlenir (81).

2.1.5.4 Potansiyel ÇH

Pozitif ÇH serolojisi ve ÇH geliştirme riski yüksek, uygun genetik altyapıya (HLA-DQ2/DQ8) sahip normal ince bağırsak mukozası olan bireyler için potansiyel ÇH teriminin kullanılmaktadır.

2.1.5.5 Semptomatik ÇH

Gluten alımına atfedilebilen klinik olarak belirgin gastrointestinal ve/veya ekstraintestinal semptomlarla karakterize formdur. ÇH'nin klinik belirtileri asemptomatikten tüm semptomların gözlemlendiği geniş semptom yelpazesine kadar değişir. Klasik veya klasik olmayan formlar arasında ayırım yapılamaz (82).

2.1.5.6 Refrakter ÇH

Refrakter ÇH sıkı bir GD'den sonra 1 yıl devam eden tipik ÇH'ye özgü kalıcı semptomlar, belirtiler veya laboratuvar anormallikleri olarak tanımlanmaktadır. Doğrulanmış ÇH'si olanlarda, kasıtlı veya kasıtsız olarak gluten alımı, vakaların

%35 ila %50'sinde tanımlanan refrakter ÇH'nin en yaygın nedenleridir. Bu nedenle, ÇH yönetiminde deneyimli bir diyetisyen tarafından hastanın diyeti dikkatli bir şekilde değerlendirilmedi. Bu değerlendirmede laktoz, fruktoz veya diğer gıda intoleranslarını da aramalıdır. ÇH serolojileri pozitifse refrakter ÇH'nin nedeni olarak olası gluten maruziyeti düşünülebilir. Bununla birlikte, normal seroloji kalıcı ÇH aktivitesine neden olmak için yeterli aralıklı veya düşük seviyeli gluten alımını dışlamaz. Refrakter ÇH'nin diyet nedenleri dışlandıktan sonra, ince bağırsak biyopsisi tekrarlanmalı ve bulgular tanısal biyopsi ile karşılaştırılmalıdır (83).

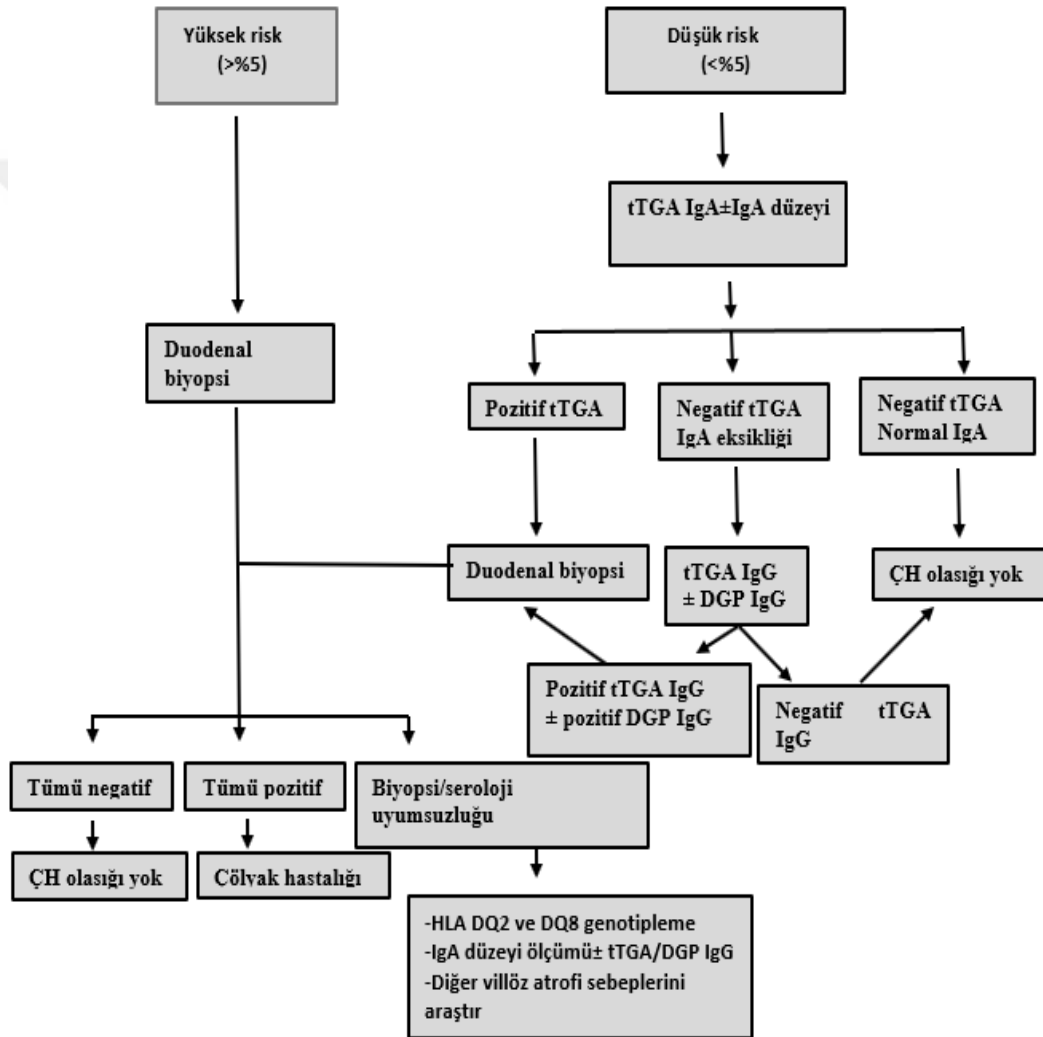
Refrakter ÇH tip 1 ve 2 olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Tip 1 refrakter ÇH normal IEL fenotipinin bulunduğu, Tip 2 refrakter ÇH ise CD3 pozitif intraepitelyal T hücreleri, CD8 gibi normal hücre yüzeyi farklılaşma belirteçlerinin ekspresyonu eksikliği ile karakterize klonal IEL bulunur (83).

Tip I Refrakter ÇH'nin yönetimi, devam eden hastalık aktivitesinin nedeni olarak gluten maruziyetinin ortadan kaldırılması ve malabsorpsiyonlu enteropatiden kaynaklanabilecek beslenme eksikliklerinin değerlendirilmesini ve tedavisini içerir. Ağır vakalarda prednizon veya benzeri bir ajanla sistemik steroid tedavisinden oluşur. Steroid tedavisine tam yanıt vermeyen veya steroid dozu azaltıldığında tekrarlayan hastalarda azatioprin gibi immünosupresif ajanlar kullanılabilir. Son çalışmalarda budesonid veya ince bağırsaktan salınan mesalaminin etkili olabileceğini ve sistemik steroide göre daha az yan etkiye neden olma potansiyel avantajını taşıdığını göstermektedir (84).

Tip II refrakter ÇH'nin yönetimi Tip I refrakter ÇH ile aynıdır. Bununla birlikte, Tip II refrakter ÇH'de hastalık semptomları ve belirtileri daha şiddetlidir ve tedaviye yanıt verme olasılığı daha düşüktür. Tip II retrakter ÇH'de yetersiz beslenme derin olabilir ve parenteral beslenme desteği gerektirebilir. Tedavide kortikosteroidler, enterik kaplı budesonid, azatioprin veya 6-merkaptopurin, metotreksat, siklosporin, anti-TNF kullanılabilir. Enteropati ile ilişkili T hücreli lenfomaya dönüşüm önemli bir risktir ve cerrahi, kemoterapi veya kemik iliği transplantasyonu ile tedavi gerektirebilir (85).

2.1.6 Çölyak Hastalığı Tanısı

Çölyak hastalığının teşhisi için ÇH seroloji testleri ve duodenal biyopsi örnekleme ve biyopsinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. American College of Gastroenterology (ACG), British Society of Gastroenterology (BSG) ve National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzu yüksek riskli yetişkinlerin çölyak serolojisinin test edilmesini önermektedir (27).



Şekil 2.3: Çölyak hastalığı tanı test algoritması (84)

Hastalara serolojik ve histolojik sonuçların etkilenmediğinden emin olmak için testlerinden önce gluten içeren bir diyet yemelerini tavsiye etmek önemlidir. Tanı için daha önce ön görülen gerekli minimum gluten alımı, 6 hafta boyunca günde 10 gr gluten (dört dilim ekmeğe eşdeğer) olmasına rağmen, daha yakın tarihli veriler daha kısa, daha düşük dozda gluten yüklemesinin yeterli olabileceğini

göstermiştir (86). Günde 3 gr gluten yüklemesinde, hastaların %68'inde 14 gün içinde villöz atrofi gelişmektedir. ÇH olasılığı düşükse, 28 günlük düşük doz gluten yüklemesinin ardından yapılan negatif serolojik testler, ÇH'yi yüksek güvenle dışlamak için yeterlidir. Olasılık yüksekse, glutene başladıktan en az 14 gün sonra bir duodenal biyopsi örneği yapılmalıdır. ÇH için 2013 yılında yayınlanan ACG tanı test algoritması Şekil 2.3'te gösterilmiştir.

2.1.6.1 Hangi Hastalar Çölyak Açısından Taranmalıdır

Özellikle semptom ve bulgulardaki değişkenlik ile farklı klinik dallara başvuru ÇH tanısında yaşanan anlamlı gecikmeler sebep olmaktadır. Bu nedenle 2015 yılında İngiltere'deki NICE tarafından önerilen ÇH'nin tetkik edilmesi gereken endikasyonlar rehber olarak yayınlandı.

Persistan açıklanamayan abdominal veya gastrointestinal semptomlar, büyüme geriliği, kronik yorgunluk, açıklanamayan kilo kaybı, ağızda tekrarlayan aftlar, açıklanamayan demir, B12 vitamini veya folat eksikliği, tip 1 DM, otoimmün tiroid hastalıkları, İBS ve ÇH olanların 1. derece akrabalarında ÇH mutlak taranmalıdır (87).

Ayrıca metabolik kemik hastalıkları (kemik mineral yoğunluğunda azalma veya osteomalazi), açıklanamayan nörolojik semptomlar (özellikle periferik nöropatiler veya ataksi), açıklanamayan infertilite veya tekrarlayan düşükler, persistan olarak nedeni bilinmeyen karaciğer enzimlerinde artış, diş minesi defektleri, down sendromu, turner sendromunda ÇH açısından göreceli olarak taranabilir (87).

2.1.6.2 Seroloji

Çölyak hastalığında oto-antijenleri hedefleyen oto antikorlar ve suçlu ajanı hedefleyen antikorlar olmak üzere 2 grup antikor seviyelerine bakılmaktadır. EMA ve anti dTG oto-antijenleri hedefleyen oto antikorlardır. AGA ve deamide gliadin peptitler(DGP) ise gliadini hedefleyen antikorlardır. (88).

1888'de Samuel Gee tarafından yapılan tanımlamalarda, ÇH tanısı yalnızca klinik semptomların varlığına dayanıyordu. 1950'lerde doku toplama cihazlarının gelişimi hastalardan duodenum dokusunun örneklenmesini sağladı ve daha sonra

ÇH'de ince bağırsak iltihabı ve villöz atrofinin erken histolojik tablosu belirlendi. Bunu takiben klinik semptomlar ve duodenal biyopsiler temelinde ÇH tanısı konuldu. 1950'lerin sonlarında, ÇH olan bireylerin serumunda gliadine yönelik antikorların varlığı tespit edildi. Daha sonra, dolaşımdaki AGA IgA ve IgG antikorlarını ölçen ÇH için ilk serolojik test geliştirildi. AGA testi, 1980'lerden 2000'lerin başlarına kadar klinik uygulamada yaygın olarak kullanıldı. Ancak, bu dönem boyunca yapılan çalışmalar, farklı ticari AGA kitleri arasında büyük miktarda değişkenlik bulunduğunu ve hastalık duyarlılığı ve özgüllüğü açısından performans özelliklerinin nispeten zayıf olduğunu ortaya koydu (89).

1980'lerin ortalarında EMA testinin kullanıma sunuldu. AGA yaygın olarak bulunabilirliği nedeniyle düşük sensitivite ve duyarlılığa rağmen klinikte kullanılmaya devam edildi. Selektif IgA eksikliği, ÇH olan hastalarda genel popülasyona göre 10 kat daha yaygındır. Bununla birlikte son yıllarda ÇH tanısında IgA/IgG AGA ve EMA'nın yerine anti-dTG ve deamine gliadin peptit antikorları kullanılmaktadır (90).

Doku transglutaminaz-IgA antikorlarının konsantrasyonunun ölçümü, yüksek duyarlılığı ve negatif prediktif değeri nedeniyle ve EMA ölçümünden daha ucuz olduğu için birinci basamak tarama testi olarak yapılmalıdır. Yapılan bir çalışmada tek başına IgA-dTG testinin ÇH için IgA-dTG ve EMA testinden daha duyarlı bir belirteç olduğu bulundu. Bu nedenle, IgA-dTG testi önerilen birinci basamak yaklaşımdır (91). Bununla birlikte, IgA-dTG zayıf bir şekilde pozitifse yüksek özgüllüğe (%95) sahip olan EMA konsantrasyonu da test edilmelidir. EMA testi daha pahalıdır ve hem yorumlanması öznel hem de yoğun emek gerektirmektedir (27). Bakılan bu testlerle tanı konulamaz ise DGP'ler tanıda kullanılabilir. Ancak DGP antikorlarının izole artışının ÇH'de prediktif değeri düşüktür (92).

IgA eksikliği olan hastalar IgA-dTG veya IgA-EMA antikorları üretmez ve yanlış negatif sonuç alabilir. Bu nedenle total IgA konsantrasyonu seroloji ile birlikte ölçülmelidir. IgA eksikliği olan hastalar için bunun yerine IgG-dTG, IgG-EMA ve IgG DGP test edilebilir. 2012'de yapılan bir meta-analiz, IgG-DGP'nin %80.1 ila %98.6 arasında duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir (93).

Anti gliadin antikorları (AGA-Ig A ve Ig-G):

Çölyak hastalığını tespit etmek için çeşitli antikor testleri geliştirilmiştir. AGA on yıllardır kullanılmakta olan ilk ÇH antikorudur. Duyarlılık %85 ve özgüllük %90 olan AGA-IgA diğer serolojik testlere göre daha düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (78). IgG AGA testinin duyarlılığı %57-78 ve özgüllük %71-87 arasındadır (90). AGA, spesifik gluten ile ilişkili nörolojik belirtiler dışında, ÇH'nin rutin klinik değerlendirmesinde artık önerilmemektedir (88).

Anti-deamide gliadin antikorları (DGP):

Deamide gliadin peptitlere karşı antikorların varlığı ÇH serolojik testleri içinde en son geliştirilen testtir. Deamide edilmiş gliadin peptidi, spesifik bağışıklık tepkisini uyaran bir bağışıklık baskın peptid olarak bilinir. Gıda kaynaklı gliadin peptitlerinin bağırsakta dTG tarafından seçici olarak deamide edildiği düşünülmektedir. Gliadin peptitlerinin bu seçici deamidasyonu, genetik olarak yatkın bireylerde glutene ve ardından dTG'ye karşı immün yanıtı başlatan olay olabilir (94). DGP'lere karşı antikorların saptanması, ÇH için AGA'lardan daha fazla özgüllük sağlar (95). IgA DGP testinin IgA dTG testi ile karşılaştırıldığında daha düşük özgüllüğü, bu testle yanlış pozitif sonuç olasılığını artırır. Bu nedenle, IgA DGP'lerin test edilmesi, ÇH'nin serolojik tanısında dTG/EMA testine ek bir faydası yoktur. Ancak IgG DGP'ler ÇH için yüksek oranda spesifiktir (%98'e kadar) ve IgA eksikliği olan hastalarda yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, IgG DGP'nin IgG dTG testinden daha iyi performans gösterdiğini bildirmiştir. Bu nedenle IgA eksikliği olan ve klinik olarak ÇH şüphesi olan bireylerde IgG DGP testi yapılmalıdır (96).

Anti endomisyum antikorları:

EMA testi, kas liflerini kaplayan bağ dokusu olan endomisyuma yönelik IgA antikorlarının varlığını test eder. İlk ticari olarak temin edilebilen EMA testlerinde, substrat olarak maymun özofagusu kullanıldı. Ancak daha yeni ticari testlerde; testin performans kapasitesini koruyan ve maymun dokusunun kullanımından kaynaklanan etik sorunları ortadan kaldıran insan umbilikusu substrat olarak kullanılmaya başlandı (89). EMA antikoru ÇH için en spesifik testtir. Yüksek duyarlılık (%90-98) ve özgüllük gösterir. EMA'lar, hedef antijenleri floresan

boyalarla etiketleyen antikorlarla boyanmış doku bölümlerinin değerlendirilmesini içeren indirekt immüno Floresan ile tespit edilir. Bu yöntemin hazırlanması ve değerlendirilmesi, AGA, dTG ve DGP testlerinde kullanılan enzim bağlantılı immünosorbent deneyi (ELISA) yöntemine kıyasla daha maliyetli olması, uygulama zorluğu ve deneyimli laboratuvar teknisyenine ihtiyaç gerektirmesi nedeniyle ilk basamak testlerinde tercih edilmez (97).

Anti-doku transglutaminaz antikorları:

1997'de Dieterich ve meslektaşları, ÇH olan hastalardan alınan serumların, numuneler dTG enzimi ile önceden inkübe edilmişse EMA testi için pozitif test etmediğini gösterdi. Bu çalışma, dTG'nin ÇH'de EMA'ların hedef substratı ve otoantijen olduğuna dair ilk kanıtı sağladı (98). dTG'nin sekiz izoformu tanımlanmıştır ve vücudun farklı bölgelerinde bulunabilir. dTG tip 2 izoformu bağırsaklarda bulunur ve ÇH'de birincil otoantijendir, dTG tip 3 deri ile sınırlıdır ve DH ile ilişkilidir ve dTG tip 6 CNS'de bulunur ve gluten ataksisi ile ilişkilidir (99).

Gliadinin peptit fragmanları, intestinal dTG için mükemmel bir substrattır. Bu peptitlerin dTG tarafından enzimatik modifikasyonu (enzim, gliadin peptitleri üzerindeki glutamin kalıntılarını glutamik aside deamidize eder), neo-peptitlerin antijen sunan hücreler üzerindeki HLA DQ2/DQ8 bölgelerine bağlanmasını artırır. Ardından, gliadin-reaktif CD4+ T hücreleri aktive edilir ve hem neo-peptidlere [deamine gliadin peptidleri] hem de bağırsak dTG'sine karşı antikor tepkileri üretilir (89). dTG testi ELISA yöntemi kullanılarak gerçekleştirilir, yani EMA testi ile karşılaştırıldığında daha ucuz, daha objektif ve daha yüksek verimde kullanılabilir.

Tablo 2.3. Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri (78)

Antijen	Antikor tipi	Hassasiyet, % (aralık)	Özgüllük, % (aralık)
Gliadin	IgA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	80 (42-100)	80 (50-94)
Deamide gliadin peptidi	IgA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	80 (70-95)	98 (95-100)
Doku Transglutaminaz	IgA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	70 (45-95)	95 (94-100)
Endomisyum	IgA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	80 (70-90)	97 (95-100)

Doku transglutaminaz Ig-A antikor tespiti için insan rekombinant dTG'sini kullanılır. İnsan rekombinant dTG kullanan yetişkin çalışmalarında, ortalama duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %93.5 ve %97.4'tür. Bu nedenlerle IgA dTG testi ÇH'de ilk basamak serolojik test olarak kabul edilmektedir (89). ÇH serolojisinde kullanılan antikorların duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 2.3'de verilmiştir.

IgA-dTG ve EMA'nın tıp literatüründe mükemmel duyarlılıkları olmasına rağmen, testler klinik uygulamada yapıldığında duyarlılıkları sıklıkla azalmaktadır. Bu nedenle duodenal biyopsi örneği alınarak ÇH teşhisinin doğrulanması sağlanmalıdır. Ayrıca duodenal biyopsi ÇH teşhisinin yanlış konulmasını da önler. GD'ye verilen klinik yanıt ÇH teşhisi koydurmamaktadır. Bu klinik yanıt, ÇH olmaksızın (negatif çölyak serolojisi ve villöz atrofi yokluğu ile) GD ile semptom iyileşmesi ile karakterize olan, çölyak dışı gluten duyarlılığı olan hastalarda da görülebilir. Negatif serolojik bulgular, seronegatif ÇH olasılığı nedeniyle ÇH %100 doğrulukla dışlamaz (27). Serolojik testlerdeki büyük gelişmelere rağmen, hiçbir antikor testi ÇH için mutlak bir duyarlılık ve özgüllük göstermez. Hastaların çoğunda, ÇH tanısı hala duodenal biyopsi ile karakteristik ince bağırsak değişikliklerinin gösterilmesine dayanır (97).

2.1.6.3 Endoskopik bulgular ve biyopsi

Çölyak hastalığı anamnez, fizik muayene, seroloji ve üst GİS endoskopi ile alınan duodenal biyopsilerinin histolojik bulgularının birleşimi ile doğrulanmaktadır. Bulbustan 1 veya 2 ve distal duodenumdan 4 biyopsi materyali endoskopi eşliğinde alınması önerilmektedir (100).

