

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

**ÇÖLYAK HASTALARINDA KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİNDE
YÜKSEKLİK VE OTOİMMÜN HEPATİT SIKLIĞI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ayşe ŞENGÜN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ulvi DEMİREL**

ELAZIĞ

2020

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ulvi DEMİREL _____ Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....
.....
.....
.....

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürecince bilgi ve birikimleriyle yol gösteren iç hastalıkları anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Ayhan DOĞUKAN başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez yazma sürecinde görüşleriyle yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ulvi DEMİREL'e,

Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen annem, babam, kardeşlerime,

Bu zorlu süreçte hayatıma renk katan başta eş kıdemlilerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.



ÖZET

Çölyak hastalığı (ÇH), heterojen patogeneze sahip zamanla farkındalığın artması nedeniyle daha sık ve erken tanı konulur hale gelen, tedavisi olan bir hastalıktır. Eşlik eden karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükseklik çölyak hastalığının bilinen bir özelliğidir. Bu hastaların %40'ını kapsayacak kadar yüksek oranda karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu hastaların çoğunda patofizyolojisi açıklanamamış olsa da glutensiz diyet sonrası spontan normale döndüğü, ancak önemli bir kısmında, genetik predispozan faktörler nedeniyle otoimmün hepatit (OİH) olabileceği bildirilmektedir. Biz bu çalışmada ÇH'de karaciğer fonksiyon testi yüksekliği ve otoimmün hepatit sıklığını araştırması amaçlandı.

Çalışmamızda Aralık 2010-Aralık 2018 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvurmuş ÇH tanısı olan 18 yaş ve üstündeki tüm hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların laboratuvar kayıtları incelendi ve karaciğer fonksiyon testi yüksekliği ve otoimmün hepatit hastalığı varlığı açısından retrospektif olarak hasta dosyalarından sorgulandı.

Tanı anında karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olan hastalar glutensiz diyet uygulama açısından sorgulandı. Yüzde dört hastada GFD sonrası belirgin düşüşler izlendi, hastalardaki bu durumun 'çölyak hepatiti' ya da 'kriptojenik hipertransaminazemi' olduğu saptandı. Glutensiz diyetle rağmen KCFT'si gerilemeyen hastalar ileri tetkik edildiğinde ise %1 hastada otoimmün hepatit saptandı.

Sonuç olarak; ÇH'de KCFT yüksekliği önemli bir bulgudur. Bu yükseklik daha çok çölyak hepatitine sekonder de olsa 'otoimmün hepatit' birlikteliğine bağlı olabileceği dikkate alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, kriptojenik hipertransaminazemi, otoimmün hepatit

ABSTRACT

FREQUENCY OF AUTOIMMUNE HEPATITIS AND ELEVATION OF LIVER FUNCTION TESTS IN CELIAC DISEASE

Celiac disease (CD) is a disease with heterogeneous pathogenesis which becomes more frequent and early diagnosis because of increased awareness. Elevation in concomitant liver function tests (LFT) is a known feature of celiac disease. There are studies indicating that high levels of liver function tests may be high enough to cover 40% of these patients.

Although the pathophysiology of these patients has not been explained, it has been reported that after gluten-free diet, it spontaneously returns to normal, but a significant number of patients may have autoimmune hepatitis (AHD) due to genetic predisposing factors.

In this study, we aimed to investigate the high liver function test and the frequency of autoimmune hepatitis in CD. In our study, the data of all patients aged 18 years or older who were admitted to the Gastroenterology Outpatient Clinic of Firat University Hospital between December 2010 and December 2018 were retrospectively reviewed. Laboratory records of the patients were examined and the patients were retrospectively questioned for the presence of hepatic function test and autoimmune hepatitis.

Patients with elevated liver function tests at the time of diagnosis were questioned for gluten-free diet (GFD). Significant decreases were observed in four percent of the patients after GFD, which was found to be 'celiac hepatitis' or 'cryptogenic hypertransaminasemia'. Autoimmune hepatitis was detected in 1% of the patients when the LFT was not regressed despite the gluten-free diet.

As a result; LFT is an important finding in CD. It should be noted that this elevation may be due to the association of autoimmune hepatitis even though it is secondary to celiac hepatitis.

Key words: Celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, autoimmune hepatitis

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	3
1.1.1. Çölyak Hastalığı	3
1.1.1.1. Tarihçe	3
1.1.1.2. Epidemiyoloji	4
1.1.1.3. Etiyoloji	5
1.1.1.3.1. Genetik faktörler	5
1.1.1.3.2. Çevresel faktörler	6
1.1.1.3.3. İmmünolojik faktörler	8
1.1.1.4. Patogenez	10
1.1.1.5. Histopatoloji	11
1.1.1.6. Klinik bulgular	13
1.1.1.7. Tanı	16
1.1.1.7.1. Serolojik testler	17
1.1.1.7.2. Endoskopik bulgular ve biyopsi	19
1.1.1.7.3. Yeni tanı metodları	22
1.1.1.7.4. HLA-DQ2/8 tiplendirmesi	23
1.1.1.7.5. Video kapsül endoskopi (VCE)	24
1.1.1.7.6. İntestinal permeabilite testi	24
1.1.1.7.7. İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP)	24
1.1.1.7.8. Radyoloji	24
1.1.1.8. Tedavi	24

1.1.1.9. Çölyak hastalığı ile ilişkili durumlar	26
1.1.1.10. Komplikasyonlar	28
1.1.2. Otoimmün Hepatit	28
2. GEREÇ ve YÖNTEM	33
3. BULGULAR	34
4. TARTIŞMA	41
5. KAYNAKLAR	44
6. ÖZGEÇMİŞ	72



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	ÇH ilişkili aday gen bölgeleri ve fonksiyonları	6
Tablo 2.	Çölyak hastalığında tahılların toksisitesi	7
Tablo 3.	Çölyak hastalığının histolojik skorlaması	12
Tablo 4.	Corazza ve Villanacci sınıflaması	12
Tablo 5.	ÇH'nin klinik tipleri	14
Tablo 6.	Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri	19
Tablo 7.	Çölyak hastalığında yeni terapötik yaklaşımlar	26
Tablo 8.	Otoimmün hepatitte görülen antikorlar molekül hedefleri, tanı ve tedavideki önemleri	29
Tablo 9.	Tip 1 ve Tip 2 OİH	30
Tablo 10.	OİH için basitleştirilmiş tanı kriterleri	31
Tablo 11.	Hastaların cinsiyet ve ek hastalık durumlarının dağılımı	34
Tablo 12.	Hastaların kan değerlerinin ortalaması	35
Tablo 13.	Hastaların çeşitli antikor seviyeleri	36
Tablo 14.	Hastaların MARSH skorları	36
Tablo 15.	Hastaların AST, ALT, GGT, ALP, t. bilirubin ve d. bilirubin değerlerinin glutensiz diyet ile değişimi	37
Tablo 16.	Otoimmün hepatit tanısı olan hastaların serolojileri	37
Tablo 17.	Otoimmün hepatit varlığı, cinsiyet ve ek hastalık Varlığı ile KCFT yüksekliği varlığı ilişkisi	38
Tablo 18.	Hastaların KCFT yükseklik varlığı ile ÇH serolojilerinin karşılaştırılması	39
Tablo 19.	Hastaların antikor pozitifliklerinin dağılımı	39
Tablo 20.	Hastaların KCFT yükseklik varlığı ile antikor pozitifliklerinin ilişkisi	40
Tablo 21.	Antikor düzeylerinin MARSH skoruna göre değerlendirilmesi	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çölyak hastalığında mukozal hasar mekanizmaları	9
Şekil 2. Çölyak hastalığında ‘Buz dağı Modeli’ teorisi	14
Şekil 3. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (ACG)’nin çölyak hastalığı tanı algoritması	17
Şekil 4. Hastaların cinsiyetlerinin dağılımı	34
Şekil 5. Ek hastalıkların türü	35
Şekil 6. Hastaların MARSH skorları	36
Şekil 7. Otoimmün hepatit varlığı ile KCFT yüksekliği varlığı ilişkisi	38
Şekil 8. Ek hastalık varlığı ile KCFT yüksekliği varlığı ilişkisi	39

KISALTMALAR LİSTESİ

ACG	: Amerikan Gastroenteroloji Derneği
AGA	: Anti gliadin antikor
AMA	: Anti mitokondriyal antikor
ANA	: Anti nükleer antikor
APC	: Antijen sunan hücre
ARA	: Anti retikülin antikor
ASMA	: Anti düz kas antikor
CVID	: Yaygın değişken immün yetmezlik
ÇH	: Çölyak hastalığı
DGP	: Deamine gliadin peptid
DM	: Diyabetes mellitus
DsDNA	: Çift zincirli DNA
DTG	: Doku transglutaminaz
ELISPOT	: Enzim işaretli immün absorbent spot
EMA	: Endomisyum antikor
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu
GFD	: Glutensiz diyet
HLA	: Human leucocyte antigen
IAIHG	: Uluslararası otoimmün hepatit grubu
İBS	: İrritable barsak sendromu
İEL	: İntraepitelial lenfosit
IFN γ	: İnterferon gama
I-FABP	: İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein
IgA	: İmmünglobulin A
IgG	: İmmünglobulin G
IL	: İnterlökin
kD	: Kilo dalton
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
LC1	: Liver cytosolic antibody
LKM1	: Liver kidney microsomal antibody 1
MHC	: Major histocompatibility complex

MICA	: MHC sınıf 1 zincir ilişkili proein A
MICB	: MHC sınıf 1 zincir ilişkili proein B
NK	: Naturel killer
OİH	: Otoimmün hepatit
OİK	: Otoimmün kolanjit
pANCA	: Perinuclear anti neutrophil cytoplasmic antibody
Ppm	: Parts per million
SLA/LP	: Soluble liver antigen/liver pancreas antigen
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SMA	: Smooth muscle antibody
SNCD	: Seronegative celiac disease
TCR	: T hücre reseptörü
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
TGF β	: Transforming growth factor beta
TG	: Trans glutaminaz
TG2	: Transglutaminaz 2
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TTG	: Doku trans glutaminaz
VCE	: Video kapsül endoskopi

1. GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) buğday, arpa, yulaf ve çavdar gibi tahıllarda bulunan glutenin tetiklediği immün cevap sonucu ince barsaklarda inflamasyon ve villus atrofi şeklinde karakteristik histopatolojik bulgulara sahip, glutensiz diyetle düzelen otoimmün bir hastalıktır (1, 2). Gluten duyarlı enteropati, çölyak sprue, nontropikal sprue olarak da isimlendirilmişse de; günümüzde ‘çölyak hastalığı’ terimi daha çok kullanılmaktadır (3, 4).

Gluten, buğday ve diğer tahıllarda bulunan, gliadin ve glutenin polipeptidlerinden meydana gelen ve alkolde çözülebilen prolamin kısmıyla hastalığa yol açan bir proteindir. Gluten ve/veya peptidleri intestinal bariyeri aşarak barsaklardaki antijen sunan hücreler, T hücreleri, NK (naturel killer) hücreler, B lenfositler ve plazma hücreleri ile karşılaşır ve immünolojik reaksiyonlara neden olarak intestinal hasar oluşturur (5). Çölyak hastalığı özellikle beyaz ırkın hastalığıdır. Kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha sık görülür (6).

Çölyak hastalığı epidemiyolojisinde ‘buz dağı modeli’ Richard Logan tarafından 1991’de ortaya atılmıştır. Tarama çalışmaları batı toplumlarında tanı alan her çölyak hastasına karşın daha fazla tanısı konulmamış çölyak hastası olduğunu ifade etmiş ve bu durumun nedeni olarak hekimlerin çölyak hastalığı farkındalık düzeyi, çölyak hastalığı tanısında gerekli laboratuvar koşullarının ve deneyimli personel eksikliğinin ve hastalığın klinik prezentasyonunun çeşitliliği gösterilmiştir (7).

Bunula beraber yapılan çeşitli çalışmalar incelendiğinde hastalık prevalansının %1 civarında olduğu ve gün geçtikçe tanı imkanlarıyla beraber artmakta olduğu görülmektedir (8, 9).

Ülkemizde ÇH prevalansı; 2004 yılında 2000 sağlıklı kan bağışçısı üzerinde yapılan araştırma sonuçlarına göre TTG (doku transglutaminaz) antikoru pozitifliği %1.3 olarak saptanmıştır (10). Ertekin ve arkadaşları (11) tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada okul çağı çocuklarında biyopsi ile tanısı konulmuş ÇH prevalansı %0.63, 2011 yılında 20190 okul çocuğu üzerinde yapılan başka bir çalışmada (12) ise seroprevalans %0.47 olarak saptanmıştır. Bu veriler ışığında Türkiye’deki ÇH sıklığının batıdaki verilerle benzer olduğu düşünülmektedir.

Patogenezinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immün yanıt birlikte rol oynar. Birinci derece akrabalarda çölyak görülme sıklığı genel popülasyona oranla 10-

20 kat daha fazladır (13). Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında genetik olarak yatkın kişiler tip 1 diyabet, karaciğer hastalıkları, down ve turner sendromu, dermatitis herpetiformis gibi hastalıklar açısından artmış risk grubundadır (14).

Hastalık gastrointestinal sistem hastalığı olarak tanımlanmasına rağmen tüm yaşlarda sinir sistemi de dahil olmak üzere tüm organları etkilediği görülmüştür. Erken yaş grubunda karında şişlik, ishal, büyüme gelişme geriliği gibi tipik belirtiler ön plandayken tanı yaşı ilerledikçe osteoporoz, mine hipoplazisi, malignite, epilepsi gibi belirtiler daha ön plana çıkar (7, 15).

Çölyak hastalığı, diğer sebeplerin yokluğunda karaciğer enzim yüksekliklerinin %6-9'unu oluştururken, ÇH olanlarda ise karaciğer enzimlerindeki yükselme oranı %40'lara varabilmektedir (16-18). Çölyak hastalığında tek bulgu bazen karaciğer enzim yüksekliği olabildiği gibi; birçok karaciğer hastalığı ile ÇH birlikteliği de gösterilmiştir. Çölyak hastalığı ilişkili karaciğer bozuklukları başlıca iki grupta değerlendirilebilir: Kriptojenik hipertransaminazemi ya da çölyak hepatiti ve otoimmün karaciğer hastalıkları (1, 19).

Kriptojenik hipertransaminazemi (Çölyak hepatiti): Transaminazların izole yükselişi ile karakterize, asemptomatik hafif enzim yüksekliğinden ağır karaciğer disfonksiyonuna kadar geniş bir spektrumda izlenebilen bir bozukluktur. Bu grupta karaciğer histolojisi; portal ve/veya lobuler bölgede hafif mononükleer infiltrasyon, kupffer hücrelerinde minimal hiperplazi ve nonspesifik reaktif hepatit özellikleri sergilediğinden, 'Çölyak hepatiti' de denilmektedir. Genellikle normalin 5 katını geçmeyecek şekilde ve ALT ön planda transaminaz yüksekliği gözlenir. Bilirubinler, alkalen fosfataz ve gama-glutamyltransferaz değerleri genellikle normaldir. Bazı hastalarda alkalen fosfatazın sekonder hiperparatiroidizme bağlı izole yükselişi gözlenebilir. Ultrasonografide karaciğer hasarının derecesine göre değişmekle beraber genelde normal bulgular mevcuttur. Karaciğer biyopsisi ise nonspesifik bulguları ve glutensiz diyet ile çoğu hastada düzelme eğilimi nedeni ile gerekli görülmemektedir. Ortalama bir yıllık glutensiz diyet ile çoğu hastada enzim değerleri ve karaciğer histolojisi düzelmektedir (20, 21).

Otoimmün karaciğer hastalıkları [Otoimmün hepatit (OİH) ve otoimmün kolanjit (OİK)]: Çölyak hastalığı ile bu hastalıkların birlikteliği gösterilmiş olup, glutensiz diyet ile bu hastalar tedavi olmamakta ve tedavi için uygun immünsüpresif

ajanları kullanmak gerekmektedir (20, 21). OİH'lilerde yapılan iki çalışmada ÇH prevelansı sırasıyla %4 ve %6,4 olarak saptanmıştır. Hem Tip I hem Tip II OİH'lilerde ÇH saptanırken; ince barsak biyopsisi ile tanımlı olmalarına rağmen çok azında intestinal semptom olduğu belirtilmiştir (22). Her iki grup hastalığın 6. kromozomdaki human lökosit antijen (HLA) klas II üzerinden eksprese oldukları düşünüldüğünde, muhtemel ortak patogenetik mekanizmalar rol oynamakta gibi görünmektedir. Erişkin Çölyak hastalarındaki OİH prevelansı %1,6 iken; OİH'lilerdeki çölyak hastalığı oranı normal popülasyondan 10 kat daha fazladır. Glutensiz diyet OİH'i tedavi etmemekle beraber; uzun süreli glutensiz diyetin OİH+ÇH hastalarının ÇH olmayan OİH'lilere göre relaps oranını azalttığı gösterilmiştir (23-25).

Çölyak hastalığı heterojen patogeneze sahip zamanla farkındalığın artması nedeniyle daha sık ve erken tanı konulur hale gelen, tedavisi olan bir hastalıktır. Eşlik eden karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik çölyak hastalığının bilinen bir özelliğidir. Bu hastaların %40'ını kapsayacak kadar yüksek oranda karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu hastaların çoğunda patofizyolojisi açıklanamamış olsa da glutensiz diyet sonrası spontan normale döndüğü ancak önemli bir kısmında, genetik predispozan faktörler nedeniyle otoimmün hepatit olabileceği bildirilmektedir (1).

Biz bu çalışmada ÇH'de karaciğer fonksiyon testi yüksekliği ve otoimmün hepatit sıklığını araştırmayı amaçladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Çölyak Hastalığı

1.1.1.1. Tarihçe

İlk olarak millattan önce 1. yüzyılda, Kapadokyalı Aretaeus tarafından çölyak benzeri klinik bir durum tanımlanmıştır. Hastalığın bugünkü bilinen şekli ile tanımlanması önce 1888 yılında Samuel Gee'nin tez çalışması olan 'On the Coeliac Affection'da, ardından Çölyak hastalığı ile gluten arasındaki ilişkinin bulunması Hollandalı çocuk doktoru Willem-Karel Dicke tarafından İkinci Dünya Savaşı sırasında olmuştur (26).

Paulley tarafından 1954'te villus atrofi ve kript hiperplazisinin hastalığın karakteristik bulguları olduğu gösterilmiştir. Bin dokuz yüz altmış yılında Rubin, hastalığın çocuklara özgü olmayıp erişkinlerde de görülebileceğini ispatlamıştır (27, 28).

Falchuk ve Stokes tarafından 1972'de çölyak hastalığı ile HLA ilişkisi gösterilmiştir. Bin dokuz yüz yetmiş beş yılında Ferguson gliadine karşı gelişen ince bağırsakta hücresel immun yanıtı göstermiştir (29, 30). Bin dokuz yüz doksana ikide Marsh tarafından yayınlanan bir çalışmada, ince barsak biyopsilerindeki histopatolojik bulgular lenfoid infiltrasyon düzeyine göre değerlendirilmiş ve olgular Tip 0'dan Tip 4'e kadar beş gruba ayrılmıştır (31).

Bin dokuz yüz doksana yedide doku transglutaminaz (TTG) otoantijeni keşfedilmiş, bir yıl sonra ise TTG'nın gliadini modifiye ederek T hücre aracılı immün yanıtı arttırdığı ortaya konulmuştur. İki bin yılında da TTG tarafından deamine edilen gliadin peptidinin dominant T hücre epitopu olduğu saptanmıştır (32-34). İki binli yıllardan sonra ÇH ile ilgili birçok araştırma yapılmış olup özellikle immün mekanizmalar üzerine önemli gelişmeler sağlanmıştır (35).

