

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GASTROENTEROLOJİ KLİNİĞİ

Klinik Şefi: Doç. Dr. Belkıs ÜNSAL



PRİMER BİLİYER SİROZLU HASTALARDA
ÇÖLYAK HASTALIĞI PREVALANSI

Dr. Sezgin VATANSEVER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

TEŐEKKÜR

Gastroenteroloji uzmanlık eğitimimde, engin tecrube ve bilgilerinden yararlandığım, Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Belkıs Ünsal'a, Uzm. Dr. Nafi Yazıcıoğlu ve Uzm. Dr. Zafer Buyrağ'a teőekkür ederim.

İhtisasım süresince yardım ve dostlukları ile her zaman yanımda olan baőtta Dr. Betül Paköz, Dr. Bilge Örmeci olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teőekkür ederim.

Bu ęalıřmanın geręekleřmesinde yardımlarını esirgemeyen Dr. Serdal Demir'e teőekkürlerimi sunarım.

Daima yanımda, sabrı ve sevgisiyle bana destek olan ve benim bu günlere gelmemde en büyük emeği veren, sevgi ve hoşgörü ile her açıdan destek olan aileme, burada adını belirtmediğim, üzerimde emeği bulunan herkese en içten teőekkürlerimi sunarım.

	2.1.7
Tedavi.....	15
2.2 Çölyak Hastalığı.....	16
	2.2.1 Epidemiyoloji
.....	17
2.2.2 Etiyoloji.....	18
2.2.3 Patogenez.....	18
2.2.4 Semptomlar ve klinik bulgular.....	19
	2.2.5
Tanı.....	21
	2.2.6 Diğer hastalıklar ile
ilişkisi.....	23
	2.1.7
Tedavi.....	24
	3. MATERYAL VE METOD
.....	26
	4.
BULGULAR.....	27
	5. TARTIŞMA VE
SONUÇ.....	29
6. ÖZET.....	32
7. KAYNAKLAR.....	34

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: PBS için risk faktörleri

Tablo 2: İlk tanıda PBS’de semptom ve bulgular

Tablo 3: PBS de otoantikör prevalansı

Tablo 4: PBS’ye eşlik eden ekstrahepatik hastalıklar

Tablo 5: Bölgelere göre çölyak hastalığı prevalansı

Tablo 6: Marsh klasifikasyonu

Tablo7: Ferreira (A) ve Lerner (B)’e göre antikorların sensitivite ve spesifisitesi

Tablo 8: PBS ile çölyak hastalığı arasındaki benzerlikler ve farklılıklar

Tablo 9: Hastaların demografik verileri ve bulguları

Tablo 10: PBS’li hastaların tanı anında evrelerine göre dağılımı

Tablo 11: Çölyak antikorları pozitif olan hastaların özellikleri

KISALTMALAR DİZİNİ

- AGA:** Anti gliadin antikoru
ALP: Alkalen fosfataz
AMA: Anti mitokondriyal antikör
ANA: Anti nükleer antikör
ARA: Anti retikulin antikoru
AST: Aspartat aminotransferaz
CTLA4: Sitotoksik T lenfosit antijen 4
EMA: Anti endomisyum antikoru
GGT: Gamma glutamil transferaz
HDL: High dansite liprotein
HLA: Human lökosit antijen
LDL: Low dansite liproteinden
5HT3: 5 hidroksitriptamin
IL-12: İnterlökin-12
NF-KB: Nükleer faktör kapa B
PBS: Primer biliyer siroz
PDC: Piruvat dehidrogenaz kompleks
PMNL: Polimorfonükleer lökositler
TNF: Tümör nekrozis faktör
UDCA: Ursodeoksikolik asit

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Primer biliyer siroz daha çok kadınlarda görülen, nonsüpüratif granulomatöz kronik bir karaciğer hastalığıdır. Hastalık genelde yavaş seyirlidir. Etiyolojide bazı kimyasallar ve genetik faktörler olmakla birlikte tam olarak bir neden ortaya konulamamıştır. Genel olarak orta yaşlı kadınlarda kaşıntı ve halsizlik semptomları ile bulgu vermektedir. Biyokimyasal tetkiklerinden alkalen fosfataz, gamma glutamil transferaz gibi kolestaz enzimlerinde yükseklik olmaktadır. %90-95 hastada antimitokondrial antikor pozitifliği görülmektedir. Karaciğer biyopsisi yapıldığında da sinuzoidal proliferasyon ve granuloformasyonu tanıya ayırt ettirici özelliklerdendir. Biyopsi aynı zamanda karaciğerde fibrozisin belirlenmesinde de yararlıdır. Ancak tanı koymak için gerekli değildir. Tanı konulması antimitokondrial antikor pozitifliği, kolestaz enzimlerinin yüksekliği ve primer biliyer siroz için tipik biyopsi bulgularından ikisinin olması yeterlidir.

Primer biliyer siroz diğer otoimmün hastalıklarla da sıklıkla birlikte görülür. Bunların başında Sjögren sendromu, tiroitit, Çölyak hastalığı gelmektedir. Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olması hastalığın tedavisini değiştirmektedir. Aynı zamanda prognostik önemi olduğundan multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Bu nedenle primer biliyer siroz tanısı konulmuş olgular diğer otoimmün hastalıklar açısından mutlaka tetkik edilmelidir.

Bu otoimmün hastalıklardan biri de Çölyak hastalığıdır. Çölyak hastalığı gluten içeren tahıl ve tahıl ürünlerine karşı duyarlılık sonucu gelişen, genellikle malabsorbsiyonla seyreden, çoğunlukla da asemptomatik olan primer bir ince barsak hastalığıdır. Çölyak hastalığının %90'ı atipik seyirli ya da asemptomatiktir. Bu nedenle büyük kısmı tanı almamaktadır. Genelde ilk tanı çocukluk yaş grubunda konulmaktadır. Daha önceki yayınlarda, primer biliyer sirozda Çölyak hastalığı sıklığı %3 ve Çölyak hastalığı olan hastalarda primer biliyer siroz sıklığı %6 olarak bildirilmiştir. Ancak bu sıklık coğrafi bölgeye ve ırklara göre de değişiklik gösterebilmektedir.

Bu çalışmada primer biliyer siroz tanısı konulmuş olan hastalarda Çölyak hastalığı prevalansını araştırdık.

2-GENEL BİLGİLER

2.1 PRİMER BİLİYER SİROZ

Primer biliyer siroz (PBS), klinik belirtiler, histolojik özellikler ve serolojik bulgular ile tanınan kronik bir karaciğer hastalığıdır. Küçük ve orta safra yollarını tutan biliyer epitelyal hücrelerinin non pürülan inflamatuvar destrüksiyonudur (1). Büyük safra yolları korunmuştur. Safra yollarında hasar yaratan bu patofizyoloji net olarak anlaşılamamıştır, ancak gidişat otoimmün bir doğayı çağrıştırmaktadır. Çevresel ve genetik faktörler hastalığın ortaya çıkması ve progresyonunda şüpheli faktörlerdir. Anti mitokondrial antikor (AMA), hastaların% 90'nda görülmektedir (2). Safra drenajının bozulması klinik bulguların ve komplikasyonların meydana gelmesine neden olmaktadır.

Hastalığı ilk kez 1851 yılında Addison ve Gull (3) daha sonra da Hanot (4) tanımlamıştır. Yüksek serum kolesterol seviyeleri ve ksantomların olmasından ksantomatoz biliyer siroz olarak adlandırılmıştır. Sonrasında Ahrens ve arkadaşları primer biliyer siroz adını vermişlerdir (5).

2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ:

PBS bütün ırklar ve sosyal sınıflarda görülebilir, fakat Afrikada çok nadir olarak görülür. Prevalansı 1,9-24/100 000 ve insidansı 0,2-2,4/100 000 dür. Genelde 35-60 yaş arası kadınları etkiler. Erkek/kadın oranı 3/1 ile 22/1 arasında değişebilmektedir (6). Çocuklarında da çok nadiren görülür. Yakın akrabalarda %4-6 görülebilir (7). Kuzey yarımkürede ılıman iklim olan bölgelerde daha çok görülür (8). En yüksek prevalans 40/100 000 ile İngiltere ve İsveç'te saptanmıştır (9-11). Bu ülkelere göç eden Güney Afrika ve Hindistan'lılarda daha yüksek olduğu görülmektedir (12).

2.1.2 ETİYOLOJİ:

PBS'nin etiyojisi bilinmemektedir. Olası nedenler genetik, çevresel, infeksiyöz ve immunolojik olabilir.

Genetik faktörler

PBS'de ailesel yatkınlık mevcuttur. Aile üyeleri arasında %4 görülmektedir (6). Monozigotik ikizlerde de %66 konkordans mevcuttur (tablo 1) (13). PBS'deki otoimmün genetik predispozisyon major histokompatibilite lokus alelleri ile ilişkilidir. AMA pozitif PBS DR8, DQA1*0102 ve DQ/β1*0402 de klas 2 MHC lokusları ile ilişkilidir (14).

HLA DR8 ile zayıf ilişki mevcuttur. HLA DR8 Kuzey Amerika ve Avrupa'da normal popülasyonda %4-9 görülürken, PBS'li hastalarda % 11-36 görülmüş. Aynı şekilde Japonlarda normal popülasyonda % 23 görülürken PBS'lilerde % 79 görülmüştür (15).

Son zamanlarda non MHC lokusları ile de ilişki saptanmıştır. Bunlardan en önde gelen CTLA4 ekson 1 deki bir polimorfizmdir. Ancak bu polimorfizm otoimmün tirodit ve tip 1 diabetes mellitusta da gözlenmiştir (15). CTLA4 teki gibi adaptif immün sistemde anahtar rol oynayan TNFα da da haplotip-tagging single nukleotid polimorfizmi saptanmıştır (16).

İtalyan halkındaki bir çalışmada PBS'li hastalarda IL-10 gen promoter bölgesinde tek gen polimorfizmi (SNP) ile yakın ilişkili saptanmış (17).

Tablo1. PBS için risk faktörleri

Risk faktörleri	Odds ratio
Monozigotik ikizde PBS	57-100
Nagasaki'ye atılan atom bombası sonrası yaşayanlar	32.5
Birinci derece akrabada PBS	10.7
Birinci derece akrabada Sjögren sendromu	5.8
Birinci derece akrabada Sistemik lupus eritematozus	2.2
İdrar yolu enfeksiyonu	1.5-2.4
Sigara içilmesi	1.6-1.8
Saç boyası kullanımı	1.5-1.8
Hormon replasman tedavisi	1.6

Çevresel risk faktörleri

Bazı kimyasallar ile de ilişki görülmüştür. Nagasaki'ye atılan atom bombası ile artış kaydedilmiş (18). Aynı zamanda sigara kullanımı, hormon replasma tedavisi, saç boyası, ksenobiotikler ile de ilişkilendirilmiştir (19-21). Diğer risk faktörleri tablo.1'de gösterilmiştir

Enfeksiyöz faktörler

Bakteriyel ve mitokondriyel membranlar arasında büyük moleküler benzerlikler görülmüştür (22).

E. colinin R formu olarak adlandırılan türü PBS'li bütün hastaların gaitalarında saptanmış ve A lipid çok sık kupfer hücreleri ve hepatositlerde görülmüştür (23). Üriner trakt enfeksiyonlarında E.coli'nin AMA-M2 oluşumunda katkısı gösterilmiştir (24).

AMA-M2 oluşumu aynı zamanda EBV, CMV, salmonella, klamidya, toksoplazma enfeksiyonundan sonra da gözlenmiştir. Granulomlarda Propionibacterium acne ve küçük safra yolu epitelinde adı bilinmeyen viruslar saptanmıştır. İlerideki tedavilerde antiviral tedavilerin yer alması olasıdır (25).

2.1.3 PATOGENEZ

PBS patogeneğinde humoral reaksiyondan çok sellüler immün reaksiyonun özellikle de otoantikolar aracılığı ile olanın önemi daha büyüktür. İnflamasyon sonucunda safra yolu inflamasyonu ve fibrozis meydana gelir. Safra yolu epitelinde klas 2 HLA'nın aberan ekspresyonu bildirilmiştir, ancak spesifik değildir, aynı bulgular primer sklerozan kolanjit ve daha az olarak da biliyer obstruksiyonda da görülür. İmmün histokimyasal boyamada portal alanda CD4 lenfositleri ve safra kanalı çevresinde ise CD8 lenfositlerinin daha baskın olduğu görülmektedir. Safra kanalı hücrelerinde M2 antijenleri ekspresyonu meydana

gelmekte ve anijen sunucu aktive olmaktadır. Safra yolu hasarından da esas sorumlu faktörler olarak görülmektedir (26). Natural killer hücrelerinin de PBS'nin gelişmesinde katkıları mevcuttur (27). Lenfositler tarafından hasara neden olmuş epitelyal hücreler intrasellüler adezyon moleküllerini (ICAM) eksprese ederler ve PBS nin patogenezinde rol oynayabilirler (28). Son çalışmalarda da TNF α , IL-8 ve IL-12'nin de arttığı gözlenmiştir (29).