Bulbusta atrofi, submukozal damarlarda belirginleşme, mozaik veya mikronodüler görünüm, fissür varlığı (kıvrımlar arasında oluklar), kıvrım kaybı veya azalması, Kerckring kıvrımlarının düzleşmesi veya taraklaşması ÇH endoskopik belirteçlerindendir (101). Endoskopik belirteçler hastalığın daha hafif formlarında (Marsh 1, 2 ve hatta 3a) genellikle bulunmamaktadır. Bu nedenle endoskopik belirteçlerin varlığına bakılmaksızın, klinik bir şüphe olduğunda biyopsi örnekleme her zaman yapılmalıdır (102).

2.1.6.4 Histopatoloji

Çölyak hastalığı tanısındaki histopatolojik kilit noktalardan biri, CD3 ve CD8 pozitif T lenfositleri olan IEL sayısında artıştır. Sayımlar hematoksilen-eozin üzerinde oldukça iyi bir şekilde gerçekleştirilebilir, ancak özellikle başlangıç formlarında, genellikle T lenfositlerin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesine izin veren monoklonal CD3 antikorları ile bir immünohistokimyasal değerlendirme yapılması gerekmektedir (103).

Normal Bağırsak Mukozası:

Villus ve kript yüksekliği arasındaki oran 3:1 veya daha fazladır. IEL (T lenfositler) sayısı bireysel değişkenliğe tabidir. Sağlıklı bireylerde çoğunda 100 epitel hücre başına 25'ten az lenfosit bulunur. 25/100 epitel hücre üzerinde IEL sayısı patolojik olarak kabul edilir. IEL sayısı çoğu hastalık açısından çok önemlidir. Özellikle başlangıç lezyonlarında mutlaka anti-CD3 antikorları kullanılarak bakılmalıdır. Kriptalar epitel hücreleri, endokrin hücreleri, kadeh hücreleri ve Paneth hücrelerini kapsar; mitoz sayısı her bir kript için genel olarak birdir. Plazma hücreleri, eozinofiller, histiyositler, mast hücreleri ve lenfositler normalde lamina propriada bulunur. Helikobakter pilori enfeksiyonu ile yakından ilişkili olası gastrik metaplazi ile aktif duodenit vakaları dışında nötrofiller genellikle yoktur (104).

Patolojik bağırsak mukozası:

Artmış intraepitelyal T-lenfositlerin enterosite oranı 25/100 üstünde olması (lenfositoz), kript hiperplazisi (kript başına 1'den fazla mitoz varlığı ile ilişkili rejeneratif epitelyal kript uzantısı) ve villöz atrofi (villus yüksekliğinde azalma, normal kript/villus oranının (3:1) değişmesi veya villusun tamamen kaybolması) ÇH'nin bağırsak mukozasında patolojik durumlardır. Bu elementer lezyonların hiçbirisi ÇH'ye özgü değildir; ÇH tanısı, klinik ve serolojik tutarlı veriler eşliğinde histolojik değişikliklerin tanımlanmasına dayanır. Bu temel lezyonlardan bir veya daha fazlasının varlığı temelinde ÇH'nin histopatolojisi Marsh sınıflamasına göre tanı kategorilerine ayrılır (105).

Patoloji bulgularında villöz atrofi olmaksızın IEL'de artış Marsh 1 lezyonunu tanımlar. Lenfositik kolit, bakteriyel ve paraziter bağırsak enfeksiyonları, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, Crohn hastalığı (CrH), yaygın değişken immün yetmezlik ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların kullanımı gibi çoğu durumda Marsh 1 lezyonları görülebilmektedir (106). Marsh 1 Lezyonu ÇH'yi teşhis etmek için yeterli görülmesi de BSG 2014 kılavuzu, pozitif serolojiyle birlikte minimal lezyonların olası bir ÇH'yi temsil edebileceğini belirtmektedir. ÇH tanısını desteklemek için GD ile bir deneme düşünülebilir (107).

Intraepitelyal lenfositlerde artış ve duodenal kriptlerin hiperplazisi durumunda lezyonlar Marsh 2 olarak ve villus atrofi ile birlikte IEL'lerde artış Marsh 3 olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırmaya Oberhuber ve arkadaşları tarafından Marsh tip 3 lezyonunu üç alt gruba ayırmak da önerilmiştir. Hafif villöz atrofi ve IEL'de patolojik artış 3a; orta derecede villöz atrofi ve IEL'de patolojik artış 3b; toplam villöz atrofi ve IEL'de patolojik artış 3c olarak sınıflandırılır (108). Patologların çalışmalarını basitleştirmek ve standardize etmek ve patologlar ile klinisyenler arasındaki ilişkiyi kolaylaştırmak amacıyla, yakın zamanda Corazza ve Villanacci tarafından histolojik sınıflandırmanın yeni bir versiyonu önerilmiştir (109). Corazza ve Villanacci histolojik sınıflandırmasında evre A lezyonlar, normal villus ile karakterizedir, ancak IEL'de patolojik bir artış mevcuttur. Villus/kript oranının 3:1'den az olduğu ve IEL'de patolojik artışın mevcut olduğu evre B1; villusun artık tanımlanamadığı ve patolojik IEL artışının mevcut olduğu evre B2 olarak sınıflandırılmıştır (104). ÇH Modifiye Marsh-Oberhuber ve Corazza-Villanacci histopatolojik sınıflandırması Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Çölyak hastalığında Histolojik Sınıflamalar (83)

Modifiye Marsh (Oberhuber)	Histolojik Kriterler			Corazza-Villanacci
	Intraepitelyal Lenfosit Artışı*	Kript Hiperplazisi	Villöz Atrofi	
Tip 0	Yok	Yok	Yok	Yok
Tip 1	Var	Yok	Yok	Evre A
Tip 2	Var	Var	Yok	
Tip 3a	Var	Var	Var (Parsiyel)	Evre B1
Tip 3b	Var	Var	Var (Subtotal)	
Tip 3c	Var	Var	Var (Total)	Evre B2

Modifiye Marsh (oberhuber) için >40 lenfoepitelyal lenfosit/100 enterosit, Corazza için >25 intraepitelyal lenfosit/100 enterosit.

Villöz atrofini olan hastalarda ÇH'ye özgü pozitif bir seroloji ÇH tanısını doğrular. dTG-IgA, gluten içeren bir diyet uygularken biyopsi ile doğrulanmış ÇH testi yapılan hastaların %5-16'sında negatif olabilir. Bu nedenle, villöz atrofini olan hastalarda ÇH'ye özgü bir serolojinin negatif olması, ÇH tanısını tamamen dışlamaz, ancak çok daha az olası kılabilir. Villöz atrofinin diğer nedenleri Tablo 2.4'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4. Duodenumda villöz atrofi yapan diğer nedenleri

Duodenumda villöz atrofinin diğer nedenleri
Tropikal döküm
İnce bağırsakta aşırı bakteri üremesi
Otoimmün enteropati
Hipogamaglobulinemik yolluk
İlaçla ilişkili enteropati (örn. Olmesartan)
Kamçı hastalığı
Kollajen ladin
Crohn hastalığı
Eozinofilik enterit
Bağırsak lenfoması
Bağırsak tüberkülozu
Enfeksiyöz enterit
Graft versus host hastalığı
Yetersiz beslenme
Edinilmiş immün yetmezlik sendromu enteropatisi

2.1.6.5 HLA

HLA-DQ B1'deki ve HLA-DQ A1'deki polimorfizmler ÇH riskini artırır. Çoğu hastada ÇH teşhisi için bu aleller için testler gerekli değildir. Beyaz popülasyonun yaklaşık üçte biri, ancak ÇH olan hastaların neredeyse %100'ü risk alellerini taşır. Bu varyantlar için yapılan bir testin negatif sonucu ÇH ekarte edebilir ancak bu varyantların tüm taşıyıcıları ÇH geliştirmez. Genetik testler, artmış IEL ve kript hiperplazisine karşılık gelen, ancak villus atrofini olmayan Marsh skorları I veya II olanlar gibi, ince bağırsak histolojisinden şüpheli bulguları olan hastalar gibi spesifik klinik durumlarda ÇH ekarte etmek için kullanılır (21).

Seronegatif hastalarda şüpheli ince bağırsak histolojik bulgu olanlarda, GD'den önce ÇH testi yapılmayan bir GD'deki hastaların değerlendirilmesinde, uyumsuz çölyak spesifik serolojisi ve histolojisi olan hastalarda, ÇH tanısının sorgulanmaya devam ettiği refrakter ÇH şüphesi olan hastalarda ve Down sendromlu hastalarda HLA antijeni DQ2/DQ8 genotiplemesi kullanılması önerilmektedir (83). HLA DQ2 haplotipi için homozigot kişilerde risk en yüksek ve DQ8 haplotipi için heterozigot kişilerde risk en düşük olmasına rağmen klinik uygulamada çok faydalı olamamaktadır. Çoğu hastada en yüksek riskli genetiğe sahip olsa bile ÇH geliştirmemektedir. Genetik testin en büyük faydası, negatif prediktif değeridir (21).

2.1.7 Tedavi

Glutene maruz kalmanın neden olduğu mukozal hasarı güvenli bir şekilde önleyebilecek hiçbir ilaç bulunmadığından, ÇH için kanıtlanmış tek tedavi GD'ye ömür boyu sıkı bir şekilde bağlılıktır.

Glutensiz diyetin erken benimsenmesinin semptomları azalttığı veya ortadan kaldırdığı ve ÇH ile ilgili komplikasyonun ilerlemesini durdurduğu gösterilmiştir (110). Gluteni almaya devam etmek klinik semptomları şiddetlendirebilir, bağırsak hasarını artırabilir ve ince bağırsak adenokarsinomu, özofagus kanseri ve Hodgkin dışı lenfoma dahil olmak üzere kanser riskini artırabilir (111). Semptomatik hastalar GD'ye bağlı olduklarında beslenme bozukluklarının düzelmesi ve kilo alımında olumlu yönde gelişmeler gözlenmiştir. GD'nin kısa boy, infertilite, anemi ve DH dahil olmak üzere, ÇH'nin çoğu ekstraintestinal belirtilerini iyileştirdiği gösterilmiştir (110).

Diyetteki glutenin temel kaynakları buğday, arpa ve çavdardır. "Glutensiz" terimi, tüm gluten kaynaklarının tamamen ortadan kaldırılması anlamına gelse de, gıdaların eser miktarda glutenle kontaminasyonu nedeniyle bu durum mümkün değildir. Bu nedenle "glutensiz" terimi, zararsız olarak kabul edilebilecek kadar düşük düzeyde gluten içeren bir diyeti belirtir. Sertifikalı glutensiz yulaf, ÇH'li çoğu hasta tarafından iyi tolere edilir. Ayrıca ÇH'li hastaların küçük bir alt grubunun saf yulafa karşı toleranssız olabileceğini ve yulaf aveninlerine karşı immünojenik bir yanıt geliştirebileceğini gösteren kanıtlar da vardır. Yulaf diyetine dahil edilirse, saflıkları garanti edilmelidir (88). Glutenin zararsız olduğu kesin

seviye bilinmemektedir ancak yakın zamanda yapılan bir inceleme, çoğu hastada günde 10 mg'dan daha azının hasara neden olma olasılığının düşük olduğunu gösterilmiştir. Mevcut uluslararası Codex Alimentarius, glutensiz gıdaları 20 ppm'den az glutene sahip olarak tanımlar (83).

Probiyotikler, insan sağlığı üzerinde olumlu etkisi olan belirli mikrobiyal türleri içerir. Probiyotiklerin çoğu, mikrobiyal suşların *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli* cinslerini kullanır. *Bifidobacterium lactis*, makrofajların, doğal öldürücü hücrelerin ve antijene özgü sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonu gibi spesifik olmayan bağışıklık fonksiyonlarını artırabilir. Lindfors ve çalışma arkadaşları, *B. lactis*'in, gliadin inkübasyonunun neden olduğu hücresel hasara karşı epitel hücreleri üzerinde savunma etkisi gösterdiğini bildirmiştir (112).

Çölyak hastaları için ABD'de geliştirilen Nexvax-2 adı verilen duyarısızlaştırıcı veya terapötik aşı olan Immusan T peptid bazlı immünoterapi aşısı olup gluten ve gluten içeren gıdaların sindirimini kolaylaştırmaktadır. Yapılan bir çalışmada bu aşı HLA-DQ2 transgenik farelere cilt altı enjeksiyon yapıldığında CD4+ T-hücre proliferasyonunu baskıladığı, IFN- γ ve IL-2 üretimini azalttığı ve aynı zamanda gluten toleransını arttırdığı gösterildi (113).

Çölyak hastalığının medikal tedavisi için geliştirilen yöntemler (immün toleransın uyarılması, probiyotiklerin kullanımını, gluten aşısını, gluten toleransını ve immünomodülasyonu, doku transglutaminaz inhibitörlerini, HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 blokerlerini, genetiği değiştirilmiş gluteni ve glutenaz takviyesi) deneysel düzeydedir ve ispatlanmamıştır. Bu nedenle mevcut bulgular ile ÇH için tek etkili tedavi GD'dir (114)

Sistemik bir inceleme, semptomları kontrol etmek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve komplikasyon riskini azaltmak için GD'ye sıkı sıkıya bağlı kalmanın rolünü desteklemektedir. ÇH bilgisine sahip bir sağlık çalışanı tarafından periyodik tıbbi takip yapılmalıdır. Gluten kontaminasyonundan şüpheleniliyorsa bir diyetisyenle konsültasyon önerilmelidir. Mevcut kılavuzlar hasta takibinde tam kan sayımı, serum kalsiyum, ferritin, B12 vitamini ve alkalik fosfat ile bağırsak emilimini kontrol etmek de dahil olmak üzere her poliklinik takip ziyaretinde rutin kan testleri önermektedir. Ek olarak, tiroid uyarıcı hormon ve tiroid hormonu gibi

tiroid fonksiyon testleri, otoimmün karaciğer hastalığını izlemek için aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz seviyeleri gibi karaciğer fonksiyon testlerinin yanı sıra diğer otoimmün durumları taramak için kontrol edilmelidir (111).

Çölyak otoimmünitesi ile ilişkili tüm serolojik belirteçler glutene bağlıdır. GD'ye sıkı sıkıya bağlı kalındıktan sonraki aylar içinde temel değerlerden bir düşüş beklenmektedir. Hastaların diyetle uyumlarının takibinde klinik cevaba ve serolojik testlerin seviyelerine bakılmaktadır. Bu değerlendirme minör gluten tüketimini tespit etmeye uygun değildir (115). Yapılan bir çalışmada kalıcı olarak pozitif seroloji, 5 yıllık bir süre boyunca yıllık takip yapılan hastaların sadece %1'inde görülmüştür (116). Seroloji, daha düşük derecelerde gluten kontaminasyonunu saptamak için doğru değildir. GD sonrası serokonversiyon mutlaka bağırsağın iyileşmesi anlamına gelmez, mukozal iyileşmeyi doğrulamak için mevcut tek doğru yöntem biyopsidir (83).

Glutensiz diyetle rağmen kalıcı veya tekrarlayan semptomları olan hastalar refrakter ÇH ve ilişkili bozuklukların varlığını araştırmak için ek çalışma gerektirir. Yetişkinlerde, negatif serolojiye ve semptomların yokluğuna rağmen mukozal iyileşme genellikle gözlenmez. Bu iyileşme eksikliği, lenfoma, kemik hastalığı riskini ve nihayetinde refrakter ÇH gelişimini artırabilir. İsveç'te yapılan bir çalışmada, normal histolojiye sahip hastalarda lenfoma riski olmadığını ($HR = 0.97$; %95 CI = 0.44 ile 2.14), bu da izlem sırasında göz önünde bulundurulması gereken hedefin mukozal iyileşme olabileceğini düşündürmektedir (117). GD'nin başlangıcından mukozal iyileşmeye kadar geçen medyan süre 3 yıldır. Erişkinlerde mukozal iyileşmeyi değerlendirmek için GD'ye başladıktan 2 yıl sonra takip biyopsisi yapılması önerilmektedir (83).

2.2 Nesfatin-1

Nesfatin-1 ilk kez 2006 yılında Oh-I ve meslektaşları tarafından 82 amino asitten oluşan bir peptit olarak tanımlandı. Nesfatin-1, ilk olarak sıçanların iştah kontrolü hipotalamik çekirdeklerinde bir role sahip olarak tanımlanmıştır. Aynı çalışmada, nesfatin-1'in demonte leptin geni ile obez farelerde bile gıda alımını baskıladığı bildirilmiştir (118).

2.2.1 Nesfatin-1 Nedir?

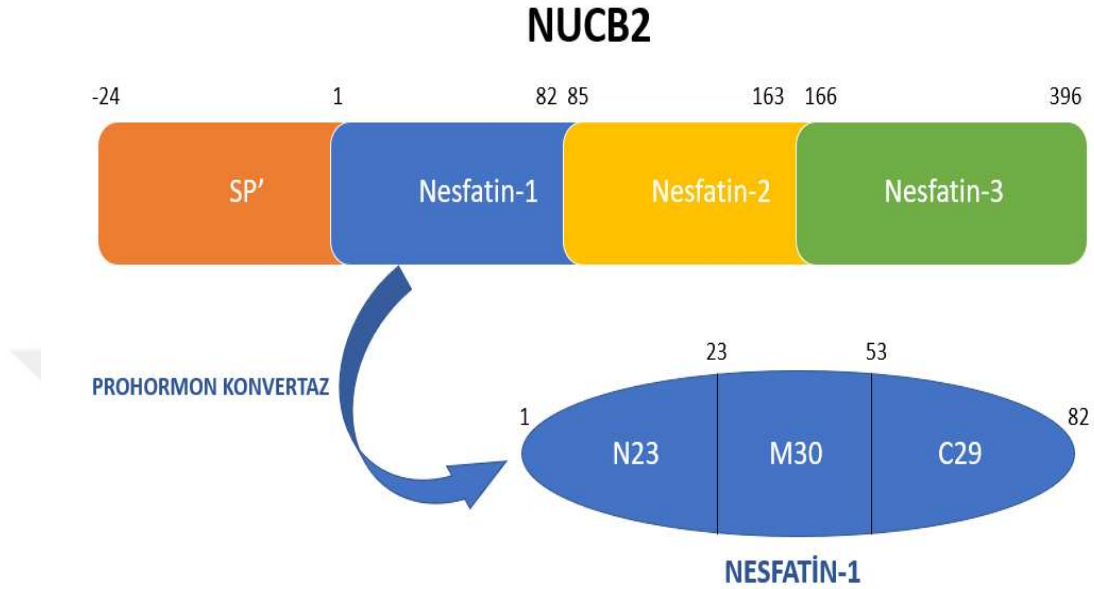
Hipotalamus, beslenme davranışının düzenlenmesinden ve bu alanlardan moleküllerin salgılanmasından sorumlu alanları içerir. Nesfatin-1, gıda alımının düzenlenmesinde rol oynar. Hipotalamus ve beyin sapından salgılanır ve açlık sırasında salgısı azalır (119). Nesfatin-1'in bu özelliği, nesfatin-1'in enerji homeostazının düzenlenmesinde rol oynadığını gösterir.

İmmünohistokimyasal çalışmalarda, nesfatin-1'in öncüsü olan esterleşmemiş yağ asidi/nükleobinding 2'nin (NUCB2) hipofiz bezi, hipotalamus, beyin sapı, ön beyin ve orta beyin çekirdekleri, santral amigdaloid çekirdek, ventrolateral medulla, serebellum gibi birçok yerde lokalize olduğunu göstermiştir. Nesfatin-1'in merkezi sinir sistemine (MSS) ek olarak periferik dokularda da bulunduğu gösterilmiştir. Spesifik olarak periferik yağ dokusu, mide mukozası, duodenum, pankreas endokrin beta hücreleri ve testis dokusu tarafından salgılanır.

Bu protein 396 amino asitten oluşur. NUCB2 prohormonu, proteolitik süreçlerin bir sonucu olarak üç bileşene ayrılır. N-terminal parçası nesfatin-1'i (1-82), C-terminali parçası ise nesfatin-2 (85-163) ve nesfatin-3'ü (166-396) oluşturur. NUCB2 prohormonunun üç peptidi arasında sadece nesfatin-1'in gıda alımı ve iştah kontrolü üzerinde etkisi olduğu bulundu. Ancak nesfatin-2 ve nesfatin-3'ün işlevleri henüz bilinmemektedir (120). Nesfatin-1'in yapısı üç bölümden oluşmaktadır. Birinci kısım N-terminal ucundan başlar ve 23. amino aside kadar devam eder ve N23 olarak adlandırılır. İkinci kısım, 23 ile 53 arasındaki amino asitleri içerir ve M30 olarak tanımlanır. Üçüncü kısım, karboksi terminaline doğru 53 ile 82 arasındaki amino asitleri içerir ve C29 olarak adlandırılır. M30 nesfatin-1'in fizyolojik etkileri için, özellikle anoreksik bir etki için anahtar role sahiptir (120).

Nesfatin-1, hipotalamusta intraserebroventriküler (İCV) bir uygulama üzerine anoreksijenik aktivite gösterir. Nesfatin-1'in İCV enjeksiyonu, gıda alımını önemli ölçüde uyarır. Nesfatin-1 tarafından indüklenen merkezi anoreksijenik fonksiyon, hipotalamusta leptin salınımından bağımsız olarak melanocortin 3 ve 4 reseptörüne bağlı bir mekanizmanın yardımıyla elde edilir (121). Nesfatin-1'in immünreaktivitesi, hipofiz hormonu ve stresi düzenleyen çeşitli nörotransmitterlerle birlikte ön beyin ve arka beyin çekirdeklerinde lokalizedir. Bu nedenle, nesfatin-1, besin alımının yanı sıra nöroendokrin regülasyonu, ağrı, stres

ve iç organların otonomik kontrolünü içeren çeşitli potansiyel olarak genişletilmiş biyolojik etkilere sahiptir (122).

