T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇÖLYAK HASTALIĞINDA KARACİĞER FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. İlker Karaduman

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇÖLYAK HASTALIĞINDA KARACİĞER FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ

Dr. İlker Karaduman

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kadir Kayataş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinde emeği geçen herkese, öncelikle de hem tez danışmanım hem de sorumlumuz olan Prof. Dr. Kadir Kayataş hocama teşekkür ediyorum. Bu süreçte başta kendisi ve birlikte çalıştığım herkese teşekkür ederim. Asistanlık uzun ve zor bir süreç çevremizde bize yardım eden herkes sayesinde çalışabiliyoruz ve faydalı işler yapabiliyoruz. Bu süreçte katkısı olan ve emeği geçen herkese teşekkür ederim. Bütün hocalarım ve benimle birlikte çalışan herkes; iyi ki varsınız.

Tıpta uzmanlık sürecinden beni destekleyen aile ve arkadaşlarıma teşekkür ediyorum. Uykusuz çalışılan gecelerde, hastalıkta sağlıkta, iyi günde ve kötü günde bunların hepsinde bana yardımcı ve destek olan yegâne insan eşim Ezgi Serin Karaduman'a ayrıca teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR..... i
SİMGELER VE KISALTMALAR..... iii
TABLO LİSTESİ..... v
ŞEKİL LİSTESİ..... vi
ÖZET..... vii
ABSTRACT..... ix
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER..... 3
GEREÇ VE YÖNTEM 11
BULGULAR..... 13
TARTIŞMA 25
SONUÇLAR 30
KAYNAKLAR..... 31
EKLER 38
ÖZGEÇMİŞ 43

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP: Alcalene Phosphatase

ALT: Alanin Transaminaz

AMA: Anti Mitokondriyal Antikor

ANA: Anti Nötrofilik Antikor

ANTI-LKM: Anti liver kidney mikrozomal antikor

AST: Aspartat transaminaz

CD: Cluster of Differentiation

GGT: Gamma Glutamil Transpeptidaz

GİS: Gastrointestinal sistem

HGB: Hemoglobin

IL: İnterlökin

IgA: İmmünglobülin A

IgG: İmmünglobülin G

IgM: İmmünglobülin M

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

MD2: Myeloid Differentiation Factor 2

MYD88: Myeloid Differentiation Primary Response 88

NAFLD: Non alcoholic fatty liver disease

PLT: Platelet

TNF-α: Tumor Necrosis Factor α

TSH: Tiroid stimülan hormon

USG: Ultrasonografi

WBC: White Blood Cells

TABLOLAR

Tablo 1: Çalışma popülasyonunun laboratuvar verileri ve karşılaştırmalı analizi

Tablo 2: Serolojik marker düzeyleri ve transaminaz yüksekliği ile ilişkisi

Tablo 3: Hastaların klinik bulguları ve transaminaz ile korelasyonu

ŞEKİLLER

Şekil 1: Çölyak Hastalığında da görülen intestinal hasar mekanizmaları **……** 5

Şekil 2: Marsh kategorilerine göre ince bağırsak mukozası **……..** 9

Şekil 3: Hastaların demografik dağılımları **……** 13

Şekil 4: Cinsiyete göre transaminaz yüksekliği görülme sayısı **……..** 14

Şekil 5: Yaşa göre transaminaz yüksekliği görülme sayısı dağılımı **……...…** 14

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalığı enteropatinin ön planda olduğu fakat karaciğer tutulumu da görülebilen bir hastalıktır. Sıklıkla hafif düzeyde transaminaz yüksekliği mevcuttur. Bu çalışmamızda bunun görülme sıklığını belirlemek ve diğer markerlar ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 01.01.2010 -01.06.2020 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran, çölyak hastalığı tanılı, hastaların ilgili anamnez, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar karaciğer fonksiyon testleri (ALT ve AST) düzeylerine göre sınıflandırılıp demir, folat, vitamin B12, HGB, WBC, PLT, ALP, GGT, total bilirubin, direk bilirubin, amilaz, lipaz, albümin, INR değerleri ile çölyak hastalığı şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmada hastaların yaşı cinsiyeti komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, vital bulguları, fizik muayene bulguları, laboratuvar parametreleri, sonuçları toplanıp verilerin istatiksel analizi yapıldı.

Bulgular: Çalışma yaşları 18 ile 78 arasında değişmekte olan, 45'i (%26.2) erkek ve 127'si (%73.8) kadın olmak üzere toplam 172 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları ortalaması 37.37±12.51'dir. Çalışma transaminaz yüksekliği 90'ı (%52.6) Grup 1 (transaminaz yüksekliği yok), 19'u (%11.1) Grup 2 (ilk başvuruda transaminaz yüksekliği görülmeyen fakat takiplerde ortaya çıkan) ve 62'si (%36.3) Grup 3 (ilk başvuruda transaminaz yüksekliği görülen) olmak üzere üç grup altında incelenmiştir. transaminaz yüksekliği görülen ve görülmeyen hastalar arasında folat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.032$; $p<0.05$). Transaminaz yüksekliği görülen hastaların folat değerleri, transaminaz yüksekliği görülmeyen hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p_1:0.049$; $p_2:0.024$; $p<0.05$). Grup 2 ve Grup 3 arasında folat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ayrıca transaminaz yüksekliğiyle başvuran hastaların bakılan 5 farklı otoimmün markerın da yüksekliği görülme sıklığı anlamlı olarak farklı bulunmuştur

Sonuç: Çalışmamızda hastaların %47.4'ünde transaminaz yüksekliği saptanmıştır. Transaminaz yüksekliği olan hastaların folat değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çölyak hastalığı serolojik marker düzeylerinde yükseklik görülme sıklığı transaminaz yüksekliği olan hastalarda daha fazladır.

Anahtar kelimeler: Çölyak Hastalığı, Folat, Karaciğer, Karaciğer Fonksiyon Testleri, Serolojik Testler

ABSTRACT

Aim: Celiac disease is a primarily a disease with enteropathy bu it also has liver involvement as well. Often there is a mild increase in transaminase levels. Our aim in this study is to find out how often liver involvement occurs and how i this in relation with other markers.

Materials (patients) and Methods: Anemnesis, clinical and laboratory data of the patients who applied to SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi between the dates 01.01.2010 -01.06.2020 have been evaluated retrospectively. Patient were classified according to their liver funciton test results and then we looked for corelation with Iron, Folate, B12, HGB, WBC, PLT, ALP, GGT, Total bilirubin, Direct bilirubin, Amylase, Lipase, Albumin, INR levels to determine a relation with Celiac Disease severity. We collected data of patients age, sex, drugs used, vitals, physical examination findings and laboratory values and did a statistical analysis.

Results: This study was made with 172 patients with ages between 18 and 72. 45 (26.2%) of them were male and 127 (73.8%) of them were female. Their mean age was 37.37±12.51. Patients were evaluted within 3 groups by liver function tests (ALT and AST). Groups were identified as; 90 (52.6%) patients with normal liver enzyme levels (Group 1), 19 (11.1%) patients with normal liver enyzme levels at first visit but elevated leves in the following visits (Group 2) and 62 (36.3%) patients with elevated liver enzymes at the first visit (Group 3). Folate levels were different between the liver function tests (LFT) groups with a statistical significance (p:0.032; $p<0.05$). Patients with elevated LFT had lower folate levels compared to normal LFT patients with a statistical significance (p_1:0.049; p_2:0.024; $p<0.05$). There was no statistically significant differance between Group 2 and Group 3 ($p>0.05$). Each of the 5 different serological markers of Celiac Disease were also different and statistically significant between normal and elevated LFT groups.

Conclusion: 47.4% of our patients had elevated LFT. LFT elevated patiebts had lower folate levels. Elevated levels of serological markers of The Celiac disease were more with the elevated LFT groups

Keywords: Celiac Disease, Folate, Liver, Liver Function Tests, Serologic Tests

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak hastalığı net olarak tanımlanmamış çevresel etkenler sonucunda insanların %0.7'sinde görülür. Genetik yatkınlığı olan kişilerde ortaya çıkar. Çölyak hastalığı; genetik olarak duyarlı olan bireylerde glüten sindirimi sonucu tetiklenen immün cevap sonrası oluşur. Yüksek riskli grupların taranması sonucunda klinik tarama testleri ile asemptomatikten malabsorpsiyona kadar değişen skalada hastalar tespit edilir (1).

Çölyak hastalığı; gastrointestinal semptomlar, gastrointestinal olmayan semptomlarla veya asemptomatik olarak ortaya çıkabilir. İshal, kilo kaybı, karın ağrısı, steatore ve şişkinlik gibi gastrointestinal semptomlar; KCFT (Karaciğer fonksiyon testleri) yüksekliği, cilt hastalıkları, kemik hastalığı, demir eksikliği anemisi, vitamin B12 eksikliği anemisi gibi gastrointestinal olmayan belirtilerle veya asemptomatik olarak tespit edilebilir. Çölyak hastalığı genellikle çölyak spesifik antikorların serolojik olarak bakılmasıyla tespit edilir. Duodenumda villöz atrofi gösterilmesi veya güncel rehber önerilerine göre seroloji pozitifliği ve semptomatik kriterlerin birebir karşılanması ile de tanı konabilir. Tanı konduktan sonra tedavide hasta eğitimi, diyet ve hastanın motivasyonu tedavi ve sonraki süreçte önemli rol oynamaktadır.

Çölyak hastalığında ekstraintestinal belirtiler oldukça önemlidir. %40'a varan oranlarda mikrositer aneminin eşlik ettiği demir eksikliği görülmüştür. Ayrıca B12 vitamini eksikliği ve kemik mineral dansitesini etkileyen osteopeni ve osteoporoza dahi sebep olabilen vitamin D3 ve kalsiyum eksikliği görülmüştür. Dolayısıyla tanı sonrasında bunların da takibi gerekmektedir (2).

Ayrıca çölyak hastalığında karaciğer tutulumu da görülür. Hafif düzeyde transaminaz yüksekliği ve AST/ALT<1 şeklinde görülmesi tipiktir. Transaminazlarda üst sınırın 5 katına kadar yükseklik tespit edilebilir. Bir diğer karaciğer tutulumu da steatozis şeklinde olur. Metabolik sendrom olmadığı halde görülen hepatik steatoz çölyak hastalığı taraması için geçerli

bir sebep olabilir. Artmış intestinal geçirgenlik sonucu olarak portal sistemde artmış miktarda lipopolisakkarit, bakteriyel antijenler ve sitokinler görülmesi, ayrıca karaciğerde doku transglutaminazlarının deaktivasyonu buna sebep olabilecek faktörler arasında düşünülmektedir (3).

Çölyak hastalığı olan hastalar düzenli aralıklarla izlenmelidir. İzlemlerde gastroenteroloji veya çölyak alanında yetkin bir doktor ve diyetisyen takibi bulunmalıdır. Yeni semptom gelişimi ve tedaviye alınan cevap durumu yakın takip edilmelidir. Anamnez alınırken bulaşlar da göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmalıdır. Glutensiz diyet serolojik markerler ve transaminaz düzeylerinde düşüşe neden olur. 6 ay ile 12 ay arası bir sürede normal laboratuvar değerlerine ulaşılması beklenir. %7 ile %30 arası hastada bu değerlere ulaşılamaz ve yavaş cevap veren grupta nitelenirler. İlk bir yılda en az 3 ayda bir diyet değerlendirmesi ve seroloji ve anormal laboratuvar testlerinin tekrarı önerilir. Bir yılın sonunda kontrol endoskopi önerilebilir fakat bu konuda fikir birliği yoktur, hasta bazında karar verilmelidir. 40 yaş üstü ve ilk tanı sırasında ileri düzeyde mukozal hasarı bulunan hastalarda 1-2 yıl takip sonrasında kontrol endoskopi ve biyopsi değerlendirmesi düşünülebilir (4).

