



T.C.

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ÇÖLYAK HASTALARINDA

HEPATOPANKREATOBİLİYER

PATOLOJİLERİN SORGULANMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Emine MUTLU

Tez danışmanı

Prof. Dr. Metin BAŞARANOĞLU

İSTANBUL 2021

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**ÇÖLYAK HASTALARINDA
HEPATOPANKREATOBİLİYER
PATOLOJİLERİN SORGULANMASI**

Uzmanlık Tezi
Dr. Emine MUTLU

Tez danışmanı
Prof. Dr. Metin BAŞARANOĞLU

İSTANBUL 2021

TEZ ONAY FORMU

Kurum : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Programın seviyesi : Yüksek Lisans () Doktora ()

Anabilim Dalı : İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Dr. Emine Mutlu

Tez Başlığı : Çölyak hastalarında hepatopankreatobiliyer patolojilerin sorgulanması

		İmza
Jüri Başkanı (Danışman)	Prof. Dr. Metin Başaranoğlu
	Bezmialem Vakıf Üniversitesi	
Üye
Üye

Bu tez, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda belirtilen jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../.....tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Emine Mutlu

İstanbul- 2021

TEŞEKKÜR

Akademik birikimi, engin bilgi ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, manevi destek ve yardımlarıyla tez sürecimi kolaylaştıran tez danışmanım Prof. Dr. Metin Başaranoğlu'na teşekkür ederim.

Asistanlığımın başından beri her zaman yanımda olan, samimiyeti ve merhameti öğreten anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Hacı Mehmet Türk'e, bizlere her zaman destek olan, meslek aşkını örnek almaya çalıştığım sevgili rektör hocam Prof.Dr Rümeyza Kazancıoğlu' teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince hastalarım karşı merhametli olmayı, özgüveni , sabrı, hoşgörüyü bana öğreten, örnek almaya çalıştığım sevgili hocam Prof.Dr.Mesut Şeker 'e, samimiyeti ile bir hocadan ziyade " abi" miz olan Prof.Dr.Cumali Karatoprak'a , asistanlığımın onun başladığım, disiplin ve özverili çalışmayı, dosya doldurmayı öğrendiğim değerli hocam Prof.Dr.Güven Çetin' e, bu zahmetli eğitim sürecimizde dertlerimizi çekinmeden anlatabildiğimiz, bizi çok iyi anlayan, eğitimimize her daim önem veren Prof.Dr.Meltem Gürsu'ya, Doç.Dr.Ömer Celal Elçioğlu'na, çok geç tanıdığım, kısa sürede bana çok şey öğreten, hekimlik sanatını sevdiren Doç.Dr.Nilüfer Alpay Kanitez'e şükranlarımı borç bilirim.

Bizlere her zaman destek olan asistanlık süresince klinik yaklaşımlarıyla bize yol gösteren hoşgörülü olan Prof.Dr.Eğturul Taşan, Prof.Dr.Hakan Şentürk, Prof. Dr. Ali Tüzün İNCE, Dr. Öğr. Üyesi Dr.İbrahim Hakkıköker, Dr. Öğr. Üyesi Ali ESER'e, Doç. Dr. Mehmet ZORLU'ya, Doç. Dr. Muharrem KISKAÇ'a, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Adil ÇAMLI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Banu BÜYÜKAYDIN'a, Doç. Dr. Pınar SOYSAL'a, Doç.Dr.Elmas BİBERCİ KESKİN'e teşekkürü borç bilirim.

Bu uzun yolda bana destek olan, kahrımı çeken, her daim yanımda olan kıdemli asistan abla ve abilerime teşekkür ederim.

İlk asistanlığa gözümü onunla açtığım, beraber zorlukların üstesinden geldiğimiz, sorularına bıkmadan defalarca cevap veren sevgili eş kıdemim Uzm.Dr.Tuba Baydaş'a ve herbiri birbirinden kıymetli çalışma arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte her daim yanımda olan desteklerini esirgemeyen, manevi her türlü desteği sağlayan biricik aileme teşekkür ederim.

Düştüğümde beni kaldıran, yanımda olmasından güç aldığım, gizli kahraman, canım eşime teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde, diyetle alınan glutene karşı kalıcı bir intoleransla karakterize bir enteropatidir. Hastalığın ana hedefi barsaklar olmasına rağmen, hastalığın günümüzde otoimmün bir hastalık olduğu ve sinir sistemi, cilt, kemikler, pankreas ve karaciğer gibi organları etkileyebildiği anlaşılmıştır. Tedavi rehberlerinde çölyak hastalarında karaciğer fonksiyon testlerinin rutin olarak taranması önerilmektedir. Ancak çölyak hastalarında karaciğer ve pankreas enzim yükseklikleri hakkındaki veriler sınırlıdır. Bu çalışmada çölyak hastalarında karaciğer ve pankreas enzim yüksekliklerinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışma serolojik ve/veya histolojik olarak çölyak tanısı koyulan 222 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların yaşı ve cinsiyeti kaydedildi. Karaciğer fonksiyon testleri içerisinde alanin aminotransaminaz (ALT), aspartat aminotransaminaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT) ve alkalen fosfataz (ALP) çalışmaya dahil edildi. Pankreatik enzimler içerisinde amilaz ve lipaz enzimleri dikkate alındı. Serolojik testler içerisinde doku transglutaminaz IgA (IgA-TTG), endomisyal IgA (IgA-EMA) sonuçları değerlendirildi. Karaciğer fonksiyon testleri ve pankreas enzimleri çölyak tanısı için istenen serolojik testler ile eş zamanlı olarak istenmişti. Primer karaciğer hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Abdominal ultrasonografi (USG) ile hastalar hepatosteatoz açısından değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı $37,1 \pm 11,0$ yıldır. Hastaların %77,9'u kadındır (173/222). Hastaların sırasıyla %14,9 (33/222), %6,3 (14/222), %2,9 (6/205) ve %1,5'inde (3/204) AST, ALT, GGT ve ALP seviyelerinde yükseklik izlendi. Çölyak hastalarının %15,8'inde (33/222) aminotransferaz yüksekliği mevcuttu. Amilaz ve lipaz seviyelerinde yükseklik ise hastaların sırasıyla sadece %1,3 (2/156) ve %2,6'sında (4/152) izlendi. Abdominal USG'de hastaların %16,1'inde hepatosteatoz izlendi. Hepatosteatoz izlenen hastalar dışlandığında, çölyak hastalarının %16,1'inde (32/199) aminotransferaz yüksekliği vardı. Erkek hastaların AST, ALT, GGT ve ALP seviyeleri kadınlardan daha yüksekti (tüm analizlerde $p < 0,05$). Aminotransferaz

yüksekliği IgA-TTG (p=0,035) ve IgA-EMA (p=0,036) pozitif çölyak hastalarında daha belirgindi.

Sonuç

Bilinen primer karaciğer hastalığı olmayan yeni tanı almış çölyak hastalarında hipertransaminazemi sıklığı yüksektir. Hepatosteatoz olan hastalar dışlandığında dahi aminotransferaz yüksekliği olan hasta oranı yüksek kalmaktadır. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında aminotransferaz yüksekliği her zaman karaciğer hastalığına işaret etmemektedir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, Karaciğer fonksiyonları, Hipertransaminazemi, Egzokrin pankreas enzimleri

ABSTRACT

Evaluation of hepatopancreatobiliary pathologies in celiac disease patients

Introduction

Celiac disease is a permanent intolerance of dietary wheat gluten, and it presents as enteropathy in genetically predisposed individuals. Although the small bowel is one of the main targets of the disease, the condition is nowadays conceived as an autoimmune-mediated systemic disorder that possibly affecting other organs such as the nervous system, skin, bone, pancreas and liver. Guidelines recommend routine screening of liver function tests in patients with celiac disease. However, there are limited data on liver and pancreatic enzyme elevations in celiac patients. The aim of this study was to evaluate liver and pancreatic enzyme elevations in patients with celiac disease.

Material and methods

This study was conducted with 222 patients with a serologically and / or histologically diagnosed as celiac disease. The age and gender of the patients were recorded. Among the liver function tests, alanine aminotransaminase (ALT), aspartate aminotransaminase (AST), gama glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP) values were included in the study. Amylase and lipase values among pancreatic enzymes were recorded. Among the serological markers of celiac disease, tissue transglutaminase IgA (IgA-TTG) and endomysial antibody IgA (IgA-EMA) results were evaluated. The liver function tests and exocrine pancreatic enzymes were performed simultaneously with the serological tests requested at the time of diagnosis. Patients with primary liver disease were excluded from the study. Patients with hepatosteatosi were identified by abdominal ultrasonography (US).

Results

The average age of the patients was 37.1 ± 11.0 years. 77.9% of the patients (173/222) were female. Elevation of AST, ALT, GGT, ALP levels were observed in 14.9% (33/222), 6.3% (14/222), 2.9% (6/205), and 1.5% (3/204), respectively. 15.8% of coeliac patients (33/222) had elevated aminotransaminases. Elevation of amylase and lipase were observed only in 1.3% (2/156) and 2.6% (4/152) of the patients. Hepatosteatosi was observed in 16.1%

of the patients in abdominal US imaging. After excluding patients with hepatosteatosi s, 16.1% of coeliac patients (32/199) had elevated aminotransaminases. AST, ALT, GGT and ALP levels were higher in male patients than in women ($p < 0.05$). Aminotransferase elevation was higher in IgA-TTG ($p = 0.035$) and IgA-EMA ($p = 0.036$) positive coeliac patients.

Conclusion

In conclusion, newly diagnosed coeliac patients without known primer liver disease, have a high prevalence of hypertransaminasemia. The proportion of patients with increased aminotransferase remain high even when patients with hepatosteatosi s are excluded. Aminotransferase elevation in untreated coeliac patients may not always indicate liver disease.

Key words: Coeliac disease, Liver function, Hypertransaminasemia, Exocrine pancreatic enzymes.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	II
BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET	V
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XII
KISALTMALAR	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Patogenez	4
2.2.1. Gluten	4
2.2.2. Genetik faktörler	5
2.2.3. Çevresel faktörler.....	6
2.3. Klinik semptom ve bulgular.....	6
2.3.1. Gastrointestinal semptom ve bulgular.....	8
2.3.2. Ekstra-intestinal semptom ve bulgular.....	9
2.4. Çölyak hastalığı ile ilişkili hastalıklar.....	10
2.4.1. Selektif IgA eksikliği	10
2.4.2. Otoimmün hastalıklar.....	10
2.4.3. Gastrointestinal hastalıklar	11
2.4.4 Fertilite	11
2.4.5. Kardiyovasküler hastalıklar.....	11
2.4.6. Böbrek hastalığı	12
2.5. Tanı	12
2.6. Ayırıcı tanı.....	17
2.7. Prognoz	18
2.7.1. Kanser riski.....	18
2.7.2. Mortalite	19

2.8. Tedavi.....	19
2.8.1. Yaşam boyu glutensiz diyet.....	19
2.8.2. Gluten parçalayan enzimler	20
2.8.3. intestinal epitelden gluten girişinin blokajı	20
2.8.4. Rho/Rho kinaz inhibisyonu	20
2.8.5. İmmünoterapi.....	20
2.8.6. Aşılar	21
2.9. Çölyak hastalığı ve hepatobiliyer sistem.....	21
2.9.1. Çölyak hepatiti.....	21
2.9.1.1. Patogenez	21
2.9.1.2. Klinik manifestasyonlar.....	22
2.9.1.3. Histolojik bulgular.....	23
2.9.1.4. Tedavi	23
2.9.2. Çölyak hastalığı ile ilişkili diğer karaciğer hastalıkları.....	23
2.9.2.1. Otoimmün karaciğer hastalığı.....	23
2.9.2.2. Viral hepatit	24
2.9.2.3. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı	24
2.9.2.4. Karaciğer transplantasyonu.....	24
2.10. Çölyak hastalığı ve pankreas	25
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Etik kurul izni	27
3.2. Çalışmanın özellikleri ve hastaların toplanması	27
3.3. Çalışmanın dahil edilme kriterleri	28
3.4. Çalışmanın dahil edilmeme kriterleri.....	28
3.5. Çalışmanın yöntemi	29
3.6. İstatiksel analiz	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR.....	53

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Ülkemizde çölyak hastalığı sıklığı	4
Tablo 2. Çölyak hastalarının tanımlanmasında tercih edilen terminolojiler.....	7
Tablo 3. NICE tarafından önerilen çölyak hastalığının tetkik edilmesi gereken endikasyonlar ...	8
Tablo 4. Çölyak hastalarında izlenen semptomların sıklıkları.....	9
Tablo 5. Çölyak hastalık risk sınıflaması	12
Tablo 6. Çölyak hastalığı ayırıcı tanısında başlıca hastalıklar.....	18
Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özellikleri	31
Tablo 8. Çölyak hastalarının serolojik, histopatolojik ve sonografik sonuçlarının dağılımı....	32
Tablo 9. Karaciğer ve pankreas enzim seviyelerinin dağılımı.....	32
Tablo 10. Çölyak hastalarında karaciğer ve pankreas enzim seviyelerindeki yüksekliklerin dağılımı	33
Tablo 11. Hepatosteatozu olmayan çölyak hastalarında karaciğer ve pankreas enzim seviyelerindeki yüksekliklerin dağılımı.....	35
Tablo 12. Çölyak hastalarında enzim seviyelerindeki yüksekliklerin hastaların yaşı ile ilişkisi	36
Tablo 13. Çölyak hastalarında enzim seviyelerindeki yüksekliklerin hastaların cinsiyeti ile ilişkisi.....	37
Tablo 14. Çölyak hastalarında enzim seviyelerindeki yüksekliklerin hastaların IgA-TTG varlığına göre dağılımı.....	38
Tablo 15. Çölyak hastalarında enzim seviyelerindeki yüksekliklerin hastaların IgA-EMA varlığına göre dağılımı.....	39
Tablo 16. Çölyak hastalarında enzim seviyelerindeki yüksekliklerin hastaların histopatoloji sonuçlarına göre dağılımı.....	40
Tablo 17. Çölyak hastalarında enzim seviyelerindeki yüksekliklerin hepatosteatoz varlığına göre dağılımı	41
Tablo 18. Çölyak hastalarında enzim seviyelerinin cinsiyet ve klinik parametrelere göre dağılımı	42
Tablo 19. Hepatosteatoz olmayan çölyak hastalarında enzim seviyelerinin cinsiyet ve klinik parametrelere göre dağılımı	43
Tablo 20. Çölyak hastalarında bildirilen transaminaz yükseklikleri.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çölyak hastalığında Marsh-Oberhuber histolojik sınıflaması.....	14
Şekil 2. Çölyak tanı algoritması	15
Şekil 3. Hastaların toplanması ve çalışmaya dahil edilmesi.....	28
Şekil 4. Çölyak hastalarında izlenen karaciğer ve pankreas enzim yüksekliklerinin dağılımı .	34



KISALTMALAR

ALP	:	Alkalen fosfataz
ALT	:	Alanin aminotransferaz
AN-PEP	:	Aspergillus niger proliil-endopeptidaz
AST	:	Aspartat aminotransferaz
DGP	:	Deamid gliadin peptid
DM	:	Diyabetes mellitus
EH	:	Epitelyal hücre
FODMAP	:	Fermente edilebilir oligosakkarid, disakkarid ve monosakkarid ve polyol
GGT	:	Gama glutamil transferaz
IEL	:	İntraepitelyal lenfosit
IFN	:	İnterferon
IgA-EMA	:	Endomisyum immünglobulin A antikorü
IgA-TTG	:	Doku transglutaminaz immünglobulin A antikorü
IL	:	İnterlökin
NAYKH	:	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NICE	:	National Institute for Health and Care Excellence
ROCK	:	Rho kinaz
USG	:	Ultrasonografi

1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı genetik olarak yatkın bireylerde gluten alımı sonrasında tetiklenen spesifik serolojik ve histolojik özelliklere sahip olan otoimmün bir hastalıktır. Çeşitli tahıllarda bulunan alkolde çözünen proteinlerin genel terminolojisi olan glutenin diyetten çıkarılması tedavinin temelini oluşturmaktadır. Genel toplumun %0,5-1'ini etkileyen çölyak hastalığı Down sendromu, tip 1 DM ve birinci derece akrabalarda çölyak hastalığı olanlarda daha sık izlenmektedir. Hastalığın patogenezinde HLA-DQ2 ve DQ8, doku transglutaminazları (TTG) gibi otoantijenler ve çevresel tetikleyicilerin (gluten) etkili olduğu hakkında çok sayıda veri bulunmaktadır. Hastalığın gelişiminde hem doğal hem de adaptif bağışıklık önemli rol oynamaktadır (1).

Kadınları daha çok etkileyen çölyak hastalığı her yaşta görülmesine rağmen glutenin ilk defa başlandığı ilk 2 yaşta ve 20-30 yaşları arasında daha sık izlenmektedir. Semptomların hastalar arasında oldukça değişkenlik göstermesi nedeniyle çölyak hastalığının tanısı zorlayıcı olabilmektedir (2,3). Hastalığın tanısında altın standart yöntemler serolojik testler (anti-TTG, anti-endomisyum [EMA], anti-deamide gliadin peptid [DGP] antikorları) ve duodenal biyopsidir. Çölyak tanısında sıklıkla tipik semptom ve bulgular, serolojik testler, HLA DQ2 ve DQ8 varlığı, intestinal hasar ve glutensiz diyetle yanıt dikkate alınmaktadır (4). Özellikle pediyatrik hastalarda HLA-DQ2 ve DQ8, anti-TTG ve EMA varlığında biyopsi atlanabilmektedir (5).

Otoimmün patogeneze sahip olan çölyak hastalığı tip 1 DM, otoimmün tiroidit, otoimmün hepatit ve çeşitli nörolojik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (6). Çölyak hastalığının karaciğer ve pankreası nasıl etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Ancak çölyak hastalarının önemli bir kısmında transaminaz seviyelerinde değişen şiddetlerde yükselmeler olduğu izlenmiştir. Glutensiz diyetle geriye dönebilen ve çölyak hepatiti şeklinde isimlendirilen bu durum diğer kronik karaciğer hastalıklarından ayrılmaktadır. Ancak çölyak hastalarında çölyak hepatit sıklığı ve transaminazlarda yükselmenin ne sıklıkta olduğu tam olarak bilinmemektedir. Ek olarak, çölyak hastalığının alkalin fosfataz yüksekliği, primer biliyer siroz gibi otoimmün karaciğer hastalıkları ve viral hepatitler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (7).

Tip 1 DM hastalarında çölyak hastalığının sık izlenmesi, çölyak hastalığının pankreası etkileyebileceğini göstermektedir. Çölyak hastalığı pankreasın hem endokrin hem egzokrin

fonskiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Pankreas fonksiyonlarının etkilenmesinde çölyüğün neden olduğu malnutrisyon, intestinal inflamasyon nedeniyle sindirimin bozulması ve ortak HLA varlığı suçlanmaktadır. Ancak pankreas patolojilerinin erken farkedilmesi, çölyakla ilişkili uzun dönem komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir. Çölyak hastalarında amilaz seviyelerinin daha yüksek olma eğilimde olduğu, çölyak hastalarında akut veya kronik pankreatit sıklığının artış gösterdiği yönünde veriler bulunmaktadır (8). Çölyak hastalarında karaciğer veya pankreas patolojilerinin ne sıklıkta izlendiğı hakkında daha çok veriye ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda bu nedenle çölyak hastalarında karaciğer fonksiyon testleri ve pankreas enzimlerinin değerlendirilmesi, karaciğer fonksiyon testleri ve pankreas enzimlerindeki yüksekliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Otoimmün bir hastalık olan çölyak hastalığı genetik olan yatkın bireylerde glutene karşı immün reaksiyon ile karakterizedir. Hastalık başlıca ince barsağı etkilemektedir, ancak hem intestinal hem de ekstra-intestinal semptomlar izlenebilmektedir. Yaygın klinik prezentasyonları, hastalığın görüldüğü yaş aralığının geniş olması, morbidite ve mortaliteyi arttırması nedeniyle dikkate alınması gerekmektedir. İmmünite tabanlı bu hastalık güçlü genetik ve çevresel risk faktörlerine sahiptir (9). Çölyak hastalığı gluten ve gluten benzeri tahıl proteinlerine karşı kronik bir intolerans olarak gelişen başlıca proksimal ince barsak hastalığıdır. Çölyak hastalığı glutene duyarlı enteropati ve “sprue” olarak da isimlendirilmektedir (10).

