



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GLUTEN ENTEROPATİSİ İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN KARACİĞER
FONKSİYONLARININ VE KARACİĞER YAĞLANMASININ
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Öykü BALKAYA CAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2023



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GLUTEN ENTEROPATİSİ İLE TAKİP EDİLEN HASTALARIN KARACİĞER
FONKSİYONLARININ VE KARACİĞER YAĞLANMASININ
RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Öykü BALKAYA CAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. Enver DOLAR

BURSA-2023

İÇİNDEKİLER

ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iii
TABLolar	
LİSTESİ.....	vii
ÖZET	vii
İNGİLİZCE ÖZET	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Gluten Enteropatisi	2
2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Patofizyoloji.....	3
2.1.3. Klinik ve Sınıflandırma	5
2.1.4. Seroloji.....	8
2.1.5. Endoskopik Bulgular ve Histopatoloji	8
2.1.6. Tanı.....	10
2.1.7. Takip ve Tedavi	11
2.2. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)	122
2.2.1. Epidemiyoloji.....	13
2.2.2. Etyoloji	14
2.2.3. Patogenez.....	15
2.2.4. Tanı.....	16
2.2.5. Tedavi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	189
3.1. Çalışmanın Şekli ve İzni	19
3.2. Hasta Seçimi	19
3.3. Verilerin Toplanması.....	19
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	22
4.2. Laboratuvar Değerlerinin Değerlendirilmesi	23
4.3. Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi	33

4.4. Hastaların Duodenum Biyopsi Bulgularının Değerlendirilmesi	35
4.5. Hastaların Fibrozis Skorlarının Değerlendirilmesi.....	36
5. TARTIŞMA.....	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	48
7. KAYNAKLAR	51
8.TEŞEKKÜRLER.....	63
9.ÖZGEÇMİŞ.....	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1:Gluten Enteropatisi patogenezi

Şekil-2:Gluten Enteropatisi buздаğı reosiri modeli

Şekil-3:Duodenal sirküker foldlarda azalma ve mukozada mozaik ve nodüler görünüm

Şekil-4:Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında siroza ve hepatoselüler karsinoma gidiş

Şekil-5 :Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında tanısal yaklaşım

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo-1:Gluten Enteropatisinde gastrointestinal belirtiler

Tablo-2:Gluten Enteropatisinde gastrointestinal belirtiler

Tablo-3:Gluten Enteropatisinde kullanılan serolojik testlerin tanıda güvenilirliği

Tablo-4:Marsh-Oberhuber evreleme sistemi (Modifiye Marsh)

Tablo-5:Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında sekunder nedenler

Tablo-6:Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında metabolik risk faktörleri

Tablo-7:Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında görülen patolojik değişiklikler

Tablo-8:Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında invaziv olmayan fibröz değerlendirme belirteçleri ve anlamları

Tablo-9:İshak fibrozis skoru

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilen gluten enteropatili ile takip edilen hastaların alkolsüz yağlı karaciğer durumunun incelenmesi ve karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli retrospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilen ve endoskopik biyopsi ile gluten enteropati tanısı doğrulanmış olan 18 yaş ve üzerinde 100 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, laboratuvar verileri, glukoz, albumin, total protein, INR, CRP, sedimentasyon, ferritin, HbA1c, lipit profili, hemogram parametreleri, Anti-endomisyum IgA, anti-endomisyum IgG, anti-doku transglutaminaz IgA, anti-doku transglutaminaz IgG, anti-gliadin IgA, anti-gliadin IgG, serum IgA, AMA, ASMA, ANA, ANCA, anti-LKM-1, anti-SLA, HBsAg, anti-HBs, anti-HBs total, anti-HCV), radyoloji ve biyopsi sonuçları excel dosyasına kaydedildi. Bu veriler doğrultusunda hastaların BMI, NFS, APRI ve FIB-4 skorları hesaplandı.

Bulgular: Hastaların 67'si (%67) kadın, 33'ü (%33) erkekti. Hastaların ortanca yaşı 39 (min=18, max=77) yılı. Hastaların %77'sinin diyet uyumunun tam olduğu, %36,6'sının diyet uyumunun olmadığı saptandı. Diyet uyumsuz ALT ve AST sonuçlarına ulaşılabilen 90 hastanın 15'inde (%16,7) ALT yüksekliği, 31'inde (%34,5) ise AST yüksekliği tespit edildi. AST yüksekliği ve diyet uyumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,021). Tanı anında ALT yüksekliği tespit edilen 15 hastanın 13'ünde (%86,6), AST yüksekliği tespit edilen 31 hastanın 16'sında (%51,6) diyet sonrası ALT ve AST düzeylerinin normal değerlere geldiği görüldü. Bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Görüntüleme yapılan 81 hastadan 9 hastada (%11,1) grade 1 steatozis, 8 hastada (%9,8) grade 2 steatozis, 2 hastada (%2,4) grade 3 steatozis, 1 hastada ise (%1,2) siroz saptandı. NFS'ye göre 10

hastada (%10), FIB-4 skoruna göre ise 14 hastada (%14) fibrozis saptandı. APRI skoruna göre fibrozis saptanan hasta olmadı.

Sonuç: Gluten Enteropatisi olanlarda karaciğer enzimleri rutin olarak kontrol edilmelidir. Anormal laboratuvar testleri ile karşılaşıldığında, katı bir glütensiz diyet uygulanması ve önümüzdeki 6-12 ay boyunca tekrar test ederek yanıtın izlenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: gluten enteropatisi, karaciğer fonksiyon testleri, steatozis

SUMMARY

Retrospective Investigation of Liver Functions and Fatty Liver in Gluten-Sensitive Enteropati

Aims: In this study, it was aimed to examine the non-alcoholic fatty liver status and evaluate liver function tests in glüten sensitive enteropathy patients followed in Bursa Uludağ University Medical Faculty Hospital Gastroenterology Clinic.

Materials and Methods: Our study was carried out as a single-center retrospective. A total of 100 patients aged 18 years and over, who were followed up in Bursa Uludağ University Medical Faculty Hospital Gastroenterology Clinic and whose glüten sensitive enteropathy was confirmed by endoscopic biopsy, were included in the study. Demographic data of patients , laboratory, glucose, albumin, total protein, INR, CRP, sedimentation, ferritin, HbA1c, lipid profile, hemogram parameters, Anti-endomysium IgA, anti-endomysium IgG, anti-tissue transglutaminase IgA, anti-tissue transglutaminase IgG, anti-gliadin IgA, anti-gliadin IgG, serum IgA, AMA, ASMA, ANA, ANCA, anti-LKM -1, anti-SLA, HBsAg, anti-HBs, anti-HBs total, anti-HCV), radiology and biopsy results were recorded in an excel file. BMI, NFS, APRI and FIB-4 scores of the patients were calculated in line with these data.

Results: Of the patients, 67 (67%) were female and 33 (33%) were male. The median age of the patients was 39 (min=18, max=77) years. It was determined that 77% of the patients had complete dietary compliance, and 36.6% did not comply with the diet. Elevated ALT was found in 15 (16.7%) of 90 patients whose diet-inconsistent ALT and AST results were available, and AST elevation was found in 31 (34.5%). A statistically significant relationship was found between AST elevation and dietary compliance ($p=0.021$). It was observed that ALT and AST levels returned to normal values in 13 (86.6%) of 15 patients with elevated ALT at the time of diagnosis, and in 16 (51.6%) of 31

patients with AST elevation. These decreases were found to be statistically significant ($p < 0.001$). Grade 1 steatosis in 9 (11.1%) patients, grade 2 steatosis in 8 patients (9.8%), grade 3 steatosis in 2 patients (2.4%), and cirrhosis in 1 patient (1.2%) out of 81 patients who underwent imaging detected. Grade 1 steatosis in 9 (11.1%) patients, grade 2 steatosis in 8 patients (9.8%), grade 3 steatosis in 2 patients (2.4%), and cirrhosis in 1 patient (1.2%) out of 81 patients who underwent imaging detected. According to the NFS score, fibrosis was detected in 10 patients (10%). According to the FIB-4 score, fibrosis was detected in 14 patients (14%).

Conclusion: Patients with gluten sensitive enteropathy should have liver enzymes routinely checked. If abnormal laboratory tests are found, it is reasonable to implement a strict gluten-free diet and monitor for response with repeat testing over the next 6–12 months.

Key words: gluten sensitive enteropathy, liver function tests, steatosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Glüten enteropatisi diğerk bir adıyla çölyak hastalığı buğday, çavdar, arpa, yulaf gibi tahılların tüketilmesi ile başlayan, ince bağırsağın kronik hastalığı olup, spesifik bir genotip (HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genleri) ve otoantikolar (anti-doku transglutaminaz ve anti-endomisyum) ile karakterize edilen, glüten kaynaklı immun aracılı bir enteropatidir. İnflamatuar süreç spesifik olarak bağırsak mukozasını hedef alsa da, hastalar gastrointestinal belirti veya semptomlar, ekstraintestinal belirti veya semptomlar veya her ikisiyle de başvurabilmektedir (1).

Glüten enteropatisini ayırt edici özelliğı enteropati olmasına rağmen karaciğerk dahil birçok organı etkileyebilmesidir. Direkt karaciğerk hasarı yapabileceğı gibi diğerk karaciğerk hastalıkları ile birlikte de görülebilmektedir. Kronik karaciğerk hastalığının klinik belirtileri yokluğunda transaminazların hafif yükselmesi (normal sınırın 3-5 katı) tedavi edilmemiş gluten enteropatisi hepatininin özeliğidir (2,3).

Non alkolik yağlı karaciğerk hastalığı (NAYKH) basit steatozdan non alkolik steatohepatite (NASH) ve siroza kadar değışen bir karaciğerk hastalığı spektrumunu ifade eder. Glüten enteropatisinde karaciğerk steatozunun patogenezi belirsiz olmasına rağmen steatohepatitli vakaların %4-13'ünde glüten enteropatisi bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda anormal karaciğerk fonksiyon testleri ve herhangi bir spesifik etyoloji olmayan NAYKH ile takip edilen hastalarda glüten enteropatisi taranmasının önemi vurgulanmaktadır (4).

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji bölümünde takip edilen glüten enteropatisi tanısı alan hastalarda alkolsüz yağlı karaciğerk durumunun ve karaciğerk fonksiyonlarının değıerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gluten Enteropatisi

2.1.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Gluten enteropatisi diyetle alınan buğday, arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllarda bulunan glütene karşı immün temelli ve altında genetik yatkınlığı olanlarda öncelikle ince bağırsağı değişik derecelerde etkileyen bir hastalıktır. Diyetteki glütenin çıkarılmasıyla semptomların düzeldiği bu hastalığın son 10 yılda tanı oranlarında önemli bir artış olmuştur (5). Her yaşta tanı konulabilen yetişkinlerde çocuklarda olduğundan daha sık görülmektedir. Hastalığın klinik prezentasyonu ve doğal seyri değişkendir. Klasik gluten enteropatisi karın ağrısı, ishal, steatore, şişkinlik, kilo kaybı gibi tipik gastrointestinal semptomlar ile beraber çeşitli ekstraintestinal semptomlarla klinik bulgu verebilir (6).