Çalışmamızda çölyak hastalarında transaminaz yüksekliği görülme oranları ve bunun diğer klinik ve laboratuvar parametreleri ve serolojik markerlar ile ilişkisi araştırıldı. Amacımız çölyak hastalığının ekstraintestinal ve özellikle karaciğer üzerindeki etkilerini incelemek ve bunun hastalığın seyri ve genel tabloyla ilişkisini araştırmak olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı, toplumda görülme sıklığı giderek artan otoimmün bir hastalıktır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten içeren besinlere karşı gelişen aşırı hassasiyet nedeniyle hastalığın bulguları ortaya çıkar (5).

2.1.1. Tarihçe

Çölyak hastalığı ilk kez Antik Yunan'da Kapadokyalı Aretaeus tarafından tanımlanmıştır. Yunanca'da kolliakos kelimesi yaklaşık olarak "abdominal" şeklinde tercüme edilebilir ve bu terimin kaynağı olan kelimedir. Çölyak hastalığının modern tanımı Samuel Gee tarafından ilk kez 1888 yılında yapılmıştır (6,7).

Bir süre boyunca hastalığa sebep olan esas etmen bulunamasa da çeşitli şeyler denendi. 40'lı yıllara kadar karbonhidrattan şüphe duyulsa da net bir bağlantı bulunamadı. Bu tarihe kadar sadece muz ile beslenme (8), sadece et ile beslenme gibi çeşitli diyetler denendi. Hollandalı pediatrist Willem Karel Dicketez 1944 yılında Hollanda'daki kıtlık sırasında hastalarında iyileşme görüldüğünü gözlemlemiştir. Kıtlık bittikten sonra ise hastaları eski durumlarına geri dönmüşlerdir. Bunun gözlemlenmesi üzerine ilk kez buğday, çavdar ve yulafların diyetten çıkartılmasının faydasına dikkat çekmiştir. 1954'te İngiliz doktor John W Paulley tarafından ameliyat sırasında alınan spesimenlerin incelenmesi sonucunda villöz atrofinin tanımı yapılmıştır (9). Sonrasında ise endoskopik biyopsi ile tanı koyulması, genetik analizler gibi gelişmelere yol açılmıştır

2.1.2. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığının görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Öncelikle İsveç ve Finlandiya'da yaklaşık %1 oranında prevelans saptanmış (10) ve sonrasında başka ülkelerde de yüksek prevelanslar gençlerde de yaşlılarda da görülmüştür. Asya'da %1,6 oranında seropozitiflik ve %0,5 oranında biyopsi ile pozitiflik gösterilmiş olup bunların yüksek oranlar olduğu söylenebilir(11). Sahra altı Afrika bölgesi popülasyonu ve Afro-Amerikan popülasyon ise prevelansın düşük görüldüğü

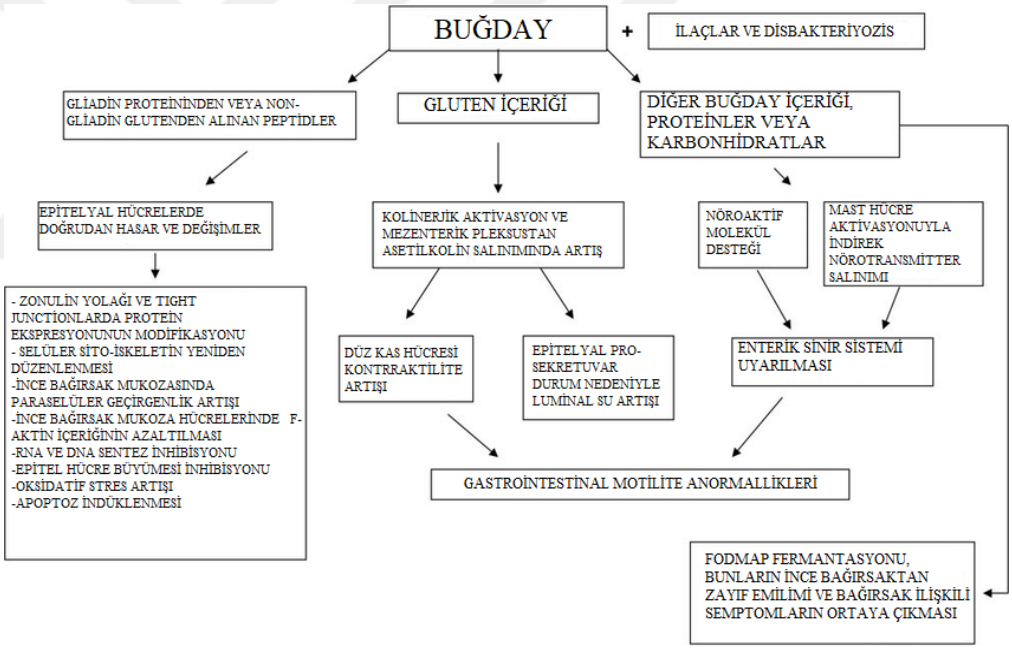
popülasyonlardandır (12,13). Ülkemizde Çölyak hastalığı görülme sıklığı %1 ile %0.3 arasında değişmekte olup Türkiye'de 250 bin ile 750 bin arasında Çölyak hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ancak %10'nuna tanı konulduğu dikkate alındığında 25 bin ile 75 bin arasında tanı almış hasta beklenmektedir. Toplumda tanı almamış hastalar buz dağının görünmeyen kısmıdır. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri'nden elde edilen verilere göre 2019 yılı mayıs ayı itibari ile ülkemizdeki Çölyak hasta sayısı 68123'dür (14).

2.1.3. Patogenez

Çölyak hastalığı hem ana genetik faktörlerin (human leukocyte antigen (HLA)-DQ2 ve HLA-DQ8), hem rol alan oto antijenlerin (tissue transglutaminase (tTG)), hem de tetikleyen çevresel faktörlerin (gluten) açıkça tanımlanmış olması dolayısıyla oldukça özel bir hastalıktır (2).

Her otoimmün hastalıkta olduğu gibi çölyak hastalığında da güçlü bir genetik etki vardır. Bu ailesel rekkürrens oranının %10-%15 olması ve monozigotik ikizlerde birlikte görülme oranının %75-%80 olmasından da anlaşılabilen bir durumdur (15). Diğer otoimmün hastalıklarla benzeştiği önemli bir diğer nokta da HLA klas II heterodimerlerinin, özellikle de DQ2 ve DQ8'in bu hastalıkta önemli bir rol alıyor olmasıdır. HLA-DQ2/HLA-DQ8 toplumun yaklaşık 3'te birinde görüldüğü ve bunların da yaklaşık %3'ünün çölyak hastalığı geliştirdiği (16) düşünülecek olursa bu hastalıkla ilişkili birçok başka genin daha tespit edilmiş olmasına şaşırmamak gerekir.

İnsanların bundan yaklaşık 10000 yıl öncesine kadar avcı-toplayıcı yaşam tarzında olduğunu düşünürsek, yerleşik hayatın ve tarıma dayalı beslenmenin insan için nispeten yeni bir şey olduğunu söyleyebiliriz. Buna ek olarak gluten sık miktarda ve kronik olarak tüketilen önemli bir sindirime dirençli proteindir ve yapısında birtakım sindirilemeyen immünojenik peptidler bulundurur. Glutenin en önemli yapıtaşlarından biri olan gliadinin bağırsak enzimleri tarafından tam sindirimi mümkün değildir ve sindirimi sonrasında artmış bağırsak geçirgenliği ve adaptif immün cevap gibi gastroenterit durumunda görülebilecek etkiler oluşturur (17)



Şekil 1: Çölyak hastalığında da görülen intestinal hasar mekanizmaları

Kısmen sindirilmiş gliadin parçaları kemokin reseptör-3 ile endotelin apikal yüzünde etkileşime girer ve zonulinden MYD88 salınmasına neden olur. Zonulin bağırsak epitelyumuyla etkileşime girer ve artmış bağırsak geçirgenliğini tetikler. Bağırsak bariyerindeki fonksiyonel kayıp gliadin peptidin lümenden lamina propriaya translokasyonunu kolaylaştırır. Gliadin peptidleri IL-15, keratinosit büyüme faktörü ve IL-8 salınımını başlatır ve aynı zamanda lamina propriaya nötrofil gelişi olur. Eş zamanlı olarak proinflamatuar sitokinler ve olgunlaştırıcı markırların regülasyon artışını da oluşturan alfa-amilaz/tripsin inhitörleri'nin Toll like receptor 4–MD2–CD14 kompleksi birleşmesi gerçekleşir. İntestinal hücrelerin intraselüler doku transglutaminaz salınımını takiben gliadin peptidi kısmen deamide edilmiş olur. Deamide gliadin HLA-DQ2/8^{+} antijeni sunan hücreler tarafından tanınır ve T helper hücrelere sunulur. T helper hücreleri B hücrelerinin aktivasyon ve matürasyonunu tetkikler ve doku transglutaminazına karşı IgM, IgG ve IgA antikorları üretilir. T-helper hücreleri ayrıca interferon γ ve TNF-α gibi pro-inflamatuar sitokinler üretir. Tüm bunlar ve T-killer hücreleri enteropatinin oluşmasını sağlamış olurlar. Hasarlanmış enterositler de apikal yüzlerinde CD71 salgılarlar ve IgA-gliadin komplekslerinin retrotransitozuna neden olurlar. Dolayısıyla bağırsak lümeninde lamina propriasına doğru gluten geçişi sıklaşır. Bu sürecin sonunda kript hiperplazisi ve villöz küntleşme oluşur. Kript hiperplazisinin karakteristik özelliği olgunlaşmamış progenitör hücre kompartımanlarının genişlemesi ve hedgehog sinyal kaskadının azalacak şekilde düzenlenmesidir. İntestinal kök hücre nişine ait olan bazı hücrelerin miktarındaki ve gremlin-1, gremlin-2 gibi kemik morfogenetik protein antagonistlerinin düzeyinde görülen artış da çölyak hastalığındaki kript hiperplazisine ayrıca katkı sağlıyor olabilir (2). (Şekil 1)

2.1.4 Klinik

Çölyak hastalığının klinik sınıflandırması konusunda çeşitli görüşler mevcuttur. Geçtiğimiz yıllarda sınıflandırma için farklı öneriler yapılmıştır. Klasik belirtiler arasında gelişme geriliği, kısa boyluluk, gecikmiş puberte, letarji ve kilo kaybı sayılabilir. Fakat yaklaşık 10 hastadan birinin obez olduğu gibi gerçekleri göz

önünde bulundurursak klasik olmayan klinikteki hastaları azımsayamayız. Bulantı, şişkinlik, gaz, daire gastrointestinal semptomlar arasında sayılabilir. Tabii ki hastaların yaklaşık %20'sinde kabızlık görülebildiği de unutulmamalıdır (18). Gastrointestinal semptomların kritik bir seviyede olduğu şiddetli ishalle seyreden 'Çölyak Krizi' de olası bir kliniktir (19).