Antimitokondriyal antikor

AMA ilk defa 1987'de Gershwin ve arkadaşları tarafından ana hedef antijen olarak tanımlanmıştır (30). Esas bulgular antimitokondriyal antikorla (AMA) ilişkili humoral immunedir. Antikorlar piruvat dehidrogenaz kompleksinin E2 (PDC-E2) alt ünitesine, ketosit dehidrogenaz kompleksinin dallanmış zincirinin E2 (BCOADC-E2) birimi, 2-oksaloqlutarik dehidrogenaz kompleksi ve PDC'nin E1 alt birimi ve protein X ile ilişkili bulunmuştur. AMA %90 PBS'de PDC-E2 alt birimine karşı gelişmiştir. Mitokondriyal membranın iç yüzündeki proteinlere karşı gelişen hasarın diğer dokulardan ziyade safra yollarına zarar vermesinin nedeni bilinmemektedir. Son çalışmalar PBS'de safra epitel hücrelerinin sitoplazmasındaki antijenlerin de yaygın bir epitop paylaştığı gösterilmiştir. Benzer bulgular AMA negatif PBS'de de görüldüğünden neden tam olarak anlaşılammıştır (31). Bir hipoteze göre apoptozis sırasında kolanjiositlerde PDC-E2 nin lizin-lipoil domaininine glutasyon eklenmez. Modifiye olmayan PDC-E2 immün sistemi uyarır (32). Transplantasyon sonrası hastalık olmaksızın AMA'nın pozitif devam etmesi, serum antikor titresini ile hastalık aktivitesinin ilişkili olmaması, hayvan modellerinde rekombinat PDC-E proteini ile AMA indüklenmesinin hastalığa neden olmamasından dolayı AMA'nın direkt sitotoksik etkisi tartışmalıdır (33).

AMA subtiplerinden IgG1 ve IgG3 belirlenmiştir ve periferal kanda da IgM'nin sıklıkla arttığı görülmektedir. Bu çelişki nedeniyle IgG sentezinde hata ve T hücre aktivitesinde anormallik olduğu düşünülmüştür (14).

PBS'nin patogenezinde IgA antikorlarının olası bir katkısı olduğu ortaya çıkmıştır (34). PDC ye IgA'nın monoklonal antikorları biliyer epitel hücrelerine

yüksek afinitesi gösterilmiştir (35). IgA enterositlerin içine girdikten sonra kaspazları aktive ederek apoptozise neden olduğu düşünülmektedir (36). IgA tip AMA kadın hastaların idrarında da bulunmuştur (37). Serum IgA antikorları karaciğer histolojisinde interface hepatit ve safra kanal kaybı ile ilişkilidir (38). PBS'de apoptozis de artmıştır (39). Küçük safra yollarında artış Fas ekspresyon ligand artışı ile Bcl-2 azalışı ile ilişkilidir (40,41). Başka bir görüş de PDC-E2 nin hücre yüzeyinde aberan ekspresyonu nedeniyle apoptozis meydana gelmektedir (42).

Taurokolik asitin de antiapoptotik etkisi mevcuttur. Etki mitokondri membran stabilizasyonu ve nukleer faktor κ B (NF κ B) aktivasyon ile gerçekleşir (43,44).

AMA, PBS ortaya çıkmadan 6-10 yıl önce serumda ortaya çıkar. Titresi hastalık ciddiyeti ile ilişkili değildir. AMA negatif hastalar AMA pozitif hastalar ile benzer klinik bulgulara sahiptirler. Hayvan modellerinde PDC-E2'ye karşı geliştirilmiş antikorlar verildiğinde, 8 haftalık takip sonunda karaciğer testlerinde ve karaciğer histolojisinde bir değişiklik meydana gelmemiştir (33).

Asemptomatik AMA pozitif olarak takip edilen 29 hastanın 10 yıllık takibi sonunda 24 hastanın AMA pozitifliği devam etmiş (45). 24'ünde biyokimyasal olarak kolestaz ve 22 hastada da semptomatik hastalık haline gelmiş (46).

2.1.4 SEMPTOMLAR VE KLİNİK BULGULAR

PBS'nin tanısı genelde kronik kolestaz ile başvuran hastalarda konulur. İlk dönemde genelde asemptomatik olup alkalin fosfataz ve gamma glutamil transferaz yüksekliği görülür (Tablo 2).

Halsizlik ve kaşıntı daha sonra meydana gelebilir. Sarılık genelde ileri evrelerde meydana gelir ve kötü prognoz bulgusudur (48,49).

Bazen PBS karaciğer hastalık semptomlarından önce artrit, sikka kompleksi, tiroid hastalığı ile ilgili semptomlar ile ortaya çıkabilir (50).

Tablo 2. İlk tanıda PBS’de semptom ve bulgular (51)

Özellik	Prevalans (%)
Asemptomatik	40
Sikka sendromu	70
Halsizlik	60
Kaşıntı	35
Hepatomegali	25
Splenomegali	15
Sarılık	10
Ksantelasma	10

Primer biliyer sirozun semptomları

Halsizlik, %50-80 oranında en sık görülen semptomdur. Nedeni tam olarak anlaşılammıştır ve hastalık ciddiyeti ile ilişkili değildir (52). Bir çalışmada halsizliğin beyin ve kanda artmış manganla ilişkili olduğu, başka bir çalışmada da kanda artmış tirozin ve fenilalanin ve azalmış triptofan ile ilişkili olduğu saptanmıştır (53,54). Ondasetron, antidepresanların ve antioksidanların yararı gösterilememiştir (55-57). Düzenli egzersiz ve istirahatın faydası olabilir (58).

Kaşıntı, periyodik olarak ortaya çıkar. Kuru cilt, kış ayları gibi ultraviyole ışığın azaldığı durumlarda, sıcak ve terleme ile yakınmalara artar. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür ve hamilelik ve östrojen alımı ile de artar.

Pruritisin nedeni hala bilinmemektedir. Safra asidlerinin serum ve ciltteki düzeyi ile kaşıntı arasında zayıf bir ilişki vardır (59). Aynı zamanda santral etkili endojen opioidler de pruritis üzerine etkili olabilir (60). Kolestatik hastalıkta endojen opioid düzeyleri artar.

Üst kadran ağrısı, %17 hastada görülmektedir (51). Ancak bu bulgu hepatomegali ve alkalen fosfataz, bilirubin yüksekliği ve histolojik evre ile ilişkisizdir. Progresif bir seyri beklenmemekte ve kendiliğinden de kaybolabilmektedir.

Ksantom ve hiperpigmentasyon, hiperlipidemik hastalarda görülür (52). Ksantomlar göz çevresinde, tendonların üzerinde ve dijital-palmar katlantı yerlerinde görülür. Hiperpigmentasyon artmış melanin birikimi ile ilişkilidir. Her iki bulgu da uzamış kolestaz ile artış göstermektedir (61).

2.1.5 TANI

Biyokimyasal testler

PBS'de genelde normalin 3-4 katı seviyesinde alkalen fosfataz ve gamma glutamil transferaz yüksekliği görölür (62). Aminotransferazlar genelde 500 IU/L altındadır. Hiperbilirubinemi hastalığın geç evresinde görölür. Protrombin zamanının uzaması K vitamini malabsorbsiyonu ve karaciğer fonksiyon yetersizliğinde meydana gelir. Hiperkolesterolemi, sterollerin azalmış biliyer ekskresyonu ve safra asitlerinin yetersiz feedback regulasyonundan meydana gelir. Hastaların % 85'nde görölabilir (63). Hastalığın erken dönemlerinde yüksek dansiteli lipoprotein ve hafif eozinofili görölabilir. Kronik kolestaza bağlı serum ve hepatik bakır artışı meydana gelir, ancak bu artış hastalığın progresyonuna neden olmaz (64).

Hipergammaglobulinemi görölabilir, ancak selektif olarak artış serum IgM fraksiyonundadır (62). Bu da toll-like reseptör aracılığı ile anormal B hücre aktivasyonunu düşündürtmektedir.

Serolojik testler

Antimitokondriyal antikor, en sensitif ve spesifik antikor olup hastaların %90-95'nde 1:40 ve üzerindeki titrede görölmektedir. Düşük titre spesifik değildir (65). Normal popülasyonda da %0,5 AMA pozitifliği de olabilmektedir. Nadiren bazı hastalıklarda da görölebilmektedir (66). İndirek immunfloresans yöntemi ile AMA'nın azalmış sensitivite ve spesifitesi kısmen enzim-linked immunosorbent assay (ELİSA) yöntemini kullanmakla aşılabilir (67). Antinukleer antikor (ANA) %25-70 hastada görölür ve tipik olarak immunfloresansta benekli, homojen, nukleer noktalanmalı veya rim-like paternde görölür. Serumda ANA bulunması PBS'nin klinik özellikleri olan AMA'sı negatif olan hastalar AMA- negatif PBS olarak adlandırılır. ANA ile AMA'nın subüniti olan AMA-M2 ile çapraz reaksiyon gözlenmemiştir (52,68).

PBS'de ANA'nın hedef antijeni nukleer pore kompleks, sentromer ve bazen lamin proteinidir. Antinükleer noktalanma (anti-sp100, anti-PML, anti-SUMO) veya

Tablo 3. PBS’de otoantikör prevalansı (47)

Otoantikörler	Prevalans immunofluoresans %	İmmüno difüzyonda prevalans ELISA, veya immunoblot %
Antimitokondrial	85–95	
Anti-PDC-E2a		95–97
Anti-PDC-E1		41–66
Anti-PDC-E3		38
Anti-PDC-X		95–97
Anti-OGDC-E2		39–88
Anti-BCOADC-E2		53–55
Antinukleer	25–70	50–81
<i>nukleer rim/periferal/peri-nukleer</i>	26	
Anti-gp210 (nukleer pore kompleks)a		10–30
Anti-lamin B (nukleer membran)a		1
<i>homogen/diffüz</i>		
Anti-histone		81
Anti-DS DNA		10
<i>Sentromer</i>	10–24	
<i>benekli</i>	10–20	
<i>multiple nukleer nokta</i>	4–17	
Anti-sp100/anti-PMLa		5–40
<i>kaba nukleer benekli/nukleolar</i>		
Anti-Smith (Sm) (small RNP)		24
Anti-Scl-70 (DNA-topoizomeraz 1)		24
<i>ince nukleer benekli</i>		
Anti-Ro (SS-A) (küçük RNP)		25–30
Anti-La (SS-B) (küçük RNP)		21
<i>immunofluoresans ile negatif</i>		
Anti-SS DNA		71
Antismooth muscle	20	
Anti-aktin		13–52
Antiliver membran	42	
Anti-asialoglikoprotein reseptör		15–23
Antikarbonik anhidraz		8–45
ANCA	16–26	
Anti-platelet		40

a Göreceli olarak PBS için spesifik

antinukleer pore kompleks (anti-gp210, anti-lamin B reseptor) göreceli olarak PBS için spesifiktir (69,70). Anti-sp100 ve anti-PML varlığı hastalığın hızlı progresyonu ile ilişkilidir (71). Antisentromer antikör varlığı ise spesifik olarak CREST sendromu ile ilişkilidir (72). Bu hastalarda sarılık ve karaciğer yetmezliğinden ziyade portal hipertansiyona eğilimlidirler (73,74).

PBS’de pozitif olabilen diğer otoantikörler ile ilgili bulgular tablo 3’te belirtilmiştir.

Histolojik bulgular

Karaciğer biyopsisi PBS tanısının konulması ve histolojik evrenin belirlenmesi için gereklidir. Alkalen fosfatazın 1,5 katın ve AST’nin 5 katın üzerinde olduğu AMA pozitifliği durumunda tanı konulması için karaciğer biyopsisi gerekli değildir (75).

Histolojik sınıflandırılma şeması Ludwig ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (76).