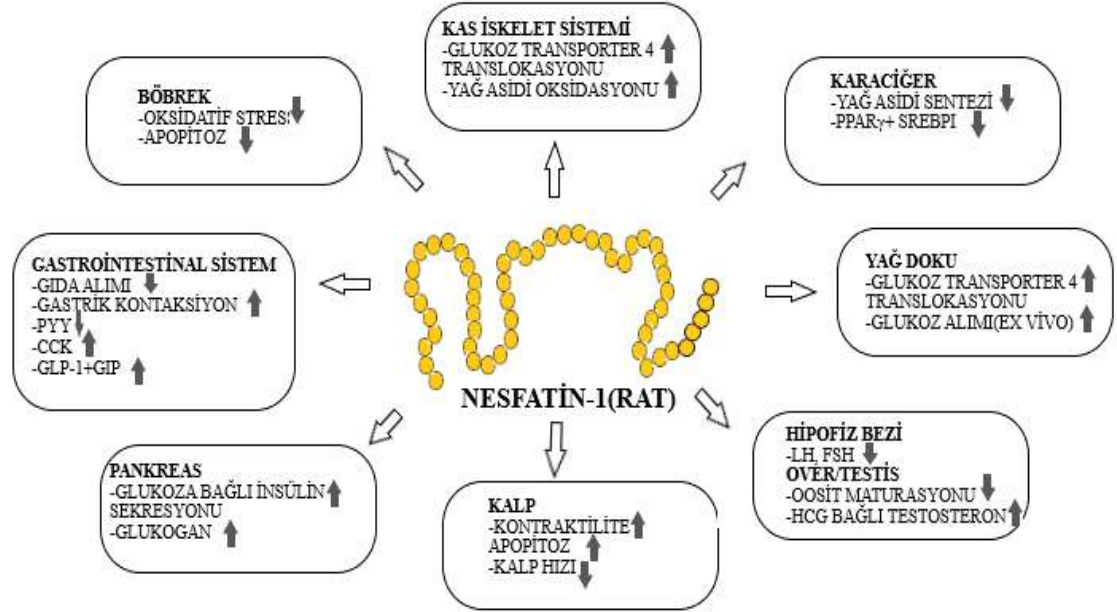


Şekil 2.4: NUCB2 proteininin yapısı ve nesfatin-1 genom oluşumu [86]

Nesfatin-1'in İCV enjeksiyonunun anoreksijenik etkileriyle birlikte mide boşalmasını ve mide hareketliliğini azaltır. Nesfatin-1 üçüncü serebral ventriküle enjekte edildiğinde, sıçanlarda periferik glukoz alımını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiği gözlemlendi. Ayrıca, sempatik sinir aktivitesini aktive ederek vücut ısısını uyardığına ve kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynadığına dair kanıtlar vardır (123).

2.2.2 Nesfatin-1'in Biyolojik Rolü

Nesfatin-1 beslenme dengesinin korunmasına ek olarak, glukoz homeostazı, lipid metabolizması, gastrointestinal fonksiyonların modülasyonu, kardiyovasküler ve üreme fonksiyonlarında önemli bir rol oynar (124). Nesfatin-1'in sistemler üzerine etkileri Şekil 2.5'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5: Nesfatin-1'in sistemler üzerine etkileri (120)

CCK: kolesistokinin; FSH: folikül uyarıcı hormon; GLP-1: glukagon benzeri peptit 1; hCG: insan koriogonadotropini; LH: lüteinize edici hormon; PPAR_γ: peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama; PYY: peptit YY; SREBP1: sterol düzenleyici element bağlayıcı protein

2.2.2.1 Nesfatin-1'in Gıda Alımının Düzenlenmesindeki Etkileri

Nesfatin-1'in gıda alımı, glikoz metabolizması, kalp fonksiyonları ve kilo kaybı yoluyla obezite üzerinde etkileri olduğu bildirilmiştir. Obezite enerji dengesizliğinden kaynaklanır. Sağlıklı bireylerde besin alımının düzenlenmesi çeşitli düzenleyici peptitler tarafından sağlanmaktadır. Bu sistemin düzensizliği obeziteye yol açar. Tokluğu düzenleyen peptitlerden zengin hipotalamus, enerji dengesinin ana düzenleyicisidir. Tokluğu düzenleyen peptitlerin bir kısmı ayrıca bağırsaklar ve yağ dokuları gibi periferik alanlarda da bulunur. NUCB2 mRNA'nın kaslar, yağ dokuları, mide, pankreas, omurilik ve kalp gibi periferik dokularda ekspresyonu, vücut ağırlığı üzerindeki önemli fizyolojik rolünün bir göstergesi olabilir. Nesfatin-1'in tanımlanan ilk fizyolojik işlevi besin alımını azaltmaktır. Anoreksijenik etkilerin vücut yağ birikiminde ve ağırlığında azalmaya neden olabileceği gözlenmiştir. Nesfatin-1, gıda alımının negatif düzenleyicisidir (125).

Nesfatin-1'in bu etkileri, çalışmalarda metabolik sendrom ve bileşenleri ile ilişkilendirilerek araştırılmıştır. Bir çalışmada serum nesfatin-1 düzeyi metabolik sendromlu bireylerde, kontrol grubuna göre daha düşük olarak gösterilmiştir (126). Fruktoza maruz kalma sonucu metabolik sendromlu sıçanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada, metabolik sendromlu hem erkek hem de dişi sıçanlarda serum

nesfatin-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (127). Ayrıca başka bir çalışmada da obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) olan hastalar metabolik sendromu olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Serum nesfatin-1 düzeyleri metabolik sendromlu bireylerde metabolik sendromu olmayanlara göre daha düşük bulundu. Çalışmalardan elde edilen veriler, nesfatin-1'in metabolik sendromun patogeneğinde rol oynadığını düşündürmektedir (128).

Plazma NUCB2/nesfatin-1 düzeyleri ile vücut kitle indeksi arasında pozitif bir ilişki vardır. Vücut kitle indeksi yüksek olan obez bireylerde gastrik NUCB2/nesfatin-1 üretimi de artabilir (123). Hipotalamus, gıda alımının kontrolünde anahtar rol oynar ve tokluğu düzenleyen ve uzun süreli enerji dengesinde rol oynayan zengin bir peptit kaynağıdır (129). Nesfatin-1, hipotalamik iştah kontrol bölgelerinde sentezlenir. Açlık durumunda PVN nesfatin/NUCB2 mRNA ekspresyonu azalır ve yeniden beslenmeden sonra normal seviyelere döner. Nesfatin-1'in plazma seviyeleri, açlık süresi 24 saate kadar uzatıldığında azalır ve beslenmeden sonra tekrar yükselir (130). Aç kalma durumunda mide sisteminde NUCB2 mRNA üretiminin azalması mide boşalmasını baskılayabilir. Bu, nesfatin-1'in sindirim ve emilim üzerinde bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Nesfatin-1'in ICV enjeksiyonunu takiben mide boşalmasının baskılanması gerçekleşir (129). ICV nesfatin-1 enjeksiyonu da gıda alımının düzenlenmesinde rol oynayabilir.

Nesfatin-1'in anoreksijenik etkisi, birkaç önemli bulguya dayalı olarak fizyolojik etkiler gösterebilir. Birincisi, beyinde endojen NUCB2/nesfatin-1 sinyalinin bloke edilmesidir. Bu bloke etme işleminde anti-nesfatin antikolları veya anti-NUCB2 antisens oligonükleotitleri kullanılır. İkincisi, hipotalamik nesfatin-1, beslenme durumuna bağlı olarak düzenlenir (131). Açlık durumunda, NUCB2 mRNA'larının ve proteinlerinin sentezi SON ve PVN'de azalır ve yeniden beslenmeyle yeniden kurulur. Ek olarak, PVN'deki NUCB2 mRNA seviyeleri, minimum gıda alımını takip eden erken fazda artar ve daha yüksek gıda alımına bağlı olarak karanlık fazda azalır. Nesfatin-1, PVN'de bulunan nöronları etkileyebilir. PVN ve SON'da beslenme ile aktive olan nesfatin-1 nöronları, enerji dengesinin ve beslenme davranışının tokluk düzenlenmesinde önemli bir rol oynayabilir (132).

Nesfatin-1 yoluyla gıda alımının inhibisyon mekanizması açıklığa kavuşturulmamıştır. Nesfatin-1, leptin reseptörü mutant sıçanlarda İCV enjeksiyon sonrasında gıda alımı engellenilmiştir. Bu nedenle nesfatin-1'in leptin yolundan bağımsız olarak melatonin sistemi aktivasyonu yoluyla gıda alımını engelleyebileceği kabul edilmektedir (133). Bu mekanizmayı açıklamak için başka bir olasılık da oreksijenik bir maddenin nesfatin-1 tarafından doğrudan inhibisyonudur. In vitro çalışmalar, nesfatin-1'in nöropeptid-Y (NPY) salgılanmasından sorumlu olan ARC nükleusta hiperpolarizasyona neden olduğunu göstermiştir. Bu, nesfatin-1 tarafından gıda alımını engelleme mekanizmasının ikinci açıklaması olarak kabul edilmektedir (133, 134). Sıçanlarda İCV nesfatin-1 enjeksiyonu karanlıkta gıda alımını doza bağlı olarak inhibe eder. Aynı zamanda, periferik nesfatin-1 enjeksiyonu gıda alımını engelleyebilir. Nesfatin-1 blokajı ise besin alımını artırır (134).

2.2.2.2 Nesfatin-1 ve Glukoz Metabolizması Arasındaki İlişki

Nesfatin-1, gıda alımının yanı sıra glukoz homeostazının düzenlenmesinde de etkilidir. Nesfatin-1 seviyeleri diyabetli bireylerde düşebilir, ancak bozulmuş glukoz toleransı olanlarda artabilir. Nesfatin-1, glukoz seviyeleri üzerinde azaltıcı bir etkiye sahip olabilir. Ek olarak, glukoz seviyelerindeki bir artış, pankreas hücrelerinden nesfatin-1 salınımında bir artışa yol açabilir. Nesfatin-1 enjeksiyonu hepatik glukoz oluşumunu önleyebilir ve glukoz alımını uyarabilir. Hipotalamik nesfatin-1 düzeylerinin azalması hepatik glukoz akışını artırır ve periferik dokulardan glukoz alımını azaltır. Tüm bu bilgiler ışığında nesfatin-1'in metabolik süreçte önemli bir düzenleyici olduğu düşünülebilir. Nesfatin-1, anoreksijenik ve antihiperglisemik etkileri nedeniyle obezite ve diyabet tedavisine katkıda bulunabilecek gibi görünmektedir. Nesfatin-1, glukoz seviyeleri üzerinde azaltıcı bir etkiye sahip olabilir. Ek olarak, glukoz seviyelerindeki bir artış, pankreas hücrelerinden nesfatin-1 salınımında bir artışa yol açabilir (125).

Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada, tip 2 diyabetli hastalarda, sağlıklı kontrollere veya tip 1 diyabetli hastalara kıyasla plazma nesfatin-1 seviyeleri azalmıştır (135). Başka bir çalışmada, gestasyonel diabetes mellituslu gebe kadınlarda serum nesfatin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu bulunmuştur (136).

2.2.2.3 Nesfatin-1 ve Lipid Metabolizması Arasındaki İlişki

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, insülin ve glukoz metabolizmasına katılıma ek olarak, nesfatin-1'in farelerde periferik lipid birikimi ve hepatik lipid metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir. Çalışmada, normal veya yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde kronik nesfatin-1 infüzyonunun plazma trigliserid düzeyini düşürdüğü gözlemlendi. Ayrıca, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, nesfatin-1 infüzyonu, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde lipid damlacıklarının çapını, inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonunu ve epididimal yağ kütlesini azalttığı ve plazma kolesterol seviyesini düşürdüğü gösterildi. Yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerin epididimal yağ kütlesindeki peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama gibi lipogenez ile ilgili enzimlerin seviyeleri önemli ölçüde azalmıştır. Primer hepatositlerle yapılan in vitro deneyler, nesfatin-1 ile stimülasyonun lipogenez ile ilgili ve β -oksidasyon ile indüklenen genlerin ekspresyonunu azalttığını gösterdi. Ayrıca, hepatik lipid içeriğinde azalma ve lipid damlacık boyutunda azalma kaydedilmiştir (137).

2.2.2.4 Nesfatin-1'in Gastrointestinal Fonksiyonlardaki Etkileri

Birçok merkezi etkili gıda alımı düzenleyici nöropeptitler periferde, özellikle GİS'te üretilir. Nesfatin-1'in kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile doğrulanmış mide mukozasının küçük endokrin hücrelerinde mikrodizi mRNA ekspresyon profilleri, beyin ve kalp ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek mRNA ekspresyonu gösterdi (138).

Gıda alımını düzenleyen birkaç peptit için daha önce gözlemlendiği gibi, nesfatin-1'in gastrointestinal fonksiyonları değiştirdiği gösterilmiştir. Nesfatin-1'in antral ve duodenal motilite üzerindeki inhibitör etkisi sayesinde mide boşalma hızında azalma gösterilmiştir (139). Yakın tarihli bir çalışma, inatçı kusma ve mide bulantısını tedavi etmek için yeni bir girişim olarak kullanılan kronik gastrik elektrik stimülasyonunun, dolaşımdaki NUCB2/nesfatin-1 düzeylerini azalttığını, muhtemelen nesfatin-1'in bu hastalığa patofizyolojik katkıda bulunduğunu bildirmiştir (140).

Motilite üzerindeki etkisinin yanı sıra, nesfatin-1 sekretuar fonksiyonları etkiler. ICV enjekte edilen nesfatin-1 azaltılmış 2-deoksi-d-glukoz ile uyarılan

gastrik asit üretimini ve obez sıçanlarda H⁺ /K⁺ -ATPase'nin daha düşük ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (141). Ayrıca, nesfatin-1 inflamatuvar süreçlerde rol oynuyor gibi görünmektedir, çünkü intraperitoneal veya intravenöz (İV) enjekte edilen nesfatin-1 sıçan mide ülseri modellerinde iyileşmeyi hızlandırmış, TNF α ve IL-1 β 'de azalma ve siklooksijenaz-2'de azalma ile ilişkilendirilmiştir (142).

Anoreksiya nervoza tanısı konan ve kronik beslenme alımı kısıtlamaları olan bireylerin, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşük plazma nesfatin-1 düzeylerine sahip oldukları bulunmuştur (143). Plazma nesfatin-1 seviyelerinin vücut kitle indeksi, insülin direnci, açlık kan şekeri ve açlık insülin seviyeleri ve vücut ağırlığı ve yağ kütlesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Veriler, özellikle yağdan elde edilen nesfatin-1'in metabolizma ve besin alımı için çok önemli olduğunu göstermektedir. Başar ve ark. tarafından serum nesfatin-1 düzeyleri ile açlık kan şekeri ve vücut kitle indeksi arasında negatif bir ilişki bulundu. Obez bireylerde serum nesfatin-1 konsantrasyonları, obez olmayan bireylere göre anlamlı derecede düşük bulundu (144). Başka bir çalışmada, obez bireylerin, obez olmayan bireylere göre daha düşük açlık nesfatin-1 seviyelerine sahip olduğu bulundu. Vücut kitle indeksi, vücut yağ yüzdesi, vücut yağ ağırlığı ve kan şekeri seviyeleri, nesfatin-1 seviyeleri ile negatif bir korelasyon gösterdi (145).

2.2.2.5 Nesfatin-1'in Kardiyovasküler Sistem Arasındaki İlişkisi

Nesfatin-1, kardiyovasküler fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynar. Nesfatin-1'in merkezi düzeydeki dağılımı, kardiyovasküler fonksiyonların ve kardiyovasküler homeostaziye katkıda bulunan mekanizmaların düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Nesfatin-1'in beyin omurilik içine enjeksiyonu arteriyel kan basıncını arttırdığı gösterildi. Yapılan bir çalışmada nesfatin-1 İV olarak uygulandı ve bunun vazokonstriksiyona ve yüksek tansiyona neden olduğu, nitrik oksit üretimini engellediği gösterildi. Nesfatin-1, sıçan izole mezenterik arterde sodyum nitroprussid kaynaklı vazodilatasyonu inhibe eder. Nesfatin-1'in İV uygulaması, hem merkezi sinir sisteminde, hem de arteriyel direnci arttırarak potansiyel olarak hipertansif bir etki yarattığı gözlemlendi (146).

Bir in vitro çalışmada, sıçan kalplerinde nesfatin-1 ve onun öncüsü NUCB2'nin mRNA'sı tespit edildi. Aynı çalışmada, iskemi/reperfüzyon hasarı altında kalp dokusunda nesfatin-1 düzeylerinin düştüğü ortaya konmuştur. Bu

nedenle, nesfatin-1'in iskemi/reperfüzyon hasarına karşı enfarktüs boyutunda önemli bir azalmaya neden olduğu ve iskemik kasılma sonrası fonksiyonel iyileşmeyi indüklediği sonucuna varılmıştır (147).

2.2.2.6 Nesfatin-1'in Antioksidan, Anti-inflamatuar ve Anti-Apoptotik Aktiviteleri

Anoreksijenik ve anti-hiperglisemik etkilerinin yanı sıra, nesfatin-1'in son zamanlarda, çeşitli hastalıkların semptomlarını iyileştirebilen güçlü anti-inflamatuar, anti-apoptotik ve anti-oksidatif yeteneklere sahip olduğu bildirilmiştir.

Son çalışmalarda, hücre proliferasyonu, apoptoz, hücrelerin oksidatif hasarı ve inflamasyonda kilit rollere sahip olan hücre sinyalleme sinin başlatılması ve güçlendirilmesinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) ikincil haberciler olarak rolünü göstermektedir. Daha spesifik olarak, ROS homeostazındaki dengesizlikler oksidasyon-anti-oksidasyon dengesizliğine yol açabilir, oksidatif stresi artırabilir ve lipidler, DNA ve proteinler gibi biyolojik makromoleküllerde oksidatif hasara neden olabilir. ROS ayrıca inflamasyonun anahtar araçları olarak rapor edilmiştir. ROS, Nuclear Factor kappa B yolunu aktive ederek ve IL-1 β , TNF- α ve IL-6'nın duyarlılığını artırarak hücresel inflamasyonu indükleyebilir (148). Apoptozun teşvik edilmesi, ROS'un bir diğer önemli özelliğidir. ROS, mitokondriyal membran geçirgenliğini artırarak, sitokrom C salınımına aracılık ederek ve kaspaz 9 aktivasyonunu ve apoptoz kompleksi oluşumunu artırarak apoptozu destekler. Nesfatin-1, ROS kaynaklı oksidatif stres, inflamasyon ve apoptozu düzenleyerek çeşitli hastalıklarda koruyucu rol oynar (124).

Nesfatin-1 tedavisi, serbest radikal oluşumunu baskılayanın yanı sıra, antioksidan etkisini hücre içi ROS aşırı üretimini engelleyerek ve oksidan/antioksidan sistemlerin dengesini koruyarak, laktat dehidrojenaz, malondialdehit, miyeloperoksidaz düzeylerini azaltarak ve süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon düzeylerini artırarak gösterir. Nesfatin-1, anti-inflamatuar etkilerini çeşitli mekanizmalar yoluyla gösterir (124).

Nesfatin-1'in anti-apoptotik etkisi, mitokondriyal membran potansiyeli kaybını azaltarak, oranını artırarak, mitokondriden sitokrom C salınımını engelleyerek kaspaz bağımlı yollar aracılığıyla mitokondri ile ilişkili apoptotik

sinyalleşmenin inhibisyonu ve kaspaz-3 aktivitesinin azalması ile ilişkilidir. Ek olarak, C-Raf-ERK1/2 yolunun aktivasyonunun nesfatin-1'in apoptoza karşı koruyucu etkilerinde yer aldığı bildirilmektedir (124).