Glütenin ana birleşenleri her ikisinde farklı peptit gruplarına ayrılabilen gliadinler ve glüteninlerdir. Gluten enteropatisinde ortak belirli HLA-DQ molekülleri bulunur. HLA moleküllerinin görevi patojen peptitleri bağlayarak onların yok edilmesi olan T hücrelerine sunmaktır. Gluten enteropatisinde immün sistem HLA-DQ'ya bağlanan glüten peptitlerine hatalı yanıt verir. Bunun sonucunda yanlış T hücre yanıtı ince bağırsakta doku hasarı ve villusların düzleşmesine yol açar. Bağırsaklarda emme kapasitesinin azalmasına bağlı olarak gastrointestinal belirtiler ortaya çıkar (7).

Yeni tanı . gluten enteropatisi sayısı daha iyi tanı yöntemleri ve risk grubunun farkındalığı artması nedeni ile son yıllarda önemli ölçüde artmıştır. Batı ülkelerde prevalans histolojik olarak kanıtlanmış %0,6 serolojik taramada da %1 sıklıktadır. Kadın/Erkek oranı 1:3 ila 1,5:1 arasında değişmektedir. . Gluten enteropatisi tüm yaş gruplarını etkileyebilen bir hastalık olmasıyla beraber yeni tanılı hastaların %70 oranında 20 yaş üzeri oluşturmaktadır. Bu yetişkinlerden bazıları muhtemelen çocukluğundan beri hastalığa maruz kalıp

ileri yaşıta tanı almıştır (8). Türkiye’de yapılan bir çalışmaya göre sağlıklı kan vericilerinden antikor oranı %1,3 olarak tespit edilmiştir (9).

Tip 1 diyabet, IgA eksikliği, dermatit herpetiformis, Turner Sendromu, Down Sendromu, birinci derece akrabalarında gluten enteropatisi olanlar, otoimmün tiroidit, sjögren hastalığı, addisonu olan kişilerde tanı alma oranı artmıştır (8,10).

2.1.2. Patofizyoloji

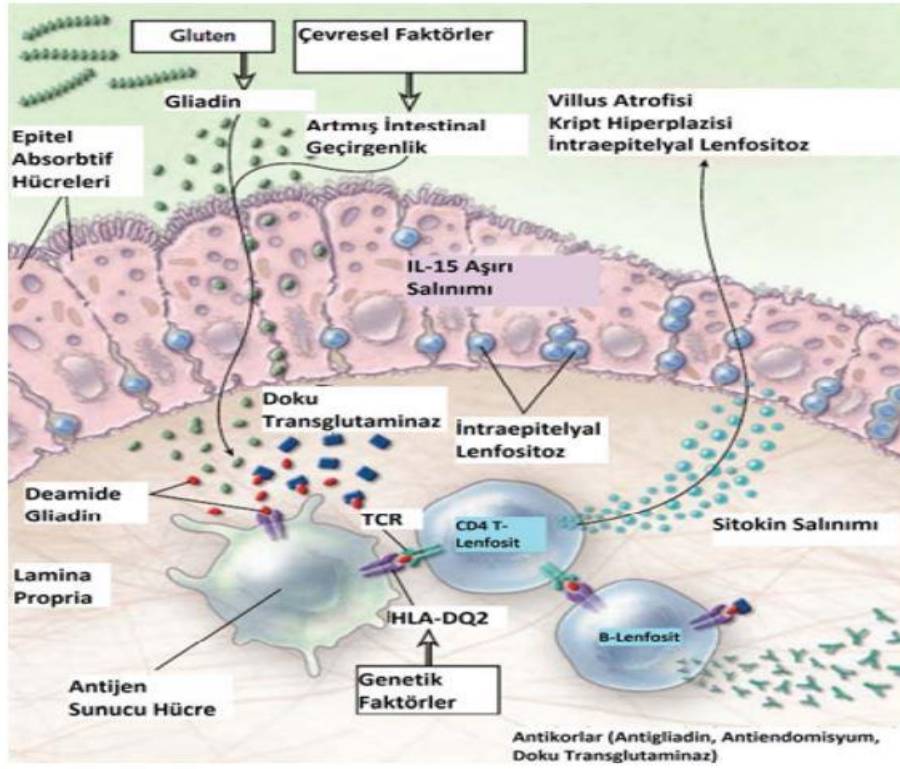
Patofizyolojinin temelinde 3 önemli başlık vardır: çevresel faktörler, genetik yatkınlık, inflamasyona neden olan immünolojik reaksiyonlar. Günümüzdeki çalışmalarda gluten enteropatisinin asıl patogenezini immünolojik mekanizmalar üzerinde durulmaktadır. Hastalığın ortaya çıkması genetik yatkınlığı olan kişilerde glüten alımı sonrasında gerçekleşen immünolojik reaksiyonlar ile oluşur (11,12).

Çevresel faktörlerde en önemli unsur glüten içeren gıda ürünlerini barındıran diyetlerdir. Glüten alınmadığı müddetçe hastalık kliniği görülmez (13). Hastalığın genetik temelini insan lökosit antijeni (HLA) DR3-DQ2 ve/veya DR4-DQ8 gen grubu oluşturmaktadır. Gluten enteropatili olan hastaların %90’dan fazlasında HLA DQ2 pozitifdir, geri kalanın neredeyse tamamında HLA DQ8 pozitifdir. Kuzey Amerika ve Avrupa popülasyonunun neredeyse %40’ında bu haptotipler bulunur fakat gluten enteropatisi gelişmez. Bu yüzden HLA DQ2 ve HLA DQ8 hastalığın gelişmesi için gereklidir ama yeterli değildir (14).

Hastalığın patofizyolojisinin diğer bir basamağı gliadin fraksiyonlarına karşı mukozal immün yanıtıdır. Lamina proprium ve epitelyumun kronik inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu sonucu villöz atrofi ile karakterize, hem doğal hem kazanılmış bağışıklık sistemi hücrelerinin aracılık ettiği bir immün reaksiyon yanıtı oluşur. HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 gliadin peptitlerini bağlar. Adaptif cevap, antijen sunan hücrelerin lamina propriyaya bağlanmış hasar yapıcı peptitleri tanıyan gluten reaktif T hücreleri tarafından oluşturulur (15).

Kazanılmış immün yanıt: Doku transglutaminaz (TG2) enzimi diyet ile alınan gluten fragmanlarını deamineze eder. Böylece antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan HLA DQ2/DQ8 moleküllerine deamine peptitler bağlanır. Antijen sunan hücreler antijenlerini CD4+ T helper (Th) hücrelerine sunar ve interferon gama (IFN- γ)'nında içinde bulunduğu bir takım sitokinler üretilir. Bağırsak epitel hücreleri inflamasyona yanıt olarak plazma hücrelerinden anti-gliadin antikor (AGA), anti-endomisyum antikor (EMA) ve anti-doku transglutaminazlar salgılanır (16,17). İnflamasyon ile birlikte gastrointestinal semptomlara sebep olacak villuslarda atrofi süreci başlamış olur. Antijen sunan hücreler ekstraintestinal bölgelere göç ederek de bağırsak dışı birçok semptomun ortaya çıkmasına neden olur (18) .

Doğal İmmün yanıt: Doğal immün yanıtta görevli olan intraepitel hücrelerdeki CD8+ sitotoksik T hücreleridir. Glüten bu hücreleri aktiveleştirir ve IL-15 sitokininin salgılanmasına neden olur. Natural killer (NK) ekspresyonunun da artışına sebep olan intraepitelyal stress ortamında, sitotoksik T lenfositleri rastgele bağırsak epitel hücrelerine hasar vermeye başlar (19,20,21) (Şekil-1).



Şekil-1.Gluten Enteropatisinin patogenezi (21)

2.1.3. Klinik ve Sınıflandırma

Klinik bulgular gastrointestinal ve ekstraintestinal olarak ayrılabilir. Çocukluk çağıında ishal, gelişme gerilemesi, apati, kas erimesi, boy kısalığı ön planda olup yetişkinlikte inatçı ishal, halsizlik, kilo kaybı ön plandadır. Aşadaki tablolarda intestinal ve ekstraintestinal bulgular listelenmiştir. Hastaların büyük bir kısmı sessiz veya atipik buğular ile prezente olduğu için “Buzdağı Modeli Teorisi“ ileri sürülmüştür (22,23) (Şekil-2).

Tablo-1. Gluten enteropatisinde gastrointestinal belirtiler (21)

Gastrointestinal Belirtiler
Karında şişkinlik
İshal veya kabızlık
Karın ağrısı
Kilo kaybı
Bulantı kusma
Oral:atrofik glossit,atrofik ülserler

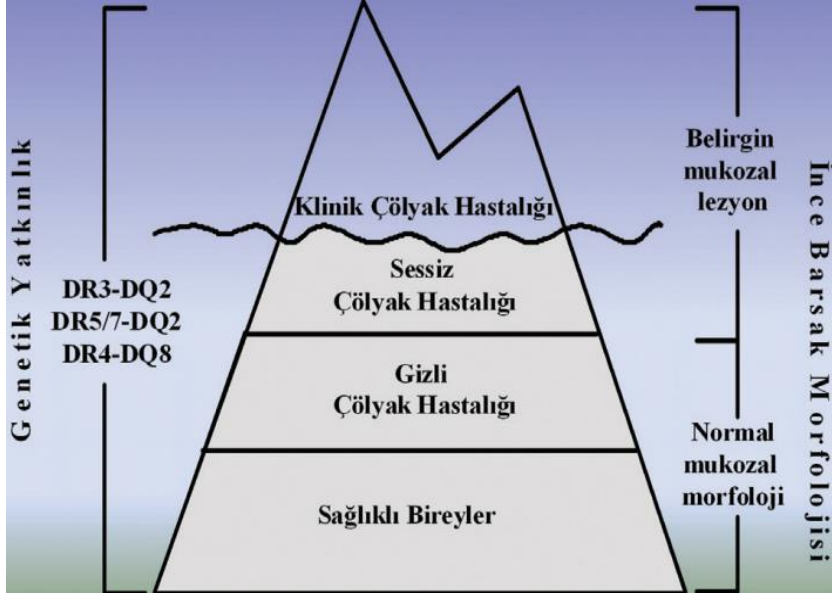
Özefagus: refrakter gastroözefagial reflü eozinofilik özofajit
Pankreas: rekürren pankreatit
Karaciğer: transaminaz yüksekliği, otoimmün hepatit, steatohepatit, primer bilier siroz (PBS) primer sklerozan kolanjit (PSK)
Bağırsak: inflamatuvar bağırsak hastalığı,glüten enteropatisi krizi

Tablo-2. Gluten enteropatisinde gastrointestinal sistem dışı belirtiler (21)