Stage 1; 100 µm ve üzerindeki septal ve interlobuler safra yollarının hasarı ile sonuçlanan lenfoplazmositik infiltrasyonun önplanda olduğu portal trakt inflamasyondur. Granulom oluşumu ile fokal kanal obliterasyonu florid kanal lezyonu olarak adlandırılır ve görülmesi PBS için patognomoniktir. Hepatik lobular tutulum bu evrede yaygın değildir, bazen bazı hastalarda mikrogarnulomlar görülebilir. Bu evrede hastalar asemptomatiktir.

Stage 2; periportal hepatit meydana gelir. Portal infiltrat periportal alana kadar genişleyerek interface hepatit (piecemeal nekrozu) en yaygın olarak gözlenir. İnflamatuvar reaksiyonda eozinofiller de gözlenebilir. Kolanjitin histolojik bulguları, granulomlar ve duktuler proliferasyon bu evrede en yaygın değişikliklerdir.

Stage 3; septal veya köprüleşme fibrozisi mevcuttur. Portal trakt boyunca fibrozis meydana gelir. Duktopeni (%50 den fazla duktus kaybı olarak tanımlanır) daha yaygındır. Periportal ve periseptal hepatositler ile kolestaz meydana gelir. Stage 2’de başlamış olan hepatik bakır birikimi daha da artmıştır. Bu evre semptomatiktir.

Stage 4; siroz meydana gelmiştir. Hastaların çoğu karaciğer transplantasyonuna yönlendirilir.

Ayırıcı tanı

Öncelikle intrahepatik ya da ekstrahepatik kolestaz ayırımı yapılmalıdır. Sonografik veya kolanjiografik görüntüleme ile koledokolitiazis, tümör veya safra yolunun sklerozan hastalığı gibi ekstrahepatik kolestaz nedenleri dışlanması gereklidir. AMA PBS'nin ayırımında faydalıdır. Sebebi saptanamayan durumlar ve tanının doğrulanması için karaciğer biyopsisi gerekli olabilir.

Bazı hastalıklar klinik ve histolojik olarak PBS 'ye benzeyebilir, ancak bunlarda AMA negatiftir. Uzamış ekstrahepatik kolestaz nedeniyle sekonder biliyer siroz gelişen hastalarda histoloji PBS ile karışabilir. Primer sklerozan kolanjitin nadir varyantı sadece küçük safra yollarını tutar (77). Soğan zarı görünümü ve daha az lenfositik infiltrasyon ayırıcı tanıda yardımcı olur. Sarkoidoz ve idiyopatik granulomatoz hastalıkta biyokimyasal testler, hepatomegali, sağ üst kadranda rahatsızlığı ve hepatik granulomlar gibi bulgular PBS'ye benzer. Sarkoidozda granulomlar daha büyük, iyi şekillenmiş ve safra kanalından ayrı parankim içinde yer alır (78). Hepatit C, ilaç kullanımı, lenfoma ve idiyopatik duktopeni de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereklidir (79,80). Otoimmün hepatit ile birliktelik gösterebilir. Buna da overlap sendromu denilir (81).

Histolojik ve klinik olarak PBS'ye benzeyen, ancak AMA'sı negatif, atipik antikorları pozitif, ANA da daha yüksek prevalans (%70-100) ve daha düşük IgM düzeyi olabilir. Bunlara otoimmün kolanjit veya AMA negatif PBS denilmektedir (82). Bazı AMA negatif PBS'lerin takibinde antikorları pozitifleşebilmektedir (83). Klinik ve seyir açısından pozitif hastalardan farkı yoktur (53).

2.1.6 KLİNİK GİDİŞ

Survey

PBS uzun süre asemptomatik olarak izlenebilir(84). %66-83'ü 10 yılda semptomatik hale gelir, sadece %5'lik bir kısmı 20 yılın sonunda hala

asemptomatiktir. İki çalışmada tedavi almayan hastalarda stage 1 ve 2'den siroza ilerleme 4-6 yıldır (85,86). Başka bir çalışmada da tedavi almayan bir hasta grubunun ortalama surveyi 9 yıl saptanmış, bununla birlikte sadece ölümlerin %42'si karaciğer ile ilişkilidir (87). Klinik kötüleşmeyi en iyi predikte eden parametre bilirubin düzeyleridir. Bilirubin 2 mg/dl olan hastada survey 4 yıl iken, 6 mg/dl olursa 2 yıla düşer. Mortalite ve karaciğer transplantasyon zamanını belirlemek için çeşitli matematiksel modeller kullanılmıştır (88). Bunlar içinde en sık kullanılanı Mayo Risk Skorudur.

$$R = 0.871 \log_e(\text{bilirubin mg/dL}) + [-2.53 \log_e(\text{albumin g/dL})] + 0.039 \text{ yaş (yıl)} + 0.881 \log_e(\text{INR}) + 5.92 + 0.859 (\text{ödem skoru yok}=0, \text{hafif}=0.5, \text{ciddi}=1.0)$$

Hesaplanan R-skoru kullanılarak beklenen survey hesaplanabilir:

$$1 \text{ yıl} = 0.970^{(R-5.07)}, 2 \text{ yıl} = 0.941^{(R-5.07)}, 3 \text{ yıl} = 0.883^{(R-5.07)}, 4 \text{ yıl} = 0.833^{(R-5.07)}, \\ 5 \text{ yıl} = 0.774^{(R-5.07)}, 6 \text{ yıl} = 0.721^{(R-5.07)} \text{ veya } 7 \text{ yıl} = 0.651^{(R-5.07)}.$$

PBS'de komplikasyonlar

Halsizlik % 0-76 oranında görülmektedir (89). Halsizlik hastalık ciddiyeti uyku düzensizliği ve depresyon ile ilişkili değildir. Ursodeoksikolik asitin faydası görülmemiştir (90). Patogenezde kortikotropin releasing hormon yetersizliği, serum mangan artışı ve MR'da globus pallidusta anormallikler olduğu ileri sürülmüştür (91,92).

Kaşıntı %25-70 hastada görülmektedir (93). Kaşıntının yıllık gelişme ihtimali %20'dir (94). Kaşıntı erken hastalık döneminde görülmez ve alkalin fosfataz ve Mayo Risk skorundan bağımsız olarak gelişir. Patogenezini net olarak bilinmemektedir, ancak endojen opioidler ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (94,95). Kaşıntının kontrolü için ilk olarak antihistaminikler kullanılabilir fakat bu ilaçların da sedasyon yapıcı etkisi vardır. Kolestramin kaşıntının şiddetini azaltabilir ancak tam düzelme nadirdir. 4 gr kolestraminin maksimal safra asidi sekestrasyonu nedeniyle kahvaltı öncesi ve/veya sonrası kullanılması semptomları düzeltebilir.

Kolesistektomili hastalarda ise 24 saat boyunca bölünmüş dozlarda kullanılması bir veya iki kez kullanılmaya göre daha etkilidir (93).

Rifampin ve fenobarbital gibi hepatik enzim indükleyicileri denyesel olarak safra asiti akışını düzeltirler ve kaşıntıda etkili olduğu görülmüştür. Fenobarbitalin sedatif etkisi mevcuttur. Rifampisin günlük 150-450 mg dozda kullanılabilir. Ancak %15 karaciğere toksik etkisi olduğundan dikkatli kullanılmalıdır (95). Flumenikol ve stanazolün de PBS'de yararı olduğu gösterilmiştir (93). Naloksan, nalmetafon, propofol, 5-HT3 antagonistleri de kullanılabilir. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalara karaciğer transplanatasyonu en etkili tedavi seçeneğidir.

Hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi %85 görülür. Erken dönemde lipoprotein A'nın düşük olduğu anormallikler yaygındır. High dansite liprotein (HDL) low dansite liproteinden (LDL) fazladır. Bu nedenle bu hastalarda kardiyovasküler hastalıklarda artış görülmez (96).

Metabolik kemik hastalığı hastaların üçte birinde osteopeni ve %11'nde osteoporoz şeklindedir. Anikterik hastalarda kalsiyum ve D vitamini emilimi normaldir (97). Yaş, vücut kitle indeksi ve evre 3-4 histolojik hastalık metabolik kemik hastalığı ile ilişkilidir (98). Günlük 1000-1200 mg kalsiyum ve fiziksel olarak aktif olan bütün hastalara ilk tedavi olarak başlanabilir. Serumda D vitamini eksikliği saptanması yağda eriyen vitaminlerde malabsorpsiyon olduğunu gösterir. D vitamini haftada 2 veya 3 defa 25 000-50 000 IU dozunda kullanılmalı (98). Hormon replasman tedavisi PBS'de yüksek dozlarının kolestatik etkisi olmasına rağmen bazı araştırmacılar tarafından güvenli ve etkili bir şekilde kullanılmıştır (99). Sarılık ve karaciğer yetmezliği görülmemiştir. Sodyum floridin yararlı olduğu gösterilememiştir. Ancak bifosfonatlar başarılı bir şekilde PBS'de kullanılabilir (100).

Steatore ilerlemiş karaciğer hastalığında görülür. Yetersiz safra asidi ve düşük miçel oluşumu nedeniyle meydana gelmektedir. Ayrıca PBS'ye eşlik eden çölyak hastalığı (101) skleroderma, glandular disfonksiyonun bulgusu olarak pankreas yetmezliği gibi ekzokrin yetmezliklerde steatore meydana gelebilir.

İlerlemiş hastalıkta yağda eriyen vitamin malabsorpsiyonu meydana gelmektedir. Bu nedenle replasmanları yapılması gereklidir.

Hepatosellüler karsinom gelişimi yaş, erkek cinsiyet ve ilerlemiş histolojik evre ile ilişkilidir (102). 6-12 ayda bir ultrasonografi ve serum alfafetoprotein takibi önerilir (103,104).

Tablo 4. PBS'ye eşlik eden ekstrahepatik hastalıklar (103)

Ekstrahepatik hastalık	Prevalans (%)
Sjögren sendromu	30–58
Safra taşı	30–50
Azalmış pulmoner difüzyon kapasitesi	40–50
Renal tubuler asidoz	20–33
Osteoporoz	15–40
Bakteriüri	11–35
Artropati	4–38
Romatoid artrit	3–26
Hipotiroidi	11–32
Raynaud fenomeni	7–14
CREST sendromu	3–6
Otoimmün tiroidit	3–6
Çölyak hastalığı	6
Otoimmün anemi	1–2
Psoriasis	1–13
Liken planus	0.5–6
Ülseratif kolit	0.5–1

Otoimmün bir hastalık olan PBS'ye diğer otoimmün hastalıklarda eşlik ettiğinden sorgulanması ve tetkik edilmesi gereklidir. Bu hastalıkların görülme oranları tablo 3'te belirtilmiştir

2.1.7 TEDAVİ

Medikal tedavi

Ursodeoksikolik asit (UDCA) günlük iki veya üç doza bölünmüş olarak 13-15 mg/kg kullanılır.UDCA diğer hidrofobik safra asitlerine göre hepatositlere daha az toksiktir. Normalde safrada %1 oranında bulunurken tedavi ile %40'a çıkar. Kanaliküler membranda safra asiti atan proteine bağlanarak kolestaz sırasında hepatositin toksik hidrofobik safra asit atılımını arttırır. UDCA hepatosit membranını stabilize eder, biliyer epitelyal hücrelerin apoptozisini azaltır ve nitrik oksit sentazı inhibe ederek toksik radikallerin oluşumunu engeller. UDCA karaciğerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, HLA klas 1 ve 2 ekspresyonunu azaltarak T hücre reaktivitesini ve sitokin üretimini azaltır.

UDCA'nın PBS nin doğal gidişatı üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır. Beş çalışmanın değerlendirildiği plasebo ile UDCA'nın karşılaştırıldığı çalışmada, UDCA aminotransferazlar, alkalen fosfataz, bilirubin ve IgM düzeyleri düzelmiştir (108-113). Bu çalışmaların dördünde de histolojik düzelme de olduğu görülmüş. Ancak siroz, portal hipertansiyon, karaciğer transplantasyonuna gidiş ve ölüm üzerine etkisi görülmemiştir. UDCA'nın olası yararı erken hastalık döneminde başlanması durumunda olabilir, ancak bu bulgunun da ortaya konabilmesi oldukça zordur. Uzun dönemli takipte (10-20 yıl) olan hastaların evre 1-2'de tedavi başlanan hastaların mortalitesi normal populasyondan farklı değilken, evre 3-4'teki hastaların da mortalitesi tedavi olmayan hastalardan farklı değildi. UDCA ile 5 yıllık tedavi ile siroza gidiş stage 1, 2 ve 3'te sırasıyla 4%, 12% ve 59% iken; 10 yıllık takipte siroza gidiş 17%, 27%, ve 76% saptanmış (110). Klorambusil 24 hastada 4 yıl süre ile denenmiştir. Bilirubin, IgM ve inflamatuvar skor üzerine olumlu etkisi olmuştur (111). Ancak %17 hastada kemik iliği supresyonu meydana getirdiğinden kullanımı kısıtlanmıştır.