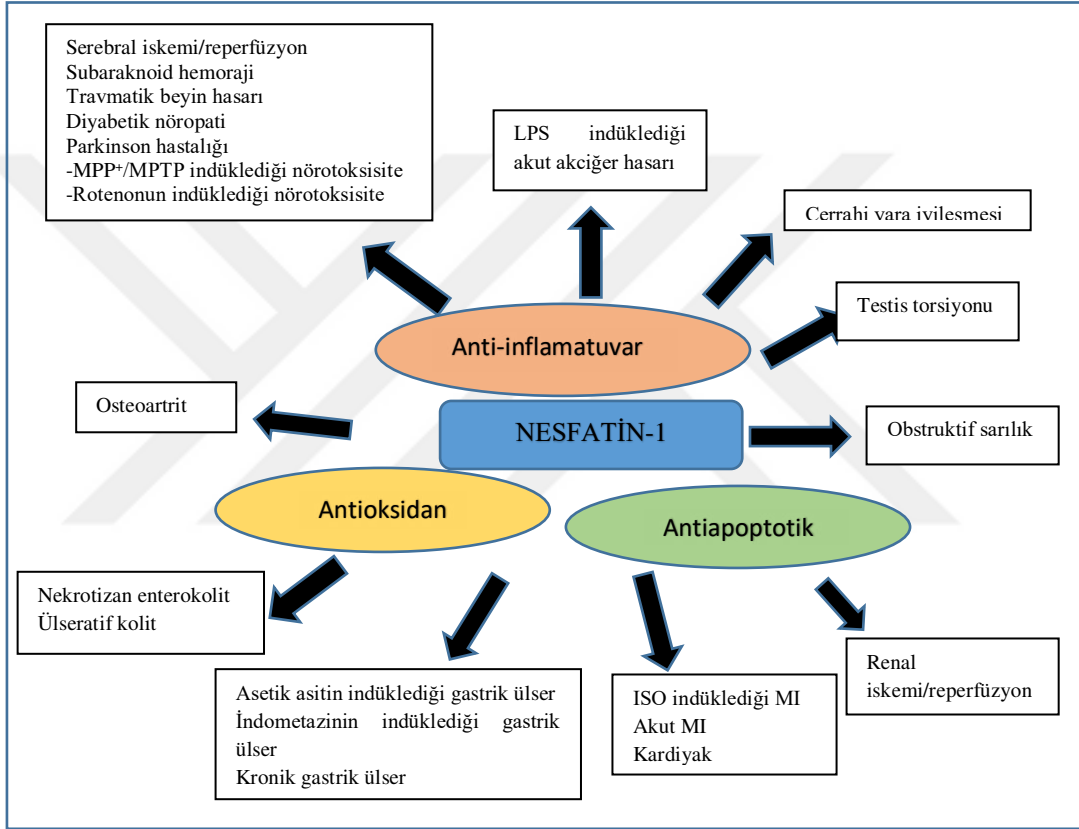
Bir çalışmada, nesfatin-1'in hipokampusun CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerde apoptozla ilişkili bir protein olan kaspaz-3'ün aktivitesini azaltarak serebral iskemi/reperfüzyonun neden olduğu hafıza bozukluğunu önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir (149).

Nörodejeneratif bir hastalık olan Parkinson hastalığı (PH), beynin substantia nigra'sındaki dopaminerjik nöronların kaybı ile karakterizedir. Artan kanıtlar, PH'nin, serbest radikal oluşumu, inflamasyon ve apoptoz dahil olmak üzere birçok yoldan mitokondriyal disfonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Nesfatin-1 ile tedavinin rotenon kaynaklı ROS üretimini, mitokondriyal sitokrom C'nin salınımını ve ardından kaspaz-3 aktivasyonunu engellediğini gösterilmiştir. Nesfatin-1'in antioksidan ve anti-apoptotik özellikleri ile PH'de nöroprotektif bir etki gösterdiğini ileri sürülmüştür (150).

Diabetes mellitusun en zayıflatıcı sonuçlarından biri olan diyabetik nöropatinin (DN), oksidatif stres, inflamasyon, ve nöral apoptozun sonucu olduğu düşünülmektedir. Daha spesifik olarak, artan glukoz seviyeleri mitokondriyal membrana ve solunum zincirine zarar verir, bu da lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin hasarını hızlandıran ve nihayetinde inflamasyona ve nöral apoptoza yol açarak ROS üretimine neden olur. Antioksidan, anti-inflamatuar ve anti-apoptotik aktiviteleri nedeniyle nesfatin-1, DN üzerinde iyileştirici bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (151).

Mide kanaması ve mide ülseri gibi ciddi yan etkileri yaygın olarak rapor edilen analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuar etkileri olan bir Non steroidal anti inflamatuvar ilaç olan indometasinin neden olduğu bir mide ülseri modelinde nesfatin-1'in potansiyel anti-ülser ve anti-inflamatuar etkileri incelenmiş ve nesfatin-1'in oksidan ve antioksidan sistemlerin dengesini destekleyerek ve proinflamatuvar mediatörlerin üretimini engelleyerek indometazin kaynaklı mide hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (152).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan ülseratif kolit (ÜK), çoğunlukla kalın bağırsakta kanlı ishal ve inflamatuvar değişikliklere yol açar ve kolon ile rektumu etkiler. Aşırı ROS üretimi ve bunun sonucunda mukoza iltihabı, ÜK'de doku hasarının önemli nedenleridir. Nesfatin-1'in İCV enjeksiyonu, muhtemelen anti-inflamatuvar etkisiyle, dokuya nötrofil infiltrasyonunu ve antioksidan aktivitesini serbest radikal oluşumunu baskılayarak önleyerek ÜK modelindeki oksidatif hasarı onarabildiği gösterilmiştir (152).



Şekil 2.6: Nesfatin-1'in anti-inflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik

ISO, izoproterenol; LPS, lipopolisakarit; MI: Miyokart iskemisi

Testis torsiyonu, testislerde iskemi-reperfüzyon hasarına neden olabilen ürolojik bir acil durumdur. Nesfatin-1 ile tedavi, proinflamatuvar sitokin ekspresyonunu azaltmış, apoptozu baskılamış, seminifer tübüllerin dejenerasyonunu azaltmış ve oksidatif hasarı iyileştirmiştir, aynı zamanda torsiyonlu sıçan testislerinde korunmuş spermatojenik hücreleri iyileştirdiği gösterilmiştir (153).

Osteoartrit (OA), kıkırdak matrisinin parçalanması, eklem kıkırdağının ilerleyici dejenerasyonu, sinovyal membranın iltihaplanması ve eklemlerde osteofit oluşumu ile karakterize ağrılı bir eklem durumudur. Artan kanıtlar, kıkırdağın hücresel bileşeni olan kondrositlerin apoptozunun, OA'nın patogenezinde ve gelişiminde çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Daha önce yapılan bir çalışma, OA'lı hastaların eklem kıkırdağında ve serumunda nesfatin-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir (154). Serum nesfatin-1 seviyeleri, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Sinovyal nesfatin-1 seviyeleri de IL-18 seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (154). OA patofizyolojisinde nesfatin-1'in potansiyel olarak önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Ayrıca renal iskemi/reperfüzyon hasarı, obstrüktif kolestaz, hiperglisemiye bağlı yara iyileşmesinde gecikme, akut akciğer hasarı gibi hastalıklarda da Nesfatin-1'in anti-inflamatuvar, antioksidan, anti-apoptatik özellikleri gösterilmiştir (124). Nesfatin-1'in bu özellikleri Şekil 2.6'da gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Çalışmamız Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine Haziran-Aralık 2021 tarihleri arasında Gastroenteroloji polikliniğine başvuran klinik, serolojik ve histopatolojik olarak ÇH tanısı alan ve sağlıklı gönüllü yetişkinlerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. ÇH'li bireylerde kendi aralarında aktif ve remisyon olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu'nun 04/05/2021 tarihli ve 2021/112 karar nolu onayı ile gerçekleştirildi.

Çölyak hastalığı açısından istenen rutin kanlarla beraber alınan kanda serum nesfatin-1 düzeyleri çalışıldı. ÇH için yapılan rutin endoskopik işlemde alınan doku örneklerinden elde edilen parafin bloklardan H-E ile histopatolojik değerlendirme ve nesfatin-1 ekspresyonu çalışıldı. Doku nesfatin-1 immunohistokimya ile serum nesfatin-1 düzeyleri ELİSA kitleri ile çalışıldı.

Çalışmaya >18 yaş ve <65 yaş hastalar dahil edildi. Olguların demografik özellikleri, patolojik değerlendirme sonuçları, ÇH durumu ve laboratuvar verileri kaydedildi. Gruplar kendi arasında yaş, cinsiyet, ek hastalık durumu, ilaç kullanımı açısından eşit dağılımda olacak şekilde ayarlandı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Nesfatin-1 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 ÇH tanısı ile kontrol amaçlı başvuran 18-65 yaş arası hastalar yaş, cinsiyet, kronik hastalık ve kullandığı ilaç durumuna göre eşleştirilerek ve 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 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), sedimantasyon 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 nesfatin-1 düzeyi çalışılmak üzere alınan 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 Human NES1(Nesfatin-1) ELİSA Kit Elabscience (catalog no: E-EL-H2373, USA)

düzeyleri üreticinin talimatları izlenerek belirlendi. Üreticinin sağladığı bilgilerde Nesfatin-1 ELISA kitinin çalışma içi ve çalışmalar arası presizyon değerleri sırasıyla $\leq\%10$ ve $\leq\%12$ idi. Nesfatin-1 pg/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. kütasından biyopsiler alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan biyopsi örnekleri %10'luk formaldehit içeren solüsyon içerisinde fikse edilerek BAİBÜ 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 µm 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 H-E boya solüsyonlarında belli sürelerde bekletildikten sonra artan alkol konsantrasyonlarında yeniden dehidrate edildi. Sonrasında ksilenle geçirilen kesitler entellan damlatılıp lamel ile kapatıldı. Hematoksilen&Eozin 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 çölyak tanısı konuldu. Biyopsi örneklerinin sonuçlarına göre kontrol, ÇH aktif ve ÇH remisyon grubu olmak üzere 3 grup oluşturuldu.

3.5 İmmünohistokimya

İmmünohistokimyasal boyama BAİBÜ Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji AD laboratuvarında yapıldı. Hazırlanan parafin bloklardan mikrotom cihazında alınan 3-4 mikronluk ince kesitler polilizinli lamlara alındı ve immünohistokimyasal boyama prosedürüne uygun şekilde Nesfatin-1 poliklonal antikor (NUCB2: PA5-78096, Thermo Fisher Scientific, Taiwan) ile boyandı.

Nesfatin 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 (1:50)	 10 dk (600 watt)
- PBS	 3 dk
- Endojen peroksidaz bloklama	 10 dk
- PBS	 3 dk
- Primer Antikor (1:200)	 1 gece (+4 °C)
- PBS	 3 dk
- HRP	 30 dk
- PBS	 3 dk
- DAB Substrat Kromojen	 5-15 dk
- Distile Su	 2 dk
- Mayer's Hematoksilen	 8 dk
- Distile Su	 2 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 (155).

3.6 Antropometrik Ölçümler

Hastaların boyları ayakkabısız olarak stadiometre ile santimetre biriminde ölçüldü. Ağırlık ölçümü ayakkabı ve çorapsız, günlük kıyafetlerle TANITA marka cihaz ile ölçüldü. Hastaların boy, kilo, yağ ve kas kütleleri not edildi. Tüm hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. VKİ kilonun boy uzunluğunun karesine bölünmesi (kg/m^2) ile hesaplandı.

3.7 İstatistiksel Analiz

Nesfatin-1 ile ÇH arasındaki ilişkinin değerlendirilmesine yönelik serum ve dokuda bakılan nesfatin-1 için çeşitli istatistiksel testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, median, minimum, maksimum olarak, olarak verildi. 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 bulunduğunda çoklu karşılaştırma için post hoc testleri (Tukey testi) kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler için Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Normal dağılmayan değişkenler arasında anlamlı bir fark bulunduğunda ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi yapıldı.

Serum nesfatin-1 düzeyinin ÇH öngörmede bağımsız bir biyomarker olup olmadığını göstermek için univariate ve multivariate lojistik regresyon analizi yapıldı. Nesfatin-1'in ÇH saptanmasında belirli bir spesifisite ve sensitivite ile bir cut-off değeri belirlemek için ROC analizi yapıldı.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında, ikili grupların karşılaştırılması χ^2 -testi ile yapıldı. Çoklu grupların karşılaştırılması ise Monte-Carlo testi ile yapıldı. Monte-Carlo testi anlamlı bulunduğunda ikili karşılaştırmalar için χ^2 -testi yapıldı. Gerekli olduğu durumlarda Fisher exact test uygulandı.

Serum nesfatin-1 düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki ilişkileri saptamak için korelasyon analizi yapıldı. Normal değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson'un korelasyon testi uygulandı. Normal dağılmayan

değişkenler arasındaki ilişkiler için ise 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

Çalışmamıza 61 hasta dahil edildi. Çalışma grupları 37 ÇH olan ve 24 ÇH saptanmayan sağlıklı kontrol grubu olarak belirlendi. ÇH olanlar kendi içerisinde aktif ve remisyon olarak 2 gruba ayrılarak toplamda 3 grup elde edildi. Çölyak aktif olan grup 17, çölyak remisyon olan grup 20 hasta olarak belirlendi.

4.1 Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Klinik Verilerinin Karşılaştırılması

Çölyak grubu 26 kadın ve 11 erkek; kontrol grubu 13 kadın ve 11 erkekten oluşmakta idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.149$) (Tablo 4.1). ÇH olan grupta yaş ortalaması 33.97 ± 11.83 ve kontrol grubunda yaş ortalaması 33.54 ± 12.11 idi. Çölyak aktif grupta yaş ortalaması 33.41 ± 1.90 ve çölyak remisyon grubunda yaş ortalaması 34.45 ± 11.17 olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.958$) (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)	33.9±11.8	33.5±12.1	0.891 ^a	33.4±12.9	34.4±11.1	0.795 ^a	0.958 ^b
Cinsiyet, (E), n(%)	11(29.7)	11(45.8)	0.201 ^c	3(17.6)	8(40.0)	0.138 ^c	0.149 ^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

Sigara kullanımı ve alkol kullanımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, $p=0.639$, $p=0.367$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. 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(%)	10(27.0)	4(16.7)	0.347 ^a	5(29.4)	5(25.0)	4(16.7)	0.639 ^b
Sigara içmeyen, n(%)	27(73.0)	20(83.3)		12(70.6)	15(75.0)	20(83.3)	
Alkol kullanan, n(%)	2(45.4)	2(8.3)	0.643 ^a	2(11.8)	0(0)	2(8.3)	0.367 ^b
Alkol kullanmayan, n(%)	35(94.6)	22(91.7)		15(88.2)	20(100.0)	22(91.7)	

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.

Ek hastalıklar açısından değerlendirildiğinde hem ÇH ve kontrol grubu arasında, hem de 3 grup arasında değerlendirme yapıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun ek hastalık dağılımı

Hastalık	Çölyak hastalığı	Kontrol	P ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	Kontrol	P ²
Depresyon, n(%)	2(5.4)	0(0)	0.515	0(0)	2(10)	0(0)	0.170
Diabetes Mellitus, n(%)	0(0)	1(4.2)	0.393	0(0)	0(0)	1(4.2)	1.000
Hipotiroidi, n(%)	1(2.7)	1(4.2)	1.000	1(5.9)	0(0)	1(4.2)	1.000
Hiperlipidemi, n(%)	0(0)	1(4.2)	0.393	0(0)	0(0)	1(4.2)	1.000
Hipertansiyon, n(%)	1(2.7)	1(4.2)	1.000	0(0)	1(5)	1(4.2)	1.000
Vitiligo, n(%)	1(2.7)	0(0)	1.000	1(5.9)	0(0)	0(0)	0.275

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.

Kullanılan ilaçlar açısından hem ÇH ve kontrol grupları arasında, hem de 3 grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun ilaç dağılımı

İlaçlar	Çölyak hastalığı	Kontrol	P ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	Kontrol	P ²
Anti-aritmik, n(%)	1(2.7)	0(0)	1.000	0(0)	1(5)	0(0)	0.610
Antiasit, n(%)	1(2.7)	0(0)	1.000	1(5.9)	0(0)	0(0)	0.279
Antidepresan, n(%)	3(8.1)	0(0)	0.272	0(0)	3(15)	0(0)	0.054
Anti-HL, n(%)	0(0)	1(4.2)	0.393	0(0)	0(0)	1(4.2)	1.000
Anti-HT, n(%)	1(2.7)	1(4.2)	1.000	0(0)	1(5)	1(4.2)	1.000
Antitiroid, n(%)	1(2.7)	1(4.2)	1.000	1(5.9)	0(0)	1(4.2)	0.744
Kalsiyum, n(%)	1(2.7)	0(0)	1.000	1(5.9)	0(0)	0(0)	0.279
NSAİİ, n(%)	1(2.7)	1(4.2)	1.000	0(0)	1(5)	1(4.2)	1.000
OAD, n(%)	0(0)	1(4.2)	0.393	0(0)	0(0)	1(4.2)	1.000
PPI, n(%)	0(0)	1(4.2)	0.393	0(0)	0(0)	1(4.2)	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. Anti-HL: antihiperlipidemik, Anti-HT: antihipertansif, NSAİİ: nonsteroid antiinflatuvar, OAD: oral anti-diabetik, PPI: proton pompa inhibitörü.

Çölyak ve kontrol grubu antropometrik verileri karşılaştırıldığında kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), kas kütlesi ve yağ kütlesi arasında anlamlı fark saptanmadı. Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ise VKİ ve yağ kütlesi arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0.024, p=0.019). VKİ çölyak aktif grupta çölyak remisyon grubuna göre ve kontrol grubunda çölyak remisyon grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla p=0.044, p=0.045) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çölyak ve kontrol grubu antropometrik verileri

	Çölyak Hastalığı	Kontrol	P ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	P ²	P ³
Boy (cm) median (min-mak)	165(150-192)	164(152-184)	0.498 ^a	161(150-192)	168(154-187)	0.243 ^a	0.367 ^b
Kilo (kg) (Ort±SS)	60.84±15.81	68.40±19.15	0.116 ^c	65.44±16.30	56.97±14.70	0.116 ^c	0.101 ^d
VKİ (kg/m2) (Ort±SS)	21.97±5.53	23.89±5.14	0.184 ^c	24.31±6.52	20.01±3.60	0.020^c	0.024^d
Yağ Kütlesi (kg) median (min-max)	12.0(1.7-46.8)	17.9(6.8-58.2)	0.054 ^a	15.3(4.0-46.8)	10.4(1.7-27.1)	0.034^a	0.019^b
Kas kütlesi (kg) (Ort±SS)	44.56±9.57	47.05±14.59	0.519 ^c	45.17±9.51	44.04±9.85	0.734 ^c	0.732 ^d

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, c: Bağımsız gruplar student t test, d: One-way Anova test. Ort± SS: Ortalama±Standart Sapma. VKİ: Vücut kitle indeksi.

Gruplar arasında Helikobakter pilori varlığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.541) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun helikobakter pilori dağılımı

	Çölyak Hastalığı	Kontrol	p ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	p ²
Helikobakter pilori (+)	12(34.3)	8(38.1)	0.773 ^a	7(43.9)	5(26.3)	0.541 ^b

a: Pearson'ın Ki-kare testi ve Fisher exact 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 sedimantasyon değeri için çölyak aktif ve çölyak remisyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.045). Çölyak aktif grubunda remisyon grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Trigliserit düzeyi için tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.040). Trigliserit düzeyi kontrol grubunda çölyak remisyon gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0.039). Üre düzeyi için hem çölyak aktif ve remisyon grubunda hem de 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0.041, p=0.039).

C-reaktif protein düzeyi için hem ÇH ve kontrol hem de 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.005$ $p=0.018$). CRP düzeyi kontrol grubunda çölyak aktif ve remisyon grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.