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

IgA-EMA ve IgA-TTG gibi serolojik testler öncesinde hastalığında prevalansı doğru şekilde hesaplanamamaktaydı. Endoskopi ve biyopsinin kullanımı ile birlikte hastalığın prevalansının oldukça yüksek olduğu izlenmiştir. Çölyak hastalığı genel popülasyonun %0,5-1’ini etkilemektedir (11,12). Dünya genelinde hastalığın prevalansında bilinen genetik ve çevresel risk faktörleri ile açıklanamayan farklılıklar izlenmektedir. Avrupa ülkeleri arasında Almanya’da daha düşük sıklıkta izlenirken, Finlandiya ve İsviçre’de daha sık izlenmektedir (13). Afrikan Amrikan’larda beyaz ırka kıyasla daha az izlenmektedir (3). Hindistan’da oldukça yoğun izlenmektedir. Özellikle buğday tüketiminin fazla olduğu kuzey Hindistan’da sık görülmektedir. Global olarak çölyak hastalığının prevalansı artış göstermektedir. Birleşik Devletler’de son elli yıl içerisinde 4-4,5 kat, son 15 yıl içerisinde 2 kat artış göstermiştir (14). Finlandiya’da son yirmi yıl içerisinde 2 kat artış göstermiştir (15). Ek olarak kadınlarda erkeklerden daha sık izlenmektedir. Otoimmün bir hastalık olduğu için tip 1 DM, otoimmün tiroidit, Sjögren hastalığı gibi diğer otoimmün hastalığı olanlarda daha sık izlenmektedir (10).

Ülkemizde sınırlı sayıda çalışmada çölyak hastalığının sıklığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların çoğunda okul çağı çocukları değerlendirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda çölyak sıklığı %0,2-1,3 arasında bildirilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Ülkemizde çölyak hastalığı sıklığı

Şehir	Kaynak-yıl	Çalışma grubu	Katılımcı sayısı	Çölyak sıklığı
Van	Ceylan ve ark 2019 (16)	5-18 yaş arası okul çocukları	1.003	%0,2
Mersin	Sezgin ve ark 2016 (17)	18 yaş üzeri yetişkinler	1.554	%0,77
Ankara	Demir çeken ve ark 2008 (18)	2-18 yaş sağlıklı veya hastaneye başvuran çocuklarda	1.000	%1
Erzurum	Ertekin ve ark 2005 (19)	6-17 yaş okul çocukları	1.263	%0,87
Kayseri	Gursoy ve ark 2005 (20)	Erişkin (Hastaneye başvuran)	906	%1
Ankara	Tatar ve ark 2004 (21)	Kan vericiler	2.000	%1,3
Ankara	Karaaslan ve ark 2003 (22)	Kan vericiler	5.054	%0,71

2.2. PATOGENEZ

2.2.1. Gluten

Çölyak hastalığında majör çevresel risk faktörünü gluten oluşturmaktadır. Gluten (Latince "glue" [tutkal]) buğday, çavdar ve arpa gibi tahıl tanelerinin prolamin depolama proteinleri için kullanılan terimdir. Elastisitesi nedeniyle gluten unlu mamüllerin yapımında sık tercih edilmektedir, ancak glutemin ve prolinde bol bulunmaktadır, gastrik, pankreatik ve fırça kanarlı peptidazlar tarafından tam sindirilememektedir, sindirim sonrasında 33 aminoasit uzunluğuna ulaşabilen büyük rezidü peptidler kalmaktadır (23). Bu peptidler transselüler veya paraselüler yolla ince barsağın lamina propriyasına girmektedir (24). Sonuç olarak doku transglutaminazlar tarafından gliadin molekülünün deamidasyonuna bağlı olarak adaptif bir immün reaksiyon gerçekleşmektedir. Doku transglutaminazlar çölyak hastalığının majör otoantijenlerindedir (25). Deamidasyon, antijen sunan hücreler üzerindeki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerine bağlanmayı kolaylaştırarak gliadinin immünojenitesini artırır.

Sonrasında, gliadin peptidleri CD4+ T hücrelerine sunulur. Bu süreç sırasında, doku transglutaminazı, gliadin ve aktine karşı otoantikorlar oluşur. Bu otoantikorlar çölyak hastalığının dermatitis herpetiformis veya gluten ataksisi gibi ekstra-intestinal manifestasyonlarının görülmesine neden olabilir (26,27).

Bu adaptif immün yanıtta epitelyal kompartmanda intraepitelyal lenfositöz şeklinde doğal immün yanıtlar eşlik eder. Çölyak hastalığının patogenezi sırasında, intraepitelyal lenfositler natürel killer T lenfosit reseptörleri olan NKG2D ve CD9/NKG2A'yı eksprese eder. Bu ürünler stresle indüklenen M1CA ve M1CB genlerinin ürünlerini ve epitelyal hücrelerin yüzeyinden eksprese edilen HLA-E proteinini tanımaktadır. İnterlökin 15 bu natural killer reseptörlerinin regülsyonunda önemli rol oynamaktadır (28). Tam bir patolojik çölyak lezyonun oluşması için lamina propriadaki adaptif immün yanıtlar ve intraepitelyal doğal immün yanıtlar birlikte gerekmektedir. Ancak bu iki immün yanıtın nasıl etkileşim içerisinde olduğu net olarak bilinmemektedir (9).

2.2.2. Genetik faktörler

İkizlerde ve aile içerisinde sık izlenmesi nedeniyle çölyak hastalığında genetik komponenti varlığı patogenezin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (29). Çölyak hastalarının neredeyse tamamında HLA class II genlerinin varyantı olan HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 izlenmektedir. Bu genler antijen sunan hücrelerin yüzeyinde eksprese edilen ve çölyak ilişkili heterodimer proteinler olan DQ2 ve DQ8'in alfa ve beta zincirlerini kodlamaktadır. Çölyak hastalarının %90'dan fazlası DQ2 pozitifdir. Geriye kalanlarının çoğu ise DQ8 pozitifdir. Çölyak hastalarında DQ2 ve DQ8 için coğrafi varyanslar bildirilmiştir (30). Çölyak hastalığı olan bazı bireyler, haplotip HLADQ2'yi oluşturan allellerin tam bileşenine sahip değildir ve bu nedenle DQ2 negatiftir, ancak yarı DQ2 pozitif olarak kabul edilir. Bu nedenle hastaların HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 pozitif olduğu sadece haplotiplerin bulunmasını değil aynı zamanda allellerin bulunmasını da içermektedir. Birleşik Devletler'de yapılan bir çalışmada DQ8 için bir kopya bulunanlarda 15 yaşına kadar %1,5, DQ2 için homozigot olanlarda %14,2 oranında çölyak hastalığı geliştiği bildirilmiştir (31).

Çölyak hastalarının neredeyse tamamı HLA-DQ2, HLA-DQ8 veya yarı HLA-DQ2 pozitifdir, ancak genel popülasyonun %40'ında bu alleller izlenmektedir, bu nedenle bu genler çölyak hastalığının görülmesi için gereklidir ancak tek başına yeterli değildir (9).

2.2.3. Çevresel faktörler

Çölyak hastalığında HLA genleri ve gluten alımı yaygındır, ancak çölyak hastalığının genel popülasyonun yaklaşık %1'inde izlenmesi nedeniyle gluten haricinde çevresel faktörlerin de önemli olduğu söylenebilir. Gluten alımının yaşamın ilk 12 ayından sonra olması çölyak hastalığı riskini azaltmaktadır, ancak yaşamın ilerleyen dönemlerinde bu çocuklardaki risk eşitlenmektedir (32). Prospektif dizayndaki bir çalışmada HLA risk genlerinin miktarı çölyak hastalığının gelişimi için en önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir (33). Gluten alımının zamanlaması ile ilişkili çalışmaların sonuçlarının olumsuz olmasına rağmen, çölyak hastalığı olan çocukların gluteni daha fazla tükettiği bulunmuştur (34). Ancak tersi yönde çalışmalar da bulunmaktadır. "European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition" tarafından oluşturulan rehberde glutenin ilk defa 4-12 ay arasında verilmesi gerektiği, ilk defa gluten verilmesi sonrasındaki ilk haftalarda fazla miktarda gluten verilmemesi gerektiği ifade edilmiştir (35). Bir meta-analizde 6 aydan sonra ilk defa glutenin başlanması çölyak hastalığı riskini arttırdığı bildirilmiştir (36).

Elektif sezaryen operasyonu ve doğumun izlendiği mevsimin risk faktörü olduğu bildirilmiştir, ancak elektif sezaryen operasyonları hakkında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Gastrointestinal enfeksiyonlar, çocuklarda rotavirüs enfeksiyonu, yetişkinlerde campylobakter enfeksiyonları risk faktörü olabilir. Total enfeksiyon sayısı (yaşamın ilk 18 ayında 10'un üzerinde), total solunum yolu enfeksiyonu sayısı çocukluk döneminde çölyak hastalığı gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Ek olarak antibiyotik ve proton pompa inhibitörü kullanımının risk faktörü olabileceği yönünde veriler bulunmaktadır (9).

2.3. KLİNİK SEMPTOM VE BULGULAR

Çölyak hastalığı genel seyri için çok sayıda terminoloji kullanılmaktadır. Bu terminolojiler tablo 2'de özetlenmiştir (9).

Tablo 2. Çölyak hastalarının tanımlanmasında tercih edilen terminolojiler

Potansiyel çölyak hastalığı	Positif serolojik testler, normal intestinal biyopsi
Asemptomatik hastalık	Semptomlara özgü sorgulamaya rağmen semptomların olmaması
Semptomatik hastalık	İntestinal veya ekstra-intestinal semptomları varlığı
Klasik hastalık	Diyare, malabsorbisyon semptom ve bulguları
Klasik olmayan hastalık	Malabsorbisyonun olmadığı, ancak diğer semptomlarının izlendiği hastalık (anemi, osteoporoz vb.)
Refrakter hastalık	Glutensiz diyete rağmen villöz atrofi ve semptomların devam etmesi

Çölyak hastalığının semptomları çocukluk çağında izlenen malabsorbisyonun yaşamın sonraki dönemlerinde izlenen spesifik olmayan semptomlara kadar uzanmaktadır. Klasik semptomlar arasında kronik diyare, kilo kaybı ve nadiren izlenen büyüme geriliği yer almaktadır (37). Klasik olmayan semptomlar arasında ise daha sık görülen demir eksikliği, şişkinlik, kabızlık, kronik yorgunluk, baş ağrısı, karın ağrısı ve osteoporoz yer almaktadır. Tanı koyulmamış çölyak hastalarında tanı alanlara ve tedavi edilenlere kıyasla yaşam kalitesinde belirgin azalma izlenmektedir (38). Yaygın başvuru nedenleri ve çölyak hastalığının spesifik olmayan belirtilerinin değişimini fark etmek için hem birinci basamak hem de ikinci basamakta farkındalığın artması gereklidir. Ayrıca hastalar bu farklı özelliklerle tıbbın pek çok farklı alt uzmanlığına başvurabilirler. Hastaların tanısında 10 senenin üzerinde gecikme olduğu bildirilmiştir. 2015 yılında, “National Institute for Health and Care Excellence (NICE)” tarafından çölyak hastalığı için rehberler güncellenmiş, çölyak hastalığından şüphelenilmesi gereken risk faktörleri ve semptom listeleri oluşturulmuştur. Tablo 3’te çölyak hastalığının test edilmesi önerilen endikasyonlar gösterilmiştir (37).

Tablo 3. NICE tarafından önerilen çölyak hastalığının tetkik edilmesi gereken endikasyonlar

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

Çölyak hastalığı klasik olarak infant dönemin bir hastalığı olmasına rağmen 10-40 yaşları arasında izlenmektedir. Bu durum özellikle emzirme sürelerinin uzunluğuna ve gluten içeyimli diyetlerin geç başlanması nedeniyle. Çölyak hastalığı şiddeti hastalar arasında değişkenlik göstermektedir. Hastalık şiddeti histolojik şiddet ve TTG titreleriyle korelasyon göstermektedir (39).

2.3.1. Gastrointestinal semptom ve bulgular

Hastalar klasik semptom olan kötü koku kokulu ve yağlı diyare ile prezente olabilir. Çölyak hastalarında izlenen diyare; kilo kaybı, anemi, vitamin B12 eksikliğine bağlı nörolojik bozukluklar, vitamin D ve kalsiyum eksikliğine bağlı osteoporoz gibi malabsorbsiyon semptomlarına paralel seyir göstermektedir. Tanı koyulmamış yetişkin çölyak hastaları nadiren

yoğun ishal ve ciddi metabolik bozukluklar ile prezente olur (çölyak krizi) (40). Tablo 4'te çölyak hastalarında sık izlenen semptomlar ve sıklıkları gösterilmiştir (12).

Tablo 4. Çölyak hastalarında izlenen semptomların sıklıkları

Semptom	Çocuk/adölesan	Yetişkin
Diyare	%28-55	%18-47
Karın ağrısı	%12-33	%18-28
Karında şişkinlik	%12-29	%26
Anemi	%2-19	%38-51
Kilo kaybı	%13-26	%34
Büyüme geriliği	%9-16	-

İnce barsaktaki histolojik değişimler klinik manifestasyonlarla korelasyon göstermesi gerekmemektedir (41). İnce barsakta proksimalden distale doğru hastalık şiddetine aşamalı bir azalma olmasına rağmen mukozal İnflamasyonun devamlılık göstermemesi nedeniyle biyopsi hataları izlenebilir. Hastalığın histolojik şiddeti intraepitelyal lenfosit artışından, total mukozal atrofi, villusların tamamen kaybı, epitelyal apoptozis artışı ve kript hiperplazisine kadar uzanmaktadır (42).

2.3.2. Ekstra-intestinal semptom ve bulgular

Dermatitis herpetiformis

Çölyak hastaların yaygın izlenen dermatitis herpetiformis çok sayıda kaşıntılı papüller ve gruplaşma eğilimdeki veziküllerle karakterizedir. En sık dirsek, ön kolun dorsali, dizler, kafa derisi, bel ve kalçalarda izlenmektedir (43).

Atrofik glossit

Çölyak hastalığında oral lezyonlar (eritem veya atrofi), dilde ağrı veya yanma hissi izlenmektedir. Ancak bu semptomlar glutensiz diyete yanıt vermektedir. Çölyak hastalarında oral semptomlar yaygın izlendiği için hastalığın tanısında oral kavitenin incelenmesi yararlı bilgiler sağlamaktadır (44).

Metabolik kemik hastalıkları

Çölyak hastalığında metabolik kemik hastalığı sık izlenmektedir ve gastrointestinal semptomları olmayan hastalarda da görülebilmektedir (45). Vitamin D eksikliği nedeniyle

sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle kemik kaybı gelişebilir. Vitamin D eksikliğine bağlı osteomalazi izlenebilir. Glutensiz diyet sonrasında aksiyel iskeletteki normalizasyona rağmen, periferik kemiklerde kemik dansite kaybı devam edebilir (46). Çölyak hastaların kırık riskinde hafif artış görülmektedir. Toplum tabanlı bir çalışmada çölyak hastalığı olan 4.732 hastada kırık riskinin 1,3 kat artış gösterdiği ifade edilmiştir (47). Çölyak hastalarında nedensel bir ilişki gösterilemese de osteoartrit sıklığında artış kaydedilmiştir (48).

Hematolojik bozukluklar

Çölyak demir eksikliği anemisinin sık izlenen bir nedenidir (49). İnce barsak biyopsisi çölyak hastalığıyla uyumlu hastaların yaklaşık %12'sinde demir eksikliği anemisi izlenmektedir. Özefajit ve gastrit gibi nedenler aneminin nedeni olarak dikkate alındığında çölyak hastalığının tanısı gecikmektedir (50).

Nöropsikiyatrik bozukluklar

Çölyak hastaların baş ağrısı, periferik nöropati, ataksi, epilepsi, depresyon, distimi ve anksiyete sık izlenmektedir (42). Ancak çalışmalar arasında metodolojik eksiklikler ve farklılıklar bulunmaktadır. Ellerde ve ayaklarda yanma, karıncalanma ve uyuşma ile karakterize olan periferik nöropatiler çölyak hastalarının yaklaşık yarısına kadar görüldüğü bildirilmiştir. Bazı vakalarda hastalığın tanısından önce görülmektedir (51). İsviçre'de yapılan 14.000 çölyak hastalığının dahil edildiği geniş ölçekli bir çalışmada çölyak hastaların periferik nöropati riskinin 3,4 kat artış gösterdiği bildirilmiştir. Çölyak hastalarında nöropatinin lenfoma, vitamin B1, B2, B3, B6, B12 ve E eksikliği ile ilişkili olabileceği unutulmamalıdır (52).

2.4. ÇÖLYAK HASTALIĞI İLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

2.4.1. Selektif IgA eksikliği

Selektif IgA eksikliği hastaların %8'inde izlenmektedir 114,115. Çölyak hastalığına eşlik ettiğinde IgA-EMA ve IgA-TTG yalancı negatif izlenebilir. Bu nedenle IgA düzeyi düşük izlendiğinde çölyak hastalığı tanısında IgG tabanlı testler tercih edilmelidir (53).

2.4.2. Otoimmün hastalıklar

Çölyak hastalığı tip 1 DM ve otoimmün tiroidit ile karakterize poliglandüler otoimmün sendrom tip III ile yakından ilişkilidir (54). Tip 1 DM hastalarının %2,6-7,8'inde IgA-EMA veya IgA-TTG antikorlarının pozitif olduğu, bu hastaların çoğunda ince barsak biyopsisi sonrasında çölyak hastalığı geliştiği izlenmiştir. Ebeveynlerinde tip 1 DM olan çocukların %3,5'inde çölyak hastalığı gelişmektedir ve prevelansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Tip

1 DM ve çölyak hastalığı HLA-DR3, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 gibi çok sayıda ortak genetik özellikler taşımaktadır. Tip 1 DM hastalarının üçte birinde çölyak hastalığına neden olan HLA-DQ2 haplotipi izlenmektedir. Ancak çölyak hastası olan tip 1 DM hastalarında glutensiz diyetin DM üzerindeki etkisi net değildir. Diğer taraftan yenidoğanın 3 aydan daha erken dönemde glutene maruziyeti adacık otoantikorlarının üretimi ile sonuçlanmaktadır. Çölyak hastalığı ile ilişkilendirilen diğer otoimmün hastalıklar arasında tiroid hastalıkları ve atopik dermatit yer almaktadır (42).

2.4.3. Gastrointestinal hastalıklar

Gastroözefageyal reflü ile çölyak hastalığının ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çölyak hastalarında gastroözefageyal reflü semptomları daha sık izlenmektedir (55). Glutensiz diyet sonrasında semptomlar azalmaktadır. Hem çocuk hem de yetişkin çölyak hastalarında eozinofilik özefajit indiansı artmaktadır (56,57). Ek olarak inflamatuvar barsak hastalığı, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı sıklığının artış gösterdiği yönünde veriler bulunmaktadır. Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında genel popülasyona kıyasla ülseratif kolit gelişme riski 5 kat artmıştır. Hem ülseratif kolit hem de çölyak hastalarında IL-23 reseptör geninde polimorfizm izlenmiştir (58). Çölyak hastalığıyla ilişkilendirilen bir diğer gastrointestinal hastalık ise mikroskopik kolittir. Yaklaşık 1000 hastadan oluşan bir çalışmada mikroskopik kolit sıklığı %4,3 bildirilmiştir (genel popülasyona kıyasla 72 kat artış) (59). Çölyak hastalığı ile akut ve kronik pankreatit, karaciğer enzimlerinde yükselme, otoimmün karaciğer hastalıklarının ilişkili olduğu yönünde veriler bulunmaktadır (42).