Eskiden atipik olarak adlandırılan fakat sonradan 'klasik olmayan tip' dediğimiz klinik de söz konusudur. Bu şekilde gördüğümüz hastaların daha fazla olduğu düşünülecek olursa bu daha doğru bir tanımlama gibi durmaktadır. Ekstraintestinal bulgular arasında demir eksikliği, vitamin B12 eksikliği, Folat eksikliği, vitamin D eksikliği ve bunlara bağlı anemiler; *Dermatitis herpetiformis* ve atrofik glossit gibi mukokütanöz bulgular, metabolik kemik hastalıkları ve nöropsikiyatrik sendromlar gibi bulguları sayabiliriz

Demir eksikliği anemisi çölyak hastalarında en sık görülen ekstraintestinal bulgudur (20). Hiçbir gastrointestinal şikâyeti olmayıp demir eksikliği olan hastaların %3 ile %9 u kadarında çölyak hastalığı saptanmıştır. Gastrointestinal şikayetlerin eşlik ettiği demir eksikliği hastalarında da bu oran %10-%15 tir (21). Folat, çölyak hastalığında sıklıkla etkilenen bir organ olan jejenumdan emilir (20). Dolayısıyla çölyak hastalarında yapılmış birçok çalışmada da %20-%30 gibi sıklıklarda folat eksikliği görülmüştür (22,23). İnce bağırsaktan vitamin B12 emilimi için intrinsik faktörle birleşmiş bir primer kompleksine ihtiyaç duyulur. Gastrik asidite azalması, sıklıkla bakteriyel aşırı çoğalma görülmesine bağlı kobalamin alımında eksiklik, otoimmün gastrit, intrinsik faktörün azalmış etkisi ve distal ince bağırsak disfonksiyonu gibi sebeplerden ötürü vitamin B12 eksikliği görülebilir. Yeni tanılı çölyak hastalarında %8 ile %41 e kadar B12 eksikliği görülmüştür (23).

Kemik mineral dansitesi değişimleri kalsiyum ve D3 vitamini emilimindeki problemlere bağlı olarak osteopeni ve osteomalazi gibi kliniklerle ortaya çıkabilir (yeni tanılı hastaların yaklaşık %70'inde mevcuttur) (24). Çölyak tanısı prematür metabolik kemik hastalığı olan kişilerde akla gelmesi gereken bir tanıdır ve aynı şekilde çölyak tanısı alanlarda da kemik sağlığını değerlendirmekte fayda vardır. Bunlarda normal popülasyona göre 2-3 kat artmış fraktür riski mevcuttur (25)

2.1.5. Tanı

Çölyak hastalığı tanısı günümüzde klinik prezantasyonların çeşitliliği ve tanısal yaklaşımlardaki varyasyonların da etkisiyle gecikme ile konabilmektedir (26). Tanı alınması 12 yıla kadar sürebilmektedir ve birçok ülkede tanıyı ömür boyu alamayanlar dahi mevcuttur (26). Birkaç adet tanısal test bulunmaktadır ve semptomatik duruma göre hangisinin uygulanacağına karar verilebilir. Bütün tanısal testlerin bir problemi glutensiz beslenen hastalarda etkisiz kalabilmeleridir ve glutenli diyet sonrası (6 hafta gluten ile beslenme.) uygulanmaları gerekebilir (27).

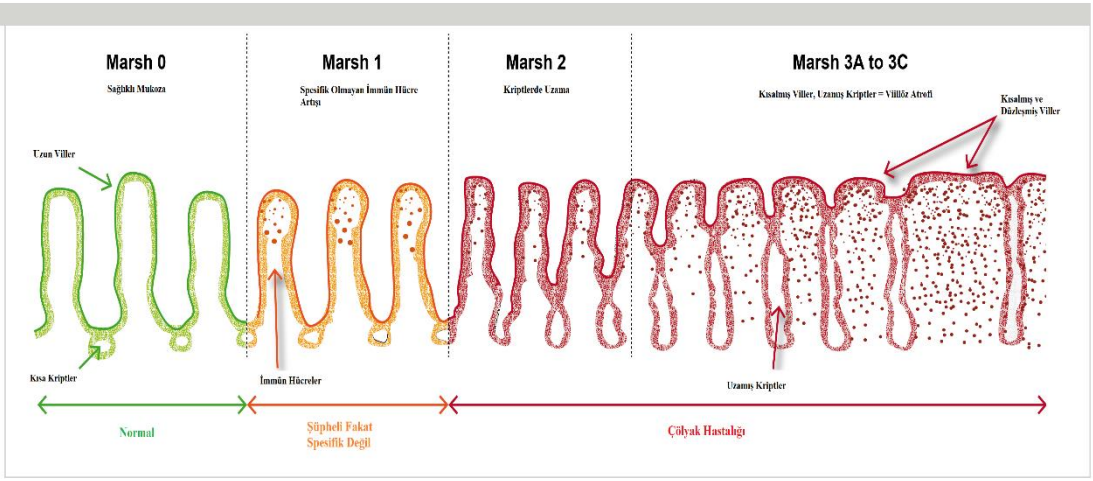
2.1.5.1 Kan testleri:

Seroloji testleri çölyak tanısı düşünüldüğünde ilk başvurulan testlerdir. Histolojik hasar düzeyiyle testlerin hassasiyeti koraledir ve bu nedenle özellikle de hafif hasar olan hastalarda seroloji negatifliği de gözlenebilir. Anti-endomisyum antikorunun villöz atrofili hastalarda %90 sensitivite ve %99 spesifitesi mevcuttur (28). Anti transgulatimaz antikorlarının da >%90 spesivite ve %99 sensitivitesinin olduğu söylenmiştir (29). Bu iki testin de villöz atrofisi olan hastalarda başarısı yüksektir fakat parsiyel atrofi olan hastalarda %30-%89 oranında, minör lezyonları olup villüs hasarı olmayan hastaların ise yarısından azında pozitif saptanabilmiştir (29,30). Avrupa rehberlerine göre anti doku transglutaminaz antikorlarına göre de (üst sınırın 10 katı saptandığında) tanı konabilmektedir (31).

2.1.5.2 Endoskopi:

Duodenum (postbulber bölge) ve jejenumdan üst gis endoskopisi yapılarak çoklu örnek alımı yapılabilir. Çölyak hastalığı olan birçok kişide ince bağırsağın makroskopik görünümü normaldir. Alınan biyopsiler sağlıklı dokudan olduğu zaman yanlış negatif sonuçlar da alınabilmektedir (32).

İnce bağırsak biyopsileri klasik olarak marsh sınıflamasına göre kategorilere ayrılır (33,34). (Şekil 2)



Şekil 2: Marsh kategorilerine göre ince bağırsak mukozası

2.2. ÇÖLYAK HASTALIĞI ve TRANSAMİNAZLAR

Çölyak hastalığı multisistem bir rahatsızlıktır. Hafif düzeyde transaminaz yüksekliği ile seyreden çölyak hepatiti sıklıkla görülen karaciğer tutulum şeklidir. Çölyak hastalığı diğer kronik karaciğer hastalıklarıyla ilişkili olabilir veya birlikte bulunabilir. Ortak genetik risk faktörleri ve artmış intestinal geçirgenlik bu durumla ilgili öne çıkan olası etiyolojilerdendir (35)

Çölyak hastalığı, neden olduğu enteropati ile öne çıkan bir hastalık olmasına rağmen karaciğer gibi diğer organların tutulumu da oldukça yaygındır. Tedavi edilmemiş çölyak hastalığında karaciğer tutulumu sıklıkla görülür. %13 ile %60 arasında değişen oranlar bulunmuştur (35). Kronik karaciğer hastalığına bağlı tutulumların olmadığı ve karaciğer transaminazlarının hafif (3 ila 5 kat) düzeyde arttığı tablo karakteristiktir. Dolayısıyla glutensiz diyet sonrasında düzelen transaminaz testleri tanıyı doğrulamaktadır. 6-12 ay glutensiz diyet sonrası transaminaz düzeyleri tekrar kontrol edilmelidir (36). Karaciğer biyopsisi sıklıkla gerekli değildir. Karaciğer biyopsisinin gerekliliğine karar vermek için bazı kriterler kontrol edilebilir. Açıklanamayan ve 1 yıldan uzun süren glutensiz diyet ile düzelmeyen transaminaz testleri, noninvasif testlerle saptanamayan ve kronik kolestatik karaciğer hastalığından şüphelenilen durumlar veya çölyak hastalığına

eşlik eden başka bir karaciğer hastalığı mevcutsa (ve biyopsiden fayda görülecekse) yapılması uygun olabilir (37).

Transaminaz yüksekliği alkolik karaciğer hastalığı, Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), viral hepatit, iskemik hepatit gibi hastalıklarda görülür dolayısıyla birçok hastada özellikle de ileri evre olmadığı sürece karaciğer hastalığına bağlı semptom ve bulgu görülmez. Çölyak hastalığına bağlı transaminaz yüksekliği bulunan hastalarda da palmar eritem, asit, sarılık, splenomegali, ensefalopati, koagulopati ve portal hipertansiyon gibi bulgular ilerlemiş karaciğer hasarına veya başka bir kronik karaciğer hastalığının eşlik ettiğine işaret olabilir (38). İleri düzey siroz olmadığı sürece konjuge hiperbilirubinemi beklenmez (37). Abdomen ultrason (USG) ilk değerlendirmede şart değildir ve bulguları karaciğer hasarının düzeyine göre normal (sıklıkla) ile kaba heterojen görünüm arasında değişim gösterir (39). Çölyak hastalığını işaret edebilecek diğer bulgular dilate ince bağırsak ansları, genişlemiş mezenterik lenf nodları, nonoklüsif intüssepsiyon, anormal jejenum kıvrımları, artmış açlık safra kesesi volümü olarak görülebilir (40,41).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) İlkeleri ve denek araştırma etik kuralları ile uyumludur. SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Çalışmaya; 1- Fizik muayene ve hasta öyküsü sonucunda çölyak hastalığı tanısı konmuş olan, 2- anti-gliadin IgA veya doku transglutaminaz IgA testi pozitif saptanan, 3- Endoskopik inceleme sonucunda çölyak hastalığı ile uyumlu şekilde villus atrofisi tespit edilen şeklindeki kriterlerden en az 2 tanesini sağlayan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya akut (toksik hepatit, safra yolu taşı, mantar intoksikasyonu, safra kesesi taşı,) ve kronik (viral hepatitler, NAFLD, alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit, diyabet, karaciğer sirozu) karaciğer hastalığı olan hastalar dahil edilmemiştir. Metabolik sendrom kriterleri hastaların boy/kilo bilgilerine erişilemediği için değerlendirilmemiştir.

Çalışmamıza 01.01.2010-01.06.2020 tarihleri arasında SBÜ Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne başvuran, çölyak hastalığı tanılı, endoskopisi yapılmış olan hastaların ilgili anamnez, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak Healthy İnformation System kullanılarak kayıt edildi. Hastalar karaciğer fonksiyon testleri (ALT ve AST değerlerine bakıldı, ALT ve/veya AST değeri ALT için erkekte 42 U/L üzeri olması kadında ise 33 U/L üzeri olması yüksek, AST değeri için ise erkekte 37 U/L üzeri olması kadında ise 32 U/L üzeri olması yüksek olarak alınmıştır. Laboratuvar referans değerleri esas alınmıştır.) düzeylerine 3 grupta sınıflandırılmıştır.