Diğer biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri

	Çölyak Hastalığı	Kontrol	P ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	P ²	P ³
WBC (K/uL), (Ort±SS)	6849.18±1671.74	7079.16±1541.86	0.591 ^a	6812.35±1846.00	6880.50±1556.72	0.904 ^a	0.775 ^b
NEU (K/uL), (Ort±SS)	4317.02±1407.53	4526.66±1438.91	0.575 ^a	4286.47±1380.96	4343.00±1456.01	0.905 ^a	0.715 ^b
LYM (K/uL), (Ort±SS)	1749.18±506.20	1795.41±480.54	0.841 ^a	1765.88±472.99	1772.00±545.06	0.971 ^a	0.992 ^b
MON (K/uL), (Ort±SS)	660.24±240.29	585.00±182.42	0.196 ^a	700.58±275.64	626.00±206.71	0.354 ^a	0.338 ^b
EOZ (K/uL), (Ort±SS)	110.16±91.48	122.91±76.75	0.574 ^a	81.17±6.03	134.80±103.90	0.075 ^a	0.141 ^b
BAZ (K/uL), (Ort±SS)	32.16±51.86	23.04±23.56	0.423 ^a	44.11±71.76	22.00±22.84	0.200 ^a	0.233 ^b
RBC (m/uL), (Ort±SS)	4.74±0.46	4.69 ±0.48	0.669 ^a	4.65±0.51	4.78±0.42	0.564 ^a	0.838 ^b
HB (g/dl), (Ort±SS)	13.74±1.97	12.92±1.95	0.117 ^a	13.66±1.98	13.82±2.00	0.815 ^a	0.357 ^b
HCT (%), (Ort±SS)	40.16±7.72	39.61±4.61	0.754 ^a	4.86±5.10	39.57±9.51	0.618 ^a	0.333 ^b
MCV (fL), (Ort±SS)	86.66±4.68	84.54±6.49	0.143 ^a	86.95±4.23	86.42±5.13	0.738 ^a	0.320 ^b
MCH (pg), (Ort±SS)	28.87±2.35	27.56±3.25	0.073 ^a	29.02±2.09	28.75±2.60	0.730 ^a	0.180 ^b
MCHC(g/dL), (Ort±SS)	33.17±1.43	32.30±1.84	0.042^a	33.28±1.53	33.08±1.38	0.675 ^a	0.094 ^b
PLT (K/uL), (Ort±SS)	281486.48±76934.53	305416.66±75784.54	0.237 ^a	288235.29±86626.01	275750.00±69427.64	0.630 ^a	0.250 ^b
AST (U/L), (Ort±SS)	21.16±7.33	22.29±11.13	0.634 ^a	22.47±8.98	20.05±5.59	0.324 ^a	0.572 ^b
ALT (U/L), (Ort±SS)	22.29±11.86	28.45±33.07	0.303 ^a	24.70±11.54	20.25±12.04	0.261 ^a	0.380 ^b
ALP (U/L), (Ort±SS)	68.16±19.89	68.20±20.96	0.993 ^a	73.23±21.74	63.85±17.58	0.155 ^a	0.354 ^b
GGT (U/L), (Ort±SS)	21.21±2.04	25.12±22.14	0.502 ^a	28.35±30.69	15.15±6.58	0.100 ^a	0.158 ^b
T. BİL. (mg/dl), (Ort±SS)	0.72±0.43	0.68±0.56	0.729 ^a	0.68±0.04	0.75±0.43	0.631 ^a	.0896 ^b
D. BİL. (mg/dl), (Ort±SS)	0.28±0.14	0.25±0.15	0.330 ^a	0.27±0.15	0.30±0.13	0.587 ^a	0.604 ^b
LDH (U/L), (Ort±SS)	186.18±31.35	183.75±39.17	0.789 ^a	184.17±28.33	187.90±34.35	0.724 ^a	0.932 ^b
Albumin (g/L), (Ort±SS)	45.27±4.01	46.00±4.09	0.491 ^a	45.11±4.92	45.40±3.16	0.834 ^a	0.674 ^b
ÜRE (mg/dl), (Ort±SS)	23.94±10.26	26.16±7.23	0.361 ^a	20.23±4.91	27.10±12.51	0.041^a	0.039^b
KREA (mg/dl), (Ort±SS)	0.79±0.14	0.79±0.09	0.945 ^a	0.74±0.09	0.82±0.17	0.089 ^a	0.143 ^b
GFR (ml/dk), (Ort±SS)	105.48±18.79	109.00±13.38	0.430 ^a	110.64±13.25	101.10±21.83	0.125 ^a	0.204 ^b
ÜRE/KREA median (min-mak)	28.57(18.52-50.00)	31.33(17.24-52.17)	0.103 ^c	25.75(18.64-37.14)	30.37(18.52-50.00)	0.052 ^c	0.055 ^d
Na (mmol/L), (Ort±SS)	138.86±2.74	139.29±1.62	0.449 ^a	139.11±3.29	138.65±2.23	0.612 ^a	0.695 ^b
K (mmol/L), (Ort±SS)	4.22±0.38	4.25±0.39	0.823 ^a	4.16±0.44	4.28±0.32	0.372 ^a	0.648 ^b

Tablo 4.7 devamı

	Çölyak Hastalığı	Kontrol	P ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	P ²	P ³
ÜA (mg/dl), (Ort±SS)	4.55±1.20	4.74±1.44	0.588 ^a	4.78±1.15	4.37±1.24	0.305 ^a	0.373 ^b
Glukoz (mg/dl), (Ort±SS)	90.81±17.80	99.04±2.27	0.108 ^a	90.82±25.13	90.80±8.30	0.997 ^a	0.324 ^b
HOMA, (Ort±SS)	2.01±1.76	2.10±1.44	0.838 ^a	2.38±2.24	1.70±1.19	0.252 ^a	0.432 ^b
TSH (µu/mL), (Ort±SS)	2.29±3.44	2.79±3.85	0.603 ^a	2.97±4.45	1.72±2.22	0.274 ^a	0.471 ^b
sT3 (ng/L), (Ort±SS)	2.78±0.38	2.68±0.34	0.268 ^a	2.84±0.43	2.74±0.33	0.427 ^a	0.237 ^b
sT4 (ng/dL), (Ort±SS)	0.95±0.15	0.92±0.09	0.373 ^a	0.93±0.12	0.97±0.18	0.538 ^a	0.523 ^b
ESR, (Ort±SS)	15.73±10.86	19.96±26.07	0.383 ^a	19.59±12.46	12.45±8.24	0.045^a	0.317 ^b
CRP (mg/L), median (min-mak)	0.2(0.1-4.1)	0.6(0.1-30.6)	0.005^c	0.3(0.1-3.5)	0.1(0.1-4.1)	0.257 ^c	0.018^d
D vit (µg/L) (Ort±SS)	12.70±8.01	11.53±8.96	0.596 ^a	12.61±9.41	12.79±6.87	0.947 ^a	0.962 ^b
Ca (mg/dl), (Ort±SS)	8.90±1.09	9.90±0.43	0.232 ^a	9.11±0.48	8.73±1.41	0.302 ^a	0.198 ^b
P (mg/dl), (Ort±SS)	3.31±0.55	3.55±0.44	0.071 ^a	3.29±0.55	3.32±0.57	0.875 ^a	0.123 ^b
MG (mg/dl), (Ort±SS)	1.93±0.17	1.95±0.15	0.657 ^a	1.89±0.18	1.97±0.16	0.216 ^a	0.302 ^b
Demir(µg/dl), (Ort±SS)	77.72±42.66	72.79±46.68	0.672 ^a	78.41±36.97	77.15±47.93	0.930 ^a	0.957 ^b
DBK (µg/dl), (Ort±SS)	340.43±56.61	339.20±71.58	0.941 ^a	349.23±47.30	332.95±63.72	0.391 ^a	0.728 ^b
Ferritin (µg/L), (Ort±SS)	21.86±19.95	82.22±156.14	0.072 ^a	16.96±12.17	26.02±24.29	0.154 ^a	0.061 ^b
Folat (µg/L), (Ort±SS)	6.37±2.30	5.75±2.32	0.313 ^a	5.83±2.40	6.83±2.17	0.193 ^a	0.126 ^b
B12 (ng/L), (Ort±SS)	308.5±153.8	324.2±262.1	0.768 ^a	306.9±118.1	309.8±181.9	0.957 ^a	0.903 ^b
TG (mg/dl), (Ort±SS)	90.29±49.61	134.79±102.65	0.057 ^a	98.52±57.11	83.30±42.48	0.359 ^a	0.040^b
T.KOL. (mg/dl), (Ort±SS)	173.08±35.99	186.83±39.83	0.167 ^a	177.00±36.59	169.75±36.08	0.549 ^a	0.207 ^b
LDL (mg/dl), (Ort±SS)	95.82±27.32	104.72±31.76	0.249 ^a	101.54±29.00	90.96±25.53	0.246 ^a	0.163 ^b
HDL (mg/dl), (Ort±SS)	58.91±20.27	55.65±14.66	0.500 ^a	56.25±15.21	61.16±23.92	0.471 ^a	0.494 ^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, c: Mann-Whitney U testi d: Kruskal-Wallis testi Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, WBC: Beyaz Küre, NEU: Nötrofil, LYM: Lenfosit, HB: Hemogloblin, PLT: Platelet, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfat, GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, T. Bil: Total Bilirubin, D. Bil: Direkt Bilirubin, TSH: Tiroid stimüle edici hormon, T4:Tirosin, 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. HOMA: İnsülin direnci testi.

4.3 Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Serum Nesfatin-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

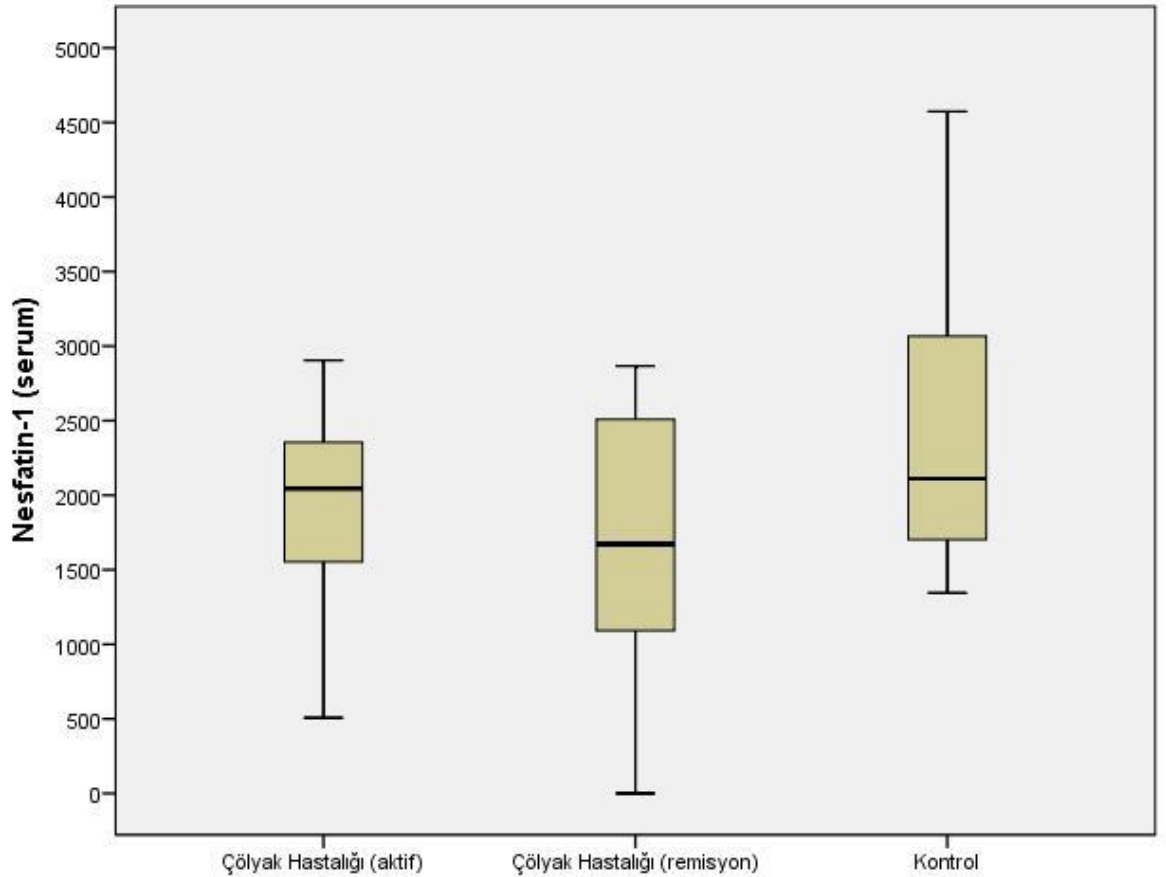
Çölyak hastalığı grubu ve kontrol grubunun serum nesfatin-1 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.027). ÇH olan grupta nesfatin-1 düzeyi 1841.11±742.99 pg/ml iken kontrol grubunda 2417.58±908.46 pg/ml olarak ölçüldü. Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol olarak 3 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında nesfatin-1 düzeyleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.029$). Çölyak remisyon grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.026$). Çölyak grubu kendi arasında aktif ve remisyon olarak incelendiğinde serum nesfatin-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.418$) (Tablo 4.8) (Şekil 4.1). Nesfatin-1 düzeyleri çölyak aktif grupta 1950.28 ± 630.10 pg/ml, çölyak remisyon grubunda 1748.33 ± 831.81 pg/ml olarak ölçüldü.

Tablo 4.8. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun serum nesfatin-1 düzeyleri

	Çölyak Hastalığı	Kontrol	P ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	P ²	P ³
Nesfatin-1 (pg/ml), (Ort±SS)	1841.11 ±742.99	2417.58 ±908.46	0.027^a	1950.28 ±630.10	1748.33 ±831.81	0.418 ^b	0.029^{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 remisyon-kontrol ($p=0.026$).



Şekil 4.1. Çölyak aktif, remisyon ve kontrol gruplarının serum nesfatin-1 düzeyleri

4.4 Çölyak Hastalığı ve Kontrol Grubunun Doku Nesfatin-1 Ekspresyon Düzeylerinin Karşılaştırılması

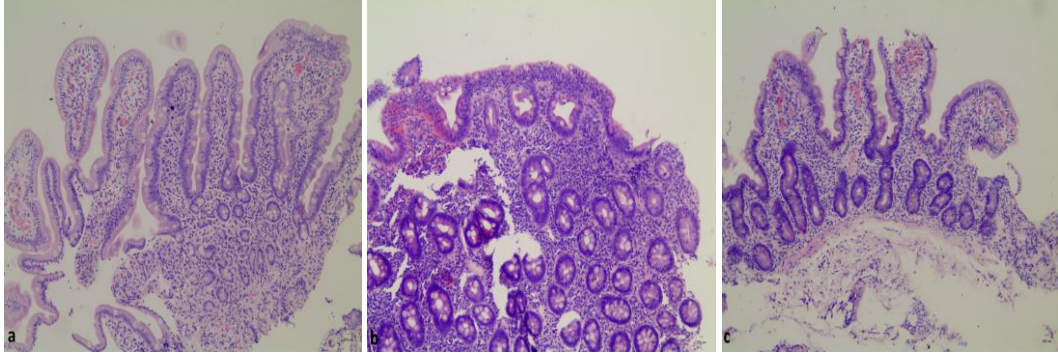
Çölyak hastalığı grubu ve kontrol grubunun doku nesfatin-1 ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.0001$). ÇH olan grupta nesfatin-1 ekspresyonunun median değeri 2 (0-3) iken kontrol grubunda 3 (1-3) olarak değerlendirildi. Çölyak grubu kendi arasında aktif ve remisyon olarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.001$). ÇH aktif grupta nesfatin-1 ekspresyon median değeri 1 (0-2) remisyon grubunda ise 2 (0-3) olarak değerlendirildi. Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol olarak 3 grup şeklinde değerlendirme yapıldığında ise nesfatin-1 ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.0001$). Çölyak aktif grupta nesfatin-1 ekspresyonu düzeyi en düşük seviyelerdeyken, kontrol grubunda en yüksek seviyelerde gözlemlendi. Çalışma gruplarının doku nesfatin-1 ekspresyon düzeyleri Tablo 4.9 ve Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Çölyak hastalığı ve kontrol grubunun nesfatin-1 ekspresyonunun karşılaştırılması

	Çölyak hastalığı	Kontrol	P ¹	Çölyak (aktif)	Çölyak (remisyon)	P ²	P ³
Nesfatin-1 doku Ekspresyonu median (min-maks) [IQR]	2 (0-3) [1]	3 (1-3) [1]	0.0001^a	1 (0-2) [1.75]	2 (0-3) [2]	0.001^a	0.0001^{b*}

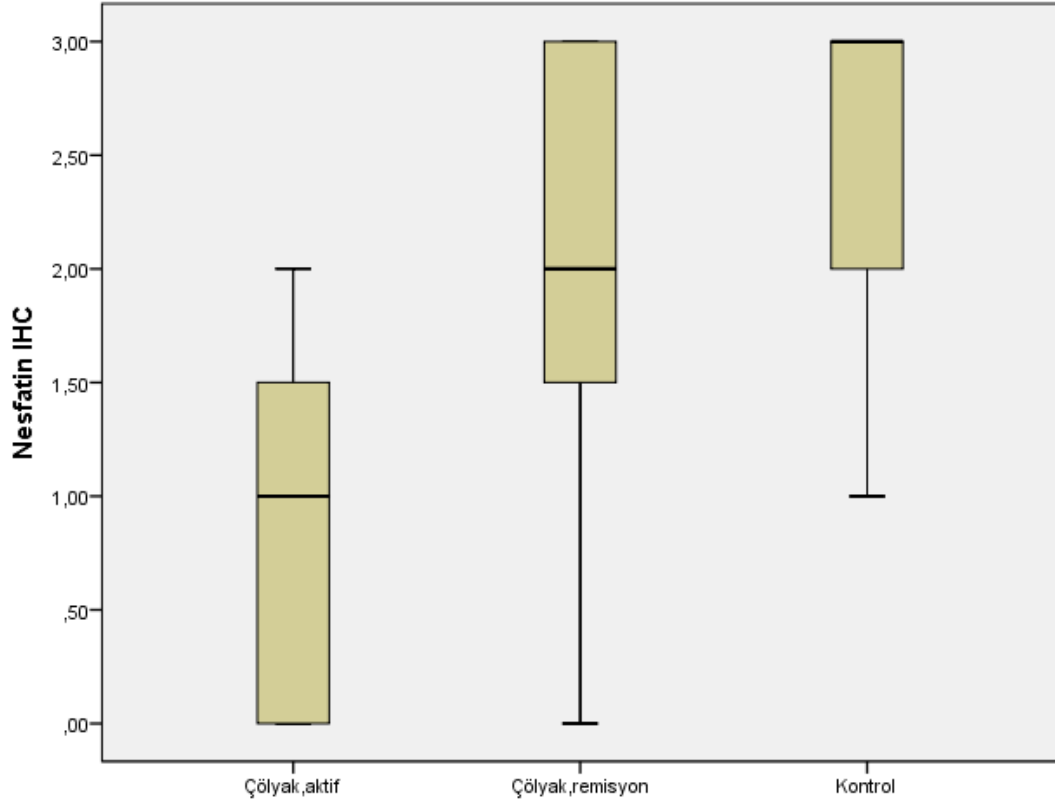
1: Çölyak hastalığı- kontrol grubu karşılaştırmasının (p) değeri, 2: Çölyak aktif-remisyon karşılaştırmasının (p) değeri, 3: Çölyak aktif, çölyak remisyon ve kontrol gruplarının karşılaştırmasının (p) değeri, a: Mann-Whitney U testi, b: Kruskal-Wallis testi, IQR: Interquartile range, *Çölyak aktif-kontrol $p:0.0001$ çölyak remisyon-kontrol $p:0.065$

Çölyak aktif, remisyon ve kontrol grubunun duodenum kesitlerinden alınan örneklerin H&E boyama sonrası x10 büyütme ile olan görüntüleri Fotoğraf 4.1’de gösterilmiştir. Nesfatin-1 ile immünohistokimya boyama sonrası x40 büyütme ile olan görüntüleri sırasıyla kontrol, çölyak aktif ve çölyak remisyon gruplarında Fotoğraf 4.2, Fotoğraf 4.3 ve Fotoğraf 4.4’te gösterilmiştir.

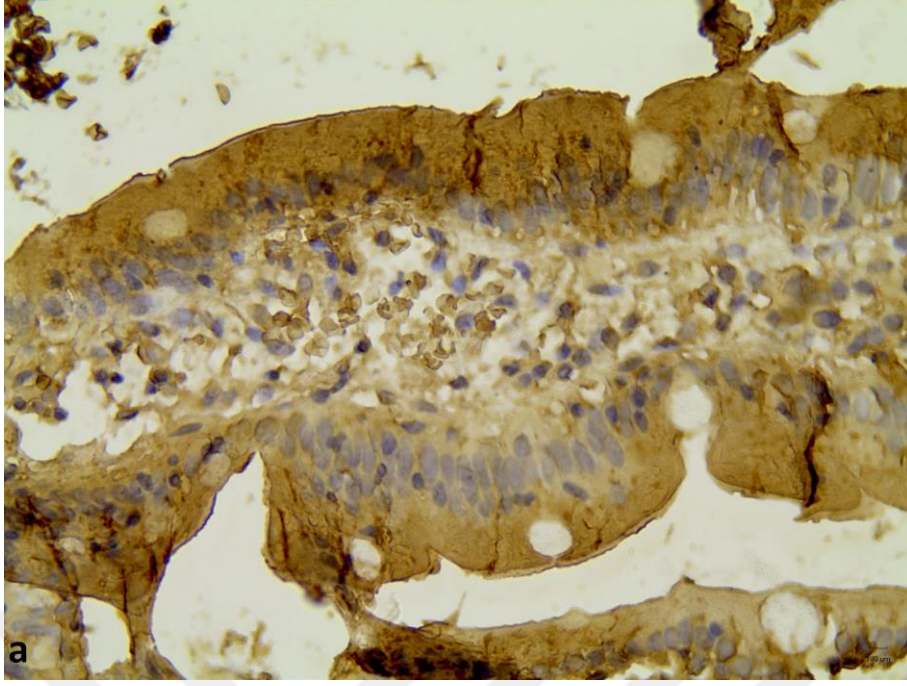


Fotoğraf 4.1. Çalışma gruplarında dokuda H&E boyama

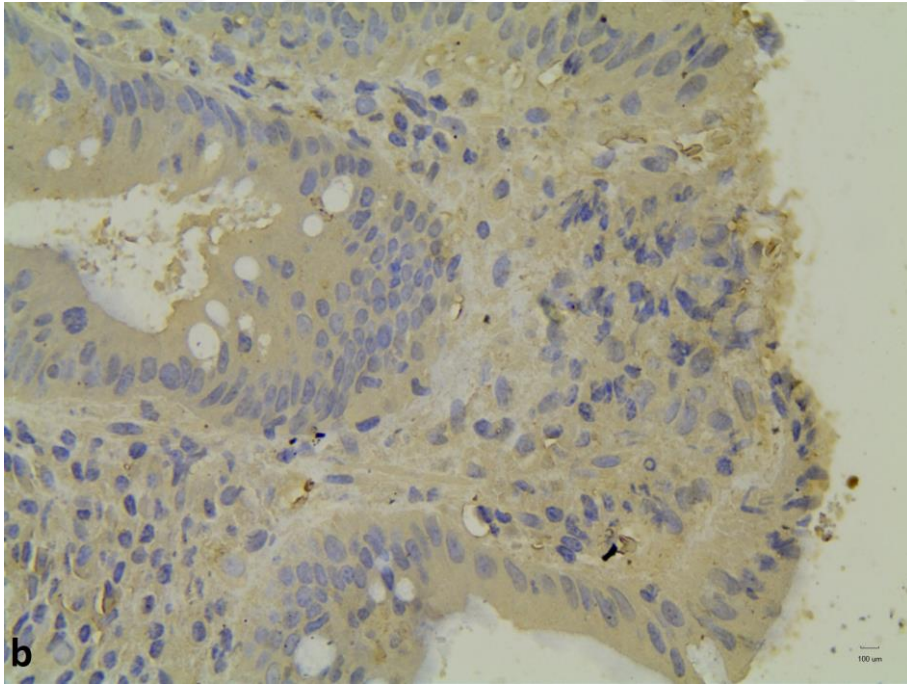
Normal bağırsak histolojisi (a); çölyak aktif grup, total villus atrofisi, intraepitelyal lenfositler ve kript hiperplazisi (b); çölyak remisyon grubu (c). H&E boyama, X10 büyütme.