2.4.4 Fertilité

Glutensiz diyet altındaki kadınlarda fertilité genel popülasyona benzer düzeydedir. Ancak tedavi edilmemiş çölyak hastalarında menarş yaşı daha geç, menopoz yaşı daha erkendir. Tedavi edilmemiş hastalarda sekonder amenore, reküren düşük, spontan abortus, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı doğum sıklığı daha yüksektir. Erkeklerde ise sperm motilitesi ve morfolojinde anormallikler ve androjen direnci (yüksek testosteron ve liteinize edici hormon seviyeleri) izlenmektedir (42).

2.4.5. Kardiyovasküler hastalıklar

Otoimmün miyokardit ve idiyopatik dilate kardiyomiyopai hastalarının yaklaşık %5'inde çölyak hastalığı izlenmektedir. Bu hastalar çölyak hastalığının reküren abdominal ağrı, diyare ve kilo kaybı gibi klasik semptomlarından ziyade oral demir replasmanına dirençli anemi gibi klasik olmayan semptomlarla karakterize olabilir. Kardiyak fonksiyonlar glutensiz diyet

sonrasında gelişim göstermektedir. Çölyak hastaları aynı zamanda iskemik kalp hastalığı açısından risk taşımaktadır (42).

2.4.6. Böbrek hastalığı

Hastaların yaklaşık üçte birinde glomeruler IgA depolanması izlenmektedir. Ancak etkilenen hastaların büyük çoğunluğunda böbrek hastalığına ait bulgu ve belirtiler izlenmemektedir (42).

2.5. TANI

Tanısal yaklaşım çölyak hastalık riskine ve hastanın gluten içeren diyet uygulayıp uygulamadığına göre değişmektedir. Çölyak hastalığı testlerinin hepsi gluten içeren diyet altında yapılmalıdır. Çölyak hastalığı risk sınıflaması tablo 5’de özetlenmiştir (60).

Tablo 5. Çölyak hastalık risk sınıflaması

Düşük risk	Kronik diyare, steatore veya kilo kaybı malabsorbsiyon semptom ve bulgularının olmaması Çölyak hastalığı için aile öyküsünün olmaması Çin, Japonya ve Sahra Altı Afrika kökenli olmak
Öneri	Düşük riskli bireyler serolojik testler yapılmalıdır Serolojik testleri pozitif olanlara endoskopi altında ince barsak biyopsisi yapılmalıdır
Yüksek risk	Kronik diyare, steatore veya kilo kaybı malabsorbsiyon semptom ve bulgularının olması Birinci veya ikinci derece akrabalarda çölyak öyküsü Tip 1 DM Otoimmün tiroidit Down veya Turner sendromu Pulmoner hemosiderozis
Öneri	Hem biyopsi hem de serolojik testler yapılmalıdır (serolojik testlerden bağımsız olarak biyopsi yapılmalıdır)

Yetişkinlerde çölyak hastalığı tanısı için duodenal biyopsi ve serolojik testler gerekmektedir. “American College of Gastroenterology”, “British Society of Gastroenterology” ve “NICE” rehberlerinde yüksek riskli yetişkinlerin serolojik olarak test edilmesini önermektedir (37,61,62). Yüksek sensitivitesi ve negatif prediktif değeri nedeniyle

ilk seçenek doku transglutaminaz IgA antikor (IgA-TTG) seviyesidir. Endomisyal antikorlara (EMA) kıyasla daha ucuz bir yöntemdir. Çölyak prevelansının %3,4 olduğu 2000 hastanın dahil edildiği bir çalışmada IgA-TTG ve EMA testlerinin tanısal performansı değerlendirilmiştir. Çalışmada tek başına kullanıldığında IgA-TTG'nin sensitivitesi IgA-TTG ve EMA testinden yüksek bulunmuştur (sırasıyla sensitivite %90,9 & %85,7, negatif prediktif değer %99,6 vs %99,7). Bu nedenle IgA-TTG, ilk çölyak testi olmalıdır. Ancak, IgA-TTG düzeyi hafif pozitif izlendiğinde, yüksek spesifitesi (%95) nedeniyle EMA konsantrasyonu kullanılabilir (63). Ancak EMA testinde maymun özefagusu ve insan umblikusu substratları kullanıldığı için ulaşımı zordur. Ek olarak EMA testi yüksek maliyetlidir, sonuçların yorumlanması subjektif olabilmektedir. Diğer serolojik testlerle tanı koyulamadığında, bazı çölyak hastalarında deamide gliadin peptid antikorları tanıda kullanılabilir. Ancak bu antikorların izole artışının çölyak hastalığındaki prediktif değeri düşüktür (64).

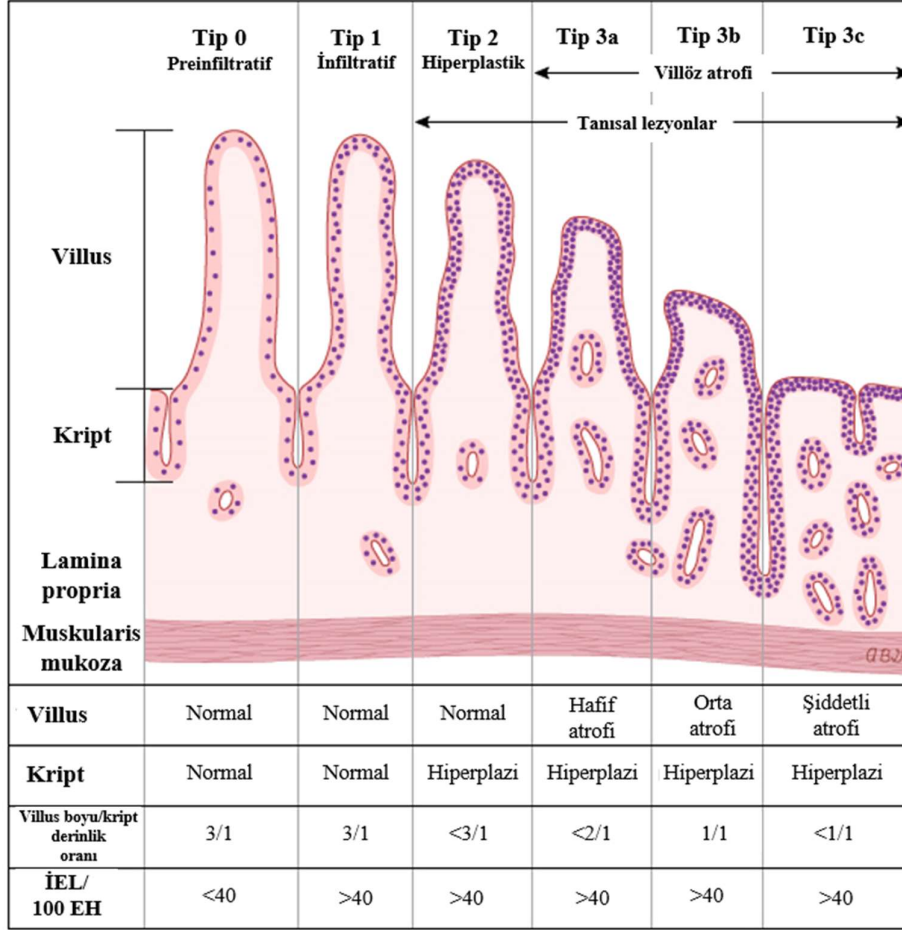
IgA eksikliği olan hastalarda IgA-TTG ve IgA-EMA üretimi olmadığı için yalancı negatif sonuçlar alınmaktadır. Bu nedenle, total IgA konsantrasyonu antikorlarla birlikte istenebilir. IgA eksikliği olan hastalarda IgA'ların yerine IgG-TTG, IgG-EMA ve IgG-deamine gliadin peptid istenebilir. 2012 yılında yayınlanan bir meta-analizde ve IgG-deamine gliadin peptid sensitivitesinin %80,1-98,6 olduğu bildirilmiştir (65).

Hastalara serolojik testler öncesinde gluten içerikli diyet önerilmektedir. Tanı için gereken gluten miktarı 6 hafta süresince günlük 10 gr'dır (yaklaşık 4 dilim ekmek), ancak yakın tarihli veriler çölyak hastalarında serolojik ve histolojik değişimlerin indüklenmesinde daha düşük gluten miktarlarının yeterli olduğu yönündedir (2 hafta süresince 3 gr/günden fazla veya 18 gün süresince 10gr/günden fazla). Günde 3gr gluten diyetinde hastaların %68'inde 14 gün içerisinde villöz atrofi gelişmektedir. Gluten diyeti sırasında duodenal biyopsi kararına çölyak hastalığı risk düzeyine göre karar verilmektedir. Çölyak hastalığı olasılığı düşük olduğunda, düşük doz glutenli diyetten 28 gün sonra serolojik testlerin negatif olması çölyak hastalığını yüksek oranda dışlamaktadır. Çölyak hastalığı riski yüksek olduğunda, seronegatif çölyak hastalığı olasılığı nedeniyle, gluten diyetinin başlanmasından sonra 14 gün içerisinde duodenal biyopsi yapılmalıdır (9).

Endoskopik ve histolojik özellikler

Biyopsi gastroskopi sırasında alınmaktadır. Gastroskopi sırasında duodenumda katlantıların kaybolduğu, fissürler, nodülarite ve submukozal vaskülarite artışı görülebilir, ancak duodenum normal de izlenebilir. Gastroskopiye izlenen anormallikler giardiasis veya

HIV enfeksiyonunda da görülebilir. Duodenal biyopsi örneklerinde intra-epitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve villöz atrofi izlenmektedir. Çölyak hastalığında izlenen intestinal lezyonların histolojik şiddeti Marsh-Oberhuber sınıflaması ile sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflama şekil 1’de gösterilmiştir (66,67).



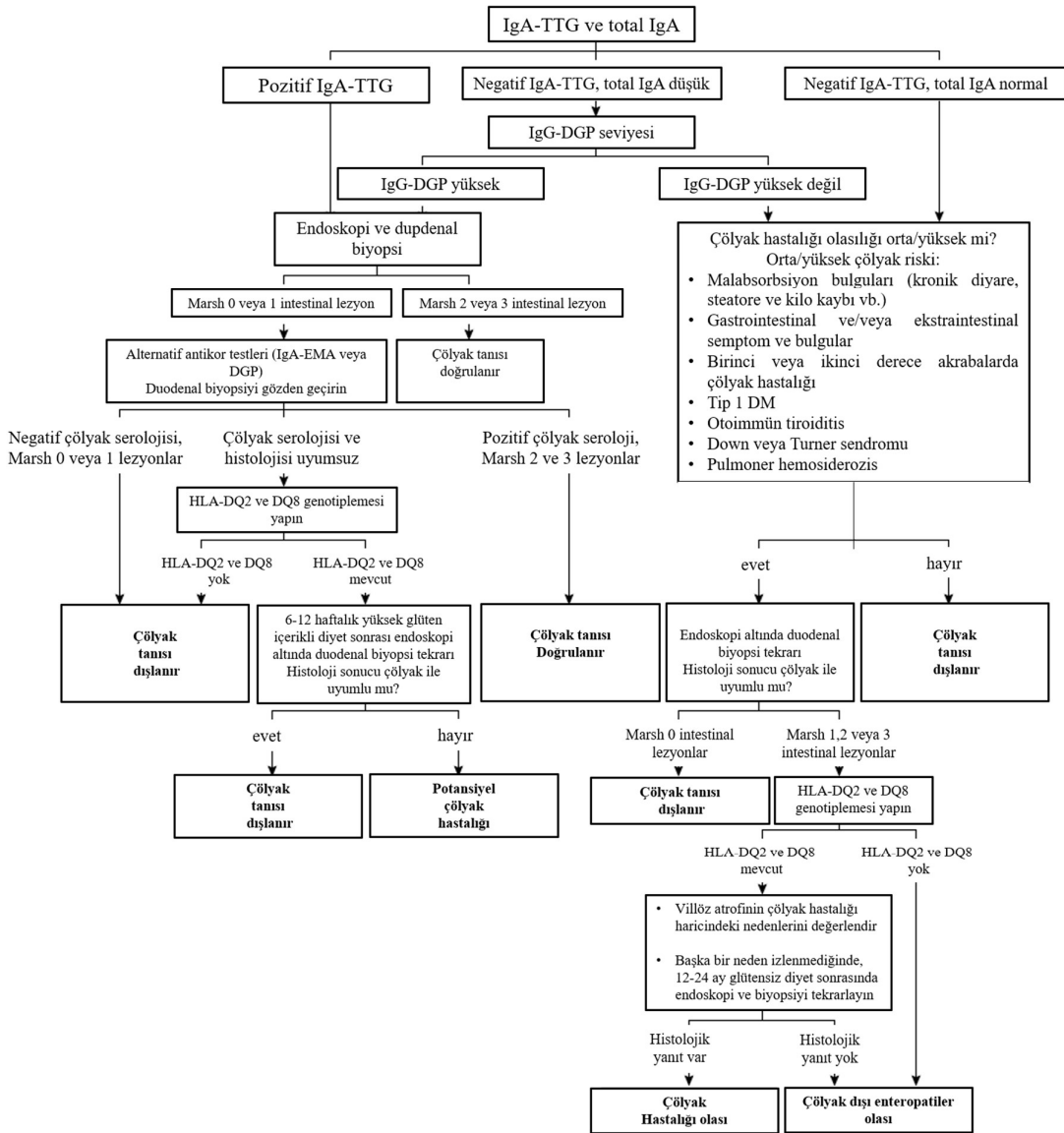
Şekil 1. Çölyak hastalığında Marsh-Oberhuber histolojik sınıflaması

(Marsh ve ark'ı tarafından çölyak hastalığı için yapılan histolojik sınıflama. Lezyon şiddeti sınıflamasında, erken evreler (tip 1) sadece intraepitelyal lenfosit artışı ile karakterizedir, tip 2’de kriptlerde hiperplazi, evre 3a-3c’de ise porgresif villüs atrofi izlenmektedir, IEL: intraepitelyal lenfosit, EH; villustaki epitelyal hücreler)

Tanımsal zorluklar

Tıbbi literatürde IgA-TTG ve EMA’nın sensitivitesi çok yüksek olmasına rağmen, gerçek hayattaki uygulamalarında sensitivitesi azalmaktadır, bu nedenle genel popülasyonda

çölyak hastalığı prospektif çalışmalara kıyasla daha düşük izlenmektedir. Bu nedenle hastalara ömür boyu glutensiz diyet önerilmeden önce duodenal biyopsi çölyak hastalığının doğru teşhisini sağlamaktadır. Hastaların glutensiz diyetle yanıt vermediğinde biyopsi yapılan hastalarda tanısız belirsizlik dikkate alınmaz. Glutensiz diyet tek başına çölyak hastalığı tanısı için yeterli değildir. Bu durum özellikle gluten hassasiyeti olan ancak çölyak için negatif serolojisi olan ve villöz atrofinin izlenmediği hastalarda izlenir (68). Negatif seroloji, seronegatif çölyak hastalığı nedeniyle, hastalığın dışlanması için %100 doğruluğa sahip değildir (9). Şekil 2’de çölyak tanısında kullanılabilir tanı algoritması gösterilmiştir (60).



Şekil 2. Çölyak tanı algoritması

(TTG; doku transglutaminaz antikor, DGP; deamine gliadin peptid antikor, EMA; endomisyal antikor)

Pediyatrik hastalarda biyopsiden kaçınılan yaklaşımlar giderek daha çok benimsenmektedir. “2012 European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition” rehberlerinde IgA-TTG konsantrasyonları normalin on katından yüksek olduğunda, ayrı bir kan örneğinden bakıldığında EMA pozitif olduğunda ve HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 pozitif varlığında, çölyak hastalığının doğrulanması için semptomatik pediyatrik hastalarda biyopsinin gerekli olmadığı önerilmektedir. İkinci bir numunede EMA'nın değerlendirilme nedeni ise geçici bir gluten hipersensitivitesinin gösterilmesi ve yanlış etiketlenmiş hatalı bir numune olasılığının önlenmesidir (31). Biyopsiden kaçınılan bu yaklaşımda pediyatrik hastalarda genel anestezi altında yapılan gastroskopi ihtiyacını da ortadan kaldırmaktadır. Pediyatrik hastalardaki bu yaklaşım yetişkinlerde de biyopsiden kaçınılan yaklaşımları gündeme getirmiştir. Ancak yetişkinlerde pediyatrik hastalara kıyasla henüz yaygın kabul görmemiştir (9).

Çölyak hastalığı ile ilişkili olan düzensiz villöz atrofiler atrofik olmayan villüsler komşuluğunda izlenmektedir. Histolojik tanı olasılığının optimize edilmesi için spesifik duodenal biyopsi stratejisi tercih edilmelidir. Yeni veriler çölyak hastalığı tanısında duodenumun ikinci parçasından en az dört örneğin alındığı bulbus duodenum biyopsisini desteklemektedir. Bulbus biyopsisi için, bulbus içerisinde spesifik bir alan gerekli değildir (69). Biyopsi öncesi çölyak hastalığı riski düşük olduğunda, bulbus biyopsilerinin katkısı düşüktür ve diğer patolojilerinin çölyak hastalığı şeklinde raporlanmasına neden olabilir (70). Bu nedenle, patoloğun Brunner bezleri veya heterotopik gastrik mukoza gibi farklı duodenal anatomileri yorumlayabilmesi için bulbus biyopsilerinde ayrı bir formalin örneği gerekmektedir. Biyopsi teknikleri için rehberler olmasına rağmen, klinik pratikte rehberlere uyum düşüktür (71). Çölyak hastalığı teşhisi olan hastaların %5-13'üne biyopsi yapılmadan endoskopi uygulandığı bildirilmiştir (72).

Tanısal zorluklar arasında yer alan bir diğer konu ise HLA genotipleridir. Çölyak hastalığından şüphelenildiğinde HLA genotipi mutlak olarak gerekli olmamasına rağmen, hastalar gastroskopi veya gluten stres testi istemediğinde ve glutensiz diyetle devam eden hastalarda önemlidir. HLA testleri aile bireylerinin değerlendirilmesinde de kullanışlıdır, çünkü HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 allellerinin olmaması hastalığı tamamen dışlamaktadır (negatif prediktif değer %99). Ancak yarı DQ2 sonuçları olan hastalarda nadiren çölyak hastalığı gelişebileceği için allelik komponentler not edilmelidir. Gastroskopi yapılamayan veya

yapılmasını istemeyen hastalarda, çölyak hastalığına işaret eden mukozal değişimleri gösterebilmesi nedeniyle video kapsül endoskopisi yararlı bilgiler sağlamaktadır (9).

Seronegatif duodenal villöz atrofi olan bireylerde bu histopatolojik anormalliğin nedeni çölyak hastalığından başka bir neden olabilir. Seronegatif çölyak hastalığı IgA eksikliği, yaygın değişken immün yetmezlik veya immünsupresif kullanımından kaynaklanabilir. Seronegatif çölyak hastalığı hastalığın erken döneminde, geç döneminde (enteropati ilişkili T hücreli lenfoma) ve test öncesi glutensiz diyet uygulayan hastalarda da izlenmektedir. Seronegatif ve seropozitif hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, seronegatif hastaların tanı anında daha yaşlı olduğu, diyare gibi tipik semptomların daha sık izlendiği görülmüştür. Seronegatif çölyak hastalığı aynı zamanda daha şiddetli villöz atrofi ve eşlik eden otoimmün hastalıklarla ilişkilidir (73). Seronegatif hastalarda transglutaminaz 2 otoantikörlerinin ince barsakta biriktiği gösterilmiştir. Depolanan otoantikörlerin kronik immün reaksiyona neden olduğu, antikörlerin dolaşıma katılmadığı için seropozitifliğe neden olmadığı yönünde veriler bulunmaktadır. Bu nedenle seronegatif çölyak hastalığının çölyak hastalığının kronik ve daha şiddetli formuyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (9).

2.6. AYIRICI TANI

Çölyak hastalığı ayırıcı tanısında enfeksiyöz (parazitik) ve kronik inflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı, otoimmün enteropati), irritabl barsak sendromu ve gıda allerjileri dikkate alınmalıdır. İnfant ve okul öncesi dönem çocuklarında nadir izlenen bazıları konjenital olabilen (dissakkarid eksikliği, laktoz intoleransı, früktoz malabsorbsiyonu, immün defektler vb.) diyareal hastalıklar çölyak ayırıcı tanısında düşünülebilir. Adölesan ve yetişkinlerde çölyak ayırıcı tanısı çölyak dışı gluten duyarlılığı, gluten allerjisi, histamin intoleransı ve fermente edilebilir oligosakkarid, disakkarid ve monosakkarid ve polyol intoleransını (FODMAP) içermelidir. Tablo 6'da çölyak hastalığı ayırıcı tanısı özetlenmiştir (12).