(Grup1) Transaminaz yüksekliği olmayan, (Grup 2) ilk gelişte transaminaz yüksekliği bulunmayan fakat takiplerinde ortaya çıkan ve (Grup 3) ilk başvuru sırasında transaminaz yüksekliği saptanmış olanlar. Demir, folat, vitamin B12, hemoglobin (HGB), white blood cells (WBC), platelet (PLT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total bilirubin, direk bilirubin ,amilaz, lipaz,

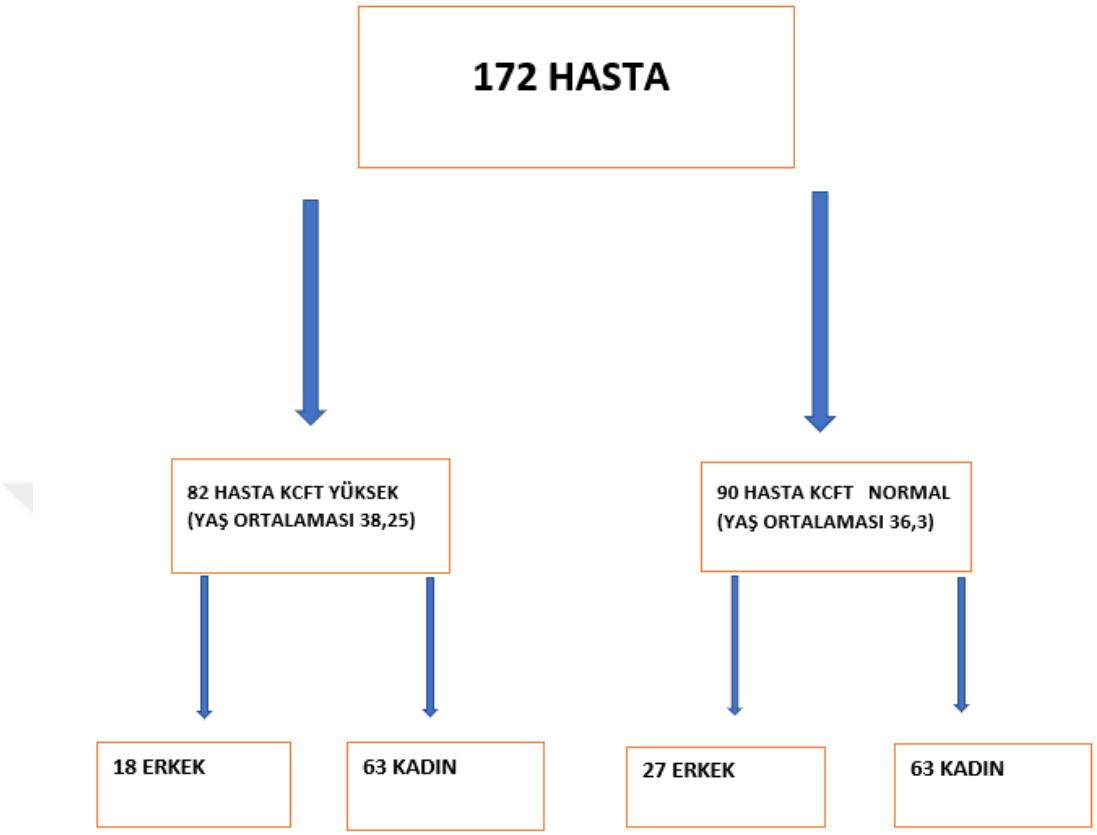
albümin, international normalized ratio (INR) değerleri ile çölyak hastalığı şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışmada hastaların yaşı cinsiyeti komorbid hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, vital bulguları, hastane içi olaylar ve tedavileri hakkında veriler fizik muayene bulguları, laboratuvar parametreleri, sonuçları toplanıp verilerin istatiksel analizi yapıldı.

Çalışmamızda bakılan tetkikler hastanemiz biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında çalışılmış olup bilgisayar programı üzerinden sonuçlar alınmıştır. Doku transglutaminaz IgA testi immunblotting tekniği ile çalışılmış ve 20 RU/ml üzeri değerler yüksek kabul edilmiştir. Doku transglutaminaz IgG testi immünblotting yöntemiyle çalışılmış ve 2 RU/ml üzeri değerler yüksek olarak kabul edilmiştir. Anti endomisyum antikoru testi IIF tekniğiyle çalışılmış ve 10 U/ml üzeri değerler yüksek olarak kabul edilmiştir. Anti-gliadin IgA ve anti-gliadin IgG testleri immünblotting yöntemiyle çalışılmış ve 25 RU/ml üzeri değerler yüksek olarak kabul edilmiştir. Hastaların hastalıkları ve şikayetleri ile ilgili bilgiler sistem üzerinden doktorlar tarafından yazılmış olan bilgiler incelenerek elde edilmiştir. Radyoloji ve biyopsi sonuçları da sistem üzerinden incelenmiş, radyoloji ve patoloji raporlarına göre veriler alınmıştır

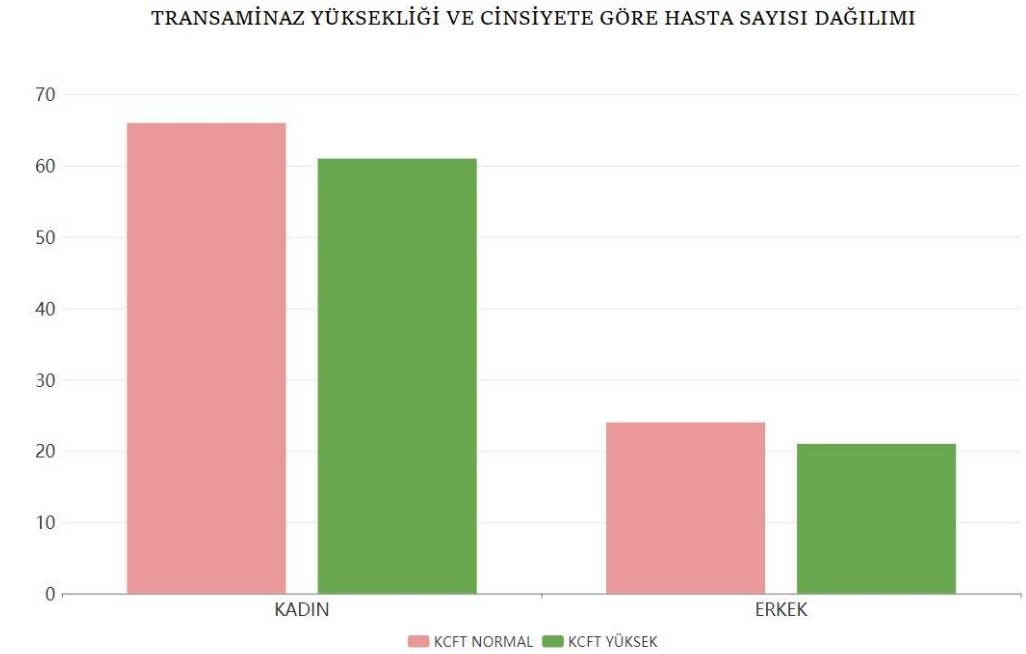
Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn’s testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

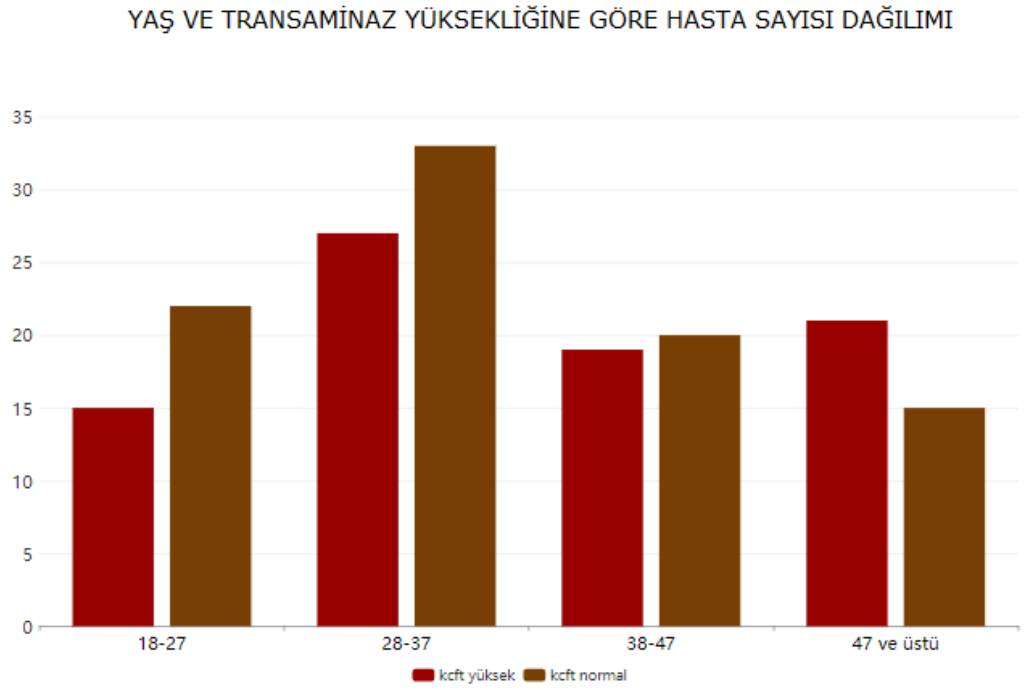
Çalışmamız yaşları 18 ile 78 arasında olan, 45'i (%26,2) erkek ve 127'si (%73,8) kadın olmak üzere toplam 172 olgu ile yapılmıştır (Şekil 3). Olguların yaşları ortalaması 37.37±12.51'dir. Çalışmada transaminaz sonuçlarına göre 90'ı (%52,6) Grup 1 (transaminaz yüksekliği yok), 19'u (%11,1) (ilk gelişte transaminaz yüksekliği bulunmayan fakat takiplerinde ortaya çıkan) Grup 2 ve 62'si (%36,3) Grup 3 (ilk başvuru sırasında transaminaz yüksekliği saptanmış olanlar) olmak üzere üç grup altında incelenmiştir. transaminaz yüksekliği olan 81 hastadan 18'i (%22,2) erkek 63'ü (%77,8) kadındır (Şekil 4). transaminaz yüksekliği görülmeyen 90 hastanın 27'si (%30) erkek 63'ü (%70) kadındır. Transaminaz yüksekliği görülen grubun yaş ortalaması 38,25±12.28, transaminaz yüksekliği görülmeyen grubun yaş ortalaması ise 36,31±12.85'tir (Şekil 5).



Şekil 3: Hastaların demografik dağılımları



Şekil 4: Cinsiyete göre transaminaz yüksekliği görülme sayısı



Şekil 5: Yaşa göre transaminaz yüksekliği görülme sayısı dağılımı

ALT değerleri 6-180 U/L aralığındaydı ve ortalaması 30.12U/L'ydi, AST değerleri 9-179 U/L aralığında ve ortalaması 28.69 U/L'ydi Olguların %47,4'ünde transaminaz yüksekliği görülürken, %52,6'sında görülmemektedir.