1.1.1.2. Epidemiyoloji

Çölyak hastalığı, özellikle buğday tükeminin yaygın olduğu Ortadoğu, Avrupa, Avustralya ve Amerika'da daha sık gözlenirken; Çin, Japonya gibi Uzak Doğu ülkelerinde daha az sıklıkla görülmektedir (36-38). Hastalığın klinik spektrumunun geniş olması nedeniyle ve çoğu hasta asemptomatik olduğundan hastalık sıklığını belirlemek zordur. Buna karşın son dönemde ÇH'nin patogenezi ve genetik mekanizması ile ilgili çalışmalar neticesinde hastalık prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Dünya genelinde sıklığının %0,05-0,1 olduğu bilinmektedir (39). Çölyak hastalığı prevalansının Almanya'da 1/500, Amerika'da 1/142, Finlandiya'da 1/99, İsviçre'de 1/132, İtalya'da ise 1/120 olduğu bildirilmiştir (8, 40-43).

İki bin on bir yılında Dalgıç ve arkadaşları tarafından 63 il ve 139 okulun katılımıyla, 6-17 yaş çocukta yapılmış ÇH ile ilgili en geniş epidemiyolojik çalışmada Çölyak hastalığı sıklığı ülkemizde %0,47 olarak bildirilmiştir (12).

Yapılan farklı çalışmalarda da Türkiye’de bu oran %0,3-0,9 arasında değişmektedir (11, 44, 45).

Çölyak hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında %10, monozigotik ikizlerde %86 dizigotik ikizlerde %20 oranında prevalans saptanmıştır (46, 47).

Çölyak hastalığı, Down sendromunda %4-15, Tip 1 DM’de %3-8 oranında birlikte görülebilirken, Turner sendromu, Williams sendromu gibi kromozomal anomaliler, selektif IgA eksikliği gibi immün yetmezlik durumlarında ve bazı otoimmün hastalıklarla da birlikteliği bildirilmiştir (48, 49). Çocuklarda görülme sıklığında cinsiyet fark etmezken, erişkinde kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Bunun nedeninin ise HLA-DQ2/DQ8 haplotiplerinin kadınlarda %94’e karşın %85 oranında daha sık bulunduğu belirtilmiştir (50, 51).

1.1.1.3. Etiyoloji

1.1.1.3.1. Genetik faktörler

Yapılan çalışmalar hastaların birinci derece akrabalarında %10-15, HLA benzer kardeşlerde %30-50, tek yumurta ikizlerinde ise %70-100 oranında çölyak hastalığı gelişme riski olduğunu ortaya koymuştur (52, 53). HLA-DQ2, çölyak hastalarının %90’ında, HLA-DQ8 ise %5-10’unda pozitif saptanmıştır (54, 55). HLA alelleri ÇH’de sadece genetik yatkınlık olup olmadığını belirleyebilir. Avrupa ve Kuzey Amerika toplumlarında DQ2 sıklığı yüksek olmasına rağmen pozitifliği olan çok az kişide çölyak hastalığı bildirilmiştir (56, 57).

Gluten emildikten sonra HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 eksprese eden lamina proprianın dendritik hücreleri, gliadin peptidlerinin uyarılmış T lenfositlere sunumunu sağlar. Uyarılmış lenfositler daha sonra immün globulin üretmeleri için B lenfositleri ve interferon gama (IFN- γ) başta olmak üzere interlökin 4-5-6-10 (IL-4-5-6-10), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), transforming growth faktör beta (TGF- β) gibi sitokinleri salgılaması için diğer T lenfositlerini indükler. Bu sitokinler sadece enterositlere zarar vermez aynı zamanda HLA sınıf 2 üretimi yapan hücreleri de duyarlı hale getirerek enterositlerin doğrudan hasarlanmasına neden olur (57).

Human lökosit antijen ile ilişkili diğer hastalıklarla karşılaştırıldığında HLA genleriyle ÇH arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmekle beraber HLA, ÇH’de genetik

riskin %36-53'ünden sorumlu tutulmaktadır. Toplumun yaklaşık 1/3'ü HLA-DQ genlerini taşıdığından HLA'nın tek başına ÇH gelişiminde yeterli olmadığı anlaşılmıştır (58).

Günümüzde "genom wide association" çalışmaları ile ÇH'de non-HLA gen haritaları çıkarılmıştır (48, 58, 59).

Çölyak hastalığının patogeneğinde non-HLA genlerin HLA'dan daha fazla sorumlu olduğu öne sürülmektedir. Şu ana kadar hastalığa eğilim oluşturan 13 gen lokusu izole edilmiştir. CELIAC1 kromozom 6 üzerinde HLA lokusu iken (HLA-DQ2/DQ8) diğer 12 gen lokusunun da hastalığa eğilim yarattığı bildirilmiştir (51, 59-62).

Tablo 1. ÇH ilişkili aday gen bölgeleri ve fonksiyonları (63)

Lokus	Aday gen	Fonksiyon
5q31-33	<i>CELIAC2</i>	İmmün düzenleme ve inflamasyonda
2q33	<i>CELIAC3 (CTLA4, CD28 ve ICOS)</i>	CTLA4: T hücre yanıtında inhibitör etki CD28: T hücre yanıtının artırılması ICOS: T hücre yanıtının artırılması
19p13.1	<i>CELIAC4 (MYO9B)</i>	İmmünojenik gluten peptitlerinin geçirilmesine izin verebilen çiftleşmemiş bir bağırsak engeline neden olmaktadır
15q11-q13	<i>CELIAC5</i>	Bilinmiyor
4q27	<i>CELIAC6 (IL2, IL21)</i>	IL2: T hücre çoğalmasının artırılması IL21: T ve NK hücre fonksiyonlarının düzenlenmesi
1q31	<i>CELIAC7 (RGS1)</i>	GTPaz aktive edici protein gibi davranarak, hücre sinyallerinin düzenlenmesi
2q11-q12	<i>CELIAC8 (IL18R1, RAGAP)</i>	IL18 reseptörünün α ve β -zincirleridir. IL18 , pro-inflamatuar bir sitokindir.
3p21	<i>CELIAC9 (CCR1, CCR2, CCR3 ve CCR5)</i>	Enflamasyon bölgesine immün sistemde görevli hücrelerin toplanması
3q25-q26	<i>CELIAC10 (IL12A)</i>	Th1 farklılaşmasını düzenleyen IL12'nin alt ünitesi
3q28	<i>CELIAC11 (LPP)</i>	Hücre şeklinin korunmasında olası bir rol
6q25.3	<i>CELIAC12 (TAGAP)</i>	Sitoiskelet değişimlerinin ayarlanmasında
12q24	<i>CELIAC13 (SH2B3)</i>	T hücre sinyalleriyle ilişkili adaptör molekül

1.1.1.3.2. Çevresel faktörler

Çölyak hastalığı çevresel tetikleyicinin (gluten), hastalığın ortaya çıkışı için gerekli baskın HLA kalıtımı (DQ2 veya DQ8) ve doku transglutaminaza karşı otoantikorların %95'ten fazla hastada tespit edilmesi nedeniyle diğer otoimmün hastalıklardan ayrılır (49).

Tahıllardaki depo proteinleri, etanolde çözünebilen prolaminler ve polimerik gluteninler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Prolaminler buğdayda ‘gliadinler’, çavdarda ‘secalinler’, arpada ‘hordeinler’, yulafta ‘aveninler’, mısırdaki bulunan ve çölyak hastaları için toksik olmayan ‘zeinler’ olarak adlandırılmaktadır (64).

Gluten ise buğdayın pişirme kapasitesi, su emilimi, viskozite, elastikiyet gibi özelliklerinden sorumlu protein yapılı parçasıdır (65). Gliadin elektroforetik olarak 20-70 kd moleküler ağırlık aralığında, çölyakta toksik etkilerden sorumlu olan α -, β -, γ -, ω -gliadin olmak üzere ve dört ana parçaya ayrılır (64).

Bunlardan ÇH için en toksik olanı İnterlökin (IL)-15 over ekspresyonuna neden olarak enterositlere direkt toksik etkili α -gliadindir (35).

Tablo 2. Çölyak Hastalığında tahılların toksisitesi (66)

Tahıl	Prolamin	İçerik	Toksisite
Buğday	Gliadin	%36 G, %17-23 P	+++
Arpa	Hordein	%36 G, %17-23 P	++
Çavdar	Secalin	%36 G, %17-23 P	++
Yulaf	Avenin	Yüksek G, düşük P	+
Mısır	Zein	Düşük G	--
Pirinç	Oryza	Düşük G	--

G: glutamin P: prolin

Gluten dışında etyopatogeneze rolü olduğu düşünülen etkenler, gliadin ile benzer aminoasit dizilimi gösteren adenovirüs gibi bazı virüsler, mantar enfeksiyonları, intestinal mikrobiyota değişikliği, anne sütü ile beslenme süresi, glutene başlama zamanı ve sigara kullanım öyküsüdür (67-70).

Çölyak hastalığında α -gliadinin aminoasit sırası pro-ser-gln ve gln-gln-pro olup bu dizilim adenovirüs tip 12’nin E1B proteininin bir bölgesiyle denktir. Glutene maruziyet ile beraber geçirilmiş adenovirüs enfeksiyonunun immunitiyi uyardığı ve ÇH gelişme riskini artırdığı öne sürülmüştür (71). Aktif ve sessiz çölyak hastalığı olan çocukların duodenum biyopsilerindeki bakteriyolojik florayı inceleyen bir çalışmada, semptomatik çölyak hastalığı olanların barsak florasında gram negatif (*Escherichia coli* ve *Bacteriodes* gibi) ve proinflamatuvar potansiyeli olan bakterilerin olduğu gösterilmiştir (60, 72, 73). Rotavirüs nötralizan protein VP-7 ile TTG arasındaki yapısal benzerlikten dolayı genetik yatkınlığı olan çocuklarda ÇH riskinin arttığı bildirilmiştir. Rotavirüs aşısının yapılmasının koruyucu etkinliği olduğu gösterilmiştir (74-76).

Anne sütü, emzirme süresi ve glutenle tanışma zamanının ÇH ile ilişkisi hakkında birçok farklı görüş mevcuttur (77).

İsveç'te yapılan bir çalışmada, emzirme dönemindeki bebeklerin beslenmesine glütenin aşamalı olarak eklenmesinin, erken çocukluk dönemi ve sonraki dönemlerde çölyak hastalık riskini azalttığı bildirilmiştir (67). Glutenin beslenmeye 3. aydan önce eklenmesinin ÇH riskini 5 kat artırdığı, 12 aydan uzun süre emzirmenin koruyucu olmadığını bildiren yayınlara karşın glutenle erken karşılaşma ve anne sütünün koruyucu olabileceğini savunan yayınlar da mevcuttur (78, 79). Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu (ESPGHAN) glutenin 4. ay ile 12. aylar arası diyetle dahil edilmesini fakat gluten kullanımından sonraki ilk haftalarda çok miktarda gluten alımından kaçınılmasını önermiştir (80).

Bazı ilaçlar gluten duyarlılığının artmasına neden olabilir. İnterferon-alfa tedavisinin yatkınlığı olan kişilerde ÇH'yi aktifleyebileceği gösterilmiştir (81).

Elektif sezaryenle doğumla ilgili tartışmalar olmasına rağmen doğum mevsimi ve elektif sezaryenle doğum ÇH gelişimi için risk faktörüdür (82-85).

In utero demir maruziyeti, antibiyotik ve proton pompa inhibitörü kullanımı çölyak hastalığı riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. Bunun aksine in utero antibiyotik maruziyetinin çölyak hastalık riskini artırmadığı da gösterilmiştir (86-89).

Helicobacter pylori kolonizasyonu ÇH riskini azaltırken patojenik olmayan reovirüs tetikleyebilir (90, 91). Yaş ve glutensiz diyet çölyak hastalarında duodenal mikrobiyomu etkiler fakat glutensiz diyet, sağlıklı bireylerde bile mikrobiyomu değiştirir (92, 93).

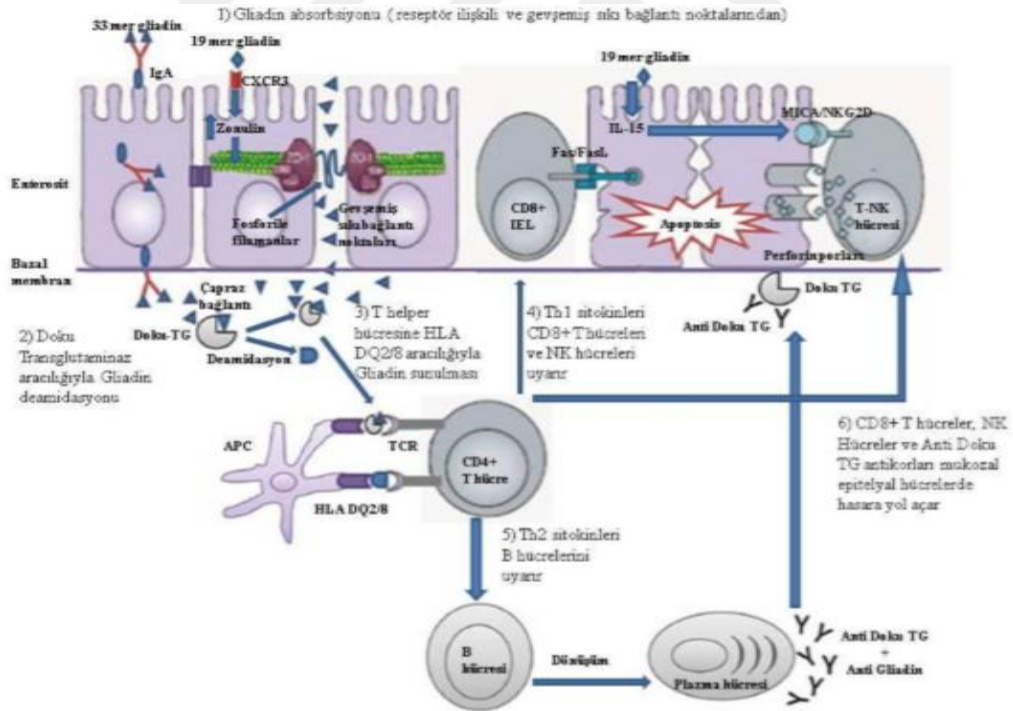
İki bin on beşte yapılan bir çalışmada, HLA-DQ2 varlığına bağlı çölyak hastalığı riski taşıyan vajinal yoldan doğmuş, emzirilen bebeklerin dışkı bakterilerinde spesifik değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu HLA tipinin, spesifik barsak mikrobiyomunun özelliklerinin seçiminde rol oynadığını göstermektedir (94).

1.1.1.3.3. İmmünolojik faktörler

Gluten, ince barsağın lamina propriasına transselüler veya parasellüler yolla geçer ve çölyakta baskın olan ve TTG tarafından deamide edilen gliadin moleküllerine bağlı olarak adaptif immün olaylar meydana gelir (32, 95-97). Deamidasyon, gliadinin immünojenitesini artırır ve antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA-DQ2 ve DQ8'e

bağlanmayı kolaylaştırır. Gliadin peptidleri daha sonra gliadin-reaktif CD4+ T hücrelerine sunulur. Bu lenfositler daha sonra TNF- α , IFN- γ ve IL-4 gibi sitokinlerin üretimi için diğer lenfositleri aktive eder. Bu sitokinler villus hasarıyla enteropatiye neden olurlar. Bu adaptif immün yanıt intraepitelial lenfositlerle belirgin olan doğal immün yanıt eşlik eder (98-100).

Çölyak hastalığının patogeneğinde, intraepitelial lenfositler, stresle indüklenen major histocompatibility complex (MHC) class 1 zincir ilişkili protein A (MICA) ve MHC class 1 zincir ilişkili protein B (MICB) genlerinin ürünleri olarak tanımlanan, doğal öldürücü (NK) T lenfosit reseptörleri NKG2D ve CD9/NKG2A açığa çıkarır ve HLA-E proteini yüzey epitel hücrelerinde açığa çıkar. İnterlökin 15, sitotoksik epitel yüzeyindeki NK reseptörlerini artırarak önemli bir rol oynar. Hem lamina propria (adaptif) hem de intraepitelyal (doğuştan) immün yanıtlar, çölyaktaki patolojik lezyonların oluşması için gereklidir, fakat bu iki işlemin nasıl etkiştiği net değildir (101).



Şekil 1. Çölyak Hastalığında mukozal hasar mekanizmaları (60, 102)

19 mer-gliadin kemokin reseptörü CXCR3'e bağlanarak zonulin salınımını artırır ve mukoza geçirgenliği bozulur. Gliadin peptidleri bu sayede intersellüler sıkı bağlantı noktalarından enterositleri geçer, ya da transferrin reseptör CD71 sayesinde IgA aracılı taşınarak geçiş yapar. 33 mer gliadin doku transglutaminaz aracılı deamide edilerek ya da doku transglutaminaza çapraz bağlanarak antijen sunan hücrelerdeki (APC) HLA DQ2 veya DQ8 molekülleri tarafından tanınır. APC toksik peptidi CD4+ T hücrelere sunar. Gluten reaktif CD4+ T hücreleri aktive olur ve pro-inflamatuvar sitokin üretmeye başlar. T helper 1 (Th 1) sitokinleri intraepitelyal lenfositlerin ve natural killer T hücrelerin sitotoksitesini artırır. Böylelikle enterositlerin Fas/Fas ligand sistem ilişkili ya da IL-15 tarafından uyarılan perforin-granzim ve homodimerik NK-aktif reseptör-MHC class 1 zincir ilişkili protein A kompleks (NKG2D-MICA), sinyal yolağı aracılığıyla apoptozu ortaya çıkar. T helper 2 (Th 2) ürünü sitokinler ise B hücrelerini aktifleştirerek plazma hücresine dönüşümünü sağlar; Anti doku transglutaminaz (TG) ve anti gliadin antikor sentezini uyarır. Ekstraselüler doku transglutaminaz ve anti doku transglutaminaz antikor etkileşimi epitelyal hasarı artırır.

1.1.1.4. Patogenez

Çölyak hastalığı besinlerle alınan gluten ve benzeri prolamine karşı oluşan uygunsuz T hücre cevabıdır (103, 104). Birçok prolamine tipi ve epitopu tanımlanmış olup herhangi bir hasta bunlardan bir kısmına cevap vermektedir. Pratik uygulanımı olmadığından ve tedaviyi değiştirmediğinden "tüm antijen spektrum analizi" rutine uygulanmamaktadır (32). Oral yolla alınan gliadin içerdiği yoğun prolaminden dolayı ince bağırsak lümeninde fazla miktarda antijenik yoğunlaşmaya neden olur. Enzimler tarafından parçalanan gliadinden 33-mer peptid (33-defa tekrarlı zincir polimeri yapısında peptid) parçası rezidü olarak kalır (105). Fizyolojik koşullarda barsak epiteli bu makromolekülleri geçirmezken ÇH'de parasellüler geçirgenlik artar ve intestinal sıkı bağlantılarda gevşeme oluşur. Böylece rezidü gliadin peptidleri antijen sunan hücrelerin bulunduğu intestinal mukozanın lamina propriasına geçer (106).

Gliadin antijeni, artmış ekspresyonu sıkı bağlantıların gevşemesine neden olan, son zamanlarda keşfedilen peptid yapıları zonulinin yüzey reseptörüne bağlanır ve protein kinaz C aktivasyonu gerçekleşir. Böylece epitel geçirgenliğini düzenleyen ve

intestinal sıkı bağlantıların yapısal proteinleri ile bağlantılı olan intrasellüler aktin filamentlerinin polimerizasyonu artar (39, 67, 107-109). Bununla beraber gliadinin, inflamatuvar süreci başlatarak TNF- α ve İFN- γ salınımını arttırarak endotel ve epitel tabakaları arasındaki geçirgenliği artırdığı gösterilmiştir (39). Gluten peptidleri negatif yük taşımadıklarından HLA-DQ2 veya DQ8'e bağlanmaları zayıf olur. Doku transglutaminaz enzimi ile deamidasyona uğrayarak 'glutamik asit'e dönüşür ve HLA-DQ2 veya DQ8'e yüksek affiniteyle bağlanmış olur (39, 67).