Tablo 6. Çölyak hastalığı ayırıcı tanısında başlıca hastalıklar

	Çölyak	Gluten sensitivitesi	Gluten allerjisi	Histamin intoleransı	FODMAP intoleransı
Prevelansı	%0,5-1	%3-7	Nadir	Nadir	Nadir-hafif sık
Öykü	Buğday, arpa, çavdar ve yulaf ile semptomlar başlar	Glutensiz diyetle semptomlar düzelir	Hipersensitivite reaksiyonları	Balık, peynir, salam, lahanalar, turşusu, kırmızı şarapta bulunan histaminle şikayetler başlar	Buğday, çavdar, sarımsak, soğan, süt, bal, elma, armut, mantar, salisilatlar gibi FODMAP'ler sonrasında şikayetler başlar
Başlangıç Patogenezi	Haftalar-yıllar Otoimmünite	Saatler-günler Otoimmünite?	Dakikalar-saatler Allerji	Dakikalar-saatler Diaminooksidaz ekiskliği	Saatler-günler intrainestinal fermantasyon mikrobiyotasında artış?
HLA	HLA DQ2/8	-	-	-	-
Seroloji	IgA-TTG, EMA, IgG-DGP	Negatif	Glutene karşı IgE (RAST)	Negatif	Negatif
Histoloji	Marsh 2-3	Negatif (dokuda eozinofili)	Dokuda eozinofili	Negatif	Negatif
Klinik	İntestinal, ekstraintestinal	İntestinal	İntestinal, ekstraintestinal	İntestinal, ekstraintestinal	İntestinal: şişkinlik, karın ağrısı, ishal
Tanı	Klinik bulgular, seroloji, HLA DQ2/8, histoloji	Gluten testi	IgE-RAST, prick testi, gluten testi	Diaminooksidaz seviyesi düşük, histamin plazma/idrar oranı yüksek	FODMAP testi
Tedavi	Ömür boyu glutensiz diyet	Gluten içeren gıdaların büyük oranda kısıtlanması	Ömür boyu glutensiz diyet	Histaminsiz diyet	Düşük FODMAP'li diyet
Komplikasyonlar	Malabsorbsiyon	Negatif	Alerjik/anafilaktik reaksiyonlar	Anafilaktoid reaksiyonlar	Negatif

2.7. PROGNOZ

2.7.1. Kanser riski

Çölyak hastalarında lenfoma ve gastrointestinal kanser riski artmaktadır. Glutensiz diyetin kanser riskinde etkisi net olarak bilinmemektedir (74). Çölyak veya dermatitis herpetiformis hastalarının dahil edildiği geniş ölçekli bir çalışmada kanser riskinde orta dereceli bir artış izlenmiştir. Çocuklarda veya adolesanlarda kanser riskinde artış izlenmemiştir. En sık izlenen malignitenin lenfoma olduğu bildirilmiştir. Lenfomanın haricinde orofarengeyal,

intestinal adenokarsinom, kolorektal ve hepatoselüler karsinom riskinde artış izlenmiştir. Tam tersine meme kanseri riskinde azalma görülmüştür (75). Villöz atrofinin olduğu 28,882 çölyak hastası, hafif intestinal inflamasyonun olduğu 12,860 hasta ve potansiyel çölyak olan 3.705 hastanın değerlendirdiği başka bir çalışmada tüm gruplarda gastrointestinal kanser insidansında tanının ilk yılında artış görülmüştür. Çölyak tanısının ilk yılından sonra intestinal kanser ve hepatoselüler karsinom riskinin çölyak hastalarında arttığı izlenmiştir. Villöz atrofi olan hastalarda intestinal inflamasyon olanlara kıyasla lenfoproliferatif malignite riskinde anlamlı artış görülmüştür, ancak potansiyel çölyak hastalarında (normal mukoza, pozitif seroloji) lenfoproliferatif malignite riskinin artmadığı görülmüştür. Glutensiz diyetle uyuma rağmen beş yıl ve sonrasında lenfoma riskinde azalma izlenmemiştir (76,77).

2.7.2. Mortalite

Genel popülasyona kıyasla çölyak hastalarında genel mortalitede hafif bir artış izlenmektedir (78). Mortalite riski biyopside villöz atrofi olan, sadece hafif inflamasyon olan ve biyopsisi normal ancak pozitif serolojisi olan hastalarda artmaktadır. Çölyak hastalarında mortalitede ana neden kardiyovasküler hastalıklar ve malignitedir (79).

2.8. TEDAVİ

2.8.1. Yaşam boyu glutensiz diyet

Çölyak hastalığının günümüzdeki esas tedavisi yaşam boyu glutensiz diyettir (80-82). Glutensiz diyet ile sıklıkla birkaç hafta içerisinde düzelme izlenmekte, 1-2 yıl içerisinde mukozal düzelme görülmektedir (83). Çölyak hastalığı olan hastalarda yüzey epitel hücrelerinin hasar görmesine bağlı olarak fırça kenarlı laktaz eksikliği olabileceğinden, tedavinin ilk döneminde süt ve süt ürünlerinden de kaçınılmalıdır. Uzun süreli glutensiz diyet sırasında vitamib B eksikliği yaygın izlenmektedir (84). Pediyatrik hastalarda büyüme geriliği ve osteoporoz gibi komplikasyonların gereiye dönebilmesi nedeniyle erken tanı ve tedavi önemlidir (85). Yaşam ilk yılında glütenin aşamalı ve geç başlanması, laktasyon süresinin uzun olması ile yaşamın ileriki dönemlerinde çölyak gelişim riskinin azalacağı yönünde veriler vardır (86). Çölyak hastalığının diyetle tedavisini hedefleyen ürünler bile çok az miktarda glüten proteini içerebilir (83). Ek olarak ülkeler arasında gıda ürünlerinin etiketleme kurallarının farklı olması glutensiz diyetin etkinliğini baskılayabilir. Glutenin diyetten tamamen çıkarılması sonrasında hastaların küçük bir kısmında refrakter (dirençli) çölyak hastalığı izlenebilir. Refraktör çölyak hastalarında mortalite ve lenfoma riski daha yüksektir (87). Bu hastalarda azatioprin veya siklosporin gibi immünsupresanlarla klinik semptomlarda rahatlama izlenebilir (88).

2.8.2. Gluten parçalayan enzimler

Bakteriyel endopeptidaz içeren enzim takviyelerinin gluten sindirimini hızlandırabilir (89). Prolil-endopeptidaz proline spesifik bir enzimdir ve gluten peptidlerinin temizlenmesini sağlamaktadır. Klinik çalışmalarda gluten parçalayıcı enzim içeren iki ilaç adayı bulunmaktadır: ALV003 ve AN-PEP (aspergillus niger prolil-endopeptidaz). Faz 1 çalışmasında glutensiz diyet öncesinde ALV003 ile tedavi edildiğinde periferal T hücre yanıtının ortadan kalktığı izlenmiştir. Bu nedenle, çölyak hastalığının tedavisinde enzimlerin terapötik açıdan potansiyeli olduğu düşünülmektedir (90). AN-PEP enzimi mide pH'ına benzer bir durumda gluten peptidlerini parçalamaktadır. ANPEP enzimi bu nedenle oral olarak kullanılabilecek potansiyeldedir, ancak çalışmaları devam etmektedir (91).

2.8.3. intestinal epitelden gluten girişinin blokajı

Zonulin inhibitörü larazotid (AT-1001) intestinal bariyer defektlerini düzelttiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (89). AT-1001 en çok çalışılan farmakolojik tedavidir, ancak faz çalışmaları devam etmektedir (92). AT-1001 ile tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla semptom skorunda gelişme, otoantikör yanıtında azalma, pro-inflamatuvar üretimde azalma ve idrar nitrat atılımında azalma görülmektedir (93).

2.8.4. Rho/Rho kinaz inhibisyonu

İntestinal permeabilitenin artışı rho kinaz (ROCK) aktivitesine bağlıdır (94). Barsaktaki sıkı bağlantı yapılarının ve fonksiyonlarını düzenlemesinin yanında akson büyümesinde de görevlidir (95,96). Bu nedenle gluten bağımlı intestinal permeabilite artışının geriye çevrilmesinde tercih edilebilir (92).

2.8.5. İmmünoterapi

Akut lösemili bir hastada gerçekleştirilen allojenik kemik iliği transplantasyonunu takiben çölyak hastalığının ortaya çıkışına ilişkin ilk gözlem, bu durumun patogenezinde T lenfositin rol oynadığını ortaya koymuştur (97). Sonrasında ise çölyak hastalığının tedavisinde immünolojik tedaviler geliştirilmeye çalışılmıştır. IL-15 transjenik farelerde, IL-15 blokajı yapan antikörlerin intraepitelyal lenfosit apoptozisini engellediği gösterilmiştir (98). Ancak bu antikörlerin çölyak hastalarında etkinliği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Refrakter çölyak hastalarında rekombinant IL-10 tedavisinin etkinlik göstermediği izlenmiştir (98). İnflamatuvar barsak hastalıklarında anti-IFN- γ antikörleri iyi tolere edilmektedir, ancak refrakter çölyak hastalığında kullanımı sadece sınırlı sayıda vaka raporunda incelenmiştir (99,100).

2.8.6. Aşılar

HLA-DQ2 tarafından tanınan gluten peptidlerini temel alan aşı çalışmaları devam etmektedir. Faz I çalışması tamamlanmıştır 104. Tek doz uygulanması ve hasta uyumunun yüksek olması nedeniyle aşı çalışmalarına büyük ilgi bulunmaktadır. Aşı ile ilişkili immün sistem aktivasyonu ve yan etkileri hakkında daha çok veriye ihtiyaç vardır 110.

2.9. ÇÖLYAK HASTALIĞI VE HEPATOBİLİYER SİSTEM

2.9.1. Çölyak hepatiti

Çölyak hepatiti (karaciğer biyopsisinde ve/veya karaciğer enzimlerindeki yükselme) çölyak hastalarında glutensiz diyet ile düzelen karaciğer hasarı ile karakterizedir. Çölyak hastalığında karaciğer hastalığı klinik sepktrumu karaciğer enzimlerinde asemptomatik yükselme ile karaciğer yetmezliğine kadar uzanmaktadır. Çölyak hepatiti için önerilen tanısal kriterler şu şekildedir (61):

- Serolojik testler ve intestinal biyopsi ile çölyak hastalığının doğrulanması, glutensiz diyete klinik yanıt alınması
- Glutensiz diyete yanıt veren anormal karaciğer testleri ve/veya karaciğerde histolojik değişimler
- Diğer kronik karaciğer hastalıklarının dışlanması

Çölyak hastalarının %15-55'inde serum aminotransferaz seviyesinde hafif-orta dereceli artış izlenmektedir. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında transaminaz yüksekliği tanı anında yetişkinlerin %40'ında, çocukların %60'ında izlenmektedir (7). Alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri genellikle aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinden daha yüksektir (101,102). Kriptojenik transaminaz yüksekliği olan hastaların değerlendirildiği bir meta-analizde çölyak serolojik testlerinin %6'sında pozitif olduğu, duodenal biyopsilerin hastaların %4'ünde çölyak hastalığıyla uyumlu olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle açıklanamayan transaminaz yüksekliklerinde ve/veya karaciğer hastalıklarında çölyak hastalığı dikkate alınmalıdır. Yeni tanı alan çölyak hastalarının yaklaşık %25'inde serum aminotranaminazları yüksek izlenmektedir. Glutensiz diyet başlanmasından sonra hastaların %63-90'ında serum transaminazlar normal seviyelerine dönmektedir (103).

2.9.1.1. Patogenez

Çölyak hepatitin altında yatan mekanizmalar net olarak bilinmemektedir. Çölyak hastalarında glutenin bir komponenti olan gliadin CXCR3 kemokin reseptörüne bağlanmakta ve MyD-88 bağımlı zonulin salınımı indükleyerek intestinal bariyere zarar vermekte ve permeabiliteyi arttırmaktadır (104). Transaminaz yüksekliği olan çölyak hastalarında intestinal permeabilite karaciğer enzimleri normal olan çölyak hastalarından daha yüksek izlenmiştir (105). Glütenin diyetten çıkarılmasıyla birlikte intestinal permeabilite ve aminotransferaz seviyeleri normal hale gelmektedir (105). Bu durum gluten alımı ile genetik olarak yatkın bireylerde tetiklenen doğal ve adaptif immün yanıtlardaki regülasyon bozukluklarının çölyak hepatite katkı sağladığına işaret etmektedir. İntestinal inflamasyon ve intestinal bariyerin bozulması toksin, antijen, sitokin ve/veya diğer karaciğer hasarı mediatörlerinin portal dolaşıma girmesini kolaylaştırmaktadır (106). İntestinal inflamasyon ve intestinal permeabilitenin artışı ile karakterize diğer intestinal hastalıklarda karaciğer hasarının izlenmemesi nedeniyle, çölyak hastalığı ilişkili karaciğer hasarı patogenezinde gluten maruziyetinin toksik etkilerine genetik yatkınlık ve gluten kaynaklı henüz bilinmeyen mediatörler önemli rol oynayabilir (7).

2.9.1.2. Klinik manifestasyonlar

Halsizlik veya yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomlar yaygındır, ancak çölyak hepatiti olan çoğu hastada karaciğer hastalığının semptom ve bulguları izlenmemektedir (101). Çoğu hastanın fizik muayenesi normal sınırlardadır. Dermatitis herpetiformis, çölyak hastalığının tek fiziksel göstergesi olabilir. Birlikte hepatomegali izlenmesi non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına işaret etmektedir. Sirozu olan çölyak hastalarında palmar eritem, sarılık, asit ve splenomegali izlenebilir (107). Karaciğer dekompenzasyonunun diğer bulguları oldukça nadir görülmektedir ve başka bir kronik karaciğer hastalığına veya alternatif bir tanıya işaret etmektedir. En yaygın izlenen anormallik AST ve/veya ALT seviyelerindeki hafif-orta şiddetli yükselmedir (normal seviyenin 5 katından az) (102). AST/ALT oranı genellikle 1'in altındadır. Siroz olmadığında konjuge hiperbilirubinemi nadirdir. Vakaların %4-20'sinde alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği izlenebilir, genellikle metabolik kemik hastalığına işaret etmektedir. Çölyak hepatitinde ALP seviyelerinde şiddetli yükseklikle (normalin üst seviyesinin 5 katı kadar) birlikte aminotransferaz seviyelerinde minimal yükselme olması veya aminotransferaz ve bilirubin seviyelerinin normal olması çok nadirdir ve infiltratif karaciğer hastalıklarıyla ilişkilidir (çölyak ile ilişkili lenfoma vb.). Serum albümin seviyesi ve protrombin zamanı karaciğer sentez fonksiyonunun önemli göstergelerindedir ve karaciğer hastalıklarına spesifik değildir. İntestinal inflamasyon ve ciddi malabsorbsiyon tek başına hipoalbuminemi ve protrombin zamanının uzamasının nedeni olabilir (108). Çölyak hepatitinde ultrason bulguları

karaciğer hasarının şiddetine göre değişmektedir, normal bir görüntüleme ile siroz görüntülerine kadar uzanabilir. Çölyak hastalığı için şüphe uyandıracak ultrason bulguları arasında ince barsak kıvrımlarının dilatasyonu, mezenterik lenf nodlarının büyümesi, non-oklusif intusepsiyon, peristaltizm artışı, anormal jejunum katlantıları ve açlık safra kesesi hacminin artması yer almaktadır (7).

2.9.1.3. Histolojik bulgular

Çölyak hepatitinde sıklıkla karaciğer histolojisi normaldir, ancak hafif veya spesifik olmayan değişimler izlenebilir. Yaygın fibrozis ve siroz geç izlenen histolojik değişimlerdir. Çölyak hepatiti için patognomonik histolojik değişim bulunmamaktadır, ancak glutensiz diyet sonrasında histolojik anormalliklerin düzelmesi oldukça spesifiktir. Çölyak hastalarında izlenebilecek histolojik anormallikler arasında periportal inflamasyon, parankimin mononükleer hücreler tarafından infiltrasyonu, safra yollarında obstrüksiyon, Kupffer hücrelerinde hiperplazi, steatozis, fibrozis ve siroz yer almaktadır. Karaciğer biyopsilerinin incelenmesi sırasında diğer karaciğer hastalıklarına özgü bulguların aranması daha yararlı bilgiler sağlayabilir (7).

2.9.1.4. Tedavi

Çölyak hepatitinde tedavi glutensiz diyettir. Çoğu çölyak hastasında sıkı uyumun olduğu glutensiz diyetin 6-12. aylarında karaciğer testleri ve histolojik değişimler normale dönmektedir (109).

2.9.2. Çölyak hastalığı ile ilişkili diğer karaciğer hastalıkları

2.9.2.1. Otoimmün karaciğer hastalığı

Çölyak hastalığı ile primer biliyer siroz ve otoimmün hepatitin ilişkili olduğu gösterilmiştir (110). Primer biliyer siroz hastalarının %6-11'inde çölyak hastalığı geliştiği bildirilmiştir (111,112). Primer sklerozan kolanjitin çölyak hastalığı ile ilişkili olabileceği sınırlı sayıda vaka raporlarında bildirilmiştir, ancak daha çok veriye ihtiyaç vardır. Otoimmün hepatit vakalarının %4-6'sında çölyak hastalığı izlenmektedir. Primer biliyer siroz ve çölyak hastalığının her ikisi de HLA genleriyle ilişkilidir, ancak genotipler aynı değildir. DQ2 HLA geni her hastalık için ortaktır. Otoimmün karaciğer hastalığı olan çölyak hastalarında glutensiz diyet ile birlikte steatore ve diğer semptomlar gerilemektedir, ancak diyete sıkı uyum sonrasında dahi karaciğer ilişkili semptom ve testler etkilenmemektedir (112).

2.9.2.2. Viral hepatit

Çölyak hastalarında viral hepatit sıklığı %1,2 bildirilmiştir. Yaklaşık 14.000 çölyak hastanın değerlendirildiği geniş ölçekli bir çalışmada çölyak hastalığı akut hepatit ve kronik hepatit ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak öncesinde karaciğer hastalığının olması çölyak hastalığı gelişim riskini 4-6 kat arttırdığı bildirilmiştir (113). Ancak viral hepatitlerin çölyak hastalığı ile olan ilişkisi net değildir. Bununla birlikte hepatit C tedavisinde kullanılan interferon- α ve ribavirin asemptomatik veya latent çölyak hastalığını aktive edebilir. Bu nedenle hepatit C hastalarında antiviral tedavi başlamadan önce açıklanamayan diyare, kilo kaybı ve/veya pozitif serolojisi olan hastalarda çölyak hastalığı araştırılmalıdır (114). Çölyak hastalarında hepatit B aşısına yanıtızsızlık oldukça yüksektir (115). Gluten alımı hepatit B aşısına karşı gelişecek olan humoral yanıtı etkileyebilir. Glutensiz diyet sonrasında aşılanan hastalarda aşı yanıtı ise oldukça yüksektir (116).

2.9.2.3. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olanlarda çölyak hastalığı sıklığı yaklaşık %3-7 bildirilmiştir. Tüm hastaların NAYKH açısından taranması gerekliliği tartışmalıdır. Ancak çölyak hastalığının erken tanınmasını sağlayabilir. NAYKH olan hastalarda açıklanamayan anemi, nutrisyonel eksiklikler ve reküren abdominal semptomları olanlarının taranması daha mantıklı bir yaklaşımdır. NAYKH hastalarında glutensiz diyet karaciğer testlerini düzeltebilir, ancak NAYKH hastalarında diyetin uzun dönem etkisi bilinmemektedir (117). Diğer taraftan glutensiz diyet sonrasında NAYKH gelişim riski daha yüksektir, bu nedenle hastaların kilo alımları yakından takip edilmelidir (118).