Şekil 4.2: Çölyak aktif, remisyon ve kontrol grubunun doku nesfatin-1 ekspresyon düzeyleri



Fotoğraf 4.2. Kontrol grubu nesfatin ekspresyonu, nesfatin pozitif hücreler koyu renk görünmektedir. İmmünohistokimya boyama, X40 büyütme.



Fotoğraf 4.3. Çölyak hastalığı aktif grup, nesfatin ekspresyonu negatif, immünohistokimya boyama, X40 büyütme.



Fotoğraf 4.4. Çölyak hastalığı remisyon grubu nesfatin ekspresyonu, immünohistokimya boyama, X40 büyütme.

4.5 Serum ve Doku Nesfatin-1 Düzeyinin Biyokimyasal Parametreler ile İkili Korelasyon

Çölyak hastalığı ve kontrol grubu olarak iki grup şeklinde ve çölyak aktif, çölyak remisyon olarak iki grup şeklinde serum ve doku nesfatin-1 ile laboratuvar parametreleri arasında korelasyon analizi yapıldı.

Çölyak hastalığı grubunda serum nesfatin-1 düzeyi ile üre, kreatinin, potasyum, magnezyum arasında negatif yönde (sırasıyla $r=-0.358$ $p=0.030$; $r=-0.325$ $p=0.050$; $r=-0.391$ $p=0.017$; $r=-0.361$ $p=0.028$) ve yağ ölçümleri arasında pozitif yönde ($r=0.349$ $p=0.04$) korelasyon saptandı. Kontrol grubunda serum nesfatin-1 düzeyi ile albumin arasında pozitif yönde ($r=0.415$ $p=0.044$) korelasyon saptandı.

Çölyak aktif grupta serum nesfatin-1 düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Çölyak remisyon grubunda serum nesfatin-1 düzeyi ile magnezyum arasında negatif yönde ($r=-0.551$ $p=0.022$) korelasyon saptandı.

Çölyak hastalığı grubunda doku nesfatin-1 düzeyi ile üre, kreatinin, ÜRE/KREA ile pozitif yönde TSH ile negatif yönde (sırasıyla $r=0.496$, $p=0.002$; $r=0.406$, $p=0.016$; $r=0.378$, $p=0.025$; $r=-0.407$, $p=0.015$) korelasyon saptandı. Kontrol grubu doku nesfatin-1 ekspresyonu ile AST, ALT, GGT, LDH, TSH, albumin, fosfor ve VKİ arasında negatif yönde (sırasıyla $r=-0.547$, $p=0.015$; $r=-0.551$, $p=0.014$; $r=-0.532$, $p=0.019$; $r=-0.584$, $p=0.009$; $r=-0.502$, $p=0.028$; $r=-0.476$, $p=0.039$; $r=-0.504$, $p=0.028$; $r=-0.492$, $p=0.033$) korelasyon saptandı.

Çölyak aktif grupta doku nesfatin-1 ekspresyonu ile RDW arasında negatif MCHC ve ÜRE/KREA ile pozitif yönde (sırasıyla $r=0.583$, $p=0.018$; $r=-0.595$, $p=0.015$; $r=0.461$, $p=0.047$) korelasyon saptandı. Çölyak remisyon grubta doku nesfatin-1 ekspresyonu PLT, total kolesterol, LDL, kalsiyum, fosfor, üre, kreatinin arasında pozitif yönde (sırasıyla $r=0.556$, $p=0.013$; $r=0.536$, $p=0.018$; $r=0.537$, $p=0.018$; $r=0.633$, $p=0.004$; $r=0.552$, $p=0.014$; $r=0.506$, $p=0.027$; $r=0.482$, $p=0.037$) korelasyon saptandı.

Serum nesfatin-1 ve doku nesfatin-1 ekspresyonu arasında hiçbir grupta korelasyon saptanmadı. Çölyak grubu serum ve doku nesfatin-1 $p=0.304$, kontrol grubunda $p=0.695$, çölyak aktif grupta $p=0.279$, remisyon grubunda $p=0.555$ olarak gözlemlendi.

4.6 Çölyak Hastalığını Belirlemede Nesfatin-1 Düzeylerinin Regresyon Analizi

Çölyak hastalığını belirlemede hangi parametrelerin etkili olup olmadığını araştırmak için tek değişkenli (univariate) ve çok değişkenli (multivariate) lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde serum nesfatin-1, doku nesfatin-1, endoskopik duodenit, trigliserit, MCHC, anti-endomisyum ve yağ kitlesi ölçümleri ÇH'nı anlamlı derecede predikte ettiği görüldü (sırasıyla $p=0.035$, $p=0.002$, $p=0.001$, $p=0.046$, $p=0.049$, $p=0.01$, $p=0.029$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise sadece serum ve doku nesfatin-1 ve endoskopik duodenitin ÇH'nı anlamlı derecede predikte ettiği görüldü (sırasıyla $p=0.027$, $p=0.017$, $p=0.018$) (Tablo 4.10).

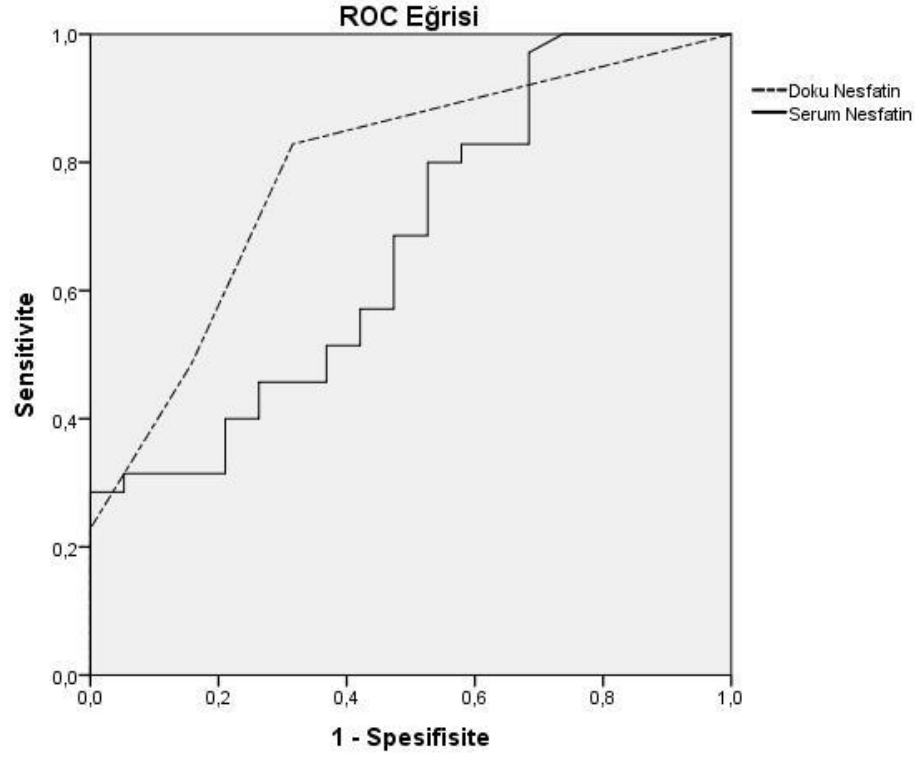
Tablo 4.10. Nesfatin-1'in Çölyak hastalığı açısından univariate ve multivariate logistik regresyon analizi

Değişken	Univariate					Multivariate				
	β	S.E.	Exp(B)	%95 CI	(p)	β	S.E.	Exp(B)	%95 CI	(p)
Nesfatin-1 (serum)	-0.001	0.000	0.999	0.998-0.999	0.035	-0.001	0.001	0.999	0.998-0.999	0.031
Nesfatin-1 (doku)	-1.255	0.399	0.285	0.130-0.624	0.002	-1.215	0.509	0.297	0.109-0.805	0.017
Endoskopik duodenit	1.977	0.619	7.222	2.148-24.288	0.001	1.616	0.807	5.035	1.345-24.507	0.045
Trigliserit	-0.008	0.004	0.992	0.984-0.999	0.046	-0.007	0.005	0.993	0.984-1.002	0.147
Yağ kitlesi	-0.057	0.026	0.945	0.898-0.994	0.029	-0.047	0.028	0.954	0.903-1.008	0.096
MCHC	0.338	0.171	1.402	1.001-1.961	0.049	0.358	0.193	1.431	0.981-2.087	0.063
EMA	2.753	1.075	15.682	1.907-128.952	0.010	1.572	1.209	4.814	0.450-51.452	0.194

β : Regresyon katsayısı, S.E: Standart Hata, Exp:exponential(olasılık), CI:güven aralığı, $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi, MCHC: Mean korpuskular hemoglobin konsantrasyonu, EMA: anti-endomisyum antikoru.

4.7 Serum Nesfatin-1 Düzeyi ile Doku Nesfatin-1 Ekspresyonunun Çölyak Hastalığını Belirlemedeki Etkisi

Nesfatin-1 ölçümlerinin ÇH'nı ayırt etmede ne kadar etkili bir faktör olduğunu saptamak ve nesfatin-1'in cut-off değeri belirlemek için ROC eğrisi analizi gerçekleştirildi (Şekil 4.3). Serum nesfatin-1 değerinin, ÇH tahmini için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy) 0.671 olarak saptandı ($p=0.039$). Serum nesfatin-1'in ÇH belirlemede optimum cut-off değeri 2047 pg/ml (duyarlılık [sensitivite]= %57, özgüllük [spesifisite] =%58). Doku nesfatin-1 değerinin, ÇH tahmini için yapılan ROC eğrisi analizinin genel doğruluk oranı (AUC: Accuracy) 0.786 olarak saptandı ($p=0.001$). Doku nesfatin-1'in ÇH belirlemede optimum cut-off değeri 2.5 olarak bulundu (duyarlılık [sensitivite]= %83, özgüllük [spesifisite] =%68) (Tablo 4.11).



Şekil 4.3. Serum ve doku nesfatin-1'in çölyak hastalığı tanısını ayırt ediciliğine ilişkin ROC eğrisi.

Tablo 4.11. Serum ve doku nesfatin-1'in çölyak hastalığını belirlemedeki spesifisite ve sensitivitesi

	Cut-off	Sensitivite	Spesifisite	(p)
Nesfatin-1(serum)	2047 pg/ml	%57	%58	0.039
Nesfatin-1 (doku)	2.5(0-3)	%83	%68	0.001

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, genetik olarak duyarlı bireylerde buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten alımı ile tetiklenen yaygın bağışıklık aracılı bir hastalıktır. Bağırsakta biriken gluten peptitleri epitelyal inflamasyon, intraepitelyal lenfositlerde artış, bağırsak villus atrofi, otoantikor üretimi ve malabsorptif semptomlarla sonuçlanan immun yanıtı tetikler. ÇH tanısı, tipik lezyonun ince bağırsak biyopsisi ile gösterilmesine dayanır. ÇH'nin erken teşhisi ve tedavisi ciddi komplikasyonları önleyebilir. ÇH'nin tedavisinde mevcut bulgular eşliğinde GD haricinde tedavi yoktur. GD genellikle bağırsak mukozal hasarında, klinik semptomlarda ve ÇH otoantikor titrelerinde iyileşmeye yol açar. Tedavisiz kalan veya tanı konulamayan hastalar basit semptom ve bulgulardan intestinal lenfomaya kadar geniş bir klinik yelpazede prezente olabilir. Kanser ve sebep olduğu diğer klinik tablolar da göz önüne alındığında invaziv olmayan testler ile ÇH'nin erken saptanması ve hastalığın takibinde kullanılabilir olması yeni biyobelirteçleri güncel çalışmalarda ilgi odağı haline getirmektedir.

Anti-inflamatuvar, anti-oksidan, anti-apoptotik özelliklere sahip iştah kontrol edici bir peptid olan nesfatin-1'in serum ve dokuda ÇH ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmamıza göre, serum nesfatin-1 düzeyinin çölyak hastalarında sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Serum nesfatin-1 düzeylerindeki bu anlamlı düşüklük ÇH tanı koyma olasılığını arttırdığı söylenebilir. Serum nesfatin-1 düzeylerindeki düşüklük remisyondaki ÇH'da da devam etmektedir. Aktif ÇH'da serum nesfatin-1 düzeyi daha yüksek olmakla birlikte bu fark anlamlılık düzeyine ulaşmamaktadır. Serum nesfatin-1, ÇH olanları sağlıklı bireylerden ayırt etmekte kullanışlı olabilirken, çölyak aktivitesini belirlemede etkili olmadığı görülmektedir. ÇH remisyonda olanlarda, aktif olanlara göre daha düşük düzeyde saptanmasındaki neden, aktif olan hastaların ilk tanı anında çalışmaya alınması nedeniyle remisyondaki hastalara göre daha kısa hastalık süresine sahip olması ve hastalık sürecindeki kronik etkilerden daha etkilenmemiş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca aktif ve remisyon arasındaki farkın anlamlılık düzeyine ulaşmamasındaki diğer bir etkenin, çalışmadaki hasta sayısının az olması olabilir.

Çölyak hastalarında serum nesfatin-1 düzeyi ile üre, kreatinin, potasyum, magnezyum arasında negatif yönde bir korelasyon görülmektedir. Ayrıca

remisyonadaki ÇH'da da magnezyum ile serum nesfatin-1 arasında negatif korelasyon vardır. ÇH'nin ince bağırsakta yaptığı inflamasyon ve villöz atrofi ciddi emilim bozukluğu ve yetersiz beslenme ile sonuçlanabilir. Yetersiz besin alımı ve malabsorpsiye nedeniyle tedavi edilmeyen ÇH'de potasyum ve magnezyum gibi elektrolit eksiklikleri, vitamin ve mineral eksiklikleri çok sık görülmektedir. ÇH hastalarının benimsediği GD'nin proteinden fakir özellikte olması, hastaların gastrointestinal emilim bozuklukları ve malabsorpsiye nedeniyle protein metabolizmasının son ürünü olan üre'nin düşük gözlenmesi beklenen bir durumdur. ÇH kliniğinde sık gözlenen ishal, iştahsızlık, kilo alamama, kilo kaybı nedenleriyle kas kütlelerinde azalma sonucunda kas metabolizması ürünü olan kreatininde düşüklüğe sebep olabileceği düşünülmektedir.

Çölyak hastalarında serum nesfatin-1 ile yağ kütlesi arasında pozitif yönde korelasyon bulunmaktadır. Literatür incelendiğinde, birkaç çalışmada nesfatin-1'in yağ birikimini azaltabileceğini göstermiştir (11). Ancak, arttırabileceğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. VKİ ile yağ kütlesi arasında anlamlı ilişki vardır. Ogiso ve arkadaşlarının yaptığı anoreksiya nervosa tanılı hastalarda VKİ ile nesfatin-1 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (143). Ayrıca Saldanha ve arkadaşlarının hemodiyaliz (HD) uygulanan hastalarda nesfatin-1 ile protein alımı ve vücut kompozisyonu arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptığı çalışmada nesfatin-1 ve yağ yüzdesi arasında anlamlı derecede korelasyon olduğu bildirilmiştir. Çalışma Brezilya Rio de Janeiro'daki özel bir kliniğe başvuran 25 HD hastası ve 15 sağlıklı kontrol dahil edilmiş olup çalışmada nesfatin-1, leptin, TNF-a ve IL-6 seviyeleri ve hastaların antropometrik ölçümleri kaydedilmiştir. Serum nesfatin-1 düzeyleri HD hastaları (0.16 ± 0.07 ng/mL) ve sağlıklı kontrol grubu (0.17 ± 0.10 ng/mL) arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Nesfatin-1 seviyeleri ayrıca inflamatuvar belirteçler ile ilişkilendirilmemiştir. Hastalar ve kontroller arasında serum nesfatin-1 düzeylerinde farklılık olmadığı göz önüne alındığında, nesfatin-1'in belirleyicilerinin araştırılması için her iki grup birleştirilmiş ve gruplar ortadan kaldırıldığında nesfatin-1'in leptin düzeyi ($r=0.45$, $p=0.006$), VKİ ($r=0.33$, $p=0.03$) ve vücut yağ yüzdesi ($r=0.35$, $p=0.03$) ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu değişkenler çok değişkenli bir lineer regresyon modeline dahil edildiğinde, nesfatin-1 ile ilişkili tek bağımsız değişken vücut yağ yüzdesi ($\beta=0.38$ ve $p=0.02$) olarak gözlenmiştir (156). Bizim

Çalışmamızda nesfatin-1 ile VKİ arasında anlamlı derecede korelasyon saptanmamıştır ancak nesfatin-1 ile yağ kütlesi arasında anlamlı derecede korelasyon gözlenmiştir. Çalışmamızdaki tüm olgular değerlendirildiğinde, VKİ normal aralıkta saptanması ve yağ malabsorpsiyonu yapabilen çölyak hastalarında çalışmış olmamız nedeniyle bu şekilde sonuçlanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde sedimentasyon değerinin aktif H’da remisyondaki H’ya göre kaydadeğer ölçüde yüksek olduğu dikkati çekmektedir. İnflamasyon varlığında bazı protein yapıları, kırmızı kan hücreleri ile bir araya gelerek, eritrositlerin daha hızlı çökmelerine yol açar. Aktif H olan hastalarda duodenumdaki inflamasyon ve enterosit hasarı sedimentasyondaki yükseklikle ilişkilendirilebilir. CRP düzeyi sedimentasyondan farklı olarak sağlıklı bireylerde H’na sahip hastalardan daha yüksek saptanmış, aktif ve remisyondaki H hastaları arasında ise belirgin bir farklılık izlenmemiştir. Malabsorbsiyon önplanda olan H’da CRP sentezinin yeterli düzeyde olmayabileceği ve inflamasyonu doğru olarak yansıtmayabileceği düşünülmektedir.

Üre düzeylerinin hem H varlığından, hem de H’da aktiviteden etkilendiği görülmektedir. Gıdalarla birlikte alınan ve vücutta sentezlenen protein sindirime uğrar ve sonucunda açığa çıkan azot boşaltım sisteminden protein metabolizmasının son ürünü olan üre olarak atılır. Kardiyovasküler hastalıklar, tiroit hormon bozuklukları, sindirim sistemi sorunları, düzensiz ya da yetersiz beslenme, uzun süreli açlık ve aşırı egzersiz gibi sebeplere bağlı olarak görülen kas yıkımı ürenin yüksek olmasına neden olan sebepler arasındadır. Tüm bunların yanı sıra dehidrasyon ve stres de kandaki üre miktarının yükselmesine neden olan faktörler arasında yer alır. Bizim alışmamızda üre değeri tüm hastalar için normal aralıkta olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Aktif H’da en düşük seviyelerde olan üre değeri muhtemel protein malabsorpsiyonu nedeniyle bu seviyelerde gözlenmiş olabilir. TG düzeyi de üre düzeyleri gibi, sağlıklı bireylerde, remisyondaki H hastalarına göre anlamlı derecede yüksekti. H yağ malabsorpsiyonlarıyla seyreden bir hastalık olduğu için TG düzeyi, H’da daha düşük gözlenmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Literatür incelendiğinde, H’de daha önce alınan duodenal biyopsilerden histopatolojik yöntemle doku nesfatin-1 ekspresyonunun hastalık ve hastalık

aktivitesi ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız bu yönden literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz doku nesfatin-1 ekspresyonu ÇH'da sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Diğer taraftan, doku nesfatin-1 ekspresyonu aktif ÇH'da da remisyondakilere göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. Ancak serum nesfatin-1 ile doku nesfatin-1 ekspresyonu arasında anlamlı hiçbir korelasyon bulunmamaktadır.