Uyarılan CD4-T hücrelerinden salınan T helper 1 (Th1) sitokinleri, fibroblast veya lamina propriadaki mononükleer hücrelerden metalloproteazların salınmasını sağlar. Bu da hastalığın karakteristiği olan villöz atrofi ve kript hiperplazisine neden olur (39).

IL-18, IFN- α ve IL-21 salınımının artması Th1 cevabının devam etmesinde rol oynar (110). Th2 sitokinleri B hücrelerini uyarır. Oluşan plazma hücrelerinden anti gliadin ve anti TTG antikorları salınır. Extrasellüler membrana bağlı TTG'ye anti TTG antikorlarının bağlanmasıyla antijen antikor kompleksi oluşur. Bazal memrana çöken bu kompleksle aktinin yeniden dağılımı gerçekleşir ve enterositin iskeleti değişerek epitel hasarı oluşur (39). ÇH'de CD8+T hücre reseptör (TCR) $\alpha\beta$ ve TCR $\gamma\delta$ ve intraepitelial lenfosit (İEL) sayıları da artmış olup İEL'in CD94 expresse ettiği ve interlökin-15 tarafından uyarıldığı gösterilmiştir. İEL enterosit apoptozisini başlatır bu durum ise villöz atrofi ile sonlanır (39, 67). Bu immün reaksiyon esnasında serumda anti gliadin antikor (AGA), endomisyum antikor (EMA), anti-TTG, antiretikülin antikor (ARA) ve benzerleri IgA ve daha zayıf olarak IgG yapısında oluşurlar. Bu otoantikorların hedefi ince barsak başta olmak üzere birçok dokuda bulunan TTG enzimi olup anti-TTG, tanıda en değerli ve saptanması kolay gösterge olmuştur (32).

1.1.1.5. Histopatoloji

Çölyak hastalığının tanı ve takibi için ince bağırsak biyopsisi altın standarttır ve pozitif serolojiye sahip tüm hastalara glutensiz diyet başlamadan önce yapılması önerilmelidir (111). Tanı, hasta glutenli diyet alırken yapılan ince bağırsak biyopsisinde karakteristik mukozal lezyonların gösterilmesi ile konulur. Parsiyel veya villöz atrofi, kript hiperplazisi, İEL'de artış, lamina proprianın plazma hücreleri, lenfositler, mast hücreleri, eozinofillerle infiltrasyonu başlıca değişikliklerdir.

Seronegatif ÇH’de ince bağırsaktaki histolojik değişiklikler ayırıcı tanıda önemlidir (112). Glutensiz diyetle klinik ve/veya histolojik cevap olması durumunda ÇH’nin kesin tanısı konulmuş olur (113). Çölyak lezyonlarının gelişim paternine ve hafif lezyonları olan ÇH vakalarının sık görülmesine bağlı olarak Marsh, ÇH’deki histolojik değişiklikler için bir evreleme sistemi önermiştir (31). Daha sonra Rostami ve Oberhuber Marsh sınıflamasına bağlı kalarak 3. evreyi 3A, 3B, 3C olarak villöz atrofinin derecesine göre hafif etkilenmeden tamamen düz mukozaya dönüşüm olarak sınıflandırmışlardır (114, 115).

Günümüzde modifiye Marsh sınıflaması patoloğlar tarafından ÇH tanısında ve glutensiz diyet sonrası gerilemeyi değerlendirmede kullanılır, buna rağmen Marsh evre 3’ün alt sınıflaması tartışmalı bulunmaktadır (116).

Tablo 3. Çölyak hastalığının histolojik skorlaması (31, 117)

Marsh skoru	Modifiye Marsh skoru
Evre 0: normal	Evre 0: İntraepitelyal lenfosit artışı <40/100 ve en az 4 villus izlenmeli (>4/100 EC İEL, normal villus)
Evre 1: İnfiltratif (villus ve kriptler normal intraepitelyal lenfosit artışı mevcut)	Evre 1: >40/100 EC İEL, normal villus ve kriptler
Evre 2: Kript hiperplazisi (intraepitelyal lenfosit artışı mevcut. Villuslar normal)	Evre 2: >40/100 EC İEL, kript hiperplazisi, normal villuslar
Evre 3: Subtotal-total villus atrofi	Evre 3a: >40/100 EC İEL, villuslarda hafif düzleşme, kript hiperplazisi
	Evre 3b: >40/100 EC İEL, orta düzeyde villuslarda düzleşme, kript hiperplazisi
	Evre 3c: >40/100 EC İEL, total villus düzleşmesi, kript hiperplazisi
	Evre 4: Hipoplazi

EC: epitel hücresi İEL: İntraepitelial lenfosit

Buna karşın, Corazza ve Villanacci, patoloğlar arasındaki uyumsuzluğu en aza indirmeyi ve seri takip biyopsileri arasındaki karşılaştırmayı kolaylaştırmayı amaçlayarak daha basit bir derecelendirme sistemi önermiştir.

Tablo 4. Corazza ve Villanacci sınıflaması (118)

Marsh-Oberhuber sınıflaması	Corazza ve Villanacci sınıflaması
Tip 1 ve Tip 2	Grade A
Tip 3a ve Tip 3b	Grade B
Tip 3c	Grade C
Tip 4	Silinmiş

Villus yüksekliğinin kript derinliğine normal oranının 3:1 ila 5:1 arasında değiştiği ve 2:1 oranının duodenal ampul için normal olduğu ileri sürülmüştür. Dağınık İEL'ler normal olarak mevcuttur ve villusun lateral kenarı boyunca belirgin villus tabanından ucuna doğru azalan şekilde dağılmıştır ve bu 'dekresendo patern' olarak adlandırılır (119). Çölyak hastalarının biyopsilerinde villusların proximal kısmında lenfosit yoğunluğunun artışı, normal villus ve kript yapısını değiştirir. İEL'lerin diffüz ve tek çeşit infiltrasyonu ÇH için oldukça hassas fakat henüz spesifik değildir (120).

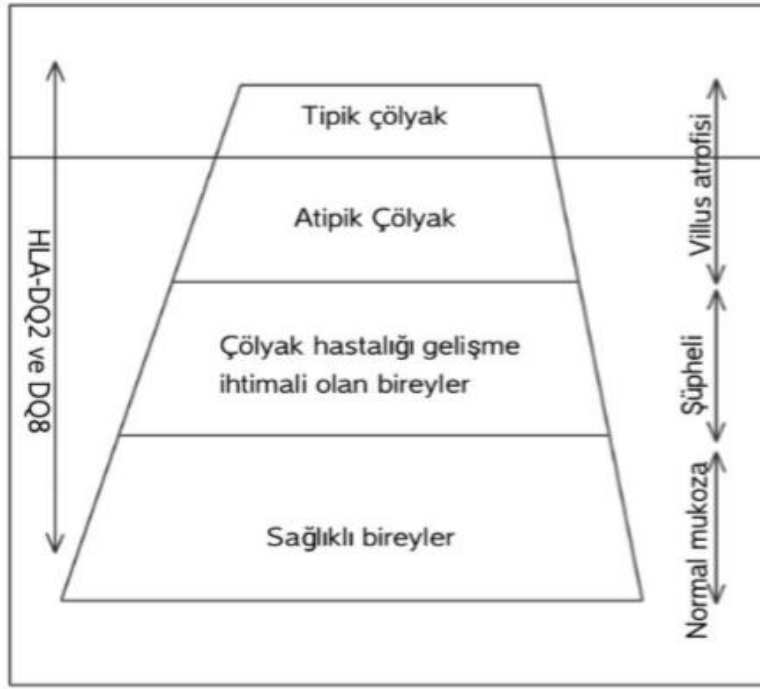
En az 100 epitel hücrelerine karşılık 25 İEL varlığı kesin bir İEL artışını gösterir (121).

Bakteriyel aşırı çoğalma, peptik duodenit, H. Pylori enfeksiyonu gibi durumlarda da görülebilir. Tanıyı doğrulamak için villüslerde kısalma, kript hiperplazisi, lamina propriadaki hücre artışı ve sitolojik olarak anormal hücre yüzeyleri gösterilmelidir (31, 122).

İmmünohistokimyasal olarak CD3 ölçümü, İEL dağılım paternini saptamada yardımcıdır. CD3 sayımı olsun ya da olmasın İEL sayımı yamalı ya da hafif İEL artışında yardımcı olur. İmmünofenotip çalışmaları artan İEL seviyelerinin hem sitotoksik $\alpha\beta$ -T hücreleri hem de $\gamma\delta$ -T hücrelerindeki artışı temsil ettiğini göstermiştir; predominant olarak %60-70 CD8 ifade eder. $\gamma\delta$ -T hücreleri normal ince barsak mukozasında %1-10 İEL içerirken ÇH'de bu oran %15-30 olur (123). Dikkat çekici olarak ÇH'nın duodenal biyopsilerinde plazma hücreleri MHC-2 üretir ve immünoDominant gluten peptid DQ2.5-glia- α 1a'nın sunumunda görevlidir. Çölyaklılarda en bol bulunan hücrelerdir. Bu durum plazma hücrelerinin barsaklarda antijen sunan hücre fonksiyonu olduğunu, ÇH olanlarda inflamasyonu teşvik etme ve sürdürmede rolü olduğunu göstermektedir (124).

1.1.1.6. Klinik bulgular

Çölyak hastalarının klinik bulguları hastanın yaşı, hastalığın süresi, yaygınlığı ve gastrointestinal sistem dışı bulguların olup olmamasına göre büyük farklılık gösterir. Hastaların büyük kısmı sessiz veya atipik bulgularla prezente olduklarından 'Buzdağı Modeli Teorisi' ileri sürülmüştür (125, 126).



Şekil 2. Çölyak hastalığında 'Buz dağı Modeli' teorisi (127)

Bu teoriye göre ÇH klasik (tipik) ÇH, klasik olmayan (atipik) ÇH, sessiz ÇH, latent ÇH ve refrakter ÇH olmak üzere beşe ayrılır (Tablo 5).

Tablo 5. ÇH'nin klinik tipleri (128)

Çölyak Hastalığının Klinik Tipleri	Tanım
Klasik (tipik) çölyak hastalığı	Tipik GIS belirtileri ve malabsorpsiyon bulguları (+), Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Klasik olmayan (atipik) çölyak hastalığı	GIS dışı belirtiler ve bulgular (+), Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Sessiz çölyak hastalığı	Belirti ve bulgu (-), Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Latent çölyak hastalığı	Belirti ve bulgu (-) Seroloji (+), Histopatoloji (-) (ya da çok hafif)
Refrakter çölyak hastalığı	İleride ÇH geliştirme potansiyeline sahip, genetik olarak ÇH'ye yatkın bireyler 12 aydan daha uzun süre glutensiz diyetle rağmen klinik ve histopatolojik bulguların gerilemediği durum

Klasik ÇH tanımı için; villüs atrofi, kilo kaybı, steatore veya vitamin eksiklikleri bulguları gibi malabsorpsiyon semptomları ve glutensiz diyetle mukozal lezyon ve semptomların gerilemesi gerekir. Histolojik bulgular her zaman klinik bulgularla korele olmayıp şiddeti değişebilir. Artmış İEL ile karakterize hafif lezyonlar olabileceği gibi total mukozal atrofi, tam villus kaybına kript hiperplazisinin eşlik ettiği düz mukoza da görülebilir (129).

Atipik Çölyak Hastalığı

Bu tablo genellikle 5-7 yaşlarından sonra ortaya çıkmakta olup tekrarlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, abdominal distansiyon ve kabızlık gibi gastrointestinal sistem semptomları ve boy kısalığı, pubertede gecikme, diş mine hipoplazisi, transaminaz yüksekliği ve anemi gibi gastrointestinal sistem dışı semptomlarla seyreder (130, 131).

Sessiz Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalarının birinci dereceden akrabaları ve çölyakla birliktelik gösteren hastalığı olan kişiler gibi yüksek risk taşıyanlarda tarama esnasında tesadüfen hastalık tanısı konulur. Bu hastalar asemptomatik olup serolojik ve histopatolojik bulgulara sahiptir. Bu grubun çölyaklıların %4-5'ini oluşturduğu bildirilmiştir (46, 130, 131). Son yıllarda sessiz çölyaklıların çoğunda hafif, gözden kaçabilen semptomlar olduğu ve bazı psikiyatrik değişikliklerin olduğu saptanmıştır. Semptomatik bir olguya karşılık bunun yedi katı kadar asemptomatik olgu olduğu öngörülmektedir (132).

Latent Çölyak Hastalığı

Serolojileri pozitif olduğu halde ince barsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik (IEL artışı gibi) gösteren, genotipleri DQ2 veya DQ8 gibi çölyak uyumlu olan hasta grubudur. Önceleri hiçbir semptom göstermemelerine rağmen ilerleyen dönemlerde ÇH olma riski taşıdıklarından izlenmeleri gerekir (99, 133, 134).

Refrakter Çölyak Hastalığı

Glutensiz diyetle rağmen klinik ve histolojik cevap alınamama durumudur. En sık diyetle uyumsuzluk, ilk biyopsinin yanlış yorumlanması yavaş histolojik iyileşme ve villöz atrofinin ÇH dışı nedenlere bağlanması sonucu refrakterlik olabilir. Ayırıcı tanıda anti enterosit antikorların varlığı önemlidir. Refrakter ÇH hastaların %5'inde görülebilir (135-138).

Gastrointestinal sistem bulguları (4)

1. Erken başlangıç: İki yaş altı başlar. Kronik ishal, steatore, kilo alamama, abdominal distansiyon, kas erimesi, iştahsızlık, apati, huzursuzluk, cilt altı yağ dokusunun kaybolması, hipotoni görülebilir.

2. Geç başlangıç: Çocukluktan erişkin döneme kadar her yaşta görülebilir. Bulantı, kusma, dispepsi, tekrarlayan karın ağrısı, kilo kaybı, kabızlık, diyare veya cıvık dışkılama görülebilir.

Gastrointestinal sistem dışı bulgular (4)

1. Hematolojik belirtiler

Anemi, lökopeni, trombositopeni, vitamin K eksikliğine bağlı koagülasyon bozuklukları,

2. Mukozal belirtiler

Vaskülit, tekrarlayan aftöz stomatit, dermatitis herpetiformis,

3. Kas-iskelet sistemi belirtileri

Myopati, rikets, osteoporoz, kısa boy, diş mine tabakası bozuklukları, artrit ve artralji,

4. Nöro-psikiyatrik belirtiler

Serebellar ataksi, periferik nöropati, serebellar kalsifikasyonla birlikte olan epilepsi, baş ağrısı, anksiyete, demans, dikkat eksikliği, algı bozuklukları,

5. Üreme sistemi belirtileri

Tekrarlayan düşükler ve/veya infertilite, gecikmiş ergenlik, adet düzensizlikleri, amenore,

6. Diğer belirtiler

Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit, açıklanamayan kilo kaybı, yorgunluk, intestinal lenfoma, saçlarda dökülme.

1.1.1.7. Tanı

Çölyak hastalığı ve diğer gastrointestinal hastalıkların (non)gastrointestinal semptomları arasında çok büyük benzerlikler görülebilir. Semptomların iyileşmesinin ya da gluten maruziyeti sonrasında şiddetlenmesinin ÇH için çok düşük tanı değeri vardır ve diğer destekleyici kanıtlar olmadığında tanı için kullanılmamalıdır. Villöz atrofi ile beraber ÇH-spesifik serolojisi pozitif (TG2, DGP ve EMA) olanlarda ÇH tanısı doğrulanır. Tüm testler glutenli diyet devam ederken yapılmalıdır (139, 140).



Şekil 3. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (ACG)'nin çölyak hastalığı tanı algoritması (141)

1.1.1.7.1. Serolojik testler

Hangi hastalar test edilmeli?

Klasik olarak ÇH; ishal baskın malabsorpsiyon, steatore, kilo kaybı olarak prezente olurlar. Bu semptomlar dışında; anemi, abdominal semptomlar (sıklıkla IBS benzeri semptomlar), reflü özofajit, eozinofilik özofajit, nöropati, ataksi, depresyon, kısa boy, osteomalazi, osteoporoz, açıklanamayan transaminaz yüksekliği, olumsuz gebelik sonuçları hatta lenfoma görülebilir (142). Son zamanlarda gizli ya da atipik semptomları olan ya da risk grubu olan hastaların serolojik olarak test edilmesi ÇH tanısında artışa neden olmuştur. Finlandiya'da yapılan bir çalışma bu stratejinin ve uyarıcı semptomların farkındalığındaki artışın ÇH tanısının etkin bir şekilde konulmasını sağladığını göstermiştir (143). ÇH sıklığı, hastaların birinci derece akrabalarında artar. Çok merkezli bir çalışmada birinci ve ikinci derece yakınlarında bu oran %5 olarak bildirilmiştir (144).

Başka bir çalışmada kardeşlerde %20'ye kadar, birinci derece akrabalarda %10'a kadar artış bildirilmiştir. En yüksek risk monozygotik ikizlerde, sonrasında HLA uyumlu kardeşlerde, son olarak da ÇH sahip çocukların ebeveynlerinde tespit edilmiştir. Daha düşük risk muhtemelen ikinci derece yakınlarında geçerlidir (145, 146). HLA tiplendirmesi, ulaşılabilir ise, birinci derece akrabalarda ilk basamak testtir ve

HLA-DQ2/8 negatif ise başka teste gerek yoktur. Ailede birden fazla ÇH olanlarda ÇH gelişme riski daha yüksektir. İkinci derece akrabalar da dahil olmak üzere tüm aile bireylerinin taranması önerilir (46, 145, 147, 148).

Açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği ÇH açısından değerlendirilmelidir. Birçok veri, glutensiz diyet ile çoğu hastada (%95) gluten bağımlı transaminaz yüksekliğinin düzelebileceğini göstermiştir. Nadir olarak ÇH ileri derece karaciğer hastalığı hatta karaciğer yetmezliği ile ilişkili olabilir (17, 149, 150).

Tip1 DM hastalarında %3-10 sıklıkta ÇH daha sık görülmektedir (151, 152).

İzole Tip1 DM tanılı olanlarla Tip1 DM olup tanısı konulmamış ÇH olanlar karşılaştırıldığında ikinci grupta retinopati ve nefropati sıklığı daha fazladır (153, 154). Bazı yayınlar çeşitli operasyonların özellikle funduplikasyon, gastrektomi, pankreatikoduodenektomi ve bariatrik gastrik bypass gibi üst gastrointestinal ameliyatlarının tanı konulmamış ÇH maskelenmesini ortadan kaldırır. Bu durum değişmiş besin emilimi, motilite, perioperatif stress ve hormonal düzensizlikle ilişkili olabilir (155, 156).

IgA-anti Gliadin antikorları

IgA-AGA yıllardır kullanılır ve ÇH prevalansını saptamada ön test olarak kullanıldığında doğruluk oranı yüksektir (sensitivite %85, spesifite %90) ancak genel popülasyona uygulandığında daha düşük performans gösterir (157, 158). Günümüzde zayıf spesifitesinden dolayı AGA testinin yerini büyük ölçüde daha doğru serolojik testler almıştır (159).

Doku transglutaminaz ve endomisyum testleri

Otoantikorların ortaya çıkmasıyla çölyak spesifik testler olarak, ilk önce direkt olarak retiküline karşı antikorlar sonrasında EMA'ya en son da transglutaminaz 2 (TG2) antikorları geliştirilmiştir. IgA-EMA antikorlarının hedefi olan TG2'nin keşfi ÇH tanısında büyük bir gelişme olmuştur (32). Tedavi edilmemiş ÇH'da sensitivite ve spesifitesi yaklaşık %95' tir. Yüksek anti-TG2 titresinin gerçek pozitif sonuç verme ihtimali daha fazladır (159). Anti-TG2 testinin en duyarlı olmasına karşılık IgA-EMA testi ise en spesifik testtir. Bu nedenle anti-TG2, ÇH'de serolojik olarak ilk bakılacak testtir. IgA-EMA, TG2 titresini iki defa alt limitin altında geldiği zaman doğrulama testi olarak kullanılabilir ve bu durumda biyopsi genellikle gereklidir (158, 160).