D-penisilamin üç kontrollü klinik çalışmada toplam 472 hastada uzun süreli olarak kullanılmıştır (112). Hastaların %22-46'sı yan etkiler dolayı ilacı bırakmıştır. Antifibrotik, antiinflamatuvar, bakır şelatlayıcı etkisine rağmen bir yararı gösterilememiştir.

Prednizolon, aminotransferaz, alkalen fosfataz ve immunglobulin düzeylerini önemli miktarda düzeltir (113). Halsizlik, kaşıntı ve bilirubin düzeylerinin düzelmesi geçicidir. Yararına rağmen özellikle kemik kaybına neden olan yan etkiler nedeniyle kullanılamamaktadır.

Budesonid, ilk geçiş eliminasyonu yüksek olan ve bu nedenle de yan etkiler daha az olan yeni bir glukortikoittir. Bir çalışmada budesonidin (6 mg) UDCA ile kombinasyonun tek başına UDCA'ya göre daha etkili olduğu görülmüştür (114,115). Yan etkiler daha az olarak bildirilmiştir.

Bu ilaçların dışında azatiopürin, metotreksat, kolşisin, siklosporin, moletilat, talidomid, silimarin gibi ilaçlar da denenmiştir. Ancak hiçbirinin kesin olarak yararı gösterilemediğinden PBS'nin tedavisinde önerilmemektedir.

Karaciğer transplantasyonu

İlerlemiş hastalıkta en etkin tedavi seçeneği karaciğer transplantasyonudur. Postransplantasyonda bir yıllık %90 ve 5 yıllık %80 survey mevcuttur. Serumda AMA ve gp210 proteini transplantasyon sonrası da devam eder. PBS allograftta tekrarlayabilir. Tekrarlama oranı %11-34'tür ve en sık 36-61. aylar arasındadır (116-118). 10 yıllık hastalarda histolojik rekürens %30-50 arasında bulunmuştur.

2.2 ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı gluten içeren tahıl ve tahıl ürünlerine karşı duyarlılık sonucu gelişen, genellikle malabsorbsiyonla seyreden, ince barsak mukozasında karakteristik lezyonlar yapan, glutensiz diyetle klinik ve histolojik iyileşme gösteren, primer bir ince barsak hastalığıdır. Bu hastalığa ayrıca gluten enteropatisi, non tropikal sprue adları da verilmektedir.

“ Celiac” yunanca olup, karın anlamına gelmektedir. Hastalık yaklaşık 2000 yıldır bilinmektedir, birinci yüzyılda Kapadokya'da yazılı kanıtlar bulunmuştur.

Hastalığı 1888’de Samuel Gee çocuklar ve erişkinlerde tarif etmiş (119). 1950’de Van de Kamer ve Dicke suda erimeyen glutenin çölyak hastalığında yağ emilim bozukluğu yaptığını ve 1954’de Paulley cerrahi biyopside ilk kez karakteristik ince barsak lezyonlarını göstermiştir.

Son 20 yılda ise Çölyak hastalığının patogenezinin anlaşılmasına dair genetik, moleküler ve immün mekanizmalar araştırılmaktadır.

2.2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Çölyak hastalığı bölgelere göre değişkenlik göstermektedir (Tablo 4). Türkiye’de ise 1/140-230 olarak bildirilmiştir (201).

Tablo 5. Bölgelere göre çölyak hastalığı prevalansı (120,201)

Coğrafi bölge	Klinik tanı prevalansı	Tarama prevalansı
Danimarka	1/10 000	1/500
Finlandiya	1/1 000	1/130
Almanya	1/2 300	1/500
İtalya	1/1 000	1/184
Hollanda	1/4 500	1/198
Brezilya	?	1/400
ABD	1/10 000	1/133
Macaristan	-	1/85
Yunanistan	-	1/558
Sahra (Batı Afrika)	-	1/20
Avustralya	-	1/251
Dünya geneli	1/3 345	1/266

2.2.2 ETİYOLOJİ

Genetik

Çölyak hastalığı poligenik bir hastalıktır. Aynı yumurta ikizlerinde %70 konkordans, birinci derece aile bireylerinde de %10 çölyak hastalığı görülmektedir(121).

HLA genleri %40 genetik riskle ilişkilidir. Çölyak hastalığı gelişmesi için human major histokompatibilite moleküllerinden DQ2 ve DQ8 gereklidir. Hastaların çoğunluğu DQ2 taşır .Çok az sayıda hasta DQ2 veya DQ8 taşımaz. DQ2 taşıyanların yarısı DQA1*05 veya DQB1*02 taşır (122).

Beyazların %30-40'ı DQ2 veya DQ8 taşır, ancak sadece %3'ünde çölyak hastalığı gelişir. Non HLA genler genetik ilişkinin saptanması açısından adaydırlar. CTLA 4, TNF-2, gen myozin IXB (MYO9B) genlerinin de Çölyak hastalığı ile ilişkisi tespit edilmiştir (123-126).

Çevresel faktörler

İnfantil dönemde az miktarda anne sütü ile beslenme, çok miktarda gluten içeren infant formulleri ve 3 enfeksiyondan fazla enfeksiyon geçirme Çölyak hastalığı riskini arttırır. Anne sütü ile beslenirken az miktarda glutenli diyet almak çölyak açısından en koruyucudur (127,128). Özellikle ailede Çölyak hastalığı öyküsü olanlarda infantal dönemde dikkat edilmesi önerilmektedir. Aynı zamanda Çölyak hastalığının semptomlarının ortaya çıkmasını geciktirmektedir (129,130).

2.2.3 PATOGENEZ

Buğday yulaf, arpa ve çavdarda bulunan gluten, insan için immunojeniktir (131). Mısır ve pirinç ise çölyak hastalığı bulguları meydana gelmez. Gluten insanda tam olarak sindirilmez. 33-amino asidlik ve diğer immunojenik peptidi gastrik, duodenal ve pankreatik enzimlerden sonra sindirilmeden kalmaktadır (132). Çölyak hastalığında 33 amino asidlik bölüm immunojeniktir. Gliadin muhtemelen gastrointestinal enfeksiyonlar sırasında veya tight junctionların permeabilitesinin artışı ile mukozaya girer (133). Gliadin ile duyarlılaşmış T hücreleri meydana gelir. Gliadin tissue transglutaminaz enzimi ile glutamat rezidülerine dönüşümünü

sağlayan iyi bir substrattır (134). Bu deaminasyon işlemi CD4 hücrelerinin gliadine karşı cevabı arttırır (135,136).

İkinci aşamada intraepitelyal CD8 hücreleri kalıtsal immun sistemi uyarır. Aynı zamanda CD8 hücrelerinin direkt epitel hücreleri üzerine de baskılayıcı etkisi mevcuttur (137). Bu işlem natural killer reseptör NKG2D, MIC ve İL-15'in epitelyal hücreler üzerine baskılayıcı ve sitolitik etkisi ile meydana gelir (138-140). İnterferon gamma villoz atrofiden sorumlu ana sitokindir (195). Glutenin CD8 ile CD4 hücrelerinin lamina propriada bulunması ve İL-15 ve stres moleküllerinin epitelyal hücrelerde ekspresyonu nasıl tetiklediği açık değildir.

2.2.4 KLİNİK SEMPTOMLAR VE BULGULAR

Genelde gastrointestinal semptomlar ile karşımıza çıkar. Klasik tipte malabsorpsiyon ile birlikte veya malabsorpsiyon olmaksızın diare görülmektedir. Asemptomatik, sessiz ve latent tipte gastrointestinal semptomlar görülmemektedir (141). Kadınlarda 2-3/1 gibi daha sık görülürken, erkeklerde daha ağır klinik tablo ile seyreder (142).

En sık görülen semptom diyaredir (143). Ancak bunun dışında anemi, osteoproz nörolojik problemler, ciltte lezyonlar, hipoalbuminemiye bağlı ödem de görülebilmektedir (130,144,145).

Hastalık çoğunlukla sessiz veya atipik şekilde olabilmektedir. Bu formlar genellikle tanı alamamaktadır. Çölyak hastalığının alt tipleri şu şekilde ayrılmaktadır:

- 1) Klasik Çölyak hastalığı: gastrointestinal semptomları bulunan, serolojik olarak antikorları ve diagnostik barsak biyopsisine sahip olanlar.
- 2) Latent Çölyak hastalığı: asemptomatik, serolojik antikorları bulunan ve normal barsak biyopsisine sahip olanlar.
- 3) Atipik Çölyak hastalığı: gastrointestinal sistem dışı semptomlara sahip, serolojik olarak antikorları mevcut olan ve diagnostik biyopsiye sahip olanlar.
- 4) Sessiz Çölyak hastalığı: asemptomatik, serolojik olarak antikorları bulunan ve diagnostik biyopsiye sahip olanlar.

Çölyak hastalığında klinik bulgular hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterir. Çünkü çoğu semptom çölyak hastalığına spesifik olmayıp, tüm malabsorpsiyona neden olan diğer hastalıklarda da görülür. Birçok hastada diyare, steatore, şişkinlik ve kilo kaybı gibi gastrointestinal semptomlar görülür. Diyare genellikle devamlı karakterde olmayıp epizodik özellik gösterir ve sıklıkla noktürnal veya sabah olur. Yaygın barsak tutulumu olanlarda günlük ishal sayısı 10'a kadar çıkar. Yine steatorede proksimalle sınırlı tutulum gösteren hastalarda olmayıp, daha çok yaygın tutulumlu hastalarda bulunmaktadır. Kalın barsağa geçen gaita hacminin ve osmotik yükünün fazla olması yağ, karbonhidrat, protein, elektrolit ve diğer besinlerin malabsorpsiyonuna neden olarak çölyak hastalığında diyare oluşumuna katkıda bulunur. Kalın barsağa geçen yağların bakterilerce katartik özelliği bulunan hidroksi yağ asitlerine çevrilmesi de diyare oluşumuna katkıda bulunur. Kilo kaybı hastalığın şiddeti ve yaygınlığı ile doğru orantılı olup hastaların aldıkları besin miktarı ile bazen dengelenebilmekte bazen de tabloya anoreksi eklenebilmektedir. Bazı hastalarda hipoproteinemiyeye bağlı ödem kilo kaybını maskeleyebilmektedir. Abdominal rahatsızlık ve şişkinlik sık olup bazen irritabil barsak hastalığı ile karışmasına neden olabilir. Şiddetli abdominal ağrı, bulantı ve kusma sık değildir. Birçok Çölyak hastası direkt gastrointestinal trakta bağlanamayan yakınma ve bulgularla da karşımıza çıkabilir. Bu ekstraintestinal semptomlar ve bulgular sıklıkla besin malabsorpsiyonuna ve tüm organ sistemlerinin tutulumuna bağlıdır. Anemi; proksimal barsaktan demir ve folat emiliminin yetersizliği veya distal tutulumu olanlarda B 12 vitamininin eksikliğine bağlı gelişir. K vitamininin intestinal absorpsiyonunun bozulmasına bağlı gelişen kanama diyatezi sonucu epistaksis, hematüri, vajinal hemoraji, gastrointestinal hemoraji sonucunda da anemi gelişebilir. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında hastalıklı barsaktan kalsiyumun transportunun bozulması ve yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin eksikliği sonucunda kemik mineral dansitesinde azalma meydana gelebilir. Bu osteopeni veya patolojik kemik fraktürü olabilir. Genelde şiddetli semptomatik hastalarda görülür. Fakat semptomsuz hastaların üçte birinde de kemik mineral dansitesinde azalma

görülebilmektedir. Uzamış kalsiyum malabsorpsiyonu sonucu gelişen hiperparatiroidi de kemikten kalsiyum mobilizasyonunu artırarak osteopeniye katkıda bulunur.

Patogenezi tam anlaşılmamış olsa da şiddetli semptomlara sahip çölyak hastalarında, bazen santral veya periferik sinir sistemine ait semptomlar görülebilir. Ataksi en sık görülen nörolojik semptomdur. Parestezi, epilepsi, kas zayıflığı gibi bulgulara rastlanabilir.

