



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF.DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ÇÖLYAK HASTALIĞI OLAN BİREYLERİN
PANKREATİK STEATOZ AÇISINDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Tarhan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF.DR. CEMİL TAŞCIOğLU ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

ÇÖLYAK HASTALIğI OLAN BİREYLERİN
PANKREATİK STEATOZ AÇISINDAN
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Tarhan

TEZ DANIŐMANI
Doç. Dr. Yasemin Gökden

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

4 yıllık ihtisas eğitimim boyunca, çalışkanlığı ile her zaman bana ilham kaynağı olmuş, hekimliğin hem klinik hem akademik yönünü sevdiren, hiçbir zaman sorularımı cevapsız bırakmayan, değerli hocam **Doç.Dr.Yasemin Gökden'e**,

2 yıl boyunca vizitlerine katıldığım, uzmanlık ihtisasımın temellerini atmamda büyük emeği olan, bilgisi ve deneyimlerini her zaman bizlerle fedakârca paylaşan saygıdeğer hocam **Doç.Dr.Meral Gülay Koçak'a**,

Emeği geçen ve bizlerin yanında olan değerli hocalarım, **Prof.Dr.Mine Adaş, Prof.Dr.Mehmet Küçük, Doç.Dr.Yücel Arman, Doç.Dr.Orkide Kutlu ve Doç.Dr.Özgür Altun'a**,

Birlikte çalıştığımız değerli uzman doktor ağabey ve ablalarım, hemşire ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma,

Asistanlığa başladığım dönemde ekip olarak birlikte çalıştığımız ve çok şey öğrendiğim arkadaşlarım **Şule Çelik, Önder Şabahat, Aynura Aliyeva, Enes Cömert, M. Emin Oktay ve Gulana Muradova'ya**,

Bu süreçte bana destek olan, **Selin Sağlam, Melis Kayılı Sevimli, F.Zülal Özek** ve adını yazamadığım diğer tüm arkadaşlarıma,

Tez sürecinde uyum içinde birlikte çalıştığımız, değerli meslektaşlarım **Uz.Dr.Suzan Önel ve Dr.Sinem Aydemir'e**,

Hayatımın en önemli parçalarını oluşturan canım aileme ve benim için dosttan öte kardeş gibi olan, zor zamanlarımda gece gündüz yanımda olan **Alper Koyuncuoğlu'na** çok teşekkür ederim.

Dr.Ahmet TARHAN

Ocak 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çölyak hastalığının patogenezi	3
2.2. Çölyak hastalığının epidemiyolojisi	5
2.3. Çölyak hastalarında klinik bulgular	6
2.4. Çölyak hastalığında tanı	7
2.5. Çölyak hastalığında tedavi	9
2.6. Çölyak hastalığı ve karaciğer üzerine etkileri	9
2.6.1. Çölyak hastalığı ile ilişkili hepatik patolojiler	10
2.6.1.1. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), non-alkolik steatohepatit (NASH) ve çölyak hastalığı ilişkisi	10
2.6.1.2. Diğer hepatik patolojiler	12
2.6.2. Tanı ve klinik değerlendirme	12
2.7. Çölyak hastalığının pankreas üzerine etkileri	13
2.7.1. Çölyak hastalığı ve pankreatit riski	13
2.7.2. Çölyak hastalığı ve Pankreatik ekzokrin yetmezlik (PEY)	14
2.7.3. Kistik fibrozis ve çölyak hastalığı	16
2.7.4. Otoimmün pankreatit (OİP) ve çölyak hastalığı	17
2.8. Pankreatik steatoz (yağlanma), tanımı ve etyolojisi	17

2.8.1.1.	Pankreatik steatozun tanısı.....	19
2.8.1.2.	Ultrasonografik değerlendirme ile pankreatik steatoz tanısı	19
2.8.1.3.	Pankreatik steatoz tanısında diğer görüntüleme ve tanı yöntemleri.....	19
2.8.1.4.	Pankreatik steatozun patolojik sınıflaması.....	20
2.8.1.5.	Pankreatik steatozun klinik önemi	20
2.8.1.6.	Pankreatik steatozda ayırıcı tanı.....	22
2.8.1.7.	Pankreatik steatozun tedavisi.....	22
2.8.1.8.	Pankreatik steatoz ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı.....	22
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1.	Çalışma gruplarının oluşturulması	23
3.2.	Gruplara ait demografik verilerin eldesi	23
3.3.	Gruplara ait laboratuvar verilerinin elde edilmesi	23
3.4.	Çölyak grubuna ait verilerin eldesi	25
3.5.	Ultrasonografik değerlendirme yöntemi	25
3.6.	İstatistiksel analiz yöntemi.....	27
4.	BULGULAR.....	28
4.1.	Gruplara ait demografik veriler.....	28
4.2.	Gruplara ait hematolojik ve biyokimyasal veriler.....	30
4.3.	Çölyak grubuna ait genel veriler.....	32
4.4.	Çölyak grubuna ait biyokimyasal veriler	34
4.5.	Grupların hepatosteatoz ve pankreatik steatoz açısından karşılaştırılması ...	36
5.	TARTIŞMA	44
6.	SONUÇLAR	49
7.	KAYNAKLAR	50
ÖZGEÇMİŞ		Error! Bookmark not defined.
EKLER		Error! Bookmark not defined.

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU.....**Error! Bookmark not defined.**

EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU.....**Error! Bookmark not defined.**



KISALTMALAR

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinsel immün yetmezlik sendromu)
AK�	Açlık kan �ekeri
ALP	Alkalen fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
Anti-TPO	Anti-Tiroid Peroksidaz
APC	Antigen presenting cells (Antijen Sunucu H�creler)
AST	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
CCK	Kolesistokinin/Pankreozimin
�H	��lyak Hastalığı
EMA	Endomisyal antikor
EUS	Endoskopik ultrasonografi
GGT	Gama glutamil transferaz
HBV	Hepatit B vir�s
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCT	Hematocrit
HCV	Hepatit C vir�s
HDL-K	HDL-Kolesterol
HGB	Hemoglobin
HLA	Human Leucocyte Antigen

HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
HS	Hepatosteatoz/Hepatik steatoz
IgA	Immunoglobulin A
IgG	Immunoglobulin G
IgG4	Immunoglobulin G4
İPH	İdiyopatik portal hipertansiyon
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL-K	LDL-Kolesterol
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NASH	Non-alkolik steatohepatit
NAYKH	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NAYPH (NAFPD)	Non-alkolik yağlı pankreas hastalığı (Non-alcoholic fatty pancreas disease)
NCEP/ATP III	National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OİH	Otoimmün hepatit
OİK	Otoimmün kolanjit
OİP	Otoimmün pankreatit
PBS	Primer Biliyer Siroz
PERT	Pankreatik enzim replasman terapisi
PEY	Pankreatik ekzokrin yetmezlik

PLT	Platelet
PS	Pankreatik steatoz
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
SIBO	Small intestinal bacterial overgrowth
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TTG	Tissue Transglutaminase (Doku Transglutaminaz)
USG	Ultrasonografi
VKI	Vücut kitle indeksi
WBC	White blood cell
WHO	World Health Organisation

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Çölyak hastalığı ile ilişkili hepatik patolojiler.....	10
Tablo 2: Metabolik sendrom kriterleri	24
Tablo 3: Pankreatik steatozun sonografik evrelemesi	26
Tablo 4: Hepatik steatozun sonografik evrelemesi	26
Tablo 5: Gruplara ait demografik veriler	29
Tablo 6: Gruplara ait biyokimyasal ve hematolojik veriler	31
Tablo 7: Çölyak grubuna ait genel veriler.....	33
Tablo 8: Çölyak grubuna ait biyokimyasal veriler.....	34
Tablo 9: Çölyak grubunun TTG-IgA pozitif veya negatifliğine göre biyokimyasal veriler ile karşılaştırılması.....	35
Tablo 10: Gruplara ait radyolojik verilerin karşılaştırılması.....	36
Tablo 11: Çölyak hastalarına ait TTG-IgA pozitif veya negatifliğine göre radyolojik veriler ile karşılaştırma.....	37
Tablo 12: Gruplara ait radyolojik verilerin korelasyon analizi.....	38
Tablo 13: TTG-IgA pozitif veya negatifliğine göre çölyak grubunda radyolojik veriler ile korelasyon analizi	38
Tablo 14: Sözel olarak glutensiz diyetle uyumlarına göre çölyak grubunda radyolojik veriler ile karşılaştırma.....	39
Tablo 15: Anti-TPO pozitif veya negatifliğine göre çölyak grubunda radyolojik veriler ile karşılaştırma.....	40
Tablo 16: Gruplara ait verilerin radyolojik parametreler ile birlikte korelasyon analizi	41
Tablo 17: Pankreatik steatoz için ordinal regresyon analizi sonuçları.....	42
Tablo 18: Hepatosteatoz için ordinal regresyon analizi sonuçları	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Çölyak hastalığını tanımlayan terminoloji.....	6
Şekil 2: NICE kılavuzuna göre çölyak hastalığı için test yapılması gereken endikasyonlar	7
Şekil 3: ÇH, NAYKH ve NASH arasındaki patogenetik mekanizma	12
Şekil 4: Pankreatik steatozun etiyolojileri	18



ÖZET

AMAÇ: Çölyak hastalığı (ÇH) sistemik, kronik bir otoimmün hastalık olup gluten hassasiyetine bağlı enteropati ile tanımlanmaktadır. Çölyak hastalığında birçok organ üzerinde etkiler olduğu bildirilmiştir. Son zamanlarda çölyak varlığının ekzokrin pankreatik yetmezlik, akut pankreatit, kronik pankreatit ve kistik fibrozis gibi pankreatik patolojilere neden olabileceği iddia edilmiştir. Ancak daha önceki hiçbir çalışma çölyak hastalığı ile pankreatik steatoz (PS) arasındaki ilişkiyi incelememiştir. Aynı zamanda hepatosteatoz (HS) ve PS'nin çölyak varlığındaki düzeyleri de birlikte araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı çölyak hastalığı olan bireylerin PS açısından değerlendirilmesi ve eş zamanlı olarak hepatosteatoz ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 60 çölyak ve 60 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 120 birey dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel çevresi, biyokimyasal ve hematolojik parametreleri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da ultrasonografi (USG) yardımıyla HS ve PS incelenmiş ve karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve bel çevresi açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). PS ve HS sıklığı, çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında değerlendirildiğinde çölyak grubunda daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Çölyak hasta grubu takipte kullanılan doku transglutaminazın pozitif veya negatifliğine göre iki gruba ayrıldığında HS ve PS varlığı ve derecesi bakımından anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca çölyak hastaları glutensiz diyet uyumları bakımından sorgulandığında da bireyler arasında hem HS ve PS varlığı hem de PS derecesi bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çölyak hastalarında HS ve PS arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

SONUÇ: ÇH, PS'nin bir sebebi olabilir. Ek olarak HS ile PS arasındaki ilişki de göz önüne alındığında HS saptanan çölyak hastalarında PS'nin de araştırılması gelecekte ÇH'de görülebilecek pankreatik patolojilere ışık tutabilir.

Anahtar kelimeler: çölyak hastalığı, pankreatik steatoz, hepatik steatoz, hepatosteatoz, gluten



EVALUATION OF PANCREATIC STEATOSIS IN PATIENTS WITH COELIAC DISEASE

ABSTRACT

AIM: Coeliac disease which is defined with enteropathy associated with gluten sensitivity is a chronic autoimmune disorder. Recently, coeliac disease has been stated to cause pancreatic involvements including exocrine pancreatic insufficiency, acute, chronic pancreatitis and cystic fibrosis. However, no study has evaluated the coeliac patients in terms of pancreatic steatosis. In addition, the hepatic and pancreatic steatosis have not been monitored in the same clinical settings in coeliac disease. Therefore, the aim of the current study was to evaluate the pancreatic steatosis and the relationship between hepatic steatosis and pancreatic steatosis in patients with coeliac disease.

MATERIAL AND METHODS: Sixty patients with coeliac disease and 60 healthy participants were included in this study. Data regarding age, sex, body mass index, waist circumference were recorded. Biochemical and hematological parameters were collected in all participants. Pancreatic steatosis and hepatic steatosis were diagnosed by ultrasonography and scores were compared in two groups.

RESULTS: No differences were found between age, sex, body mass index, waist circumference between groups ($p>0,05$). Pancreatic and hepatic steatosis were higher and statistically significantly different in the coeliac group compared to healthy participants ($p<0,05$). There were no significant differences between the patients in coeliac group-whose tissue transglutaminase IgA results- which used in the follow-up of patients- are positive or negative -and their gluten-free diet compliance for presence and grading for hepatic steatosis or pancreatic steatosis ($p>0,05$). A positive and significant correlation was also found between pancreatic steatosis and hepatic steatosis in the coeliac group ($p<0,05$).

CONCLUSION: Coeliac disease may be involved in pancreatic steatosis. In addition, it may be significant to evaluate patients with coeliac disease for pancreatic steatosis to lightening pancreatic pathologies for coeliac disease in the future.

Keywords: coeliac disease, pancreatic steatosis, hepatic steatosis, hepatosteatosi,
gluten



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde, glutene karşı immün reaksiyon gelişmesi ile meydana gelen otoimmün bir hastalıktır. Hastalık primer olarak ince bağırsağı etkilemesine rağmen klinik belirtiler intestinal ve ekstraintestinal olmak üzere geniş dağılım gösterir. ÇH, değişken klinik prezentasyonu, geniş yaş aralığında olabilmesi, artmış morbidite ve mortaliteye neden olmasıyla önem taşıyan bir hastalıktır (1).

Çölyak hastalığında pankreasın endokrin ve ekzokrin fonksiyonlarının etkilendiği bilinmektedir ve son yıllarda literatürde hastalığa bağlı pankreas üzerindeki değişiklikler konusunda artmış bir ilgi mevcuttur (2). Çölyak hastalarının akut ve kronik pankreatit, pankreatik ekzokrin yetmezliği, otoimmün pankreatit ve kistik fibrozis gibi hastalıklar açısından risk taşıyabilecekleri bildirilmiştir (2).

Pankreatik steatoz (PS), pankreasta yağ infiltrasyonundan, pankreas iltihabına ve pankreas fibrozisinin gelişmesine kadar değişen bir hastalığı tanımlar (3). Pankreas ve karaciğer dokuları embriyolojik olarak aynı endodermden köken aldığı için her iki organda da ektopik yağ birikimi beklenebilir. Ek olarak, karaciğer yağ birikimi, hepatositlerde hücre içi lipid birikimi yoluyla gelişirken, pankreas dokusunda yağ birikimi, interlobüler bölgedeki hem asiner hem de adacık hücrelerinde hücreler arası adiposit infiltrasyonu ile oluşur. Literatürde, pankreas dokusunun yağ infiltrasyonuna karaciğer dokusundan daha duyarlı olduğu da gösterilmektedir (4-6).

Çölyak hastalığının karaciğer üzerine etkileri birçok çalışma ile gösterilmiş ve çölyak hastalığının hepatik enzim yüksekliği sebeplerinin %6-9'unu oluşturduğu bildirilmiştir (7-9). ÇH'nin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) (10) ve otoimmün karaciğer hastalığı (11-13) gibi birçok hepatik patoloji ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. HS düşünülen ve/veya hepatik enzim yüksekliği olan hastalarda, mutlaka çölyak serolojisinin de bakılması önerilmiştir (14). Ayrıca metabolik risk faktörleri olmamasına rağmen NAYKH olan hastaların ÇH açısından da değerlendirilmesi tavsiye edilmiştir (14).

Literatürde PS ve HS arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır. PS'nin NAYKH olan hastalarda daha yaygın olduğu belirtilmiştir

(15,16). Yağlı pankreas; diyabet, obez olmayan bireylerde karotid aterosklero­zu, ekzokrin pankreatik yetmezlik, subklinik kronik pankreatit, cerrahi sonrası pankreatik fistül ve pankreas karsinomu gelişimi riskinde artış ile ilişkilidir (3). Bu yüzden PS'ye neden olabilecek predispozan faktörlere yönelik (örneğin metabolik sendromun her bir komponenti) erken tanı ve müdahale yaşam kalitesini artırabilir ve komplikasyonları önleyebilir (4,17,18).

Sonuç olarak HS ile PS arasındaki ilişki de göz önüne alındığında ÇH'nin aynı zamanda PS için de risk oluşturabileceği varsayımı yapılabilir. Bu çalışmada ÇH'nin PS için de riski faktörü olup olmadığı, bunu etkileyen hastalıkla ilişkili parametreler ve HS ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çölyak hastalığının patogenezi

Çölyak hastalığı gelişiminde ana çevresel faktör gluten olup, gluten; buğday, arpa, çavdar ve yulaf gibi tahıl tanelerinde bulunan, prolamin olarak bilinen bitkisel depolama proteinlerine karşılık gelen bir terimdir. Gluten, glutaminler ve prolinler açısından zengin olması nedeniyle gastrik, pankreatik ve fırçamsı kenar peptidazları tarafından tam olarak sindirilemediği için 33 aminoasite kadar uzunlukta olabilen geniş peptidler geride bırakır (19). Bu peptidler ince bağırsağın lamina propriasına transselüler veya paraselüler yolları kullanarak girer ve etkilenmiş bireylerde gliadin moleküllerinin, ÇH'de gliadinin predominant otoantijen olan doku transglutaminaz (TTG:tissue transglutaminase) enzimi tarafından deamidasyonuna bağlı adaptif bir bağışıklık reaksiyonu gelişir. Deamidasyon gliadinin, antijen sunucu hücreler (APC) üzerindeki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerine bağlanmasını hızlandırarak immünojenitesini artırır. Gliadin peptidleri daha sonra gliadin duyarlı CD4+ T hücrelerine sunulur. Bu süreç esnasında, TTG, gliadin ve aktine karşı olan antikorlar nedeni belli olmayan mekanizmalar ile oluşur. Bu antikorlar ÇH'nin Dermatitis Herpetiformis ve Gluten Ataksisi gibi ekstra-intestinal belirtilerine katkıda bulunabilir (20,21). Bu adaptif immün reaksiyona epitelyal kompartmanda doğuştan gelen, patolojik olarak intraepitelyal lenfositöz ile gösterilen bir immün yanıt eşlik etmektedir (22).