Deamine Gliadin Peptidler (IgA ve IgG peptidler)

Çölyak hastalığı tanımlı hastalarda ince barsak mukozasında gözlenen inflamatuvar T hücre yanıtı tarafından stimüle edilen antijen sunan hücrelerdeki HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'e deamine gliadin peptidlerin yüksek affinitesi vardır. Popülasyon bazlı çalışmalara dayanarak IgA anti-DGP (deamine gliadin peptid), IgA-TG2 kadar hassas ve özgül olabilir. Buna rağmen, IgA-TG2 önemli derecede daha etkili ve ucuzdur (33, 161, 162). İzole IgA ya da IgG-DGP düşük riskli çölyak hastalarının %15'inde pozitif ve geri kalan hastalarda da yalancı pozitif sonuç verebilir (162).

IgA eksikliği %2-3 çölyak hastasını etkiler. Serolojik testlerle beraber IgA düzeylerine de bakılmalıdır. IgA düşüklüğü saptandığında IgG temelli testler sonraki aşamada bakılmalıdır. IgA eksikliği olan hastalarda IgG-TG2 ile beraber IgG-DGP, ÇH tanısında en iyi test olarak kabul edilir (158, 161). IgA eksikliği tespit edildiğinde bakteriyel aşırı çoğalma sendromu, yaygın değişken immün yetmezlik ya da giardiyazis gibi diğer villus atrofi yapan nedenler de değerlendirilmelidir (163).

Tablo 6. Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri (140)

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

1.1.1.7.2. Endoskopik bulgular ve biyopsi

Endoskopik bulgular literatürde çok iyi tanımlanmış olup; mukozal fissürleşme, nodüler mukoza (mozaisizm), submukozal damarlarda belirginleşme ya da kayıpla beraber bulbusta atrofi, Kerckring kıvrımlarında azalma veya taraklanmayı kapsar. Bu bulgular ÇH için yüksek derecede duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (164). Yeni tanı alan ÇH vakalarının yaklaşık üçte biri tamamen normal endoskopik

bulgulara sahiptir. Bu yüzden ÇH'den şüphelenildiğinde duodenumun endoskopik görünümü normal olsa bile biyopsiler alınmalıdır. ÇH'deki patolojik bulgular yamalı olabilir ve duodenumun farklı bölgeleri farklı derecelerde etkilenebilir. Bu yüzden ÇH düşünüldüğünde multiple (en az dört) duodenum biyopsisi alınmalıdır. Duodenal bulbustan ek biyopsi almak tanı koyma ihtimalini artırır. Enteropatinin duodenal bulbusa sınırlı olduğu, hafif klinik gösteren ve beslenme yetersizliğine sık rastlanmayan ÇH'nin alt tipini 'ultra kısa ÇH' olarak adlandıran yayınlar mevcuttur (165-168).

Serolojik bulgularla mukozal hasarın ilişkilendirilmesi

Mukozal hasarın derecesi anti-TG2 ve EMA varlığı ve titresiyile korelasyon gösterir. EMA seropozitifliği villöz atrofi şiddetiyle korelasyon gösterir fakat gastrointestinal semptomların varlığı ya da hastalığın klinik şekliyle korelasyon göstermez (112).

Diğer çalışmalar, anti-TG2 seviyelerinin 100 ünite veya daha yüksek olduğu durumların sadece yetişkinlerde ve ağır villöz atrofi gösteren çocuklarda ortaya çıktığını göstermiştir (169). Duodenal mukozanın normalleşmesi farklılık gösterir ve GFD (glutensiz diyet) başladıktan 6-24 ay sonra düzelebilir. İyileşme bazı erişkinlerde uzun süre tamamlanmayabilir (170). Bir yıldan fazla sürede sıkı glutensiz diyet (GFD) uyumu olan %75'ten fazla hastada semptomlarda iyileşme ve biyopsilerde normal villus yapısı gözlenmiş fakat %50-70'inde İEL artışının ise sebat ettiği görülmüştür (171, 172).

Özel durumlarda karar verme

1. Pozitif seroloji ve normal biyopsi

Yanlış pozitif anti-TG2 sonuçları meydana gelebilir ve sıklıkla düşük titrededir. Hipergamaglobulinemi, otoimmün hastalıklar, kronik karaciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve enterik enfeksiyonlarda düşük titrede yanlış pozitiflikler görülebilir (158). Bu tür hastaların değerlendirilmesinde ilk adım, ufak anormallikler için biyopsilerin gözden geçirilmesi olmalıdır. Sonraki adım endoskopi yapıldığı zaman hastanın gluten içeren diyet uyguladığını doğrulamak olmalıdır. Hasta az miktarda gluten içeren diyet uyguluyorsa gluten kesildikten 2-6 hafta sonra biyopsinin tekrarlanması önerilir. HLA-DQ2/8 tiplendirmesi istenmelidir. HLA-DQ2/8 varlığında pozitif serolojiye sahip fakat ince bağırsak patolojisi normal olanlar

‘potansiyel ÇH’ kabul edilir. Anti-TG2’ye ek olarak, diğer antikorların, örneğin EMA antikorlarının test edilmesi zorunludur. Birden fazla serolojik test pozitifliği hastanın gerçek bir ÇH olduğu iddiasını güçlendirir (173). Semptomsuz hastalarda duodenal biyopsi yapma kararı, serolojiyi 3-6 ayda bir tekrarlayarak ertelenebilir.

2. Duodenal lenfositozla (Marsh-1) beraber normal villöz yapı

Duodenal biyopsilerde artan İEL seviyeleri ÇH için özgül değildir daha yaygın olarak diğer bozukluklar ve ilaç kullanımında görülebilir (174). Etiyolojiyi belirlemek zor olabilir ve klinik, serolojik ve histopatolojik verilerin değerlendirilmesine dayanır. Seroloji, mukozal hasarın derecesi ile ilişkilidir; bu nedenle, yalnızca negatif seroloji Marsh-1 hastalarında ÇH’yi dışlamaz. Bu hastalar için en iyi tanısal yaklaşım konusunda yapılabilecek kanıtlara dayalı bir öneri henüz yoktur. Semptomatik hastalarda ve/veya anormal laboratuvar testlerinde, görünürde başka bir neden yoksa hem anti-TG2 hem de EMA pozitifse, ÇH muhtemelen olup ve GFD’nin başlaması önerilir (112, 140, 175). Yetişkin bir hastada yaklaşık 12 aylık bir süre sonunda duodenal biyopsi ve serolojinin tekrarlanması tavsiye edilir. Hem histolojik hem de serolojik bir cevap, ÇH tanısını doğrular. EMA negatif ise, HLA-DQ2/8’in yokluğu ÇH’yi dışlar, HLA-DQ2 / 8’in varlığında 6-12 ay sonra serolojinin tekrarlanması önerilir. Yeniden biyopsi de düşünülebilir (140).

3. ÇH ile uyumlu duodenal biyopsi ile negatif seroloji

Tanıda %2-15 çölyak hastasında seroloji negatiftir. Seronegatif ÇH (SNCD) terimi; negatif çölyak serolojisi gösterip (IgA/IgG-EMA, IgA/IgG-TG2 ve IgG-DGP) GFD’ye yanıt veren villöz atrofi olan hastalar ve HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8 pozitif olup diğer seronegatif villöz atrofi yapan nedenlerin dışlandığı durumlarda kullanılmalıdır (176-178). Seronegatif çölyak hastalığının alternatif enteropatinin nedenlerinden ayırt edilmesi klinik bir zorluktur ve klinik, genetik ve histopatolojik kriterlerin beraber kullanımını gerektirir. SNCD dışında negatif çölyak serolojisine sahip villöz atrofi gösteren diğer durumlarda olası etyoloji GFD uygulayan çölyak hastalarını ve non-çölyak enteropatiyi (NCE) içerir (179).

Seronegatif çölyak hastalığı, erken evre ÇH ve serolojik testten önce düşük glutenli diyet uygulayan hastalarda görülebilir. Ayrıca bozulmuş immün regülasyon, eşlik eden yaygın değişken immün yetmezlik (CVID) ve immünsupresan kullanımından da kaynaklanabilir. Seropozitif-ÇH ile karşılaştırıldığında, SNCD’li

hastalar tanı sırasında daha yaşlıdır, tipik semptomları daha fazladır ve daha şiddetli villöz atrofi ve eşlik eden otoimmün hastalıklarla ilişkilidir. SNCD'de ince barsak mukozasındaki TG2 birikimine rağmen seronegatiflik görülür. Anti-TG2 antikorları, yüksek avidite ile bağırsaklarda TG2'ye bağlanır ve böylece antikorların, seropozitifliğe neden olmak üzere dolaşım içine girememesi sağlanır. Tanının belirsiz olduğu veya bulgularının atipik olduğu hastalarda, biyopsiler ÇH ile ilgilenen bir gastrointestinal patolog tarafından gözden geçirilmelidir. İlk biyopsiye ulaşılmıyorsa veya yeniden değerlendirmeden sonra tanısal olmadığını kanıtlanırsa, endoskopi ile biyopsi tekrarlanmalıdır. Ayrıca, HLA-DQ2/DQ8 ve DGP (deamine gliadin peptidleri) testleri edinilmeli ve non-çölyak enteropati nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır (140, 179, 180). Serolojik değerlendirmenin bir parçası olarak, IgA-eksikliği olan hastalarda IgG-DGP testi göz önünde bulundurulmalıdır çünkü ÇH gelişme riski IgA eksikliğinde 10-20 kat daha fazladır. Bunların pozitif olduğu tespit edilirse, hasta seropozitif olarak kabul edilmelidir (181).

4. GFD sonrası Çölyak Hastalığı tanısı:

Çölyak hastalığının spesifik serolojik ve histolojik özellikleri GFD'nin başlamasından hemen sonra normalleşmez. GFD'nin süresi kısaysa (1-3 ay), seroloji ve histoloji çoğu zaman hala anormaldir. Bazı hastalar GFD ile hızla normale döner. Bu nedenle, GFD sırasında normal serolojik ve histolojik bulgular ÇH'yi kesin olarak dışlamak için kullanılamaz (182). Negatif bir HLA-DQ2/8 genotipleme sonucu daha fazla çalışmaya ihtiyaç duymaz; ÇH'nin dışlanması için yeterlidir. GFD uygulayan hastalarda tanı testini etkinleştirmek için tekrar gluten maruziyeti gereklidir (183). 6-8 hafta boyunca en az 10 g/gün gluten içeren bir diyet uygulanır fakat bunu destekleyecek çok az veri vardır. Bir çalışmada tanısal histolojik değişikliklerin çölyak hastalarının çoğunda sadece 2 haftalık gluten alımından sonra görüldüğü gösterilmiştir (184).

1.1.1.7.3. Yeni tanı metodları

Büyük kapsamlı ÇH ve kontrol hastalarının dahil edildiği bir çalışmada TG2-spesifik IgA antikorların serumda olmamasına rağmen ince bağırsak mukozasında varlığı ÇH tanısı için değerli parametre olarak gösterilmiştir. Bu teknik erken ÇH tanısında bir yöntem olmasına rağmen henüz deneme aşamasındadır. Daha fazla

değerlendirme gerektiren başka bir tanı yöntemi ise ince bağırsak biyopsilerinin kültür ortamında EMA ve TG2 testlerinin bakılmasıdır (185, 186). Aktif ÇH'de $\gamma\delta$ -İEL artışının İEL flow sitometrisi kullanımı ile (%15'ten fazla hastada ÇH tanısında %97 özgüllük göstermiş) ve gluten spesifik CD4 + T hücrelerinin tespiti için kanda HLA-DQ-gluten tetramer testinin kullanımıyla umut verici sonuçlar elde edilmiştir (123, 186).

İnterferon- γ sekrete eden reaktif T hücreler kısa süreli gluten içeren diyet tüketimi sonrasında ÇH'de periferik kanda tespit edildiği raporlanmış olup IFN- γ geçici olarak enzim işaretli immün absorbent spot (ELISPOT) ya da flow sitometri tetramer teknoloji kullanılarak tespit edilebilir. Klinik pratikte bu testlerin kullanımının kısıtlanma nedenleri, mevcut serolojik testlerle kıyaslandığında sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaları ve daha yüksek maliyet gerektirmeleridir (187, 188). Başka bir araştırmada ÇH'de glutensiz diyeti takiben serum IL-2 düzeylerinde ve daha az ölçüde 4 saat sonra IL-8 ve IL-10 düzeylerinde artış görülmüştür (189).

1.1.1.7.4. HLA-DQ2/8 tiplendirmesi

Çölyak hastalığı gelişimi için DQ2 molekül taşıyıcılığı düşük riske sahip olduğundan, HLA-DQ2 heterodimerlerinin tanımlanması önemlidir. Bu nedenle, HLA-DQ2.5 (çok yüksek yatkinlik) ve HLA-DQ2.2 (düşük yatkinlik) ayrılmalıdır. HLA-DQ2/8 negatifliği ÇH tanısını çok düşük ihtimalle koydurur (pozitif prediktif değeri >%99) (190-192).

HLA testleri şu durumlarda bakılabilir (140):

1. Negatif HLA testi ÇH dışlamada yardımcı olur. Özellikle test öncesi glutensiz diyet uygulayanlarda yardımcıdır.
2. ÇH tanısı kesin değilse; seroloji negatif fakat histoloji ÇH düşündürüyorsa
3. İkiz kardeşlerde ÇH gelişme ihtimali olup takip edilmesi gereken hastaları ayırt etmek için bakılır. Ayrıca, tarama ile tespit edilen hastalarda glutensiz diyet ile yaşam kalitesi hakkındaki veriler şaşırtıcıdır. Ancak iyileşme yönünde bir eğilim vardır. Ayrıca tanısı konulmamış ÇH doğal seyrinin anlaşılabilmesi, asemptomatik hastaların taranmasını haklı gösterebilir.
4. Diğer otoimmün hastalıkları ve ÇH için araştırılması gereken bazı genetik hastalıkları olan kişilerde

1.1.1.7.5. Video kapsül endoskopi (VCE)

Bir metaanaliz ÇH tanısında VCE'nin %89 duyarlı ve %95 özgül olduğunu, normal üst endoskopiye kıyasla, atrofinin makroskopik özelliklerinin saptanmasında daha iyi bir genel duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir (%92'ye karşı %55). Kısmi villöz atrofi varlığında VCE daha az duyarlıdır ve tüm non atrofik lezyonların (Marsh 1-2) tespitini atlayabilir. VCE, ÇH ile ilişkili komplikasyonları saptayabilir. Yavaş yanıtı çölyak hastalarının kapsül bulguları; stenoz, erozyon, ülser ve lenfomadır. Bu hastalarda VCE cihaz destekli enteroskopi ile özellikle adenokarsinom, lenfoma ve ülseratif jejunitten klinik olarak şüphelenilen durumlar gibi ileri tetkik edilmesi gereken hastaları değerlendirmede kullanılabilir (193-195).

1.1.1.7.6. İntestinal permeabilite testi

Permeabilite testlerinin (d-ksiloz nefes testi, sukroz, laktuloz-mannitol oranı) ÇH ile ilişkili büyük bağırsak geçirgenlik değişikliklerini saptamasına rağmen duyarlılık ve özgüllükleri oldukça değişkendir ve ÇH tanısında kullanımları önerilmez (196).

1.1.1.7.7. İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP)

İntestinal yağ asidi bağlayıcı protein (I-FABP) ince bağırsak epitel hücrelerinden sentezlenen sitozolik bir proteindir. Hücre hasarı geliştiğinde I-FABP sistemik dolaşıma salınır. Serum I-FABP, diyetle uyumsuzluğu ya da kasıtsız gluten alımını belirlemede faydalı olabilir (197, 198).

1.1.1.7.8. Radyoloji

Klinisyen ve radyolog jejunal kıvrımların azalması, ileal kıvrımların sayısında artış, ince bağırsak dilatasyonu, duvar kalınlaşması, intusepsiyon, (kaviteleşebilen) mezenterik lenfadenopati, vasküler değişiklikler ve splenik atrofi gibi ÇH düşündüren kesin radyolojik bulguların varlığının farkında olmalıdır. (199, 200).

1.1.1.8. Tedavi

Çölyak hastalığının kanıtlanmış tek tedavi yöntemi ömür boyu uygulanacak sıkı glutensiz diyetdir. Gluten birçok gıda ve ilaçta bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada 10 mg/gün glutenin semptomu neden olmadığı >50 mg/gün miktarının ise

intestinal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Genel olarak gluten miktarının 200 ppm olması kabul edilebilir bir görüştür (201, 202).

Glutensiz diyetle uyumun yetersiz olması hayat kalitesini düşürüp komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu yüzden diyetisyen desteği ile beraber sosyal ve psikolojik destek de sağlanmalıdır (203). Gluten içermeyen bir tahıl olan yulaşın güvenilir olduğu d ş n lmekle beraber yapılan çalışmalar yulaşta bulunan ‘avenin’ adlı depo proteinin bazı   lyak hastalarında immun cevabı tetiklediği bildirilmiştir (203, 204). Yulaşın tüketicilere ulaşıncaya kadar gluten içeren tahıllarla kontaminasyonu sık olduğundan   lyak hastalarında kullanımıyla ilgili kesin fikir birliği bulunmamaktadır (50, 203).

Yeni tanı almış ya da kontrolsüz   lyak hastalarında malabsorbsiyon nedenli laktoz sindiriminde sorun yaşanıp sekonder laktoz intoleransı geliştiğinden glutensiz diyetle başlamının ilk ayında barsak laktaz aktivitesi normalin %30-60’ı kadar olduğundan laktozun kısıtlanması önerilmektedir (205, 206). Yaşam boyu glutensiz diyet uygulaması diyetle uyumu zorlaştırdığından güvenilir ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ihtiya ı doğmuştur. Fakat şidiye kadar glutensiz diyetten daha etkili bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Yeni tedavi yöntemlerinin uygulanabilir olması için daha fazla araştırmaya ihtiya ı vardır (207).

Tablo 7. Çölyak hastalığında yeni terapötik yaklaşımlar (208)

Epitelyal terapiler - İntestinal geçirgenliğin azaltılması
Subepitelyal terapiler - Glutene karşı tolerasyon geliştirilmesi ve immün modülasyon - Adaptif immün cevabın baskılanması - Transglutaminaz inhibitörleri - HLA-DQ2 inhibitörleri
İntraluminal terapiler - Oral enzim tedavisi - Buğday çeşitleri ve genetik modifikasyonu - Nötralizan gluten antikorları - Gluten peptidlerinin intraluminal bağlanması - Unun işlemden geçirilmesi
İmmün sistemi hedef alan terapiler - Kemik iliği transplantasyonu - IL-15 antagonistleri - Mezenkimal kök hücre tedavisi

1.1.1.9. Çölyak hastalığı ile ilişkili durumlar

Çölyak hastalığı ile ilişkili durumlar terim olarak gluten alımına bağlı olduğu düşünülmeyen ancak ÇH’de sıklığı artmış saptanan durumları ifade etmek için kullanılır (49). Çölyak hastalığı ve otoimmün hastalıkların birlikteliği üzerine yapılan çalışmalar; her iki hastalığın etyolojisinde yüksek riskli DQ2 genotipinin rol alması, otoimmün reaksiyonların ilk ortaya çıkan antijen doku transaminaz tarafından tetiklenmesi ve her iki hastalığa eğilim oluşturan genetik bir ilişki olması üzerine yoğunlaşmıştır. Çölyaklı hastaların birinci derece akrabalarında otoimmün hastalıkların 6 kat daha fazla görüldüğü, bu riskin yaşla arttığı ve bu olguların tanısı konulmamış çölyak hastası olabileceği bildirilmiştir (209, 210). Yapılan bir çalışmada çölyak hastaları ve 1. derece akrabalarında romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, alopesi areata, tip 1 DM ve hipotiroidizm sıklığı incelenmiş; çölyak hastalarında otoimmün hastalıkların genel sıklığı (%15) normal popülasyona göre (%3-5) daha yüksek saptanmış, çölyak hastalarının %13,5’inde 1. derece akrabaların ise %4,6’sında bu hastalıklardan en az birinin görüldüğü bildirilmiştir (211).