Dermatitis herpetiformisli hastaların % 85'inde Çölyak hastalığı mevcuttur, çölyak hastalığının da %10-20'sinde görülür. Kronik, kaşıntılı, papüloveziküler erüpsiyonlardır. Ekstremitelerin ekstensör yüzleri, kalçalarda, yüz, boyun, ağız içinde görülebilirler. Bazen ağrı ve yanma gibi yakınmalar rahatsız edici olabilir. Raşlar sulfapiridin ve dapsona yanıt verebilir. Deri biopsilerinde dermoepidermal bölgede IgA depolanması görülür. Intestinal lezyonların histolojisi çölyak hastalığına eşittir, ancak villöz atrofi ve iltihabi infiltrasyon daha hafiftir.

Tedavi edilmemiş kadınlarda menarşta gecikme, amenore, infertilite, spontan veya tekrarlayan düşükler, erkeklerde ise impotans ve düşük sperm sayısı görülebilir.

Çölyak hastalarında geçici karaciğer enzim yüksekliği görülebilir. Otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, otoimmün kolanjit, primer sklerozan kolanjit gelişebilir. Çölyak hastalarında eşlik eden karaciğer hastalığının sebebi hala anlaşılmamış ancak immünolojik temeli olduğu ileri sürülmüştür (146). Bazen, Çölyak hastalarında idiyopatik kronik hepatit ilk geliş şekli olabilir.

2.2.5 TANI

Histolojik bulgular

Primer bir ince barsak mukoza hastalığıdır. Submukoza, kas tabakası ve seroza tutulmaz. Biyopsi en büyük forseps ile alınmalı ve homojen bir tutulum olmadığından en az 3 biyopsi alınmalıdır (147). Mukozal lezyonlar şiddet ve yaygınlık bakımından farklılıklar gösterir. Makroskopik olarak tedavi edilmemiş hastaların ince barsaklarında villusların kaybolduğu ve mozaik görünümü aldığı görülür. Mikroskopik olarak mukoza yüzeyi atrofikdir. Villuslar yassılaştırmış veya tamamen

silinmiştir. Kriptlerde uzama, hiperplazi görülür. Sindirim ve absorpsiyon kapasitesi olan epitelyal yüzey azalmıştır. Lamina propriada özellikle IgA, IgG ve IgM sentezleyen plazma hücreleri ve lenfositler 2-6 kat artmıştır. Lamina propriada PMNL, eozinofiller ve mast hücrelerinde artış vardır. Normal mukozada CD4 lenfositler baskınken çölyak hastalığında CD8 lenfositler baskındır.

Enzimatik incelemede absorptif hücrelerde dissakaridaz, peptidaz, alkalin fosfat, adozin trifosfat, esteraz aktivitelerinde azalma saptanır. Glutensiz diyetle kısa süre içinde yüzey emilim hücrelerinde düzelme, kriptlerde kısalma, villus yapısında normale dönme görülür. Distal ince barsak, proksimalden daha hızlı düzelir. Bazı hastalarda mukozanın tamamen normale dönmesi aylar, hatta yıllar sürebilir. Histolojik görünüm eozinofilik enterit, tropikal sprue, yeni doğanın süt intoleransı ile karışabilir, fakat bu tablolar glutensiz diyet ile düzelmez.

Marsh, hastalıktaki ince barsak lezyonlarının progresyonunu aşağıdaki gibi tarif etmiştir (148).

Tablo 6. Marsh sınıflaması

Stage 0	Preinfiltratif mukoza
Stage 1	Lamina propriada intraepitelyal lenfosit
Stage 2	Kript hiperplazisi
Stage 3	Villus atrofisi
Stage 4	Total mukozal atrofi

Serolojik bulgular

Tedavi almayan hastalarda gliadin, endomisyum, retikulin, jejunum ve transglutaminaz antikörlerinin titresi düşer (134,147,149,150). Bu nedenle glutensiz diyet ile beslenenlerde antikörler negatif olabilir.

Standart test olarak anti endomisyum IgA (EMA) kullanılmaktadır. İmmunofloresan teknik ile bakılır. Tissue transglutaminaz enzimi de EMA için otoantijendir. Otoantikörlerin tanısal değeri tablo.7 'de belirtilmiştir.

Tablo 7. Ferreira (A) ve Lerner (B)'e göre antikorların sensitivite ve spesifisitesi (147,149)

	Sensitivite		Spesifisite		Pozitif prediktif		Negatif prediktif	
	A	B	A	B	A	B	A	B
IgA EMA	100	97	99	98	91	91?	100	98
IgA ARA	91	68	99	100	91	100	99	77
IgA AGA	91	52	85	94	45	87	99	74
IgG AGA	76	88	88	92	46	88	97	92

ARA: Anti retikulin antikor

Çölyak hastalığında %3-5 oranında IgA eksikliği olmaktadır. Bu nedenle çölyak otoantikorlarının IgG formu da bakılmalıdır (151).

2.2.6 DİĞER HASTALIKLAR İLE İLİŞKİSİ

Çölyak hastalığında kendi immunolojik ve genetik mekanizmalarından dolayı otoimmün hastalıklar artmaktadır (152).

Glutenin kesilmesi otoimmün hastalıklardan korumamaktadır, halbuki diyabet ve tiroid spesifik otoantikorlar glutensiz diyet ile kaybolmaktadır. Ayrıca periferik nöropati, kardiyomyopati de glutensiz diyet sırasında gelişmektedir (153,154).

Çölyak hastalığında baş ve boyun skuamöz tümörler, özofagus tümörleri, ince barsak adenokarsinomu ve non hodgkin lenfoma gelişme ihtimali artmaktadır (155-157). Glutensiz diyet malignitelerden koruyucudur.

Sebebi belli olmayan anemik hastaların duodenum biyopsilerinde ortalama %5 çölyak hastalığı saptanmış (158). Çinko folat ve B12 eksikliği de meydana geldiğinden lökopeni ve trombositopeni de eşlik edebilmektedir (159).

Osteoporozlu hastalarda Çölyak hastalığı sıklığı %2-7 görülmektedir (160).

Çölyak hastalığında nörolojik semptomlar vitamin ve mineral eksikliğinden bağımsız olarak meydana gelmektedir. Periferik nöropati sensoriyel ve küçük lif tutulumu şeklindedir (161). Ataksi sık görülen nörolojik bulgulardan biridir. Çölyak

semptomları ve malabsorbsiyon yokken de ortaya çıkabilir (162,163). Ciddi atakside intravenöz immunglobulinin etkisi olduğu görülmüştür (164).

Sjögren sendromu, rekuren aftöz stomatit ve dental enamel defekti hayat konforunu bozan diğer bir manifestasyondur (165-167).

Çölyak hastalığı ülseratif kolit ve crohn hastalığı ile de ilişkilidir (168,169). Duodenal tutulumlu Crohn hastalığının Çölyak hastalığından ayırmak güç olabilir. Tanısal antikorlar her iki hastalıkta da görülebilir (170).

Çölyak hastalığında karaciğer ile ilgili hafif transaminaz yüksekliğinden, primer biliyer siroz, otoimmün hepatit, otoimmün kolanjite kadar bir çok otoimmün hastalık eşlik edebilir (171-174).

Hepatit C'nin de Çölyak hastalığı ile ilişkisi vardır ve interferon tedavisi sonrası da ortaya çıkabilir (175,176).

Tablo 8. PBS ile Çölyak hastalığı arasındaki benzerlikler ve farklılıklar (177)

	Çölyak Hastalığı	Primer biliyer siroz
Cinsiyet dağılımı (K:E)	3:2	9:1
HLA ilişkisi	DR3DQ2; DR5DR7	DR8
Birinci derece yakınlarında insidans	% 10–20	% 3–4
Hastalık ilişkisi	Dermatitis herpetiformis; Diabetes mellitus; Down Sendromu	Tiroid hastalığı, Diğer otoimmün hastalıklar
Çocuklarda görülme	Evet	Hayır

2.2.7 TEDAVİ

Çölyak hastalığı için tedavi hayat boyu glutensiz diyettir. Diyet ile semptomlar 1-2 hafta içinde düzelir. Direkt olarak ince barsağa 10 mg gluten verilmesi inflamatuvar reaksiyon yaratmaz iken 100 mg verilmesi hasar yaratmaktadır. Finlandiya'da glutensiz diyetler 30 mg gluten içermektedir (178).

On yılın üzerinde glutensiz diyet ile beslenmek, B kompleks vitamin ve demir eksikliğine neden olabilir (179). Mısır, pirinç ve akdarı ile beslenmek güvenlidir. Bunlar yeterli lif, demir ve B vitamini desteği sağlayabilir (180).

Serumdaki antikorlar 6-12 ay içinde negatifleşir. Tekrar biyopsisi 1-2 yıl sonra yapılmalıdır. Biyopsi, diyetle uyumu değerlendirmek açısından da faydalıdır. Diyet konusunda da yıllık danışmanlık verilmelidir.

Refrakter Çölyak hastalığı 6 aydan fazla glutensiz diyetle rağmen ishal ve villoz atrofinin devam etmesi olarak kabul edilir. Tedaviye yanıt alınamayan çölyak hastalığında diyetle uyumsuzluk, bakteriyel aşırı çoğalma, pankreatik yetmezlik, laktoz intoleransı, inflamatuvar barsak hastalığı, mikroskobik kolit, enteropati ilişkili T hücreli lenfoma düşünölmelidir. Bazı çalışmalara refrakter çölyak hastalığı olan hastaların normal yüzey lenfosit markırlarında eksiklik ve kısıtlanmış T hücre reseptör gamma gen rearanjmanlarının sunumu olan abberan intraepitelyal T hücre popülasyonu olduğu gösterilmiştir (181). Bu hastalarda steroid tek başına veya azatiopürin ile kullanılabilir (182,183).

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Nisan 2006 - Nisan 2011 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve takipli olan 65 PBS'li hasta alındı. Kontrol grubu olarak alınan 205 sağlıklı gönüllü ile prospektif olarak karşılaştırıldı. AMA pozitifliği, serumda ALP ve GGT yüksekliği ve karaciğer biyopsisinde PBS bulguları olan olguların üç kriterden ikisinin pozitif olması ile PBS tanısı konuldu. Hastalarda Anti Gliadin IgA ve IgG (AGA), Anti Endomisyum IgA ve IgG (EMA) antikorları Euroimmune firmasının kitleri immunofloresans yöntemi ile manuel olarak çalışıldı. Tek başına sınırda pozitif olan AGA'lar negatif olarak kabul edildi. Antikorları pozitif saptanan hastalardan duodenum ikinci kısmından biyopsi yapıldı. Biyopsiler formol solusyonuna alınarak patoloji laboratuvarında değerlendirildi. Çölyak hastalığı artmış intraepitelyal lenfosit ile hafif villoz atrofi, subtotal veya total villoz atrofi olarak Marsh sınıflamasına göre değerlendirildi.

Hastalar hastalıkları ve işlemler konusunda bilgilendirildi.

Serum örnekleri -20°C'nin altında saklandı.

İstatistiksel değerlendirmede, ortalamalar ve standart sapmalar birlikte verildi. $P < 0.05$ olması anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. İstatistiksel hesaplamalar SPSS 17.0 programı ile gerçekleştirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 65 hastanın yaş ortalaması 53 ± 11 'di ve 4'ü erkeklerden oluşmaktaydı. Kontrol grubundaki 205 kişinin 115'i kadın (%56,1), 90'ı erkek ve yaş ortalaması $43,8\pm 14,4$ 'tü. PBS'li iki hasta AGA ve EMA pozitifliği (%3,0), bir hastada yüksek titrede (+++) AGA pozitifliği saptandı. 9 (%13,8) hastada ise düşük titrede AGA pozitifliği saptandı. Kontrol grubundaki bir (%0,4) hastada EMA, AGA IgA ve IgG yüksek titrede pozitif saptandı ($p<0,05$). PBS'li hastaların hiçbirinde çölyak hastalığı semptomları yoktu. Üç (%4,6) hastaya da endoskopik duodenum ikinci kısım biyopsisi yapıldı. Endoskopik ve histopatolojik bulgular normal olarak saptandı. Hastalara glutensiz diet başlanmadı. %90,4'ünde AMA pozitif. Tüm hastaların %54,2'si, AMA pozitif hastaların %58,8, AMA negatif olanların ise %33'ünde ANA pozitifliği de mevcuttu.