Çölyak hastalığı gelişiminde genetik faktörler de rol oynamaktadır (23,24). Hastaların neredeyse %100'ü HLA-sınıf II genleri olan HLA-DQA1 ve HLA-DQB1'in spesifik varyantlarına sahiptirler ve çölyak-ilişkili heterodimer proteinleri olan ve antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde bulunan DQ2 ve DQ8'in iki zincirini (α ve β) kodlar. Çölyak hastalarının %90'dan fazlası DQ2 pozitif iken, diğerlerinin çoğu da DQ8 pozitifdir. Çölyak hastaları arasında DQ2 ve DQ8'in prevalansında coğrafi değişkenlik bildirilmiştir (25). Neredeyse tüm çölyak hastalarının HLA-DQ2, HLA-DQ8 veya yarı HLA-DQ2 ihtiva etmelerine rağmen, Amerika kıtası, Avrupa ve Güneydoğu Asya popülasyonunun %40'ının da bu allelleri taşıması, bu genlerin çölyak hastalığı gelişmesi için gerekli ama yeterli olmadığını göstermektedir. Bu, genetik riskin sadece yaklaşık %40'ına katkı yapmaktadır. Genom çapında

ilişkilendirme çalışmaları, çölyak hastalığı gelişimi için artmış riskle ilişkili 39 adet HLA dışı bölge göstermiştir. MHC bölgesi (major histocompatibility complex) içi veya dışındaki ÇH için artmış risk ile ilişkili diğer genetik risk faktörlerinin gösterilmesi, patojenik mekanizmalar ile ilgili bilgi vererek olası patojenik yolların tanımlanmasına olanak sağlamaktadır (26,27).

Çevresel faktörlerin de hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ön koşul olarak HLA genleri ve gluten alımı yaygın olsa da ÇH'nin popülasyonun yaklaşık sadece %1'inde ortaya çıkması, gluten dışındaki diğer çevresel faktörlerin de muhtemelen önemli olduğunu göstermektedir. Emzirme ve infant besleme uygulamalarının çevresel faktörlerden biri olduğu iddia edilmiş olup (28), bir kısım çalışmalar da emzirmenin çölyak hastalığı riski üzerinde bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir (29).

Doğum mevsimi (30,31) ve elektif sezaryen doğumun (32,33), doğum ile ilgili çalışmalar her ne kadar çelişkili sonuçlar gösterse de hastalığın gelişimi için risk faktörü olabileceği iddia edilmiştir. İlave olarak gastrointestinal enfeksiyonlar (çocuklarda rotavirüs enfeksiyonu ve erişkinlerde campylobacter enfeksiyonları) (34,35), antibiyotik (36) ve proton pompa inhibitörü kullanımı (37), intrauterin dönemde maternal demir replasmanına maruz kalınması (38) da artmış ÇH riski ile ilişkilendirilmiştir.

Mikrobiyotanın da çölyak gelişiminde rol oynayabileceği iddia edilmiştir. HLA-DQ8 eksprese eden farelerde yapılan bir çalışmada, intestinal mikrobiyotanın gluten ile tetiklenen immünopatolojiyi spesifik mikrobiyal ortama bağlı olarak artırabildiği veya azaltabildiği gösterilmiştir (39). Kesitsel çalışmalar, ÇH olan bireylerde intestinal mikrobiyotalarında glutensiz diyet uygulanması sonrasında bile tamamen normalleşmeyen değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Bifidobacterium bifidum'un fekal konsantrasyonu tedavi edilmemiş çölyak hastalarında, sağlıklı yetişkinlere göre anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunurken (40), ÇH olan çocuklarda da kontrol grubuna göre duodenal gram negatif ve potansiyel pro-inflamatuar bakterilerin tanı anında daha yüksek insidanda bulunabildiği gösterilmiştir (41).

2.2. Çölyak hastalığının epidemiyolojisi

Çölyak hastalığının popülasyonun yaklaşık %1'ini etkilediği bildirilmiştir (42,43). Bilinen genetik ve çevresel risk faktörleri ile açıklanamayan, prevelanslarda dünya çapında farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin, Avrupa'da Almanya, diğer ülkelere göre daha düşük prevelansa sahipken, İsveç ve Finlandiya ise en yüksek prevelansa sahiptir (44). Amerika'da Afroamerikanlarda prevelans, beyaz popülasyona göre daha düşük iken (45), Brezilya'da da benzer şekilde Afrika kökenli Brezilyalılarda daha düşük saptanmıştır (46). Hastalığın Hindistan'da, özellikle kuzey bölgesinde artan prevelansı mevcuttur. Bu bölgede, Hindistan'ın diğer bölgeleri ile uyumlu HLA haplotipleri açısından benzer prevelans mevcut olmasına rağmen, daha yüksek buğday tüketimi mevcuttur (47). Amerika'da yapılan yaklaşık 500000 duodenal biyopsi örneği alınan, 2016 yılından bir çalışmada (48), diğer Amerikalılara göre köken olarak Kuzey Hindistan'ın Pencap bölgesinden olan insanlarda en yüksek prevelansta (%3.08 e %1.80) villöz atrofi saptanmıştır.

Global olarak, çölyak hastalığı prevelansı artmaktadır. Amerika'da ve Finlandiya'da yüksek oranda bir artış olduğu saptanmıştır (49). Ülkemizde çölyak hastalığı %0.3 ile %1 arasında değişmekle birlikte 250.000 ile 750.000 arasında çölyak hastası olduğu tahmin edilmekte, fakat hastaların sadece %10'unun tanı aldığı bildirilmiştir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre 2021 yıl sonu itibarıyla tanı konulan çölyak hastası sayısı 138230 olarak saptanmıştır (50).

2.3. Çölyak hastalarında klinik bulgular

Geçtiğimiz 10 yılda, ÇH'nin klinik evrelerinin terminolojisi üzerinde konsensus yayınlanmıştır (Şekil 1) (51).



Şekil 1: Çölyak hastalığını tanımlayan terminoloji (51)

Çölyak hastalığının yaygın klinik yansıması geleneksel ve klasik olarak, çocuklukta klasik malabsorbsiyon semptomlarından, yetişkinlikte veya çocuklukta olabilen non-klasik semptomlara doğru değişiklik göstermiştir. Kronik diyare, kilo kaybı ve gelişme geriliği gibi klasik semptomlar oldukça nadirdir (52). Demir eksikliği, şişkinlik, kabızlık, kronik yorgunluk, baş ağrısı, karın ağrısı ve osteoporoz gibi klasik dışı semptomlar ise daha yaygındır. 2010 yılında yapılan bir çalışma (53), tanı almamış çölyak hastalığı olan bireylerde tanı ve tedavi almış çölyak hastalarına göre önemli ölçüde yaşam kalitesinin bozulmuş olduğunu göstermiştir.

2015'te İngiltere'de Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE/National Institute for Health and Care Excellence) ÇH için test edilmesi gereken semptomlar veya risk faktörlerini içeren bir liste yayınlamıştır (Şekil 2) (52).

Çölyak testi önerilen durumlar	Çölyak testi düşünülmesi gereken durumlar
Persiste eden, açıklanamayan abdominal veya gastrointestinal semptomlar	Metabolik kemik hastalığı (azalmış kemik mineral dansitesi veya osteomalazi)
Büyüme geriliği	Açıklanamayan nörolojik semptomlar (özellikle periferik nöropati veya ataksi)
Uzun süren yorgunluk	Açıklanamayan subfertilite veya tekrarlayan düşük öyküsü
Beklenmeyen kilo kaybı	Bilinmeyen sebebe bağlı, persiste eden karaciğer enzim yüksekliği
Ciddi veya persiste eden oral ülserle	Dental enamel defektleri
Açıklanamayan Demir, B12 veya Folat eksikliği	Down sendromu
Tip 1 Diyabet	Turner sendromu
Otoimmün tiroid hastalığı	
İrritabl bağırsak sendromu	
Çölyak hastalarının 1.derece akrabaları	

Şekil 2: NICE kılavuzuna göre çölyak hastalığı için test yapılması gereken endikasyonlar (52)

2.4. Çölyak hastalığında tanı

Yetişkinlerde ÇH tanısı için seroloji testi ve duodenal biyopsi örneklemesinin bir kombinasyonu gerekmektedir. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (54), İngiliz Gastroenteroloji Derneği (55) ve NICE kılavuzları (52) yüksek riskli yetişkinlerin çölyak açısından serolojik olarak test edilmesini önermektedir. İlk basamak tarama testi olarak TTG-IgA antikorlarının yüksek sensitivitesi, negatif prediktif değeri ve Endomisyal antikorlara (EMA) göre daha ucuz olması nedeniyle tercih edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Ancak, TTG-IgA testi zayıf pozitif ise (laboratuvar normal eşğine göre), yüksek spesifitesi (%95) olan EMA düzeyi de bakılmalıdır (55,56). IgA eksikliği olan hastalar, TTG-IgA veya EMA-IgA antikorları üretemeyecekleri için, yanlış negatif sonuç verebilmektedirler. Bu nedenle, seroloji ile kombine olarak total-IgA ölçümleri de yapılmalıdır. Dolayısıyla, IgA eksikliği olan hastalarda, TTG-IgG, EMA-IgG ve IgG-deamide gliadin peptidleri bakılması önerilmektedir.

Hastalara testlerden önce gluten içeren diyet yemelerini tavsiye etmek, serolojik ve histolojik sonuçların etkilenmemesi için önemlidir. Tanı için gereken, minimum gluten alımının, geleneksel olarak 6 hafta boyunca günde 10 gram (4 dilim ekmeğe denk gelmekte) olması söylense de, daha yeni veriler (57,58), çölyak hastalarında daha kısa ve düşük dozlarda (2 hafta boyunca günde 3 gramdan fazla veya 18 gün boyunca

günde 10 gram gluten) gluten yüklemesinin serolojik ve histolojik açıdan değişiklikleri tetiklemek için yeterli olabileceğini göstermiştir (57). Gluten diyeti esnasında duodenal biyopsi yapıp yapmama kararı, çölyak hastalığının test öncesinde var olma olasılığına bağlıdır. Örneğin olasılık düşük ise, düşük dozda gluten alımını takip eden 28 gün sonunda yapılan serolojik testlerin negatif olması, yüksek güvenilirlik derecesinde çölyak hastalığını dışlamak için yeterlidir. Olasılık yüksek ise, duodenal biyopsi örnekleme, seronegatif çölyak hastalığı olma ihtimali nedeniyle gluten diyetini takiben en az 14 gün sonra yapılmalıdır (1).

Tıbbi literatürde TTG-IgA ve EMA'nın mükemmel sensitiviteleri olmasına rağmen, gerçek dünya sağlık sistemlerinde bu testler uygulandığında sıklıkla sensitiviteleri düşmekte ve prospektif çalışmalarda, genel popülasyonda daha düşük çölyak hastalığı prevalansı görülmektedir. Dolayısıyla, doğrulayıcı bir duodenal biyopsi örnekleme, ömür boyu glutensiz diyetle tabi tutulmadan önce hastaların doğru şekilde çölyak hastalığı tanısı almalarını sağlar. Ek olarak, bu doğrulayıcı biyopsi, hastaların glutensiz diyetle yanıt vermediği vakalarda tanısal herhangi bir belirsizliği önler ve glutensiz diyetle histolojik yanıt için temel bir basamak sağlar. Özellikle glutensiz diyetle bir klinik yanıt tek başına çölyak hastalığı tanısı koydurmaz. Bu klinik yanıt, aynı zamanda çölyak hastalığı olmaksızın glutensiz diyetle semptomlarda iyileşme ile karakterize olan, negatif seroloji ve villöz atrofinin olmadığı non-çölyak gluten hassasiyetinde de görülebilir (59). Negatif serolojik bulgular, seronegatif ÇH olasılığı nedeniyle çölyak hastalığını %100 doğrulukla dışlamaz.

Çölyak hastalığının tanısında diğer tanı metotları da literatürde tanımlanmıştır. Tüm şüpheli çölyak hastaları için rutin bir test olarak gerekmemesine rağmen HLA genotipleme, hali hazırda glutensiz diyet uygulayan ve gluten alımı konusunda isteksiz olan veya tolere edemeyen, gastroskopiye reddeden şüpheli vaka tanılarında değerli olabilir (60). HLA testi, hastaların aile bireylerini test ederken de kullanışlı olabilir. Çünkü HLA-DQ2 ve DQ8'in yokluğu, negatif prediktif değerinin %99'dan fazla olması nedeniyle hemen her zaman ÇH'yi dışlamaktadır. Ancak, allelik komponentler nadir görülen bir durum olan, yarı-DQ2 pozitif sonucu olan hastalarda da çölyak hastalığı gelişebileceği için not edilmelidir. Gastroskopi yaptırmak istemeyen veya yaptıramayacak olan hastalarda, video kapsül endoskopi de çölyak

hastalığı için ayırt edici olan mukozal değişiklikleri tanıyabileceği için faydalı bilgiler sağlayabilir (61,62).

2.5. Çölyak hastalığında tedavi

Çölyak hastalığının tedavisinde ana dayanak halen glutensiz diyetle uyum olarak görülmektedir. Semptomlarda düzelme tipik olarak günler veya haftalar sonra ortaya çıkar ve serolojik markerların ve duodenal villöz atrofinin düzelmesinden önce görülür (63). Yeni tanı almış çölyak hastaları, uzman bir diyetisyene refere edilmelidir. Çünkü diyet bilgisi sadece gluten içeren besinleri bilmek değil, aynı zamanda glutensiz ve sağlıklı, yeterli lif ve besin sağlayan gıdaları da bilmeyi gerektirir. Teşhis üzerine, bu hastalar mikronutrient eksiklikleri (demir, B12, folik asit, vitamin D) yönünden taranmalıdır (54). Çölyak hastalığının toplumdan kazanılmış pnömöni insidansında artış ile ilişkisi nedeniyle pnömokok aşısı düşünülmelidir (64). Çölyak hastalarında artmış osteoporoz ve fraktür riski nedeniyle 55 yaşın üstü veya osteoporoz için ek risk faktörleri olan hastalarda, 1 yıllık glutensiz diyet sonrası, kemik mineral dansitesi ölçümü önerilmiştir (55). İlk tanı dönemi sonrasında, hastaların düzenli olarak glutensiz diyetle uyumları, semptomları, serolojileri (genellikle diyetle başlangıçtan sonra 1 yıl içinde normale gelir) ve diyetisyen takibini içeren bir kombinasyon ile izlemleri yapılmalıdır (54).

2.6. Çölyak hastalığı ve karaciğer üzerine etkileri

Çölyak hastalığının hepatik enzim yüksekliği sebeplerinin %6-9'unu oluşturduğu bildirilmiş ve karaciğer enzimlerinin yükselme oranının, çölyak hastalarında %40'lara kadar çıkabileceği rapor edilmiştir (7-9). Bu hastalarda tek bulgu bazen hepatik enzim elevasyonu olabileceği gibi birçok hepatik patoloji ile ÇH ilişkisi de literatürde gösterilmiştir. 1977 yılında, Hagander ve arkadaşları (65) tarafından yapılan çalışma ile ilk kez Çölyak hastalığı ile karaciğer bağlantısı gösterilmiş ve son 40 yılda yapılan pek çok araştırmada da buna dair kanıtlar sunulmuştur.

Çölyak bağlantılı hepatik patolojiler otoimmün karaciğer hastalıkları ve çölyak hepatiti (kriptojenik hipertransaminazemi) olmak üzere 2 ana grupta sınıflanmıştır (11,14). Tablo 1'de ÇH ile ilişkili hepatik patolojiler başlıklar halinde verilmiştir (11,14).

Tablo 1: Çölyak hastalığı ile ilişkili hepatik patolojiler (11,14)

*Glutensiz diyetle iyileşme gösteren, parankimal hasar ilişkili hipertransaminazemi (çölyak hepatiti)
* <u>Otoimmün karaciğer hastalıkları:</u> • Otoimmün hepatit (OİH) tip 1 ve tip 2 • Primer Biliyer Siroz (PBS) • Primer Sklerozan Kolanjit (PSK) • Otoimmün kolanjit (OİK)
<u>Diğer ilişkili karaciğer hastalıkları ise:</u> ➤ NAYKH ve NASH ➤ Kriptojenik karaciğer sirozu ➤ Hemokromatozis ➤ HCC (hepatoselüler karsinom) ➤ Akut hepatik yetmezlik ➤ Kronik HCV ve antiviral tedavi

HCV: Hepatit C virüs, NAYKH: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, NASH: Non-alkolik steatohepatit

2.6.1. Çölyak hastalığı ile ilişkili hepatik patolojiler

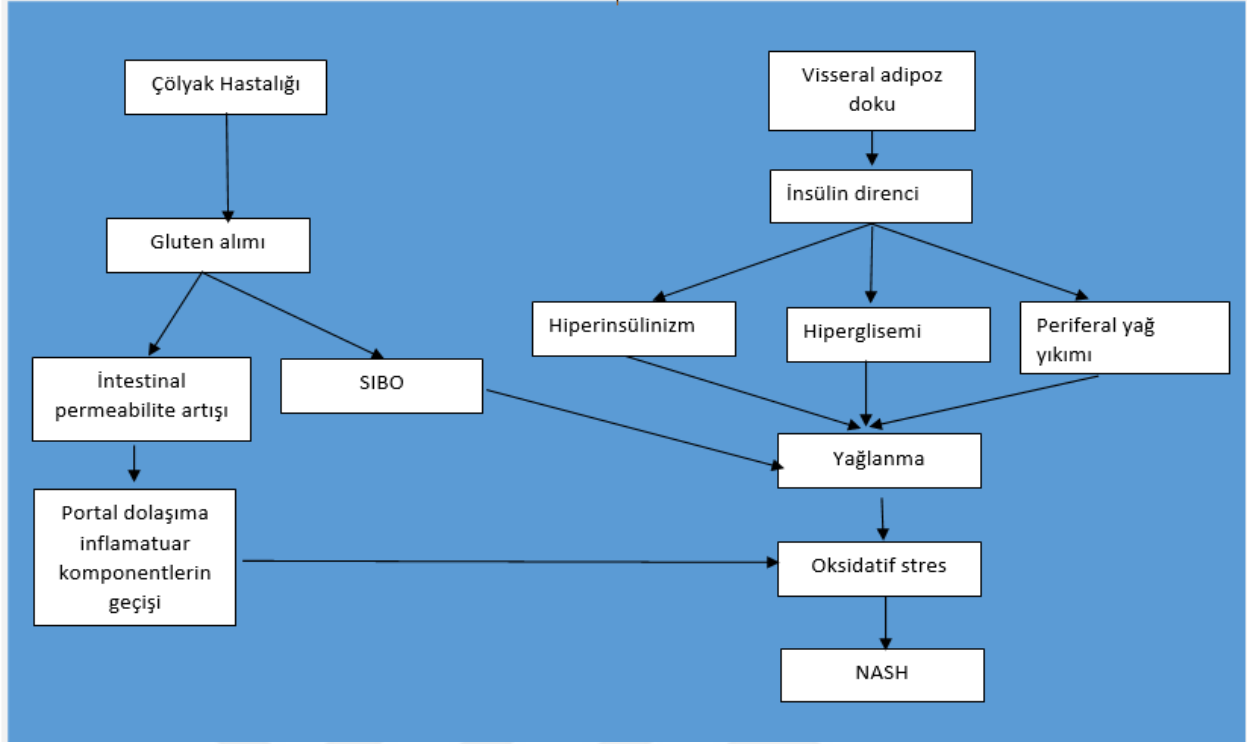
2.6.1.1. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), non-alkolik steatohepatit (NASH) ve çölyak hastalığı ilişkisi

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, %25 görülme sıklığı ile son zamanlarda önemli bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır ve hafif hepatik steatozdan, inflamatuvar aktif hasar (non-alkolik steatohepatit/NASH), siroz hatta HCC (hepatoselüler karsinom) dahil geniş bir spektrum gösterebilmektedir (66).