Gastrointestinal sistem dışı belirtiler
Deratolojik: Dermatit Herpetiformis
Endokrinolojik: Otoimmün tiroit, Vitamin D eksikliği, Osteopeni, Osteoporoz, Tip 1 Diyabet
Jinekolojik: İnfertilite, Tekrarlayan düşükler, Endometriyozis
Kardiyak: Miyokardit, Dilate Kardiyomyopati, İskemik Kalp Hastalığı
Pulmoner: Pulmoner Hemositerozis
Genetik: Down, Turner, Williams Sendromu
İmmunolojik:Ig A eksikliği
Nöropsikiyatrik: Depresyon, Migren, Periferik nöropati, Ataksi
Romatolojik: Sjögren, Romatoid Artrit
Hematolojik: Anemi (demir, b12, folat eksikliği)
Renal: Ig A eksikliği

Gluten enteropatisi 5 subklinik tipe ayrılmıştır:

- 1. Klasik hastalık:** İntestinal bulgular ile birlikte seroloji ve duodenal biyopsi pozitifliği vardır. Diyetten glütteni çıkarınca bulgular geriler.
- 2. Atipik Hastalık:** Ekstraintestinal bulgularla beraber (yorgunluk, artrit, anemi, infertilite, kemik erimesi, transaminaz yüksekliği) seroloji ve duodenal biyopsi pozitifliği görülür.
- 3. Sessiz hastalık:** Semptomu olmayan kişilerde seroloji ve duodenal biyopsi pozitifliği görülür.
- 4. Latent hastalık:** Semptomu olmayan kişilerde seroloji pozitif olup biyopside villöz atrofi görülmez.
- 5. Refrakter hastalık:** En az 12 aylık katı glutensiz diyetten sonra semptomlar devam ederken kalıcı villuslarda atrofi görülmesidir (21,24).



Şekil-2. Gluten enteropatisinde buzdağı teorisi modeli(22,23)

Gluteni diyetten çıkarmayan hastalarda karaciğer fonksiyonlarındaki anormallikler sık izlenir. Semptomsuz sitolizisten siroza kadar geniş yelpaze gösteren hepatobilier hastalıklar mevcuttur (25,26) . Gluten enteropatisi tanısı almış kişilerin %24-40'ında izole hipertransaminazemi saptanmıştır (25,27). Bu yüksekliğin nedeni semptomsuz karaciğer enzim yüksekliği, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), nonspesifik hepatit, kolestatik hepatit olabileceği gibi nedeni belirsiz transaminaz yüksekliğinin %10'unda da gluten enteropatisi saptandığı unutulmamalıdır (25,28). Serumdaki aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği bazen tek laboratuvar bulgusu olmakla beraber yüksekliği en yaygın görülen enzimlerdir. Semptomları daha gürültülü seyreden gluten enteropatisinde şikayeti olmayan veya hafif seyredenlere göre daha fazla transaminaz yüksekliğinin saptandığı görülmüştür (29,30). AST, ALT yüksekliği olan hastalar yaklaşık bir yıl uygulanan glütensiz diyet ile hem karaciğer enzimlerinin normal seviyeye geldiği hem de karaciğerdeki histolojik değişikliklerin geri döndüğü görülmüştür. Bu süre sonunda karaciğer enzimlerinde normale dönüş izlenmiyorsa karaciğer fonksiyonlarını bozacak diğer patolojilerin tekrar gözden geçirilmesi gerekir (25,29).

2.1.4. Seroloji

Yirmi yılı geçkin süredir kullanımda olan hastalığa özgü serolojik testler 2 amaç için önemlidir: biyopsilerin uygun olduğu hastaları seçmek ve enteropati saptanan vakalarda tanıyı doğrulamak (31,32). Gluten enteropatisinin serolojik değerlendirilmesi retikülin, gliadin, endomisyum ve doku transglutaminaza karşı ortaya çıkan antikorların serumdaki seviyesine göre yapılır. Retikülin antikorları spesifiktir ama hassas değildir (33). En duyarlı ve spesifik testler serum doku transglutaminaz IgA ve anti-endomisyum IgA'dır (21,34). Serolojik testlerin doğru değerlendirilebilmesi için hastanın en az 4 haftadır glüten içeren diyet alıyor olması gerekir. Anti-endomisyum antikor IgA, serum doku transglutaminaz IgA, anti-gliadin antikor IgA, anti-gliadin antikor IgG diyetten glütenin çıkarılmasıyla normal serum değerlerine düşerek diyet uyumu hakkında klinisyene fikir verebilir (35). Gluten enteropatili hastaların yaklaşık %2-3'ünde IgA eksikliğine bağlı olarak IgA temelli serolojik testler negatif bulunur. Dolayısı ile tarama programlarında serolojik testlerin yanı sıra IgA da istenmeli ve düşük bulunan olgularda IgG temelli testlere yönelinmelidir (36,37)(Tablo-3).

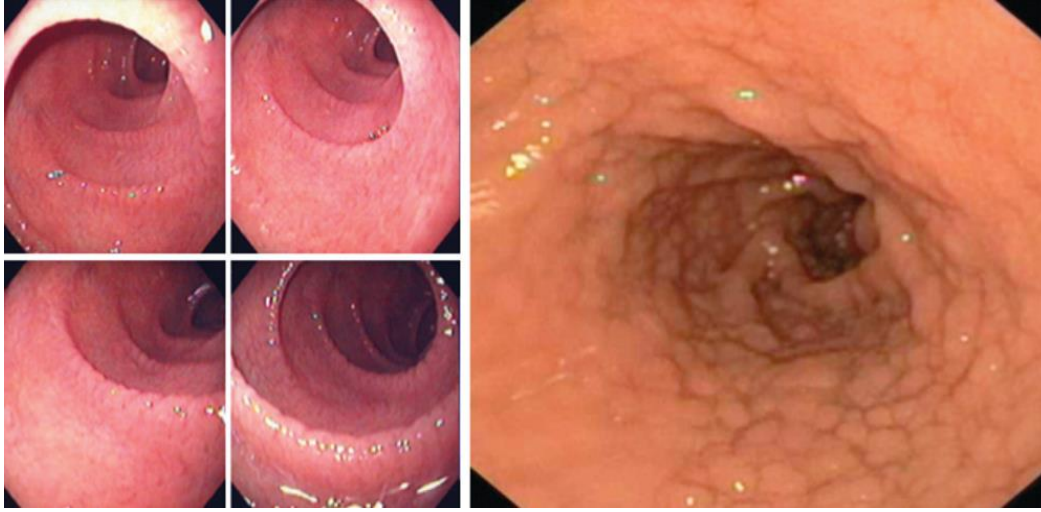
Tablo-3. Gluten enteropasinde kullanılan serolojik testlerin tanıda güvenilirliği (37)

Serolojik test	Duyarlılık/Sensitivite (%)	Özgünlük/Spesifite (%)
Doku transglutaminaz Ig A	90-100	95-100
Anti-endomisyum antikor IgA	93-100	98-100
Anti-gliadin antikor Ig A	52-100	72-100
Anti-gliadin antikor Ig G	83-100	47-94

2.1.5. Endoskopik Bulgular ve Histopatoloji

Gluten enteropatisinde kliniği gösteren ve/veya serolojide anlamlı bulgular saptanmış hastaların kesin tanısının konması açısından endoskopik biyopsiye ihtiyaç vardır. Işık mikroskobu altında glüten içeren diyet olan hastada en karakteristik histolojik bulgular şunlardır: Künt veya atrofik villus,

kript hiperplazisi, lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu, epitel hücrelerinde yapısal anormallikler ile birlikte epitel değişiklikleri, intraepitelyal hücre infiltrasyonu (her 100 enterositte >40 lenfosit) (32). Endoskopide duodenumda sirküler foldların sayıca azaldığı, mukozada mozaik ve nodüler kadifemsi görünüme rastlanabilir (Şekil-3). Bu endoskopik görünüm sadece glüten enteropatisinde görülmediği gibi tropikal sprue veya lenfoma gibi diğer hastalıklarda da rastlanabilmektedir (21,36).



Şekil-3. Duodenal sirküler foldlarda azalma ve mukozada mozaik ve nodüler görünüm (21,36)

American Gastroenterological Association Institute (AGA) tanı için ideal biyopsi sayısının 6 olduğunu belirtmekle birlikte tanı koyduruculuk oranının duodenumun 2. segmentinden alınan 2 biyopsi %90, 3 biyopsi %95, 4 biyopsi ise %100 olduğunu söylemektedir (21,38). Marsh tarafından tasarlanmış çalışma, çölyak histolojik modifikasyonlarının normal mukozadan tam düz villuslara kadar sınıflandırılmasıyla glütenin sebep olduğu çok çeşitli mukozal hasarı yorumlamaya olanak sağlamıştır (32). Marsh sınıflandırılması Oberhuber tarafından modifiye edilerek 5 evreye ayrılmıştır (39) (Tablo-4) .

Tablo-4. Marsh-Oberhuber evreleme sistemi (Modifiye Marsh)

Lezyon tipi	Preinfiltratif	İnfiltratif	İnfiltratif-hiperplastik	Düz-destrüktif	Düz-destrüktif	Düz-destrüktif	Total atrofik-hipoplastik

Evre	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Marsh 4
İEL/100 enterosit	<40	>40	>40	>40	>40	>40	>40
Kript hiperplazisi	-	-	+	+	+	+	-
Villus atrofisi	-	-	-	Hafif	Orta	Total	Total

2.1.6. Tanı

Gluten enteropatisi tanısı serolojik testler ve ince barsak biyopsisi ile konur. Tanıda ilk basamak serolojik testlerdir. Biyopside karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesi altın standarttır. Gluten enteropatisi ve diğer gastrointestinal hastalıkların arasında büyük benzerlikler bulunur. Glütensiz diyet sonrası semptomların düzelmesi ve/veya glüten maruziyeti sonrasında semptomların şiddetlenmesi gibi hastalık destekleyici kanıtlar olmadan tanı konulması için kullanılmamalıdır (8,40).

Hangi hastalar test edilmeli:

1. Kilo kaybı, steatore, post-prandiyal karın ağrısı ve şişkinlik ile birlikte kronik ishal gibi malabsorpsiyon düşündüreren semptomları olan hastalar
2. Gluten enteropatisi tanısı almış birinci derece aile yakını olan ve olası semptomları barındıran hastalar. Semptomları olmayanların da test edilmesi düşünülebilir.
3. Karaciğer enzim yüksekliği olan hastalar da diğer nedenler dışlandıktan sonra glüten enteropatisi açısından test edilmelidir.
4. İntestinal sisteme ait semptom, bulgu ve laboratuvar bozukluğu olan tip 1 DM hastaları da test edilmelidir (5).