Otoimmün tiroiditlerin ÇH ile görülme sıklığı artmış olup bu artışa neden olarak HLA ilişkili genetik yatkınlık gösterilmiştir. Otoimmün tiroiditli hastalarda da ÇH sıklığı artmış olarak saptanmıştır (212-214). Çölyak hastalığında Tip 1 DM sıklığında mekanizma olarak adacık hücre antikor üretiminin neden olduğu artış

gösterilmiştir. Benzer şekilde Tip 1 DM hastalarında yapılan tarama çalışmalarında ÇH sıklığında artış bulunmuştur. İki bin on dört yılında yapılan bir meta analizde 26,605 Tip 1 DM hastasının %6'sında tanısı biyopsi ile doğrulanmış ÇH saptanmıştır (215, 216). Bu hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiş, bu nedenle hastalık takibinde osteopati ve kırık riski açısından değerlendirme yapılması önerilmiş ve GFD ile kırık riskinin azaltılabileceği yönünde yayınlar olsa da tam tersi sonuçlar veren çalışmalar olduğundan bu konuda kesin bir kanıya varılamamıştır (217-221).

Fibromiyalji ve romatoid artrit hastalarında ÇH sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (222, 223). İsveç'te 2012 yılında yapılan bir çalışmada 29,048 biyopsi ile doğrulanmış ÇH tanılı hastaların beş yıllık takibinde tesadüfen SLE tanısı alan hastalar kaydedilmiş ve ÇH hastalarında SLE'ye yakalanma riskinin normal popülasyona oranla 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (224).

Erişkin çölyak hastalarında en sık görülen nörolojik hastalıklar periferik nöropati ve serebellar ataksi olup bu bulgular malabsorbsiyon sonucu gelişen vitamin ve mineral eksikliğine bağlı gelişebileceği gibi malabsorbsiyon olmayan olgularda da nörolojik komplikasyonlar saptanabilmektedir (225).

Çalışmalarda Turner sendromlu hastalarda ÇH prevalansı %4,5-8,1 arasında saptanmış olup izlemde dört yaşından sonra 2-5 yıl aralarla (226, 227), Down sendromu olanlarda ise ÇH prevalansı %4-18 olup 2-3 yıl ara ile çölyak serolojisine bakılması önerilir (228).

Sebebi bilinmeyen karaciğer enzim yüksekliği olan hastaların %10 kadarında sessiz ÇH saptanmış, yeni tanı çölyak hastalarının %15-55'inde de serum aminotransferazlarda yükseklik gösterilmiştir (229, 230). Çölyak hastalığı ile beraber primer sklerozan kolanjit (%2-3), otoimmün hepatit (%3-6), primer biliyer siroz (%3-7) gibi otoimmün kronik karaciğer hastalıkları da gözlenebilmektedir (150, 230). Nedeni bilinmeyen transaminaz yüksekliği olan ya da nedeni bilinmeyen kronik karaciğer hastalığı olanlarda ayırıcı tanıda ÇH akla gelmeli ve serolojik testler yapılmalıdır (231).

1.1.1.10. Komplikasyonlar

Steroide cevap vermeyen refrakter ÇH olanlarda ülseratif jejunit ve intestinal lenfoma akla gelmelidir. Ülseratif jejunoileitiste çok sayıda benign ülserler ve bağırsak obstrüksiyonu meydana gelebilir. Hastaların üçte biri komplikasyonlar nedeniyle kaybedilir (232). İntestinal lenfomada; splenomegali, hepatomegali, asit, ateş, abdominal kitle, kanama, perforasyon, obstrüksiyon görülebilir. Prognozu kötü olup beş yıllık sağ kalım %10 saptanmıştır (232). Genel popülasyonun dahil edildiği çalışmalarda özellikle non-hodgkin lenfoma ve gastrointestinal kanser riskinin çölyak hastalarında sağlıklı kişilere göre arttığı, meme ve akciğer kanser riskinin ise azaldığı gösterilmiştir (233).

1.1.2. Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatit; aminotransferaz yüksekliği, gama globülin yüksekliği, otoantikor varlığı, uzun süre immün supresif tedavi gerektiren portal plazma hücre infiltrasyonu ve interface hepatit ile karakterize karaciğerin kronik inflamasyonu ile seyreden hastalıktır (234).

Bin dokuz yüz ellili yıllarda ‘hipergamaglobulinemik kronik hepatit’ olarak tanımlanan hastalık akabinde kronik aktif hepatit, kronik agresif hepatit, plazma hücreli hepatit ve otoimmün kronik aktif hepatit olarak isimlendirilmiştir (235, 236).

Hastalığın otoimmün sendromlar ve lupus eritematozus ile beraber seyrinin fark edilmesi üzerine ‘lupoid hepatit’ olarak tanımlanmış fakat lupusun organ tutulumunun OİH’ta tespit edilmemesi üzerine bu adlandırma terk edilmiştir. ‘Otoimmün hepatit’ terimi 1992’de bu hastalık için en uygun tanımlama olarak önerilmiştir (237, 238).

Yapılan çalışmalarda OİH’nin Avrupa’daki görülme sıklığı 5-20/100.000 olup Batı Avrupa’da daha fazladır. Türkiye’de kesin prevalansı bilinmemekle beraber kronik hepatitlerin % 1,5-1,9’unda otoimmün hepatit tespit edilmiştir (239-241).

Otoimmün hepatit patogenezi net anlaşılmamakla beraber genetik faktörler, immün toleranstaki bozukluklar ve çevresel faktörlerin beraber patogeneze sorumlu olduğu düşünülmektedir (242, 243). Genetik olarak duyarlı kişilerde T supresör lenfositlerin sayısal ve işlevsel bozukluğunun zemin oluşturması ve hepatotropik virüsler (HAV, HBV, HCV, HDV, HSV1, EBV, CMV), bakteriler, kimyasallar, ilaçlar

gibi çevresel faktörlerin tetikleyici olması ile hepatik dokuya karşı abartılı bir immün yanıt oluşur (244, 245). OİH'li hastalarda hepatosit yüzey antijenlerine karşı otoantikorlar tespit edilmiştir. HLAB8, HLADR3, HLADR4, HLA DW3 allellerinin topluma göre daha sık görüldüğü ortaya koyulmuştur (246). Son çalışmalarda sitoplazmik enzimlerden oluşan otoantijen taklitçilerinin OİH gelişmesinde tetikleyici rol oynadıkları saptanmıştır. CYP2D6 ile HCV arasında, birçok çalışmada benzerlik ortaya koyulmuş ve anti liver kidney mikrozomal antikor 1 (anti LKM 1) otoantikorları bu grupta sıklıkla pozitif bulunmuştur. Benzer mekanizma CMV ve HSV1 ile de meydana gelmektedir (247, 248). Hepatotropik virüslerin yanı sıra, antibiyotiklerden (nitrofurantoin, minosiklin dahil), anti-TNF ajanları ve statinler antijen gibi davranıp OİH'yi tetikleyebilir (246, 249).

Histolojik analiz OİH tanısı ve diğer hepatit etiyolojilerinin dışlanmasında önemlidir. OİH'nin temel histolojik bulguları, plazma hücreleri, lenfositler ve bazen de eozinofillerden oluşan, özellikle portal sistem ile karaciğer parankimi arasında yer alan ve 'interface hepatit' olarak adlandırılan infiltrasyonlardır (250). Otoimmün hepatit kliniği olan hastalarda serumda ilk olarak anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikoru (ASMA), anti LKM 1 antikorları araştırılır. Bunlar negatif ve hala OİH'den şüpheleniliyorsa anti SLA antikorunun bakılması önerilir (251).

Tablo 8. Otoimmün hepatitte görülen antikorlar molekül hedefleri, tanı ve tedavideki önemleri (252)

Otoantikorlar	Tanı ve tedavideki önemi	Moleküler hedef
ASMA	Tip 1 OİH için diagnostik	Aktin ve aktin olmayan kısımlar
Anti LKM1	Tip 2 OİH için diagnostik	Sitokrom 450 2D6
Anti LKM3	HCV'ye eşlik eden OİH hastalarının %7'sinde pozitif	Üridin difosfat glukuronozil transferaz
Anti SLA/LP	Karaciğer yetmezliğinden ölüm daha sık	Sep tRNA: SEC tRNA sentaz
Anti LC1	Hastalığa en spesifik İnflamasyon belirteci Erken yaşta başlangıçla ilişkili Diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik Siroza hızlı gidiş	Formiminotransferaz siklodeaminaz
Antiaktin	Erken başlangıçlı ve ağır hastalıkla ilişkili ASMA'nın alt tipi	Polimerize F aktin
ASGPR pANCA	Asiyaloglikoprotein reseptörü Diğer testlerin negatifliğinde Tip 1 OİH tanısına yardımcı	Histolojik aktivasyonla ilişkili Periferik nükleer membran
Anti ds DNA	Steroid tedavisine yanıtızlıkla ilişkili	Histon, dsDNA

Otoimmün hepatit, klinik olarak heterojen ve dalgalı seyir gösterip; asemptomatik (%15-20), akut hepatit atakları (%15-20), subfulminant yetmezlik (%1),

fulminant yetmezlik (%1), kronik hepatit ve karaciğer sirozu olarak altı farklı klinikle karşımıza gelebilir (245). Asemptomatik hastalara halsizlik, yorgunluk, kas ve eklem ağrısı gibi nonspesifik belirtiler ya da rutin muayene sırasında tanı konulabilir. Asemptomatik hastalarda hipertransaminazemi karaciğer hastalığına ait tek bulgu olabilir. Akut başlangıçlı hastalar akut karaciğer yetmezliğinin semptomlarından olan, klinik olarak belirgin sarılık, aminotransferazların belirgin artışı ve protrombin zamanında uzama ile prezente olabilirler. Fakat bu durum oldukça nadir gözlenir (253). Otoimmün hepatit, genellikle karaciğere sınırlıdır fakat otoimmün hastalıklarla da beraber görülebilir. En sık eşlik eden hastalık olarak tip 1 DM, çölyak hastalığı, immün trombositopeni ve hemolitik anemi, otoimmün tiroidit sayılabilir (254).

Otoimmün hepatit, antikor dağılımına göre tip 1 OİH ve tip 2 OİH olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Tip 1 ve Tip 2 OİH (250)

Karakteristik	Tip 1 OİH	Tip 2 OİH
Coğrafya	Tüm dünyada	Kuzey Avrupa’lılar arasında daha sık
Vakaların oranı	%90	%10
Cinsiyet oranı (kadın: erkek)	3:1	9:1
Hastalığın ortaya çıkma yaşı	Beşinci-altıncı dekat	İkinci dekat
HLA	HLA-DRB1*03:01, DRB1*04:01	HLA-DRB1*03:01, DRB1*07:01
Otoantikorlar	ANA, ASMA F-aktin	LKM-1, LKM-3, LC-1
İmmünglobulinler	Yüksek IgG	Yüksek IgG, izole IgA eksikliği görülür.
Hastalığın başlangıcı	Değişken	Sıklıkla akut başlangıçlı, başlangıçta siroz tablosu sıklıkla mevcut
Prognoz	İmmüsupresif tedaviye iyi yanıt verir.	Daha agresif seyredip siroza ilerlemeye daha sık rastlanır.
Tedavi	Büyük kısmında biyokimyasal belirtiler steroidle normale döner	Bazı hastalar ikinci seçenek immüsupresif tedaviye ihtiyaç duyar ancak çoğu tedaviye cevapsızdır.
İlaç kesildikten sonra relaps	%70	Hemen hemen tamamı

Otoimmün hepatit tanısı zor olmakla beraber tanının erken konulması ve immüsupresif tedaviye erken başlanması çok önemlidir. Tanı temel olarak tipik klinik, serolojik, histolojik bulguların olması ve hepatit yapan başka nedenlerin

dışlanması ile konur, fakat ciddi şüphe uyandıran klinik ve serolojik bulguların varlığında histoloji daima tanı için gerekli olmayabilir (255, 256).

Uluslararası Otoimmün Hepatit Grubu (IAIHG) tarafından geliştirilen skorlama sisteminin basitleştirilmiş formu klinik pratikte kullanılmaktadır ve otoantikor titreleri, IgG seviyesi, karaciğer histolojisi ve viral hepatitlerin dışlanmasını baz alan bir skorlama sistemidir (Tablo 10).

Tablo 10. OİH için basitleştirilmiş tanı kriterleri (255)

Değişken	Sınır	Puan
ANA veya SMA	$\geq 1:40$	1
ANA veya SMA	$\geq 1:80$	2*
LKM	$\geq 1:40$	
SLA	Pozitif	
IgG	>Normal üst limit	1
	>1 veya 10 kat normalin üst limiti	2
Karaciğer biyopsisi (hepatitin histolojik kanıtının varlığı temel şart)	OİH için uyumlu	1
	OİH için tipik**	2
Viral hepatitin olmaması***	Evet	2

Puan ≥ 6 : muhtemel OİH ≥ 7 : kesin OİH

* Bu bulgulardan bir veya daha fazlası en fazla 2 puan olarak değerlendirilmiştir.

**Tipik histolojik bulgular 'interface hepatitis' bulgularıdır,

*** Toplum bazlı çalışmalarda viral hepatit olarak hepatit B ve hepatit C göz önüne alınmıştır.

Otoimmün hepatitin kronik nekroinflamasyon ile seyreden, fibrozis ve sirozla sonuçlanan diğer durumlardan ayırt edilmesi gerekmektedir; kronik viral hepatitler, diğer otoimmün karaciğer hastalıkları (primer sklerozan kolanjit, primer biliyer kolanjit, OİH/primer biliyer kolanjit örtüşme sendromları, OİH/primer sklerozan kolanjit örtüşme sendromları, otoimmün kolanjiyopati), alfa 1 antitripsin eksikliği, non alkolik-alkolik steatohepatitler, kronik ilaç ilişkili hepatitler, hemokromatozis, kriptojenik kronik hepatit veya siroz bu durumlardan bazılarıdır (257).

Bu hastalarda; transaminaz düzeylerinin $> \times 10$ üst sınır olması, transaminaz düzeylerinin $> \times 5$ üst sınır ve serum IgG düzeyinin $> \times 2$ üst sınır olması, transaminaz ve IgG seviyelerinde hafif yüksek ancak semptomların olması ve biyopside köprüleşme nekrozu veya multiasiner nekroz görülmesi tedavi başlama kriterleridir.

Tedavi; immünsüpresif ilaçlar (kortikosteroidler, siklosporin, azatioprin, 6-merkaptopürin) veya ileri vakalarda karaciğer transplantasyonudur. Uygun immünsüpresif tedavi hızlı ve doğru tanıyla birlikte hastalığı kontrol altına almaktadır (258). Tedavi edilmeyen veya tedaviye yanıt vermeyen vakalarda hastalığın doğal

sonucu olarak siroz ve hepatosellüler kansere ilerleme gözlenir (259). Ayrıca hastalığın tedavisinde kullanılan immünsüpresif ajanların komplikasyonları bulunmakla beraber immünsüpresif uygulanan OİH'li hastalarda melanom dışı deri kanser riskinin arttığı rapor edilmiştir (260).



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Aralık 2010-Aralık 2018 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği'ne başvurmuş ve Çölyak hastalığı tanısı konulan olan 18 yaş ve üstündeki tüm hastaların verileri retrospektif olarak tarandı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, ÇH tanı yaşı, biyokimyasal, mikrobiyolojik, serolojik parametreleri, glutensiz diyet uygulamaları ve hastane kayıtlarında yer alan duodenum biyopsileri değerlendirildi. Tanı anında karaciğer fonksiyon testlerinde (AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, direkt bilirubin) yüksekliği olan hastalar tespit edildi ve glutensiz diyet sonrası karaciğer fonksiyon testleri tekrar değerlendirildi.

Glutensiz diyet uygulamasına rağmen en az altı ay devam eden karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliği olan hastalar otoimmün hepatit açısından yine hastane kayıtlarında yer alan ANA, düz kas antikor (SMA), böbrek/karaciğer mikrozomal antikor (antiLKM), Antimitokondriyal antikor (AMA) serum IgG düzeyleri ve yapılmışsa karaciğer biyopsisi ile sorgulandı.

- Viral hepatit enfeksiyonlarından herhangi birine sahip olmak
- Wilson hastalığı, Hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği olanlar
- Kronik alkolik olan ve hayatı boyunca herhangi bir zamanda 1 yıldan uzun bir periyotta günlük alkol alımı anlamlı derecede fazla olan hastalar (kadınlar için >20 gr/gün, erkekler için >30 gr/gün),
- Herhangi bir malignitesi olan hastalar
- Primer biliyer siroz ve primer sklerozan kolanjit tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel Analiz

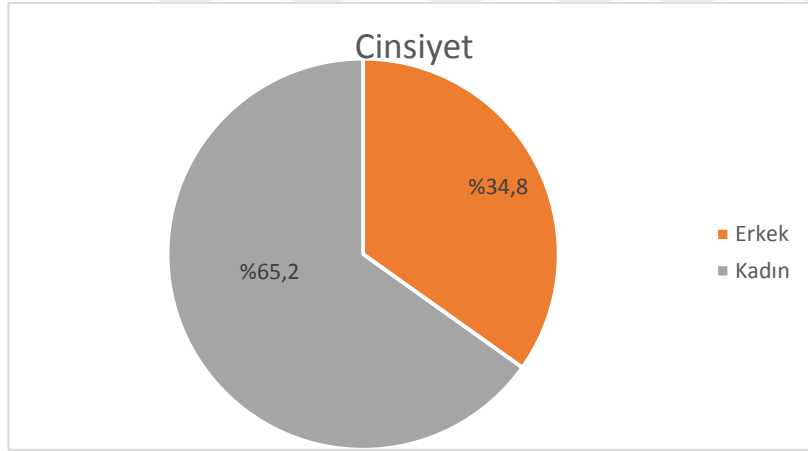
Verilerin analizinde SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences, version 22, (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde değişkenlerin özelliklerine göre yüzde, ortalama, kıkare ve paired samples t testleri kullanıldı. Ortalamalar standart sapma ile birlikte verildi (ort±SS), $p<0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

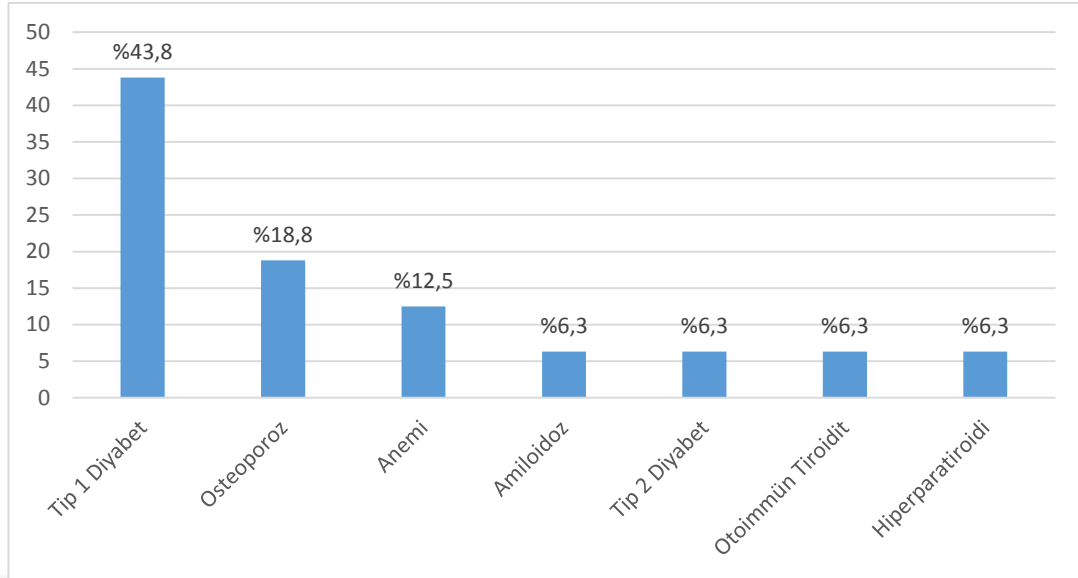
Çalışmaya dahil olan hastaların 258 (%65,2)'i kadın olup 138 (%34,8)'i erkektir (Şekil 4). Hastaların 16 (%4,0)'sında ek hastalık bulunmaktadır (Tablo 11, Şekil 5).