Çölyak hastalığı olan bireylerde hepatik steatozun, hepatik steatozu olanlarda da çölyak hastalığının daha sık olduğu kaydedilmiştir (10,67). Reilly ve arkadaşlarının (10) yaptığı bir çalışmada, çölyak hastalarındaki karaciğer yağlanması normal popülasyona göre ilk yıl, hatta tanı sonrası 15 yıl boyunca dahi yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Yine de uzun süreli takip ve kapsamlı çalışmalar, patogenezin ve sonuçların kesin olarak aydınlatılması için gerekmektedir.

Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya hiperkolesterolemi) ve obezitenin genel popülasyonda artış göstermesi, NAYKH

sıklığının artışının en önemli sebebi olarak görülmektedir. NAYKH için birçok mekanizma öne sürülmekle birlikte, two-hits (iki vuruş) hipotezi ön plana çıkmaktadır (68). İlk vuruş olarak ifade edilen, insülin direnci ve dolayısıyla hiperinsülinizm, hiperglisemi ve periferel lipolize bağılı steatozdur. İkinci vuruş ise sitokin üretimi ve lipid peroksidasyonunda artış ile inflamasyon ve nekroza yol açan oksidatif stres olarak ifade edilir (69). Fizyolojik olarak, normalde intestinal mikrofloranın gram-negatif bakterilerinden kaynaklanan endotoksinlerin (lipopolisakkarit yapıda), çok azı intestinal mukozayı geçerek portal sisteme giriş yapar ve karaciğerden klirensi sağlanır (70). Daha önce izah edilen intestinal permeabilite artışı ile portal sirkülasyona katılan lipopolisakkaritler ve peptidoglikan seviyeleri artar. Bunlar da ikinci vuruşa katkı sağlayarak karaciğer steatozunun, steatohepatite transforme olmasına yol açarlar. İntestinal permeabilite artışı, SIBO (small intestinal bacterial overgrowth/ince bağırsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma) ile birlikte olduğunda bakteriyel translokasyon ve portal endotoksemi meydana gelir. İntestinal geçirgenlik artışına katkı sağlayan diğer faktörlerin de (alkol kullanımı, diyet tarzı, nitrik oksit üretimi gibi) bu duruma etkisini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Sonuç olarak, HS düşünülen ve/veya hepatik enzim yüksekliği olan hastalarda, mutlaka çölyak serolojisinin de bakılması önerilmektedir. Ayrıca metabolik risk faktörleri olmayan ancak NAYKH olan hastalarda olası çölyak değerlendirmesi de düşünülmelidir (14). Şekil 3’de görsel ile patofizyoloji gösterilmiştir (14).



NASH: Non-alkolik steatohepatit

Şekil 3: ÇH, NAYKH ve NASH arasındaki patogenetik mekanizma (14)

2.6.1.2. Diğer hepatik patolojiler

Çölyak hastalığı ile otoimmün karaciğer hastalıkları (OİH tip 1, tip 2, PBS, PSK, OİK), idiyopatik hipertransaminazemi (çölyak hepatiti), kriptojenik karaciğer sirozu (11,14), hepatik maligniteler (14), hepatik venöz obstrüksiyon (71), hemokromatozis (72,73), non-sirotik portal hipertansiyon (74), son dönem karaciğer hastalığı (75,76), viral hepatitler (77,78) ve ayrıca vaka serileri olarak mezenterik vasküler iskemi, vaskülit vs. gibi birçok patoloji de bildirilmiştir (14).

2.6.2. Tanı ve klinik değerlendirme

Çölyak tanısı olan hastalarda mutlaka hepatik enzimlerin de bakılması tavsiye edilmektedir (11). Karaciğer enzim yüksekliği olan bireylerde ise çölyak hastalığı da ön tanıda düşünülmeli ancak bazı faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır (14). Bunlardan en önemlisi, kronik karaciğer hastalığı olanlarda çölyak serolojisinin etkinliğinin azalabilmesidir. Örneğin, anti-gliadin antikorları birçok kronik hepatik hastalıkta yüksek saptanabildiği (örneğin alkolik karaciğer sirozunda %20, PBS’de %16, PSK’da %24, HCV’de %11, kronik hepatitte %19 oranında pozitif saptanmakta)

için tanıdaki önemini yitirmiştir (14). Buradaki mekanizmanın çölyak hastalığından ziyade intestinal permeabilite artışına bağlı gluten de dahil olmak üzere yiyecek antijenlerine karşı oluşan antikor yanıtı olduğu iddia edilmektedir (79). TTG açısından bakıldığında ise, ileri evre karaciğer hastalarında yanlış pozitiflikler görülebileceği, sirotik hastalarda seroloji yorumlanırken dikkat edilmesi gerektiği ifade edilmektedir (80). Kronik hepatik hastalarda en güvenilir serolojik tetkik ise anti-endomisyum antikorlardır. Bu hastalarda önerilen, TTG ve anti-EMA pozitifliği yanında endoskopik biyopsi ile tanının konfirme edilmesidir. Anti-filamentöz aktin antikoru olarak bilinen ve erişkin aktif çölyak hastalarının %60'a yakınında pozitif saptanabilen markerın da ek fayda sağlayabileceği ileri sürülmektedir (81).

Sonuç olarak, genel popülasyonun %1'ini etkileyen bir patoloji olan çölyak hastalığında, %40'ları bulan oranıyla transaminazların anormalliği, sık görülen ekstraintestinal manifestasyonlardandır. Hafif transaminaz yüksekliğinde akla gelen ilk patolojilerden olan çölyak hepatiti, glutensiz diyet ile genellikle regrese olmaktadır. Castillo ve arkadaşlarının yaptığı (9) bir çalışmaya göre glutensiz diyet uygulayan hastaların %80'e yakınının enzim yükseklikleri 1.5 yıl içerisinde gerilemektedir. Bu nedenle, hafif transaminaz yüksekliğinde önce glutensiz diyet ile hastaların takip edilmesi, eğer takipte değerler düzelmez ise daha kapsamlı değerlendirme yapılması önerilmektedir. Çölyak hastalığının, çok faktörlü patogenetik mekanizması nedeniyle birçok karaciğer hastalığı ile ilişkisi ortaya atılsa da bu konuda yine kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (14).

2.7. Çölyak hastalığının pankreas üzerine etkileri

2.7.1. Çölyak hastalığı ve pankreatit riski

Çölyak hastalarının hem akut hem de kronik pankreatit açısından risk altında oldukları literatürde bildirilmiştir (82-84). Bazı çalışmalar çölyak hastalarında kötüleşmiş klinik tablo ve artmış morbidite tanımlarken (82), düşük morbidite ve mortalitenin saptandığı çalışmalar da mevcuttur (85). ÇH'ye bağlı malnütrisyon, papiller stenoz ve immün yanıtın pankreatit riskini artıran mekanizmalardan olduğu iddia edilmiştir (86). Şiddetli malnütrisyon pankreatik sekresyonu etkileyerek pankreatik atrofiye neden olabilmektedir (87). Çölyak hastalarında duodenal mukozanın kronik inflamasyonunun, papiller alanı kapsayarak papiller stenoza ve

sonuç olarak pankreas hastalığına neden olabileceği bildirilmiştir (82). Sonuç olarak Otoimmün pankreatit (OİP) ya da diğer otoimmün durumların (ÇH ile ilişkili Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta adacık hücre spesifik otoantikorlar) ÇH ve pankreatit arasındaki ilişkiye katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (88,89).

Endoskopik ultrasonografi (EUS) incelemesi yapılan çölyak hastalarında kronik pankreatite ait özelliklerin sıklıkla saptandığı literatürde rapor edilirken (90), bazı araştırmalarda ise hastaların pankreatik parankiminde önemli yapısal değişiklikler saptanmamıştır. Rana ve arkadaşları (91) tarafından EUS ve elastografi kullanılarak yapılan çalışmada pankreatik ekzokrin yetmezliğin (PEY), glutensiz diyet sonrasında geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde patognomonik pankreatik kalsifikasyonların çölyak hastalarında nadir olarak saptandığı bildirilmiştir (92-96). Fakat biyopsiler ile yapılan bir çalışmada kronik pankreatit tanısı olan hastaların %7.4'ünde ÇH saptanmış olup, bu hasta grubunda tarama testleri önerilmiştir (97). Çölyak hastalarında pankreatik hastalıklar tarandığı zaman asemptomatik hiperenzimemi, makrolipazemi veya makroamilazemi varlığı literatürde gösterilmiştir (98-103). Aynı literatüre göre glutensiz diyet uygulandığında makroamilazemi, makrolipazemi veya artmış pankreatik enzim düzeylerinin azalabildiği, hatta tamamen düzelebildiği gösterilmiştir. Bazen ÇH'de pankreatik hiperenzimeminin ortaya çıkması, over diagnoz olarak akut pankreatit tanısının konulmasıyla, ÇH ile ilişkili olarak bildirilen yüksek akut pankreatit riski için yanıltıcı olabileceği bildirilmiştir. Öte yandan idiyopatik rekürren pankreatit ve Oddi sfinkter disfonksiyonunun, kronik papillit mekanizması göz önüne alındığında, çölyak hastalığı için bir test endikasyonu olarak kabul edilebileceği önerisinde bulunulmuştur (104,105). Kronik pankreatitte tedaviye yanıtızlığın, bazı vaka raporlarında önerildiği gibi ÇH açısından test edilmeyi gerektirebileceği iddia edilmiştir (92).

2.7.2. Çölyak hastalığı ve Pankreatik ekzokrin yetmezlik (PEY)

Çölyak hastalığı, PEY'in iyi bilinen ancak daha az bir nedenidir (88,106,107). PEY, tanı koymak için kullanılan testlere bağlı olarak çölyak hastalarında değişken sıklıkta rapor edilmiştir. Direkt pankreatik fonksiyon testlerine (pankreatik enzim veya bikarbonat sekresyon ölçümleri) dayanan ilk çalışmalarda PEY'in klasik çölyak hastalarında yaygın ancak şiddetli olmadığı gösterilmiştir (108). Yeni tanı almış ÇH'de

PEY saptamak için fekal elastaz testi önerilmektedir (109). Pankreatik ekzokrin fonksiyon yetersizliği hem yeni tanı ÇH'de %80'e varan oranda görülebilir hem de tedavi edilmiş çölyak hastalarında glutensiz diyetle yanıtızlığın bir sebebi olarak düşünölebilir (110,111). Glutensiz diyet ile tedavi edilen ve devam eden ishali olan çölyak hastalarını içeren bu son grupta, PEY, vakaların %12-18'inde bildirilmiştir (112, 113). Çölyak hastaları muhtemelen glutensiz diyetle paralel ilerleyen mukozal iyileşmeye katkı sağlayan pankreatik enzim replasman terapisi (PERT) ile iyileşirken, bazı otörler ise semptomlarında iyileşme olan bir kısım hastalarda PERT'in kesilebileceğini belirtmişlerdir (114). Ancak, PEY'i olan ve glutensiz diyetle iyi uyum gösteren ama uygun dozda PERT'e rağmen malabsorbsiyonu devam eden çölyak hastalarında enterik enfeksiyonlar (ör:Giardia), SIBO veya refrakter ÇH ve enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma gibi komplikasyonları da içeren patojenik mekanizmaların araştırılması önerilmektedir (115). Ayrıca tip 1 diyabet ilişkili ÇH'de gastroparezinin PERT'e yetersiz yanıtı neden olabileceği bildirilmiştir. PEY, glutensiz diyetle uyan ve yavaş iyileşen ÇH olan çocuklarda uygun enzim takviyesi ile kilo artışını hızlandırabileceği için kolayca tanınmalıdır (116).

Pankreatik ekzokrin yetmezlik ile bir takım genetik polimorfizmler arasındaki korelasyonlar da çalışılmasına rağmen küçük bir hasta grubunda net olmayan ilişki nedeniyle kesin bir sonuca varılamamıştır (117). Fekal elastaz kullanımı, direkt pankreatik fonksiyon testlerine kıyasla testler arasındaki değışkenlik, numunelerin analitik değeriendirilmesi ve ishale bağlı potansiyel dilüsyon da hesaba katıldığında daha düşük tanısal duyarlılık göstermesi nedeniyle tartışma konusu olmuştur (118-120).

Çölyak hastalığında daha önce belirtilen artmış pankreatit riskine rağmen, bu hastalardaki pankreatik enzim sekresyonundaki değışiklikler, Rana ve arkadaşları (91) tarafından EUS ile değeriendirme sonucunda yapılan çalışmada yapısal parankimal değışiklikler ile korelasyon görölmemesinin belirtilmesi de göz önüne alındığında esas olarak fonksiyonel gibi görünmektedir. MR değeriendirmesi ile yapılan diğer bir çalışmada da PEY'i olan çölyak hastalarında morfolojik değışiklik saptanmamıştır (121). Bu ekzokrin pankreatik yetmezliğin, mukozal hasar ve pankreatik enzim seviyeleri arasındaki ters orantı tarafından, glutensiz diyetle PEY'nin geri dönmesi de dikkate alınırsa desteklendiği görölmektedir. Ancak, çölyak hastalarında da mevcut

olan protein malnutrisyonunun asiner hücre atrofisi ve fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (122).

Çölyak hastalarındaki PEY'in temel mekanizması başta CCK (kolesistokinin/pankrezozimin) ve sekretin olmak üzere pankreatik fonksiyon için güçlü bir uyarıcı temsil eden enterik hormonların mukozal salgılanımının bozulmasıdır. Ekzokrin pankreatik fonksiyon aslında normal iken, atrofik mukozadan azalmış CCK ve sekretin salgınımı, duodenal lümene enzim salgılanmasında azalmaya yol açmaktadır (2). Çölyak hastalığında ortaya çıkan fonksiyonel pankreatik ekzokrin yetmezlik, ekzojen CCK verilmesine bağlı olarak geri dönüşümlüdür (123). Diğer görüşler ise PEY'in entero-hormon salgınımından bağımsız olarak gelişebileceğini ileri sürmektedir (124). Diğer bir teorik mekanizma ise pankreatik enzimler için olan proteinlerin sentezinde kullanılan amino asitlerin eksikliğidir. Bu eksikliklerin giderilmesinin çölyak hastalarında PEY'i hafifletmesi de bu mekanizmayı desteklemektedir (125). Muhtemelen daha az önem arz eden başka bir hipotezin de, ileri malnutrisyonda görülen asiner atrofi, fibrozis gibi pankreatik parankimdeki yapısal değişiklikler olduğu bildirilmiştir (126).

2.7.3. Kistik fibrozis ve çölyak hastalığı

Çölyak hastalığı ile ilişkisi yeterince tanınmayan pankreasla ilişkili diğer bir hastalık da otozomal resesif geçişli, birçok organda epitelyal hücrelerde eksprese olan klor ve bikarbonat kanalını kodlayan KFTR geninde (Kistik fibrozis transmembran kondüktans regülatör) ortaya çıkan mutasyonlarla karakterize kistik fibrozistir (KF) (127). KF'te pankreatik disfonksiyon iyi bilinirken, bu hastalarda otoimmün fenomen gelişiminde predispozan faktör olarak rol oynayan değişmiş immün regülasyon tanımlanmıştır. Imrei ve arkadaşları (128) tarafından yapılan sistematik derleme ve meta-analiz çalışması kistik fibrozis hastalarında biyopsi ile kanıtlanmış, genel popülasyonun 2 katından fazla olan, %1.8-2.3 prevalansta ÇH olduğunu göstermiştir (129). Bu gözleme dayanarak, otörler KF hastalarında rutin ÇH taraması önermektedir. Bu gözlem, yeterli enzim replasman tedavisi almasına rağmen persiste eden gastrointestinal semptomları veya malabsorbsiyonu olan (uygun olmayan boy ve/veya kilo artışı olan pediatrik hastalar da dahil) kistik fibrozisli hastalarda çölyak taraması yapılmasını öneren literatürdeki başka bir çalışma tarafından da desteklenmiştir (130).

2.7.4. Otoimmün pankreatit (OİP) ve çölyak hastalığı

Otoimmün pankreatit, pankreasın tekrarlayan stereoide yanıtı kronik fibroinflamatuvar bir hastalıktır. Her ikisinin de altyapısında immün disregülasyon olması, araştırmacıları aralarında bir bağlantı olup olmadığını araştırmaya itmiştir (2). Bazı izole raporlar OİP ve ÇH arasında potansiyel bir bağlantı olabileceğini gösterse de (131,132), OİP hastalarında çölyak sıklığını araştıran bir başka kohort çalışmada, bu grupta artmış bir çölyak prevalansı (%1.4) olmadığı görülmüş ve bu bağlamda ÇH için serolojik tarama önerilmediği belirtilmiştir (133). Öte yandan, duodenal veya ampuller biyopsiler ile aranan IgG4 (Immunoglobulin G4) pozitif hücrelerin, Cebe ve arkadaşları (134) tarafından yapılan bir çalışmada 18 çölyak hastasının 7'sinde tespit edilmesi ile de OİP tanısında pankreatik biyopsiye bir alternatif olabileceği belirtilmiştir. OİP ve ÇH'deki kısıtlı veriler göz önüne alındığında, bu iki hastalık arasında mantıklı bir ilişki olup olmadığını anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Tip 2 OİP ve ülseratif kolit arasında olduğu bilinen ilişki ve ÇH ile inflamatuvar barsak hastalıkları arasında kurulmuş bağlantı da (135) göz önüne alındığında, bu üç hastalığı ilişkilendirmenin OİP ve ÇH arasındaki ilişki hakkında bazı bilgiler sağlayabileceği varsayılmaktadır.

2.8. Pankreatik steatoz (yağlanma), tanımı ve etyolojisi

Pankreatik steatoz, yetişkinlerde pankreasta en sık görülen benign patolojik durum olup (136), sıklıkla obezite ve ilişkili insülin direnci ile bağlantılıdır (137). Pankreatik yağ birikiminin tüm formları için kullanılan PS, pankreatik yağ infiltrasyonu, pankreatik lipomatoz, yağlı değişiklik, non-alkolik yağlı pankreatik hastalık (NAYPH/NAFPD), lipomatoz psödohipertrofi, yağlı pankreas olarak da ifade edilir (138,139). Literatürde ilk kez PS, 1933 yılında Ogilvie tarafından tanımlanmıştır (139).