Hastaların 39 tanesinde ANA değeri de bakılmıştır. Bunların %39'unun ANA pozitifliği mevcuttur. 15 hastada ASMA değeri bakılmıştır ve hiçbirinde pozitif bulunmamıştır. 18 hastada AMA değeri bakılmıştır ve bunların %22,2'sinin AMA değeri pozitiftir. 14 hastanın ANTI-LKM değeri bakılmıştır ve 1 kişide pozitiftir.

Transaminaz yüksekliği olan hastaların çölyak tanısında kullanılan serolojik markerların haricindeki diğer laboratuvar verilerine göre (Tablo 1) ve çölyak tanısında kullanılan serolojik marker düzeyleri ve pozitiflik durumlarına göre (Tablo 2) karşılaştırılmaları tablolarda incelenmiştir.

Tablo 1: Çalışma popülasyonunun laboratuvar verileri ve karşılaştırmalı analizi

	Transaminaz yüksekliği grup			***Total***	
	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**		
	Ort±SS	**Ort±SS**	**Ort±SS**	***Ort±SS***	
Demir **(ug/dL)** ***(medyan)***	53,01±42,68 (37)	47,56±38,58 (30,5)	57,81±42,43 (48)	*54,14±41,99 (43,5)*	0,432
Folat **(ng/mL)** ***(medyan)***	6,27±6,07 (5,1)	3,93±2,08 (3,5)	4,41±2,65 (3,7)	*5,27±4,71 (4,1)*	**0,032 ***
B12 vitamini **(pg/mL)** ***(medyan)***	323,54±160,82 (290)	328,76±167,77 (249)	341,23±176,5 (298)	*330,76±166,71(293,5)*	0,792
Vitamin D **(ng/ml)** ***(medyan)***	19,35±15,5 (15,5)	22,69±17,03 (20,8)	14,37±10,24 (11,4)	*17,92±14,18 (14,6)*	**0,048 ***
TSH **(mU/ml)** ***(medyan)***	2,11±3,08 (1,4)	6,04±17,22 (1,6)	1,91±1,55 (1,6)	*2,54±6,63 (1,5)*	0,639
ALP **(IU/ml)** ***(medyan)***	74,9±31,2 (68,5)	72,67±13,07 (71)	114,29±91,86 (87)	*90,23±64,62 (76)*	**0,001 ***
GGT **(U/L)** ***(medyan)***	12,99±4,89 (12)	19,11±11,52 (14)	34,19±68,61 (18)	*21,92±43,9 (13)*	**0,000 ***
HGB **(gr/dl)**	12,21±1,75	11,61±2,27	11,65±2,14	*11,95±1,97*	0,168
WBC **(10^9/L)**	7,43±2,08	6,46±2,21	7,14±1,96	*7,22±2,07*	0,169
PLT **(10^9/L)** ***(medyan)***	307644,44 ±82401,23 (290500)	258842,11± 90602,47 (239000)	324728,81± 108873,99 (314000)	*308125±94836,9 (294000)*	**0,039 ***

Total bilirubin (mg/dL) *(medyan)*		0,49±0,26 (0,4)	0,4±0,15 (0,4)	0,54±0,3 (0,5)	*0,49±0,27 (0,4)*	0,281
Direk bilirubin (mg/dL) *(medyan)*		0,24±0,31 (0,2)	0,17±0,07 (0,2)	0,23±0,13 (0,2)	*0,23±0,23 (0,2)*	0,219
Amilaz (U/L) *(medyan)*		72,63±27,83 (69)	85±37,25 (80)	64,42±24,28 (62)	*71,07±28,53 (65)*	**0,046 ***
Lipaz (U/L) *(medyan)*		30,13±11,73 (28)	32±21,62 (26,5)	27,32±15,49 (23)	*29,24±15,08 (26)*	0,271
Albümin (g/dL) ***(medyan)***		5,04±5,15 (4,3)	4,14±0,47 (4,2)	5,51±7,7 (4,2)	*5,1±5,96 (4,3)*	0,299
INR *(medyan)*		1,07±0,11 (1,1)	1,03±0,12 (1)	1,15±0,34 (1)	*1,1±0,24 (1)*	0,494
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	***n (%)***	
Demir düzeyi	**Eksiklik var**	50 (%64,1)	11 (%61,1)	32 (%57,1)	*93 (%61,2)*	0,717
	Eksiklik yok	28 (%35,9)	7 (%38,9)	24 (%42,9)	*59 (%38,8)*	
Folat düzeyi	**Düşük**	15 (%22,7)	5 (%31,3)	17 (%32,7)	*37 (%27,6)*	0,457
	Yüksek	51 (%77,3)	11 (%68,8)	35 (%67,3)	*97 (%72,4)*	
B12 vitamini düzeyi	**Düşük**	10 (%12,8)	2 (%11,8)	6 (%10,5)	*18 (%11,8)*	0,920
	Yüksek	68 (%87,2)	15 (%88,2)	51 (%89,5)	*134 (%88,2)*	
Vitamin D düzeyi	**Düşük**	17 (%28,8)	2 (%13,3)	18 (%40,9)	*37 (%31,4)*	0,116
	Yüksek	42 (%71,2)	13 (%86,7)	26 (%59,1)	*81 (%68,6)*	
TSH düzeyi	**Düşük**	2 (%2,8)	1 (%5,6)	5 (%8,9)	*8 (%5,5)*	0,092
	Normal	66 (%91,7)	14 (%77,8)	50 (%89,3)	*130 (%89)*	
	Yüksek	4 (%5,6)	3 (%16,7)	1 (%1,8)	*8 (%5,5)*	

ALP düzeyi	**Düşük**	69 (%95,8)	18 (%100)	46 (%78)	*133 (%89,3)*	**0,001***
	Yüksek	3 (%4,2)	0 (%0)	13 (%22)	*16 (%10,7)*	
GGT düzeyi	**Düşük**	74 (%100)	16 (%88,9)	44 (%75,9)	*134 (%89,3)*	**0,000***
	Yüksek	0 (%0)	2 (%11,1)	14 (%24,1)	*16 (%10,7)*	
HGB düzeyi	**Düşük**	28 (%31,1)	8 (%42,1)	26 (%44,1)	*62 (%36,9)*	0,244
	Yüksek	62 (%68,9)	11 (%57,9)	33 (%55,9)	*106 (%63,1)*	
WBC düzeyi	**Düşük**	79 (%87,8)	18 (%94,7)	54 (%91,5)	*151 (%89,9)*	0,575
	Yüksek	11 (%12,2)	1 (%5,3)	5 (%8,5)	*17 (%10,1)*	
PLT düzeyi	**Düşük**	1 (%1,1)	3 (%15,8)	1 (%1,7)	*5 (%3)*	**0,016***
	Yüksek	89 (%98,9)	16 (%84,2)	58 (%98,3)	*163 (%97)*	
Total Bilirubin düzeyi	**Düşük**	59 (%96,7)	17 (%100)	45 (%93,8)	*121 (%96)*	0,690
	Yüksek	2 (%3,3)	0 (%0)	3 (%6,3)	*5 (%4)*	
Direk Bilirubin düzeyi	**Düşük**	57 (%95)	18 (%100)	45 (%95,7)	*120 (%96)*	1,000
	Yüksek	3 (%5)	0 (%0)	2 (%4,3)	*5 (%4)*	
Amilaz düzeyi	**Düşük**	47 (%95,9)	14 (%93,3)	42 (%97,7)	*103 (%96,3)*	0,641
	Yüksek	2 (%4,1)	1 (%6,7)	1 (%2,3)	*4 (%3,7)*	
Lipaz düzeyi	**Düşük**	39 (%100)	13 (%92,9)	37 (%97,4)	*89 (%97,8)*	0,152
	Yüksek	0 (%0)	1 (%7,1)	1 (%2,6)	*2 (%2,2)*	
INR düzeyi	**Düşük**	37 (%92,5)	14 (%87,5)	33 (%80,5)	*84 (%86,6)*	0,282
	Yüksek	3 (%7,5)	2 (%12,5)	8 (%19,5)	*13 (%13,4)*	

Transaminaz yüksekliği grupları arasında folat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.032; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in folat değerleri, Grup 2 ve Grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.049; p_2:0.024; p<0.05). Grup 2 ve Grup 3 arasında folat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Transaminaz yüksekliği grupları arasında ALP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'nin ALP değerleri, Grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.001; p<0.05). Diğer transaminaz yüksekliği grupları arasında ALP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Transaminaz yüksekliği grupları arasında GGT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.000; p<0.05). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'nin GGT değerleri, Grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.000; p<0.05). Diğer transaminaz yüksekliği grupları arasında GGT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Transaminaz yüksekliği grupları arasında demir, B12 vitamini, TSH, HGB, WBC, total bilirubin, direk bilirubin, lipaz, albümin ve INR parametreleri değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Hastaların 150 tanesinde doku-transglutaminaz IgA antikoru görülmüştür. 121 hastada doku-transglutaminaz IgG antikoru, 110 hastada anti-gliadin Iga antikoru, 94 hastada anti-gliadin IgG antikoru görülmüştür. Anti-endomisyum antikoru 124 hastada görülmüştür. Bunların 89'u düzeyine göre, 37'si ise pozitifliğine göre değerlendirmeye alınmıştır. Serolojik marker düzeyleri ve transaminaz yüksekliği ile ilişkisi aşağıda (Tablo 2) incelenmiştir.

Tablo 2: Serolojik marker düzeyleri ve transaminaz yüksekliği ile ilişkisi

	Transaminaz yüksekliği grup			***Total***	
	Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**		
	Ort±SS (medyan)	**Ort±SS (medyan)**	**Ort±SS (medyan)**	***Ort±SS (medyan)***	
Doku transglutaminaz IGA (n=150)	118,95±86,97 (174,6)	96,39±91,61 (63,7)	146,92±77,04 (200,1)	*126,42±85,17 (200,1)*	**0,041 ***
Doku transglutaminaz IGG (n=120)	1,15±3,57 (0,1)	2,27±5,61 (0,2)	7,73±32,87 (0,4)	*3,37±18,79 (0,1)*	**0,048 ***
Anti-endomisyum (n=89)	54,55±73,45 (12,4)	48,74±46,42 (34,7)	103,86±81,57 (84,6)	*74,31±78,4 (43,2)*	**0,008 ***
Anti-gliadin IGA (n=110)	73,71±80,94 (34,4)	60,89±81,01 (11,6)	120,34±76,11 (126,3)	*89,17±82,1 (53,3)*	**0,001 ***
Anti gliadin IGG (n=94)	37,57±54,18 (11,9)	44,98±53,14 (18,2)	89,44±77,66 (73,5)	*57,1±67,09 (19,3)*	**0,002 ***
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	***n (%)***	
Doku transglutaminaz IGA düzeyi					
Düşük	20 (%24,7)	6 (%37,5)	7 (%13,2)	*33 (%22)*	0,083
Yüksek	61 (%75,3)	10 (%62,5)	46 (%86,8)	*117 (%78)*	
Doku transglutaminaz IGG düzeyi					
Düşük	59 (%88,1)	12 (%75)	29 (%76,3)	*100 (%82,6)*	0,214
Yüksek	8 (%11,9)	4 (%25)	9 (%23,7)	*21 (%17,4)*	