Tablo 9. Hastaların demografik verileri ve bulguları

	Primer biliyer siroz	Kontrol
Hasta sayısı	65	205
Yaş	$53,0\pm 11,0$	$43,8\pm 14,4$
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	4/61	90/115
EMA/AGA pozitifliği	3 (%4,6) *	1 (0,4) *
Duodenum biyopsisinde Çölyak hastalığı	0	1

* $p<0.05$ Değişkenleri arasında istatistiksel anlamlılık izlendi

Tablo 10. PBS'li hastaların tanı anında evrelerine göre dağılımı

Primer biliyer siroz evresi	Yüzde (%)
Evre 1	13,8
Evre 2	20,7
Evre 3	22,4
Evre 4	43,1

Tablo11. Çölyak antikorları pozitif olan hastaların özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş	AGA	EMA	Duodenum biyopsisi	PBS'nin evresi
1	E	52	+	+	Normal	1
2	K	53	+	+	Normal	4
3	K	50	+++	-	Normal	4

Evre 4 PBS olan bir hastamız klinik ve biyokimyasal olarak sirotikti.

Kontrol grubundaki bir hastaya yapılan duodenum ikinci kısım biyopsisinde ise villöz atrofi görüldü. Hasta glutensiz diyeti kabul etmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Primer biliyer sirozun sıklıkla çeşitli otoimmün hastalıklar ile birliktelik gösterdiği bilinmektedir. PBS'de çölyak sıklığı bölgesel farklılık gösterebilmektedir. Güney Galler'de 67 hastadan oluşan bir çalışmada %6 saptanırken, İtalya'daki 65 hastadan oluşan bir çalışmada ise çölyak hastalığı saptanmamıştır (184,185). Bizim çalışmamızda da primer biliyer sirozlu hastalarda prevalans %4,6 saptandı. Yapılan duodenum ikinci kısım biyopsisinde hastaların hiçbirinde kript hipertrofisi, villoz atrofi görülmedi. Bu hastaların hiçbirinde Çölyak hastalığının tipik ya da atipik semptomları yoktu. Hastalara Latent Çölyak hastalığı alt tipindeydiler. Dünya genelinde toplum taramalarında da ortalama on hastadan sadece biri semptomatik ve tanı konulan hasta grubundandır (120,201). Toplum taramalarında hastaların çoğunda sadece seropozitiflik olması beklenmektedir.

Çölyak hastalığında karaciğer hastalıkları ve sirozun da arttığı bilinmektedir. Sadece hafif transaminaz yüksekliği veya hafif yağlanmadan başlayıp siroza kadar bir spektrum içinde yer almaktadır. Ancak bu mekanizma net olarak aydınlatılamamıştır. Çünkü glutensiz diyetle rağmen otoimmün hastalık meydana gelmektedir. Bu da daha çok genetik faktörler gibi başka faktörlerin rol oynadığı düşündürmektedir (153,156).

Bir çalışmada, Çölyak hastalığı tanımlı hastaların %42'nde transaminaz yüksekliği görülmüştür (186-188).

Çölyak hastalığında karaciğer biyopsisi genelde hafif ve nonspesifik bulgular içerir. Biyopside kupfer hücre hiperplazisi, mononukler hücre infiltrasyonu, steatozis ve hafif fibrozis görülebilmektedir (189-192). Gluten kesildikten sonra da eğer karaciğer sirotik değilse 6-12 ayda normale döner. Bizim hastalarımızın da karaciğer biyopsilerinde sadece primer biliyer siroz ile uyumlu bulgular görüldü. Kupfer hücre hiperplazisi ve steatozis görülmedi. Çölyak hastalığı zeminde var olan karaciğer hastalığını kötüleştirebilir.

Çölyak hastalığında karaciğer disfonksiyonun nedeni, artan intestinal permeabilite nedeniyle karaciğerde oluşan steatozdur (188). Behr ve Barnert PBS

ve Çölyak hastalığına neden olan ortak bir teori tartışmışlardır (197). Birinci teori, ortak bir antijenin immun kompleksinin değişimi ile dokulara zarar vermesidir. Ancak bu şekilde bir antijen saptanamamıştır. İkinci teori ise glutenin antijenik etkisi ile supresor T lenfosit fonksiyonunda azalma ve efektör sitotoksik lenfositlerin dokulara saldırmasıdır (198). Bu teori için biliyer epitelde antijen ya da başka bir yolla yapısı değişmiş antijen bulunmalıdır (199). Nitekim, çölyak hastalığında doku transglutaminaz antikorları karaciğer ve ekstraintestinal organlarda saptanmıştır. Bu nedenle karaciğer hasarında humoral ilişkili immun cevabın rolü olasıdır (200).

Hastalarımızın 9'unda (%13,8) düşük titrede ya da sınırda AGA pozitifliği saptanması Çölyak hastalığı ile ilgili düşünülmüdü. Kronik karaciğer hastalığı ile ilgili olduğu düşünüldü. Floreani ve arkadaşlarının PBS'li hastalarda yaptıkları çalışmada da %7 düşük titrede AGA pozitifliği saptanmış. Pozitiflik kronik karaciğer hastalığına bağlanmış ve sadece yüksek titreler çölyak hastalığı için anlamlı kabul edilmiş (193). Birçok çalışmada da gösterildiği gibi EMA pozitifliği çölyak hastalığı için daha spesifiktir (194).

Bardella ve ark. 158 hasta ile yapılan çalışmada duodenum biyopsisi ile karaciğer disfonksiyonu arasında ilişki saptanamamıştır (186).

Kuzey İrlanda da yapılan bir başka çalışmada PBS'li 67 hastanın %11 EMA pozitifliği saptanmış. Bu hastalardan duodenum biyopsisini kabul eden %7 hastada duodenumda villoz atrofi görülmüş (196).

Daha önceki çalışmalarda Çölyak hastalığı antikorları pozitif olan PBS'li hastaların duodenum biyopsileri Çölyak hastalığı ile uyumlu saptanırken bizim hiçbir hastamızda görülmüdü. Bu nedenle hastalarımıza diyet verilmedi, ancak yakın takip önerildi ve hastalık ile ayrıntılı bilgi verildi.

PBS ve Çölyak hastalığı birbiri ile yakın ilişkili hastalıklardır (184). Hangi hastalığın daha önce bulgu vereceği bilinmemektedir. Ancak bu konuda genetik faktörlerin yanında muhtemelen çevresel antijenik maruziyet klinik tabloyu belirlemektedir. Çölyak hastalığı açısından seropozitif olan hastaların takibinin

Çölyak hastalığı ve komplikasyonlarına yönelik te olması gerekmektedir. Bu hastalara glutensiz diyetin izlemdeki durumuna göre verilmesi daha uygun olabilir.



ÖZET

GİRİŞ

Otoimmün hastalıklar genel olarak birliktelik gösterme eğilimindedirler. Primer biliyer siroz (PBS) sıklıkla kadınlarda meydana gelen, karaciğerin nonsupuratif granulomatoz bir hastalığıdır. Tiroidit, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar eşlik edebilmektedir. Daha nadir olarak da Çölyak hastalığı da görülebilmektedir. Çölyak hastalığı (ÇH) gluten içeren tahıl ve tahıl ürünlerine karşı duyarlılık sonucu gelişen, genellikle malabsorbsiyonla seyreden, çoğunlukla da asemptomatik olan primer bir ince barsak hastalığıdır. ÇH bazen kronik karaciğer hastalığına yol açabilmekte ve zeminde var olan kronik karaciğer hastalığının progresyonunu da arttırabilmektedir. Bu çalışmada PBS'li hastalarda ÇH prevalansı değerlendirildi.

YÖNTEM

Çalışmaya Nisan 2006 - Nisan 2011 tarihleri arasında tanı alan ve takipli olan 65 PBS'li hasta ve 205 kontrol grubu prospektif olarak değerlendirildi. AMA pozitifliği, serumda ALP ve GGT yüksekliği ve karaciğer biyopsisinde PBS bulguları olan olguların üç kriterden ikisinin pozitif olması ile PBS tanısı konuldu. Hastalarda Anti Gliadin IgA ve IgG (AGA), Anti Endomisyum IgA ve IgG (EMA) antikoru immunofloresans yöntemi ile bakıldı. Antikoru pozitif saptanan hastalardan duodenum ikinci kısmından biyopsi yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 65 hastanın yaş ortalaması 53 ± 11 'di ve 4'ü erkeklerden oluşmaktaydı. %90,4'ünde AMA pozitifliği. Kontrol grubundaki 205 kişinin 115'i kadın (%56,1), 90'ı erkek ve yaş ortalaması $43,8 \pm 14,4$ 'tü. PBS'li iki hasta AGA ve EMA pozitifliği (%3,0), bir hastada yüksek titrede AGA pozitifliği saptandı. Kontrol grubundaki bir (%0,4) hastada EMA, AGA IgA ve IgG yüksek titrede pozitif saptandı ($p < 0,05$). PBS'li hastaların hiçbirinde ÇH semptomları yoktu. Üç (%4,6) hastaya da endoskopik duodenum ikinci kısım biyopsisi yapıldı. Endoskopik ve

histopatolojik bulgular normal olarak saptandı. Hastalara glutensiz diet başlanmadı. Kontrol grubundaki bir hastaya yapılan duodenum ikinci kısım biyopsisinde ise villöz atrofi görüldü. Hasta glutensiz diyeti kabul etmedi. 9 (%13,8) hastada ise düşük titrede AGA pozitifliği saptandı.

TARTIŞMA

Primer biliyer sirozla ilişkili ÇH hastalığı gibi karaciğeri etkileyen başka bir hastalığın eşlik etmesi hastalığın progresyonunu hızlandırabilir. Hastalarda antikor pozitifliği olmasına rağmen duodenum biyopsileri normaldi. AGA'nın sensitivite ve spesifisitesi düşük olmasına rağmen, EMA'nın sensitivitesi %95 ve spesifisitesi %98-100'dür. Düşük titrede AGA pozitifliği olan hastaların kronik karaciğer hastalığına bağlı olarak pozitifliği olduğu düşünüldü. Latent ÇH grubunda olan hastaların ÇH açısından yakın takibi gereklidir.

Bizim çalışmamızda da PBS'de ÇH prevalansı literatür ile uyumlu olarak saptandı.

Abstract

Coexisting of coeliac disease in primary biliary cirrhosis

Aim: Autoimmune disorders tend to show co-occurrence. Coeliac disease (CD) may accompany primary biliary cirrhosis (PBC) like other autoimmune diseases. In this study, we aimed to evaluate the prevalence of CD in PBC patients.

Materials and Methods: Fifty five patients whom diagnosed as PBC between April 2006-April 2011 and 205 healthy volunteers as control group compared prospectively. AGA IgG, AGA IgA, EMA IgG and EMA IgA results evaluated. Duodenum biopsies were obtained in patients who had positive AGA and EMA results.

Results: Median age was 53+11 in PBC patients and 43.8+14.4 in control group. Four of 65 PBC patients and 90 of 205 control were male. Two (3.0%) PBC patients had AGA and EMA positivity. None of PBC patients had symptoms for CD. Thirteen

(5.46%) patients had AGA positivity with low titration. One (0.4%) healthy control had EMA and AGA positivity and there was no statistical difference between two groups ($p=0.379$). According to Marsh classification of duodenal biopsies we found one Marsh 1, one Marsh 2 and two Marsh 3 in PBS group. one control who had positive EMA and AGA results showed Marsh 3 in duodenal biopsies. **Conclusion:** PBC and CD may be associated. PBC patients who are seropositive for CD must be followed according to complications of CD. Gluten-free diet is required for these patients.

KAYNAKLAR

- 1) Poupon R, Chazouilleres O, Balkau B, et al. Clinical and biochemical expression of the histopathological lesions of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC group. *J Hepatol* 1999;30:408.
- 2) Culp KS, Fleming CR, Duffy J, et al. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:365
- 3) Addison T, Gull W. On a certain affection of the skin—vitiligoidea—a plana, b tuberosa. *Guy's Hosp. Rep.* 1851; 7:265.
- 4) Hanot V. Etude sur une Forme de Cirrhose Hypertrophique de Foie (Cirrhose Hypertrophique avec Ictère Chronique). Baillière, Paris, 1876.