Pankreatik steatozun birçok sebebi bulunmaktadır (Şekil 4). NAYKH'ye benzer şekilde, ileri yaş, obezite, metabolik sendrom ve insülin direnci PS için ortak risk faktörleridir. Pankreatik yağ içeriği, daha büyük vücut kitle indeksi ve ileri yaş ile anlamlı derecede ilişkilidir (140). 50 yaşın altındaki kadınlarda prevalans ciddi olarak düşük iken, 50 yaşından sonra ise progresif olarak artış göstermektedir (141). Bazı ilaçlar, örneğin; steroid hormonlar (140), antiretroviral tedavi (142), rosiglitazon (143), gemsitabin kemoterapisi (144) ve oktreotid (145) gibi, pankreatik yağlanmadan

sorumludur. Metabolik sendrom komponentleri olan diyabet varlığı, beden kitle indeksinin ≥ 30 olması, hipertansiyon veya hiperlipidemi varlığından bir veya daha fazlasının olması, PS prevalansında %37 artış ile ilişkilidir (146). Kronik alkol tüketimi, pankreatik kolesteril ester birikimini artırarak PS'yi indükler (147) ve sıklıkla kişi 30 gram/günün üzeri etanol tükettiğinde görülür (148). Birçok enfeksiyon; örneğin edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) (149), Hepatit B (150) ve reovirüs enfeksiyonu (151), yağlı pankreasa neden olabilmektedir. Hemokromatozis (139) ve kwashiorkor gibi malnutrisyon durumu (152) da non-alkolik yağlı pankreas hastalığından (NAYPH/NAFPD) sorumlu olabilmektedir.

Pankreatik yağ birikimi yaşla birlikte artar ve pankreasın %25'ten fazlasında yağ birikimi ciddi generalize ateroskleroz ve tip 2 diyabetes mellitus gelişiminde artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (153).

Metabolik Sebepler	İlaçlar ve Toksinler	Enfeksiyonlar	Diğer Nedenler	Lokal Sebepler
Diyabet	Steroidler	Hepatit B	Hemokromatozis	Kronik pankreatit
Ciddi malnutrisyon	Antiretroviral ajanlar	AIDS	Kistik fibrozis	Hereditör pankreatit
Obezite	Rosiglitazon	Reovirüs	İleri yaş	Pankreatik duktal obstrüksiyon
Dislipidemi	Gemsitabin		Siroz	
İnsülin direnci	Alkol			
Metabolik sendrom	Oktreotid			

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome

Şekil 4: Pankreatik steatozun etiyolojileri (3)

2.8.1.1. Pankreatik steatozun tanısı

Pankreatik steatoz tanısı, birçok farklı görüntüleme yöntemi kullanılarak konulabilir (141). Herhangi bir görüntüleme yöntemi kullanılarak PS tanısı konulmak istendiğinde, normal bireylerde de %6.2'ye varan oranlarda pankreasın yağlı infiltrasyonu görülebildiğini de akılda tutmak gerekir (3).

2.8.1.2. Ultrasonografik değerlendirme ile pankreatik steatoz tanısı

Ultrasonografi, PS tanısı için yaygın olarak kullanılır ancak obezite ve bağırsak gazı pankreasın görülememesine neden olabilir. PS'yi teşhis etmek için, pankreas ekojenitesi geleneksel olarak böbrek ekojenitesi ile kıyaslanmaktadır (3). Hiperekojenik pankreas hem pankreatik fibrozis hem de yağlı pankreasta görülebilmektedir. PS, abdominal ultrasonografide pankreas ekojenite paternlerine göre 4 dereceye (grade) ayrılabilir. Bunlar: Grade 0: pankreas ve renal ekojenite benzer, Grade 1: pankreas ekojenitesi artmış ve böbrek ekojenitesinden biraz daha yüksek, Grade 2: pankreas ekojenitesinde, renal ekojeniteye göre anlamlı bir artış var ancak retroperitoneal yağ ekojenitesinden daha düşük, Grade 3: pankreas ekojenitesi, retroperitoneal yağ dokusuna eşit veya daha yüksek (154,155).

2.8.1.3. Pankreatik steatoz tanısında diğer görüntüleme ve tanı yöntemleri

Fokal PS, hipoatenüe kitle lezyonu olarak BT (bilgisayarlı tomografi) taramasında görülebilmektedir (156). Kontrastsız BT, PS tanısında kullanılabilmekle birlikte dezavantajları ise; radyasyon maruziyeti, yüksek maliyet ve fokal yağ değişimini atlayabilmesidir.

Manyetik rezonans görüntüleme(MRG), pankreastaki yağ konsantrasyonunu yüksek tutarlılıkla tahmin edebilmektedir. İntrapankreatik yağı saptamak için MRG bir seçenek olabilir ancak MRG'nin EUS aracılı histolojik tanı ile korelasyonu konusunda bilgi çok azdır (3).

Pankreatik steatozun EUS ile tanısal tutarlılığı, BT ve MR'a göre daha üstündür (3). EUS'un dezavantajları ise; invaziv bir işlem olması, komplikasyon riski ve sedasyon gerektirmesidir. EUS, halen pankreas görüntülemesi için en sensitif araştırma yöntemi olmasına rağmen, pankreatik biyopsi, pankreatik yağ konsantrasyonunu ölçmek için en iyi metoddur (157).

2.8.1.4. Pankreatik steatozun patolojik sınıflaması

Patolojik PS, homojen pankreatik lipomatozis ve non-homojen pankreatik lipomatozis olarak sınıflanır. Ancak histolojik değerlendirme, sadece PS'nin tanısını koymak için önerilmemektedir (3).

2.8.1.5. Pankreatik steatozun klinik önemi

Wang ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada, yağlı pankreası olan hastalarda, olmayan hastalara göre diyabet gelişim riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (158). İlaveten yeni tanı almış tip 2 diyabet hastalarında anlamlı derecede daha fazla pankreatik yağ içeriği olduğu saptanmıştır (159). Pankreatik adacık hücre yağ infiltrasyonunun, azalmış insülin sekresyonuna ve artmış tip 2 diyabetes mellitus gelişimine yol açtığı saptanmıştır (160). Pankreatik yağ infiltrasyonunun %25'ten fazla olması, anlamlı derecede artmış tip 2 diyabet gelişimi ve jeneralize ateroskleroz riski ile ilişkilendirilmiştir (153).

Pankreatik steatozu olan hastalarda, pankreatik cerrahi sonrası pankreatik fistül gelişiminin anlamlı derecede artmış olduğu bulunmuştur (4,17). Ayrıca bunlarda, fibrotik pankreası olanlara göre fistül formasyonu gelişimi açısından 10 kat daha yüksek risk saptanmıştır (18).

Pankreatik steatoz, non-obez tip 2 diyabetes mellitus hastalarında karotid aterosklerozu gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Muhtemelen bu durum, özellikle non-obez bireylerde daha yüksek riskte kardiyovasküler hastalık gelişimi için bir marker olabilir (161).

Obezite ve metabolik sendromun komponentleri gibi PS'nin risk faktörleri, akut pankreatit için de bilinen risk faktörleridir. Akut pankreatit, PS'yi etkileyen herhangi bir etiyolojiden kaynaklandığında, bu genellikle ciddi derecede olmaktadır (137) ve ayrıca bu subklinik kronik pankreatit gelişimi için de kayda değer bir risk faktörüdür (162).

Yağlı pankreas bağımsız olarak, artmış pankreatik karsinom gelişim riski ile de ilişkilendirilmiştir (138,163). PS, tümör mikroçevresini değiştirerek, artmış tümör yayılımı ile birlikte pankreatik karsinomun yayılım ve mortalitesini provoke etmektedir (164). Pankreas kanseri gelişmiş hastalarda, pankreatik yağ birikimi artmış

olanlar, artmamış olanlara göre daha kötü bir prognoz ile seyretmektedir. Aşırı yağ birikimi ile birlikte kronik inflamasyon, hücre hasarının ve pankreatik karsinomun gelişiminin sebebi olabileceği düşünülürken (165), başka bir çalışma ise, yağlı pankreas ile kronik pankreatit veya pankreas karsinomu arasında bir bağlantı olmadığını ortaya koymuştur (146). NAYKH, bu hastalarda artmış pankreas kanseri ile pozitif korelasyon gösterir ve pankreas kanseri ile birlikte olan NAYKH hastalarında, NAYKH'si olmayanlara göre daha kötü sonuçlar göstermektedir (166). NAYPH (NAFPD)'de pankreas kanseri gelişim patofizyolojisi, NAYKH'nin karaciğer kanserine yol açma mekanizması ile benzerdir (139).

Pankreatik steatoz, ekzokrin pankreas yetmezliğine 3 mekanizma ile yol açabilir. Bunlar: a) pankreatik asiner hücrelerde yağ damlası birikimleri ve sonucunda olan lipotoksisite, b) asiner hücrelerin hem inflamasyon hem de yağlı değişiklik ile yıkımı, c) adipositlerin negatif parakrin etkisidir. NAFPD hastalarında, ekzokrin fonksiyon kapsamlı bir şekilde araştırılmamıştır. Birkaç vaka raporunda, kilo kaybı ve yoğun steatore tarif eden hastalarda, PS'nin daha yaygın olduğu BT taramalarında gösterilmiş ve bu hastalara pankreatik ekstraktlar verildiğinde semptomlarda iyileşme görülmüştür (167,168).

Yağlı pankreas gelişimi için risk faktörleri aynı zamanda kardiyovasküler olay için de risk faktörüdür. Ultrasonografide NAFPD saptanması, aortik intima media kalınlığında ve epikardiyal adipoz dokuda artış ile ilişkilendirilmiştir (169) ve bu nedenle daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski için bir belirteç olabileceği iddia edilmiştir.

Literatürde serum amilaz değerinin, yağlı pankreası olanlarda, normal pankreası olan bireylere göre anlamlı derecede daha düşük olduğu gösterilirken (15), bunun aksine herhangi bir ilişki olmadığını ortaya koyan araştırmalar da mevcuttur (146).

2.8.1.6. Pankreatik steatozda ayırıcı tanı

Dorsal kaudal pankreasın steatozu, mutlaka dorsal pankreatik ageneziden ayırt edilmelidir. Ayrıca pankreasın lipomatöz psödohipertrofisi, PS'nin muhtemelen bir ayırıcı tanısı olarak kabul edilmiştir (170,171).

2.8.1.7. Pankreatik steatozun tedavisi

Yağlı pankreas için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. PS tedavisi altta yatan sebebin tedavisine bağlı olup, bu tedavi muhtemelen pankreatik yağ infiltrasyonunu azaltabilir. Hastanın metabolik sendromu varsa, sıkı diyabet kontrolü, diyet düzenlenmesi, fiziksel egzersiz ve kilo vermek durumu iyileştirebilir. Yine PS'nin, sağlıklı bir diyet, egzersiz, daha az et tüketimi ve sigarayı bırakma ile tedavi edilebileceği de öne sürülmektedir (172). Ancak şimdiye kadar NAFPD tedavisinde onaylanmış spesifik bir ilaç tedavisi bulunmamaktadır (3).

2.8.1.8. Pankreatik steatoz ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı

Pankreatik steatoz, NAYKH hastalarında yaygındır ve pankreatik yağ içeriğinin histolojik olarak tanımlanan hepatik steatoz derecesi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (15,16). Histolojik tanı almış karaciğer fibrozisi olan hastalarda, fibrozis kanıtı olmayanlara göre anlamlı derecede daha az pankreatik yağ infiltrasyonu mevcut olduğu bulunmuştur (173). Pankreasın yağlı infiltrasyonunun β -hücre disfonksiyonuna neden olarak hepatik steatoza da yol açabildiği gösterilmiştir (174). Pankreatik yağ birikiminin aynı zamanda non-alkolik steatohepatit (NASH) gelişiminde de bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (137).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması

Bu çalışmaya 1 Mayıs 2022- 1 Eylül 2022 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji ve Çölyak takip polikliniklerine başvuran, çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul ederek aydınlatılmış onam formu imzalayan, ÇH tanısı serolojik, endoskopik ve histolojik olarak kesin olan 60 hasta, vaka grubu olarak dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu olarak ise check-up amacı ile Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerine başvuran, ÇH tanısı dışlanmış, hepatik ve pankreatik patoloji, bilinen ek başka hastalık veya kronik ilaç kullanım öyküsü olmayan, çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul ederek aydınlatılmış onam formu imzalayan 60 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

Tüm katılımcılar için dışlama kriteri olarak; 18 yaştan altında ve 65 yaştan üstünde olmak, hamilelik veya laktasyon döneminde olmak, onkolojik tanısı olup, kemoterapi ve/veya radyoterapi alma öyküsü, kronik böbrek yetmezliği varlığı, alkolik hepatit, anlamlı derecede alkol kullanım öyküsü (literatüre göre erkekler için maksimum 28 gram/gün, kadınlar için ise maksimum 14 gram/gün etanol alımı) (175), karaciğer sirozu, geçirilmiş pankreatit varlığının olması kabul edilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi etik kurulundan 09.05.2022 tarihli ve E-48670771-514.99 sayılı karar ile alınmış olup, tüm katılımcılar, çalışma öncesi bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formu ile onamları alınmıştır.

3.2.Gruplara ait demografik verilerin eldesi

Tüm katılımcılarda yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, sigara ve alkol kullanım durumları, hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı sorgulanmıştır.

3.3.Gruplara ait laboratuvar verilerinin elde edilmesi

Tüm katılımcıların total kolesterol, LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K), trigliserid, üre, kreatinin, AST (Aspartat aminotransferaz), ALT (Alanin aminotransferaz), ALP (Alkalen fosfatase), GGT (Gama glutamil transferaz), LDH

(Laktat dehidrogenaz), WBC (White blood cell), HGB (Hemoglobin), HCT (Hematocrit), PLT (Platelet), amilaz, lipaz, açlık kan şekeri (AKŞ), insülin ve HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance) değerleri incelenmiştir.

Metabolik sendrom varlığı veya yokluğu aşağıda NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel) tarafından belirtilen kriterlerden 3 veya daha fazlasının bulunması ile belirlenmiştir (176). Bu kriterlerden olan bel çevresi için Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2006 yılındaki metabolik sendrom ile ilgili güncellemesinde bel çevresi için etnik sınıflandırmalar tanımlanması önerilmiştir (177). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin (TEMĐ) TEMĐ obezite-lipid metabolizması-hipertansiyon çalışma grubunun verilerine göre erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak önerilmiştir (178). Tablo 2'de metabolik sendrom kriterleri özetlenmiştir (176-178).

Tablo 2: Metabolik sendrom kriterleri (176-178)

BELİRTEÇ	KRİTER
Abdominal obezite	Bel çevresinin artması (kadınlarda ≥ 90 cm, erkeklerde ≥ 100 cm)
Kan basıncı	Kan basıncı yüksekliği ($\geq 130/85$ mm-Hg) veya antihipertansif tedavi almak
Açlık kan şekeri	≥ 100 mg/dl ya da kan şekeri yüksekliği için tedavi alıyor olması
Trigliserid	Trigliserid yüksekliği (≥ 150 mg/dL) veya spesifik ilaç tedavisi almak
HDL kolesterol	Kadınlarda < 50 mg/dL, erkeklerde < 40 mg/dL) veya düşük HDL nedeniyle farmakolojik tedavi alıyor olması

HDL:High-density lipoprotein

3.4. Çölyak grubuna ait verilerin eldesi

Çölyak grubundaki hastalardan başlangıç semptomları, TTG-IgA antikor düzeyi, hastalık yılı, tanı yaşı, ek hastalık varlığı ve Anti-TPO (anti-tiroid peroksidaz) pozitifliğine ait veriler kaydedilmiştir.

Hastalar takiplerinde kullanılan ve son 1 ay içerisinde sistemde bulunan TTG-IgA düzeylerine göre de sınıflandırılmıştır (179,180).

Vücut kitle indeksi (VKİ) tüm hastalardan WHO kriterleri baz alınarak kaydedilmiştir. VKİ <18.5 kg/m² normalden zayıf, 18.5–24.9 kg/m² normal, 25–29.9 kg/m² normalden kilolu ve ≥30 kg/m² obez olarak sınıflandırılmıştır (181).

Hastaların glutensiz diyetle uyumu da sorgulanmış olup 4 farklı kategoride sınıflanmıştır. Bunlar: a) diyetine tam uyuyor, b) bazen kaçırıyor, c) arada bir uyuyor, d) hiç uymuyor şeklindedir.

Çölyak grubundaki hastaların güncel ferritin, demir, total demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu, B12, folat ve 25-OH vitamin D3 düzeyleri de rutin muayenelerinden elde edilen laboratuvar verilerinden alınarak kaydedilmiştir.

3.5. Ultrasonografik değerlendirme yöntemi

Tüm katılımcıların ultrasonografik değerlendirmeleri 22 yıllık mesleki tecrübesi olan, tek bir radyolog tarafından yapılmıştır. PS'yi belirlemek için ultrasonografide pankreas dokusu, böbrek ve retroperitoneal yağ dokusu ile mukayese edilmiş, olası NAYPH ve NAYKH ilişkisini de ortaya koyabilmek için eş zamanlı ultrasonografik olarak HS derecesi de belirlenmiştir.

Pankreatik steatoz, pankreas dokusuna yağ infiltrasyonu neticesinde oluşan bir durumdur. Teşhisinde USG en sık kullanılan yöntem olup, pankreasın parankimal ekojenitesinin retroperitoneal yağla benzediği durumlarda ciddi pankreas steatozundan bahsedilir. Bu çalışmada PS sınıflaması için aşağıdaki evreleme kullanılmıştır (3).

Tablo 3: Pankreatik steatozun sonografik evrelemesi (3)

Grade 0	Pankreas ve böbrek ekojeniteleri benzer
Grade 1	Pankreas ekojenitesi, böbrek ekojenitesinden biraz daha yüksek
Grade 2	Pankreas ekojenitesinin böbrek ekojenitesine göre önemli ölçüde artarken, retroperitoneal yağ ekojenitesinden daha düşük olması
Grade 3	Pankreas ekojenitesinin retroperitoneal yağ dokusuna benzer ve/veya daha yüksek olması

Çalışmada, belirtildiği gibi HS'nin evrelemesinde de ultrasonografik inceleme kullanılmış ve 3 evreden oluşan bir ölçek ile kaydedilmiştir. Normal hepatik ekojenite varlığı ise grade 0 (değişiklik yok) olarak sınıflanmıştır (182).