Normal diyetle beslenirken klinik şüphe zayıf ise serolojik tarama yapılır. Serum doku transaminaz, endomisyal antikor ve gliadin antikor negatif

ise tanı dışlanır. Testlerden bir tanesi pozitif ise duodenal biyopsi yapılır. Klinik şüphe kuvvetli ise duodenal biyopsi ve seroloji beraber bakılır:

1. Seroloji pozitif, histoloji negatif ise 1-2 yıl sonra biyopsi tekrarla, hastayı izle.
2. Seroloji pozitif, histoloji pozitif ise glüten enteropatisi tanısı kesinleşir.
3. Seroloji negatif, histoloji pozitif ise diğer enterit nedenlerini tara, başka neden yoksa glüten enteropatisi gibi tedavi et (HLA DQ2, HLA DQ8 negatif ise glüten enteropatisi ihtimali neredeyse yok)
4. Seroloji negatif, histoloji negatif tanı dışlanır (21,32).

2.1.7. Takip ve Tedavi

Gluten enteropatisi tedavisinin temel dayanağı glütensiz diyetdir (8). Hayat boyu bu diyete sıkı bir şekilde bağlı kalınmalıdır (41). Henüz alternatif bir tedavi yoktur (42). Ancak bazı çalışmalarda toksik prolamin içeren yulafın az miktarda (50-60 g/gün) hastalığı hafif seyredenlerin tüketilebileceği ancak ciddi semptomu olanlarda tamamıyla yasaklanması gerektiği belirtilmiştir (41,43). Glütensiz bir diyetle morfolojik olarak düzelen, glütene yeniden başladığında tekrarlayan semptomlar ve ince bağırsak mukoza değişiklikleriyle seyreden hastalığın tedavisinde en önemli basamağı diyete uyum oluşturmaktadır. Buğday, arpa, çavdar içeriğindeki glüten içeriği nedeniyle sakınılmalıdır. Pirinç, mısır, baklagiller, et, balık, yumurta, patates, soya fasülyesi, meyve ve sebzeler gluten içermez ve tüketilebilir. Tanı aldıktan sonra ilk 3 ay diyetten laktozun da çıkarılması önerlidir. Tedavi ile birçok hastada ilk iki hafta içinde semptomlarda gerileme görülür, fakat bazı hastalarda bu süre 6 aya kadar uzayabilir. Histolojik iyileşme ise genelde 6-24 ay içinde olur (21,44).

Tedavi aşamasında dikkat edilmesi gereken durumları özetleyecek olursak:

1. Deneyimli bir diyetisyen ile birlikte çalışmak
2. Hastalık hakkında hastanın detaylı bir şekilde bilgilendirilmesi
3. Glütensiz bir diyete ömür boyu bağımlılık

4. Beslenme eksiklikleri var ise tanımlanması ve tedavi edilmesi
5. Multidisipliner bir ekip ile beraber uzun vadeli takip (45).

Tedaviye başladıktan sonra 4 ila 6 hafta arasında tam kan sayımı, vitaminler (folik asit, vitamin b12) demir, karaciğer fonksiyon testleri ve serolojik testler görülmelidir (46).

2.1.8. Refrakter Gluten Enteropatisinde tedavi

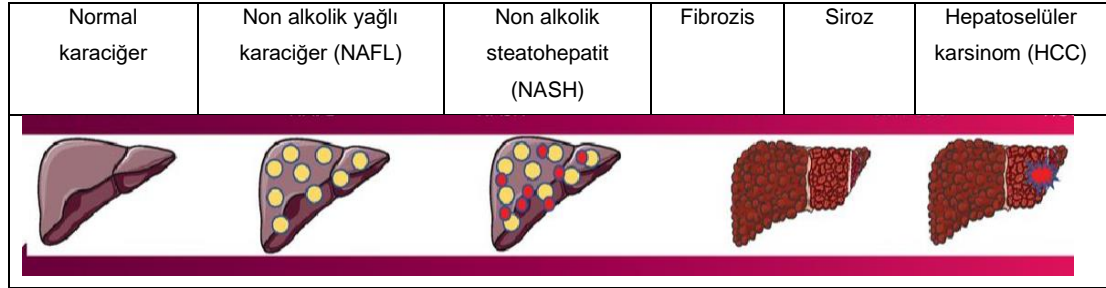
Refrakter glüten enteropatisi, 12 aydan daha uzun süreli katı glütensiz diyetle rağmen ve aşikar lenfoma dahil diğer bozuklukların yokluğunda, ince barsak villöz atrofisi ile malabsorpsiyonun devam eden veya tekrarlayan semptom ve bulguları olarak tanımlanabilir, nadirdir ve hastaların %1-2'sini etkiler. Tip I ve Tip 2 olarak sınıflandırılır. Tip 1'de ince bağırsak mukozasındaki lenfosit infiltrasyonu tedavi edilmemiş glüten enteropatisinde benzer. Tip II'de ise CD3-pozitif intraepitelyal T hücreleri daha agresif immünofenotip sergiler. Tip 1'e göre Tip 2 daha az sıklıkla görülmektedir. Tip 1'in yönetiminde malnutrisyonlu enteropatiden kaynaklanabilecek beslenme eksikliklerin değerlendirilmesi varsa yerine konması, ishali azaltmak için semptomatik tedavi uygulanmasıdır. Tip 2'de yayınlanmış randomize, kontrollü tedavi çalışması ve etkinliği kanıtlanmış tedavi yoktur. Tedavi için kullanılan ajanlar arasında ise sistemik kortikosteroidler, enterik kaplı budesonid, azatiyoprin veya 6-merkaptopürin, metotreksat, siklosporin, anti-TNF antikoru veya kladribin yer alır (44) .

2.2. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı alkol yokluğunda hepatositlerin >%5'inde makroveziküler yağlanma olarak tanımlanmıştır. Tanım non alkolik yağlı karaciğer (NAFL)'den non alkolik steatohepatit (NASH), fibröz ve siroza kadar geniş bir hastalık grubunu kapsar (47,48).

Non alkolik steatohepatitin NAYK'den farkı yağlanmaya ek olarak karaciğerde nekroenflamasyon olmasıdır (48,49). Basit yağlanma çoğu zaman klinik olarak selim ve geri dönüşü olan bir durum olsa da hastaların bir

kısımında gelişen steatohepatit, fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinoma kadar ilerleyebilir (50,51). Genel popülasyonda yağlı karaciğer %20 steatohepatite gidiş ise %3 kadardır (52,53). Yağlı karaciğer hastalığı ile takipli tüm yetişkinlerin siroza gitme oranı ise %1-2 arasındadır (54,55).



Şekil-4. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında siroza ve hepatoselüler karsinoma gidiş (48)

2.2.1. Epidemiyoloji

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının gerçek prevalansı ve evrelendirilmesi ile ilgili nüfusa dayalı çalışmalar daha doğru bilgi sağlar. Dallas Kalp Çalışması (ABD'de etnik açıdan çeşitlilik gösteren bir toplulukta gerçekleştirilen popülasyona dayalı bir kohort çalışması), her üç yetişkin Amerikalıdan birinde steatoz olduğunu bildirmiştir (56,57). Dünyada çeşitli toplumlarda görülme sıklığı ise %10 ile %24 arasında değişmektedir (57,58). Bazı çalışmalar hastalığın kadınlarda ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmekte olduğunu (59,60), bazıları ise erkeklerde kadınlara oranla 2 katı fazla görüldüğü belirtilmiştir (61,62). NASH'nin toplumlar arasında farklılıklar göstermesinin nedeni kalıtsal farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Farklılıklarda en çok ilişkili genler: insülin sensitivitesini belirleyen (PPAR-gama), yağ asidi oksidasyonunda görevli (PPAR-alfa, acyl-Coa oksidaz), karaciğerde lipit depolanmasında görevli (apolipoprotein E), bazı sitokinler (IL-4, IL-10, IFN-gama, TGF-alfa), oksidatif stress ve stresse cevapta üretilen proteini kodlayan genlerdir (51). Obezitesi (vücut kütle indeksi >30) olanların %75-80'inde, tip 2 DM'li hastaların %56-70'inde, metabolik sendrom tanılı

hastaların yaklaşık %70'inde ve dislipidemisi olanların %70'inde NAYKH saptanmıştır (63–66).

2.2.2. Etyoloji

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı birçok klinik durumla birlikte olabilmektedir. Hastalık primer ve sekonder nedenler olarak ele alınmıştır. Primer nedenler; öncelikle insülin direncinin eşlik ettiği hastalıklar olarak şöyledir: Tip 2 diyabet, metabolik sendrom, hiperlipidemi, obezite ve leptin eksikliğidir. Sekonder nedenler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (67) (Tablo-5). Metabolik risk faktörlerini ise; metabolik sendrom kriterleri olan obezite, hipertansiyon, hiperglisemi, hipertrigliseremi, HDL düşüklüğü oluşturmaktadır (64) (Tablo-6).

Tablo-5. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında sekonder nedenler

İlaçlar	Genetik ve Metabolik Hastalıklar	Sistemik Hastalıklar
Steroidler Sentetik östrojen Aspirin Amiodaron Kalsiyum kanal blokörleri Tetrasiklin Metotreksat Bleomisin Antiviral ilaçlar Klorakin Warfarin Kokain	Abeta-hipobetalipoproteinemi Ailesel hipobetalipoproteinemi Wilson hastalığı Tip-1 glikojen depo hastalığı Galaktozemi Tirozinemi Fruktoz intoleransı Sistinüri	Kaşeksi İnflamatuvar bağırsak hastalıkları Kistik fibrozis HBV, HCV
Cerrahi İlişkili Nedenler	Gıda İlişkili Nedenler	Diğer Nedenler
Aşırı ince bağırsak rezeksiyonu Jejunuileal by-pass Gastropleksi Biliopankreatik diversiyon	Gluten Enteropatisi Total parenteral nütrisyon Protein kalori malnütrisyonu Açlık, Bulimia	Hepatik iskemi İnce bağırsak Divertikülozis ve Bakteriyel aşırı çoğalma Gebeliğin akut yağlı karaciğeri Demir depolama bozuklukları

		Çevresel toksinler (fosfor, organik çözücüler, dimetilformamin, mantar) Bacillus cereus toksini
--	--	---

Tablo-6. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında metabolik risk faktörleri

Abdominal obezite (Erkeklerde bel çevresi >102, Kadınlarda bel çevresi >88 cm)
Düşük HDL (Erkeklerde <40 mg/dl, Kadınlarda <50 mg/dl)
Hipertriliseridemi (>150 mg/dl)
Hipertansyon (>130/ 85 mm/Hg)
Hiperglisemi (Açlık kan şekeri >110 mg/dl)

2.2.3. Patogenez

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezi net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Çevresel ve genetik faktörlerin bir kombinasyonu ile beraber multifaktöriyel nedenlerin bir komplikasyonu olduğu düşünülmektedir. De-nevo yağ sentezi artışı, esterleşmemiş yağ asitlerinin salınımı, diyetle aşırı yağ alınımı, bozulmuş hepatik trigliserid atılımı ile azalmış beta oksidasyon sonucu ortaya çıkan dengesizliğin hepatositlerde yağlanmaya neden olduğu düşünülmektedir (52,68). Patolojik süreçle ilgili en çok kabul gören teori “çift vuruş hipotezi “ ile isimlendirilir. Birinci darbeyi insülin direnci, ikinci darbe ise oksidatif stres, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve artan sitokinler (özellikle TNF-alfa) oluşturmaktadır (49). Bu süreç sonucunda başlayan inflamasyon giderek daha şiddetli bir inflamasyona neden olarak karaciğerde balonlaşma dejenerasyonuna sebep olur. Süreç devam ederse fibrozis, mallory cisimciği ve siroz ile birlikte karaciğer yetmezliği görülür (49,69) (Tablo-7).