- 5) Ahrens EH Jr, Payne MA, Kunkel HG *et al.* Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 1950; 29: 299.
- 6) Parikh-Patel A, Gold E, Mackay IR, et al. The geoepidemiology of primary biliary cirrhosis: contrasts and comparisons with the spectrum of autoimmune diseases. *Clin Immunol* 1999;91:206.
- 7) Dahlan, Y., Smith, L., Simmonds, D., Jewell, L.D., Wanless, I., Heathcote, E.J., Bain, V.G.: Pediatric-onset primary biliary cirrhosis (case report). *Gastroenterology* 2003; 125: 1476_1479
- 8) James OF, Bhopal R, Howel D *et al.* (1999) Primary biliary cirrhosis once rare, now common in the United Kingdom? *Hepatology* 30,390–394.
- 9) Robson SC, Hift RJ, Kirsch RE. Primary biliary cirrhosis. A retrospective survey at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1990;78:19.
- 10) Prince MI, James OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:795-819
- 11) Kim WR, Lindor KD, Locke GR, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a U.S. community. *Gastroenterology* 2000;119:1631
- 12) Anand AC, Elias E, Neuberger JM. End-stage primary biliary cirrhosis in a first generation migrant south Asian population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:663.
- 13) Selmi C, Mayo MJ, Bach N, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology* 2004;12:485.
- 14) Gershwin ME, Ansari A, Mackay IR, et al. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against biliary epithelial cells. *Immunol Rev* 2000,174:210.
- 15) Invernizzi P, Miozzo M, Selmi C, et al. X chromosome monosomy: a common mechanism for autoimmune diseases. *J Immunol* 2005; 175:575.

- 16) Takahashi M et al (2003) Automated identification of single nucleotide polymorphisms from sequencing data. *J Bioinform Comput Biol* 1(2):253–265.
- 17) Matsushita M, Tanaka A, Kikuchi K, et al. Association of single nucleotide polymorphisms of the interleukin-10 promoter gene and susceptibility to primary biliary cirrhosis: immunogenetic differences in Italian and Japanese patients. *Autoimmunity* 2002;35:531-536
- 18) Ohba K, O magari K, Kinoshita H, et al. Primary biliary cirrhosis among atomic bomb survivors in Nagasaki, Japan. *J Clin Epidemiol* 2001;54:845.
- 19) Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology* 2005;42:1194.
- 20) James O, Ducker S, Prince M. Case control studies support the association of environmental and genetic risk factors with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:S209A.
- 21) Amano K et al (2005) Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid. *J Immunol* 174(9):5874–5883
- 22) Baur, G., Schwalbach, G., Tittor, W.: Neue Aspekte zur Pathogenese der primären biliären Zirrhose. *Dtsch. Med. Wschr.* 1982; 107: 378_382
- 23) Hopf, U., Möller, B., Stemerowicz, R., Lobeck, H., Rodloff, A., Freudenberg, M., Galanos, C., Huhn, D.: Relation between *Escherichia coli* R (rough) forms in gut, lipid A in liver, and primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1989/II: 1419_1422.
- 24) A.K. Burroughs et al. Bacteriuria and primary biliary cirrhosis *Gut* 1984;25:133-137
- 25) Mason, A.L., Farr, G.H., Xu, L., Hubscher, S.G., Neuberger, J.M.: Pilot study of single and combination antiretroviral therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Amer. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 2348_2355

- 26) Ichiki Y, Shimoda S, Ishibashi H, et al. Is primary biliary cirrhosis a model autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2004;3:331-336.
- 27) Kita H, Naidenko OV, Kronenberg M, et al. Quantitation and phenotypic analysis of natural killer T cells in primary biliary cirrhosis using a human CD1d tetramer. *Gastroenterology* 2002;123:1031-1043.
- 28) Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1 protein and messenger RNA in primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2003;42:947-954
- 29) Neuman M, Angulo P, Malkiewicz I, et al. Tumor necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta reflect severity of liver damage in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:196-202
- 30) Gershwin ME, Mackay IR, Sturgess A, et al. Identification and specificity of a cDNA encoding the 70kD mitochondrial antigen recognized in primary biliary cirrhosis. *J Immunol* 1987;138:3525.
- 31) Jones DE. Autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 2000;53:813-821
- 32) Odin JA, Huebert RC, Casciola-Rosen L. A Bcl-2-dependent oxidation of pyruvate dehydrogenase-E2, a primary biliary cirrhosis autoantigen during apoptosis. *J Clin Invest* 2001;108:223
- 33) Krams SM, Surh CD, Coppel RI, et al. Immunization of experimental animals with dehydrolipoamide acyltransferase, as a purified recombinant polypeptide, generates mitochondrial autoantibodies but not primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1989;9:411.
- 34) Floreani A, Baragiotta A, Pizzuti D, et al. Mucosal IgA defect in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:508-510.
- 35) Fukushima N, Nalbandian G, Van De Water J, et al. Characterization of recombinant monoclonal IgA anti-PDC-E2 autoantibodies derived from patients with PBC. *Hepatology* 2002;36:1383-1392

- 36) Matsumura S, Van de WJ, Leung P *et al.* (2004) Caspase induction by IgA antimitochondrial antibody: IgA-mediated biliary injury in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 39, 1415–1422.
- 37) Tanaka A, Nalbandian G, Leung PS, *et al.* Mucosal immunity and primary biliary cirrhosis: presence of antimitochondrial antibodies in urine. *Hepatology* 2000;32:910
- 38) Masuda J, Omagari K, Ohba K, *et al.* Correlation between histopathological findings of the liver and IgA class antibodies to 2-oxo-acid dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:932-938
- 39) Rust C, Gores GJ. Apoptosis and liver disease. *Am J Med* 2000;108:567
- 40) Matsunaga Y, Terada T. Mast cell subpopulations in chronic inflammatory hepatobiliary diseases. *Liver* 2000;20:152.
- 41) Iwata M, Harada K, Kono N, *et al.* Expression of Bcl-2 familial proteins is reduced in small bile duct lesions of primary biliary cirrhosis. *Hum Pathol* 2000;31:179.
- 42) Macdonald P, Palmer J, Kirby JA *et al.* (2004) Apoptosis as a mechanism for cell surface expression of the autoantigen pyruvate dehydrogenase complex. *Clin Exp Immunol* 136, 559–567.
- 43) Benz C, Angermuller S, Otto G, *et al.* Effect of tauroursodeoxycholic acid on bile acid-induced apoptosis in primary human hepatocytes. *Eur J Clin Invest* 2000;30:203
- 44) Rust C, Karnitz LM, Paya CV, *et al.* The bile acid taurochenodeoxycholate activates a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent survival signaling cascade. *J Biol Chem* 2000;275:20210
- 45) Mitchison HC, Bassendine MF, Hendrick A, Bennett MK, Bird G, Watson AJ, James OFW. Positive antimitochondrial antibody but normal alkaline phosphatase: is this primary biliary cirrhosis? *HEPATOLOGY* 1986;6:1279-1284.
- 46) Metcalf JV, Mitchison HC, Palmer JM, Jones DE, Bassendine MF, James OFW. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1996;348: 1399-1402.

- 47) Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition 2009;2194
- 48) Sherlock S, Scheuer PJ. The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1973;289:674.
- 49) James O, Macklon AF, Watson AJ. Primary biliary cirrhosis – a revised clinical spectrum. *Lancet* 1981;1:1278.
- 50) Heathcote J. The clinical expression of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1996;17:23..
- 51) Zakim & Boyer's Hepatology, 5th Edition. Chapter 41;806
- 52) Heathcote EJ. Management of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;31:1005.
- 53) Michieletti P, Wanless IR, Katz A *et al.* (1994) Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. *Gut* 35, 260–265
- 54) ter Borg PC, Fekkes D, Vrolijk JM *et al.* (2005) The relation between plasma tyrosine concentration and fatigue in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *BMC Gastroenterol* 5(1), 11.
- 55) Theal JJ, Toosi MN, Girlan L, et al. A randomized controlled crossover trial of ondansetron in patients with primary biliary cirrhosis and fatigue. *Hepatology* 2005;41:1305
- 56) Prince MI, Mitchison HC, Ashley D, et al. Oral antioxidant supplementation for fatigue associated with primary biliary cirrhosis: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:137.
- 57) terBorg PC, van Os E, vanden Broek WW, et al. Fluvoxamine for fatigue in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: a randomized controlled trial. *BMC Gastroenterol* 2004; 4:13
- 58) Lucey MR, Neuberger JM, Williams R. Primary biliary cirrhosis in men. *Gut* 1986;27:1373.
- 59) Jones EA, Bergasa NV. The pathogenesis and treatment of pruritus and fatigue in patients with PBC. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:623

- 60) Bergasa NV, Thomas DA, Vergalla J, et al. Plasma from patients with the pruritus of cholestasis induces opioid receptor-mediated scratching in monkeys. *Life Sci* 1993;53:1253
- 61) Crowe J, Christensen E, Doniach D, et al. Early features of primary biliary cirrhosis: an analysis of 85 patients. *Am J Gastroenterol* 1985;80:466.
- 62) Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003;362:53-61.
- 63) Del Puppo M, Kienle MG, Petroni ML, et al. Serum 27-hydroxycholesterol in patients with primary biliary cirrhosis suggests alteration of cholesterol catabolism to bile acids via the acidic pathway. *J Lipid Res* 1998;39:2477.
- 64) Epstein O, Arborgh B, Sagiv M, et al. Is copper hepatotoxic in primary biliary cirrhosis? *J Clin Pathol* 1981;34:1071.
- 65) Jorde R, Rekvig OP, Bostad L (1986) A follow-up study of 68 patients with anti-mitochondrial antibodies (AMA). *Acta Med Scand* 220(3):241-247
- 66) Zurgil N, Bakimer R, Kaplan M, et al. Anti-pyruvate dehydrogenase autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *J Clin Immunol* 1991; 11:239..
- 67) Tanaka A, Miyakawa H, Luketic VA, et al. The diagnostic value of anti-mitochondrial antibodies, especially in primary biliary cirrhosis. *Cell Mol Biol* 2002;48:295-299.
- 68) Muratori P, Muratori L, Ferrari R, et al. Characterization and clinical impact of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:431
- 69) Szostecki C, Guldner HH, Will H. Autoantibodies against “nuclear dots” in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17:71
- 70) Courvalin J, Worman HJ. Nuclear envelope protein autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17:79.
- 71) Zucher D, Sternsdorf T, Szostecki C, et al. Prevalence, kinetics, and therapeutic modulation of autoantibodies against Sp100 and promyelocytic leukemia protein in a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:1123.

- 72) Modena V, Marengo C, Amoroso A, et al. Primary biliary cirrhosis and rheumatic diseases: a clinical immunological and immunogenetical study. *Clin Exp Rheumatol* 1986;4:129.
- 73) Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006;55:388.
- 74) Yang WH, Yu JH, Nakajima A, et al. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1116.
- 75) Shibata M, Onozuka Y, Morizane T, et al. Prevalence of antimitochondrial antibody in Japanese corporate workers in Kanagawa prefecture. *J Gastroenterol* 2004;39:255-259
- 76) Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic non-suppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch* 1978;379:103.
- 77) Wee A, Ludwig J. Pericholangitis in chronic ulcerative colitis: primary sclerosing cholangitis of the small bile ducts. *Ann Intern Med* 1985;102:581.
- 78) Ludwig J, Batts KP. *Practical Liver Biopsy Interpretation*, 2nd edn. Chicago: American Society of Clinical Pathologists, 1998.
- 79) Chia SC, Bergasa NV, Kleiner DE, et al. Pruritus as a presenting symptom of chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 1998;43:2177
- 80) Zimmerman H. *Hepatotoxicity*, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- 81) Alvares F, Berg PA, Bianchi FB, et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929.
- 82) Invernizzi P, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibodypositive and -negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997; 25:1090.

- 83) Kadokawa Y, Omagari K, Ohba K *et al.* (2005) Does the diagnosis of primary biliary cirrhosis or autoimmune cholangitis depend on the 'phase' of the disease? *Liver Int* 25, 317–324
- 84) Mahl TC, Shockcor W, Boyer J. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol* 1994;20:707
- 85) Shapiro JM, Smith H, Schaffner F. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979;20:137.
- 86) Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, *et al.* Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989;
- 87) Prince M, Chetwynd A, Newman W, *et al.* Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002;123:1044.
- 88) Christensen E, Altman D, Neuberger J, *et al.* Updating prognosis in primary biliary cirrhosis using a time-dependent Cox regression model. *Gastroenterology* 1993;105:1865.
- 89) Leuschner U. Primary biliary cirrhosis - presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis* 2003;7:741-758
- 90) Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, *et al.* Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1998;43:705-710
- 91) Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clin Sci* 2000;99:1-8.
- 92) Forton DM, Patel N, Prince M, *et al.* Fatigue and primary biliary cirrhosis: association of globus pallidus magnetisation transfer ratio measurements with fatigue severity and blood manganese levels. *Gut* 2004;53:587-592
- 93) Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2000;14:643.
- 94) Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, *et al.* Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:297-302.