Anti-endomisyum düzeyi					
Düşük	22 (%48,9)	3 (%37,5)	8 (%21,6)	*33 (%36,7)*	**0,039 ***
Yüksek	23 (%51,1)	5 (%62,5)	29 (%78,4)	*57 (%63,3)*	
Anti-gliadin IGA düzeyi					
Düşük	18 (%35,3)	8 (%57,1)	4 (%10,5)	*30 (%29,1)*	**0,002 ***
Yüksek	33 (%64,7)	6 (%42,9)	34 (%89,5)	*73 (%70,9)*	
Anti gliadin IGG düzeyi					
Düşük	29 (%70,7)	8 (%57,1)	10 (%33,3)	*47 (%55,3)*	**0,007 ***
Yüksek	12 (%29,3)	6 (%42,9)	20 (%66,7)	*38 (%44,7)*	

Transaminaz yüksekliği grupları arasında anti-endomisyum düzeyleri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.039; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'de anti-endomisyum yüksek olma oranı (%51.1), Grup 3'den (%78.4) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.020; $p<0.05$). Diğer transaminaz yüksekliği grupları arasında anti-endomisyum düzeyleri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Transaminaz yüksekliği grupları arasında anti-gliadin IGA düzeyleri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.002; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 3'de anti-gliadin IGA yüksek olma oranı (%89.5), Grup 1 (%64.7) ve Grup 2'den (%42.9) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.015; p_2:0.001; $p<0.05$). Grup 1 ve Grup 2 arasında anti-gliadin IGA düzeyleri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Transaminaz yüksekliği grupları arasında anti-gliadin IGG düzeyleri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.007; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'de anti-gliadin IGG yüksek olma oranı (%29.3), Grup 3'den (%66.7) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p:0.004; $p<0.05$). Diğer transaminaz yüksekliği grupları arasında anti-gliadin IGG düzeyleri dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Hastaların klinik bulguları ile transaminaz arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo 3)

Tablo 3: Hastaların klinik bulguları ve transaminaz ile korelasyonu

		Transaminaz yüksekliği grup			*Total*	
		Grup 1	**Grup 2**	**Grup 3**		
		Ort±SS (medyan)	**Ort±SS (medyan)**	**Ort±SS (medyan)**	***Ort±SS (medyan)***	
Diare	**var**	20 (%39,2)	5 (%35,7)	19 (%43,2)	*44 (%40,4)*	0,861
	yok	31 (%60,8)	9 (%64,3)	25 (%56,8)	*65 (%59,6)*	
Karın ağrısı	**Var**	16 (%32)	6 (%42,9)	13 (%29,5)	*35 (%32,4)*	0,648
	Yok	34 (%68)	8 (%57,1)	31 (%70,5)	*73 (%67,6)*	
Dispepsi	**Var**	24 (%48)	10 (%71,4)	21 (%47,7)	*55 (%50,9)*	0,258
	Yok	26 (%52)	4 (%28,6)	23 (%52,3)	*53 (%49,1)*	
Artralji	**Var**	11 (%22)	4 (%28,6)	4 (%9,1)	*19 (%17,6)*	0,133
	Yok	39 (%78)	10 (%71,4)	40 (%90,9)	*89 (%82,4)*	

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan kişilerde gluten sindirimi aracılığıyla tetiklenen multisistem immün temelli bir hastalıktır. Prevelansı son birkaç onyılda yükselmiştir ve şu anda batılı toplumlarda %1 civarındadır (42). Bu yükselişin sebebi olarak hijyen hipotezi ve çevresel etkenler öne sürülen olası faktörlerdendir. Türkiye de yükselişin görüldüğü ülkelerdendir (43) Çölyak hastalığı kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir (18,44). Bu fark daha önce de hem Finlandiya, İngiltere, Danimarka ve Hollanda gibi Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalarda hem de ülkemizde net bir şekilde gösterilmiştir (43,45-48). Bizim çalışmamız da 45'i (%26,2) erkek ve 127'si (%73,8) kadın olmak üzere toplam 172 olgu ile yapılmıştır. Çölyak hastalığının kadınlarda daha sık görülmesinin bir sebebinin daha sık doktor başvurusunda bulunmaları olabileceği düşünülse de biyolojik faktörlerin de etkili olduğu gösterilmiştir (49).

Bu çalışmada öncelikli hedefimiz hastanemizde on yıllık süre içerisinde başvuran çölyak tanılı ve biyopsi veya seroloji pozitifliği bulunan hastalarda transaminaz yüksekliği görülme sıklığını saptamaktı. Benzer çalışmalarda %20-60 arasında karaciğer transaminazlarında etkilenme bulunmuştur. Örneğin Finlandiya'da 132 hasta ile yapılan bir çalışmada %47 (50), İsveç'te karaciğer biyopsisi de alınan 74 hasta ile yapılan bir araştırmada %54 (51), 178 hasta ile yapılan bir başka çalışmada ise tanı sırasında %40,8 oranında transaminaz yüksekliği saptanmıştır (52).

Çölyak hastalığı multisistem etkili bir hastalıktır ve sıklıkla da çölyak hepatiti tablosu görülmektedir (35). Çölyak hepatiti tablosunun altta yatan nedeni net olarak anlaşılamamıştır. Gliadin kemokin reseptörüne bağlanarak MyD-88 bağlı zonulin salınımını indükler ve bu da çölyak hastalığında görülen intestinal geçirgenlik artışına sebep olur (53). İntestinal inflamasyon ve bariyer bozulması toksin antijen sitokin ve diğer çeşitli karaciğer hasarına sebep olabilecek mediatörlerin portal dolaşıma girmesini kolaylaştırır (38,53,54). Bu mediatörlerin veya çölyak spesifik oto antikorların karaciğer hasarındaki etkisi araştırılmaya açık bir konudur (55).

Diğer birçok intestinal geçirgenlik artışı görülen hastalıkta karaciğer hasarı görülmediği düşünülürse çölyak hastalığına spesifik ek faktörlerin olması olasıdır.

Öncelikli hedefimiz hastanemizde 10 yıllık süre içerisinde başvuran çölyak tanılı ve biyopsi veya seroloji pozitifliği bulunan hastalarda transaminaz yüksekliği görülme sıklığını saptamaktı. Çalışmamızda 90'ı (%52,6) transaminaz yüksekliği olmayan, 19'u (%11,1) ilk gelişte transaminaz yüksekliği bulunmayan fakat takiplerinde ortaya çıkan ve 62'si (%36,3) ilk başvuru sırasında transaminaz yüksekliği bulunan hasta saptanmıştır.

Çölyak hastalığı karaciğer de dahil olmak üzere birçok organı etkiler ve multisistemik bir hastalıktır. Demir eksikliği, folat eksikliği, B12 eksikliği, D vitamini eksikliği, tiroit bozuklukları ve anemi gibi ekstraintestinal bulgular da sıklıkla eşlik eder. Çölyak hastalarında daha önce yapılan çalışmalarda demir eksikliği görülme oranı %34-%69 aralığında bulunmuştur (23,56,57). Bizim çalışmamızda da, her ne kadar tek başına demir eksikliği göstergesi olarak kabul edilmese de; kan demir düzeyi düşüklüğü görülme sıklığı %61,2 olarak görülmüştür. Ferritin ve demir bağlama kapasitesi gibi tahliller bu konuda yeterli veri olmadığı için değerlendirilememiştir. Çölyak hastalığında görülen bir diğer eksiklik B12 vitamin eksikliğidir. Daha önce yapılan çalışmalarda tedavi edilmemiş çölyak hastalarında B12 eksikliği görülme oranı %12-%41 arasında saptanmıştır (58-62). Bizim çalışmamızda da B12 eksikliği düzeyi uyumlu olarak %11,8 olarak tespit edilmiştir.

Çölyak hastalarında görülen problemlerden bir diğeri de folat eksikliğidir. Önceki çalışmalarda %20 ile %35 gibi folat eksikliği görülme prevelansları saptanmıştır (63,64). Bizim çalışmamızda folat eksikliği görülme düzeyi %27,6 olarak görüldü. Çalışmamızda transaminaz yüksekliği olan çölyak hastalarında transaminaz yüksekliği ile saptanan diğer patolojik laboratuvar bulgularının istatistiksel bağlantısı ve korelasyonu kontrol edildi. Transaminaz yüksekliği görülen hastalarda ek olarak anlamlı düzeyde folat eksikliği de saptanmıştır. Folat eksikliğinin karaciğer hasarına giden yollardaki gen ifadesinin epigenetik düzenlemesi ve DNA sentez ve stabilizasyon sürecinde metiyonin metabolizmasındaki bozulmaya bağlı etkiler sonucunda karaciğer hasarını tetiklediği

düşünülmektedir (65). Çalışmamızda transaminaz yüksekliği görülen ve görülmeyen hasta grupları karşılaştırıldığında (p_1:0.049; p_2:0.024; $p<0.05$) olarak tespit edilmiştir.

Çölyak hastalığı tanısında kullanılan en önemli yöntemlerden biri endoskopi aracılığıyla biyopsi incelemesi, bir diğeri ise serolojik marker testleridir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %99,4 ünde çölyak hastalığı anamnezi, %93,9'unda serolojik marker pozitifliği, %91,8'inde tipik biyopsi bulguları mevcuttu; bütün hastalarda bu üç bulgudan en az ikisi pozitifti. En az ikisi pozitif olmayan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Çölyak tanısı için yapılabilecek diğer testlerden glutensiz beslenmeye cevap testi ve HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 testleri çalışmamızın retrospektif olması ve hastanemizde bu tetkiklerin yeterince yapılamıyor olması nedeniyle seçilen hasta popülasyonunda değerlendirilemedi.

Çölyak hastalarında duodenal biyopsi ile tanı konma yüzdesi %95 e kadar çıkabilmektedir (66). Çalışmaya dahil edilen bütün hastaların biyopsi sonuçlarına erişilemediği için biyopsi pozitifliği oranı bu çalışmada beklenenden düşük olarak sonuçlanmış olabilir.

Literatürde çölyak hastalarında anti-gliadin, anti-doku transglutaminaz ve anti endomisyum testlerinin sensitivitesi %84,4-%96,6 arasında değişmektedir (2). Bizim çalışmamızda da hastaların %93,9'unda bu üç testten en az biri pozitif saptandı.

Çölyak hastalarında transaminaz yüksekliği intestinal geçirgenlik artışı ve potansiyel ortak genetik arka plan etkisiyle sağlıklı popülasyondan daha sık görülmektedir. Ayrıca açıklanamayan transaminaz yüksekliklerinin de bir kısmının çölyak hastalığı ile ilişkili olduğunu unutmamak gerekir. Çalışmamızda transaminaz yüksekliği görülen hastalarda sekonder etkileri araştırmak ikinci amacımızdı. Çalışmamıza dahil olan hastaların demir, folat, vitamin B12 düzeyi, TSH düzeyi, vitamin D3 düzeyi, ALP, GGT, INR, HGB, PLT, WBC, amilaz, lipaz ve bilirubin düzeyleri, anti-gliadin IgA düzeyi, anti-gliadin IgG düzeyi, anti endomisyum düzeyi, doku transglutaminaz IgA düzeyi, doku transglutaminaz IgG düzeyi kontrol edildi ve transaminaz yüksekliği eşlik eden hastaların transaminaz düzeyi normal olan hastalar ile arasında anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı.