Tablo-7. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında görülen patolojik değişiklikler

1.Sadece yağ depolanması
2.Yağ depolanması + inflamasyon
3.Yağ depolanması + inflamasyon + balonlaşma dejenerasyonu
4. İlk 3 tip değişikliğe ilave olarak fibrozis/mallory cisimciği ve sirotik değişiklikler

2.2.4. Tanı

Belirti ve Bulgular: NAYKH saptanan hastaların çoğunlukla semptomu yoktur. Fakat bazı hastalar yorgunluk, sağ üst kadranda rahatsızlık hissi ve ağrı ile başvurabilir. Sağ üst kadranda ağrısı olanlar klinisyeni yanlışlıkla safra kesesi hastalıklarına yönlendirebilir. Ayrıca obezite ile ilişki olanlarda osteoartrit, vücutta yaygın spesifik olmayan gezici ağrılar, uyku düzensizlikleri gibi belirtiler olabilir. Daha ağır seyreden karaciğer hastalığı olanlarda kas atrofisi, sarılık, gastrointestinal sistem kanaması, asit gibi siroz ve portal ven hipertansiyon bulgular görülebilir. Fizik muayenede sıklıkla hepatomegaliye rastlanır.

Fibrozis: NAYKH'nın uzun dönem sonucu karaciğerde fibrozisdir (70,71). Fibrozisi değerlendirmede en iyi yöntem karaciğer biyopsisidir. Karaciğer biyopsisi invaziv bir prosüdür olup ciddi komplikasyonlara yol açabildiği için klinisyen tarafından pratikte ilk seçenek olarak kullanılmak istenmez (71,72). Son zamanlarda risk sınıflandırılması için umut veren bir yöntem olarak invaziv olmayan NAYKH belirteçleri kullanılmaya başlandı. Biyopsinin yerini alabilmesi ve klinik karar vermeye yardımcı olmanın yanı sıra, klinik araştırmalara katılımın artmasına olanak sağlayan bu belirteçler şunlardır: NAYKH Fibrozis Skoru (NFS), Fibrozis-4 (FIB-4), AST/ Trombosit oran indeksi (APRI). NFS ve FIB-4 skorlarının fibrozisi ekarte etmek için, APRI skorunun ise fibrozisi evrelemek amacı ile kullanılması önerilmiştir (64,71,73) (Tablo-8, Tablo-9).

Tablo-8. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında invaziv olmayan fibröz değerlendirme belirteçleri ve anlamları (74,75,77-79) .

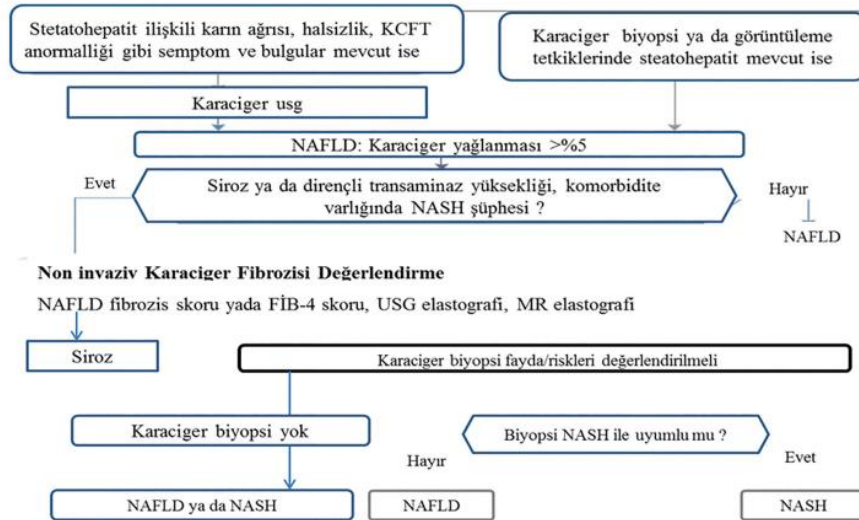
FIB-4 Skor	Yaş, AST, ALT, Trombosit sayısı bakılır.	İshak fibrosiz skoruna göre: <1,45 = F0-F1 1,45 – 3,25 = F2-F3 >3,25 = F4-6
NFS Skor	Yaş, VKİ, AST, ALT, Trombosit sayısı, Albumin,	<-1,455 = F0-F2 -1,455 – 0,675 = belirsiz >0,675 = F3-F4

	eşlik eden DM varlığına bakılır.	
APRI skor	AST, ALT, Trombosit sayısına bakılır.	>1 şiddetli fibröz ya da siroz

Tablo-9. İshak fibrozis skoru (74,80)

F0	Fibroz yok
F1-F2	Hafif-orta derecede fibrozis
F3-F4	İleri derece fibrozis
F5-F6	Siroz

Karın ağrısı, yorgunluk, karaciğer fonksiyon testlerin anormalliği gibi semptom ve bulguları olan hastalardan karaciğer ultrasonografi istenir. Karaciğer yağlanması >%5 saptanması durumunda siroz ya da dirençli AST, ALT yüksekliği varlığında NASH şüphesi ile non invaziv karaciğer fibrozis değerlendirilmesi yapılır. Fibrozis değerlendirilmesi FIB-4 skor, NFS skor, APRI skor, USG elastografi, MR elastografi ile yapılabilir. Dirençli transaminaz yüksekliği ve siroz bulguları yok ise NAYKH olarak değerlendirilir.



Şekil-5. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında tanısal yaklaşım (62)

2.2.5. Tedavi

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığında öncelikli amaç hepatik yağlanma, inflamasyon şiddetinde ve/veya fibrozis evresinde azalmanın gerçekleştirilmesidir. Bir diğer hedef ise risk faktörlerini belirlemek ve önlemleri almaktır. Hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabeti olan hastaların tedavileri düzenlenmelidir. Dislipidemi, yüksek kan basıncı, santral obeziteye yönelik aşırı yağ dokusunun azaltılması amaçlanan diyet yapılması gereklidir. Hipokalorik diyete (günlük 500-1000 kcal azaltılması) eşlik eden orta yoğunluklu bir egzersiz programı şeklindeki yaşam tarzı değişikliği günümüzde NAYKH tedavisinin temelini oluşturur. Hem normal kilolu hem obez (vücut kütle indeksi >30) hastalar kilo kaybından fayda görürler (66,81,82). Diyetle kilo kaybı sağlanacak hastalarda uzun süre açlık ve/veya hızlı kilo kaybından kaçınılmalıdır. Çünkü bu durumlarda karaciğere gelen serbest yağ asidi miktarında artış olur. Genel yetişkin popülasyon için fiziksel aktivite kılavuzları haftada 5 gün, 30 dakika/gün, orta-yoğun düzeyde egzersiz ya da haftada 3 gün, ≥ 20 dakika/gün, ağır yoğunlukta egzersiz önermektedir (83). Obez hastalara davranış terapisi önerilmekle beraber eğer diyet ve egzersiz ile kilo verememesi durumunda bariyatrik cerrahi düşünülebilir (66).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli ve İzni

Bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde glüten enteropatisi tanısı alan hastaları kapsayan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmanın etik kurul onayı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.12.2022 tarih ve 2022-19/18 karar numarası ile alındı (Ek-1).

3.2. Hasta Seçimi

Çalışmaya; Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde 2015-2022 tarihleri arasında takip edilen ve endoskopik biyopsi ile glüten enteropatisi tanısı doğrulanmış olan 18 yaş ve üzerinde 100 hasta dahil edildi. Endoskopik biyopsi sonuçlarına ulaşılamayan ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Verilerin Toplanması

Dosya taramasında hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, tanı yaşı, VKİ), eşlik eden sistemik hastalık öyküsü (hipertansiyon, diabetes mellitus vb.) hastane bilgi sistem programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler kayıt altına alındı.

Hastaların karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, ALP, GGT), glukoz, albumin, total protein, INR, CRP, sedimentasyon, ferritin, HbA1c, lipit profili (total kolesterol, trigliserit, HDL,LDL), hemogram parametreleri (hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, platelet) kayıt altına alındı. Hastanemiz referans aralıkları Tablo-10'da yer almaktadır.

Serolojik ve immunolojik marker (Anti endomisyum IgA, anti-endomisyum IgG, anti-doku transglutaminaz IgA, anti-doku transglutaminaz IgG, anti-gliadin IgA, anti-gliadin IgG, serum IgA, AMA, ASMA, ANA, ANCA, anti-LKM-1, anti-SLA) ve viral hepatik marker (HBsAg, anti-HBs, anti-HBs

total, anti-HCV) değerleri kayıt altına alındı. Bu değerler laboratuvarımız tarafından negatif-pozitif olarak verilmektedir.

Radyoloji ve biyopsi sonuçları da sistem üzerinden incelendi, radyoloji ve patoloji raporlarına göre veriler alındı.

NAFLD fibrozis skoru (NFS): $-1,675 + 0,037 \times \text{yaş (yıl)} + 0,094 \times \text{VKİ (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabetes mellitus (evet=1, hayır=0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT oranı} - 0,013 \times \text{trombosit (x 109/L)} - 0,66 \times \text{albümin (g/dL)}$ formülü kullanılarak hesaplandı.

FIB-4 skoru: $\text{yaş (yıl)} \times \text{AST/trombosit (x109/L)} / \sqrt{\text{ALT}}$ formülü kullanılarak hesaplandı.

APRI skoru ise Wai'nin formülü $(\text{AST/Normalin st limiti AST IU/L}) / \text{trombosit sayısı (trombosit} \times 109 / \text{L)} \times 100$ kullanılarak hesaplandı.