Tablo 11. Hastaların cinsiyet ve ek hastalık durumlarının dağılımı

		Sayı	%
Cinsiyet	Erkek	138	34,8
	Kadın	258	65,2
Ek Hastalık	Var	16	4,0
	Yok	380	96,0
Hastalık Türü	Tip 1 Diyabet	7	43,8
	Osteoporoz	3	18,8
	Anemi	2	12,5
	Amiloidoz	1	6,3
	Tip 2 Diyabet	1	6,3
	Otoimmün Tiroidit	1	6,3
	Hiperparatiroidi	1	6,3



Şekil 4. Hastaların cinsiyetlerinin dağılımı



Şekil 5. Ek Hastalıkların Türü

Hastaların yaş ortalaması $28,82 \pm 12,62$ (min=18, maks=71) yaş olarak bulunmuştur. Yine hastaların çölyak hastalığı tanısı alma yaşları ortalaması $23,32 \pm 13,61$ yaş olarak bulunmuş olup ortalama tanı süresi de $67,81 \pm 39,00$ ay şeklinde olduğu tespit edilmiştir. Hastaların AST değerleri ortalaması $31,46 \pm 24,27$ iken ALT değerleri ortalaması ise $27,60 \pm 27,43$ olarak bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların kan değerlerinin ortalaması

	Ortalama $\pm$ SS	Minimum	Maximum
AST	$31,46 \pm 24,27$	9,00	319,00
ALT	$27,60 \pm 27,43$	4,00	374,00
GGT	$18,50 \pm 29,91$	,00	266,00
ALP	$107,52 \pm 77,92$	2,20	517,00
LDH	$219,92 \pm 207,73$	82,00	2328,00
T.Bilirubin	$0,66 \pm 0,70$	,10	4,90
D.Bilirubin	$0,18 \pm 0,13$	,00	1,10
Albümin	$4,34 \pm ,50$	1,90	5,30
PTZ	$13,76 \pm 3,69$	10,00	36,00
İNR	$1,61 \pm 4,30$	,80	39,00
WBC	$7251,88 \pm 2555,26$	1830,00	29270,00
HGB	$12,41 \pm 1,96$	6,10	17,70
PLT	325005 ± 105909	37100	729000

Hastaların Anti Endomisyal Antikor (EMA) düzeyleri ortalaması $2,27 \pm 1,81$, IgG antigliadin antikor (IgG AGA) düzeyleri ortalaması $48,02 \pm 63,68$, IgA antigliadin antikor (IgA AGA) düzeyleri ortalaması $54,27 \pm 100,70$, IgG doku transglutaminaz

antikor (IgG tTG) düzeyleri ortalaması $34,98 \pm 49,35$ ve IgA doku transglutaminaz antikor (IgA tTG) düzeyleri ortalaması $114,18 \pm 109,62$ olarak bulunmuştur (Tablo 13).

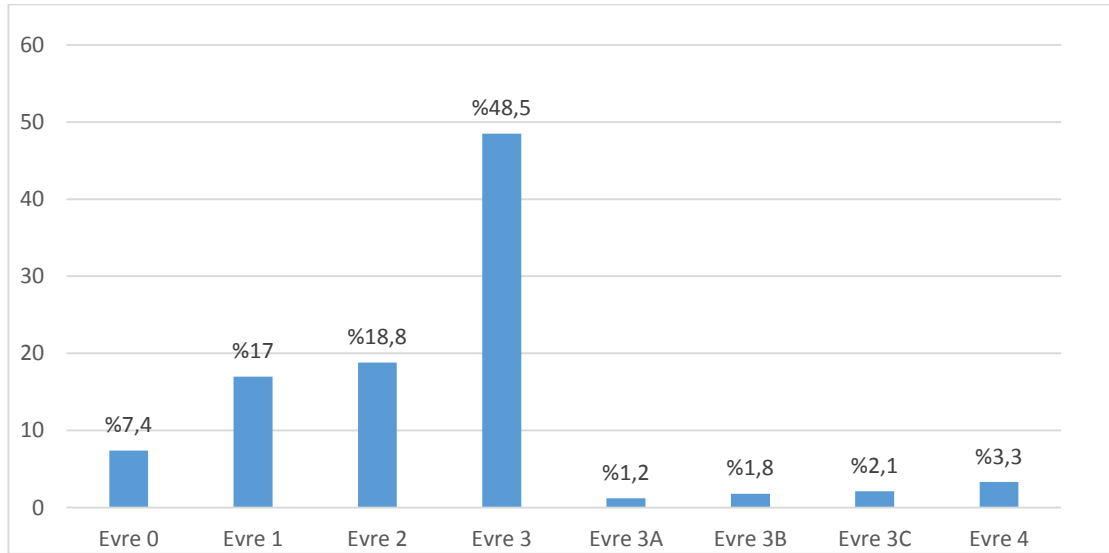
Tablo 13. Hastaların çeşitli antikor seviyeleri

	Ortalama $\pm$ S	Minimum	Maximum
EMA	$2,27 \pm 1,81$	0,00	5,00
IgG AGA	$48,02 \pm 63,68$	0,10	300,00
IgA AGA	$54,27 \pm 100,71$	0,40	701,00
IgG tGA	$34,98 \pm 49,35$	0,10	300,00
IgA tGA	$114,18 \pm 109,62$	0,60	890,00

Hastaların 336 (%84,85)'sının patolojisine bakılmış. En fazla evre 3 tanısı konulmuştur (Tablo 14, Şekil 6).

Tablo 14. Hastaların MARSH skorları

	Sayı	%
Evre 0	25	7,4
Evre 1	57	17,0
Evre 2	63	18,8
Evre 3	163	48,5
Evre 3A	4	1,2
Evre 3B	6	1,8
Evre 3C	7	2,1
Evre 4	11	3,3



Şekil 6. Hastaların MARSH skorları

Hastaların 379 (%95,7)'una glutensiz diyet tedavi amacıyla başlanmıştır. Araştırma kapsamına alınan hastaların 22 (%5,6)'sinde karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükseklik tespit edildi. KCFT yüksekliği tespit edilen hastalara ortalama $8,58 \pm 4,12$ ay glutensiz diyet uygulandıktan sonra KCFT'lerindeki değişiklikler incelendiğinde düşüşler KCFT yüksekliği olan 22 hastanın 16 (%72,72)'sında diyet sonrası KCFT'lerin normal değerlere geldiği görüldü. Bu düşüşler de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hastaların GGT ve ALP değerlerinde azalma, total ve direkt bilirubin değerlerinde ise yükselmeler görülmüştür ama bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların AST, ALT, GGT, ALP, t. bilirubin ve d. bilirubin değerlerinin glutensiz diyet ile değişimi

	Diyet Öncesi(Ort $\pm$ SS)	Diyet Sonrası(Ort $\pm$ SS)	p
AST	86,86 $\pm$ 65,83	42,00 $\pm$ 28,24	0,009
ALT	89,55 $\pm$ 77,52	44,41 $\pm$ 37,06	0,021
GGT	41,88 $\pm$ 41,73	32,93 $\pm$ 36,56	0,655
ALP	144,00 $\pm$ 116,50	119,50 $\pm$ 56,23	0,379
T.bilirubin	0,51 $\pm$ 0,33	0,60 $\pm$ 0,36	0,692
D.bilirubin	0,17 $\pm$ 0,13	0,24 $\pm$ 0,14	0,703

Ortalama 6 aylık glutensiz diyetle rağmen KCFT yüksekliği devam eden hastaların yapılan tetkiklerle 4 (%1)'ünün otoimmün hepatit oldukları ortaya konuldu (Tablo 16). Otoimmün hepatit tanısı olan hastaların IgG ortalaması $1723,67 \pm 1483,58$ ve OİH skor ortalaması ise $7,25 \pm 0,95$ olarak bulunmuştur.

Tablo 16. Otoimmün hepatit tanısı olan hastaların serolojileri

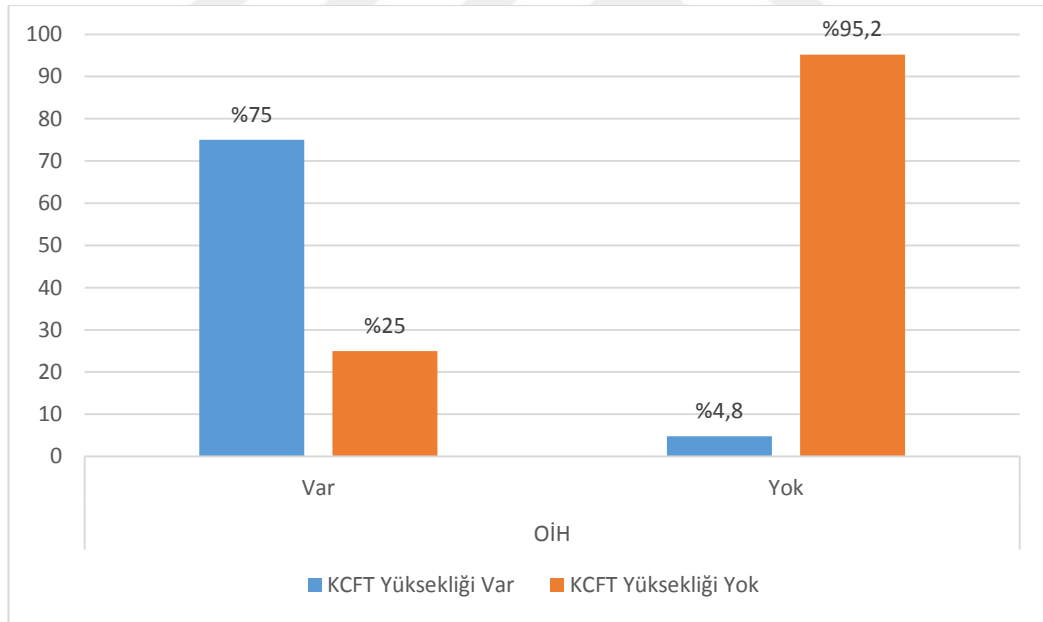
		Sayı	%
Otoimmün Hepatit	Var	4	1,0
	Yok	392	99,0
ANA	1/100	2	50,0
	1/40	2	50,0
	0	2	50,0
ASMA	1/40	1	25,0
	1/80	1	25,0
LKM	0	2	50,0
	1/40	2	50,0

Otoimmün hepatit olan hastalarda KCFT yüksekliği otoimmün hepatit olmayanlarından anlamlı derecede yüksek bulundu (Şekil 7). Aynı şekilde ek hastalığı olanlardaki KCFT yüksekliği olmayanlarından anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 17, Şekil 8).

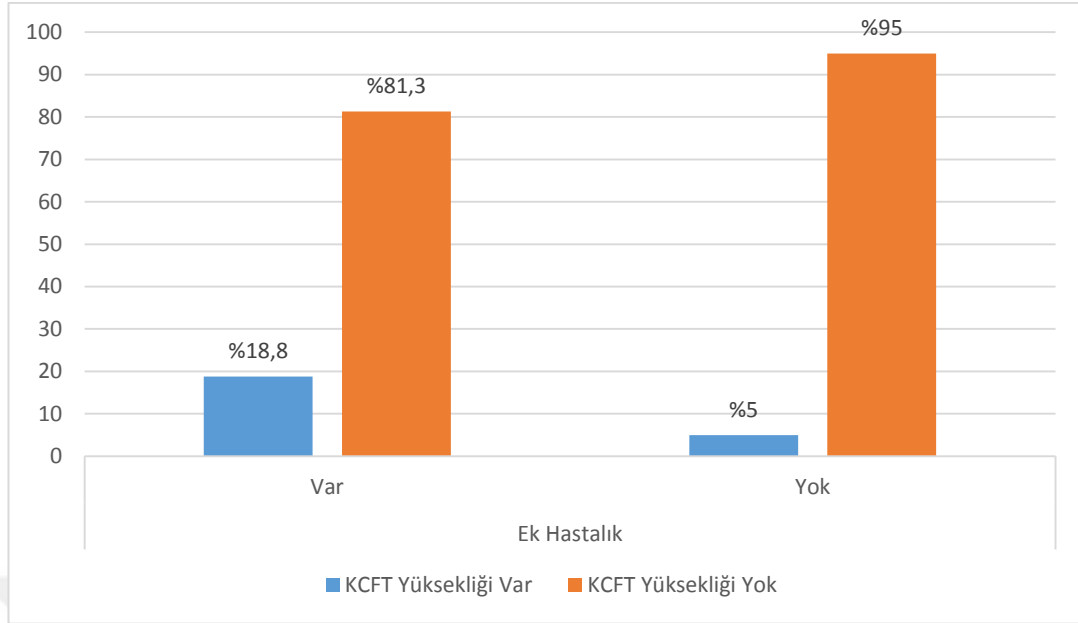
Tablo 17. Otoimmün hepatit varlığı, cinsiyet ve ek hastalık varlığı ile KCFT yüksekliği varlığı ilişkisi

		KCFT Yüksekliği Var		KCFT Yüksekliği Yok		p ^a
		Sayı	%*	Sayı	%*	
ÖİH	Var	3	75,0	1	25,0	<0,001
	Yok	19	4,8	373	95,2	
Cinsiyet	Erkek	9	6,5	129	93,5	0,539
	Kadın	13	5,0	245	95,0	
Ek Hastalık	Var	3	18,8	13	81,3	0,019
	Yok	19	5,0	361	95,0	

*Satır yüzdesi kullanılmıştır. ^aKikare testi



Şekil 7. Otoimmün hepatit varlığı ile KCFT yüksekliği varlığı ilişkisi



Şekil 8. Ek hastalık varlığı ile KCFT yüksekliği varlığı ilişkisi

Hastaların KCFT yüksekliği varlığı ile seroloji değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların KCFT yükseklik varlığı ile ÇH serolojilerinin karşılaştırılması

	KCFT Yüksekliği Var (Ort±SS)	KCFT Yüksekliği Yok (Ort±SS)	pa
IgG AGA	54,50±81,23	47,62±62,73	0,741
IgA AGA	83,88±104,77	52,18±100,39	0,293
IgG TGA	38,71±34,21	34,80±50,02	0,838
IgA TGA	109,31±73,21	114,42±111,20	0,856

aStudent t testi

Hastaların en fazla antikor pozitifliğinin olduğu antikor IgA TGA olarak bulundu (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların antikor pozitifliklerinin dağılımı*

	Pozitif		Negatif	
	Sayı	%	Sayı	%
EMA	135	66,2	69	33,8
IgG AGA	108	63,2	63	36,8
IgA AGA	70	38,5	112	61,5
IgG TGA	75	47,8	82	52,2
IgA TGA	250	74,4	86	25,6

*Antikoru bakılmayanlar dışlanmıştır.

Antikorlar pozitifliklerine göre değerlendirildiğinde dört antikorda pozitiflik durumu ile KCFT yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 20).

Tablo 20. Hastaların KCFT yükseklik varlığı ile antikor pozitifliklerinin ilişkisi*

		KCFT Yüksekliği Var		KCFT Yüksekliği Yok		p
		Sayı	%**	Sayı	%**	
EMA	Antikor Negatif	3	33,3	66	33,8	1,000
	Antikor Pozitif	6	66,7	129	66,2	
IgG AGA	Antikor Negatif	3	30,0	60	37,3	0,747
	Antikor Pozitif	7	70,0	101	62,7	
IgA AGA	Antikor Negatif	5	41,7	107	62,9	0,218
	Antikor Pozitif	7	58,3	63	37,1	
IgG TGA	Antikor Negatif	2	28,6	80	53,3	0,260
	Antikor Pozitif	5	71,4	70	46,7	
IgA TGA	Antikor Negatif	3	18,8	83	25,9	0,770
	Antikor Pozitif	13	81,3	237	74,1	

*Antikoru bakılmayanlar dışlanmıştır. **Sütun Yüzdesi

Antikor düzeylerinin MARSH skoruna göre karşılaştırılması yapıldığı zaman evreler ile EMA, IgG AGA, IgA AGA ve IgA TGA değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulundu (Tablo 21). Ama Marsh evresi ile IgG TGA arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Tablo 21. Antikor düzeylerinin MARSH skoruna göre değerlendirilmesi

	EMAA	IgG AGAb	IgA AGAa	IgA TGAa
Evre 0	1,89±1,78	50,09±76,30	68,19±102,93	48,61±52,58
Evre 1	1,36±1,75	20,86±28,37	16,57±46,84	56,37±75,28
Evre 2	2,06±1,66	57,66±72,33	45,99±77,60	115,30±140,37
Evre 3	2,96±1,46	48,22±57,90	67,18±113,89	156,74±97,03
3A	3,33±1,15	49,75±63,85	103,10±141,42	110,75±65,29
3B	4,00±,00	151,00±196,58	147,33±148,68	81,28±41,80
3C	3,33±,58	-*	14,00±5,80	97,57±5,96
Evre 4	4,00±,00	69,88±34,96	299,33±235,33	178,89±65,99

*Serolojiye bakılmamıştır, ap<0,001, bp=0,036

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda ÇH tanısıyla takip edilen hastalarda KCFT yükseklik oranı %5,6 idi. Bu hastalardan glutensiz diyet başladıktan sonra önemli sayıda hastanın KCFT'lerindeki yüksekliğin, zamanla düzeldiği saptandı. Glutensiz diyet uymasına rağmen KCFT'lerinde yükseklik devam eden daha az orandaki (6, %1,5) hasta, otoimmün karaciğer patolojisine sahip olabilecekleri düşüncesiyle daha ileri tetkiklere tabi tutuldu. Özellikle otoimmün hepatit açısından tetkik edilen bu hastaların 4 (%1)'ünün otoimmün hepatit olduğu ortaya konuldu.

Çölyak hastalığında karaciğer fonksiyon bozukluğunda birçok faktörün rol oynadığı bildirilmiştir (20). Ancak patofizyoloji günümüzde hala net olarak ortaya konulamamıştır. Çalışmamızda 'izole hipertransaminazemi' diğer bir deyişle 'çölyak hepatiti' oranı %4 idi. Literatürde farklı coğrafyalarda çok düşük (261) ve çok yüksek (262) sıklıklar bildirilmişse de bu değişkenliğin neden kaynaklandığı net değildir. Türkiye'nin Doğu Anadolu Bölgesi'nde geniş bir interlanda sahip olan Gastroenteroloji kliniğimizde ÇH tanısıyla takip edilmekte olan hastalarımızda çölyak hepatiti oranı düşük insidansı bildirilen coğrafyalardaki oranlarla uyumluydu.

Barsak-karaciğer aksının intaktlığı birçok açıdan oldukça önem arz etmektedir. Bu aksın özellikle çölyak hastalığında birçok yönden disfonksiyone hale geldiği ve sitokin aracılı gliadin toksisitesinin karaciğer hasarı oluşumunda rol oynadığı, sentezi artan zonulinin de karaciğeri hedef alan toksinlerin barsak geçirgenliğini arttırdığı bilinmektedir (263).