Folat düzeyi ve serolojik marker düzeyleri için anlamlı düzeyde fark tespit edildi. Daha önce yapılan çalışmalarda folat düzeyi ile karaciğer hasarı arasında ilişki

gösterilmiştir (67,68). Bunun patogeneziyle ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır ve bilgi düzeyimiz kısıtlıdır. Ayrıca folat eksikliğinin karaciğer hasarına yol açabileceği de düşünülmektedir fakat folat replasmanı ile karaciğer fonksiyonlarında düzelme sağlanamadığı da gösterilmiştir (69). Çalışmamızda transaminaz yüksekliği grupları arasında folat değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.032; $p<0.05$). Farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in Folat değerleri, Grup 2 ve Grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p_1:0.049; p_2:0.024; $p<0.05$).

Çölyak hastalığında ve siroz, NAFLD gibi kronik karaciğer hastalıklarında özellikle de Doku transglutaminaz antikorlarının sağlıklı popülasyona göre yüksek olabildiği gösterilmiştir (70,71). Bizim çalışmamızda da, anti-endomisyum düzeyi yüksekliği, anti-gliadin IGA düzeyi yüksekliği, anti gliadin IGG düzeyi yüksekliği transaminaz yüksekliği olan grupta anlamlı olarak sık bulunmuştur.

Çölyak hastalığı intestinal villüs hasarı ve buna bağlı GİS semptomlarının görüldüğü bir hastalıktır. Cıvık dışkılama ve ishal, abdominal rahatsızlık hissi, gaz ve şişkinlik gibi semptomlar görülebilir (72). Çalışmamızda sık görülen gastrointestinal semptomlardan ishal, dispeptik şikayetler ve karın ağrısı görülme sıklığının transaminaz yüksekliği bulunan hastalarda transaminaz tahlilleri normal olanlara göre anlamlı fark tespiti yapılmamıştır. Çalışmamızda 174 hastanın 108 tanesinde fizik muayene bulgularına dair kayıtlar yeterli düzeyde mevcuttu ve çalışmaya dahil edildi. Veriler beklenen düzeyler ile uyumluydu. Hastaların %50,9 unda dispeptik şikayetler mevcuttu, genel popülasyonda %20-%40 arasında değişen (73) bu oran gastroenteroloji polikliniğinde beklendiği gibi daha yüksek tespit edildi, bunun çölyak hastalığı ile bağlantılı olarak artıp artmadığı ise tartışmalı bir konudur (74). Karın ağrısı ve ishal gibi semptomlar benzer çalışmalarda %50'den az oranda saptanmıştır bu da bizim çalışmamızla uyumlu görülmektedir (75). Artralji görülme sıklığı da bizim çalışmamızda %17,6 olarak saptanmış olup literatürle uyumludur (76,77). Transaminaz değerlerine göre karşılaştırma yapıldığında ise anlamlı fark bulunamamıştır bunda bütün hastaların fizik muayene bulgularına erişilemiyor olması da bir sebep olabilir. Öte yandan bu semptomlar NAFLD, otoimmün hepatit

ve siroz gibi transaminaz yüksekliğine sebep olan ve çölyak hastalığı ile de ilişkili olabilecek diğer kronik karaciğer hastalıklarında da her zaman gözlenmemektedir (78-80).

Çalışmamızda transaminaz yüksekliği olan ve olmayan hasta grubu karşılaştırıldığı zaman karaciğer fonksiyonları ile ilişkili olan INR, albümin ve indirek ilişkili olan trombosit, bilirubin, GGT, ALP değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

6. SONUÇ

- Hastalarımızın %47,4 ünde transaminaz yüksekliği tespit edilmiş olup çölyak tanılı hastalarda karaciğer hasarına yönelik etkilerin tanınması ve ele alınmasının önemli olduğunu,
- Transaminaz yüksekliği görülen ve özellikle de açıklanamayan transaminaz yüksekliği bulunan hastaların bir kısmında ilerleyen süreçte çölyak tanısı konulabileceği,
- Çalışmamızda Transaminaz yüksekliği bulunan hastaların folat değerlerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu tespit edilmiş olup folat eksikliğinin karaciğer hasarını arttırabildiğine ve karaciğer hastalığının folat eksikliğine sebep olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu konuda gelecekte yapılacak çalışmalarla ikisi arasındaki ilişkinin ve patogenezin netleştirilmesi faydalı olacaktır.
- Çalışmamızda doku transglutaminaz IgA, anti endomisyum, anti-gliadin IgA ve anti gliadin IgG düzeylerinin yüksekliği ile transaminaz yüksekliğinin ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bunların arasındaki ilişkinin patogenezi ile ilgili yapılacak çalışmalar gelecekte bu markerların kullanım alanlarını ve karaciğer üzerindeki etkileri daha iyi anlamamıza faydalı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Glissen Brown JR, Singh P. Coeliacdisease. PaediatrInt Child Health. 2019 Feb;39(1):23-31. doi: 10.1080/20469047.2018.1504431. Epub 2018 Aug 13. PMID: 30099930.
2. Caio, G., Volta, U., Sapone, A., Leffler, D.A., De Giorgio, R., Catassi, C., Fasano, A., 2019. Celiacdisease: a comprehensivecurrentreview. BMC Medicine17..doi:10.1186/s12916-019-1380-z
3. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. CeliacDisease: ExtraintestinalManifestationsandAssociatedConditions. J ClinGastroenterol. 2020 Jan;54(1):8-21. doi: 10.1097/MCG.0000000000001267. PMID: 31513026; PMCID: PMC6895422.
4. Al-Toma, A., Volta, U., Auricchio, R., Castillejo, G., Sanders, D.S., Cellier, C., Mulder, C.J., Lundin, K.E.A., 2019. EuropeanSocietyfortheStudy of CoeliacDisease (ESsCD) guidelineforcoeliacdiseaseandothergluten-relateddisorders. United EuropeanGastroenterologyJournal 7, 583–613..doi:10.1177/2050640619844125
5. TERLEMEZ, S. and Y. TOKGÖZ (2018). "ÇÖLYAK HASTASI ÇOCUKLARDA GLUTENSİZ DİYETİN HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ." Kocatepe Tıp Dergisi**19**(4): 126-130.
6. Adams F, translator (1856). "On TheCœliacAffection". *Theextantworks of Aretaeus, TheCappadocian*. London: SydenhamSociety. pp. 350–1. Retrieved 12 December 2009
7. Losowsky MS (2008). "A history of coeliacdisease". *DigestiveDiseases*. **26** (2): 112–20. doi:10.1159/000116768. PMID 18431060. S2CID 10062937.
8. Haas SV (1924). "Thevalue of the banana in thetreatment of coeliacdisease". *Am J Dis Child*. **24** (4): 421–37. doi:10.1001/archpedi.1924.04120220017004.
9. Paulley JW (1954). "Observation on theaetiology of idiopathicsteatorrhoea; jejunalandlymph-nodebiopsies". *BrMed J*. **2**(4900): 1318–21. doi:10.1136/bmj.2.4900.1318. PMC 2080246. PMID 13209109.
10. Ludvigsson JF, Murray JA. Epidemiology of Celiac Disease. Gastroenterol Clin North Am. 2019 Mar;48(1):1-18. doi: 10.1016/j.gtc.2018.09.004. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30711202.
11. Singh, P., Arora, S., Singh, A., Strand, T. A., and Makharia, G. K. (2016) Prevalence of celiac disease in Asia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31: 1095– 1101. doi: 10.1111/jgh.13270.
12. Cataldo F., Lio D., Simpore J., et. al.: Consumption of wheat foodstuffs not a risk for celiac disease occurrence in Burkina Faso. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: pp. 233-234.
13. Choung R.S., Ditah I.C., Nadeau A.M., 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: pp. 455-461.

14. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/metabolizma-ve-colyak/%C3%A7%C3%B6lyak-ve-g%C3%B6r%C3%BClme-s%C4%B1kl%C4%B1%C4%9F%C4%B1.html
15. Lundin KE, Wijmenga C. Coeliac disease and autoimmune disease-genetic overlap and screening. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12:507–15.
16. Mazzilli MC, Ferrante P, Mariani P, et al. A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ (α1∗ 0501, β1∗ 0201) heterodimer. Human Immunol. 1992;33:133–9.
17. Silano M, Vincentini O, De Vincenzi M. Toxic, immunostimulatory and antagonist gluten peptides in celiac disease. Curr Med Chem. 2009;16:1489–98.
18. Joseph A Murray, Tureka Watson, Beverlee Clearman, Frank Mitros, Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 79, Issue 4, April 2004, Pages 669–673, https://doi.org/10.1093/ajcn/79.4.669
19. Jamma S., Rubio-Tapia A., Kelly C.P., et. al.: Celiac crisis is a rare but serious complication of celiac disease in adults. Clin Gastroenterol Hepatol 2010; 8: pp. 587-590.
20. Halfdanarson T.R., Litzow M.R., Murray J.A.: Hematologic manifestations of celiac disease. Blood 2007; 109: pp. 412-421.
21. Grisolano S.W., Oxentenko A.S., Murray J.A., Burgart L.J., Dierkhising R.A., Alexander J.A.: The usefulness of routine small bowel biopsies in evaluation of iron deficiency anemia. J Clin Gastroenterol 2004; 38: pp. 756-760.
22. Wierdsma, N.; van Bokhorst-de van der Schueren, M.; Berkenpas, M.; Mulder, C.; van Bodegraven, A. Vitamin and Mineral Deficiencies Are Highly Prevalent in Newly Diagnosed Celiac Disease Patients. Nutrients **2013**, 5, 3975–3992.
23. García-Manzanares, Á.; Lucendo, A.J. Review: Nutritional and Dietary Aspects of Celiac Disease. Nutr. Clin. Pract. **2011**, 26, 163–173.
24. Kamycheva, E., Goto, T. & Camargo, C.A. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int* **28,** 781–790 (2017). https://doi.org/10.1007/s00198-016-3791-4
25. Jafri, M.R., Nordstrom, C.W., Murray, J.A. *et al.* Long-term Fracture Risk in Patients with Celiac Disease: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *Dig Dis Sci* **53,** 964–971 (2008). https://doi.org/10.1007/s10620-007-9976-0
26. *Cichewicz AB, Mearns ES, Taylor A, Boulanger T, Gerber M, Leffler DA, et al. (1 March 2019). "Diagnosis and Treatment Patterns in Celiac Disease". Dig Dis Sci (Review).* ***64*** *(8): 2095–2106. doi:10.1007/s10620-019-05528-3. PMID 30820708. S2CID 71143826.*
27. https://www.nice.org.uk/guidance/ng20
28. van der Windt DAWM, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CMF, van der Horst HE. Diagnostic Testing for Celiac Disease Among Patients With Abdominal Symptoms: A Systematic Review. *JAMA.* 2010;303(17):1738–1746. doi:10.1001/jama.2010.549

29. *Lewis NR, Scott BB (July 2006). "Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests)". Alimentary Pharmacology & Therapeutics. **24** (1): 47–54. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02967.x. PMID 16803602. S2CID 16823218.*
30. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology. 2006 Dec;131(6):1981-2002. doi: 10.1053/j.gastro.2006.10.004. PMID: 17087937.
31. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Jan;54(1):136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0. Erratum in: J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Apr;54(4):572. PMID: 22197856.
32. American Gastroenterological Association medical position statement: Celiac Sprue. Gastroenterology. 2001 May;120(6):1522-5. doi: 10.1053/gast.2001.24055. PMID: 11313323.
33. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). Gastroenterology. 1992 Jan;102(1):330-54. PMID: 1727768.
34. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1999 Oct;11(10):1185-94. doi: 10.1097/00042737-199910000-00019. PMID: 10524652.
35. Rubio-Tapia A, Murray JA. The Liver and Celiac Disease. Clin Liver Dis. 2019 May;23(2):167-176. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.001. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30947869; PMCID: PMC6588186.
36. Dickey, W. M.D.; McMillan, S. A. Ph.D.; Collins, J. S. A. M.D.; Watson, R. G. P. M.D.; McLoughlin, J. C. M.D.; Love, A. H. G. M.D. Liver Abnormalities Associated with Celiac Sprue, Journal of Clinical Gastroenterology: June 1995 - Volume 20 - Issue 4 - p 290-292
37. Novacek, Gottfrieda; Miehsler, Wolfganga; Wrba, Fritzb; Ferenci, Petera; Penner, Edwarda; Vogelsang, Haralda Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease, European Journal of Gastroenterology & Hepatology: March 1999 - Volume 11 - Issue 3 - p 283-288
38. Bardella M.T., Fraquelli M., Quatrini M., et. al.: Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. Hepatology 1995; 22: pp. 833-836.
39. Katri Kaukinen, Leena Halme, Pekka Collin, Martti Färkkilä, Markku Mäki, Paula Vehmanen, Jukka Partanen, Krister Höckerstedt, Celiac disease in patients with severe liver

disease: Gluten-free diet may reverse hepatic failure, Gastroenterology, Volume 122, Issue 4,2002, Pages 881-888, ISSN 0016-5085, https://doi.org/10.1053/gast.2002.32416.