Tablo-10. Laboratuvar referans değerleri

Parametre	Birim	Referans Değer
Lökosit	10 ³ /µl	4,5-11
Nötrofil	10 ³ /µl	1,5-6,5
Lenfosit	10 ³ /µl	1-3
Platelet	10 ³ /µl	155-366
Hemoglobin	g/dL	13,2-17,3
Açlık glukoz	mg/dL	<100
HbA1c	%	4-6
Ferritin	ng/mL	5-200
ALT	U/L	8-55
AST	U/L	5-34
ALP	U/L	40-150
GGT	U/L	12-64
Albumin	g/L	40-50
Total protein	g/L	65-80
INR	sn	0,85-1,15
C-reaktif protein	mg/L	0-5
Sedimentasyon	mm/saat	2-20
Total Kolesterol	mg/dL	130-200
Trigliserit	mg/dL	40-150

HDL	mg/dL	35-70
LDL	mg/dL	60-130
Serum IgG		

HbA1c:Hemoglobin A1c, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz, ALP:Alkalen fosfataz, GGT:Gama glutamil transferaz, INR:Protrombin zamanı, HDL:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırma sonunda elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 20.0 istatistik paket programına girildi ve verilerin analizleri bu programda yapıldı. İstatistiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler için sayı, yüzde, ortalama değer, ortanca değer, standart sapma, en yüksek ve en düşük değerler kullanıldı. Analitik testlere geçmeden önce verilerin normallik dağılımına Kolmogorow Smirnow analizi ile bakıldı. Ayrıca araştırmada Pearson Ki Kare, Fisher's Exact, Mann-Whitney U, Wicoxon Signed Ranks analizleri kullanıldı. İstatistiksel analizlerde p değeri 0,05'ten daha küçük değerler önemli olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Çalışmamıza 100 hasta dâhil edildi. Bunların 67'si (%67) kadın, 33'ü (%33) erkek idi. Hastaların ortanca yaşı 39 (min=18, max=77) yıl, ortanca tanı yaşı 34 (min=5, max=72) yıl idi.

Hastaların 12'sinde (%12) diyabet, 16'sında (%16) hipertansiyon var idi. Hastaların diyet uyumları değerlendirildiğinde; 77 (%77) hastanın diyet uyumunun tam olduğu, 23 hastanın (% 36,6) diyet uyumunun olmadığı saptandı. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo-11. Hastaların demografik özellikleri

Değişkenler	Hasta (n=100)
Yaş (yıl)	
Ortanca (min-max)	39 (8-77)
Tanı yaşı (yıl)	
Ortanca (min-max)	34 (5-72)
Cinsiyet (n/%)	
Kadın	67 (67,0)
Erkek	33 (33,0)
Boy (m)	
Ortalama±SS	164,3±8,3
Kilo	
Ortalama±SS	63,5±13,4
VKİ (kg/m²)	
Ortalama±SS	23,0±3,7
Ek Hastalık, n (%)	
Diyabet	12 (12,0)
Hipertansiyon	16 (16,0)
Diyete Uyum, n (%)	
Evet	77 (77,0)
Hayır	23 (23,0)

n:Sayı, SS:Standart sapma, VKİ:Vücut kitle indeksi

4.2. Laboratuvar Değerlerinin Değerlendirilmesi

Hastaların tanı aldıktan sonra bakılan laboratuvar değerleri Tablo 12'de yer almaktadır.

Tablo-12. Hastaların laboratuvar değerleri

Değişkenler	Ortanca (min-max)	Ortalama±SS
Hemoglobin (g/dL)	12,7 (8,1-17,9)	12,5±1,8
Lökosit (10 ³ /µl)	7065 (3400-14000)	7326,9±2050,5
Platelet (10 ³ /µl)	255650 (92000-497000)	268882,0±85845,9
Nötrofil (10 ³ /µl)	3900 (1060-10000)	4206,4±1594,2
Lenfosit (10 ³ /µl)	2100 (770-4500)	2218,9±723,8
Ferritin (ng/mL)	20 (1-318)	40,2 (51,6)
Glukoz (mg/dL)	91 (63-391)	99,0±40,7
HbA1c (%)	5,5 (4,8-8,6)	5,7±1,0
Albumin (g/L)	45 (15-56)	44,3±5,6
Total protein (g/L)	73,5 (18-91)	72,4±9,8
INR (sn)	0,9 (0,8-36,0)	1,3±3,7
Total kolesterol (mg/dL)	174,5 (69-179)	177,4±40,4
Trigliserit (mg/dL)	92 (12-284)	103,4±56,4
HDL (mg/dL)	48 (5-226)	52,7±27,2
LDL (mg/dL)	108 (31-202)	113,2±40,1

HbA1c:Hemoglobin A1c, INR:Protrombin zamanı, HDL:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

Laboratuvar değerlerinin hastalar üzerindeki dağılımı Tablo 13'de yer almaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın hemoglobin değerinin çalışıldığı, bu hastaların 66'sında (%66) değer düşük olduğu gözlemlendi. 97 hastanın ferritin değerinin çalışıldığı, bu hastaların 11'inde (%11,3) değer düşük olduğu gözlemlendi. 92 hastanın glukoz değerinin çalışıldığı, bu hastaların 21'inde (%22,8) değer yüksek olduğu gözlemlendi. 32 hastanın HbA1c değerinin çalışıldığı, bu hastaların 5'inde (%15,6) değer yüksek olduğu gözlemlendi. 99 hastanın albumin değerinin çalışıldığı, bu hastaların 10'unda (%10,1) değer düşük olduğu gözlemlendi. 94 hastanın total protein değerinin çalışıldığı, bu

hastaların 9'unda (%9,6) değerin düşük, 11'inde (%11,7) yüksek olduğu gözlemlendi. 86 hastanın INR değerinin çalışıldığı, bu hastaların 4'ünde (%4,7) değerin yüksek olduğu gözlemlendi. 68 hastanın total kolesterol değerinin çalışıldığı, bu hastaların 18'inde (%26,5) değerin yüksek olduğu gözlemlendi. 68 hastanın trigliserit değerinin çalışıldığı, bu hastaların 13'ünde (%19,1) değerin yüksek olduğu gözlemlendi. 68 hastanın HDL değerinin çalışıldığı, bu hastaların 7'sinde (%10,3) değerin düşük, 9'unda (%13,2) değerin yüksek olduğu gözlemlendi. 65 hastanın LDL değerinin çalışıldığı, bu hastaların 22'sinde (%33,8) değerin yüksek olduğu gözlemlendi.

Tablo-13. Laboratuvar değerlerinin hastalar üzerindeki dağılımı

Değişkenler	Toplam Hasta (n)	Düşük n (%)	Normal n (%)	Yüksek n (%)
Hemoglobin (g/dL)	100	66 (66,0)	34 (34,0)	-
Ferritin (ng/mL)	97	11 (11,3)	78 (80,4)	8 (8,2)
Glukoz (mg/dL)	92	-	71 (77,2)	21 (22,8)
HbA1c (%)	32	-	27 (84,4)	5 (15,6)
Albumin (g/L)	99	10 (10,1)	84 (84,8)	5 (5,1)
Total protein (g/L)	94	9 (9,6)	74 (78,7)	11 (11,7)
INR (sn)	86	15 (17,4)	67 (77,9)	4 (4,7)
Total kolesterol (mg/dL)	68	7 (10,3)	43 (63,2)	18 (26,5)
Trigliserit (mg/dL)	68	4 (5,9)	51 (75,0)	13 (19,1)
HDL (mg/dL)	68	7 (10,3)	52 (76,5)	9 (13,2)
LDL (mg/dL)	65	5 (7,7)	38 (58,5)	22 (33,8)

n:Sayı, HbA1c:Hemoglobin A1c, INR:Protrombin zamanı, HDL:Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL:Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

Hastaların diyet uyumuna göre karaciğer enzim düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 14'de yer almaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 100 hastadan 99'unun ALT ve AST değerlerinin çalışıldığı, 92'sinin GGT değerinin çalışıldığı, 86'sinin ALP değerinin çalışıldığı saptandı.

Diyet uyumu olan 77 hastanın 1'inde (%1,3) ve diyet uyumu olmayan 23 hastanın 1'inde (%5,5) ALT yüksekliği saptandı. Diyet uyumu olan 77

hastanın 8'inde (%10,4) ve diyet uyumu olmayan 22 hastanın 7'sinde (%31,8) AST yüksekliği saptandı (p=0,021). Diyet uyumu olan 73 hastanın 3'ünde (%4,1) GGT yüksekliği saptandı. diyet uyumu olan 68 hastanın 1'inde (%1,5) ALP yüksekliği saptandı.

Tablo-14. Diyet uyumuna göre karaciğer enzim düzeylerinin değerlendirilmesi

Değişkenler		Diyet Uyumu		p*
		Var n (%)	Yok n (%)	
ALT (n=99)	Normal	76 (98,7)	21 (95,5)	0,397
	Yüksek	1 (1,3)	1 (5,5)	
AST (n=99)	Normal	69 (89,6)	15 (68,2)	0,021
	Yüksek	8 (10,4)	7 (31,8)	
GGT (n=92)	Normal	70 (95,9)	19 (100,0)	0,495
	Yüksek	3 (4,1)	0 (0,0)	
ALP (n=86)	Normal	67 (98,5)	18 (100,0)	0,791
	Yüksek	1 (1,5)	0 (0,0)	

n:Sayı, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz, GGT:Gama glutamil transferaz, ALP:Alkalin fosfataz, *Pearson ki-kare testi veya Fisher's exact testi

Hastaların tanı anında ve diyet sonrasında bakılan ALT ve AST düzeylerinin değerlendirilmesi Tablo 15'de yer almaktadır.

Çalışmaya dahil edilen 100 hastadan 90 (%90) hastanın hem tanı anında hem de diyet sonrasında ALT ve AST düzeylerine bakıldığı saptandı.

Tanı anındaki ALT sonuçlarına ulaşılan 90 hastanın 15'inde (%16,7) yükseklik tespit edildi. ALT yüksekliği tespit edilen 15 hastanın 13'ünde (%86,6) diyet sonrası ALT düzeylerinin normal değerlere geldiği görüldü.

Tanı anındaki AST sonuçlarına ulaşılan 90 hastanın 31'inde (%34,5) yükseklik tespit edildi. AST yüksekliği tespit edilen 31 hastanın 16'sında (%51,6) diyet sonrası AST düzeylerinin normal değerlere geldiği görüldü.

Tablo-15. Diyet öncesi (tanı anındaki) ve diyet sonrası ALT ve AST düzeylerinin değerlendirilmesi

Değişkenler		Diyet Öncesi n (%)	Diyet Sonrası n (%)
ALT (n=90)	Normal	75 (83,3)	88 (97,8)
	Yüksek	15 (16,7)	2 (2,2)
AST (n=90)	Normal	59 (65,5)	75 (83,3)
	Yüksek	31 (34,5)	15 (16,7)

n:Sayı, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz

ALT ve AST düzeyleri yüksek tespit edilen hastaların diyet öncesi ve diyet sonrası ALT ve AST düzeylerinin değişimi Tablo 16'da yer almaktadır. Diyet öncesi ve diyet sonrası bakılan ALT ve AST düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$).

Tablo-16. Hastaların ALT ve AST düzeylerinin glütensiz diyet ile değişimi

Değişkenler	Diyet Öncesi	Diyet Sonrası	p*
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	
ALT (n=15)	77 (56-160)	19,5 (6-55)	<0,001
AST (n=31)	45 (35-163)	25 (13-50)	<0,001

n:Sayı, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz, *Wicoxon Signed Ranks Testi

Gluten enteropatisi ile ilişkili otoantikörlerinin değerlendirilmesi Tablo 17'de yer almaktadır.