Çalışmamıza dahil edilen 396 çölyak hastasının %5,6'sında tanı anında KCFT yüksekliği mevcuttu. Hastalarımızın büyük kısmında duodenum biyopsisi olmasa da tanı anında duodenum biyopsileri olan 213 hastanın Marsh skoru 3'tü. Yani tanı anında hastaların çoğunluğunda duodenum biyopsileriyle barsak karaciğer aksında ciddi disfonksiyon beklenebilir. Bu yüksek hasara rağmen çölyak hepatit sıklığının hastalarımızda düşük insidanslı bölgelerle uyumlu olması coğrafyamızdaki popülasyonun genetik özelliklerine bağlı olabilir.

Çölyak hepatitinin ÇH'de glutensiz diyet başlanmasıyla zamanla düzeldiği bilinmektedir (21). Çalışmamıza dahil edilen çölyaklı hastalara uygun diyet başlandıktan sonra, önemli sayıdaki KCFT yüksekliği olan hastaların KCFT'leri

takiplerinin 8. ayına kadar normal sınırlara indiği gözlemlendi. Bu bulgu da literatürle uyumluydu (261, 264).

Glutensiz diyetle rağmen KCFT'leri normal sınırlara gerilemeyen daha az sayıdaki hastamıza (6 hastaya) altta primer bir otoimmün hepatit olabileceği ihtimali göz önüne alınarak daha ileri tetkiklere (otoimmün markerlar çalışıldı, karaciğer biyopsisi yapıldı) başvuruldu. Tetkiklerle glutensiz diyetle rağmen KCFT'leri gerilemeyen 4 hastanın da modifiye otoimmün hepatit skorlamasıyla kesin otoimmün hepatit oldukları görüldü. Bu hastalara metilprednizolon ve azatiyopürin başlanarak takiplerde düşük doz metilprednizolon ve azatiyopürin ile devam edildi. Takip boyunca 4 hastanın KCFT'lerinin normal sınırlara gerilediği görüldü.

Bardella ve ark.'nın (264) yaptığı bir çalışmada 158 çölyak hastasının 67 (%42)'sinde KCFT yüksekliği gözlenmiş, ortalama 6 aylık GFD uygulanması sonucu 60 (%90) hastada normal değerler görülmüştür. İki bin on beşte yapılan 463 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların 190 (%41)'inde KCFT yüksekliği olup bunların %79 'unda ortalama 18 aylık GFD uygulanması sonucu normal KCFT elde edilmiştir (18). Lee ve ark.'nın (265) 2016'da yaptığı 388 pediatrik çölyak hastasının dahil edildiği bir çalışma da ise %48 hastada anormal karaciğer fonksiyon testi değerleri saptanmış ve bunların %71'inde GFD sonrası normal değerler elde edilmiştir. Bir meta analizde kriptojenik hipertransaminazemisi olan hastaların %6'sında ÇH-spesifik antikorlar bulunmuş %4'ünde ÇH ile ilişkili duodenal biyopsi saptanmıştır. Aynı çalışmada yeni tanı ÇH olanların %27'sinde hipertransaminazemi ve %60-90 hastada GFD ile bir yılda normal değerler raporlanmıştır (17).

Otoimmün hepatit ve ÇH ortak bir immünolojik temeli paylaşır. Çölyak hastalarının %90'ı HLA-DQ2 taşır. OİH'de expresse edilen HLA-DQ3 ile HLA-DQ2 arasındaki güçlü ilişki bu hastalıklar arasındaki bağlantıyı açıklayabilir (266, 267). Bu ilişki hem kendi antijen olan hem de neo-antijen üreten TTG'nin neden olduğu immünolojik mekanizma nedeniyle barsak mukozasının yanı sıra hepatositlerin de zarar görmesini açıklayabilir (22, 150).

Literatürde OİH'ye eşlik eden ÇH sıklığını araştıran pek çok çalışma olmasına rağmen ÇH'ye eşlik eden OİH sıklığını gösteren çalışmalar sınırlıdır. Ventura ve ark.'nın (268) yaptığı 909 çölyak hastasının dahil olduğu çalışmada 10 (%1,1) hastada

OİH gösterilmiştir. İtalya’da yapılan 350 çölyak hastasının dahil olduğu başka çalışmada ise 7 (%2) hastada OİH saptanmıştır (269).

Bizim çalışmamızda ise hastaların sadece 4 (%1)‘ünde otoimmün hepatit tespit edilmiş olup bu hastalar tanı anında KCFT yüksekliği olup GFD’ye yanıt vermeyen hastalar ileri tetkik edildiğinde saptandı. Literatürle uyumlu sıklık elde edildi.

İki bin on yedi yılında Konya’da 80 çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada glutensiz diyeti terk eden bir hastada bir yıl sonra OİH geliştiği hastalığa spesifik tedaviye ek olarak glutensiz diyetle tekrar başlandığında bir yıl içinde OİH hastalığının iyileştiği gözlenmiştir (270).

Çölyak hastalığında Tip 1 DM sıklığında mekanizma olarak adacık hücre antikor üretiminin neden olduğu artış gösterilmiştir (215). Bizim çalışmamızda da hastaların 16 (%4)’sında ek hastalık bulundu ve bunların 7 (%43,8)’si Tip 1 DM’liydi. Amerika’da 83,090 çölyak hastasının dahil edildiği bir çalışmada 11,660 (%14) hastada Tip 1 DM birlikteliği gösterilmiştir (271). Benzer şekilde Tip 1 DM hastalarında yapılan tarama çalışmalarında ÇH sıklığında artış bulunmuştur. İki bin on dört yılında yapılan bir meta analizde 26,605 Tip 1 DM hastasının %6’sında tanısı biyopsi ile doğrulanmış ÇH saptanmıştır (216).

Çalışmamızda serum IgA TGA düzeyleri ile duodenal biyopsideki Marsh skoru (hastalık şiddeti) arasında pozitif korelasyon bulundu. Marsh 4’te ise en yüksek değerler elde edildi. Verilerimiz literatürle uyumlu saptandı (272-274).

Sonuç olarak; çölyak hastalığı günümüzde daha sık tanı konulur hale gelen ve tedavisi olan bir hastalıktır. Tanı anında önemli sayıda hastada KCFT’lerinde yükseklik tespit edilebilir. Bu hastaların çoğu çölyak hastalığına sekonder çölyak hepatitine bağlıdır ve glutensiz diyet ile tamamen düzelir. Ancak glutensiz diyetle rağmen ısrar eden KCFT yüksekliği varlığında birlikte otoimmün kökenli karaciğer patolojisi olabileceği unutulmamalıdır.

Bu hastaların geri dönüşümsüz karaciğer yetmezliğine gidişleri erken başlanacak tedavilerle kolaylıkla engellenebilir.

5. KAYNAKLAR

1. Düzenli T, Tanoğlu A. Liver manifestations of celiac disease. J Ist Faculty Med 2017; 80 (3): 111-119.
2. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. American gastroenterological association. Gastroenterology 2001; 120: 1526-1540.
3. Chou R, Blazina I, Bougatsos C, Mackey K, Grusing S, Selph S. Screening for Celiac disease evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2017; 317(12): 1258-1268.
4. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. Güncel Gastroenteroloji 2001; 15(1): 58-72.
5. Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanisms in celiac disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2005; 19: 373-387.
6. Rubio-Tapia A, Jansson-Knodell CL, Rahim MW, See JA, Murray JA. Influence of gender on the clinical presentation and associated diseases in adults with celiac disease. Gaceta Medica de Mexico 2016; 152(2): 38-46.
7. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001; 120(3): 636-651.
8. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, Kulmala P, Haapalahti M, Karttunen T, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. N Engl J Med 2003; 348(25): 2517-2524.
9. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, Lewis S, Hubbard R, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. Gut 2003; 52(7): 960-965.

10. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease, screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004; 49(9): 1479-1484.
11. Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, Aktas E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39(8): 689-691.
12. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Prevalence of Celiac Disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(8): 1512-1517.
13. Castro-Antunes, MM, Magalhães R, Nobre JM, Duarte BP, Silva GA. Celiac disease in first-degree relatives of patients. *J Pediatr* 2010; 86(4): 331-336.
14. Dogan Y, Yıldırım S, Özercan IH. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55(2): 205-208.
15. Movroudi A, Karatza E, Papastavrou T, Panteliadis C, Spiroglou K. Successful treatment of epilepsi and celiac disease with a gluten free diet. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 292-295.
16. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998; 352(9121): 26- 29.
17. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(1): 33-40.
18. Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, Rubio-Tapia A, Murray JA, Villafuerte J, 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): 1216-1222.
19. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Nordén A, Sjölund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977; 2(8032): 270-272.

20. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007; 46(5): 1650-1658.
21. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, Giordano G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(6): 663-670.
22. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizzaro N, Tampoia M, Liguori M, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal* 2005; 19(1): 6-10.
23. 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(3): 283-288.
24. van Gerven NM, Bakker SF, de Boer YS, Witte BI, Bontkes H, van Nieuwkerk CM, et al. Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(10): 1104-1107.
25. Nastasio S, Sciveres M, Riva S, Filippeschi IP, Vajro P, Maggiore G. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56(6): 671-674.
26. Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *Br Med J* 1974; 2(5909): 45-47.
27. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 1954; 2(4900): 1318-1321.
28. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC. Studies of celiac disease: I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960; 38(1): 28-49.

29. Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest* 1972; 51(6): 1602-1605.
30. Ferguson A, MacDonald TT, McClure JP, Holden RJ. Cell-mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. *Lancet* 1975; 1(7912): 895-897.
31. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity 'celiac sprue'. *Gastroenterology* 1992; 102(1): 330-354.
32. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3(7): 797-801.
33. Molberg O, McAdam SN, Korner R, Quarsten H, Kristiansen C, Madsen L, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4(6): 713-717.
34. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nature Medicine* 2000; 6(3): 337-342.
35. Jabri B, Kasarda DD, Green PHR. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *Immunol Rev* 2005; 206: 219-231.
36. Fasano A. Celiac Disease: the past, the present, the future. *Pediatrics* 2001; 107: 768-770.
37. Murray JA. The widening spectrum of celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 354-365.
38. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1347-1351.

39. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-231.
40. Catassi C, Fabiani E, Ratsh IM, Coppa GV, Giorgi PL, Pierdomenico R, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996; 412: 29-35.
41. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 143-147.
42. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1538-1544.
43. Antunes H. First study on the prevalence of celiac disease in a Portuguese population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 240.
44. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
45. 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. *Med Sci Disc* 2016; 3: 130-133.
46. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at risk and not at risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-292.
47. Nisticò L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of celiac disease in Italian twins. *Gut* 2006; 55: 803-808.
48. Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007; 37: 86-105.

49. Barker JM, Liu E. Celiac disease: Pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr* 2008; 55: 349-365.
50. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006; 55: 1037-1046.
51. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 997-1003.
52. Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, Elbedour K, Sheffield VC, Zane JJ, et al. HLA-DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Hum Immunol* 2002; 63: 502-507.
53. De Sousa JS, De Almeida JR, Monteiro M, Ramalho PM. Late onset coeliac disease in the monozygotic twin of a coeliac child. *Acta Pædiatrica* 1987; 76: 172-174.
54. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169: 345-350.
55. Kagnoff M. Celiac disease. A gastrointestinal disease with environmental, genetic, and immunologic components. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 405-425.
56. Bevan S, Popat S, Braegger C, Busch A, O'Donoghue D, Falth-Magnusson K, et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Genet* 1999; 36: 687-690.
57. Kagnoff MF, Harwood JI, Bugawan TL, Erlich HA. Structural analysis of the HLA-DR, -DQ, and -DP alleles on the celiac disease-associated HLA-DR3 (DRw17) haplotype. *Proc Natl Acad of Sci* 1989; 86: 6274-6278.
58. Gibert A, Kruizinga AG, Neuhold S, Houben GF, Canela MA, Fasano A, et al. Might gluten traces in wheat substitutes pose a risk in patients with celiac disease: a

population-based probabilistic approach to risk estimation. *J Clin Nutr* 2012; 97: 109-116.

59. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 190-195.
60. Di Sabatino AGRC. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-1493.
61. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease beyond the gut. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 722-723.
62. Hunt KA, Zhernakova A, Turner G, Heap GAR, Franke L, Bruinenberg M, et al. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet* 2008; 40: 395-402.
63. Tjon JM, van Bergen J, Koning F. Celiac disease: how complicated can it get? *Immunogenetics* 2010; 62: 641-651.
64. Ciclitira PJ, Ellis HJ. Investigation of cereal toxicity in coeliac disease. *Postgraduat Med J* 1987; 63(743): 767-775.
65. Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 2007; 24(2): 115-119.
66. Demir H, Yücel A. Çölyak hastalığı ve otoimmünite. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002; 23(4): 389-394.
67. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Breast feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 914-921.
68. Vazquez H, Smecuol E, Flores D, Mazure R, Pedreira S, Niveloni S, et al. Relation between cigarette smoking and celiac disease: evidence from a case control study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 798-802.
69. Kagnoff MF, Austin RK, Huber JJ, Bernardin JE, Kasarda DD. Possible role for a human adenovirus in the pathogenesis of celiac disease. *J Exp Med* 1984; 160: 1544-1557.

70. Nieuwenhuizen WF, Pieters RH, Knippels LM, Jansen MC, Koppelman SJ. Is candida albicans a trigger in the onset of coeliac disease? *Lancet* 2003; 361: 2152-2154.
71. Lahdeaho ML, Parkkonen P, Reunala T, Maki M, Lehtinen M. Antibodies to E1b protein-derived peptides of enteric adenovirus type 40 are associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 69: 300-305.
72. Forsberg G, Fahlgren A, Hörstedt P, Hammarström S, Hernell O, Hammarström ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 894-904.
73. Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1669-1674.
74. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. *Semin Immunol* 2009; 21: 346-354.
75. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333-2340.
76. Kempainen KM, Lynch KF, Liu E, Lönnrot M, Simell V, Briesse T, et al. Factors that increase risk of celiac disease autoimmunity after a gastrointestinal infection in early life. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15: 694-702.
77. Maaike W, Mearin ML. Early Nutrition: prevention of Celiac Disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 18-19.
78. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005; 293: 2343-2351.

79. Ivarsson A, Myleus A, Norstrom F, van der Pals M, Rosen A, Högberg L, et al. Prevalence of childhood celiac disease and changes in infant feeding. *Pediatrics* 2013; 131: 687-694.
80. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Carmen RK, Catassi C, Magnus D, 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: 507–513.
81. Cammarota G, Cuoco L, Cianci R, Pandolfi F, Gasbarrini G. Onset of coeliac disease during treatment with interferon for chronic hepatitis C. *Lancet* 2000; 356(9240): 1494-1495.
82. Lebwohl B, Green PHR, Murray JA, Ludvigsson JF. Season of birth in a nationwide cohort of coeliac disease patients. *Arch Dis Child* 2013; 98: 48–51.
83. Tanpowpong P, Obuch JC, Jiang H, McCarty CE, Katz AJ, Leffler DA, et al. Multicenter study on season of birth and celiac disease: evidence for a new theoretical model of pathogenesis. *J Pediatr* 2013; 162: 501–504.
84. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. *Gastroenterology* 2012; 142: 39–45.
85. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Catassi C. Mode of delivery and risk of celiac disease: risk of celiac disease and age at gluten introduction cohort study. *J Pediatr* 2017; 184: 81–86.
86. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PHR, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 109.
87. Lebwohl B, Spechler SJ, Wang TC, Green PHR, Ludvigsson JF. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 36–40.

88. Størdal K, Haugen M, Brantsæter AL, Lundin KE, Stene LC. Association between maternal iron supplementation during pregnancy and risk of celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 624–631.
89. Mårild K, Ludvigsson J, Sanz Y, Ludvigsson JF. Antibiotic exposure in pregnancy and risk of coeliac disease in offspring: a cohort study. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 75.
90. Lebowitz B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PHR, Rundle A, Sonnenberg A, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1721–1730.
91. Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science* 2017; 356: 44–50.
92. Nistal E, Caminero A, Herrán AR, Arias L, Vivas S, Morales JMR, et al. Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: effect of age, gluten diet, and disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 649–656.
93. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *Br J Nutr* 2009; 102: 1154–1160.
94. Olivares M, Neef A, Castillejo G, Palma G, Varea V, Capilla A, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut* 2015; 64: 406–417.
95. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Ménard S, Candalf C, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008; 205: 143–154.
96. Visser J, Rozing J, Sapone A, Lammers K, Fasano A. Tight junctions, intestinal permeability, and autoimmunity: celiac disease and type 1 diabetes paradigms. *Ann NY Acad Sci* 2009; 1165: 195–205.

97. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac disease: role of the epithelial barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 150–162.
98. 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: 623–625.
99. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002; 346(3): 180-188.
100. Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol* 2012; 34: 551–566.
101. Abadie V, Jabri B. IL-15: a central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev* 2014; 260: 221–234.
102. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18(42): 6036-6059.
103. Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 10-18.
104. Koning F. Celiac disease: caught between a rock and a hard place. *Gastroenterology* 2005; 129: 1294-1301.
105. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-2279.
106. Fasano A. Modulation in intestinal permeability: an innovative method of oral drug delivery for the treatment of inherited and acquired human disease. *Mol Genet Metab* 1998; 64: 12-18.
107. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000; 355: 1518-1519.

- 108.** Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential of intestinal tight junctions. *J Cell Sci* 2000; 113: 4435-4440.
- 109.** Lu R, Wang W, Uzzau S, Vigorito R, Zielke HR, Fasano A. Affinity purification and partial characterization of the zonulin/zonula occludens toxin (Zot) receptor from human brain. *J Neurochem* 2000; 74: 320-326.
- 110.** Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009; 137: 1912-1933.
- 111.** Leffler DA, Kelly CP. Update on the evaluation and diagnosis of celiac disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(3): 191-196.
- 112.** Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. *Dig Dis Sci* 2004; 49(4): 546-550.
- 113.** Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: from gluten to autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2008; 7(8): 644-650.
- 114.** Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, Von Blomberg BME, Meijer JWR, Mulder CJJ. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(4): 888-894.
- 115.** Lagana SM, Bhagat G. Biopsy diagnosis of celiac disease: the pathologist's perspective in light of recent advances. *Gastroenterol Clin North America* 2019; 48(1):39-51.
- 116.** Marsh MN, Johnson M, Rostami K. Mucosal histopathology in celiac disease: a rebuttal of Oberhuber's sub-division of Marsh III. *Gastroenterol Hepatol from Bed Bench.* 2015; 8(2): 99-109.
- 117.** Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, Newland C. Diagnosis of celiac disease. *Gastrointestinal Endosc Clin N Am* 2012; 22: 661–677.
- 118.** Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005; 58(6): 573-574.

119. Goldstein NS. Proximal small-bowel mucosal villous intraepithelial lymphocytes. *Histopathology* 2004; 44(3): 199-205.
120. Bao F, Green PHR, Bhagat G. An update on celiac disease histopathology and the road ahead. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136(7): 735-745.
121. Marsh MN, Heal CJ. Evolutionary developments in interpreting the gluten induced mucosal celiac lesion: an Archimedian Heuristic. *Nutrients* 2017; 9(3): 213-216.
122. Rubin CE, Brandborg LL, Flick AL, MacDonald WC, Parkins RA, Parmentier CM, et al. "Biopsy Studies on the Pathogenesis of Coeliac Sprue." Ciba Foundation Study Group. *Intestinal Biopsy* 1962; 14: 65-81.
123. Nijeboer P, van Gils T, Reijm M. Gamma-Delta T Lymphocytes in the diagnostic approach of coeliac disease. *J Clin Gastroenterol* 2019; 53(5): 208-213.
124. Hoydahl LS, Richter L, Frick R. Plasma cells are the most abundant gluten peptide MHC expressing cells in inflamed intestinal tissues from patients with celiac disease. *Gastroenterology* 2019; 156(5) :1428-1439.
125. Goddard CJR, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J* 2006; 82: 705–712.
126. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. Adult coeliac disease. *BMJ* 2007; 335: 558–562.
127. Evans KE, Sanders DS. Celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41(3): 639-650.
128. 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.