2.9.2.4. Karaciğer transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu yapılan son dönem karaciğer hastalarında çölyak sıklığı %3-4 seviyelerinde izlenmiştir. Karaciğer transplantasyonu bekleyen hastaların küçük bir kısmında 6 aylık glutensiz diyetin hastaların semptomlarına iyi geldiği ve karaciğer testlerinde gelişme sağladığı görülmüştür. Ancak son dönem karaciğer hastalığında glutensiz diyetin etkinliği için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Otoimmün karaciğer hastalığı ve çölyak hastalığı birlikte olan hastalarda, karaciğer transplantasyonunda sonra glutensiz diyet olmadan çölyak serolojisi ve çölyak ilişkili semptomlar ortadan kalkmaktadır, ancak lenfoma riski devam etmektedir (119). Transplantasyon sonrasında TTG ve EMA antikörlerinin baskılanması çölyak tanısını dışlamamaktadır, bu nedenle transplantasyon öncesinde son dönem otoimmün karaciğer hastalığı olanlar çölyak hastalığı açısından taranmalıdır (özellikle HLA-DQ2 ve DQ8 pozitif ise) (120).

2.10. ÇÖLYAK HASTALIĞI VE PANKREAS

Çölyak hastalığı pankreas hastalıklarının nedeni olabileceği gibi, nedensel bir ilişki olmadan da birlikte izlenebilir. Çölyak hastalığında pankreasın hem egzokrin hem de endokrin fonksiyonlarında değişimler izlenebilir (121).

Tip 1 DM hastalarında çölyak sıklığının artış gösterdiği hakkında çok sayıda veri bulunmaktadır. Bu birliktelikten büyük oranda HLA-DR3 ortaklığı sorumludur. Çölyak hastalarının bir kısmında egzokrin disfonksiyonun eşlik ettiği pankreatik yetmezliğe sekonder gelişen diyabetik değişiklikler gelişmektedir. Tip 1 DM olan çocuk ve adolesanların önemli bir kısmında IgA-TTG ve IgA-EMA antikoru izlenmektedir. Bu bireylerin intestinal biyopsilerinden yapılan histolojik incelemelerde ile çölyak ile uyumlu değişimler izlenmektedir. Tip 1 DM hastalarında çölyak hastalığının erken teşhisi, tedavi edilmediğinde çölyak hastalığı uzun dönem komplikasyonlarla ilişkili olduğu için önemlidir. Tedavi edilmediğinde çölyak hastalığında enteropati ilişkili lenfoma riski artmaktadır. Glütensiz diyetle birlikte çölyak hastalarında lenfoma riski azalmaktadır. Çölyak hastalığı olan tip 1 DM hastalarında glutensiz diyet ile birlikte glukoz kontrolü kolaylaşmaktadır (121).

Çölyak hastalarında pankreasın egzokrin fonksiyonları da etkilenebilmektedir. Çölyak hastalarında pankreas fonksiyonlarının etkilenme sıklığı tam olarak bilinmemektedir, ancak pankreas fonksiyonlarının bozulmasında malnutrisyonun ve sindirim bozukluğu önemli bir neden olabilir. Çölyak hastalarında egzokrin pankreas fonksiyon bozukluğunun yaklaşık %20 oranında izlendiği tahmin edilmektedir. Hastalıktan etkilenen proksimal ince barsaktan salınan veya sekrete edilen hormonlarda meydana gelişen değişimler suçlanmaktadır. Tedavi edilmemiş hastalardan alınan ince barsak biyopsilerinde sekretin hücrelerinin kaybolması gibi enterik endokrin hücrelerde önemli değişimler izlenmektedir. Gıdalara karşı kolesistokinin-pankreozeimin sekresyonunun bozulması pankreas egzokrin hücre stimülasyonunun azaldığına işaret etmektedir. Aminoasitlerin intestinal hasar nedeniyle alınamaması pankreas enzimlerinin sentezini etkilemektedir. Protein malnutrisyonu ise pankreasta asinar hücrelerin atrofisi ve pankreatik fibrozis gibi yapısal değişimlere neden olarak egzokrin fonksiyonları bozmaktadır. Çölyak hastalarında, pankreas enzim ölçümlerinin mukozal atrofi ile azaldığı ve bağırsak hasarının derecesi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (121). Çölyak hastalarının yaklaşık %25'inde serum amilaz seviyeleri artış göstermektedir (8). Manyetik rezonans görüntüleme ile birlikte fekal elastaz-1 konsantrasyonları ölçülerek pankreasın egzokrin fonksiyonlarını değerlendiren bir çalışmada çölyak hastalarının %4,4'ünde pankreas yetersizliği izlenmiştir (122).

Bir dizi başka pankreas hastalığı çölyak hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu hastalıklar arasında pankreas müsinöz adenomları, pankreatik ve ampüller karsinomları ve pankreatitler yer almaktadır (121). Çölyak hastalarında hem akut hem de kronik pankreatit riski artmaktadır. Makroamilazemi sağlıklı kontrollere kıyasla aktif çölyak hastalarında 5 kat daha sık izlenmektedir. Reküren akut pankreatit hastalarında çölyak hastalığı daha sık izlenmektedir. Yeni tanı almış çölyak hastalarının %10-20'sinde pankreas yetersizliği görülmektedir. Çölyak hastalarında pankreas enzim takviyesi ile diyare şiddetinde azalma görülmektedir (123).



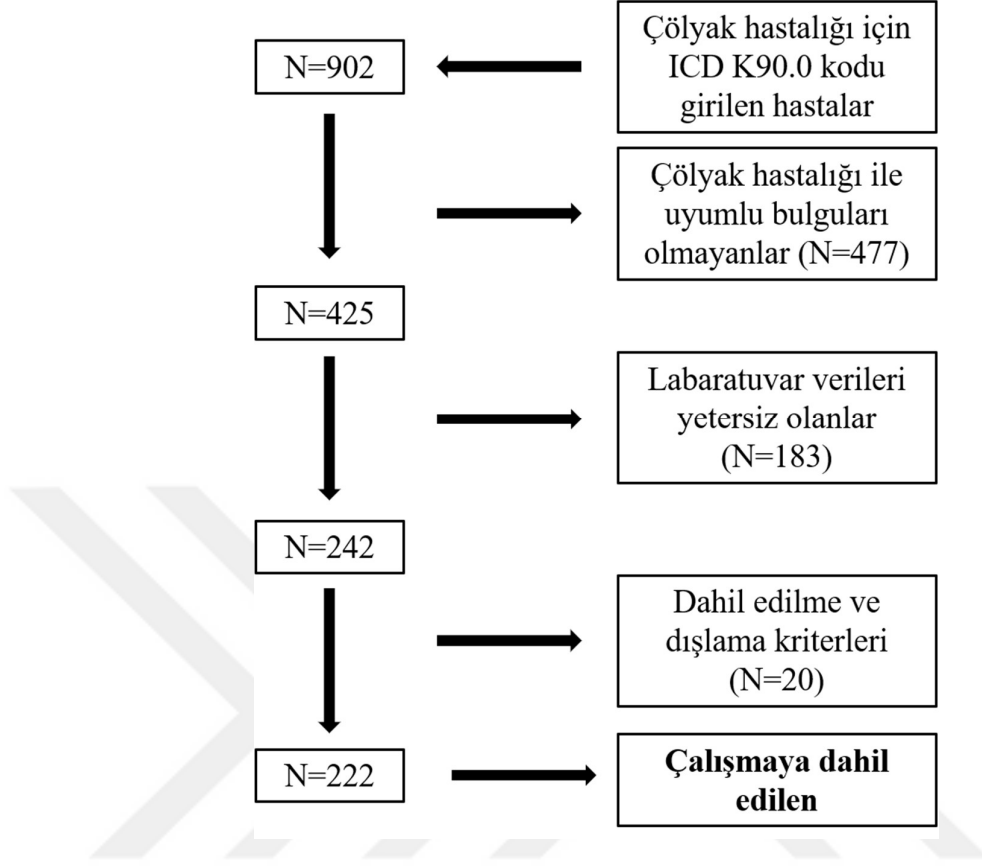
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZİNİ

Bu çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.12.2020 tarihinde 10/12/2020-14615 karar no ile onaylandı. Çalışmamız, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirildi.

3.2. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ VE HASTALARIN TOPLANMASI

Çalışma tanımlayıcı, retrospektif ve gözlemsel bir çalışma niteliğindedir. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine 01.01.2017 ve 01.01.2020 tarihleri arasında başvuran çölyak hastalığı tanısı olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi planlandı. Hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri hastaların dosyalarından bilgi işlem sistemi üzerinden retrospektif olarak elde edildi. Belirtilen tarihler arasında “Çölyak Hastalığı” (K90.0) tanı kodu girilmiş 902 hastaya ulaşıldı. Hastaların incelenmesi sonrasında 425 hastanın verilerinin çölyak hastalığı ile uyumlu olduğu görüldü. Hastaların IgA-TTG, IgA-EMA, duodenal biyopsi sonucu (hastanemizde veya dış merkezde), abdominal USG bulguları, ALT, AST, GGT, ALP, amilaz ve lipaz sonuçlarına ulaşılabilen veya çalışma için verileri yeterli olan 242 hasta mevcuttu. Çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterleri sonrasında 222 hasta ile çalışma gerçekleştirildi (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların toplanması ve çalışmaya dahil edilmesi

3.3. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

1. 18-65 yaş arası olmak
2. Çölyak tanısının olması

3.4. ÇALIŞMANIN DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ

1. Akut veya kronik hepatit öyküsü
2. Akut veya kronik kolestatik karaciğer hastalığı öyküsü
3. Siroz tanısı olanlar
4. Dekompanse karaciğer yetmezliği olanlar
5. Malignitesi olanlar

3.5. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine 01.01.2017 ve 01.01.2020 tarihleri arasında başvuran, çölyak hastalığı tanısı olan 222 hasta ile çalışma gerçekleştirildi. Hastaların yaş ve cinsiyet verileri kaydedildi. Karaciğer testleri içerisinde ALT, AST, GGT, ALP değerleri çalışmaya dahil edildi. Pankreas enzimleri arasında amilaz ve lipaz değerleri kaydedildi. Çölyak hastalığı serolojik göstergelerinden ELISA yöntemiyle çalışılmış olan IgA-TTG ve IgA-EMA sonuçları değerlendirildi. Duodenal biyopsi sonuçları hastanemizde olan hastaların histopatoloji sonuçları çalışmaya dahil edilirken, başka bir sağlık kuruluşunda patoloji sonucu olan veya biyopsi yapılmasına onay vermeyen hastaların histopatolojik sonuçları çalışmaya dahil edilmedi. Histopatoloji sonuçları çölyak hastalığı ile uyumlu veya normal olarak sınıflandırıldı. Abdominal USG değerlendirmesi yapılan hastaların sonuçları incelendi. USG bulguları hepatosteatoz veya normal olarak gruplandırıldı.

Hastaların ALT, AST, GGT, ALP, amilaz ve lipaz düzeylerinin ortalamaları değerlendirildi. Bu şekilde transaminaz ve ALP yüksekliklerinin sıklığı hesaplandı. Normal referans değerler ALT için 55 U/l, AST için 34 U/l, GGT için 64 U/l, ALP için 150 U/l, amilaz için 125 U/l, lipaz için 78 U/l kabul edildi. Bu referans değerler hastanemizde kullanılan referans değerlerdi. Transaminaz yüksekliği ALT veya AST değerlerinin normalin üst limitinden fazla olması şeklinde tanımlandı. Pankreas enzimlerinin yüksekliği değerlendirildi. Enzim düzeylerinin hastaların cinsiyet ve yaşlarıyla ilişkisi analiz edildi. IgA-TTG ve IgA-EMA antikoru olan ve olmayan hastalarda enzimlerin yükseklikleri karşılaştırıldı. Aynı zamanda duodenal biyopsi sonucu çölyak hastalığı ile uyumlu olan veya olmayan hastalarda bu enzim düzeylerinin farklılık gösterip göstermediği değerlendirildi. Ek olarak abdominal USG sonucunda hepatosteatoz olan hastalar dışlanarak enzimlerde izlenen yükseklikler tekrar değerlendirildi.

3.6. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM®, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılım gösterme durumuna göre belirlenen sayısal değişkenler iki grup arasında

Bağımsız Gruplarda T testi kullanılarak, üç grup arasında One-Way ANOVA testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizlerinde spearman ve pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı 0.05-0.30 arasında düşük veya önemsiz korelasyon, 0.30-0.40 arasında düşük-orta korelasyon, 0.40-0.60 arasında orta derecede korelasyon, 0.60-0.70 arasında iyi derecede korelasyon, 0.70-0.75 arasında çok iyi derecede korelasyon, 0.75-1.00 arasında mükemmel korelasyon şeklinde kabul edildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, üç ve daha fazla grup Kruskal Wallis Testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Nominal veriler iki grup arasında Ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 222 çölyak hastasının yaş ortalaması $37,1 \pm 11,0$ yılı (18-65 yaş aralığında). Kadın hastaların yaş ortalaması $37,2 \pm 10,8$ yıl, erkeklerin $36,9 \pm 11,7$ yılı. Cinsiyetler arasında yaş açısından farklılık yoktu ($p=0,858$). Hastaların %77,9'u ($n=173$) kadın, %22,1'i ($n=49$) erkekti. Tablo 7'de hastaların demografik özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların sosyodemografik özellikleri

Özellik		Değer
Yaş (n=222)	Ort \pm SS	$37,1 \pm 11,0$
Kadın		$37,2 \pm 10,8$
Erkek		$36,9 \pm 11,7$
Cinsiyet (n=222)	N(%)	
Kadın		173 (77,9)
Erkek		49 (22,1)

Serolojik açıdan değerlendirildiğinde, hastaların %85,9'unda ($n=189$) IgA-TTG pozitif olduğu, %14,1'inin ($n=31$) IgA-TTG negatif olduğu görüldü. Ek olarak çölyak hastalarının %81,4'ünün ($n=171$) IgA-EMA pozitif, %18,6'sının ($n=39$) IgA-EMA negatif olduğu izlendi. 157 hastanın histopatoloji sonuçlarına hastane bilgi işlem kayıtlarından ulaşıldı. Histopatoloji sonucu olan hastaların %96,2'si ($n=151$) çölyak ile uyumlu bulunurken, %3,8'ini ($n=6$) normal sınırlarda duodenal biyopsi şeklinde raporlanmıştı. Çölyak hastalarının 143'ünde hepatosteatoz açısından yapılan abdominal USG sonuçlarına ulaşabildi. Abdominal USG sonucu olan hastaların %16,1'inde ($n=23$) hepatosteatoz izlenirken, %83,9'unda ($n=120$) izlenmedi.

Tablo 8. Çölyak hastalarının serolojik, histopatolojik ve sonografik sonuçlarının dağılımı

Özellik	Sayı	Yüzde
IgA-TTG (n=220)		
Pozitif	189	85,9
Negatif	31	14,1
IgA-EMA (n=210)		
Pozitif	171	81,4
Negatif	39	18,6
Histopatoloji (n=157)		
Pozitif	151	96,2
Normal	6	3,8
Abdominal USG (n=143)		
Hepatosteatoz (+)	23	16,1
Hepatosteatoz (-)	120	83,9

Hastaların median AST seviyesi 20 U/l , ALT seviyesi 19 U/l, GGT seviyesi 13 U/l, ALP seviyesi 65 U/l, lipaz seviyesi 26 U/l, ortalama amilaz seviyesi $64,6 \pm 25,8$ U/l (11-191 U/l aralığında) idi (Tablo 9).

Tablo 9. Karaciğer ve pankreas enzim seviyelerinin dağılımı

Enzim		Değer
AST (n=222)	Median (min-max)	20 (10-112)
ALT (n=222)	Median (min-max)	19 (7-129)
GGT (n=205)	Median (min-max)	13 (5-152)
ALP (n=204)	Median (min-max)	65 (8-284)
Amilaz (n=156)	Ort \pm SS	$64,6 \pm 25,8$
Lipaz (n=152)	Median (min-max)	26 (3-205)

*Değerler U/l cinsinden ifade edilmiştir.

Karaciğer ve pankreas enzim yükseklikleri normalin üst limitine göre belirlendi. Buna göre hastaların %14,9'unda (n=33) AST yüksekliği, %6,3'ünde (n=14) ALT yüksekliği,

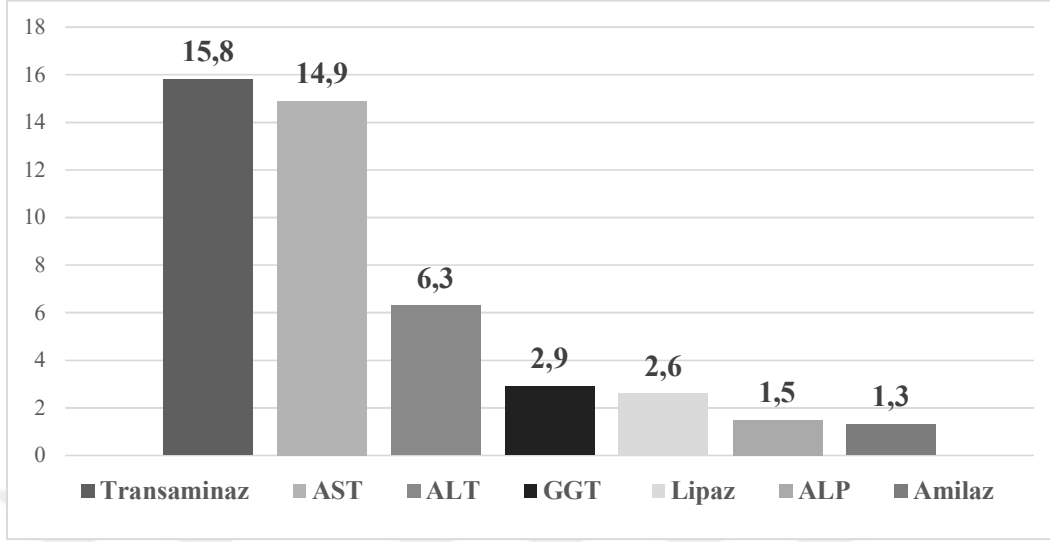
%15,8'inde (n=35) transaminaz yüksekliği, %2,9'unda (n=6) GGT yüksekliği, %1,5'inde (n=3) ALP yüksekliği, %1,3'ünde (n=2) amilaz yüksekliği, %2,6'sında (n=4) lipaz yüksekliği mevcuttu (Tablo 10).

Tablo 10. Çölyak hastalarında karaciğer ve pankreas enzim seviyelerindeki yüksekliklerin dağılımı

	Sayı	Yüzde
AST (n=222)		
Yüksek	33	14,9
Normal	189	85,1
ALT (n=222)		
Yüksek	14	6,3
Normal	208	93,7
Transaminaz yüksekliği (n=222)		
Var	35	15,8
Yok	187	84,2
GGT (n=205)		
Yüksek	6	2,9
Normal	199	97,1
ALP (n=204)		
Yüksek	3	1,5
Normal	201	98,5
Amilaz (n=156)		
Yüksek	2	1,3
Normal	154	98,7
Lipaz (n=152)		
Yüksek	4	2,6
Normal	148	97,4

**Enzim yükseklikleri normal seviyelerinin üst limitinden yüksek olmasına göre belirlendi*

Şekil 4'de çölyak hastalarında izlenen karaciğer ve pankreas enzim yüksekliklerinin dağılımı şematize edilmiştir.



Şekil 4. Çölyak hastalarında izlenen karaciğer ve pankreas enzim yüksekliklerinin dağılımı

Hepatosteatozu olan hastalar dışlandığında, çölyak hastalarının %15,6'sında (n=31) AST yüksekliği, %6,0'sında (n=12) ALT yüksekliği, %16,1'inde (n=32) transaminaz yüksekliği, %2,7'sinde (n=5) GGT yüksekliği, %1,6'sında (n=3) ALP yüksekliği, %1,4'ünde (n=2) amilaz yüksekliği, %2,9'unda (n=4) lipaz yüksekliği mevcuttu (Tablo 11).