Tablo 4: Hepatik steatozun sonografik evrelemesi (182)

Grade 0 (değişiklik yok)	Normal hepatik ekojenite
Grade 1	Yaygın olarak artmış hepatik ekojenite, periportal ve diyafragmatik ekojenite hala farkedilebilir.
Grade 2	Periportal ekojeniteyi gizleyen yaygın olarak artmış hepatik ekojenite var, ancak diyafragmatik ekojenite hala farkedilebilir.
Grade 3	Periportal ve diyafragmatik ekojeniteyi gizleyen yaygın olarak artmış hepatik ekojenite

3.6. İstatistiksel analiz yöntemi

Çalışma verilerinin analizi bir istatistiksel analiz programı yardımıyla (Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v20.0) yapılmıştır. Numerik veriler ortalama, standart sapma olarak sunulmuştur. Kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleme metodu ve Kolmogorov-Smirnov Testi ile araştırılmıştır. Gruplar arasındaki anlamlı farklar parametrik ve non-parametrik testler yardımıyla belirlenmiştir. Parametrik dağılan numerik verilerin karşılaştırmalarında Bağımsız Örneklem T-testi kullanılmıştır. Parametrik olmayan verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi (Pearson ki-kare testi, Yates ki-kare ve Fisher ki-kare) kullanılmıştır. Veriler arasındaki korelasyon, Spearman ve Pearson testi yardımıyla belirlenmiştir. Analiz sonuçları $p < 0.05$ şartı sağlandığında anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma öncesinde güç analizi daha önce literatürde benzer bir çalışma olmadığı için yapılamamıştır. Çalışma sonrasında PS baz alınarak yapılan post hoc güç analizinde (Effect size 0.395, $\alpha = 0.05$, Df=5, Noncentrality parameter $\lambda = 18.80$, Critical $\chi^2 = 11.07$) 120 katılımcı dahil edildiğinde güç 0.938 olarak bulunmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Gruplara ait demografik veriler

Çalışmamıza 60 ÇH olan birey ve 60 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 120 birey dahil edilmiştir. Çölyak grubunda 37 kadın, 23 erkek hasta bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda 35 kadın ve 25 erkek birey bulunmaktadır. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 5).

Çölyak grubunun yaş ortalaması $38,25 \pm 11,89$, sağlıklı grubun ortalaması ise $34,82 \pm 9,24$ tür. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5).

Vücut kitle indeksleri açısından gruplar incelendiğinde, çölyak grubu ($23,86 \pm 4,11$) ile sağlıklı kontrollerin ($23,66 \pm 2,44$) benzer değerlere sahip oldukları ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir ($p>0,05$). Bel çevresi (cm) gruplar arasında incelendiğinde, çölyak grubu ($81,23 \pm 10,41$) ile sağlıklı kontroller ($83,93 \pm 11,48$) arasında anlamlılığa ulaşan bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 5).

Katılımcıların sigara ve alkol kullanım durumları da değerlendirilmiştir. Çölyak grubunda 60 katılımcıdan 17 tanesi aktif olarak sigara kullanırken, 43 tanesi sigara kullanmamaktadır. Sağlıklı kontrol grubunda ise 60 katılımcının 16 tanesi aktif olarak sigara kullanırken, 44 tanesi sigara kullanmamaktadır. Bu durumda sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Alkol tüketimleri açısından gruplar incelendiğinde çölyak grubunda 4 katılımcı alkol tüketirken, 56 katılımcının ise alkol almadığı öğrenilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise 13 katılımcı alkol tükettiğini bildirmiş olup, 47 katılımcının ise alkol almadığı öğrenilmiştir. Alkol kullandığını bildirmiş çölyak ve sağlıklı gruptaki katılımcıların tümü sosyal (ılımlı) içici olduklarını beyan etmiş olup, ayda ortalama 1-2 kez, 1 içkiden daha az alkol aldıkları öğrenilmiştir (Tablo 5). ABD Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı'nın "Amerikalılar için Diyet Yönergeleri 2020-2025" isimli kılavuzunda, ılımlı içicilik tanımı erkekler için günde 2 içkiden fazla olmaması, kadınlar için de günde 1 içkiden fazla olmaması şeklindedir (175). Amerikan verilerine göre standart bir içkinin alkol yüzdesine göre etanol miktarı 1 içekte yaklaşık 14 grama denk gelmektedir (175). Dolayısıyla çalışmadaki

katılımcıların alkol tüketimi yönünden belirtilen ve baz alınan literatürdeki tanıma tam olarak uymadıkları ve tanımlanan alkol miktarının altında kaldıkları görülmektedir. Bu çalışmadaki her iki gruptaki katılımcıların literatüre göre anlamlı derecede alkol tüketimi olmadığı için, ilgili bireylerin alkol kullanımları anlamlı kabul edilmemiştir.

Tablo 5: Gruplara ait demografik veriler

	ÇÖLYAK n:60	SAĞLIKLI n:60	p değeri
Kadın/Erkek	37/23	35/25	p>0,05
Yaş	38,25 ± 11,89	34,82±9,24	p>0,05
VKİ	23,86 ± 4,11	23,66 ± 2,44	p>0,05
Bel Çevresi (cm)	81,23 ± 10,41	83,93 ± 11,48	p>0,05
Sigara Kullanımı (Evet/Hayır)	17/43	16/44	p>0,05
Alkol Kullanımı Erkekler için günde max 28 gram etanol, kadınlar için max 14 gram etanol) (Evet/Hayır)	0/60	0/60	p>0,05
Hipertansiyon (Var/Yok)	0/60	0/60	p>0,05
Diabetes Mellitus (Var/Yok)	0/60	0/60	p>0,05

VKİ:Vücut kitle indeksi

4.2. Gruplara ait hematolojik ve biyokimyasal veriler

Rutin klinik pratikte kullanılan bir kısım hematolojik ve biyokimyasal parametreler, çölyak ve sağlıklı grup için analiz edilmiştir. Total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid, üre seviyeleri incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) ve her iki grupta da laboratuvarın normal referans aralıkları içerisinde (Tablo 6). Kreatinin seviyeleri incelendiğinde, çölyak grubu ($0,70 \pm 0,13$) ile sağlıklı kontrol grubu ($0,78 \pm 0,17$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (**$p<0,05$**). Fakat her iki gruptaki kreatinin düzeyleri, laboratuvarın normal referans aralığı içerisinde bulunmaktadır. Hepatik enzimler olan AST, ALT, ALP, GGT ve LDH, her iki grupta da benzer düzeylerde olup istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Metabolik sendrom varlığı yönünden (kriterlere göre 3 ve daha üzeri olması) gruplar karşılaştırıldığında, çölyak grubunda, sağlıklı gruba oranla anlamlı derecede daha yüksek saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşmıştır (**$p<0,05$**).

Pankreatik enzimlerden amilaz ve lipaz düzeyleri analiz edildiğinde, çölyak ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tüm katılımcıların AKŞ, insülin ve HOMA-IR düzeyleri de çalışmada incelenen değerlerdendir. HOMA-IR değerleri gruplar arasında anlamlı farka ulaşmamıştır ($p>0,05$). Açlık kan şekeri değerleri, çölyak grubunda, sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek saptanmıştır (**$p<0,05$**). Ancak veriler her iki grupta da normal referans aralığı içerisinde. İnsülin düzeyleri ise sağlıklı grupta, çölyak grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek oranda saptanmış ve gruplar arasında anlamlı farklılığa ulaşmış olup (**$p<0,05$**), verilerin normal referans aralığı içerisinde bulunduğu saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 6: Gruplara ait biyokimyasal ve hematolojik veriler

	ÇÖLYAK	SAĞLIKLI	REFERANS ARALIĞI	p değeri
Total Kolesterol	170,68 ± 38,28	178,30 ± 38,57	<200 mg/dL	p>0,05
LDL-K	103,07 ± 31,56	106,09 ± 34,07	<100 mg/dL	p>0,05
HDL-K	51,54 ± 14,23	52,42 ± 13,61	>55 mg/dl risk yok 35-55 orta risk <35 yüksek risk	p>0,05
Trigliserid	80,88 ± 48,19	96,98 ± 53,70	<200 mg/dL	p>0,05
Üre	23,65± 8,60	25,100 ± 7,23	16,6-48,5 mg/dL	p>0,05
Kreatinin	0,70 ± 0,13	0,78 ± 0,17	0,70-1,20 mg/dL	p<0,05*
AST	19,81±6,49	17,85 ± 4,65	0-40 U/L	p>0,05
ALT	19,19±9,59	17,98 ± 11,24	0-41 U/L	p>0,05
ALP	69,10±23,32	64,02 ± 21,81	40-129 U/L	p>0,05
GGT	15,03 ± 12,01	16,20 ± 9,50	10-71 U/L	p>0,05
LDH	173,85 ± 21,20	177,74 ± 32,79	135-225 U/L	p>0,05
Metabolik Sendrom (Var/Yok)	2/58	0/60	≥3/6 kriter	p<0,05*
WBC	6,29 ± 1,47	6,91 ± 1,79	3,8-10 /uL	p>0,05
HGB	13,51 ± 1,87	14,04 ± 1,57	11,7-16 g/L	p>0,05
HCT	40,82 ± 5,49	41,14 ± 4,14	35-47 %	p>0,05
PLT	259383,33 ± 61828,93	253800,34 ± 62661,51	150-400 /uL	p>0,05
Amilaz	69,35 ± 30,44	66,43 ± 23,32	28-100 U/L	p>0,05
Lipaz	27,67 ± 8,74	30,63 ± 9,51	13-60 U/L	p>0,05
AKŞ	91,02 ± 10,48	85,46 ± 8,00	74-100 mg/dL	p<0,05*
İnsülin	7,77 ± 4,79	9,00 ± 3,77	2,6-24,9 mU/L	p<0,05*
HOMA-IR	1,81 ± 1,91	1,30 ± 0,89	≥2,5 anlamlı	p>0,05

(LDL:Low-density lipoprotein, AST:Aspartat transaminaz, ALT:Alanin aminotransferaz, ALP:Alkalen phosphatase, GGT:Gamma-glutamyl transferase, LDH:Laktat dehidrogenaz, WBC:White blood cells, HGB:Hemoglobin, HCT:Hematocrit, PLT:Platelet, AKŞ:Açlık kan şekeri, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance)

4.3.Çölyak grubuna ait genel veriler

Çölyak grubundaki 60 katılımcının, başlangıçtaki semptomları sorgulandığında, 34 hastada dispeptik yakınmalar (%56,7), 11 hastada kabızlık (%18,3), 18 hastada anemi (%30), 12 hastada kilo kaybı (%20), 18 hastada ishal (%30), 1 hastada deri döküntüsü (%1,7), 9 hastada kilo alamama (%15) ve 7 hastada halsizlik (%11,7) olduğu öğrenilmiştir. Hastaların çoğunluğunda en az 2 semptomun birlikte seyrettiği saptanmıştır (Tablo 7).

Hastaların tanı yaşı $30,12 \pm 12,83$ yıldır. Teşhisten itibaren geçen süre (hastalık yılı) ise $8,07 \pm 9,35$ yıldır, 5 katılımcının hastalık yılının 1 yılın altında olduğu saptanmıştır (Tablo 7).

Hastaların glutensiz diyetle uyumu da çalışma öncesinde sorgulanmıştır. Hastalara diyet uyumu için 4 seçenek sunulmuş olup bunlar: a) diyetine tam uyuyor, b) bazen kaçırıyor, c) arada bir uyuyor, d) hiç uymuyor olarak sınıflandırılmıştır. 60 katılımcının 27'si diyetle tam uyduğunu (%45) belirtmiş, 28'i bazen kaçırdığını bildirmiş (%46,7), 2 tanesi arada sırada uyduğunu söylemiş (%3,3), 3 katılımcı ise hiç uymadığını (%5) belirtmiştir (Tablo 7).

Hastalığa ait TTG-IgA pozitifliği ve düzeyleri de bu çalışmada incelenmiştir. 28 hastada TTG-IgA pozitifliği (≥ 20 RU/mL) saptanmış olup, 32 katılımcının ise negatif antikora (< 20 RU/mL) sahip olduğu gösterilmiştir. TTG-IgA düzeyleri, çölyak grubunda 5 kategoriye ayrılmış olup, bunlar: 0-20, 20-50, 50-100, 100-200, > 200 ' dür. 32 katılımcının (%53,3) TTG-IgA düzeyi < 20 RU/mL'nin altında olup negatif antikora sahip olduğu saptanmıştır. Çölyak grubundaki kalan 7 birey ≥ 20 -50 aralığında (%11,7), 6 birey 50-100 aralığında (%10), 5 birey 100-200 aralığında (%8,3) ve 10 birey ise > 200 aralığında (%16,7) TTG-IgA düzeyine sahip olduğu görülmüştür (Tablo 7).

Çalışmada bakılan bir diğer parametre de Anti-TPO'dur. 13 hastada Anti-TPO normal referans aralığının (< 9 IU/mL) üzerinde (pozitif) saptanmış olup, 47 hastada ise referans aralığının altında (negatif) bulunmuştur (Tablo 7).

Tablo 7: Çölyak grubuna ait genel veriler

BELİRTEÇ		ÇÖLYAK
TTG-IgA (Pozitif/Negatif)		28/32
TTG-IgA Düzeyi (Normal referans değeri: <20 RU/mL)	0-20 (negatif)	32 (%53,3)
	≥20-50	7 (%11,7)
	50-100	6 (%10)
	100-200	5 (%8,3)
	>200	10 (%16,7)
Anti-TPO (Pozitif/Negatif) (<9 IU/mL negatif)		13/47
Hastalık Yılı		8,07±9,35
Tanı Yaşı		30,12 ± 12,83
Diyet Uyumu	Tam Uyuyor	27 (%45)
	Bazen Kaçırıyor	28 (%46,7)
	Arada Bir Uyuyor	2 (%3,3)
	Hiç Uyumuyor	3 (%5,0)
Başlangıç Semptomu	Dispepsi	34 (%56,7)
	Kabızlık	11 (%18,3)
	Anemi	18 (%30)
	Kilo Kaybı	12 (%20)
	İshal	18 (%30)
	Deri Döküntüsü	1 (%1,7)
	Kilo Alamama	9 (%15)
	Halsizlik	7 (%11,7)

TTG-IgA:Tissue transglutaminase- Immunoglobulin A, Anti-TPO:Anti-tiroid peroksidaz

4.4.Çölyak grubuna ait biyokimyasal veriler

Çölyak grubundaki hastalardan ferritin, demir, total demir bağlama kapasitesi, transferrin satürasyonu, B12, folat ve 25-OH vitamin D3 düzeyleri analiz edilmiştir. Ferritin düzeyleri $57,33 \pm 63,96$ µg/L, demir düzeyleri $80,50 \pm 37,78$ µg/dL, total demir bağlama kapasitesi $350,66 \pm 64,04$ µg/dL, transferrin satürasyonu $\%24 \pm 13$, B12 $343,87 \pm 89,78$ ng/L, folat $7,41 \pm 3,27$ µg/L ve 25-OH vitamin D3 düzeyleri $19,40 \pm 13,47$ µg/L olarak saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8: Çölyak grubuna ait biyokimyasal veriler

	ÇÖLYAK	REFERANS DEĞER
Ferritin	$57,33 \pm 63,96$	30-400 µg/L
Demir	$80,50 \pm 37,78$	33-193 µg/dL
Total Demir Bağlama Kapasitesi	$350,66 \pm 64,04$	188-498 µg/dL
Transferrin Satürasyonu	24 ± 13	% 20-50
B12	$343,87 \pm 89,78$	197-771 ng/L
Folat	$7,41 \pm 3,27$	3,89-26,8 µg/L
25-OH-Vitamin D3	$19,40 \pm 13,47$	<12 eksiklik 12-20 yetersizlik >20 yeterli (µg/L)

Çölyak grubundaki hastalar doku transglutaminaz pozitif veya negatif olarak sınıflandırıldığında da ferritin, total demir bağlama kapasitesi, B12 düzeyleri ve 25-OH-vitamin D3 açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 9). Çölyak grubundaki demir düzeyleri doku transglutaminazı negatif katılımcılarda, pozitif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,01$).

Benzer şekilde transferrin satürasyonu da TTG-IgA negatif olanlarda, negatif olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek düzeylerde olduğu gözlenmiştir (**p<0,05**) (Tablo 9).

Tablo 9: Çölyak grubunun TTG-IgA pozitif veya negatifliğine göre biyokimyasal veriler ile karşılaştırılması

	TTG-IgA negatif olanlar n:32	TTG-IgA pozitif olanlar n:28	REFERANS DEĞER	p değeri
Ferritin	66,88 ± 71,41	46,42 ± 53,42	30-400 µg/L	p>0,05
Demir	93,00 ± 35,31	66,14 ± 35,92	33-193 µg/dL	p<0,01*
Total Demir Bağlama Kapasitesi	349,59 ± 62,69	351,89± 66,67	188-498 µg/dL	p>0,05
Transferrin Satürasyonu	0,28±0,13	0,19±0,12	% 20-50	p<0,05*
B12	356,09 ± 101,32	329,89±73,79	197-771 ng/L	p>0,05
Folat	7,66±3,07	7,12±3,51	3,89-26,8 µg/L	p>0,05
25-OH- Vitamin D3	17,69±8,18	21,34±17,67	(µg/L) <12 eksiklik 12-20 yetersizlik >20 yeterli	p>0,05

TTG-IgA:Tissue transglutaminase- Immunoglobulin A

4.5.Grupların hepatosteatoz ve pankreatik steatoz açısından karşılaştırılması

Gruplara ait HS dereceleri incelendiğinde çölyak grubunda 20 katılımcının (%33,3) grade 0, 36 katılımcının (%60) grade 1, 4 katılımcının (%6,7) grade 2 olduğu saptanmış olup hiçbir katılımcıda grade 3 HS saptanmamıştır. Sağlıklı grupta ise katılımcıların 38'i (%65,5) grade 0, 16'sı (%26,7) grade 1, 5'i (%8,3) grade 2 ve 1'i (%1,7) grade 3 HS'ye sahip olduğu gözlenmiştir. Çölyak ve sağlıklı grup arasında HS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,005$) ve çölyak grubunda daha yüksek sıklıkta HS bulunmuştur. (Tablo 10).