- 129.** Marsh MN, Crowe PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9(2): 273-293.
- 130.** Rodrigues AF, Jenkins HR. Coeliac disease in children. *Curr Pediatr* 2006; 16(5): 317-321.
- 131.** Wahab PJ, Meijer JW, Goerres MS, Mulder CJ. Coeliac disease: changing views on gluten-sensitive enteropathy. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2002; 236: 60-65.
- 132.** Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73(8): 711-716.
- 133.** Mehta G, Taslaq S, Littleford S. The changing face of coeliac disease. *Br J Hosp Med* 2008; 69(2): 84-87.
- 134.** Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 1-19.
- 135.** Corazza GR, Biagi F, Volta U, Andreani ML, Franceschi L, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet* 1997; 350(9071): 106-109.
- 136.** Fine KD. In patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997; 112(6): 1830-1838.
- 137.** Rubio-Tapia A. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology* 2009; 136(1):99-107.
- 138.** Al-Toma A. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience. *Gut* 2007; 56(10): 1373-1378.

- 139.** Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015; 148(6): 1175-1186.
- 140.** Al-Toma A. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *Eur Gastroenterol J* 2019; 7(5): 583–613.
- 141.** Hill ID, Kelly CP. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 656-676.
- 142.** Mulder CJJ, Cellier C. Coeliac disease: changing views. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19(3): 313-321.
- 143.** Virta LJ, Kaukinen K, Collin P. Incidence and prevalence of diagnosed coeliac disease in Finland: results of effective case finding in adults. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44(8): 933-938.
- 144.** Catassi C, Gatti S, Fasano A. The New Epidemiology of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 7-9.
- 145.** Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD. Predictors of family risk for celiac disease: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(9): 983-987.
- 146.** Book L, Zane JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(2): 377-381.
- 147.** Catassi C, Kryszak D, Bhatti B. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010; 42(7): 530-538.
- 148.** van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms. *JAMA* 2010; 303(17) :1738-1746.

149. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(9): 1689-1696.
150. Kaukinen K, Halme L, Collin P. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 881-888.
151. Amin R, Murphy N, Edge J. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002; 25(7): 1117-1122.
152. Rewers M, Eisenbarth GS. Autoimmunity: celiac disease in Type 1 DM-the need to look long term. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8(1): 7-8.
153. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2013; 36(2): 316-321.
154. Leeds JS, Hopper AD, Hadjivassiliou M. High prevalence of microvascular complications in adults with type 1 diabetes and newly diagnosed celiac disease. *Diabetes Care* 2011; 34(10): 2158-2163.
155. Tsui JM, Thompson JS, Kothari VM. Bariatric procedures unmasking celiac disease. *J Obes Bariatrics* 2014; 1(1): 3.
156. Maple JT, Pearson RK, Murray JA, Kelly DG, Lara LF, Fan AC. Silent celiac disease activated by pancreaticoduodenectomy. *Dig Dis Sci* 2007; 52(9): 2140-2144.
157. Harewood GC, Murray JA. Diagnostic approach to a patient with suspected celiac disease: a cost analysis. *Dig Dis Sci* 2001; 46(11): 2510-2514.
158. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(12): 2520-2524.

- 159.** Li M, Yu L, Tiberti C. A report on the international transglutaminase autoantibody workshop for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1): 154-163.
- 160.** Turner JM. Diagnosis of celiac disease: taking a bite out of the controversy. *Dig Dis Sci* 2018; 63(6): 1384-1391.
- 161.** Villalta D, Alessio MG, Tampoia M, Tonutti E, Brusca I, Bagnasco M, et al. Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. *Clin Chim Acta* 2007; 382(1-2): 95-99.
- 162.** Hoerter NA, Shannahan SE, Suarez J, Lewis SK, Green PHR, Leffler DA, et al. Diagnostic yield of isolated deamidated gliadin peptide antibody elevation for celiac disease. *Dig Dis Sci* 2017; 62(5): 1272-1276.
- 163.** Malamut G, Verkarre V, Suarez F. The enteropathy associated with common variable immunodeficiency: the delineated frontiers with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(10): 2262-2275.
- 164.** Balaban DV, Popp A, Vasilescu F, Haidautu D, Purcarea RM, Jinga M. Diagnostic yield of endoscopic markers for celiac disease. *J Med Life* 2015; 8(4): 452-457.
- 165.** Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2011; 74(1): 103-109.
- 166.** Kurien M, Evans KE, Hopper AD. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc* 2012; 75(6): 1190-1196.
- 167.** Mooney PD, Kurien M, Evans KE. Clinical and immunologic features of ultra-short celiac disease. *Gastroenterology* 2016; 150(5): 1125-1134.
- 168.** Doyev R, Cohen S, Ben-Tov A. Ultra-short celiac disease is a distinct and milder phenotype of the disease in children. *Dig Dis Sci* 2019; 64(1): 167-172.

- 169.** Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(3) :256-260.
- 170.** Wahab PJ, Meijer JWR, Mulder CJJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: Slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002; 118(3): 459-463.
- 171.** Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(12): 1299-1308.
- 172.** Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(6): 1412-1420.
- 173.** Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(6) :805-813.
- 174.** Sanford ML, Nagel AK. A review of current evidence of olmesartan medoxomil mimicking symptoms of celiac disease. *J Pharm Pract* 2015; 28(2): 189-192.
- 175.** Norström F, Sandström O, Lindholm L, Ivarsson A. A gluten-free diet effectively reduces symptoms and health care consumption in a Swedish celiac disease population. *BMC Gastroenterol* 2012; 12(1): 125-133.
- 176.** Volta U, Caio G, Boschetti E, Giancola F, Rhoden KJ, Ruggeri E, et al. Seronegative celiac disease: shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis* 2016; 48(9): 1018-1022.
- 177.** Aziz I, Peerally MF, Barnes JH. The clinical and phenotypical assessment of seronegative villous atrophy; a prospective UK centre experience evaluating 200 adult cases over a 15-year period (2000-2015). *Gut* 2017; 66(9): 1563-1572.

- 178.** Schieppatti A, Sanders DS, Biagi F. Seronegative coeliac disease: clearing the diagnostik dilemma. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34(3): 154-158.
- 179.** De Gaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 647-653.
- 180.** Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006; 55(12): 1746-1753.
- 181.** Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17(1): 85-91.
- 182.** Lähdeaho ML, Mäki M, Laurila K. Small- bowel mucosal changes and antibody responses after low-and moderate-dose gluten challenge in celiac disease. *BMC Gastroenterol* 2011; 11(1): 129.
- 183.** Wahab PJ, Crusius JB, Meijer JW, Mulder CJ. Gluten challenge in borderline gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(5): 1464-1469.
- 184.** Sarna VK, Skodje GI, Reims HM. HLA-DQ: gluten tetramer test in blood gives better detection of coeliac patients than biopsy after 14-day gluten challenge. *Gut* 2018; 67(9): 1606-1613.
- 185.** Koskinen O, Collin P, Lindfors K, Laurila J, Mäki M, Kaukinen K. Usefulness of small-bowel mucosal transglutaminase-2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow-up of celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44(7): 483-488.
- 186.** Carroccio A, Di Prima L, Pirrone G, Scalici C, Florena AM, Gasparin M, et al. Anti-transglutaminase antibody assay of the culture medium of intestinal biopsy specimens can improve the accuracy of celiac disease diagnosis. *Clin Chem* 2006; 52(6): 1175-1180.

- 187.** Camarca A, Radano G, Di Mase R, Terrone G, Maurano F, Auricchio S, et al. Short wheat challenge is a reproducible in-vivo assay to detect immune response to gluten. *Clin Exp Immunol* 2012; 169(2): 129-136.
- 188.** Picascia S, Mandile R, Auricchio R. Gliadin-specific T-cells mobilized in the peripheral blood of coeliac patients by short oral gluten challenge: clinical applications. *Nutrients* 2015; 7(12): 10020-10031.
- 189.** Brottveit M, Beitnes AC, Tollefsen S. Mucosal cytokine response after short-term gluten challenge in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 842-850.
- 190.** Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci* 2012; 19(1): 88-92.
- 191.** Pallav K, Kabbani T, Tariq S. Clinical utility of celiac disease-associated HLA testing. *Dig Dis Sci* 2014; 59(9): 2199-2206.
- 192.** Hadithi M, von Blomberg BME, Crusius JBA. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147(5): 294-302.
- 193.** Chang MS, Rubin M, Lewis SK, Green PHR. Diagnosing celiac disease by video capsule endoscopy (VCE) when esophagogastroduodenoscopy (EGD) and biopsy is unable to provide a diagnosis: a case series. *BMC Gastroenterol* 2012; 12(1): 90-96.
- 194.** Barret M, Malamut G, Rahmi G. Diagnostic yield of capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(10): 1546–1553.
- 195.** Hadithi M, Al-Toma A, Oudejans J. The value of double-balloon enteroscopy in patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(5): 987-996.
- 196.** Heyman M, Abed J, Lebreton C, Cerf-Bensussan N. Intestinal permeability in coeliac disease: insight into mechanisms and relevance to pathogenesis. *Gut* 2012; 61(9): 1355-1364.

- 197.** Oldenburger IB, Wolters VM, Kardol-Hoefnagel T. Serum intestinal fatty acid-binding protein in the noninvasive diagnosis of celiac disease. *APMIS* 2018; 126(3): 186-190.
- 198.** Vreugdenhil AC, Wolters VM, Adriaanse MP, Van den Neucker AM, Van Bijnen AA, Houwen R, Buurman WA. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(12): 1435-1441.
- 199.** Van Weyenberg SJ, Mulder CJ, Van Waesberghe JH. Small bowel imaging in celiac disease. *Dig Dis* 2015; 33(2): 252-259.
- 200.** Fraquelli M, Sciola V, Villa C, Conte D. The role of ultrasonography in patients with celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(7): 1001-1004.
- 201.** Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(6): 687-691.
- 202.** Catassi C, Fabiani E, Lacono G, D'agate C. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1): 160-166.
- 203.** Fasano A, Troncone R, Branski D. Frontiers in Celiac Disease. *Pediatr Adolesc Med* 2008; 12: 133-138.
- 204.** Barton SH, Murray JA. Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37(2): 411-428.
- 205.** Annibale B, Severi C, Chistolini A, Antonelli G, Lahner E, Marcheggiano A, et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (1):132-137.
- 206.** Ojetti V, Nucera G, Migneco A, Gabrielli M, Lauritano C, Danese S, et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. *Digestion* 2005; 71: 106–110.

207. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007; 117(1): 41-49.
208. Cengiz C. Çölyak hastalığında yeni terapötik yaklaşımlar. *Güncel Gastroenteroloji* 2010; 14(4): 198-201.
209. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128: 68-73.
210. Hill ID. Celiac disease: A never-ending story? *J Pediatr* 2003; 143: 289-291.
211. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, Mousavi M, Pinto M, Osann KE, et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun* 2008; 31: 160-165.
212. Sategna-Guidetti C, Volta U, Ciacci C, Usai P, Carlino A, De Franceschi L, et al. Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3): 751-757.
213. Arnaud-Battandier F, Cerf-Bensussan N, Amsellem R, Schmitz J. Increased HLA-DR expression by enterocytes in children with celiac disease. *Gastroenterology* 1986; 91(5): 1206-1212.
214. Meloni GF, Tomasi PA, Bertoncelli A, Fanciulli G, Delitala G, Meloni T. Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. *J Endocrinol Invest* 2001; 24(5): 298-302.
215. Freeman HJ. Pancreatic endocrine and exocrine changes in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(47): 6344-6346.
216. Elfstrom P, Sundstrom J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(10): 1123-1132.

217. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 656-677.
218. Sanchez MI, Mohaidle A, Baistrocchi A, Matoso D, Vazquez H, Gonzalez A. Risk of fracture in celiac disease: gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol* 2011; 17(25): 3035-3042.
219. Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA, Van Dyke CT, Dierkhising RA, Zinsmeister AR. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Dig Dis Sci* 2008; 53(4): 964-971.
220. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(3): 273-285.
221. Davie MW, Gaywood I, George E, Jones PW, Masud T, Price T. Excess non-spine fractures in women over 50 years with celiac disease: a cross-sectional, questionnaire-based study. *Osteoporos Int* 2005; 16(9): 1150-1155.
222. Rodrigo L, Blanco I, Bobes J, de Serres FJ. Remarkable prevalence of coeliac disease in patients with irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in comparison with those with isolated irritable bowel syndrome: a case-finding study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(6): 201.
223. Elhami E, Zakeri Z, Sadeghi A, Rostami-Nejad M, Volta U, Zali MR. Prevalence of celiac disease in Iranian patients with rheumatologic disorders. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2018; 11(3): 239-243.
224. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, Chowdhary V, Murray JA, Simard JF. Increased risk of systemic lupus erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease. *J Rheumatol* 2012; 39(10): 1964-1970.
225. Dalgıç B. Çölyak Hastalığında Nörolojik Bozukluklar. Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2008: 50-55.

226. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5495–5498.
227. Bondy CA. Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome Study group. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 10–25.
228. Van Cleve SN, Cohen WI. Clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years. *J Pediatr Health Care* 2006; 20: 47-54.
229. Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, Di Marco V, Tarantino G, Barbaria F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver tests: is it always coeliac disease? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2472–2477.
230. Drastich P, Honsová E, Lodererová A. Celiac disease markers in patients with liver diseases: a single center large scale screening study. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6255-6262.
231. Rodrigo L. Celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12(41): 6585-6593.
232. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 625-640.
233. Askling J, Linet M, Gridley G. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1428-1435.
234. Czaja AJ. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *World Journal of Gastroenterology* 2010; 16(8): 934-939.
235. Kunkul HG, Eisenmenger AM, Bougiovanni R, Slater J. Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. *J Clin Invest* 1951; 30(6): 654–659.

236. Makol A, Watt KD, Chowdhary VR. Autoimmune hepatitis: a review of current diagnosis and treatment. *Hepat Res Treat* 2011; 2011: 3909-3916.
237. Mackay IR, Taft LI CD. Lupoid hepatitis. *Lancet* 1956; 271(6957): 1323–1326.
238. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993; 18(4): 998–1005.
239. Blachier Martin, Leleu H, Peck-Radosavljevic M. The burden of liver disease in europe: A review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58(3): 593-608.
240. Okten A, Demir K, Kaymakoglu S, Cakaloglu Y, Dincer D, Besisik F. Kronik Hepatitlerin Etiyolojik Dağılımı. *Turk J Gastroenterol* 1998; (2): 113-115.
241. Okten A. Türkiye’de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji* 2003; (9): 187-191.
242. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC. Autoimmune hepatitis in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006; 45(4): 575-583.
243. Vergani D, Choudhuri K, Bogdanos Y. Pathogenesis of autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(21): 727-737.
244. Czaja AJ, Autoimmune hepatitis. Part A: pathogenesis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007; 1(1): 113-128.
245. Krawitt EL. Can you recognize autoimmune hepatitis? *Postgrad Med* 1998; 104(2): 145-149.
246. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bognados DP, Muratori L, et al. Cytochrome P4502D6: a new immunodominant epitope and target of virus/self cross-reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type-1 positive liver disease. *J Immunol* 2003; 170: 1481-1489.

247. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354(1): 54-66.
248. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450IID6, a cytochrome P-450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991; 88: 1370-1378.
249. Efe C, Purnak T, Ozaslan E, Wahlin S. Drug-induced autoimmune hepatitis caused by anti-tumor necrosis factor α agents. *Hepatology* 2010; 52(6): 2246-2247.
250. Webb G, Hirschfield G, Krawitt E, Gershwin M. Cellular and molecular mechanisms of autoimmune hepatitis. *Annu Rev Pathol* 2018; 13: 247-292.
251. Fan LY, Tu XQ, Cheng QB, Zhu Y, Fellens R, Pfeiffer T, et al. Cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4 gene polymorphisms confer susceptibility to primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis in Chinese population. *World J Gastroenterol* 2004; 10(20): 3056-3059.
252. Homberg JC, Abuaf N, Bernard O. Chronic active hepatitis associated with anti liver/kidney microsome antibody type 1: a second type of "autoimmune" hepatitis. *Hepatology* 1987; 7(6): 1333-1339.
253. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ. Long term follow up of antimitochondrial antibody positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48(2): 550-556.
254. Kogan J, Safadi R, Ashur Y. Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35(1): 75-81.
255. Hennes EM, Zeniya M, Czaja A, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008; 48(1): 169-176.
256. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2011; 9(1): 57-63.
257. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3368-3373.

258. Tang CP, Shiau YT, Huang YH, Tsay SH, Huo TI, Wu JC. Cholestatic jaundice as the predominant presentation in a patient with autoimmune hepatitis. *J Chin Med Assoc* 2008; 71(1): 45-48.
259. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008; 48(3): 863-870.
260. Leung J, Dowling L, Obadan I, Davis J, Bonis PA, Kaplan MM. Risk of non-melanoma skin cancer in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55(11): 3218-3223.
261. Volta U, Bellentani S. High Prevalence of celiac disease in Italian general population. *Dig Dis Sci* 2001; 46(7): 1500-1505.
262. Morillas MJ, Gaspar E, Moles JR, Siles S, Garcia E, Nos P. Adult celiac disease and hepatopathy. *Rev Esp Enferm Dig* 1991; 79: 197-200.
263. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M. Gliadin, zonulin and gut permeability: effects on celiac and nonceliac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* 2006; 4: 408-419.
264. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995; 22(3): 833-836.
265. Lee GJ, Boyle B, Ediger T. Hypertransaminasemia in newly diagnosed pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63(3): 340-343.
266. López Casado MÁ, Lorite P, Ponce de León C. Celiac disease autoimmunity. *Arch Immunol Ther Exper* 2018; 66: 423-430.
267. Zali MR, Rostami Nejad M, Rostami K, Alavian SM. Liver complications in celiac disease. *Hepat Mon* 2011; 11: 333-341.

268. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP study group for autoimmune disorders in celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297–303.
269. Di Biase AR, Colecchia A, Scaioli E. Autoimmune liver diseases in a paediatric population with coeliac disease: a 10-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 253–260.
270. Emiroğlu HH, Emiroğlu M, Akbulut H. Clinical characteristics in children with celiac disease: a single center results. *J Contemp Med* 2017; 7(4): 333-339.
271. Karb DB, Mansoor E, Parasa S, Cooper GS. Prevalence of diagnosed celiac disease and associated conditions in the United States between 2012-2017: results from a national electronic patient database. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2019; 8(1): 2793-2799.
272. Kalhan S, Joseph P, Sharma S, Dubey S, Dudani S, Dixit M. Comparative study of histopathological Marsh grading with clinical and serological parameters in celiac iceberg of north India. *Indian J Pathol Microbiol* 2011; 54: 279-283.
273. Rahmati A, Shakeri R, Sohrabi MR, Alipour A, Boghratian AH, Setareh M et al. Correlation of tissue transglutaminase antibody with duodenal histologic Marsh grading. *Middle East J Dig Dis* 2014; 6: 131-136.
274. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4775-4780.

6. ÖZGEÇMİŞ

1989’da Elazığ’da doğdum. İlk ve orta öğretimimi Elazığ ve Diyarbakır’da tamamladım. 2007 yılında Bandırma Anadolu Öğretmen Lisesi’nden, 2014 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2014-2015 yıllarında 9 ay boyunca Şırnak İdil Devlet Hastane’sinde acil serviste pratisyen hekim olarak çalıştım. 2016 yılından itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi iç hastalıkları anabilim dalında Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