Tablo 11. Hepatosteatozu olmayan çölyak hastalarında karaciğer ve pankreas enzim seviyelerindeki yüksekliklerin dağılımı

	Sayı	Yüzde
AST (n=199)		
Yüksek	31	15,6
Normal	168	84,4
ALT (n=199)		
Yüksek	12	6,0
Normal	187	94,0
Transaminaz yüksekliği (n=199)		
Var	32	16,1
Yok	167	83,9
GGT (n=184)		
Yüksek	5	2,7
Normal	179	97,3
ALP (n=183)		
Yüksek	3	1,6
Normal	180	98,4
Amilaz (n=138)		
Yüksek	2	1,4
Normal	136	98,6
Lipaz (n=152)		
Yüksek	4	2,9
Normal	132	97,1

**Enzim yükseklikleri normal seviyelerinin üst limitinden yüksek olmasına göre belirlendi*

Çölyak hastalarında izlenen karaciğer ve pankreas enzim yüksekliklerinin hastaların yaşı ile ilişkisi değerlendirildi. AST (p=0,357), ALT (p=0,345), transaminaz (p=0,457) ve GGT (p=0,689) yüksekliği olan ve olmayan hastalarda yaş açısından anlamlı farklılık izlenmedi. ALP, amilaz ve lipaz yüksekliği az sayıda hastada izlendiği için analizlere dahil edilmedi (Tablo 12).

Tablo 12. Çölyak hastalarında enzim seviyelerindeki yüksekliklerin hastaların yaşı ile ilişkisi

	Yaş		p değeri
	Ortalama	SS	
AST			0,357
Yüksek (n=33)	38,7	11,2	
Normal (n=189)	36,8	11,0	
ALT			0,345
Yüksek (n=14)	39,8	7,8	
Normal (n=208)	36,9	11,2	
Transaminaz yüksekliği			0,457
Var (n=35)	38,4	11,0	
Yok (n=187)	36,9	11,0	
GGT			0,689
Yüksek (n=6)	39,0	9,8	
Normal (n=199)	37,1	11,1	
ALP			-
Yüksek (n=3)	28,6	15,8	
Normal (n=201)	37,5	11,0	
Amilaz			-
Yüksek (n=2)	28,0	7,0	
Normal (n=154)	36,2	10,7	
Lipaz			-
Yüksek (n=4)	35,0	8,8	
Normal (n=148)	36,5	10,8	

**Bağımsız gruplar t testi, ALP, amilaz ve lipaz enzim yükseklikleri az sayıda hastada izlendiği için analizlere dahil edilmedi*

Çölyak hastalarının cinsiyetine göre enzim yüksekliklerinin dağılımı analiz edildi. Erkeklerde AST (p=0,032), ALT (p=0,017), transaminaz (p=0,019) ve GGT (p=0,019) yüksekliği kadın çölyak hastalarından anlamlı derecede daha yüksekti. Bununla birlikte ALP (p=0,510), amilaz (p=0,662), lipaz (p=0,439) yükseklikleri açısından cinsiyetler arasında farklılık izlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Çölyak hastalarında enzim seviyelerindeki yüksekliklerin hastaların cinsiyeti ile ilişkisi

	Cinsiyet		p değeri
	Kadın	Erkek	
	N (%)	N (%)	
AST			0,032[†]
Yüksek (n=33)	21 (12,1)	12 (24,5)	
Normal (n=189)	152 (87,9)	37 (75,5)	
ALT			0,017^{††}
Yüksek (n=14)	7 (4,0)	7 (14,3)	
Normal (n=208)	166 (96)	42 (85,7)	
Transaminaz yüksekliği			0,019[†]
Var (n=35)	22 (12,7)	13 (26,5)	
Yok (n=187)	151 (87,3)	36 (73,5)	
GGT			0,019^{††}
Yüksek (n=6)	2 (1,2)	4 (9,3)	
Normal (n=199)	160 (98,8)	39 (90,7)	
ALP			0,510 ^{††}
Yüksek (n=3)	2 (1,2)	1 (2,3)	
Normal (n=201)	159 (98,8)	42 (97,7)	
Amilaz			0,662 ^{††}
Yüksek (n=2)	2 (1,6)	0	
Normal (n=154)	125 (98,4)	29 (100)	
Lipaz			0,439 ^{††}
Yüksek (n=4)	4 (3,2)	0	
Normal (n=148)	120 (96,8)	28 (100)	

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher exact test

IgA-TTG sonucuna göre çölyak hastalarının enzim yükseklikleri değerlendirildi. IgA-TTG pozitif olanlarda AST (p=0,032), transaminaz yüksekliği (p=0,035) anlamlı derecede daha sıktı. Bununla birlikte ALT (p=0,228), GGT (p=0,433), ALP (p=0,616), amilaz (p=0,681) ve lipaz (p=0,534) seviyelerindeki yükseklik IgA-TTG pozitif ve negatif olanlar arasında farklılık göstermemekteydi (Tablo 14).

Tablo 14. Çölyak hastalarında enzim seviyelerindeki yüksekliklerin hastaların IgA-TTG varlığına göre dağılımı

	IgA-TTG		p değeri
	Pozitif	Negatif	
	N (%)	N (%)	
AST			0,032[†]
Yüksek (n=33)	32 (16,9)	1 (3,2)	
Normal (n=187)	157 (83,1)	30 (96,8)	
ALT			0,228 ^{††}
Yüksek (n=14)	14 (7,4)	0	
Normal (n=206)	175 (92,6)	31 (100)	
Transaminaz yüksekliği			0,035^{††}
Var (n=35)	34 (18,0)	1 (3,2)	
Yok (n=185)	155 (82,0)	30 (96,8)	
GGT			0,433 ^{††}
Yüksek (n=5)	5 (2,9)	0	
Normal (n=198)	167 (97,1)	31 (100)	
ALP			0,616 ^{††}
Yüksek (n=3)	3 (1,7)	0	
Normal (n=199)	169 (98,3)	30 (100)	
Amilaz			0,681 ^{††}
Yüksek (n=2)	2 (1,6)	0	
Normal (n=154)	126 (98,4)	27 (100)	
Lipaz			0,534 ^{††}
Yüksek (n=4)	3 (2,4)	1 (3,8)	
Normal (n=148)	122 (97,6)	25 (96,2)	

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher exact test

IgA-EMA sonucuna göre çölyak hastalarının enzim yükseklikleri değerlendirildi. IgA-EMA pozitif olanlarda transaminaz yüksekliği (p=0,036) anlamlı derecede daha sıktı. Bununla birlikte AST (p=0,070), ALT (p=0,129), GGT (p=0,332), ALP (p=0,536), amilaz (p=0,618) ve lipaz (p=0,633) seviyelerindeki yükseklik IgA-EMA pozitif ve negatif olanlar arasında farklılık göstermemekteydi (Tablo 15).

Tablo 15. Çölyak hastalarında enzim seviyelerindeki yüksekliklerin hastaların IgA-EMA varlığına göre dağılımı

	IgA-EMA		p değeri
	Pozitif	Negatif	
	N (%)	N (%)	
AST			0,070 [†]
Yüksek (n=30)	28 (16,4)	2 (5,1)	
Normal (n=180)	1434 (83,6)	37 (94,9)	
ALT			0,129 ^{††}
Yüksek (n=12)	12 (7)	0	
Normal (n=198)	159 (93)	39 (100)	
Transaminaz yüksekliği			0,036^{††}
Var (n=32)	30 (17,5)	2 (5,1)	
Yok (n=178)	141 (82,5)	37 (94,9)	
GGT			0,332 ^{††}
Yüksek (n=5)	5 (3,2)	0	
Normal (n=189)	151 (96,8)	38 (100)	
ALP			0,536 ^{††}
Yüksek (n=3)	3 (1,9)	0	
Normal (n=190)	154 (98,1)	36 (100)	
Amilaz			0,618 ^{††}
Yüksek (n=2)	2 (1,7)	0	
Normal (n=148)	116 (98,3)	32 (100)	
Lipaz			0,633 ^{††}
Yüksek (n=4)	3 (2,6)	1 (3,1)	
Normal (n=142)	111 (97,4)	31 (96,9)	

[†]Ki-kare testi, ^{††}Fisher exact test

Histopatoloji sonucuna göre çölyak ile uyumlu olanlar ve olmayanlarda AST (p=0,590), ALT (p=0,727), transaminaz (p=0,590), GGT (p=0,853), ALP (p=0,879), amilaz (p=0,933) lipaz (p=0,898) yükseklikleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 16).

Tablo 16. Çölyak hastalarında enzim seviyelerindeki yüksekliklerin hastaların histopatoloji sonuçlarına göre dağılımı

	Histopatoloji		p değeri
	Pozitif	Negatif	
	N (%)	N (%)	
AST			0,590 [†]
Yüksek (n=25)	25 (16,6)	0	
Normal (n=132)	126 (83,4)	6 (100)	
ALT			0,727 [†]
Yüksek (n=8)	8 (5,3)	0	
Normal (n=149)	143 (94,7)	6 (100)	
Transaminaz yüksekliği			0,590 [†]
Var (n=25)	25 (16,6)	0	
Yok (n=132)	126 (83,4)	6 (100)	
GGT			0,853 [†]
Yüksek (n=4)	4 (2,9)	0	
Normal (n=141)	135 (97,1)	6 (100)	
ALP			0,879 [†]
Yüksek (n=3)	3 (2,2)	0	
Normal (n=140)	134 (97,8)	6 (100)	
Amilaz			0,933 [†]
Yüksek (n=2)	2 (1,8)	0	
Normal (n=115)	111 (98,2)	4 (100)	
Lipaz			0,898 [†]
Yüksek (n=3)	3 (2,7)	0	
Normal (n=111)	107 (97,3)	4 (100)	

[†]Fisher exact test

Sonografik görüntülemesinde hepatosteatoz olanlar ve olmayanlar arasında AST (p=0,250), ALT (p=0,637), transaminaz (p=0,568), GGT (p=0,499), ALP (p=0,842), amilaz (p=0,710) ve lipaz (p=0,727) yükseklikleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 17).

Tablo 17. Çölyak hastalarında enzim seviyelerindeki yüksekliklerin hepatosteatoz varlığına göre dağılımı

	Hepatosteatoz		p değeri
	Var	Yok	
	N (%)	N (%)	
AST			0,250 [†]
Yüksek (n=26)	24 (20)	2 (8,7)	
Normal (n=117)	96 (80)	21 (91,3)	
ALT			0,637 [†]
Yüksek (n=9)	7 (5,8)	2 (8,7)	
Normal (n=134)	113 (94,2)	21 (91,3)	
Transaminaz yüksekliği			0,568 [†]
Var (n=27)	24 (20)	3 (13)	
Yok (n=116)	96 (80)	20 (87)	
GGT			0,499 [†]
Yüksek (n=4)	3 (2,7)	1 (4,8)	
Normal (n=130)	110 (97,3)	20 (95,2)	
ALP			0,842 [†]
Yüksek (n=1)	1 (0,9)	0	
Normal (n=112)	111 (99,1)	21 (100)	
Amilaz			0,710 [†]
Yüksek (n=2)	2 (2,1)	0	
Normal (n=113)	95 (97,9)	18 (100)	
Lipaz			0,727 [†]
Yüksek (n=2)	2 (2,2)	0	
Normal (n=107)	91 (97,8)	16 (100)	

[†]Fisher exact test

Çölyak hastalarında cinsiyete göre analiz edildiğinde erkeklerde AST (p=0,001), ALT (p=0,001), GGT (p<0,001) ve ALP (p=0,031) seviyelerinin kadınlardan anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü. Ancak amilaz (p=0,759) ve lipaz (p=0,555) seviyeleri cinsiyetler arasında benzer düzeydeydi. IgA-TTG pozitif olan çölyak hastalarında AST (p=0,031), ALT (p=0,021) ve ALP (p=0,001) seviyelerinin IgA-TTG negatif olanlardan daha yüksek olduğu görüldü. GGT (p=0,492), amilaz (p=0,842) ve lipaz (p=0,522) seviyeleri IgA-TTG pozitif ve negatif olanlarda benzer seviyede idi. IgA-EMA pozitif olan çölyak hastalarında ALT (p=0,030) ve ALP (p=0,005) seviyeleri IgA-EMA negatif olanlardan anlamlı derecede daha yüksekti. Ancak AST (p=0,061), GGT (p=0,434), amilaz (p=0,330) ve lipaz (p=0,674) seviyeleri benzerdi. Histopatolojisi çölyak ile uyumlu olanların ALT (p=0,024) seviyesi

uyumlu olmayanlardan anlamlı derecede daha yüksekti. AST (p=0,336), GGT (p=0,389), ALP (p=0,928), amilaz (p=0,833) ve lipaz (p=0,336) seviyeleri benzerdi. Hepatosteatoz olanların ALT (p=0,029) ve GGT (p=0,010) seviyeleri olmayanlardan anlamlı derecede yüksekti. Ancak AST (p=0,616), GGT (p=0,939), amilaz (p=0,785) ve lipaz (p=0,738) seviyeleri benzerdi (Tablo 18).

Tablo 18. Çölyak hastalarında enzim seviyelerinin cinsiyet ve klinik parametrelere göre dağılımı

	AST	ALT	GGT	ALP	Amilaz	Lipaz
	<i>Med(min-max)</i>	<i>Med(min-max)</i>	<i>Med(min-max)</i>	<i>Med(min-max)</i>	<i>Ort ± SS</i>	<i>Med(min-max)</i>
Cinsiyet						
Kadın	19 (10-112)	18 (7-129)	12 (5-152)	63 (8-284)	64,3 ± 25,1	26,5 (4-205)
Erkek	23 (13-55)	24 (8-104)	20 (9-72)	72 (13-252)	65,9 ± 28,9	22,5 (3-76)
p değeri	0,001	0,001	<0,001	0,031	0,759	0,555
IgA-TTG						
Pozitif	21 (10-112)	19 (7-129)	13 (5-152)	68 (8-284)	64,5 ± 26,2	27 (3-205)
Negatif	18 (12-47)	17 (9-45)	12 (8-55)	54,5(10-141)	65,6 ± 24,1	24,5 (9-132)
p değeri	0,031	0,021	0,492	0,001	0,842	0,522
IgA-EMA						
Pozitif	21 (10-112)	19 (7-129)	13 (5-152)	68 (8-284)	64,1 ± 27,1	27 (3-205)
Negatif	18 (12-47)	17 (9-45)	12 (8-55)	56,5 (10-141)	69,2 ± 20,2	26 (9-132)
p değeri	0,061	0,030	0,434	0,005	0,330	0,674
Histopatoloji						
Pozitif	20 (10-112)	19 (7-129)	12 (6-84)	63 (8-284)	64,9 ± 25,2	26 (3-205)
Negatif	18 (11-28)	12 (9-24)	10 (8-27)	62,5 (40-93)	62,2 ± 14,5	21 (14-26)
p değeri	0,336	0,024	0,389	0,928	0,833	0,336
Hepatosteatoz						
Var	21 (13-45)	24 (14-97)	17 (9-68)	67 (10-93)	64,7 ± 20,0	22,5 (12-47)
Yok	20 (11-112)	18 (7-129)	12 (5-84)	64 (8-284)	62,8 ± 27,2	26 (3-205)
p değeri	0,616	0,029	0,010	0,939	0,785	0,738

*Amilaz seviyeleri Bağımsız gruplarda t testi, diğer analizlerde Mann Whitney U testi kullanıldı

Hepatosteatozu olan çölyak hastaları dışlandığında, erkek çölyak hastalarında AST (p=0,011) ve GGT (p=0,002) düzeylerinin kadınlardan daha yüksek olduğu izlendi. IgA-TTG pozitif olan hastalarda AST (p=0,025), ALT (p=0,015) ve ALP (p=0,004) seviyeleri negatif olanlardan daha yüksekti. IgA-EMA pozitif olan hastaların ALP (p=0,009) seviyeleri negatif

olanlardan daha yüksekti. Histopatolojisi çölyak ile uyumlu olan hastaların ALT ($p=0,037$) düzeyleri uyumlu olmayanlardan daha yüksekti (Tablo 19).

Tablo 19. Hepatosteatoz olmayan çölyak hastalarında enzim seviyelerinin cinsiyet ve klinik parametrelere göre dağılımı

	AST	ALT	GGT	ALP	Amilaz	Lipaz
	<i>Med(min-max)</i>	<i>Med(min-max)</i>	<i>Med(min-max)</i>	<i>Med(min-max)</i>	<i>Ort ± SS</i>	<i>Med(min-max)</i>
Cinsiyet						
Kadın	19,5 (11-112)	17 (7-129)	12 (5-84)	63 (8-284)	64,8 ± 26,3	26 (9-205)
Erkek	28 (13-55)	27,5 (8-77)	20 (9-72)	70 (13-111)	52,2 ± 30,6	21,5 (3-59)
p değeri	0,011	0,060	0,002	0,444	0,101	0,310
IgA-TTG						
Pozitif	21 (11-112)	19 (7-129)	12 (5-84)	67 (8-284)	63,4 ± 27,9	27 (3-205)
Negatif	16 (13-33)	14 (9-38)	13 (8-55)	54,5 (13-72)	60,7 ± 24,6	24 (9-77)
p değeri	0,025	0,015	0,957	0,004	0,721	0,295
IgA-EMA						
Pozitif	21 (11-112)	18 (7-129)	12 (5-84)	67 (8-284)	62,9 ± 28,7	26 (3-205)
Negatif	18 (13-35)	15 (9-38)	12,5 (8-55)	55 (13-89)	65,5 ± 20,0	28,5 (9-77)
p değeri	0,146	0,114	0,984	0,009	0,725	0,945
Histopatoloji						
Pozitif	20,5 (11-112)	19 (7-129)	12 (6-84)	62 (8-284)	63,4 ± 27,3	27 (3-205)
Negatif	15 (11-25)	12 (9-16)	10 (8-16)	62,5 (49-83)	62,2 ± 14,5	21 (14-26)
p değeri	0,099	0,037	0,341	0,984	0,932	0,288

*Amilaz seviyeleri Bağımsız gruplarda t testi, diğer analizlerde Mann Whitney U testi kullanıldı

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı glutene kalıcı intoleransla karakterize multisistemik bir hastalıktır (124,125). Enteropati esas bulgusu olmasına rağmen karaciğer gibi diğer organlar da hastalıktan etkilenmektedir. Çölyak hastalarında karaciğer patolojileri yaygın izlenmektedir. Çölyak hastalığı çölyak hepatiti olarak isimlendirilen direkt karaciğer hasarı yapabildiği gibi otoimmünite gibi diğer mekanizmalarla da karaciğer patolojilerine yol açabilir (126). Tanı koyulmamış çölyak hastalarında anormal karaciğer fonksiyon testleri (özellikle hipertransaminazemi) tek bulgu olabilir (118).

Çalışmamızda karaciğer enzimleri içerisinde AST yüksekliği %14,9, ALT yüksekliği %6,3, GGT yüksekliği %2,9 izlendi. Transaminaz yüksekliği ise hastaların %15,8'inde bulunmaktaydı. Karaciğer fonksiyon testlerini etkileyebilecek akut/kronik hepatit, kolestatik karaciğer hastalığı, siroz, karaciğer malignitesi gibi hastalıkları olan hastalıklar çalışmamıza dahil edilmemişti. Ek olarak, hepatosteatozu olan hastalar (%16,1) dışlandığında, AST yüksekliği hastaların %15,6, ALT yüksekliği %6,0, GGT yüksekliği %2,7 izlendi. Transaminaz yüksekliği ise hastaların %16,1'inde bulunmaktaydı. Bulgularımız çölyak hastalarında primer karaciğer hastalıkları dışlandığında dahi transaminaz yüksekliğinin sık izlendiğine işaret etmekteydi. Daha önce literatürde benzer sonuçlar bildirilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunda izole transaminaz yüksekliği değerlendirilmemiş, karaciğer patolojileri de olan tüm çölyak hastaları değerlendirilmiştir. Eski tarihli çalışmalarda çölyak hastalarında transaminaz yüksekliği yaklaşık %50 oranında bildirilirken (105,127,128), yeni çalışmalarda daha düşük veya benzer sonuçlar da bildirilmiştir (129).