PS dereceleri çölyak ve sağlıklı gruplarda analiz edildiğinde çölyak grubunda 11 hastada grade 0 (%18,3), 15 hastada grade 1 (%25), 15 hastada grade 2 (%25) ve 19 hastada grade 3 (%31,7) PS derecesi gözlenmiştir. Sağlıklı grupta ise 34 hastada (%56,7) grade 0, 15 hastada grade 1 (%25), 9 hastada grade 2 (%15) ve 2 hastada grade 3 (%3,3) PS saptanmıştır. Benzer şekilde çölyak ve sağlıklı grup arasında PS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,005$) ve çölyak grubunda daha yüksek sıklıkta PS bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10: Gruplara ait radyolojik verilerin karşılaştırılması

		ÇÖLYAK	SAĞLIKLI	p
HEPATOSTEATOZ	GRADE 0	20 (%33,3)	38 (%65,5)	$p<0,005$
	GRADE 1	36 (%60)	16 (%26,7)	
	GRADE 2	4 (%6,7)	5 (%8,3)	
	GRADE 3	0 (% 0)	1 (%1,7)	
PANKREATİK STEATOZ	GRADE 0	11 (%18,3)	34 (%56,7)	$p<0,005$
	GRADE 1	15 (%25)	15 (%25)	
	GRADE 2	15 (%25)	9 (%15)	
	GRADE 3	19 (%31,7)	2 (%3,3)	

Hepatosteatoz ve PS dereceleri, çölyak hastalarının takibinde kullanılan TTG-IgA pozitif (≥ 20 RU/mL) veya negatif (< 20 RU/mL) olmalarına göre de karşılaştırılmıştır. Hem HS hem de PS dereceleri ve sıklıkları TTG-IgA pozitif veya negatif olan çölyak hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka ulaşmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Çölyak hastalarına ait TTG-IgA pozitif veya negatifliğine göre radyolojik veriler ile karşılaştırma

	GRADE	TTG-IgA NEGATİF OLANLAR n:32	TTG-IgA POZİTİF OLANLAR n:28	p
HEPATOSTEATOZ	GRADE 0	11 (%34,4)	9 (%32,1)	$p>0,05$
	GRADE 1	19 (%52,8)	17 (%60,7)	
	GRADE 2	2 (%6,3)	2 (%7,1)	
	GRADE 3	0 (% 0)	0 (% 0)	
PANKREATİK STEATOZ	GRADE 0	5 (%15,6)	6 (%21,4)	$p>0,05$
	GRADE 1	8 (%25)	7 (%25)	
	GRADE 2	8 (%25)	7 (%25)	
	GRADE 3	11 (%34,4)	8 (%28,6)	

TTG-IgA:Tissue transglutaminase- Immunoglobulin A

HS ve PS arasındaki olası ilişkinin incelenmesi amacıyla korelasyon analizi yapılmıştır. Çölyak grubundaki hastalarda HS ve PS arasında grade yönünden pozitif yönde, orta derecede güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon varlığı saptanmıştır ($\rho: 0,464$, $p<0,001$). Sağlıklı gruptaki hastalarda da benzer şekilde pozitif yönlü, zayıf güçte ve istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir korelasyon gözlenmiştir ($\rho: 0,377$, $p<0,005$). Tüm katılımcılar ile yapılan korelasyon analizi de benzer şekilde pozitif, orta derecede güçlü ve anlamlı bir sonuç vermiştir ($\rho: 0,496$, $p<0,001$). (Tablo 12)

Tablo 12: Gruplara ait radyolojik verilerin korelasyon analizi

	ÇÖLYAK		SAĞLIKLI		TÜM GRUPLAR	
HS ve PS	Rho	p	Rho	p	Rho	p
	0,464	<0,001*	0,377	<0,005*	0,496	<0,001*

HS:Hepatosteatoz, PS:Pankreatik steatoz

Takipte kullanılan TTG-IgA'nın pozitif veya negatif olmasına göre de çölyak hastalarında HS ve PS arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Hem TTG-IgA negatif olan (rho: 0,512 ve **p<0,005**) hem de pozitif olan çölyak grubunda (rho: 0,418 ve **p<0,05**) HS ve PS arasında pozitif yönlü, orta derecede güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13: TTG-IgA pozitif veya negatifliğine göre çölyak grubunda radyolojik veriler ile korelasyon analizi

	TTG-IgA negatif olanlar n:32		TTG-IgA pozitif olanlar n:28	
HS ve PS	Rho	p	Rho	p
	0,512	<0,005*	0,418	<0,05*

TTG-IgA:Tissue transglutaminase- Immunoglobulin A, HS:Hepatosteatoz, PS:Pankreatik steatoz

Çölyak grubundaki hastalara glutensiz diyet uyumu için 4 seçenek sunulmuş olup bunlar: a) diyetine tam uyuyor, b) bazen kaçırıyor, c) arada bir uyuyor, d) hiç uymuyor olarak sınıflandırılmıştır. 60 katılımcının 27'si diyete tam uyduğunu (%45) belirtmiş, 28'i bazen kaçırdığını bildirmiş (%46,7), 2 tanesi arada sırada uyduğunu söylemiş (%3,3), 3 katılımcı ise hiç uymadığını (%5) belirtmiştir. Analiz esnasında n sayısı dağılım dengesizliğinden ötürü, analizler diyete tam uyuyor veya tam uymuyor olarak 2 grup üzerinden yapılmıştır. (Tablo 14). Her iki grupta arasında HS ve PS yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 14: Sözel olarak glutensiz diyetle uyumlarına göre çölyak grubunda radyolojik veriler ile karşılaştırma

		Diyete Tam Uyuyorum Diyenler n:27	Diyete Tam Uymuyorum Diyenler n:33	p
HEPATOSTEATOZ	GRADE 0	11 (%34,4)	9 (%32,1)	p>0,05
	GRADE 1	19 (%59,4)	17 (%60,7)	
	GRADE 2	2 (%6,3)	2 (%7,1)	
	GRADE 3	0 (%0)	0 (%0)	
PANKREATİK STEATOZ	GRADE 0	5 (%15,6)	6 (%21,4)	p>0,05
	GRADE 1	8 (%25)	7 (%25)	
	GRADE 2	8 (%25)	7 (%25)	
	GRADE 3	11 (%34,4)	8 (%28,6)	

Çölyak hastalığı olan grupta, Anti-TPO pozitif veya negatif olmasına göre veriler analiz edildiğinde, 13 katılımcıda pozitif, 47 katılımcıda ise negatif saptanmıştır. Pozitif olanlar ve negatif olanlar şeklinde veriler iki grupta değerlendirilmiştir. Anti-TPO pozitif veya negatif olması ile PS ve HS arasındaki ilişki incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ve korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Anti-TPO pozitif veya negatifliğine göre çölyak grubunda radyolojik veriler ile karşılaştırma

		Anti-TPO Negatif n:47	Anti-TPO Pozitif n:13	p
HEPATOSTEATOZ	GRADE 0	15 (%31,9)	5 (%38,5)	p>0,05
	GRADE 1	28 (%59,6)	8 (% 61,5)	
	GRADE 2	4 (%8,5)	0 (%0)	
	GRADE 3	0 (%0)	0 (%0)	
PANKREATİK STEATOZ	GRADE 0	9 (%19,1)	2 (%15,4)	p>0,05
	GRADE 1	11(%23,4)	4 (% 30,8)	
	GRADE 2	13(%27,7)	2 (% 15,4)	
	GRADE 3	14 (%29,8)	5 (% 38,5)	

Anti-TPO:Anti-tiroid peroksidaz

Çölyak grubundaki hastaların başlangıç semptomları ve ek hastalıkları açısından da karşılaştırmaları yapılmış ve grup içinde gerek başlangıç semptomları gerekse ek hastalıkları yönünden HS ve PS ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Çölyak ve sağlıklı hastalarda HS ve PS ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve bel çevresi arasındaki olası korelasyonu saptamak amacıyla analiz yapılmıştır. Çölyak hastalarında hem HS hem de PS ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı, güçlü ve pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (**p<0,001**) (Tablo 16). Benzer şekilde bel çevresi ile de HS ve PS arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. (**p<0,005, p<0,001**) (Tablo 16). Sağlıklı grupta ise yaş ile radyolojik parametreler arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmemişken (p>0.05), bel çevresi ile HS ve PS arasında ise anlamlı bir korelasyon mevcuttur (**p<0.001, p<0.005**) (Tablo 16).

Çölyak grubunda hastalık yılı ve TTG-IgA düzeyleri ile HS ve PS arasındaki olası bir korelasyonun varlığının analizi yapıldığında ise her iki parametre ile HS ve PS arasında anlamlı farka ulaşan bir korelasyon varlığı bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 16: Gruplara ait verilerin radyolojik parametreler ile birlikte korelasyon analizi

	ÇÖLYAK		SAĞLIKLI		TÜM GRUPLAR	
	Rho	p	Rho	p	Rho	p
HS ve Yaş	0,604	<0,001*	0,229	>0,05	0,434	<0,001*
PS ve Yaş	0,687	<0,001*	-0,001	>0,05	0,432	<0,001*
HS ve Cinsiyet	-0,274	>0,05	0,177	>0,05	0,011	>0,05
PS ve Cinsiyet	-0,019	>0,05	0,143	>0,05	0,007	>0,05
HS ve Hastalık yılı	0,194	>0,05	-	-	-	-
PS ve Hastalık yılı	0,193	>0,05	-	-	-	-
HS ve TTG-IgA düzeyi	-0,050	>0,05	-	-	-	-
PS ve TTG-IgA düzeyi	-0,095	>0,05	-	-	-	-
HS ve VKİ	-0,032	>0,05	0,262	>0,05	0,086	>0,05
PS ve VKİ	0,190	>0,05	0,137	>0,05	0,144	>0,05
HS ve Bel çevresi	0,424	<0,005*	0,508	<0,001*	0,414	<0,001*
PS ve Bel çevresi	0,625	<0,001*	0,384	<0,005*	0,406	<0,001*

HS: Hepatosteatoz, PS: Pankreatik steatoz, TTG-IgA:Tissue transglutaminase- Immunoglobulin A,
VKİ:Vücut kitle indeksi

Çölyak hastalarında PS üzerine yaş ve bel çevresinin etkisini belirlemek için logit bağlantılı ordinal regresyon analizi yapılmıştır (Tablo 17). PS için paralel eğriler varsayımı sağlanmakta olduğu ($p>0,05$) saptanmıştır. Model uygunluğu testi sonuçları ($p=0,992$) modelin uygun olduğunu göstermiştir. İlave olarak PS ile yaş ve bel çevresi arasındaki ilişkinin gücünü ölçmek ve değerlendirmek için elde edilen sözde R^2 değerleri Cox and Snell 0.503, Nagelkerke 0.538 ve Mcfadden 0.256 olarak bulunmuştur ve açıklanma oranları orta-iyi düzeydedir. Modelde hesaplanan 3 eşik değeri de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Modelde yer alan 2 açıklayıcı değişken yaş (**$p=0,000$**) ve bel çevresi (**$p=0,018$**) PS evresini etkileyen ve istatistiksel olarak anlamlı değişken olarak bulunmuştur.

Tablo 17: Pankreatik steatoz için ordinal regresyon analizi sonuçları

Pankreatik Steatoz		Tahmin	Std, Hata	Wald	SD	p
Eşik Değerleri	[grade = 0]	7,956	2,302	11,945	1	0,001
	[grade = 1]	10,066	2,457	16,785	1	0,000
	[grade = 2]	11,802	2,593	20,711	1	0,000
Açıklayıcı Değişkenler	Yaş	0,114	0,029	14,969	1	0,000
	Bel Çevresi	0,075	0,032	5,566	1	0,018
Bağlantı Fonksiyonu: Logit,						

Hepatosteatoz üzerine yaş ve bel çevresinin etkisini belirlemek için de logit bağlantılı ordinal regresyon analizi yapılmıştır (Tablo 18). HS için paralel eğriler varsayımı sağlanmakta olduğu ($p>0,05$) saptanmıştır. Model uygunluğu testi sonuçları ($p=0,06$) modelin uygun olduğunu göstermiştir. İlave olarak HS ile yaş ve bel çevresi arasındaki ilişkinin gücünü ölçmek ve değerlendirmek için elde edilen sözde R^2 değerleri Cox and Snell 0.355, Nagelkerke 0.433 ve Mcfadden 0.257 olarak bulunmuştur ve açıklanma oranları orta-iyi düzeydedir. Modelde hesaplanan 2 eşik

değeri de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Modelde yer alan 2 açıklayıcı değişkenden (yaş ve bel çevresi) sadece yaş (**p=0,001**) HS evresini etkileyen ve istatistiksel olarak anlamlı değişken olarak bulunmuştur.

Tablo 18: Hepatosteatoz için ordinal regresyon analizi sonuçları

Hepatosteatoz		Tahmin	Std, Hata	Wald	SD	p
Eşik Değerleri	[grade = 0]	6,943	2,613	7,06	1	0,008
	[grade = 1]	11,640	2,995	15,104	1	0,000
Açıklayıcı Değişkenler	Yaş	0,115	0,035	10,907	1	0,001
	Bel Çevresi	0,045	0,035	1,614	1	0,204
Bağlantı Fonksiyonu: Logit,						

5.TARTIŞMA

Çölyak hastalığı sistemik, kronik bir otoimmün hastalık olup gluten hassasiyetine bağlı enteropati ile tanımlanmaktadır. ÇH’de birçok organın etkilendiği ve HS’nin de ÇH’nin karaciğer üzerine etkilerinden biri olduğu bildirilmiştir (14). Son zamanlarda çölyak varlığının ekzokrin pankreatik yetmezlik, akut veya kronik pankreatit ve kistik fibrozis gibi pankreatik değişikliklere neden olabileceği iddia edilmiştir (2). Ancak daha önceki hiçbir çalışma ÇH ile PS arasındaki ilişkiyi incelememiştir. Aynı zamanda PS ve HS’nin çölyak varlığındaki düzeyleri de birlikte araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı ÇH olan bireylerin PS ve eş zamanlı olarak eşlik edebilecek HS varlığı açısından araştırılmasıydı. Çalışmanın sonuçları çölyak hastaları ile sağlıklı bireyler arasında PS ve HS açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ve çölyak grubunda daha yüksek oranda görüldüğünü göstermiştir. PS ve HS arasında da pozitif ve anlamlı bir korelasyon varlığı saptanmıştır. TTG-IgA pozitif veya negatif olan çölyak hastaları arasında grup içerisinde PS ve HS dereceleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Dolayısıyla, çölyak hastalarının TTG-IgA pozitif veya negatif olmasından bağımsız PS ve HS açısından risk grubunda oldukları ve klinik olarak değerlendirilmelerinin önem taşıyabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada ayrıca çölyak grubundaki hastaların ek hastalıkları ve başlangıç semptomları ile de HS ve PS ilişkisi karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ve fark saptanmamıştır. Bu durumda, ek hastalık ve ÇH semptomları varlığından ziyade ÇH’nin kendisinin HS ve PS için önemi olduğu ve tanı konulduktan sonra hem HS hem de PS açısından hastaların takibinin önemli olduğu düşünülebilir.

Çölyak hastalarında pankreatik tutulumların incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır. Çölyak hastalarının akut ve kronik pankreatit açısından risk altında olduğu iddia edilmiş olup (82,84,183) bu riskin çölyak bağlantılı malnütrisyon, papiller stenoz veya immün yanıt ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (2). Ekzokrin pankreatik yetmezliğin çölyak hastalarında görülen başka bir pankreatik tutulum olduğu bildirilmiş olup (88,106,107), CCK ve sekretin gibi pankreatik fonksiyonların potansiyel uyarıcı olan enterik hormonların mukozal salgımlarındaki bozukluk ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir (2). Wang ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada, yağlı pankreası olan hastalarda, olmayan hastalara göre diyabet

gelişim riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (158). İlaveten yeni tanı almış tip 2 diyabet hastalarında anlamlı derecede daha fazla pankreatik yağ içeriği olduğu saptanmıştır (159). Pankreatik adacık hücre yağ infiltrasyonunun, azalmış insülin sekresyonuna ve artmış tip 2 diyabetes mellitus gelişimine yol açtığı saptanmıştır (160). Pankreatik yağ infiltrasyonunun %25'ten fazla olması, anlamlı derecede artmış tip 2 diyabet gelişimi ve jeneralize ateroskleroz riski ile ilişkilendirilmiştir (153). Çalışmamız verilerine göre çölyak hastalığında, PS sıklığının artmış olmasıyla birlikte PS'nin diyabet riskini de artırdığı literatürde bilindiğinden, çölyak grubundaki açlık kan şekeri değerlerinin her ne kadar laboratuvarın normal referans aralıkları içerisinde bulunsa da sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek saptandığı ($p<0,05$) da dikkate alınırsa bu hastaların diyabetes mellitus gelişim riskleri yönünden yakın takibe alınmalarının olası erken DM tanısı olanağı sağlayarak, diyabetin uzun dönem komplikasyonlarını önlemede faydalı olabileceği öne sürülebilir.

Kistik fibrozis de çölyak hastalığı ile bağlantılı olduğu düşünülen pankreas bağlantılı başka bir hastalık olup kistik fibrozis hastalarının %1,8 ile 2,3'ünde biyopsi ile teşhis edilmiş çölyak hastalığı prevalansı olduğu gösterilmiştir (128). Dirençli çölyak semptomu olan veya malabsorbsiyonu olan kistik fibrozis hastalarının çölyak açısından taranması önerilmiştir (129,130). Çölyak hastalığıyla otoimmün pankreatit arasındaki ilişki de çalışmalarla incelenmiş olup (2), bir kısım araştırmacılar iki hastalık arasında ilişki olduğunu iddia ederken (131,132), herhangi bir bağlantı olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (133).

Literatürde çölyak hastalığı ile NAYKH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Tovoli ve ark. (184) glutensiz diyetine uyan çölyak ve sağlıklı bireyleri NAYKH riski açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında glutensiz diyetine bağlı olan (IgA negatif, son 6 ay içerisinde gluten almayan ve çölyak ile ilgili semptomu olmayan) 202 çölyak hastasının üçte birinden fazlasında (%34,7) NAYKH olduğunu saptamış ve sağlıklı popülasyona göre 3 kat artmış risk olduğunu bildirmişlerdir. İlave olarak daha az metabolik risk faktörü varlığında bile çölyak hastalarında sağlıklı kontrollere göre NAYKH gelişiminin daha fazla olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde bu çalışmada çölyak hastalarının %66,7'sinde HS varlığı saptanmış olup sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha

yüksektir. İlave olarak, Tovoli ve ark. çalışmasındaki bulguları destekler şekilde, bu çalışmadaki glutensiz diyetine uyan ve uymayan çölyak hastaları arasında HS varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde çölyak grubundaki 60 hastanın sadece 2'sinde (%3,33) metabolik sendrom varlığı olmasına rağmen %66,7'sinde HS görüldüğü saptanmıştır ve çölyak hastalarında metabolik sendrom kriterlerinden biri olan bel çevresi ile HS arasında pozitif ve istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle çölyak hastalarının metabolik sendrom kriterlerinin tamamı sağlanmasa bile en az birisinin varlığının dahi NAYKH için risk altında olabileceği düşünülebilir. PS açısından da değerlendirildiğinde, hastaların %81,7'sinde PS saptanmış ve bel çevresi ile PS arasında pozitif ve istatistiksel anlamlı bir korelasyon olduğu da görülmüştür. Dolayısıyla gelişim mekanizmaları ve pozitif korelasyonları da göz önüne alındığında PS için de aynı ön görüşü düşünülebilir.