40. Fraquelli M., Colli A., Colucci A., et. al.: Accuracy of ultrasonography in predicting celiac disease. Arch Intern Med 2004; 164: pp. 169-174.
41. Rettenbacher T., Hollerweger A., Macheiner P., et. al.: Adult celiac disease: US signs. Radiology 1999; 211: pp. 389-394.
42. Lebwohl B, Ludvigsson JF, Green PH. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. BMJ. 2015 Oct 5;351:h4347. doi: 10.1136/bmj.h4347. PMID: 26438584; PMCID: PMC4596973.
43. Elsurer R, Tatar G, Simsek H, Balaban YH, Aydinli M, Sokmensuer C. Celiac disease in the Turkish population. Dig Dis Sci. 2005 Jan;50(1):136-42. doi: 10.1007/s10620-005-1291-z. PMID: 15712651.
44. Peter H.R Green, Stavros N Stavropoulos, Sofia G Panagi, Susan L Goldstein, Donald J McMahon, Habibul Absan, Alfred I Neugut, Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey, The American Journal of Gastroenterology, Volume 96, Issue 1,2001,Pages 126-131, ISSN 0002-9270,https://doi.org/10.1016/S0002-9270(00)02255-3.
45. Ilus T, Kaukinen K, Virta LJ, et al. Incidence of malignancies in diagnosed celiac patients: a population-based estimate. Am J Gastroenterol 2014;109:1471–1477.
46. West J, Fleming KM, Tata LJ, et al. Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: population-based study. Am J Gastroenterol 2014; 109:757–768.
47. Grode L, Bech BH, Jensen TM, et al. Prevalence, incidence, and autoimmune comorbidities of celiac disease: a nation-wide, population-based study in Denmark from 1977 to 2016. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018;30:83–91. V
48. Van Gils T, Rootsaert B, Bouma G, et al. Celiac disease in The Netherlands: demographic data of members of the Dutch Celiac Society. J Gastrointestin Liver Dis 2016;25:441–445.
49. Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, Taneja V, Prokop LJ, Rubio-Tapia A, Murray JA. Sex Difference in Celiac Disease in Undiagnosed Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Sep;17(10):1954-1968.e13. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.013. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30448593.
50. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, Schrumpf E. Hepatic lesions in adult coeliac disease. Scand J Gastroenterol. 1990 Jul;25(7):656-62. doi: 10.3109/00365529008997589. Erratum in: Scand J Gastroenterol 1990 Oct;25(10):inside front cov. PMID: 2396080.
51. B. Hagander, N.O. Berg, L. Brandt, A. NORDÉN, K. SJÖLUND, M. Stenstam, HEPATIC INJURY IN ADULT CŒLIAC DISEASE, The Lancet, Volume 310, Issue 8032, 1977, Pages 270-272, ISSN 0140-6736, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(77)90954-0.
52. Lammers KM, Lu R, Brownley J, Lu B, Gerard C, Thomas K, Rallabhandi P, Shea-Donohue T, Tamiz A, Alkan S, Netzel-Arnett S, Antalis T, Vogel SN, Fasano A. Gliadin induces an

increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. Gastroenterology. 2008 Jul;135(1):194-204.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.023. Epub 2008 Mar 21. PMID: 18485912; PMCID: PMC2653457.

53. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. Lancet. 1998 Jul 4;352(9121):26-9. doi: 10.1016/s0140-6736(97)11222-3. PMID: 9800742.
54. Peláez-Luna M, Schmulson M, Robles-Díaz G. Intestinal involvement is not sufficient to explain hypertransaminasemia in celiac disease? Med Hypotheses. 2005;65(5):937-41. doi: 10.1016/j.mehy.2005.05.013. PMID: 16023789.
55. Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Király R, Kovács JB, Fésüs L, Mäki M. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. Gut. 2004 May;53(5):641-8. doi: 10.1136/gut.2003.024836. PMID: 15082580; PMCID: PMC1774023.
56. Unsworth DJ, Lock FJ, Harvey RF. Iron-deficiency anaemia in premenopausal women. Lancet. 1999 Mar 27;353(9158):1100. doi: 10.1016/s0140-6736(05)76459-x. PMID: 10199377.
57. 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 Nov 18;14:194. doi: 10.1186/s12876-014-0194-x. PMID: 25404189; PMCID: PMC4236812.
58. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. Am J Gastroenterol. 2001 Mar;96(3):745-50. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03616.x. PMID: 11280545.
59. Stene-Larsen G, Mosvold J, Ly B. Selective vitamin B12 malabsorption in adult coeliac disease. Report on three cases with associated autoimmune diseases. Scand J Gastroenterol. 1988 Nov;23(9):1105-8. doi: 10.3109/00365528809090176. PMID: 3247590.
60. Kemppainen T, Uusitupa M, Janatuinen E, Järvinen R, Julkunen R, Pikkarainen P. Intakes of nutrients and nutritional status in coeliac patients. Scand J Gastroenterol. 1995 Jun;30(6):575-9. doi: 10.3109/00365529509089792. PMID: 7569766.
61. Kemppainen TA, Kosma VM, Janatuinen EK, Julkunen RJ, Pikkarainen PH, Uusitupa MI. Nutritional status of newly diagnosed celiac disease patients before and after the institution of a celiac disease diet--association with the grade of mucosal villous atrophy. Am J Clin Nutr. 1998 Mar;67(3):482-7. doi: 10.1093/ajcn/67.3.482. PMID: 9497194.
62. Dickey W. Low serum vitamin B12 is common in coeliac disease and is not due to autoimmune gastritis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002 Apr;14(4):425-7. doi: 10.1097/00042737-200204000-00016. PMID: 11943958.
63. Crofton RW, Aggett PJ, Gvozdanovic S, Gvozdanovic D, Mowat NA, Brunt PW. Zinc metabolism in celiac disease. Am J Clin Nutr. 1990 Aug;52(2):379-82. doi: 10.1093/ajcn/52.2.379. PMID: 2375305.

64. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. Am J Hematol. 2007 Nov;82(11):996-1000. doi: 10.1002/ajh.20996. PMID: 17636474.
65. Medici V, Halsted CH. Folate, alcohol, and liver disease. Mol Nutr Food Res. 2013 Apr;57(4):596-606. doi: 10.1002/mnfr.201200077. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23136133; PMCID: PMC3736728.
66. Guandalini S, Ventura A, Ansaldi N, Giunta AM, Greco L, Lazzari R, Mastella G, Rubino A. Diagnosis of coeliac disease: time for a change? Arch Dis Child. 1989 Sep;64(9):1320-4; discussion 1324-5. doi: 10.1136/adc.64.9.1320. PMID: 2817956; PMCID: PMC1792735.
67. Mahamid M, Mahroum N, Bragazzi NL, Shalaata K, Yavne Y, Adawi M, Amital H, Watad A. Folate and B12 Levels Correlate with Histological Severity in NASH Patients. Nutrients. 2018 Apr 2;10(4):440. doi: 10.3390/nu10040440. PMID: 29614799; PMCID: PMC5946225.
68. Muro N, Bujanda L, Sarasqueta C, Gil I, Hijona E, Cosme A, Arenas J Jr, Elosegui ME, Sarasola M, Calpasoro J, Arenas JI. Niveles plasmáticos de la vitamina B(12) y ácido fólico en pacientes con hepatopatía crónica [Plasma levels of folate and vitamin B(12) in patients with chronic liver disease]. Gastroenterol Hepatol. 2010 Apr;33(4):280-7. Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.12.001. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20206409.
69. Charatcharoenwitthaya P, Levy C, Angulo P, Keach J, Jorgensen R, Lindor KD. Open-label pilot study of folic acid in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Liver Int. 2007 Mar;27(2):220-6. doi: 10.1111/j.1478-3231.2006.01404.x. PMID: 17311617.
70. Vecchi MD, Folli C, Donato MF, Formenti S, Arosio E, Franchis R. High Rate of Positive Anti-Tissue Transglutaminase Antibodies in Chronic Liver Disease. Scand J Gastroenterol. 2003 Jan;38(1):50-54. doi: 10.1080/00365520310000438. PMID: 27897100.
71. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, Peracchi M, Farè M, Fracanzani AL, Fargion S. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2004 May;36(5):333-6. doi: 10.1016/j.dld.2004.01.012. PMID: 15191202.
72. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, Lundin KEA, Makharia GK, Mearin ML, Murray JA, Verdu EF, Kaukinen K. Coeliac disease. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jan 10;5(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0054-z. PMID: 30631077.
73. Talley N, Vakil N. Guidelines for the management of Dyspepsia. Am J Gastroenterol . 2005;100:2324-37
74. Lasa J, Spallone L, Gandara S, Chaar E, Berman S, Zagalsky D. Celiac disease prevalence is not increased in patients with functional dyspepsia. Arq Gastroenterol. 2017 Jan-Mar;54(1):37-40. doi: 10.1590/S0004-2803.2017v54n1-07. PMID: 28079237.
75. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol. 2012 Nov 14;18(42):6036-59. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036. PMID: 23155333; PMCID: PMC3496881.

76. JERICHO H, SANSOTTA N, GUANDALINI S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017;65(1):75–9.
77. Dima A, Jurcut C, Jinga M. Rheumatologic manifestations in celiac disease: what should we remember? Rom J Intern Med. 2019 Mar 1;57(1):3-5. doi: 10.2478/rjim-2018-0024. PMID: 30375355.
78. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. Nat Med. 2018 Jul;24(7):908-922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9. Epub 2018 Jul 2. PMID: 29967350; PMCID: PMC6553468.
79. https://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/cirrhosis/symptoms-causes
80. Than NN, Jeffery HC, Oo YH. Autoimmune Hepatitis: Progress from Global Immunosuppression to Personalised Regulatory T Cell Therapy. Can J Gastroenterol Hepatol. 2016;2016:7181685. doi: 10.1155/2016/7181685. Epub 2016 May 18. Erratum in: Can J Gastroenterol Hepatol. 2016;2016:1468106. PMID: 27446862; PMCID: PMC4904688.