Casella ve ark'ının (130) çalışmasında tedavi edilmemiş 245 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmada transaminaz yüksekliğinin %17,5 olduğu ifade edilmiştir. Bu oran bulgularımızla örtüşmekteydi. Çalışmamız kesitsel dizaynda olmasına rağmen, hastaların transaminaz düzeyleri tanı için istenen serolojik testler sırasında değerlendirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızdaki sonuçların da tedavi edilmemiş hastaları daha çok yansıttığı söylenebilir. Casella ve ark'ının çalışmasında bir yıllık glutensiz diyet sonrasında sadece 5 hastada transaminaz yüksekliğinin devam ettiği bildirilmiştir. Bu hastaların ise alkolik olmayan steatohepatit, HCV ve primer biliyer sirozu olduğu ifade edilmiştir. Bu nedenle tedavi altındaki hastalarda transaminaz yüksekliğinin karaciğer hastalıklarına işaret ettiği ifade edilmiştir.

Çalışmada ayrıca tedavi öncesi transaminaz yüksekliği olan hastaların hepsinde abdominal USG’de hafif veya orta şiddetli hepatosteatozu olduğu bildirilmiştir. Hepatosteatozu olan hastalar dışlandığında ise hiçbir hastada transaminaz yüksekliğinin olmaması dikkat çekmektedir. Bizim çalışmamızda ise abdominal USG yapılan 143 hastanın 23’ünde hepatosteatoz izlenmişti ve hepatosteatoz olan hastalar dışlandığında transaminaz düzeylerinin hala yüksek olduğu izlenmişti.

Castillo ve ark’ının (131) 2015 yılındaki kesitsel çalışmasında tedavi edilmemiş 463 çölyak hastası incelenmiş, yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastaların aminotransferaz seviyesi kontrol grubundan yüksek bulunduğu çalışmada, çölyak hastalarının %40,6’sında, kontrol grubunun %16,6’sında aminotransferaz seviyesinin yüksek olduğu bildirilmiştir. ALT yüksekliği ise çölyak hastalarında tanı anında %35,6, kontrol grubunda %15,3 izlenmiştir. Tedavi sonrası transaminaz verisi olan 389 çölyak hastasında, glutensiz diyet sonrasında transaminaz yüksekliğinin %40,6’dan %24,2’ye gerilediği bildirilmiştir. Hastaların glutensiz diyet uyum oranının %75,6 olduğu ifade edilmiştir. Çalışmamızdan daha yüksek oranların bildirilmesinde, Castillo ve ark’ının (131) çalışmasına karaciğer patolojileri olan hastaların da dahil edilmesi neden olmuş olabilir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %10,2’sinde karaciğer hastalığı olduğu ifade edilmiştir.

Korpiemaki ve ark’ının (129) çalışmasında tedavi edilmemiş 313, tedavi altındaki 339 çölyak hastası ve 237 sağlıklı kontrol karşılaştırılmıştır. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında AST yüksekliği %11, ALT yüksekliği %1, tedavi altındaki çölyak hastalarında AST yüksekliği %8, ALT yüksekliği %0, kontrol grubunda AST yüksekliği %9, ALT yüksekliği %0 izlenmiştir. Transaminaz yüksekliği açısından gruplar arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen, tedavi edilmemiş çölyak hastalarında AST ve ALT seviyeleri tedavi edilmiş çölyak hastalarından ve kontrol grubundan daha yüksek izlenmiştir. Çalışmada ayrıca ağır veya orta şiddetli semptomları olan çölyak hastalarında transaminaz yüksekliği %23 oranında izlenirken, hafif şiddetli semptomu olan veya semptomu olmayanların %9’unda transaminaz yüksekliği görüldüğü ifade edilmiştir. Çalışmamıza kıyasla daha düşük oranlar bildiren kesitsel dizayndaki bu çalışmada kan numunelerin bir kısmı yeni alınmışken, bir kısmı ise çalışmadan yaklaşık 10 yıl önce alınıp saklandığı belirtilmiştir. Bu nedenle sonuçlar etkilenmiş olabilir. Bir diğer neden ise incelenen hastanenin çölyak hastalığı şüphesi olanların teşhis için erken sevk edildiği bir hastane olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca Finlandiya’da son 20-30 yıl içerisinde birinci basamak sağlık hizmetlerinde çölyak hastalığı tanısının dikkate alındığı ve tanısız yaklaşımların hız kazandığı belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmamıza kıyasla daha düşük oranlar elde edilmiş

olabilir. Korpimaki ve ark'ının (129) çalışmanın ikinci kısmında prospektif bir dizaynla yeni tanı almış 130 çölyak hastasında glutensiz diyetin etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada glutensiz diyet öncesinde hastaların %10'unda serum AST seviyelerinde hafif yükselme olduğu, bir yıllık tedavi sonrasında AST seviyelerinde belirgin azalma olduğu bildirilmiştir. Çalışmanın üçüncü kısmında ise klinik açıdan remisyonda olan tedavi altındaki 25 hastaya gluten challenge uygulanmıştır. Yaklaşık 50 gün sonrasında hem AST hem de ALT seviyelerinde belirgin artış izlenmiştir. Kısa süreli gluten diyeti sonrasındaki transaminazlardaki yükselme glutenin hepatotoksik etkilerine bağlanmıştır.

Alavi Moghaddam ve ark'nın (132) çalışmasında yeni tanı almış ve karaciğer hastalığı olmayan 98 çölyak hastası değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi hastaların %8,2'sinde transaminaz yüksekliği izlenmiştir. Altı aylık glutensiz diyet sonrasında transaminaz yüksekliği olan hastaların neredeyse tamamında transaminazlar normal seviyeye gerilemiştir. Çalışmamızdan daha düşük değerler bildirilmesinde bu çalışmada transaminaz yüksekliğinin farklı tanımlanması önemli bir etken olabilir. Çok sayıda çalışmada ve bizim çalışmamızda transaminaz yüksekliği AST ve ALT enzimlerinden birinin normal seviyenin üzerinde olması şeklinde tanımlanırken (129,130,131), Moghaddam ve ark'nın (132) çalışmasında AST ve/veya ALT seviyelerinin normalin iki katından yüksek olması şeklinde tanımlanmıştır. Moghaddam ve ark'nın (132) çalışmasında bulgularımıza benzer şekilde karaciğer hastalıkları dışlanmış ve kriptojenik transaminaz yüksekliği olan hastalar incelenmiştir. Çalışmada özellikle altta yatan karaciğer patolojisi olmadığında glutensiz diyet ile kısa sürede transaminazlarda gerileme olduğu gösterilmiştir.

Bardella ve ark'ının (127) çalışmasında ise tanı anında çölyak hastalarının %42'sinde transaminaz yüksekliği olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada altı aylık çok sıkı bir tedavi sonrasında ise transaminaz yüksekliğinin %4,4'e gerilediği ifade edilmiştir. Bu çalışmada da karaciğer patolojileri olan çölyak hastaları dışlanmamıştır. Çalışmada çölyak hastalarında izole transaminaz yüksekliğinden ziyade glutensiz diyetin etkisi üzerine odaklanılmış ve sıkı bir tedavi ile transaminaz seviyesinde büyük bir azalma kaydedilmiştir.

Çalışmamızda çölyak hastalarının %16,1'inde transaminaz seviyesinin yüksek olduğu izlenmişti. Ancak eski tarihli çalışmalarda bu oranların çok daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Hagender ve ark'ının (133) 1977'deki çalışmasında %54,7, Jacobsen ve ark'ının (128) 1990 yılındaki çalışmasında %47, Bardella ve ark'ının (127) 1995 yılındaki çalışmasında ise transaminaz yüksekliği %42 ifade edilmiştir. Bu çalışmalarda özellikle alkol tüketiminin

Avrupa gibi ülkelerde daha yüksek olması, çalışmalarda karaciğer patolojilerinin dışlanmaması, çölyak hastalığı tanısının günümüze kıyasla daha yavaş olması önemli bir neden olabilir.

Tablo 20. Çölyak hastalarında bildirilen transaminaz yükseklikleri

Kaynak	Ülke	N	AST yüksekliği	ALT yüksekliği	Transaminaz yüksekliği
Castillo 2015 (131)	Kuzey Amerika	463	Tanı anında %29,5, tedavi ile %18,4	Tanı anında %35,6, tedavi ile %18,5	Tanı anında %40,6, tedavi ile %24,2
Casella 2013	İtalya	245	Tedavi öncesi %11,4	Tedavi öncesi %17,1	Tedavi öncesi %17,5, bir yıllık diyet sonrasında %12
Alavi Moghaddam 2013 (132)	İran	98	Tedavi öncesi %5,2	Tedavi öncesi %8,2	Tedavi öncesi %8,2, altı aylık sıkı diyet sonrası %1
Korpimaki 2011 (129)	Finlandiya	313 tedavi edilmemiş, 339 tedavi altında	Tedavi edilmemişlerde %11, tedavi edilmişlerde %8	Tedavi edilmemişlerde %1, tedavi edilmişlerde %0	-
Bardella 1995 (127)	İtalya	158	Tanı anında %33,5	Tanı anında %38,6	Tanı anında %42, sıkı diyet sonrasında %4,4

Ülkemizde daha önce çölyak hastalarında karaciğer enzim yükseklikleri sınırlı sayıda değerlendirilmiştir. Bengi ve ark'ının (134) 2019 yılındaki çalışmasında tedavi almamış 100 çölyak hastası değerlendirilmiştir, çalışmada hastaların %36'sında transaminaz yüksekliği

olduğu ifade edilmiştir. Çalışmada ALP yüksekliği hastaların %16'sında, GGT yüksekliği ise %1'inde izlenmiştir. Bengi ve ark'ının çalışmasında bildirilen transaminaz yüksekliği bulgularımızdan oldukça yüksekti. Ayrıca çalışmamızda ALP yüksekliği çok daha az hastada izlenmişti. Bunun muhtemel nedeni ise Bengi ve ark'ının çalışmasında ALP için daha farklı bir eşik değeri kullanılması ve daha yaşlı hastaların dahil edilmesi olabilir. Bu çalışmanın çölyak hastalarında transaminaz yüksekliği ile ilişkili ülkemizde sınırlı sayıda olgu sunumu bulunmaktadır (135). Çölyak hastalarında amilaz ve lipaz seviyelerini değerlendiren çalışmaya ise ulaşamamıştır. Bu nedenle çalışmamız ülkemizde çölyak hastalarında transaminaz ve pankreas enzim yüksekliklerini değerlendiren ilk kapsamlı çalışma konumundadır.

Çölyak hastalarında karaciğer hasarının altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır, ancak yaygın kabul görmüş hipotez ise intestinal permeabilitenin artmasına dayanmaktadır. Glutenin etkisiyle genetik olarak yatkın bireylerde oluşan intestinal permeabilite artışıyla birlikte barsaklardan toksinler, antijenler ve inflamatuvar özellikteki maddeler absorbe olmakta ve portal ven aracılığıyla dolaşıma karışarak karaciğer hasarı oluşturmaktadır. Glutensiz diyet sonrasında transaminaz yüksekliğinin ve intestinal permeabilitenin normale dönmesi bu hipotezi desteklemektedir (106). İntestinal permeabilite haricinde çok sayıda faktörün transaminaz yüksekliğine katkısı olabileceği ifade edilmiştir. Bu faktörler içerisinde uzun süreli malabsorbsiyon varlığı, ince barsakta bakteriyel aşırı çoğalma, hepatosteatoz, kronik intestinal inflamasyon ve otoimmünite yer almaktadır (132,136-138).

Çalışmamızda özellikle erkeklerde transaminaz yüksekliğinin daha fazla izlendiği, erkek çölyak hastalarında AST ve ALT seviyelerinin daha yüksek olduğu izlendi. Çölyak hastalarında transaminaz düzeylerinin cinsiyetlere göre değişimi hakkında sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Ancak çölyak hastalarında cinsiyet açısından farklılıklar izlendiği bilinmektedir. Bardella ve ark'ının (139) 2005 yılında yaptığı çalışmada erkek ve kadın çölyak hastaları karşılaştırılmıştır. Çalışmada kadınlarda tanı anında demir eksikliğinin, erkeklerde ise düşük vücut ağırlığı, dispepsi, dermatitis herpetiformis ve hipertransaminazeminin daha sık izlendiği ifade edilmiştir. Çalışmada özellikle doğurganlık yaşında olan kadın çölyak hastaların daha çok tetkik edilmesinin erkek ve kadınlar arasında farklılıklara neden olduğu bildirilmiş, erkek çölyak hastalarında tanısız performansın geliştirilmesi gerektiği ifade edilmiştir. Çölyak hastalığı haricinde de asemptomatik aminotransferaz yüksekliğinin erkeklerde kadınlardan daha sık izlendiği, özellikle hemoglobin değerlerinin ALT seviyelerindeki yükselmeye belirleyici olduğu ifade edilmiştir (140).

Çalışmamızda transaminaz yüksekliğinin IgA-TTG ve IgA-EMA pozitif olanlarda daha yüksek olduğu görüldü. Ek olarak, IgA-TTG pozitif olanlarda AST ve ALT seviyelerinin, IgA-EMA pozitif olanlarda ise ALT seviyelerinin daha yüksek olduğu izlendi. Castillo ve ark'ının (131) çalışmasında transaminaz seviyesi yüksek olanlarda IgA-TTG pozitifliğinin %45,9, transaminaz seviyesi normal olanlarda ise %35,5 olduğunu bildirmiştir. Ancak bu hastalar glutensiz diyet tedavisi altındayken değerlendirilmiştir. Çölyak hastalarında serolojik testler histolojik değişimlerle korelasyon göstermektedir. Özellikle IgA-EMA ve IgA-TTG seviyelerinin yüksek olması hastalık şiddetini yansıtmaktadır (141). Çalışmamızda transaminaz yüksekliğinin IgA-TTG ve IgA-EMA pozitif olan çölyak hastalarında daha sık izlenmesi bu nedenle çölyak hastalığı şiddeti ile ilişkili olabilir. Daha önce çölyak hastalarında hastalık şiddetiyle transaminaz seviyesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (129).

Çalışmamızda abdominal USG ile değerlendirildiğinde hastaların %16,1'inde hepatosteatoz olduğu izlenmişti. Bu hastalar dışlandıığında ise hastaların %16,1'inde transaminaz yüksekliği olduğu görüldü. Çalışmamıza bilinen hepatobiliyer patolojisi olan veya serum aminotransferaz düzeylerini etkileyebilecek hastalığı olanlar dışlanmıştır. Abdominal USG ile hepatosteatozu olanların da dışlanmasıyla birlikte izole transaminaz yüksekliği olanlar hastalar tanımlanmaya çalışıldı. Ancak literatürdeki çalışmaların çoğunda tüm çölyak hastaları birlikte değerlendirilmiş ve transaminaz yüksekliği daha yüksek bildirilmiştir (127,131). Primer karaciğer hastalığı olanlar dışlanarak transaminaz yüksekliği değerlendirilen kısıtlı sayıdaki çalışmada ise bulgularımıza benzer veya daha düşük oranlar bildirilmiştir (130,132).

Çalışmamızda karaciğer ve pankreasın morfolojik patojilerinden ziyade bu organların egzokrin fonksiyonları değerlendirilmiştir. Ancak görüntüleme yöntemlerini kullanan çalışmalar da bulunmaktadır. Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji kliniğinden çıkan bir çalışmada Başaranoğlu ve ark'ı (142) çölyak hastalarını ekoendoskopi ile değerlendirmiştir. Çalışmada 102 hastanın %3,9'unda safrakesesinde polip, %4,9'unda safra kesesi taşı, %2,9'unda hepatomegali, %4,9'unda gastrik duvarda kalınlaşma, %3,9'unda hepatic kist, %3,9'unda hemanjiyoma, %5,9'unda hepatportal sklerozis izlenmiştir. Pankreas parankimal değişimleri ise hastaların %5,9'unda izlenmiştir. Metodolojik açıdan çalışmamızdan oldukça farklı olması nedeniyle direkt bir karşılaştırma yapılmamasına rağmen, her iki çalışmada da çölyak hastalarının önemli bir kısmında karaciğer ve pankreas patolojileri olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda çölyak hastalarında izlenen transaminaz yüksekliğinin tedavi ile olan ilişkisi değerlendirilmemiştir. Hastaların bir kısmı yeni tanı almışken, bir kısmı tedavi altındaydı. Bununla birlikte hastaların tedaviye uyumları değerlendirilmemişti. Ancak hipertransaminazemi hastaların önemli bir kısmında glutensiz diyet ile geriye dönebildiği bildirilmiştir. Majumdar ve ark'ının (143) 2018 yılındaki çalışmasında çölyak hastalığı ve karaciğer hastalığı olan 25 hasta değerlendirilmiş ve glutensiz diyet sonrasında duodenal ve karaciğer biyopsileri karşılaştırılmıştır. Sadece 6 hastanın glutensiz diyet sonrası biyopsileri olmasına rağmen 6 hastanın 4'ünde histolojik olarak düzelme izlenmiştir. Castillo ve ark'ının (131) çalışmasında glutensiz diyet altındaki hastalarda aminotransferaz yüksekliğinin %24,2, yeni tanı çölyak hastalarında ise %40,6 olduğunu bildirmiştir. Yeni tanı çölyak hastaları ortalama 1,5 yıllık glutensiz diyet sonrasında transaminazların hastaların %78,6'sında normalize olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın haricinde, diğer çalışmalarda da glutensiz diyet sonrasında hastaların %75-96'sında transaminazların normal seviyeye gerilediği doğrulanmıştır (105,127,128). Karaciğer hastalığı olmayan çölyak hastalarını değerlendiren çalışmalarda ise daha belirgin sonuçlar bildirilmiştir. Alavi Moghadam ve ark'ının (132) çalışmasında altı aylık glutensiz diyet sonrasında %8,2 olan transaminaz yüksekliği %1'e gerilemiştir. Diyet ile karaciğer enzim seviyesinin gerilemesinde, hastalara diyetisyenler tarafından glutensiz diyete ek olarak, sağlıklı beslenme hakkında da bilgi verilmesi ve hastaların karaciğer sağlığı için olumsuz etkileri olan paketli gıdalardan (doymuş yağ, mısır şurubu vb.) uzaklaşması önemli bir nedendir.

Çölyak hastalarında transaminaz yüksekliğinin aksine pankeas enzimleri içerisinde amilaz ve lipaz enzim yüksekliklerinin oldukça düşük düzeyde olduğu (sırasıyla %1,4 ve %2,9) izlendi. Yüksek izlenen hastalarda ise hafif şiddetli yükselmeler mevcuttu. Daha önce özellikle tip 1 diyabetes mellitus hastalarında çölyak hastalığının daha sık izlendiği bildirilmiştir. Ancak bu durum amilaz ve lipaz gibi pankreasın egzokrin fonksiyonlarından ziyade endokrin fonksiyonlarını yansıtmaktadır (121). Pankreasın egzokrin fonksiyonları ile ilişki kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır. Proksimal ince barsağın tutulumu nedeniyle pankreasın stimulan hormonlarının salınımı veya sekresyonunun bozulması, sekretin hücreleri gibi enterik endokrin hücrelerinde azalma, malnutrisyon nedeniyle pankreas enzimlerinin sentezi için gerekli olan aminoasidlerin alınamaması nedeniyle çölyak hastalarında pankreasın egzokrin fonksiyonlarının etkilenebileceği düşünülmektedir (121). Ancak çalışmamızda pankreasın egzokrin fonksiyonlarında belirgin bir etkilenme olmadığı izlenmiştir. Pankreatik enzim seviyelerinin çölyak hastalarının belirgin bir kısmında yükseldiğini ifade eden veriler de

bulunmaktadır. Carroccio ve ark'ının (144) çalışmasında yetişkin çölyak hastalarının %29'unda, pediatrik çölyak hastalarının ise %26'sında amilaz ve/veya lipaz seviyelerinde yükselme olduğu ifade edilmiş ve pankreas hastalığı izlenmediğinde amilaz veya lipaz yüksekliklerinde çölyak hastalığının dikkate alınması gerektiği ifade edilmiştir. Glutensiz diyet sonrasında ise pankreas enzimlerinin büyük oranda normal seviyeye gerilediği ifade edilmiştir. Çalışmada pankreas enzim yüksekliğinde subklinik ootimmün pankreatik hasarın etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Vujasinovic ve ark'ının (122) 2015 yılındaki çalışmasında ise 90 çölyak hastasında MR görüntüleme ile pankreasın morfolojik özellikleri, fekal elastaz-1 ile ise pankreasın egzokrin fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışmada hastaların %4,4'ünde pankreasın egzokrin fonksiyonlarında patoloji olduğu izlenmiştir.