Literatürde HS'nin artmış yaş ile ilişkisi farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalar ters U eğrisi fikrini (185,186) (geç erişkinlik döneminde NAFLD sıklığının pik yaparak azalmaya başlaması) desteklerken, bazıları da ileri yaşla birlikte artan bir korelasyon olduğunu (187) ifade etmektedir. PS ile artan yaş arasında ise pozitif bir korelasyon olduğu literatürde saptanmıştır (140,141).

Çalışmamızda çölyak hastalarında hem HS hem de PS ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır (**p<0,005**). Dolayısıyla literatür de baz alındığında, artmış yaş grubundaki hastaların hem HS hem PS açısından risk altında oldukları söylenebilir.

Reilly ve ark.nın (10) çölyak hastalığı ile NAYKH arasındaki ilişkiyi 26.816 çölyak hastası üzerinde araştıran kohort çalışmasında çölyak hastalarının NAYKH açısından sağlıklı popülasyona göre artmış riske sahip olduğu bildirilmiştir. Çölyak teşhisinden 1 yıl sonra riskin en fazla arttığı fakat teşhisten sonra 15 sene boyunca risk oluşumunun devam ettiği bildirilmiştir. Benzer şekilde bu çalışmada da çölyak grubundaki hastalarda HS görülme oranının sağlıklı gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Teşhisten sonra geçen süre ortalaması 8,07±9,35 yıldır fakat çölyak grubundaki hastalarda teşhisten sonra geçen süre ile HS veya PS arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır (p>0,05). Bu durumun her

iki çalışmanın tasarım ve örneklem büyüklükleri arasındaki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Ciccone ve ark. (188) çölyak hastalarında glutensiz diyet sonrasında HS riskini inceleyen çalışmasında çölyak teşhisi sırasında %1,7 olarak saptanan HS varlığının, glutensiz diyet sonrasında %11,1'e yükseldiğini bildirmiştir. Benzer şekilde Imperatore ve ark. da (189) 1 yıl boyunca glutensiz diyet uygulayan çölyak hastalarında başlangıçta %25,9 olarak bulunan HS'nin çalışma sonunda %37,2'ye yükseldiğini saptamışlardır. Her iki çalışma da glutensiz diyet yapan hastaların artmış HS riski açısından bilgilendirilmesinin önemli olduğuna dikkat çekmişlerdir. Glutensiz diyet altındaki çölyak hastalarının daha az oranda lifli gıdalar ve kompleks karbonhidratlar alırken yüksek oranda basit şeker ve satüre yağ ile beslendiği gözlenmiş ve glutensiz diyetin besinsel olarak dengeli olmadığı iddia edilmiştir (190). Bu nedenle bu tür beslenmenin NAYKH riskini artırdığı düşünülmektedir (10,184). Bizim çalışmamızda da diyetine tam uyan ve uymayan hastalar arasında HS ve PS derecesi yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır. Dolayısıyla hastalar her ne kadar diyet uyumlarına riayet gösterecekler de steatoz derecesi artabilmektedir. Bu durumun bir önceki literatürde açıklanan glutensiz diyet içeriği ile ilişkili olabileceği öne sürülebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise hayat boyu glutensiz diyete rağmen, artmış bağırsak permeabilitesi, ince bağırsak büyümesi, mikrobiyota değişimleri, ekzokrin pankreatik yetersizlik ve düşük dereceli gastrointestinal inflamasyon gibi bazı hastalıkların bu hastalarda devam ettiği saptanmıştır. Bu hastalıkların bir kısmının NAYKH gelişiminde sorumlu olduğu düşünülmektedir (190).

Literatürde HS ve PS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Al-haddad ve ark. (191) EUS ile yapılan bir çalışmalarında HS'si olan bireylerde 14 kat artmış hiperekojenik pankreas riski olduğunu bildirmişlerdir. Van Geenen ve ark. (137) postmortem 80 hastadan toplanan veriler ile yaptıkları bir çalışmalarında histopatolojik olarak pankreatik (pankreatik lipomatöz esas alınarak) ve hepatik yağlanma (karaciğer histolojisi baz alınarak) arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptamışlardır. Patel ve ark. (192) MRI ile yaptıkları çalışmalarında NAYKH olan bireylerde pankreas yağlanmasının HS ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Wang ve ark. (158) 8097 katılımcıyı pankreas yağlanması ve NAYKH açısından

değerlendirdikleri kesitsel çalışmalarında katılımcıların %16'sında pankreas yağlanması olduğu saptamışlardır. Pankreas yağlanması olan bireylerin %67,2'sinde ise NAYKH hastalığı olduğunu saptamışlardır. Bu mevcut çalışmada NAYKH ve PS arasında hem çölyak grubunda hem de tüm katılımcılar incelendiğinde pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştı. Bu nedenle, çölyak hastalığı olan bireylerde PS ve HS arasında pozitif yönlü bir bağlantı olabileceği iddia edilebilir.

Literatürde daha önceki çalışmalarda çölyak hastalığının teşhis edildiğinde hastaların normal popülasyona göre daha düşük vücut kitle indeksine sahip oldukları bildirilmiş olsa da son yıllarda yapılan araştırmalarda çölyak hastalarının teşhis zamanlarında normal veya yüksek vücut kitle indeksi değerlerine sahip oldukları iddia edilmiştir (190,193). Bu çalışmada vücut kitle indeksi değerleri sağlıklı ve çölyak grubunda benzer olarak saptanmış olup, ortalama değerlerin normal sınırlar içerisinde olduğu gözlenmiştir.

6.SONUÇLAR

Bu çalışma ile çölyak hastalarında HS ve PS'nin sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda daha fazla olduğu saptanmıştır.

Çölyak hastalarında, HS ve PS arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Glutensiz diyetle tam uyumlu ve uyumsuz çölyak hastalarında grup içerisinde HS ve PS açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Çölyak hastalarında bel çevresi ile HS ve PS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. ÇH'de metabolik sendrom kriterlerinin tamamı sağlanmasa bile en az birisinin varlığı dahi HS ve PS için anlamlıdır.

Çölyak grubunda açlık kan şekerleri, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak laboratuvarın normal referans aralığı içerisindeydir. Bu bireylerin PS ve bağı olarak ilerde gelişebilecek DM riski yönünden takip edilmeleri gerekebilir.

Çölyak hastalarının hem PS hem de HS açısından risk taşıyabileceği düşünülebilir. HS saptanan çölyak hastalarında PS açısından da araştırmaları ve gelişebilecek PS'nin komplikasyonları bakımından da takipleri önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Lebwohl B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease. *The Lancet*. 2018;391(10115):70-81.
2. Balaban DV, Enache I, Ciochina M, Popp A, Jinga M. Pancreatic involvement in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2022;28(24):2680-8.
3. Paul J, Shihaz AVH. Pancreatic Steatosis: A New Diagnosis and Therapeutic Challenge in Gastroenterology. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(2):216-20.
4. Mathur A, Marine M, Lu D, Swartz-Basile DA, Saxena R, Zyromski NJ, et al. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *Hpb*. 2007;9(4):312-8.
5. Pinnick KE, Collins SC, Londos C, Gauguier D, Clark A, Fielding BA. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity*. 2008;16(3):522-30.
6. Shah N, Rocha JP, Bhutiani N, Omer E. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *Nutrition in Clinical Practice*. 2019;34:S49-S56.
7. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *The Lancet*. 1998;352(9121):26-9.
8. Sainsbury A, Sanders DS, Ford A. Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(1):33-40.
9. 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. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2015;110(8):1216-22.
10. Reilly NR, Lebwohl B, Hultcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol*. 2015;62(6):1405-11.
11. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology*. 2007;46(5):1650-8.
12. Volta U, De Franceschi L, Molinaro N, Cassani F, Muratori L, Lenzi M, et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Digestive diseases and sciences*. 1998;43(10):2190-5.
13. 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. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2005;19(1):6-10.
14. Düzenli T, TANOĞLU A. Liver manifestations of Celiac disease. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2017;80(3):111-9.
15. Wu W-C, Wang C-Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (nafpd) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12(1):1-6.
16. Nacif LS, Rocha-Santos V, Claro LC, Vintimilla A, Ferreira LA, Arantes RM, et al. Liver biopsy may facilitate pancreatic graft evaluation: Positive association between liver steatosis and pancreatic graft adipose infiltration. *Clinics*. 2018;73.

17. Tranchart H, Gaujoux S, Rebours V, Vullierme M-P, Dokmak S, Levy P, et al. Preoperative CT scan helps to predict the occurrence of severe pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Annals of surgery*. 2012;256(1):139-45.
18. Patel AC, Yagnik VD. Evaluation of risk factors for postoperative pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Formosan Journal of Surgery*. 2019;52(3):76.
19. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297(5590):2275-9.
20. 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. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2014;135(2):623-5.
21. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, Mäki M, Kaukinen K, Grünewald R, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology*. 2013;80(19):1740-5.
22. Abadie V, Discepolo V, Jabri B, editors. *Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology*. Seminars in immunopathology; 2012: Springer.
23. Kuja-Halkola R, Lebowitz B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PK, Ludvigsson JF. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut*. 2016;65(11):1793-8.
24. 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. *Archives of internal medicine*. 2003;163(3):286-92.
25. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Human immunology*. 2003;64(4):469-77.
26. Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nature genetics*. 2015;47(6):577-8.
27. Castellanos-Rubio A, Fernandez-Jimenez N, Kratchmarov R, Luo X, Bhagat G, Green PH, et al. A long noncoding RNA associated with susceptibility to celiac disease. *Science*. 2016;352(6281):91-5.
28. Ivarsson A, Persson L, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta paediatrica*. 2000;89(2):165-71.
29. Welanders A, Tjernberg AR, Montgomery SM, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Infectious disease and risk of later celiac disease in childhood. *Pediatrics*. 2010;125(3):e530-e6.
30. Lebowitz B, Green PH, Murray JA, Ludvigsson JF. Season of birth in a nationwide cohort of coeliac disease patients. *Archives of disease in childhood*. 2013;98(1):48-51.
31. 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. *The Journal of pediatrics*. 2013;162(3):501-4.

32. 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(1):39-45. e3.
33. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Catassi C, of Weaning SWG, et al. Mode of delivery and risk of celiac disease: risk of celiac disease and age at gluten introduction cohort study. *The Journal of pediatrics*. 2017;184:81-6. e2.
34. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2006;101(10):2333-40.
35. Riddle MS, Murray JA, Cash BD, Pimentel M, Porter CK. Pathogen-specific risk of celiac disease following bacterial causes of foodborne illness: a retrospective cohort study. *Digestive diseases and sciences*. 2013;58(11):3242-5.
36. Mårild K, Ye W, Lebowhl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case-control study. *BMC gastroenterology*. 2013;13(1):1-9.
37. Lebowhl B, Spechler SJ, Wang TC, Green PH, Ludvigsson JF. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Digestive and liver disease*. 2014;46(1):36-40.
38. Størdal K, Haugen M, Brantsæter AL, Lundin KE, Stene LC. Association between maternal iron supplementation during pregnancy and risk of celiac disease in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(4):624-31. e2.
39. Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S, Litwin O, Meisel M, Jabri B, et al. Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice. *The American journal of pathology*. 2015;185(11):2969-82.
40. Nistal E, Caminero A, Vivas S, de Morales JMR, de Miera LES, Rodríguez-Aparicio LB, et al. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie*. 2012;94(8):1724-9.
41. Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *Journal of medical microbiology*. 2007;56(12):1669-74.
42. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The prevalence of celiac disease in the United States. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2012;107(10):1538-44.
43. Larson SA, Khaleghi S, Rubio-Tapia A, Ovsyannikova IG, King KS, Larson JJ, et al. Prevalence and morbidity of undiagnosed celiac disease from a community-based study. *Gastroenterology*. 2017;152(4):830-9. e5.
44. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Annals of medicine*. 2010;42(8):587-95.

45. Ditah IC, Nadeau AM, Rubio-Tapia A, Marietta EV, Brantner TL, Camilleri MJ, et al. Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. 2015;110(3):455-61.
46. Almeida RC, Gandolfi L, De Nazaré Klautau-Guimarães M, Ferrari Í, Sousa SM, Abe-Sandes K, et al. Does celiac disease occur in Afro-derived Brazilian populations? *American Journal of Human Biology*. 2012;24(5):710-2.
47. Ramakrishna B, Makharia GK, Chetri K, Dutta S, Mathur P, Ahuja V, et al. Prevalence of adult celiac disease in India: regional variations and associations. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. 2016;111(1):115-23.
48. Krigel A, Turner KO, Makharia GK, Green PH, Genta RM, Lebwohl B. Ethnic variations in duodenal villous atrophy consistent with celiac disease in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(8):1105-11.
49. Gasbarrini G, Mangiola F. Wheat-related disorders: A broad spectrum of 'evolving' diseases. *United European gastroenterology journal*. 2014;2(4):254-62.
50. Çölyak Hastalığı Görülme Sıklığı Ve İllere Dağılımı. In: Müdürlüğü TCSBHSG, editor. 2019.
51. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62(1):43-52.
52. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *Bmj*. 2015;351.
53. Gray AM, Papanicolas IN. Impact of symptoms on quality of life before and after diagnosis of coeliac disease: results from a UK population survey. *BMC health services research*. 2010;10(1):1-7.
54. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. 2013;108(5):656-76.
55. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63(8):1210-28.
56. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. 2010;105(12):2520-4.
57. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*. 2013;62(7):996-1004.
58. Raju S, Mooney P, Aziz I, Kurien M, Sanders D. gluten challenge in the era of noncoeliac gluten sensitivity--a change in clinical practice? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(5):656-.
59. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized

placebo-controlled trial. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2011;106(3):508-14.

60. Pallav K, Kabbani T, Tariq S, Vanga R, Kelly CP, Leffler DA. Clinical utility of celiac disease-associated HLA testing. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(9):2199-206.

61. Chang MS, Rubin M, Lewis SK, Green PH. Diagnosing celiac disease by video capsule endoscopy (VCE) when esophogastroduodenoscopy (EGD) and biopsy is unable to provide a diagnosis: a case series. *BMC gastroenterology*. 2012;12(1):1-5.

62. Murray JA, Rubio-tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B, et al. Mucosal atrophy in celiac disease: extent of involvement, correlation with clinical presentation, and response to treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(2):186-93.

63. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(4):669-73.

64. Zingone F, Abdul Sultan A, Crooks CJ, Tata LJ, Ciacci C, West J. The risk of community-acquired pneumonia among 9803 patients with coeliac disease compared to the general population: A cohort study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;44(1):57-67.

65. Hagander B, Berg N, Brandt L, Norden A, Sjölund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *The lancet*. 1977;310(8032):270-2.

66. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Reviews on recent clinical trials*. 2014;9(3):126-33.

67. Bakhshipour A, Kaykhaei MA, Moulaei N, Mashhadi MA. Prevalence of coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arab J Gastroenterol*. 2013;14(3):113-5.

68. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? : Elsevier; 1998. p. 842-5.

69. Abenavoli L, Milic N, De Lorenzo A, Lizza F. A pathogenetic link between non-alcoholic fatty liver disease and celiac disease. *Endocrine*. 2013;43(1):65-7.

70. Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology*. 2010;52(5):1829-35.

71. Gelsi E, Ruitord F, Saint-Paul M-C, Filippi J, Arab K, Hébuterne X. Association of Budd-Chiari syndrome with a coeliac disease in patient native from North Africa. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2004;28(10 Pt 1):903-5.

72. Butterworth JR, Cooper BT, Rosenberg WM, Purkiss M, Jobson S, Hathaway M, et al. The role of hemochromatosis susceptibility gene mutations in protecting against iron deficiency in celiac disease. *Gastroenterology*. 2002;123(2):444-9.

73. Barisani D, Ceroni S, Del Bianco S, Meneveri R, Bardella MT. Hemochromatosis gene mutations and iron metabolism in celiac disease. *haematologica*. 2004;89(11):1299-305.

74. Kara B, Sandikci M. Successful treatment of portal hypertension and hypoparathyroidism with a gluten-free diet. *Journal of clinical gastroenterology*. 2007;41(7):724-5.

75. Casswall TH, Papadogiannakis N, Ghazi S, Németh A. Severe liver damage associated with celiac disease: findings in six toddler-aged girls. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2009;21(4):362-9.

76. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology*. 2002;122(4):881-8.
77. Noh KW, Poland GA, Murray JA. Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(10):2289-92.
78. Narciso-Schiavon JL, Schiavon Lde L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: A clinical perspective. *World J Hepatol*. 2015;7(8):1074-85.
79. Sjöberg 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. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1997;32(11):1162-7.
80. Villalta D, Crovatto M, Stella S, Tonutti E, Tozzoli R, Bizzaro N. False positive reactions for IgA and IgG anti-tissue transglutaminase antibodies in liver cirrhosis are common and method-dependent. *Clinica chimica acta*. 2005;356(1-2):102-9.
81. Clemente MG, Musu M, Troncone R, Volta U, Congia M, Ciacci C, et al. Enterocyte actin autoantibody detection: a new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: results of a multicenter study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2004;99(8):1551-6.
82. Alkhayyat M, Saleh MA, Abureesh M, Khoudari G, Qapaja T, Mansoor E, et al. The Risk of Acute and Chronic Pancreatitis in Celiac Disease. *Dig Dis Sci*. 2021;66(8):2691-9.
83. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(1):63-9. e1.
84. Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1136-42 e3.
85. Osagiede O, Lukens FJ, Wijarnpreecha K, Corral JE, Raimondo M, Kroner PT. Acute Pancreatitis in Celiac Disease: Has the Inpatient Prevalence Changed and Is It Associated With Worse Outcomes? *Pancreas*. 2020;49(9):1202-6.
86. Basha J, Appasani S, Vaiphei K, Singh K, Kochhar R. Celiac disease presenting as recurrent pancreatitis and pseudocyst. *JOP*. 2012;13(5):533-5.
87. Brooks SE, Golden MH. The exocrine pancreas in kwashiorkor and marasmus. *Light and electron microscopy*. *West Indian Med J*. 1992;41(2):56-60.
88. Leeds JS, Hopper AD, Hurlstone DP, Edwards SJ, McAlindon ME, Lobo AJ, et al. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(3):265-71.
89. Sasamori H, Fukui T, Hayashi T, Yamamoto T, Ohara M, Yamamoto S, et al. Analysis of pancreatic volume in acute-onset, slowly-progressive and fulminant type 1 diabetes in a Japanese population. *J Diabetes Investig*. 2018;9(5):1091-9.
90. Kumar S, Gress F, Green PH, Lebwohl B. Chronic Pancreatitis is a Common Finding in Celiac Patients Who Undergo Endoscopic Ultrasound. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(3):e128-e9.