Literatür gözden geçirildiğinde ÇH'da nesfatin-1 ekspresyonunun araştırıldığı çalışma bulunmamakla birlikte aradaki ilişkinin değerlendirildiği başka kronik hastalıklar bulunmaktadır. Ren ve arkadaşları tarafından mide kanserinde nesfatin-1 ekspresyon düzeyi araştırılmıştır. Çalışmaya 34 mide kanseri tanısı alan ve 30 sağlıklı gönüllüden oluşan 2 grup alınmıştır. Mide kanseri ve kontrol grubundan alınan serum ve doku örneklerinden nesfatin-1 çalışılmıştır. Mide kanseri olan grupta kontrol grubuna göre nesfatin-1 proteininin ekspresyonu önemli ölçüde yüksek saptanmıştır. Ayrıca serum nesfatin-1 düzeyleri de mide kanseri olan grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (157). Bizim çalışmamızda ÇH'da nesfatin-1 ekspresyonu sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Aktif ÇH'da belirgin derecede ekspresyon azalırken remisyondaki ÇH'da orta derecede azalmaktadır. ÇH'nın mukozal hasar ve yapmış olduğu villöz atrofi nedeniyle nesfatin-1 ekspresyonunda azalma olması; doku nesfatin-1 düzeylerinin ÇH teşhisinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini hatta hastalık aktivitesi ile ilişkili olması nedeniyle hastalık takibinde de kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Nesfatin-1'in glioblastoma, kolon, endometriyal, tiroid ve mesane kanserleri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde hücre proliferasyonunu, göçünü ve istilasını destekleyebildiği bildirilmiştir (157). Literatür gözden geçirildiğinde, ÇH'ye bağlı gelişebilecek lenfoma gibi maligniteler ile nesfatin-1 ekspresyonu arasında ilişkinin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Daha ileri çalışmalarda bu ilişkinin aydınlatılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde, ÇH ile serum nesfatin-1 düzeylerinin incelendiği sadece bir çalışma olduğu göze çarpmaktadır. Bu çalışma Karatay ve arkadaşları tarafından yapılmış olup İBS diyare, ÇH ve kontrol grupları arasında serumda nesfatin-1

düzeylerinin antropometrik ölçümler ve biyokimyasal belirteçler ile ilişkisi incelenmiştir. İBS diyare grubunda 33 hasta, ÇH grubunda 28 hasta, kontrol grubunda 30 hasta incelenmiştir. Nesfatin-1 düzeyleri sağlıklı kontroller ve İBS diyare grubuna göre ÇH grubunda daha yüksek seviyelerde görülmüştür. İBS diyare grubunda da kontrol grubuna göre nesfatin-1 seviyeleri daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmada nesfatin-1 düzeyi ile CRP pozitif, VKİ ve HGB ile negatif korelasyon gösterilmiştir (158). Bizim çalışmamızda ÇH grubunda bu çalışmadan farklı olarak nesfatin-1 düzeyi daha düşük gözlenmiştir. Ayrıca nesfatin-1 ile CRP, VKİ ve HGB arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Adipokinler, anti-inflamatuar veya proinflamatuar aktiviteler uygulayabilen yağ dokusundan türetilen salgılanan moleküllerdir. Adipokinlerden olan nesfatin-1 inflammatuar barsak hastalıkları (İBH) olan ÜK ve CrH'da hastalık ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi Beyaz ve arkadaşlarını tarafından araştırılmıştır (159). Çalışmaya benzer yaş ve VKİ'ye sahip 17 CrH, 18 ÜK tanılı ve 17 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 52 yetişkin birey dahil edilmiştir. Sağlıklı bireylerde ve İBH'li hastalarda aktif ve remisyon dönemlerinde ELISA ile serum nesfatin-1 düzeyleri, CRP, ESR, WBC dahil olmak üzere akut faz reaktanları da ölçülmüştür. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, hem CrH ($p=0.00003$) hem de ÜK tanılı hastalarda ($p=0.00001$) aktif hastalık döneminde serum nesfatin-1 düzeylerinin anlamlı düzeyde yükseldiği ve remisyon döneminde serum nesfatin-1 seviyeleri orta derecede azaldığı ancak yine de sağlıklı bireylerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu gözlemlenilmiştir. Bu çalışmada serum nesfatin-1 İBH tanısı için ek bir inflammatuar belirteç olarak kullanılabileği ön görülmüştür. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya tezat olarak ÇH olan bireylerde nesfatin-1 düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük gözlenmiştir. Serum nesfatin-1'in ÇH belirlemede optimum cut-off değeri 2047 pg/ml olarak alındığında %57 duyarlılık %58 özgüllüğe; doku nesfatin-1'in ÇH belirlemede optimum cut-off değeri 2.5 olarak alındığında ise %83 duyarlılığa ve %68 özgüllüğe sahipti. ÇH belirlemede serum ve doku nesfatin-1 düzeyinin normalin altında olan bireylerde ÇH düşündürmekle birlikte ÇH'de kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceği gözlemlenilmiştir. Ancak çalışmamızdaki örneklem boyutunun küçüklüğü, tek merkezli ve belli bir yerleşim alanında başvuran bireyler olduğu için toplumu temsil etmekte yetersiz kalmış olabilir. Bu nedenle nesfatin-1'in ÇH'de kullanılabilecek bir biyobelirteç olup

olmadığı daha büyük bir örneklem grubunda çok merkezli çalışılması gerekmektedir. Bizim çalışmamız bir sonraki çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Nesfatin-1'in otoimmün hastalıklarla ilişkisinin değerlendirilmesi açısından yapılan çalışmalar literatür gözden geçirildiğinde Huang ve arkadaşlarının tip 2 DM, prediyabet ve sağlıklı kontrollerde yaptığı çalışma dikkati çekmektedir. Çalışmada adiponektin, nesfatin-1, tümör nekroz faktörü α (TNF- α) ve IL-6 düzeyleri çalışılmıştır. Çalışmaya 72 tane tip 2 DM hastası, 75 prediyabetik ve 72 sağlıklı birey alınmıştır. Nesfatin-1 seviyeleri Tip 2 DM'li hastalarda 489.85 ± 349.92 pg/ml, sağlıklı kontrollerde $1.034.54 \pm 1.174.07$, prediyabette ise 802.58 ± 570.13 pg/ml olarak ölçülmüştür. Tip 2 DM'de diğer gruplara göre istatistiksel olarak dramatik bir şekilde düşük gözlenmiştir (prediyabetli hastalar $p < 0.05$, sağlıklı kontrol grubu $p < 0.01$). Ancak prediyabetli hastalar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir azalma görülmemiştir (160). Ademoğlu ve arkadaşlarının serum nesfatin-1 düzeylerinin gestasyonel DM ile ilişkisini belirlemek için yaptığı çalışmaya 24-28. gebelik haftalarında gestasyonel diyabet tanısı konan 40 kadın ile 30 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Gestasyonel DM tanısı konulan kadınların nesfatin-1 düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük belirlenmiştir ($p = 0.020$) (161). Bizim çalışmamızda da nesfatin-1 düzeyleri bu çalışmalara benzer şekilde düşük bulunmuştur. Sawicka ve arkadaşlarının yaptığı otoimmün tiroid hastalığında nesfatin-1 düzeyleri araştırılmıştır. Örneklem graves, hashimoto ve sağlıklı gönüllü olarak toplamda 78 kişilik 3 gruba ayrılmıştır. Graves hastalığında sağlıklı çocuk grubuna kıyasla daha düşük nesfatin-1 seviyeleri bulunmuştur (19.37 'ye karşı 32.96 ng/ml; $p < 0.02$); bu grupta uygun tedaviden sonra nesfatin-1 düzeyleri hipertiroidi olan gruba göre daha yüksek, ancak sağlıklı çocuk grubuna göre daha düşük bulunmuştur (20.35 'e karşı 32.96 ng/ml). Öte yandan, Hashimoto tiroiditinde de tedavi edilmemiş subklinik hipotiroidili çocuklarda nesfatin-1 düzeyleri sağlıklı çocuk grubuna göre daha düşüktü (17.2 'ye karşı 32.96 ng/ml; $p < 0.002$). L-tiroksin tedavisinden sonra, kontrol grubuna kıyasla (14.5 'e karşı 32.96 ng/ml) daha düşük nesfatin-1 seviyeleri bulundu. Tedavi edilmemiş otoimmün tiroid hastalıkları olan çocuklarda nesfatin-1 seviyeleri daha düşük bulunmuştur ancak mekanizması bilinmemektedir (162). Bizim çalışmamızda otoimmün hastalıklardan olan ÇH'de nesfatin-1 sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş olup nesfatin-1'in olası otoimmün hastalıklarla ilişkisi olup

olmadığı bilinmemektedir. Nesfatin-1’de otoimmün hastalıklar açısından daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızın otoimmün hastalıklarla nesfatin-1’in ilişkinin değerlendirilmesinde yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Dai ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise diyabetik retinopati ile serum ve vitreus nesfatin-1 konsantrasyonları arasında ilişki değerlendirilmiştir. Çalışma 189 diyabetik hasta ve 48 kontrol grubundan oluşturulmuş ve sonrasında diyabetik hastalar diyabetik retinopatisi olmayan, proliferatif olmayan diyabetik retinopati ve proliferatif diyabetik retinopati hastaları olarak 3 gruba ayrılmıştır. Diyabetik hastalarda serum ve vitreus nesfatin-1 konsantrasyonları kontrollere göre anlamlı derecede düşük olarak gözlenmiştir. Ayrıca proliferatif olmayan diyabetik retinopati hastalarında, diyabetik retinopatisi olmayan hastalara kıyasla vitreus nesfatin-1 konsantrasyonları azalmış olarak gözlenmiştir. Proliferatif diyabetik retinopati hastalarında diğer üç grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük serum ve vitreus nesfatin-1 konsantrasyonları gözlenmiştir (163). Nesfatin-1’in hastalık süresi ile ilişkili olabileceği ve hastalığın kronikleşmesi halinde bizim çalışmamızda da olduğu gibi daha düşük düzeylerde seyredebileceğini düşünmekteyiz.

Çetinkaya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilerlemiş akciğer kanserli hastalarda serum nesfatin-1 düzeyini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 41 akciğer kanserli hasta ve 24 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Akciğer kanseri hastalarında serum nesfatin-1 düzeyleri (0.52 ± 0.19 ng/ml) sağlıklı kontrol grubuna (0.75 ± 0.23 ng/ml) göre daha düşük gözlenmiştir ($p < 0.001$). Kilo kaybı olan akciğer kanserli hastalarda kilo kaybı olmayan hastalara göre nesfatin-1 seviyeleri azalmıştı (0.44 ± 0.16 ng/ml vs 0.63 ± 0.18 ng/ml; $p < 0.001$). Ancak kilo kaybı olmayan hastaların nesfatin-1 (0.63 ± 0.18 ng/ml) düzeyleri ile kontrol grubu (0.75 ± 0.23 ng/ml) arasında istatistiksel fark bulunamamıştır ($p = 0.129$) (164). Bizim çalışmamız bu çalışmayla benzer özellikte olup daha düşük kiloya sahip olan ÇH grubunda kontrol grubuna göre nesfatin-1 düzeyinin düşük olduğu düşünülmüştür.

Weibert ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anoreksiya nervosa ve obeziteli bireylerde yeme bozukluğu ile nesfatin-1 arasında ilişki araştırılmıştır. Çalışmaya 66 anoreksiya nervosa tanılı ve 144 obez ve 33 normal kilolu depresif ve anksiyete bozukluğu tanılı 243 hasta (177 kadın, 66 erkek) kabul edilmiştir.

Hastaların hastaneye yatışından 3 gün sonra ELİSA yöntemi ile nesfatin-1 ve yeme bozukluğu envanteri (EDI-2) ölçümleri yapılmıştır. Obeziteli kadın hastalarda nesfatin-1 düzeyleri ile EDI-2 toplam puanları arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir ($r = 0.285$, $p = 0.015$), ancak diğer gruplarında nesfatin-1 ile EDI-2 skoru arasında ilişki bulunamamıştır. Nesfatin-1 seviyeleri ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon sadece erkek çalışma popülasyonunda gözlenmiştir ($r = 0.315$, $p = 0.018$) (165). Nesfatin-1, beyin tarafından üretilen anoreksijenik bir peptittir. Nesfatin-1 ayrıca vücut ağırlığı artışını azaltır, bu da yeni bir enerji dengesi modülatörü olarak rol oynadığını düşündürmektedir. Beyindeki fazla nesfatin-1 iştah kaybına, daha az açlığa, tokluk hissine ve vücut yağıyla kiloda düşüşe neden olur. Beyinde nesfatin-1 eksikliği iştah artışına, daha sık açlık ataklarına, vücut yağında ve kilosunda artışa ve açlığa neden olur. Bizim çalışmamızda nesfatin-1 ile VKİ arasında korelasyon gözlenmemiştir ancak nesfatin-1 ile vücut yağ kütlesinde pozitif yönde korelasyon gözlenmiştir.

Nesfatin-1'in hastalık aktivitesi ile ilişkisi açısından literatür gözden geçirildiğinde; Kvividze ve arkadaşlarının romatoid artritli hastalar ve sağlıklı gönüllülerde nesfatin-1 düzeyini belirlemek için yaptığı çalışma dikkat çekmektedir. Çalışmaya 110 romatoid artrit ve 60 sağlıklı gönüllü kabul edilmiştir. Çalışmada yüksek serum nesfatin-1 seviyesinin hastalığın daha şiddetli olduğu ve romatoid artrit aktivitesinin nesfatin-1 ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca çalışmada nesfatin-1'in düzeyinin CRP ve ESR ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada nesfatin-1'in proinflatuar etkisi gösterilmiştir (166). Nesfatin-1 hem anti-inflatuar hemde proinflatuar bir belirteçtir. Bizim çalışmamızda nesfatin-1'in sağlıklı kontrol grubunda daha yüksek olması muhtemelen nesfatin-1'in anti-inflatuar özelliğinden kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı önemli faktörlerinden biri çalışmaya alınan olgu sayısının az olmasıdır. Ayrıca sağlıklı kontrol grubunun HLA genlerine bakıldan seçilmiş olması da çalışmamızın bir diğer kısıtlayıcı yönüdür. Diğer bir kısıtlayıcı faktör de çalışmanın kesitsel özelliğinden dolayı nesfatin-1 düşüklüğünün neden-sonuç ilişkisini açıklayamıyor olmasıdır. Ayrıca çalışmanın tek merkezli bir çalışma olması da diğer bir kısıtlayıcı faktör olarak görünmektedir. Hasta sayısının

az olması, serum ve doku nesfatin-1 düzeyleri ile ÇH arasındaki ilişkiyi değerlendirmede elde edilen sonuçların güvenilirliğini etkilemektedir. Daha geniş popülasyonda yapılacak çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. ÇH'da doku ve serumda nesfatin-1 ekspresyonunu etkileyen mekanizma ve yolakları ortaya koyacak moleküler düzeydeki çalışmalar ÇH patofizyolojisi ile ilgili karanlık noktaları aydınlatacaktır.

Literatürde ÇH'da serum nesfatin-1 düzeylerinin çalışıldığı sadece bir tek çalışma bulunmakla birlikte, hastalık aktivitesi ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. ÇH'da nesfatin-1 doku ekspresyon düzeylerinin incelendiği herhangi bir çalışma da yoktur. Bizim çalışmamız, ÇH ve hastalık aktivitesi ile bu konuda yapılan ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Hastalığın klinik aktivitesinden bağımsız olarak serum nesfatin-1 ve doku nesfatin-1 ekspresyonundanda azalma ÇH için potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Diğer taraftan, doku nesfatin-1 ekspresyonundaki azalma da ÇH aktivitesi için kullanışlı bir parametre olabilir. ÇH'deki rolünü tam olarak aydınlatmak için daha geniş çaplı kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çölyak hastalığı intestinal ve ekstraintestinal semptom ve bulgularla seyreden, tüm dünyada önemli mortalite ve morbiditeye sebep olabilen otoimmün kaynaklı yaygın görülen bir hastalıktır. Nesfatin-1 anoreksijenik ve anti-hiperglisemik etkilerinin yanında çeşitli hastalıkların semptomlarını iyileştirebilen güçlü anti-inflamatuar, anti-apoptotik ve anti-oksidatif yeteneklere sahip olduğu bir peptittir. Bu özelliklerinin etkisi ile çalışmamızda ÇH’da serum ve dokuda bakılan nesfatin-1’in hastalık ve hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırıldı.

Çalışmamızın sonucunda serum nesfatin-1 düzeyinin ÇH aktivitesinin belirlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da; sağlıklı kontrollere göre ÇH’da anlamlı derece düşük saptandı. Serum nesfatin-1 düzeyinin ÇH varlığını belirleyen bir faktör olduğu görüldü. Serum nesfatin-1 düzeylerindeki azalma ÇH tanı olasılığını arttırmakta olup tarama amaçlı kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda ÇH’da doku nesfatin-1 ekspresyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Doku nesfatin-1 ekspresyonunun aktif ÇH’da belirgin, remisyondaki ÇH’da orta düzeyde azaldığı ve sağlıklı bireylerde ise çok yüksek düzeyde eksprese olduğu saptandı. ÇH’nın yapmış olduğu mukozal hasar ve villöz atrofidan dolayı nesfatin-1 ekspresyonunda azalmaya neden olması; doku nesfatin-1 düzeylerinin ÇH teşhisinde kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceğini, hatta hastalık aktivitesi ile ilişkili olması nedeniyle hastalık takibinde de kullanılabilecek bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca serum ve doku nesfatin-1’in haricinde; endoskopik duodenit, TG, MCHC, anti-endomisyum, yağ kitlesinin ÇH’nı belirleyen diğer parametreler olduğu tespit edildi. ÇH tanısı belirleyen bağımsız faktörlerin serum ve doku nesfatin-1 ve endoskopik duodenit olduğu çalışmamızda ortaya konuldu.

Serum nesfatin-1 düzeyi ile ÇH grubunda üre, kreatinin, potasyum, magnezyum arasında negatif yönde; yağ ölçümleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Kontrol grubunda serum nesfatin-1 düzeyi ile albumin arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. ÇH remisyon grubunda serum nesfatin-1 düzeyi ile magnezyum arasında negatif yönde korelasyon saptandı.

Doku nesfatin-1 düzeyi ile ÇH grubunda üre, kreatinin ile pozitif yönde TSH ile negatif yönde korelasyon saptandı. Kontrol grubu doku nesfatin-1 ekspresyonu ile AST, ALT, GGT, LDH, TSH, albumin, fosfor ve VKİ arasında negatif yönde korelasyon saptandı. Çölyak aktif grupta doku nesfatin-1 ekspresyonu ile RDW arasında negatif MCHC ile pozitif yönde korelasyon saptandı. Çölyak remisyon grupta doku nesfatin-1 ekspresyonu ile PLT, total kolesterol, LDL, kalsiyum, fosfor, üre, kreatinin arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Çalışmada biyokimyasal parametreler değerlendirildiğinde sedimantasyon değeri ÇH aktif grupta, ÇH remisyon grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. TG düzeyi kontrol grubunda ÇH remisyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Üre düzeyi için hem ÇH aktif ve remisyon grubunda hem de 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Remisyon grubunda aktif ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı. CRP düzeyi için hem ÇH ve kontrol, hem de 3 grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı, CRP düzeyi kontrol grubunda ÇH aktif ve remisyon grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.

Literatür gözden geçirildiğinde ÇH hastalarında hem serum hem de doku nesfatin-1 düzeyinin hastalık ve hastalık aktivitesinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda serum ve doku nesfatin-1 düzeylerinin ÇH tanı ve hastalık aktivitesinde anlamlı ilişki dikkat çekmektedir. Çalışmamızın gelecek çalışmalar için umut vaad edici olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

Bu tez çalışmasında Vancouver atıf sistemi kullanılmıştır.

1. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, Goyal R, Jabri B, Neugut AI. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *The American journal of medicine*. 2003;115(3):191-5.
2. Al Hatlani MM. Prevalence of celiac disease among symptom-free children from the Eastern Province of Saudi Arabia. *Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2015;21(6):367.
3. Öztekin Y. Çölyak hastalarında beslenme durumu, bağırsak geçirgenliği ve yaşam kalitesinin araştırılması: Sağlık Bilimleri Enstitüsü; 2020.
4. Pitman M, Sanders DS, Green PH, Lebowitz B. Rates of duodenal biopsy during upper endoscopy differ widely between providers: implications for diagnosis of celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2019;53(2):e61.
5. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2000;54(7):368-72.
6. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology*. 2008;149(3):1295-301.
7. Zhang A-Q, Li X-L, Jiang C-Y, Lin L, Shi R-H, Chen J-D, et al. Expression of nesfatin-1/NUCB2 in rodent digestive system. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(14):1735.
8. Bonnet MS, Pecchi E, Trouslard J, Jean A, Dallaporta M, Troadec J-D. Central nesfatin-1-expressing neurons are sensitive to peripheral inflammatory stimulus. *Journal of Neuroinflammation*. 2009;6(1):1-8.
9. Kolgazi M, Cantali-Ozturk C, Deniz R, Ozdemir-Kumral ZN, Yuksel M, Sirvanci S, et al. Nesfatin-1 alleviates gastric damage via direct antioxidant mechanisms. *Journal of surgical research*. 2015;193(1):111-8.
10. Özşavcı D, Erşahin M, Şener A, Özakpınar ÖB, Toklu HZ, Akakın D, et al. The novel function of nesfatin-1 as an anti-inflammatory and antiapoptotic peptide in subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage in rats. *Neurosurgery*. 2011;68(6):1699-708.
11. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006;443(7112):709-12.
12. Karatay E, Gül-Utku Ö, Aksoy N. The Performance of Nesfatin-1 in Distinguishing Irritable Bowel Syndrome Presenting Predominantly with Diarrhea from Celiac Disease. *Clinical Laboratory*. 2020;66(3).
13. Akhondi H, Ross AB. Gluten and associated medical problems. 2019.
14. Erdil A, Ateş Y. Gluten enteropatisinde son gelişmeler. *Güncel gastroenteroloji*. 2005;9:18-28.
15. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2008;7(8):644-50.
16. Losowsky MS. A history of coeliac disease. *Dig Dis*. 2008;26(2):112-20.
17. Howell MD, Austin RK, Kelleher D, Nepom GT, Kagnoff MF. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. *The Journal of experimental medicine*. 1986;164(1):333-8.
18. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3(7):797-801.
19. Bureš J. History of celiac disease. *Vnitr Lek*. 2018;64(6):600-1.
20. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2018;16(6):823-36. e2.
21. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(1):63-75.
22. 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.