- 95) Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;50:436-439.
- 96) Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;51:265-269.
- 97) Hay JE. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *J Hepatol* 2003;38:856-865
- 98) Vleggaar FP, van Buuren HR, Wolfhagen FH, et al. Prevention and treatment of osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:617-621.
- 99) Pereira SP, O'Donohue J, Moniz C, et al. Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:563-570.
- 100) Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al. Alendronate improves bone mineral density in patients with primary biliary cirrhosis: randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2004;126:A671.
- 101) Munoz SJ, Heubi J, Balistreri WF, Maddrey WC. Vitamin E deficiency in primary biliary cirrhosis: gastrointestinal malabsorption, frequency and relationship to other lipid-soluble vitamins. *HEPATOLOGY* 1989;9:525-531.
- 102) Shibuya A, Tanaka K, Miyakawa H, et al. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002;35:1172-1178.
- 103) Ekstrahepatik malignitelerin artışı konusu tartışmalıdır. Angulo P, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Clin Liver Dis* 1999;3:529-570
- 104) Floreani A, Paternoster D, Mega A, et al. Sex hormone profile and endometrial cancer risk in primary biliary cirrhosis: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103:154-157.

- 105) Poupon RE, Poupon R, Balkau B, et al. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1994;330:1342.
- 106) Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Walker B, et al. The Canadian multicentre double-blind randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:1149.
- 107) Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106:1284.
- 108) Combes B, Carithers RL, Maddrey WC, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:759.
- 109) Pares A, Caballeria L, Rodes J, et al. Long-tem effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. *J Hepatol* 2000;32:561.
- 110) Corpechot C, Carrat F, Poupon R, et al: Primary biliary cirrhosis: Incidence and predictive factors of cirrhosis development in ursodiol-treated patients. *Gastroenterology* 2002; 122:652-8.
- 111) Hoofnagle DH, Davis GL, Schafer DF, et al. Randomized trial of chlorambucil for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986;91:1327.
- 112) Neuberger J, Christensen E, Portman B, et al. Double blind controlled trial of D-penicillamine in patients with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1985;26:114.
- 113) Mitchison HC, Palmer JM, Bassendine MF, et al. A controlled trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1992;15:336.
- 114) Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, et al: Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: A three-year randomized trial. *Hepatology* 2005; 41:747-52.
- 115) Angulo P, Jorgensen RA, Keach JC, et al: Oral budesonide in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000; 31:318-23.

- 116) Liermann-Garcia RF, Evangelista Garcia C, McMaster P, et al: Transplantation for primary biliary cirrhosis: Retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33:22-7.
- 117) Sanchez EQ, Levy MF, Goldstein RM, et al: The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Transplantation* 2003; 76:1583-88
- 118) Sylvestre PB, Batts KP, Burgart LJ, et al: Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: Histologic estimate of incidence and natural history. *Liver Transpl* 2003; 9:1086-93.
- 119) Gee S. On the celiac affection. St Bartholomew's Hosp Rep 1888; 24:17.
- 120) Fasano & Catassi, *Gastroenterology* 2001; 120:636-651.
- 121) Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in U.S. families. *Am J Gastroenterol* 2003;98:377.
- 122) Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* 2003;61:105.
- 123) Holopainen P, Arvas M, Sistonen P, et al. CD28/CTLA4 gene region on chromosome 2q33 confers genetic susceptibility to celiac disease. A linkage and family-based association study. *Tissue Antigens* 1999;53:470.
- 124) Djilali-Saiah I, Schmitz J, Harfouch-Hammoud E, et al. CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to coeliac disease. *Gut* 1998;43:187.
- 125) McManus R, Moloney M, Borton M, et al. Association of celiac disease with microsatellite polymorphisms close to the tumor necrosis factor genes. *Hum Immunol* 1996;45:24.
- 126) Monsuur AJ, Bakker PI, Alizadeh BZ, et al. Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet* 2005;37:1341.

- 127) Ivarsson A, Hernell O, Nystrom L, Persson LA. Children born in the summer have increased risk for coeliac disease. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:36.
- 128) Persson LA, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against coeliac disease in childhood – epidemiological evidence. *Adv Exp Med Biol* 2002;503:115.
- 129) Maki M, Kallonen K, Lahdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:408.
- 130) D'Amico MA, Holmes J, Stavropoulos SN, et al. Presentation of pediatric coeliac disease in the United States: prominent effect of breastfeeding. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:249.
- 131) Troncone R, Auricchio S, De Vincenzi M, et al: An analysis of cereals that react with serum antibodies in patients with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:346.
- 132) Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in coeliac sprue. *Science* 2002;297:2275.
- 133) Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000;355:1518.
- 134) Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med* 1997;3: 797.
- 135) Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in coeliac disease. *Nat Med* 1998;4:713.
- 136) van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen PA, et al. Small intestinal T cells of coeliac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10050.
- 137) Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383.

- 138) Meresse B, Chen Z, Ciszewski C, et al. Coordinated induction by IL15 of a TCR-independent NKG2D signaling pathway converts CTL into lymphokine-activated killer cells in celiac disease. *Immunity* 2004;21:357.
- 139) Hue S, Mention JJ, Monteiro RC, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease. *Immunity* 2004;21:367.
- 140) Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003;362:30.
- 141) Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol* 2001;96:126..
- 142) Bai D, Brar P, Holleran S, et al. Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:183.
- 143) Lo W, Sano K, Lebwohl B, et al. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis Sci* 2003;48:395
- 144) Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, et al. The insensitivity of markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97: 933.
- 145) Meyer D, Stavropolous S, Diamond B, et al. Osteoporosis in a North American adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:112.
- 146) Kaukinen K, Hamle L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease . gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;123:2158-59.
- 147) Ferreira M, Lloyd Davies S, Butler M, Scott S, Clark M, Kumar P. May 2001 AMERICAN GASTROENTEROLOGICAL ASSOCIATION 1539. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992;33:1633–1637.

- 148) Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992 Jan;102(1):330-54. Review
- 149) Lerner A, Kumar V, Iancu TC. Immunological diagnosis of childhood coeliac disease: comparison between antigliadin, antireticulin and antiendomysial antibodies. *Clin Exp Immunonol* 1994; 95:78–82.
- 150) Yiannakou JY, Dell'Olio D, Saaka M, Ellis HJ, Rosen-Bronson S, Dumonde DC, Ciclitira PJ. Detection and characterisation of antiendomysialantibody in coeliac disease using human umbilical cord. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;112:140–144.
- 151) Collin P, Maki M, Keyrilainen O, et al. Selective IgA deficiency and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:367.
- 152) Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, et al. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut* 2001;49:502.
- 153) Brannagan TH, 3rd, Hays AP, Chin SS, et al. Small-fiber neuropathy/neuronopathy associated with coeliac disease: skin biopsy findings. *Arch Neurol* 2005;62:1574.
- 154) Curione M, Barbato M, Viola F, et al. Idiopathic dilated cardiomyopathy associated with coeliac disease: the effect of a gluten-free diet on cardiac performance. *Dig Liver Dis* 2002;34:866.
- 155) Holmes GK, Prior P, Lane MR, et al. Malignancy in coeliac disease – effect of a gluten free diet. *Gut* 1989;30:333.
- 156) Rampertab SD, Forde KA, Green PH. Small bowel neoplasia in coeliac disease. *Gut* 2003;52:1211.
- 157) Green PH, Fleischauer AT, Bhagat G, et al. Risk of malignancy in patients with coeliac disease. *Am J Med* 2003;115:191.

- 158) Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, et al. Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica* 2005;90:585.
- 159) Fisgin T, Yarali N, Duru F, et al. Hematologic manifestation of childhood celiac disease. *Acta Haematol* 2004;111:211.
- 160) Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005;165:393.
- 161) Luostarinen L, Himanen SL, Luostarinen M, et al. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated coeliac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:490.
- 162) Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998;352:1582
- 163) Abele M, Burk K, Schols L, et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain* 2002;125:961.
- 164) Sander HW, Magda P, Chin RL, et al. Cerebellar ataxia and coeliac disease. *Lancet* 2003;362:1548.
- 165) S, Collin P, Korpela M, et al. Celiac disease and markers of celiac disease latency in patients with primary Sjogren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1042
- 166) Lahtenoja H, Toivanen A, Viander M, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci* 1998; 106:899
- 167) Aine L. Permanent tooth dental enamel defects leading to the diagnosis of coeliac disease. *Br Dent J* 1994;177:253.
- 168) Salem SN, Truelove SC. Small intestinal and gastric abnormalities in ulcerative colitis. *Br Med J* 1965;1:827
- 169) Tursi A, Giorgetti GM, Brandimarte G, Elisei W. High prevalence of celiac disease among patients affected by Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:662.

- 170) Kaila B, Orr K, Bernstein CN. The anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody assay in a province-wide practice: accurate in identifying cases of Crohn's disease and predicting inflammatory disease. *Can J Gastroenterol* 2005;19:717.
- 171) C, Esteve M, Curcoy A, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3176
- 172) Dickey W, McMillan SA. Co-screening for primary biliary cirrhosis and coeliac disease. Association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease. *Gut* 1998;43:300
- 173) Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998;43:2190.
- 174) Sedlack RE, Smyrk TC, Czaja AJ, Talwalkar JA. Celiac disease associated autoimmune cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3196
- 175) Durante-Mangoni E, Iardino P, Resse M, et al. Silent celiac disease in chronic hepatitis C: impact of interferon treatment on the disease onset and clinical outcome. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:901.
- 176) Fine KD, Ogunji F, Saloum Y, et al. Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:138.
- 177) Neuberger J. PBC and the gut: the villi atrophy, the plot thickens. *Gut* 1999;44:594-5.
- 178) Kaukinen K, Collin P, Holm K, et al. Wheat starch-containing gluten-free flour products in the treatment of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. A long-term follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:163.
- 179) Hallert C, Grant C, Grehn S, et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1333

- 180) Thompson T. Folate, iron, and dietary fiber contents of the glutenfree diet. *J Am Diet Assoc* 2000;100:1389.
- 181) Cellier C, Patey N, Mauvieux L, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998; 114:471
- 182) Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, et al. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:487.
- 183) Maurino E, Niveloni S, Chernavsky A, et al. Azathioprine in refractory sprue: results from a prospective, open-label study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2595.
- 184) Kingham JGC, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998;42: 120-2
- 185) Bardella MT, Quatrini M, Zuin M, Podda M, Cesarini L, Velio P, et al. Screening patients with coeliac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 1524-6.
- 186) Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M. Prevalence of hypertransaminasaemia in adult coeliac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995;22:833-6.
- 187) Dickey W, McMillan SA, Collins JS, et al. Liver abnormalities associated with coeliac sprue. How common are they, what is their significance and what do we do about them? *J Clin Gastroenterol* 1995;20:290-2.
- 188) Novacek G, Miehsler W, Wrba F, et al. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:283-8.
- 189) Leonardi S, Bottaro G, Patane R, et al. Hypertransaminasaemia as the first symptom in infant coeliac disease. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:404-6.

- 190) Altuntas B, Kansu A, Girgin N. Hepatic damage in gluten sensitive enteropathy. *Acta Paediatr Jap* 1998;40:597–9.
- 191) Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998;352:26–9.
- 192) Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasaemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999;29:654–7.
- 193) Floreani A, Chiaramonte M, Venturini R, et al. Antigliadin antibody classes in chronic liver diseases. *Ital J Gastroenterol* 1992;24:457–60.
- 194) Sjoberg K, Lindgren S, Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but not gliadin antibodies predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1162–7.
- 195) Leon AJ, Garrote JA, Arranz E. [Cytokines in the pathogeny of celiac disease.] *Med Clin (Barc)* 2005;125:508.
- 196) Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25: 328–9.
- 197) Behr W, Barnert J: Adult celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:796-799
- 198) Falchuk ZM: Gluten-sensitive enteropathy. *Clin Gastroenterol* 1983; 12:475-494
- 199) Sherlock S: Primary biliary cirrhosis: Critical evaluation and treatment policies. *Scand J Gastroenterol (suppl)* 1982; 77:63-74
- 200) Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Kiraly R, Kovacs JB, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by celiac autoantibodies. *Gut* 2004;53:641-648.
- 201) F. G. Demirçeken. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler. *Güncel gastroenteroloji*, Mart 2011; 15/1: 58-72