91. Rana SS, Dambalkar A, Chhabra P, Sharma R, Nada R, Sharma V, et al. Is pancreatic exocrine insufficiency in celiac disease related to structural alterations in pancreatic parenchyma? *Ann Gastroenterol.* 2016;29(3):363-6.
92. Rana SS, Bhasin DK, Sinha SK, Singh K. Coexistence of chronic calcific pancreatitis and celiac disease. *Indian J Gastroenterol.* 2007;26(3):150; author reply
93. Pitchumoni CS, Thomas E, Balthazar E, Sherling B. Chronic calcific pancreatitis in association with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1977;68(4):358-61.
94. Fitzgerald O, Fitzgerald P, Fennelly J, McMullin JP, Boland SJ. A Clinical Study of Chronic Pancreatitis. *Gut.* 1963;4:193-216.
95. Nanda R, Anand BS. Celiac disease and tropical calcific pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(10):1790-2.
96. Arya S, Rana SS, Sinha SK, Nagi B, Bhasin DK. Celiac disease and chronic calcific pancreatitis with pancreas divisum. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(7):1080-1.
97. Nett A, Wamsteker E-J, DiMagno M, editors. Should Patients With Established Chronic Pancreatitis Undergo Testing for Celiac Disease? *Pancreas*; 2016: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS TWO COMMERCE SQ, 2001 MARKET ST, PHILADELPHIA
98. Rabsztyń A, Green PH, Berti I, Fasano A, Perman JA, Horvath K. Macroamylasemia in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1096-100.
99. Bonetti G, Serricchio G, Giudici A, Bettonagli M, Vadacca GB, Bruno R, et al. Hyperamylasemia due to macroamylasemia in adult gluten enteropathy. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997;57(3):271-3.
100. Bermejo JF, Carbone J, Rodriguez JJ, Macias R, Rodriguez M, Gil J, et al. Macroamylasaemia, IgA hypergammaglobulinaemia and autoimmunity in a patient with Down syndrome and coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2003;38(4):445-7.
101. Barera G, Bazzigaluppi E, Viscardi M, Renzetti F, Bianchi C, Chiumello G, et al. Macroamylasemia attributable to gluten-related amylase autoantibodies: a case report. *Pediatrics.* 2001;107(6):E93.
102. La Villa G, Pantaleo P, Tarquini R, Cirami L, Perfetto F, Mancuso F, et al. Multiple immune disorders in unrecognized celiac disease: a case report. *World J Gastroenterol.* 2003;9(6):1377-80.
103. Liu Z, Wang J, Qian J, Tang F. Hyperamylasemia, reactive plasmacytosis, and immune abnormalities in a patient with celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2007;52(6):1444-7.
104. Patel RS, Johlin FC, Jr., Murray JA. Celiac disease and recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 1999;50(6):823-7.
105. Rodrigo L, Alvarez N, Riestra S, de Francisco R, Gonzalez Bernardo O, Garcia Isidro L, et al. [Relapsing acute pancreatitis associated with gluten enteropathy. Clinical, laboratory, and evolutive characteristics in thirty-four patients]. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100(12):746-51.
106. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2017;23(39):7059-76.

107. Kunovsky L, Dite P, Jabandziev P, Eid M, Poredska K, Vaculova J, et al. Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis. *J Clin Med*. 2021;10(24).
108. DiMagno MJ. Exocrine pancreatic insufficiency and pancreatitis associated with celiac disease. *Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2018.
109. Pezzilli R. Exocrine pancreas involvement in celiac disease: a review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2014;8(3):167-72.
110. Weizman Z, Hamilton JR, Kopelman HR, Cleghorn G, Durie PR. Treatment failure in celiac disease due to coexistent exocrine pancreatic insufficiency. *Pediatrics*. 1987;80(6):924-6.
111. Regan PT, DiMagno EP. Exocrine pancreatic insufficiency in celiac sprue: a cause of treatment failure. *Gastroenterology*. 1980;78(3):484-7.
112. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology*. 1997;112(6):1830-8.
113. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(8):2016-21.
114. Evans KE, Leeds JS, Morley S, Sanders DS. Pancreatic insufficiency in adult celiac disease: do patients require long-term enzyme supplementation? *Dig Dis Sci*. 2010;55(10):2999-3004.
115. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. *BMC Med*. 2017;15(1):29.
116. Carroccio A, Iacono G, Lerro P, Cavataio F, Malorgio E, Soresi M, et al. Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in childhood celiac disease. *Gastroenterology*. 1997;112(6):1839-44.
117. Licul V, Cizmarevic NS, Ristic S, Mikolasevic I, Mijandrusic BS. CTLA-4 +49 and TNF- α -308 gene polymorphisms in celiac patients with exocrine pancreatic insufficiency. *Coll Antropol*. 2013;37(4):1191-4.
118. Brydon WG, Kingstone K, Ghosh S. Limitations of faecal elastase-1 and chymotrypsin as tests of exocrine pancreatic disease in adults. *Ann Clin Biochem*. 2004;41(Pt 1):78-81.
119. Kampanis P, Ford L, Berg J. Development and validation of an improved test for the measurement of human faecal elastase-1. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 1):33-7.
120. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(8):1220-8 e4.
121. Vujasinovic M, Tepes B, Volfand J, Rudolf S. Exocrine pancreatic insufficiency, MRI of the pancreas and serum nutritional markers in patients with coeliac disease. *Postgrad Med J*. 2015;91(1079):497-500.
122. Freeman HJ. Pancreatic endocrine and exocrine changes in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(47):6344-6.
123. DiMagno EP, Go WL, Summerskill WH. Impaired cholecystokinin-pancreozymin secretion, intraluminal dilution, and maldigestion of fat in sprue. *Gastroenterology*. 1972;63(1):25-32.

124. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavataio F, Di Marco C, Balsamo V, et al. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet. *Gut*. 1991;32(7):796-9.
125. Tandon BN, Banks PA, George PK, Sama SK, Ramachandran K, Gandhi PC. Recovery of exocrine pancreatic function in adult protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology*. 1970;58(3):358-62.
126. Tandon BN, George PK, Sama SK, Ramachandran K, Gandhi PC. Exocrine pancreatic function in protein--calorie malnutrition disease of adults. *Am J Clin Nutr*. 1969;22(11):1476-82.
127. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021;397(10290):2195-211.
128. Imrei M, Nemeth D, Szakacs Z, Hegyi P, Kiss S, Alizadeh H, et al. Increased Prevalence of Celiac Disease in Patients with Cystic Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 2021;11(9).
129. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(6):823-36 e2.
130. Emiralioglu N, Ademhan Tural D, Hizarcioglu Gulsen H, Ergen YM, Ozsezen B, Sunman B, et al. Does cystic fibrosis make susceptible to celiac disease? *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2807-13.
131. Patel BJ, Cantor M, Retrosi G, Gheorghe R, Wrogemann J, Mujawar Q. Autoimmune Pancreatitis Masquerading as Celiac Disease. *Pancreas*. 2019;48(6):e53-e4.
132. Masoodi I, Wani H, Alsayari K, Sulaiman T, Hassan NS, Nazmi Alqutub A, et al. Celiac disease and autoimmune pancreatitis: an uncommon association. A case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(12):1270-2.
133. De Marchi G, Zanoni G, Conti Bellocchi MC, Betti E, Brentegani M, Capelli P, et al. There Is No Association between Coeliac Disease and Autoimmune Pancreatitis. *Nutrients*. 2018;10(9).
134. Cebe KM, Swanson PE, Upton MP, Westerhoff M. Increased IgG4+ cells in duodenal biopsies are not specific for autoimmune pancreatitis. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(3):323-9.
135. Pinto-Sanchez MI, Seiler CL, Santesso N, Alaedini A, Semrad C, Lee AR, et al. Association Between Inflammatory Bowel Diseases and Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;159(3):884-903 e31.
136. Ozbulbul NI, Yurdakul M, Tola M. Does the visceral fat tissue show better correlation with the fatty replacement of the pancreas than with BMI? *The Eurasian Journal of Medicine*. 2010;42(1):24.
137. van Geenen E-JM, Smits MM, Schreuder TC, van der Peet DL, Bloemena E, Mulder CJ. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas*. 2010;39(8):1185-90.
138. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World journal of diabetes*. 2014;5(4):415.
139. Smits MM, Van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2011;8(3):169-77.

140. Rosso E, Casnedi S, Pessaux P, Oussoultzoglou E, Panaro F, Mahfud M, et al. The role of "fatty pancreas" and of BMI in the occurrence of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(10):1845-51.
141. Wong VW, Wong GL, Yeung DK, Abrigo JM, Kong AP, Chan RS, et al. Fatty pancreas, insulin resistance, and beta-cell function: a population study using fat-water magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):589-97.
142. Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1801(3):392-9.
143. Fernandes-Santos C, Evangelista Carneiro R, de Souza Mendonca L, Barbosa Aguilã M, Mandarim-de-Lacerda CA. Rosiglitazone aggravates nonalcoholic Fatty pancreatic disease in C57BL/6 mice fed high-fat and high-sucrose diet. *Pancreas*. 2009;38(3):e80-6.
144. Makay O, Kazimi M, Aydin U, Nart D, Yilmaz F, Zeytunlu M, et al. Fat replacement of the malignant pancreatic tissue after neoadjuvant therapy. *Int J Clin Oncol*. 2010;15(1):88-92.
145. Yu T, Liu R, Li M, Li X, Qiang O, Huang W, et al. [Effects of octreotide on fatty infiltration of the pancreas in high-fat diet induced obesity rats]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2014;43(2):186-92.
146. Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, Berzin TM, Sekhon S, Bennett G, et al. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointest Endosc*. 2011;73(5):987-93.
147. Wilson JS, Colley PW, Sosula L, Pirola RC, Chapman BA, Somer JB. Alcohol causes a fatty pancreas. A rat model of ethanol-induced pancreatic steatosis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1982;6(1):117-21.
148. Noronha M, Salgado A, Ferreira De Almeida MJ, Dreiling DA, Bordalo O. Alcohol and the pancreas. I. Clinical associations and histopathology of minimal pancreatic inflammation. *Am J Gastroenterol*. 1981;76(2):114-9.
149. Oliveira NM, Ferreira FAY, Yonamine RY, Chehter EZ. Antiretroviral drugs and acute pancreatitis in HIV/AIDS patients: is there any association? A literature review. *Einstein (Sao Paulo)*. 2014;12:112-9.
150. Sasaki M, Nakanuma Y, Ando H. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas in a patient with cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Pathology international*. 1998;48(7):566-8.
151. Walters M-I, Leak PJ, Joske R, Stanley N, Perret DH. Murine infection with reovirus: III. Pathology of infection with types 1 and 2. *British Journal of Experimental Pathology*. 1965;46(2):200.
152. Diamond I, Vallbona C. Kwashiorkor in a North American white male. *Pediatrics*. 1960;25(2):248-57.
153. Stamm B. Incidence and diagnostic significance of minor pathologic changes in the adult pancreas at autopsy:: A systematic study of 112 autopsies in patients without known pancreatic disease. *Human pathology*. 1984;15(7):677-83.
154. Lee JS, Kim SH, Jun DW, Han JH, Jang EC, Park JY, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(15):1869.

155. Marks WM, Filly RA, Callen PW. Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition. *Radiology*. 1980;137(2):475-9.
156. Hague J, Amin Z. Focal pancreatic lesion: can a neoplasm be confidently excluded? *The British Journal of Radiology*. 2006;79(943):627-9.
157. Lesmana CRA, Ho KY, Lesmana LA. Impact of endoscopic ultrasound procedures in various pancreatobiliary disorders in Indonesia based on a case series in a private hospital. *Case Reports in Gastroenterology*. 2015;9(2):206-14.
158. Wang CY, Ou HY, Chen MF, Chang TC, Chang CJ. Enigmatic ectopic fat: prevalence of nonalcoholic fatty pancreas disease and its associated factors in a Chinese population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000297.
159. Chai J, Liu P, Jin E, Su T, Zhang J, Shi K, et al. MRI chemical shift imaging of the fat content of the pancreas and liver of patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016;11(2):476-80.
160. Lameloise N, Muzzin P, Prentki M, Assimacopoulos-Jeannet F. Uncoupling protein 2: a possible link between fatty acid excess and impaired glucose-induced insulin secretion? *Diabetes*. 2001;50(4):803-9.
161. Kim MK, Chun HJ, Park JH, Yeo DM, Baek K-H, Song K-H, et al. The association between ectopic fat in the pancreas and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;106(3):590-6.
162. Fujii M, Ohno Y, Yamada M, Kamada Y, Miyoshi E. Impact of fatty pancreas and lifestyle on the development of subclinical chronic pancreatitis in healthy people undergoing a medical checkup. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2019;24(1):1-9.
163. Hori M, Takahashi M, Hiraoka N, Yamaji T, Mutoh M, Ishigamori R, et al. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clinical and translational gastroenterology*. 2014;5(3):e53.
164. Mathur A, Hernandez J, Shaheen F, Shroff M, Dahal S, Morton C, et al. Preoperative computed tomography measurements of pancreatic steatosis and visceral fat: prognostic markers for dissemination and lethality of pancreatic adenocarcinoma. *Hpb*. 2011;13(6):404-10.
165. Assimacopoulos-Jeannet F. Fat storage in pancreas and in insulin-sensitive tissues in pathogenesis of type 2 diabetes. *International Journal of Obesity*. 2004;28(4):S53-S7.
166. Chang C-F, Tseng Y-C, Huang H-H, Shih Y-L, Hsieh T-Y, Lin H-H. Exploring the relationship between nonalcoholic fatty liver disease and pancreatic cancer by computed tomographic survey. *Internal and emergency medicine*. 2018;13(2):191-7.
167. Lozano M, Navarro S, Perez-Ayuso R, Llach J, Ayuso C, Guevara M, et al. Lipomatosis of the pancreas: an unusual cause of massive steatorrhea. *Pancreas*. 1988;3(5):580-2.
168. Aubert A, Gornet J-M, Hammel P, Levy P, O'Toole D, Ruzsiewicz P, et al. Diffuse primary fat replacement of the pancreas: an unusual cause of steatorrhea. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*. 2007;31(3):303-6.

169. Kul S, Karadeniz A, Dursun İ, Şahin S, Çırakoğlu ÖF, Sayın MR, et al. Non-alcoholic fatty pancreas disease is associated with increased epicardial adipose tissue and aortic intima-media thickness. *Acta Cardiologica Sinica*. 2019;35(2):118.
170. Yasuda M, Niina Y, Uchida M, Fujimori N, Nakamura T, Oono T, et al. A case of lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas diagnosed by typical imaging. *JOP Journal of the Pancreas*. 2010;11(4):385-8.
171. Shimada M, Shibahara K, Kitamura H, Demura Y, Hada M, Takehara A, et al. Lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas taking the form of huge massive lesion of the pancreatic head. *Case reports in gastroenterology*. 2010;4(3):457-64.
172. Ramkissoon R, Gardner TB. Pancreatic steatosis: an emerging clinical entity. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2019;114(11):1726-34.
173. Patel N, Peterson M, Brenner D, Heba E, Sirlin C, Loomba R. Association between novel MRI-estimated pancreatic fat and liver histology-determined steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37(6):630-9.
174. Hannukainen JC, Borra R, Linderborg K, Kallio H, Kiss J, Lepomäki V, et al. Liver and pancreatic fat content and metabolism in healthy monozygotic twins with discordant physical activity. *Journal of hepatology*. 2011;54(3):545-52.
175. Snetselaar LG, de Jesus JM, DeSilva DM, Stoody EE. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025: Understanding the Scientific Process, Guidelines, and Key Recommendations. *Nutr Today*. 2021;56(6):287-95.
176. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97.
177. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80.
178. TEMD. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Obezite tanı ve tedavi kılavuzu. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, TEMD; 2019. p. 22.
179. Ciacci C, Cavallaro R, della Valle N, d'Argenio G. The use of serum tTG-ab assay in patients on gluten-free diet as a measure of dietetic compliance. *Gastroenterology*. 2002;122(2):588.
180. Tortora R, Capone P, De Stefano G, Imperatore N, Gerbino N, Donetto S, et al. Metabolic syndrome in patients with coeliac disease on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(4):352-9.
181. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452.
182. Goel A, Jones, J. Goel, A., Jones, J. Diffuse hepatic steatosis (grading). Reference article, *Radiopaedia.org*. 2021.
183. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Risk of pancreatitis in 14,000 individuals with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(11):1347-53.

184. Tovoli F, Negrini G, Fari R, Guidetti E, Faggiano C, Napoli L, et al. Increased risk of nonalcoholic fatty liver disease in patients with coeliac disease on a gluten-free diet: beyond traditional metabolic factors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(5):538-46.
185. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, Mizuta T, Ono N, Fujimoto K, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol.* 2012;47(5):586-95.
186. Golabi P, Paik J, Reddy R, Bugianesi E, Trimble G, Younossi ZM. Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):56.
187. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73-84.
188. Ciccone A, Gabrieli D, Cardinale R, Di Ruscio M, Vernia F, Stefanelli G, et al. Metabolic Alterations in Celiac Disease Occurring after Following a Gluten-Free Diet. *Digestion.* 2019;100(4):262-8.
189. Imperatore N, Tortora R, Testa A, Gerbino N, Caporaso N, Rispo A. Proton pump inhibitors as risk factor for metabolic syndrome and hepatic steatosis in coeliac disease patients on gluten-free diet. *J Gastroenterol.* 2018;53(4):507-16.
190. Valvano M, Longo S, Stefanelli G, Frieri G, Viscido A, Latella G. Celiac Disease, Gluten-Free Diet, and Metabolic and Liver Disorders. *Nutrients.* 2020;12(4).
191. Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, Pungpapong S, Wallace MB, Scolapio J, et al. Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. *Pancreas.* 2009;38(6):672-5.
192. Patel NS, Peterson MR, Brenner DA, Heba E, Sirlin C, Loomba R. Association between novel MRI-estimated pancreatic fat and liver histology-determined steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(6):630-9.
193. Villanueva M, Oyarzun A, Leyton B, Gonzalez M, Navarro E, Canales P, et al. Changes in Age at Diagnosis and Nutritional Course of Celiac Disease in the Last Two Decades. *Nutrients.* 2020;12(1).