23. Singh P, Arora S, Singh A, Strand TA, Makharia GK. Prevalence of celiac disease in Asia: a systematic review and meta - analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(6):1095-101.
24. Yönel O, Özdi S. Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroentoloji*. 2014;18(1):93-100.
25. hsgm. [Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/metabolizmavecolyak/%C3%A7%C3%B6lyak-ve-g%C3%B6r%C3%BClme-s%C4%B1kl%C4%B1%C4%9F%C4%B1.html>.
26. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *Bmj*. 1988;297(6664):1646-9.
27. Lebowhl B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *The Lancet*. 2018;391(10115):70-81.
28. Liu E, Dong F, Barón AE, Taki I, Norris JM, Frohnert BI, et al. High incidence of celiac disease in a long-term study of adolescents with susceptibility genotypes. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1329-36. e1.
29. Castellanos-Rubio A, Fernandez-Jimenez N, Kratchmarov R, Luo X, Bhagat G, Green PH, et al. A long noncoding RNA associated with susceptibility to celiac disease. *Science*. 2016;352(6281):91-5.
30. Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nature genetics*. 2015;47(6):577-8.
31. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):3.
32. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019;156(4):885-9.
33. Wu X, Qian L, Liu K, Wu J, Shan Z. Gastrointestinal microbiome and gluten in celiac disease. *Ann Med*. 2021;53(1):1797-805.
34. Stevens LM. JAMA patient page. Celiac disease. *JAMA*. 2002;287(11):1484-.
35. 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.
36. Riddle MS, Murray JA, Cash BD, Pimentel M, Porter CK. Pathogen-specific risk of celiac disease following bacterial causes of foodborne illness: a retrospective cohort study. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58(11):3242-5.
37. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2000;89(2):165-71.
38. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *Jama*. 2005;293(19):2343-51.
39. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:493-525.
40. 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.
41. Bodd M, Ráki M, Tollefsen S, Fallang LE, Bergseng E, Lundin KE, et al. HLA-DQ2-restricted gluten-reactive T cells produce IL-21 but not IL-17 or IL-22. *Mucosal Immunol*. 2010;3(6):594-601.
42. Junker Y, Zeissig S, Kim S-J, Barisani D, Wieser H, Leffler DA, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *Journal of Experimental Medicine*. 2012;209(13):2395-408.
43. Gasbarrini G, Mangiola F. Wheat-related disorders: a broad spectrum of 'evolving' diseases. *United European gastroenterology journal*. 2014;2(4):254-62.
44. Malamut G, El Machhour R, Montcuquet N, Martin-Lannerée S, Dusanter-Fourt I, Verkarre V, et al. IL-15 triggers an antiapoptotic pathway in human intraepithelial lymphocytes that is a potential new target in celiac disease-associated inflammation and lymphomagenesis. *J Clin Invest*. 2010;120(6):2131-43.
45. Fasano A. Celiac disease--how to handle a clinical chameleon. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2568-70.
46. Lo W, Sano K, Lebowhl B, Diamond B, Green PH. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci*. 2003;48(2):395-8.

47. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol*. 2011;30(4):185-96.
48. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(1):8-21.
49. Chin RL, Latov N, Green PH, Brannagan TH, 3rd, Alaedini A, Sander HW. Neurologic complications of celiac disease. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2004;5(3):129-37.
50. Hadjivassiliou M, Croall ID, Zis P, Sarrigiannis PG, Sanders DS, Aeschlimann P, et al. Neurologic Deficits in Patients With Newly Diagnosed Celiac Disease Are Frequent and Linked With Autoimmunity to Transglutaminase 6. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(13):2678-86.e2.
51. Thawani SP, Brannagan TH, 3rd, Lebowitz B, Green PH, Ludvigsson JF. Risk of Neuropathy Among 28,232 Patients With Biopsy-Verified Celiac Disease. *JAMA Neurol*. 2015;72(7):806-11.
52. Zis P, Sarrigiannis PG, Rao DG, Hadjivassiliou M. Quality of Life in Patients with Gluten Neuropathy: A Case-Controlled Study. *Nutrients*. 2018;10(6).
53. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Dig Dis*. 2015;33(2):264-8.
54. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, Mäki M, Kaukinen K, Grünewald R, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology*. 2013;80(19):1740-5.
55. Dipper CR, Maitra S, Thomas R, Lamb CA, McLean-Tooke AP, Ward R, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in the follow-up of adult coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(3):236-44.
56. Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grünewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(9):1221-4.
57. Lichtwark IT, Newnham ED, Robinson SR, Shepherd SJ, Hosking P, Gibson PR, et al. Cognitive impairment in coeliac disease improves on a gluten-free diet and correlates with histological and serological indices of disease severity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):160-70.
58. Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, Fasano A, Kelly DL. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q*. 2012;83(1):91-102.
59. Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, Valeri C, Mascianà R, Ancona C, et al. Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study. *Scand J Gastroenterol*. 2001;36(5):502-6.
60. Martins TG, Costa AL, Oyamada MK, Schor P, Sipahi AM. Ophthalmologic manifestations of celiac disease. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(1):159-62.
61. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med*. 2002;195(6):747-57.
62. van der Meer JB. Granular deposits of immunoglobulins in the skin of patients with dermatitis herpetiformis. An immunofluorescent study. *Br J Dermatol*. 1969;81(7):493-503.
63. Fry L, Seah PP, Riches DJ, Hoffbrand AV. Clearance of skin lesions in dermatitis herpetiformis after gluten withdrawal. *Lancet*. 1973;1(7798):288-91.
64. Egeberg A, Griffiths CEM, Mallbris L, Gislasen GH, Skov L. The association between psoriasis and coeliac disease. *Br J Dermatol*. 2017;177(6):e329-e30.
65. Ludvigsson JF, Lindelöf B, Rashtak S, Rubio-Tapia A, Murray JA. Does urticaria risk increase in patients with celiac disease? A large population-based cohort study. *Eur J Dermatol*. 2013;23(5):681-7.
66. Rodrigo L, Beteta-Gorriti V, Alvarez N, Gómez de Castro C, de Dios A, Palacios L, et al. Cutaneous and Mucosal Manifestations Associated with Celiac Disease. *Nutrients*. 2018;10(7).
67. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Can Dent Assoc*. 2011;77:b39.
68. Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition*. 2014;30(1):16-24.
69. Hoffmanová I, Anděl M. [Osteoporosis and bone alterations in celiac disease in adults]. *Vnitr Lek*. 2014;60(7-8):601-6.
70. Daron C, Soubrier M, Mathieu S. Occurrence of rheumatic symptoms in celiac disease: A meta-analysis: Comment on the article "Osteoarticular manifestations of celiac disease and non-celiac gluten hypersensitivity" by Dos Santos and Lioté. *Joint Bone Spine* 2016, doi:10.1016/j.jbspin.2016.09.007. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):645-6.
71. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac disease and endocrine autoimmunity - the genetic link. *Autoimmun Rev*. 2018;17(12):1169-75.

72. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Thamcharoen N, Pachariyanon P, Nakkala K, et al. Celiac disease and the risk of kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2016;48(12):1418-24.
73. Berthelot L, Papista C, Maciel TT, Biarnes-Pelicot M, Tissandie E, Wang PH, et al. Transglutaminase is essential for IgA nephropathy development acting through IgA receptors. *J Exp Med.* 2012;209(4):793-806.
74. Molteni N, Bardella MT, Bianchi PA. Obstetric and gynecological problems in women with untreated celiac sprue. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12(1):37-9.
75. Casella G, Orfanotti G, Giacomantonio L, Bella CD, Crisafulli V, Villanacci V, et al. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2016;9(4):241-9.
76. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebowitz B, Green PHR, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia-A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018;155(2):374-82.e1.
77. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood.* 2007;109(2):412-21.
78. 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 Gastroenterol J.* 2019;7(5):583-613.
79. 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.
80. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391(10115):70-81.
81. 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.
82. Ciacci C, Cirillo M, Mellone M, Basile F, Mazzacca G, De Santo NG. Hypocalciuria in overt and subclinical celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(9):1480-4.
83. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-76; quiz 77.
84. Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Therapy with budesonide in patients with refractory sprue. *Digestion.* 2006;73(1):60-8.
85. Chandesris MO, Malamut G, Verkarre V, Meresse B, Macintyre E, Delarue R, et al. Enteropathy-associated T-cell lymphoma: a review on clinical presentation, diagnosis, therapeutic strategies and perspectives. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34(11):590-605.
86. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut.* 2013;62(7):996-1004.
87. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *Bmj.* 2015;351:h4513.
88. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health.* 2019;39(1):23-31.
89. Penny HA, Raju SA, Sanders DS. Progress in the serology-based diagnosis and management of adult celiac disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;14(3):147-54.
90. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(12):2520-4.
91. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Hurlstone DP, Lobo AJ, McAlindon ME, Egner W, et al. What is the role of serologic testing in celiac disease? A prospective, biopsy-confirmed study with economic analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(3):314-20.
92. Hoerter NA, Shannahan SE, Suarez J, Lewis SK, Green PHR, Leffler DA, et al. Diagnostic Yield of Isolated Deamidated Gliadin Peptide Antibody Elevation for Celiac Disease. *Dig Dis Sci.* 2017;62(5):1272-6.
93. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):229-41.
94. Sakly W, Mankai A, Ghdes A, Achour A, Thabet Y, Ghedira I. Performance of anti-deamidated gliadin peptides antibodies in celiac disease diagnosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36(6):598-603.

95. Meresse B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: an immunological jigsaw. *Immunity*. 2012;36(6):907-19.
96. Volta U, Granito A, Parisi C, Fabbri A, Fiorini E, Piscaglia M, et al. Deamidated gliadin peptide antibodies as a routine test for celiac disease: a prospective analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(3):186-90.
97. Adriaanse M, Leffler DA. Serum markers in the clinical management of celiac disease. *Dig Dis*. 2015;33(2):236-43.
98. Dieterich W, Laag E, Schöpper H, Volta U, Ferguson A, Gillett H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of celiac disease. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1317-21.
99. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, Woodroffe N, Boscolo S, Aeschlimann D. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):318-30.
100. Pais WP, Duerksen DR, Pettigrew NM, Bernstein CN. How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease? *Gastrointest Endosc*. 2008;67(7):1082-7.
101. Balaban DV, Popp A, Vasilescu F, Haidautu D, Purcarea RM, Jinga M. Diagnostic yield of endoscopic markers for celiac disease. *J Med Life*. 2015;8(4):452-7.
102. Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8562-70.
103. Shidrawi RG, Przemioslo R, Davies DR, Tighe MR, Ciclitira PJ. Pitfalls in diagnosing coeliac disease. *J Clin Pathol*. 1994;47(8):693-4.
104. Villanacci V, Vanoli A, Leoncini G, Arpa G, Salviato T, Bonetti LR, et al. Celiac disease: histology-differential diagnosis-complications. A practical approach. *Pathologica*. 2020;112(3):186-96.
105. Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut*. 1990;31(1):111-4.
106. Hammer ST, Greenson JK. The clinical significance of duodenal lymphocytosis with normal villus architecture. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137(9):1216-9.
107. 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.
108. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(10):1185-94.
109. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(7):838-43.
110. Rea F, Polito C, Marotta A, Di Toro A, Iovene A, Collini R, et al. Restoration of body composition in celiac children after one year of gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23(4):408-12.
111. Aljada B, Zohni A, El-Matary W. The Gluten-Free Diet for Celiac Disease and Beyond. *Nutrients*. 2021;13(11).
112. Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, Stenman S, Venäläinen J, Mäki M, et al. Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(3):552-8.
113. Veeraraghavan G, Leffler DA, Kaswala DH, Mukherjee R. Celiac disease 2015 update: new therapies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(7):913-27.
114. Kumar J, Kumar M, Pandey R, Chauhan NS. Physiopathology and Management of Gluten-Induced Celiac Disease. *J Food Sci*. 2017;82(2):270-7.
115. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberrenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1079-87.
116. Zanini B, Lanzarotto F, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, Cesana B, et al. Five year time course of celiac disease serology during gluten free diet: results of a community based "CD-Watch" program. *Dig Liver Dis*. 2010;42(12):865-70.
117. Elfström P, Granath F, Ekström Smedby K, Montgomery SM, Askling J, Ekblom A, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(5):436-44.
118. Ayada C, Toru Ü, Korkut Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems. *Hippokratia*. 2015;19(1):4-10.

119. Oh IS, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006;443(7112):709-12.
120. Tekin T, Cicek B, Konyaligil N. Regulatory Peptide Nesfatin-1 and its Relationship with Metabolic Syndrome. *Eurasian J Med*. 2019;51(3):280-4.
121. Shimizu H, Oh IS, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism. *Endocrinology*. 2009;150(2):662-71.
122. Stengel A, Goebel M, Taché Y. Nesfatin-1: a novel inhibitory regulator of food intake and body weight. *Obes Rev*. 2011;12(4):261-71.
123. Prinz P, Stengel A. Expression and regulation of peripheral NUCB2/nesfatin-1. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;31:25-30.
124. Xu Y, Chen F. Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Apoptotic Activities of Nesfatin-1: A Review. *J Inflamm Res*. 2020;13:607-17.
125. Öztürk Özkan G. Effects of Nesfatin-1 on Food Intake and Hyperglycemia. *J Am Coll Nutr*. 2020;39(4):345-51.
126. Algul S, Özçelik O. Determination of the effects of acute aerobic exercise on nesfatin-1 levels. *FU Sag Bil Tip Derg*. 2016;30(5):8-16.
127. Catak Z, Aydin S, Sahin I, Kuloglu T, Aksoy A, Dagli AF. Regulatory neuropeptides (ghrelin, obestatin and nesfatin-1) levels in serum and reproductive tissues of female and male rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Neuropeptides*. 2014;48(3):167-77.
128. Aksu O, Aydın B, Dogu DK, İlhan I, Ozturk O, Altuntas A, et al. The evaluation of Nesfatin-1 levels in patients with OSAS associated with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(4):463-9.
129. Khalili S, Khaniani MS, Afkhami F, Derakhshan SM. NUCB2/Nesfatin-1: a potent meal regulatory hormone and its role in diabetes. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2017;18(2):105-9.
130. Schalla MA, Stengel A. Current understanding of the role of nesfatin-1. *Journal of the Endocrine Society*. 2018;2(10):1188-206.
131. Stengel A. Nesfatin-1—More than a food intake regulatory peptide. *Peptides*. 2015;72:175-83.
132. Shimizu H, Ohsaki A, Oh S, Okada S, Mori M. A new anorexigenic protein, nesfatin-1. *Peptides*. 2009;30(5):995-8.
133. García-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol*. 2010;45(5):281-90.
134. Stengel A, Taché Y. Nesfatin-1—role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept*. 2010;163(1-3):18-23.
135. Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept*. 2010;159(1-3):72-7.
136. Aslan M, Celik O, Celik N, Turkcuoglu I, Yilmaz E, Karaer A, et al. Cord blood nesfatin-1 and apelin-36 levels in gestational diabetes mellitus. *Endocrine*. 2012;41(3):424-9.
137. Yin Y, Li Z, Gao L, Li Y, Zhao J, Zhang W. AMPK-dependent modulation of hepatic lipid metabolism by nesfatin-1. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;417:20-6.
138. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology*. 2009;150(1):232-8.
139. Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport*. 2010;21(15):1008-11.
140. Meleire M, Melchior C, Prinz P, Penfornis A, Coffin B, Stengel A, et al. Gastrointestinal Peptides During Chronic Gastric Electrical Stimulation in Patients With Intractable Vomiting. *Neuromodulation*. 2017;20(8):774-82.
141. Yang GT, Zhao HY, Kong Y, Sun NN, Dong AQ. Study of the effects of nesfatin-1 on gastric function in obese rats. *World J Gastroenterol*. 2017;23(16):2940-7.
142. Schalla MA, Stengel A. Current Understanding of the Role of Nesfatin-1. *J Endocr Soc*. 2018;2(10):1188-206.

143. Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa. *Peptides*. 2011;32(1):150-3.
144. Başar O, Akbal E, Köklü S, Koçak E, Tuna Y, Ekiz F, et al. A novel appetite peptide, nesfatin-1 in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72(6):479-83.
145. Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh IS, Ariyama Y, et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(4):484-90.
146. Yamawaki H, Takahashi M, Mukohda M, Morita T, Okada M, Hara Y. A novel adipocytokine, nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;418(4):676-81.
147. Angelone T, Filice E, Pasqua T, Amodio N, Galluccio M, Montesanti G, et al. Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide: identification, functional characterization, and protection against ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(3):495-509.
148. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res*. 2011;21(1):103-15.
149. Erfani S, Moghimi A, Aboutaleb N, Khaksari M. Nesfatin-1 Improve Spatial Memory Impairment Following Transient Global Cerebral Ischemia/Reperfusion via Inhibiting Microglial and Caspase-3 Activation. *J Mol Neurosci*. 2018;65(3):377-84.
150. Tan Z, Xu H, Shen X, Jiang H. Nesfatin-1 antagonized rotenone-induced neurotoxicity in MES23.5 dopaminergic cells. *Peptides*. 2015;69:109-14.
151. Nazarnezhad S, Rahmati M, Shayannia A, Abbasi Z, Salehi M, Khaksari M. Nesfatin-1 protects PC12 cells against high glucose-induced cytotoxicity via inhibiting oxidative stress, autophagy and apoptosis. *Neurotoxicology*. 2019;74:196-202.
152. Kolgazi M, Cantali-Ozturk C, Deniz R, Ozdemir-Kumral ZN, Yuksel M, Sirvanci S, et al. Nesfatin-1 alleviates gastric damage via direct antioxidant mechanisms. *J Surg Res*. 2015;193(1):111-8.
153. Arabaci Tamer S, Yildirim A, Köroğlu MK, Çevik Ö, Ercan F, Yeğen B. Nesfatin-1 ameliorates testicular injury and supports gonadal function in rats induced with testis torsion. *Peptides*. 2018;107:1-9.
154. Jiang L, Bao J, Zhou X, Xiong Y, Wu L. Increased serum levels and chondrocyte expression of nesfatin-1 in patients with osteoarthritis and its relation with BMI, hsCRP, and IL-18. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:631251.
155. Gok Yurtseven D, Serter Kocoglu S, Minbay Z, Eyigor O. Immunohistochemical evidence for glutamatergic regulation of nesfatin-1 neurons in the rat hypothalamus. *Brain Sciences*. 2020;10(9):630.
156. Saldanha JF, Carrero JJ, Lobo JC, Stockler-Pinto MB, Leal VO, Calixto A, et al. The newly identified anorexigenic adipokine nesfatin-1 in hemodialysis patients: Are there associations with food intake, body composition and inflammation? *Regul Pept*. 2012;173(1-3):82-5.
157. Ren L, Bao D, Wang L, Xu Q, Xu Y, Shi Z. Nucleobindin-2/nesfatin-1 enhances the cell proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in gastric carcinoma. *J Cell Mol Med*. 2022;26(19):4986-94.
158. Karatay E, Gül-Utku Ö, Aksoy N. The Performance of Nesfatin-1 in Distinguishing Irritable Bowel Syndrome Presenting Predominantly with Diarrhea from Celiac Disease. *Clin Lab*. 2020;66(3).
159. Beyaz Ş, Akbal E. Increased serum nesfatin-1 levels in patients with inflammatory bowel diseases. *Postgrad Med J*. 2022;98(1160):446-9.
160. Huang K, Liang Y, Ma Y, Wu J, Luo H, Yi B. The Variation and Correlation of Serum Adiponectin, Nesfatin-1, IL-6, and TNF- α Levels in Prediabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:774272.
161. Ademoglu EN, Gorar S, Keskin M, Carlioglu A, Ucler R, Erdamar H, et al. Serum nesfatin-1 levels are decreased in pregnant women newly diagnosed with gestational diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(5):455-9.
162. Sawicka B, Bossowski A. [Analysis of serum levels of nesfatin-1 in children and adolescents with autoimmune thyroid diseases]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2013;19(1):5-10.
163. Dai R, Deng G, Sun Z, Liu Z, Qian Y, Han Y. Relation of serum and vitreous nesfatin-1 concentrations with diabetic retinopathy. *J Clin Lab Anal*. 2017;31(5).

164. Cetinkaya H, Karagöz B, Bilgi O, Ozgün A, Tunçel T, Emirzeoğlu L, et al. Nesfatin-1 in advanced lung cancer patients with weight loss. *Regul Pept.* 2013;181:1-3.
165. Weibert E, Hofmann T, Elbelt U, Rose M, Stengel A. NUCB2/nesfatin-1 is associated with severity of eating disorder symptoms in female patients with obesity. *Psychoneuroendocrinology.* 2022;143:105842.
166. Kvlividze TZ, Zavodovsky BV, Akhverdyan YR, Polyakova YV, Sivordova LE, Yakovlev AT, et al. [Serum nesfatin-1 as a marker of systemic inflammation in rheumatoid arthritis.]. *Klin Lab Diagn.* 2019;64(1):53-6.