Anti-endomisyum IgA sonucuna ulaşılabilen 82 (%82) hastanın 37'sinde (%45,1) negatif, 45'inde (%54,9) pozitif sonuç saptandı.

Anti-endomisyum IgG sonucuna ulaşılabilen 22 (%22) hastanın 18'inde (%81,8) negatif, 4'ünde (%18,2) pozitif sonuç saptandı.

Anti-gliadin IgA sonucuna ulaşılabilen 79 (%79) hastanın 27'sinde (%34,1) negatif, 52'sinde (%65,9) pozitif sonuç saptandı.

Anti-gliadin IgG sonucuna ulaşılabilen 52 (%52) hastanın 9'unda (%17,4) negatif, 43'ünde (%82,6) pozitif sonuç saptandı.

Anti-gliadin IgG sonucuna ulaşılabilen 52 (%52) hastanın 9'unda (%17,4) negatif, 43'ünde (%82,6) pozitif sonuç saptandı.

Anti-tTG IgA sonucuna ulaşılabilen 82 (%82) hastanın 29'unda (%35,4) negatif, 53'ünde (%64,6) pozitif sonuç saptandı.

Anti-tTG IgG sonucuna ulaşılabilen 29 (%29) hastanın 16'sında (%55,1) negatif, 13'ünde (%44,9) pozitif sonuç saptandı.

Tablo-17. Gluten enteropatisi ile ilişkili otoantikoklarının değerlendirilmesi

Değişkenler	Toplam hasta sayısı (n)	Test Sonuç	
		Negatif n (%)	Pozitif n (%)
Anti-endomisyum IgA	82	37 (45,1)	45 (54,9)
Anti-endomisyum IgG	22	18 (81,8)	4 (18,2)
Anti-gliadin IgA	79	27 (34,1)	52 (65,9)
Anti-gliadin IgG	52	9 (17,4)	43 (82,6)
Doku transglutaminaz IgA	82	29 (35,4)	53 (64,6)
Doku transglutaminaz IgG	29	16 (55,1)	13 (44,9)

n:Sayı

Gluten enteropatisinde diğer otoantikokların değerlendirilmesi Tablo 18'de yer almaktadır.

ANA sonucuna ulaşılabilen 43 (%43) hastanın 34'ünde (%79) negatif, 9'unda (%21) pozitif sonuç saptandı.

ANCA sonucuna ulaşılabilen 13 (%13) hastanın tamamında negatif sonuç saptandı.

AMA sonucuna ulaşılabilen 29 (%29) hastanın 28'inde (%96,5) negatif, 1'inde (%3,5) pozitif sonuç saptandı.

ASMA sonucuna ulaşılabilen 23 (%23) hastanın 22'sinde (%95,6) negatif, 1'inde (%4,4) pozitif sonuç saptandı.

Anti-LKM-1 sonucuna ulaşılabilen 15 (%15) hastanın tamamında negatif sonuç saptandı.

Anti-SLA sonucuna ulaşılabilen 10 (%10) hastanın tamamında negatif sonuç saptandı.

Tablo-18. Hastalarda diğ er otoantikörlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	Toplam hasta sayısı (n)	Test Sonuç	
		Negatif n (%)	Pozitif n (%)
ANA	43	34 (79,0)	9 (21,0)
ANCA	13	13 (100,0)	-
AMA	29	28 (96,5)	1 (3,5)
ASMA	23	22 (95,6)	1 (4,4)
Anti-LKM-1	15	15 (100,0)	-
Anti-SLA	10	10(100,0)	-

n:Sayı, ANA:Anti nükleer antikör, ANCA:Anti nötrofil sitoplazmik antikör, AMA:Anti mitokondriyal antikör, ASMA:Anti düz kas antikör, Anti-LKM-1:Liver-Kidney mikrozomal antikör Tip 1, Anti-SLA:Anti soluble liver antigen

Gluten enteropatisinde viral hepatik belirteçlerin değerlendirilmesi Tablo 19’da yer almaktadır.

HBsAg sonucuna ulaşılabilen 68 (%68) hastanın 67’sinde (%98,5) negatif, 1’inde (%1,5) pozitif sonuç saptandı.

Anti-HBs sonucuna ulaşılabilen 52 (%52) 36’sında (%69,2) negatif, 16’sında (%30,8) pozitif sonuç saptandı.

Anti-HBc (Total) sonucuna ulaşılabilen 35 (%35) hastanın 31’inde (%88,5) negatif, 4’ünde (%11,5) pozitif sonuç saptandı.

Anti-HCV sonucuna ulaşılabilen 64 (%64) hastanın tamamında negatif sonuç saptandı.

Tablo-19. Hastalarda viral hepatik belirteçlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	Toplam Hasta Sayısı (n)	Test Sonuç	
		Negatif n (%)	Pozitif n (%)
HBsAg	68	67 (98,5)	1 (1,5)
Anti-HBs	52	36 (69,2)	16 (30,8)
Anti-HBc (Total)	35	31 (88,5)	4 (11,5)
Anti-HCV	64	64 (100,0)	-

n:Sayı

Diyet öncesi ALT yüksekliği olan hastalarda glüten enteropatisi varlığının değerlendirilmesi Tablo 20’de yer almaktadır.

Anti-endomisyum IgA sonucuna ulaşılabilen ve ALT değeri yüksek olan 10 hastanın 7’sinde (%70) Anti endomisyum IgA pozitifliği olduğu saptandı.

Anti-endomisyum IgG sonucuna ulaşılabilen ve ALT değeri yüksek olan 4 hastanın 1’inde (%25) Anti endomisyum IgG pozitifliği saptandı.

Anti-gliadin IgA sonucuna ulaşılabilen ve ALT değeri yüksek 10 hastanın 8’inde (%80) Anti-gliadin IgA pozitifliği saptandı.

Anti-gliadin IgG sonucuna ulaşılabilen ve ALT değeri yüksek 7 hastanın 6’sında (%85,7) Anti-gliadin IgG pozitifliği saptandı.

Anti-tTG IgA sonucuna ulaşılabilen ve ALT değeri yüksek 12 hastanın 11’inde (%91,6) Anti endomisyum IgA pozitifliği saptandı.

Anti-tTG IgG sonucuna ulaşılabilen ve ALT değeri yüksek 6 hastanın 2’sinde (%33,4) Anti endomisyum IgA pozitifliği saptandı.

Tablo-20. Diyet öncesi ALT yüksekliği olan hastalarda glüten enteropatisi ile ilişkili otoantikörlerin varlığının değerlendirilmesi

Değişkenler	ALT Yüksek (n=15)		Toplam n (%)
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
Anti-endomisyum IgA	3 (30,0)	7 (70,0)	10 (100,0)
Anti-endomisyum IgG	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100,0)
Anti-gliadin IgA	2 (20,0)	8 (80,0)	10 (100,0)
Anti-gliadin IgG	1 (14,3)	6 (85,7)	7 (100,0)
Doku transglutaminaz IgA	1 (8,4)	11 (91,6)	12 (100,0)
Doku transglutaminaz IgG	4 (66,6)	2 (33,4)	6 (100,0)

n:Sayı

Diyet öncesi AST yüksekliği olan hastalarda glüten enteropatisi varlığının değerlendirilmesi Tablo 21’de yer almaktadır.

Anti-endomisyum IgA sonucuna ulaşılabilen ve AST değeri yüksek olan 20 hastanın 18’inde (%90) Anti endomisyum IgA pozitifliği saptandı.

Anti-endomisyum IgG sonucuna ulaşılabilen ve AST değeri yüksek olan 5 hastanın 1'inde (%20) Anti endomisyum IgG pozitifliği saptandı.

Anti-gliadin IgA sonucuna ulaşılabilen ve AST değeri yüksek olan 23 hastanın 17'sinde (%73,9) Anti-gliadin IgA pozitifliği saptandı.

Anti-gliadin IgG sonucuna ulaşılabilen ve AST değeri yüksek olan 16 hastanın 14'ünde (%87,5) Anti-gliadin IgG pozitifliği saptandı.

Anti-tTG IgA sonucuna ulaşılabilen ve AST değeri yüksek olan 25 hastanın 22'sinde (%88) Anti endomisyum IgA pozitifliği saptandı.

Anti-tTG IgG sonucuna ulaşılabilen ve AST değeri yüksek olan 11 hastanın 8'inde (%72,7) Anti endomisyum IgA pozitifliği saptandı.

Tablo-21. Diyet ncesi AST yüksekliliği ve glüten enteropatisi ile ilişkili otoantikor varlığının değerlendirilmesi

Değişkenler	AST Yüksek (n=31)		Toplam n (%)
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
Anti-endomisyum IgA	6 (10,0)	18 (90,0)	24 (100,0)
Anti-endomisyum IgG	4 (80,0)	1 (20,0)	5 (100,0)
Anti-gliadin IgA	6 (26,1)	17 (73,9)	23 (100,0)
Anti-gliadin IgG	2 (12,5)	14 (87,5)	16 (100,0)
Doku transglutaminaz IgA	3 (12,0)	22 (88,0)	25 (100,0)
Doku transglutaminaz IgG	3 (27,3)	8 (72,7)	11 (100,0)

n:Sayı

Diyet uyumlu ALT yüksekliliği ve glüten enteropatisi ile ilişkili otoantikor varlığının değerlendirilmesi Tablo 22'de yer almaktadır.

Anti-endomisyum IgA sonucuna ulaşılabilen ve ALT değeri yüksek 2 hastada Anti-endomisyum IgA pozitifliği olduğu saptandı.

Anti-endomisyum IgG sonucuna ulaşılabilen ve ALT değeri yüksek 1 hastada Antiendomisyum IgG pozitifliği olduğu saptandı.

Anti-gliadin IgA sonucuna ulaşılabilen ve ALT değeri yüksek 2 hastada Anti-gliadin IgA pozitifliği olduğu saptandı.

Anti-gliadin IgG sonucuna ulaşılabilen ve ALT değeri yüksek 1 hastada Anti-gliadin IgG pozitifliği olduğu saptandı.

Anti-tTG IgA sonucuna ulaşılabilen ve ALT değeri yüksek 2 hastanın 1'inde (%50) Anti endomisyum IgA pozitifliği olduğu saptandı.

Tablo-22. Diyet uyumlu ALT yüksekliliği ve glüten enteropatisi ile ilişkili otoantikor varlığının değerlendirilmesi

Değişkenler	ALT Yüksek (n=2)		Toplam n (%)
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
Anti-endomisyum IgA	-	2 (100,0)	2 (100,0)
Anti-endomisyum IgG	-	1 (50,0)	1 (100,0)
Anti-gliadin IgA	-	2 (100,0)	2 (100,0)
Anti-gliadin IgG	-	1 (100,0)	1 (100,0)
Doku transglutaminaz IgA	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)
Doku transglutaminaz IgG	-	-	-

n:Sayı

Diyet uyumlu AST yüksekliliği ve glüten enteropatisi ile ilişkili otoantikor varlığının değerlendirilmesi Tablo 23'de yer almaktadır.