Çalışmamızda kemik metabolizmasını gösteren alkalen fosfataz enzim yüksekliğinin yetişkin çölyak hastalarının sadece %1,5'inde izlendiği görüldü. Düşük kemik kitlesi, osteoporoz ve sekonder hiperparatiroidizm gibi metabolik kemik hastalıkları çölyak hastaların yaygın izlenmektedir. Metabolik kemik hastalıklarının gelişimi özellikle malabsorbsiyon sekonder kalsiyum ve vitamin D absorpsiyonunun bozulmasına bağlanmıştır (145). Ancak metabolik kemik hastalıkları için ALP seviyesinden ziyade çalışmamızda değerlendirilmeyen kalsiyum, vitamin D ve paratiroidhormon daha hassas bir göstergedir (146). Zanchi ve ark'ının (146) çalışmasında çölyak hastalarında kontrol grubuna kıyasla hipokalsemi, hiperparatiroidizm ve vitamin D düşüklüğü daha sık izlenmesine rağmen, ALP seviyelerinin benzer olduğu ifade edilmiştir. Bu nedenle tedavi edilmemiş çölyak hastalarında belirgin ALP yüksekliğinin güçlü bir tanısal önemi olmadığı söylenebilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Birincisi, çalışmamız retrospektif dizaynda olduğu için bu dizaynın tüm kısıtlılıklarını içermektedir. Çölyak hastalarında aminotransferaz düzeyleri tanı anında istenen serolojik testlerle aynı zamanda çalışılmıştır. Bu nedenle çalışmamızda daha çok yeni tanı çölyak hastalarının değerlendirildiği söylenebilir. Ancak hastaların glutensiz diyet sonrasında transaminaz seviyeleri değerlendirilmemiştir. Ek olarak, hastalık şiddeti çalışmamızda dikkate alınmamıştır.

6. SONUÇ

Bilinen karaciğer hastalığı olmayan çölyak hastalarının önemli bir kısmında transaminaz seviyelerinde yükselme görülmektedir. Hepatosteatoz olan hastalar dışlandığında, tanı anında çölyak hastalarında AST yüksekliğinin %15,6, ALT yüksekliğinin %6, transaminaz yüksekliğinin ise %16,1 oranında izlendiği görüldü. GGT, ALP, amilaz ve lipaz seviyelerindeki yükselmeler ise oldukça düşük seviyede idi. Bulgularımız karaciğer patolojisi olmayan nedeni açıklanamayan transaminaz yüksekliklerinde çölyak hastalığının dikkate alınmasına işaret etmektedir. Çölyak hastalarında izlenen transaminaz yüksekliği ise her zaman primer karaciğer hastalığına işaret etmemektedir.

Çölyak hastalarında izlenen transaminaz yükseklikleri erkeklerde daha sık izlenmektedir. Ek olarak, serolojik açıdan IgA-TTG ve IgA-EMA pozitif olanlarda transaminaz yüksekliğinin daha sık olması hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmekteydi. Transaminaz yükseklikleriyle ilişkili faktörlerin bilinmesi ile çölyak hastalarında izlenen karaciğer enzim yüksekliklerine daha başarılı bir tanısal yaklaşım geliştirilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142.
2. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:194.
3. Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, et al. Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and nutrition examination surveys from 1988 to 2012. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:455–461.
4. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med.* 2010;123:691–693.
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, hepatology, and nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136–160.
6. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinoicola F, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(2):27-38.
7. Rubio-Tapia A, Murray JA. Liver involvement in celiac disease. *Minerva Med.* 2008;99(6):595-604.
8. Freeman HJ. Celiac-associated pancreatic disease. *Ann Gastroenterol.* 2016;29(3):241-242.
9. Lebowhl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet.* 2018;391(10115):70-81.
10. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel gastroenteroloji.* 2011; 15(1): 58-72 .
11. Choung RS, Larson SA, Khaleghi S, et al. Prevalence and morbidity of undiagnosed celiac disease from a community-based study. *Gastroenterology* 2017; 152: 830–39.

12. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(49):835-846.
13. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al, for the Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587–95.
14. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010; 42: 530–38.
15. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1217–25.
16. Ceylan N, Demiroren K. The prevalence of celiac disease in healthy school children in Van City, east of Turkey: a screening study using a rapid test. *Medical Science and Discovery.* 2019; 3(3): 130-133.
17. Sezgin O, Saritaş B, Aydın İ et al. Celiac disease prevalence in Turkey: a population based cross-sectional study. *Acta Medica Mediterranea.* 2016, 32: 463.
18. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, et al. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
19. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardaş F, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689-91.
20. Gursoy S, Guven K, Simsek T, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 508-11.
21. Tatar G, Elsurer R, Simsek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1479-84.
22. Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, et al. Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevalansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Kuşadası. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (Suppl): 18.
23. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275–79.

24. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 150–62.
25. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801.
26. Taylor TB, Schmidt LA, Meyer LJ, Zone JJ. Transglutaminase 3 present in the IgA aggregates in dermatitis herpetiformis skin is enzymatically active and binds soluble fibrinogen. *J Invest Dermatol* 2015; 135: 623–25.
27. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology* 2013; 80: 1740–45.
28. Abadie V, Jabri B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev* 2014; 260: 221–34.
29. Kuja-Halkola R, Lebwohl B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PK, Ludvigsson JF. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut* 2016; 65: 1793–98.
30. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003; 64: 469–77.
31. Liu E, Dong F, Barón AE, et al. High incidence of celiac disease in a long-term study of adolescents with susceptibility genotypes. *Gastroenterology* 2017; 152: 1329–36.
32. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al, for the SIGENP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) Working Group on Weaning and CD Risk. . Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *N Engl J Med* 2014; 371: 1295–303 : yazarı bilinmiyor.
33. Liu E, Lee HS, Aronsson CA, et al, for the TEDDY Study Group. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *N Engl J Med* 2014; 371: 42–49.
34. Andrén Aronsson C, Lee HS, Koletzko S, et al, for the TEDDY Study Group. Effects of gluten intake on risk of celiac disease: a case-control study on a Swedish birth cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 403–09.

35. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 507–13.
36. Pinto-Sánchez MI, Verdu EF, Liu E, et al. Gluten introduction to infant feeding and risk of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2016; 168: 132–43.
37. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D, for the Guideline Development Group. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2015; 351: h4513.
38. Gray AM, Papanicolas IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 105.
39. Taavela J, Kurppa K, Collin P, et al. Degree of damage to the small bowel and serum antibody titers correlate with clinical presentation of patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:166.
40. Jamma S, Rubio-Tapia A, Kelly CP, et al. Celiac crisis is a rare but serious complication of celiac disease in adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:587.
41. Zanini B, Caselani F, Magni A, et al. Celiac disease with mild enteropathy is not mild disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:253.
42. Schuppan D, Dieterich W. Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of celiac disease in adults. Uptodate. Access Date. 02.03.2012. . URL: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-adults> : yazarı bilinmiyor.
43. Salmi TT. Dermatitis herpetiformis. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(7):728-731.
44. Pastore L, Lo Muzio L, Serpico R. Atrophic glossitis leading to the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 356:2547.
45. Kempainen T, Kröger H, Janatuinen E, et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. *Bone* 1999; 24:249.
46. Mora S, Weber G, Barera G, et al. Effect of gluten-free diet on bone mineral content in growing patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1993; 57:224.

47. West J, Logan RF, Card TR, et al. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125:429.
48. Lubrano E, Ciacci C, Ames PR, et al. The arthritis of coeliac disease: prevalence and pattern in 200 adult patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35:1314.
49. Murray JA, McLachlan S, Adams PC, et al. Association between celiac disease and iron deficiency in Caucasians, but not non-Caucasians. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11:808.
50. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikowicz R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2099.
51. Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003; 60:1581.
52. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekbom A, Montgomery SM. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:1317.
53. Collin P, Mäki M, Keyriläinen O, et al. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:367.
54. Schuppan D, Hahn EG. Celiac disease and its link to type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 1:597.
55. Nachman F, Vázquez H, González A, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:214.
56. Thompson JS, Lebwohl B, Reilly NR, et al. Increased incidence of eosinophilic esophagitis in children and adults with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:e6.
57. Verzeqnessi F, Bua J, De Angelis P, et al. Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is it just a casual association? *Gut* 2007; 56:1029.
58. Glas J, Stallhofer J, Ripke S, et al. Novel genetic risk markers for ulcerative colitis in the IL2/IL21 region are in epistasis with IL23R and suggest a common genetic background for ulcerative colitis and celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1737.
59. Green PH, Yang J, Cheng J, et al. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:1210.

60. Kelly CP. Diagnosis of celiac disease in adults. UptoDate. Access date: 02.03.2021. <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-celiac-disease-in-adults>.
61. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, for the American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656–76.
62. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al, for the BSG Coeliac Disease Guidelines Development Group, British Society of Gastroenterology. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210–28. : yazarı bilinmiyor.
63. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520–24.
64. Hoerter NA, Shannahan SE, Suarez J, et al. Diagnostic yield of isolated deamidated gliadin peptide antibody elevation for celiac disease. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1272–76.
65. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, et al, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 229–41 : yazarı bilinmiyor.
66. Villanacci V, Magazzù G, Pellegrino S et al. Comparison of the Marsh-Oberhuber classification with a new grading system in identifying patients with latent celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2010;56(4):371-5.
67. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:1185.
68. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508–14.
69. Mooney PD, Kurien M, Evans KE, et al. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1125–34.
70. Stoven SA, Choung RS, Rubio-Tapia A, et al. Analysis of biopsies from duodenal bulbs of all endoscopy patients increases detection of abnormalities but has a minimal effect on diagnosis of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1582–88.

71. Lebowhl B, Kapel RC, Neugut AI, Green PH, Genta RM. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 103–09.
72. Lebowhl B, Bhagat G, Markoff S, et al. Prior endoscopy in patients with newly diagnosed celiac disease: a missed opportunity? *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1293–98.
73. Volta U, Caio G, Boschetti E, et al. Seronegative celiac disease: shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 1018–22.
74. Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003; 115:191.
75. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123:1428.
76. Elfström P, Granath F, Ye W, Ludvigsson JF. Low risk of gastrointestinal cancer among patients with celiac disease, inflammation, or latent celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:30.
77. Elfström P, Granath F, Ekström Smedby K, et al. Risk of lymphoproliferative malignancy in relation to small intestinal histopathology among patients with celiac disease. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:436.
78. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, et al. The long-term risk of malignancy following a diagnosis of coeliac disease or dermatitis herpetiformis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:730.
79. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009; 302:1171.
80. Hassan K, A-Kader H. Celiac disease: the search for adjunctive or alternative therapies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;8:313–321.
81. Makharia GK. Current and emerging therapy for celiac disease. *Front Med (Lausanne)* 2014;1:6.
82. Plugis NM, Khosla C. Therapeutic approaches for celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29:503–521.

83. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol*. 2011;30:219–231.
84. Ludvigsson JF, Green PH. Clinical management of coeliac disease. *J Intern Med*. 2011;269:560–571.
85. Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson AB. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2011;17:2259–2272.
86. Rodrigo-Sáez L, Fuentes-Álvarez D, Pérez-Martínez I, Alvarez-Mieres N, Niño-García P, de-Francisco-García R, Riestra-Menéndez S, Bousoño-García C, Alonso-Arias R, López-Vázquez A. . Differences between pediatric and adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011;103:238–244 : yazarı bilinmiyor.
87. Malamut G, Cellier C. Is refractory celiac disease more severe in old Europe? *Am J Gastroenterol*. 2011;106:929–932.
88. Dray X, Joly F, Lavergne-Slove A, Treton X, Bouhnik Y, Messing B. A severe but reversible refractory sprue. *Gut*. 2006;55:1210–1211.
89. Fasano A, Araya M, Bhatnagar S, Cameron D, Catassi C, Dirks M, Mearin ML, Ortigosa L, Phillips A. Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition consensus report on celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;47:214–219 : yazarı bilinmiyor.
90. Siegel M, Garber ME, Spencer AG, Botwick W, Kumar P, Williams RN, Kozuka K, Shreenivas R, Pratha V, Adelman DC. Safety, tolerability, and activity of ALV003: results from two phase I single, escalating-dose clinical trials. *Dig Dis Sci*. 2012;57:440–450.
91. Mitea C, Havenaar R, Drijfhout JW, Edens L, Dekking L, Koning F. Efficient degradation of gluten by a prolyl endoprotease in a gastrointestinal model: implications for coeliac disease. *Gut*. 2008;57:25–32.
92. Sollid LM, Khosla C. Novel therapies for coeliac disease. *J Intern Med*. 2011;269:604–613.
93. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009;137:1912–1933.

94. Utech M, Ivanov AI, Samarin SN, Bruewer M, Turner JR, Mrsny RJ, Parkos CA, Nusrat A. Mechanism of IFN-gamma-induced endocytosis of tight junction proteins: myosin II-dependent vacuolarization of the apical plasma membrane. *Mol Biol Cell*. 2005;16:5040–5052.
95. McKerracher L, Higuchi H. Targeting Rho to stimulate repair after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2006;23:309–317.
96. González-Mariscal L, Lechuga S, Garay E. Role of tight junctions in cell proliferation and cancer. *Prog Histochem Cytochem*. 2007;42:1–57.
97. Bargetzi MJ, Schönenberger A, Tichelli A, Fried R, Cathomas G, Signer E, Speck B, Gratwohl A. Celiac disease transmitted by allogeneic non-T cell-depleted bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20:607–609.
98. Rashtak S, Murray JA. Review article: coeliac disease, new approaches to therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:768–781.
99. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, Campbell S, Dahele A, Priest M, Jackson R, Ghosh S. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology*. 2002;122:800–805.
100. Costantino G, della Torre A, Lo Presti MA, Caruso R, Mazzon E, Fries W. Treatment of life-threatening type I refractory coeliac disease with long-term infliximab. *Dig Liver Dis*. 2008;40:74–77.
101. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29:654.
102. Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminaemia. *Lancet* 1998; 352:26.
103. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:33.
104. Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology*. 2008;135:194–204.

105. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:283–8.
106. Pelaez-Luna M, Schmulson M, Robles-Diaz G. Intestinal involvement is not sufficient to explain hypertransaminasemia in celiac disease? *Med Hypotheses.* 2005;65:937–41.
107. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Farkkila M, Maki M, Vehmanen P, Partanen J, Hockerstedt K. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology.* 2002;122:881–8.
108. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2006;131:1981–2002.
109. Dickey W, McMillan SA, Collins JS, Watson RG, McLoughlin JC, Love AH. Liver abnormalities associated with celiac sprue. How common are they, what is their significance, and what do we do about them? *J Clin Gastroenterol.* 1995;20:290–2.
110. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizzaro N, Tampona M, Liguori M, Pradella M, Tonutti E, Tozzoli R. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal.* 2005;19:6–10.
111. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998; 42:120.
112. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:328.
113. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, et al. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:63.
114. Adinolfi LE, Durante Mangoni E, Andreana A. Interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C may activate celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:607–8.
115. Park SD, Markowitz J, Pettei M, Weinstein T, Sison CP, Swiss SR, Levine J. Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:431–5.

116. Nemes E, Lefler E, Szegedi L, et al. Gluten intake interferes with the humoral immune response to recombinant hepatitis B vaccine in patients with celiac disease. *Pediatrics*. 2008;121:1570–6.
117. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, Peracchi M, Fare M, Fracanzani AL, Fargion S. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2004;36:333–6.
118. Rubio-Tapia A, Murray JA. The Liver and Celiac Disease. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):167-176.
119. Rubio-Tapia A, Abdulkarim AS, Wiesner RH, Moore SB, Krause PK, Murray JA. Celiac disease autoantibodies in severe autoimmune liver disease and the effect of liver transplantation. *Liver Int*. 2008;28:467–76.
120. Dalekos GN, Bogdanos DP, Neuberger J. Celiac disease-related autoantibodies in end-stage autoimmune liver diseases: what is the message? *Liver Int*. 2008;28:426–8.
121. Freeman HJ. Pancreatic endocrine and exocrine changes in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(47):6344-6346.
122. Vujasinovic M, Tepes B, Volfand J, Rudolf S. Exocrine pancreatic insufficiency, MRI of the pancreas and serum functional markers in patients with celiac disease. *Postgrad Med J*. 2015;91:497–500.
123. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1136-1142.
124. Catassi C The world map of celiac disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2005;35(1):37–55.
125. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731–1743.
126. Sood A, Khurana MS, Mahajan R, et al. Prevalence and clinical significance of IgA anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(2):446–450.
127. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995;22:833–836.

128. Jacobsen MB , Fausa O , Elgjo K et al. Hepatic lesions in adult coeliac disease . Scand J Gastroenterol 1990;25:656 – 62.
129. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. Am J Gastroenterol. 2011;106(9):1689-96.
130. Casella G, Antonelli E, Di Bella C, Villanacci V, Fanini L, Baldini V, Bassotti G. Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with coeliac disease. Liver Int. 2013;33(7):1128-31.
131. Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, et al. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. Am J Gastroenterol. 2015;110(8):1216-22.
132. Alavi Moghaddam M, Rostami Nejad M, Shalmani HM, et al. The effects of gluten-free diet on hypertransaminasemia in patients with celiac disease. Int J Prev Med. 2013;4(6):700-704.
133. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Nordén A, Sjölund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. Lancet. 1977;2(8032):270-2.
134. Bengi G, Duran Y. Analysis of liver function tests in patients newly diagnosed with celiac disease. Gastroenterology. 2015; 18:95-100.
135. Kuloğlu Z , Kırsaçlıoğlu C , Kansu A , Ensari A , Girgin N . Açıklanamayan Transaminaz Yüksekliği ve Atipik Çölyak Hastalığı: Olgu Sunumu. Türkiye Çocuk Hast Derg. 2008; 2(2): 33-38.
136. Volta U. Pathogenesis and clinical significance of liver injury in celiac disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2009;36:62–70.
137. Freeman HJ. Hepatobiliary and pancreatic disorders in celiac disease. World J Gastroenterol. 2006;12:1503–8.
138. Altunta° B, Kansu A, Girgin N. Hepatic damage in gluten sensitive enteropathy. Acta Paediatr Jpn. 1998;40:597–9.
139. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, Trovato C, Cesana BM, Quatrini M, Prampolini L. Gluten intolerance: gender- and age-related differences in symptoms. Scand J Gastroenterol. 2005;40(1):15-9.

140. Chen SC, Yeh JJ, Chang MH, Liao YK, Hsiao LC, Neoh CA, Tok TS, Wang JD. Gender difference of alanine aminotransferase elevation may be associated with higher hemoglobin levels among male adolescents. *PLoS One*. 2010;5(10):e13269.
141. Tărmure S, Cristea A, Sămpelean D, Negrean V, Alexescu T. Serological and histological correlations in celiac disease. *Rom J Intern Med*. 2007;45(3):263-8.
142. Başaranoğlu M, Yüksel M, Kaplan M, Demirbağ AE. Prevalence of pancreas parancymal changes by echoendoscopy in patients with coeliac disease. *Pancreatology*. 2015; 15;1-141.
143. Majumdar K, Sakhuja P, Puri AS, Gaur K, Haider A, Gondal R. Coeliac disease and the liver: spectrum of liver histology, serology and treatment response at a tertiary referral centre. *J Clin Pathol*. 2018;71(5):412-419.
144. Carroccio A, Di Prima L, Scalici C, Soresi M, Cefalù AB, Noto D, Averna MR, Montalto G, Iacono G. Unexplained elevated serum pancreatic enzymes: a reason to suspect celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(4):455-9.
145. Xing Y, Morgan SL. Celiac disease and metabolic bone disease. *J Clin Densitom*. 2013;16(4):439-44.
146. Zanchi C, Di Leo G, Ronfani L, Martelossi S, Not T, Ventura A. Bone metabolism in celiac disease. *J Pediatr*. 2008;153(2):262-5.