Anti-endomisyum IgA sonucuna ulaşılabilen ve AST değeri yüksek 10 hastanın 8'inde (%80) Anti endomisyum IgA pozitifliği olduğu saptandı.

Anti-endomisyum IgG sonucuna ulaşılabilen ve AST değeri yüksek 2 hastanın 1'inde (%50) Anti endomisyum IgG pozitifliği olduğu saptandı.

Anti-gliadin IgA sonucuna ulaşılabilen ve AST değeri yüksek 10 hastanın 8'inde (%80) Anti-gliadin IgA pozitifliği olduğu saptandı.

Anti-gliadin IgG sonucuna ulaşılabilen ve AST değeri yüksek 7 hastanın 5'inde (%71,4) Anti-gliadin IgG pozitifliği olduğu saptandı.

Anti-tTG IgA sonucuna ulaşılabilen ve AST değeri yüksek 13 hastanın 10'unda (%76,9) Anti-tTG IgA pozitifliği olduğu saptandı.

Anti-tTG IgG sonucuna ulaşılabilen ve AST değeri yüksek 3 hastanın hiçbirinde Anti-tTG IgG pozitifliği saptanmadı.

Tablo-23. Diyet uyumlu AST yüksekliği ve glüten enteropatisi ile ilişkili otoantikor varlığının değerlendirilmesi

Değişkenler	AST Yüksek (n=15)		Toplam n (%)
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
Anti-endomisyum IgA	2 (20,0)	8 (80,0)	10 (100,0)
Anti-endomisyum IgG	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100,0)
Anti-gliadin IgA	2 (20,0)	8 (80,0)	10 (100,0)
Anti-gliadin IgG	2 (28,6)	5 (71,4)	7 (100,0)
Doku transglutaminaz IgA	3 (23,1)	10 (76,9)	13 (100,0)
Doku transglutaminaz IgG	3 (100,0)	-	3 (100,0)

n:Sayı

ANA otoantikorunun pozitif olduğu toplam 9 hastanın ALT ve AST değerlerinin normal aralıkta olduğu saptandı (Tablo 24).

Tablo-24. ALT ve AST düzeylerine göre ANA değerlendirmesi

Değişkenler	ANA			
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n (%)	
ALT (n=99)	Normal (n=97)	34 (79,0)	9 (21,0)	43 (100,0)
	Yüksek (n=2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AST (n=99)	Normal (n=84)	27 (75,0)	9 (25,0)	36 (100,0)
	Yüksek (n=15)	7 (100,0)	0 (0,0)	7 (100,0)

n:Sayı, ANA:Anti nükleer antikor, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz

AMA otoantikorunun pozitif olduğu toplam 1 hastanın ALT ve AST değerlerinin normal aralıkta olduğu saptandı (Tablo 25).

Tablo-25. ALT ve AST düzeylerine göre AMA değerlendirmesi

Değişkenler	AMA			
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n (%)	
ALT (n=99)	Normal (n=97)	28 (93,1)	1 (6,9)	29 (100,0)
	Yüksek (n=2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AST (n=99)	Normal (n=84)	23 (95,8)	1 (4,2)	24 (100,0)
	Yüksek (n=15)	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (100,0)

n:Sayı, AMA:Anti mitokondriyal antikor, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz

ASMA otoantikörünün pozitif olduğu toplam 1 hastanın ALT ve AST değerlerinin normal aralıkta olduğu saptandı (Tablo 26).

Tablo-26. ALT ve AST düzeylerine göre ASMA değerlendirmesi

Değişkenler	ASMA			
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam n (%)	
ALT (n=99)	Normal (n=97)	22 (95,6)	1 (4,4)	23 (100,0)
	Yüksek (n=2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
AST (n=99)	Normal (n=84)	19 (95,0)	1 (5,0)	20 (100,0)
	Yüksek (n=15)	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)

n:Sayı, ASMA: Anti düz kas antikor, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz

4.3. Görüntüleme Bulgularının Değerlendirilmesi

Gluten enteropatisinde görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi Tablo 27’de yer almaktadır.

Hastaların 81’ine (%81) görüntüleme yapıldığı, 19’una (%19) ise görüntüleme yapılmadığı saptandı. USG yapılan 33 (%84,6) hastadan 2’sinde hemanjiyom raporlandığı saptandı.

Görüntüleme yapılan 81 hastanın 2’sinde (%2,4) organomegali, 9’unda (%11,1) grade 1 steatozis, 8’inde (%9,8) grade 2 steatozis, 2’sinde (%2,4) grade 3 steatozis, 1’inde (%1,2) siroz saptandı.

Tablo-27. Hastaların görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi

Değişkenler		n (%)
Görüntüleme	Var	81 (81,0)
	Yok	19 (19,0)
Görüntüleme (Normal)	Ultrasonografi	33 (84,6)
	Bilgisayarlı Tomografi	4 (10,2)
	Manyetik rezonans görüntüleme	2 (5,2)
Organomegali	Var	2 (2,4)
	Yok	79 (97,6)
Steatozis	Grade 1	9 (11,1)
	Grade 2	8 (9,8)
	Grade 3	2 (2,4)
Siroz	Var	1 (1,2)
	Yok	80 (9,8)

n:Sayı

Diyet öncesi ALT yüksekliği olan hastalarda görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi Tablo 28'de yer almaktadır.

Tablo-28. Diyet öncesi ALT yüksekliği olan hastalarda görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi

Değişkenler		ALT Yüksek (n=15) n (%)
Görüntüleme	Var	13 (86,6)
	Yok	2 (13,4)
Görüntüleme (Normal)	Ultrasonografi	6 (40,0)
	Bilgisayarlı Tomografi	-
	Manyetik rezonans görüntüleme	-
Organomegali	Var	1 (6,7)
	Yok	14 (93,3)
Steatozis	Grade 1	2 (13,3)
	Grade 2	2 (13,3)
	Grade 3	1 (6,6)
Siroz	Var	1 (6,7)
	Yok	14 (93,3)

n:Sayı

Diyet öncesi AST yüksekliği olan hastalarda görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi Tablo 29'da yer almaktadır.

Tablo-29. Diyet öncesi AST yüksekliği olanlarda görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi

Değişkenler		AST Yüksek (n=31) n (%)
Görüntüleme	Var	27 (87,0)
	Yok	4 (13,0)
Görüntüleme (Normal)	Ultrasonografi	13 (41,9)
	Bilgisayarlı Tomografi	1 (3,2)
	Manyetik rezonans görüntüleme	1 (3,2)
Organomegali	Var	1 (3,3)
	Yok	30 (96,7)
Steatozis	Grade 1	2 (6,5)
	Grade 2	2 (6,5)
	Grade 3	1 (3,2)
Siroz	Var	1 (3,3)
	Yok	30 (96,7)

n:Sayı

4.4. Hastaların Duodenum Biyopsi Bulgularının Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastalardan 75'inin (%75) duodenum biyopsi sonuçlarına ulaşılabildiği olup, Tablo 30'da bulguların analizi yer almaktadır. 53 (%70,6) hastada villus atrofi, 52 (%69,3) hastada kript hiperplazisi, 75 (%100) hastada intraepitelyal lenfosit artışı saptandı. 100 hastadan 43 (%43) hastanın biyopsisinin dış merkezde yapıldığı ve sonuçların gluten hipersensitivitesiyle uyumlu geldiği saptandı.

Tablo-30. Hastaların duodenum biyopsi bulgularının değerlendirilmesi

Değişkenler		Sayı (%)
Villus Atrofisi (n=75)	Var	53 (70,6)
	Yok	22 (29,4)
Kript Hiperplazisi (n=75)	Var	52 (69,3)
	Yok	23 (30,7)
İntraepitelyal Lenfosit Artışı (n=74)	Var	75 (100,0)
	Yok	0 (0,0)

n:Sayı

Patoloji raporuna ulaşılabilen 56 (%56) hastanın Marsh-Oberhuber evrelemesi (Modifiye Marsh) Tablo 31’de yer almaktadır.

Tablo-31. Hastaların Marsh-Oberhuber evrelemesi (Modifiye Marsh)

Evre	Toplam Hasta Sayısı (n)	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3
Sayı (%)	56	13 (23,2)	2 (3,6)	41 (73,2)

4.5. Hastaların Fibrozis Skorlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil edilen çölyak hastalarında NAYKH varlığı NFS, APRI ve FIB-4 skorları ile değerlendirildi. NFS değeri -1,455 üzerinde fibrozis olarak değerlendirilen hasta sayısı 10 (%10,0) olarak saptandı. Hastaların hiçbirinde APRI skoru 1,5 üzerinde saptanmadı. FIB-4 skoru 1,3 üzerinde fibrozis olarak değerlendirilen hasta sayısı 14 (%14,0) olarak saptandı (Tablo 32).

Tablo-32. Hastaların NFS, APRI ve FIB-4 skorlarının değerlendirilmesi

Değişkenler		Sayı (%)	Fibrozis
NFS (n=100)	<-1,455	90 (90,0)	yok
	>-1,455	10 (10,0)	var
APRI skor (n=100)	<1,5	100 (100,0)	yok
	>1,5	-	
FIB-4 skor (n=100)	<1,3	86 (86,0)	yok
	>1,3	14 (14,0)	var

n:Sayı, NFS:NAYKH Fibroz Skore, APRI: AST/ Trombosit oran indeksi, FIB-4: Fibrozis-4

NFS değeri -1,455 üzerinde olan toplam 10 hastanın ALT değerlerinin normal aralıkta olduğu saptandı. NFS değeri -1,455 üzerinde olan toplam 10 hastadan 3'ünün AST değerlerinin yüksek olduğu saptandı (Tablo 33).

Tablo-33. ALT ve AST düzeylerine göre NFS'nin değerlendirmesi

Değişkenler		NFS		Toplam (n/%)
		<-1,455 Fibrozis yok (n/%)	>-1,455 Fibrozis var (n/%)	
ALT (n=99)	Normal (n=97)	87 (89,6)	10 (10,4)	97 (100,0)
	Yüksek (n=2)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
AST (n=99)	Normal (n=84)	77 (91,6)	7 (8,4)	84 (100,0)
	Yüksek (n=15)	12 (80,0)	3 (20,0)	15 (100,0)

n:Sayı, NFS:NAYKH Fibroz Skore, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz

FIB-4 skoru 1,3 üzerinde olan toplam 14 hastanın ALT değerlerinin normal aralıkta olduğu saptandı. FIB-4 skoru 1,3 üzerinde olan toplam 14 hastadan 6'sının AST değerlerinin yüksek olduğu saptandı (Tablo 34).

Tablo-34. ALT ve AST düzeylerine göre FIB-4'ün değerlendirmesi

Değişkenler	FIB-4	
	<1,3	>1,3

		(n/%)	(n/%)	Toplam (n/%)
ALT (n=99)	Normal (n=97)	83 (85,5)	14 (14,5)	97 (100,0)
	Yüksek (n=2)	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)
AST (n=99)	Normal (n=84)	76 (90,4)	8 (9,6)	84 (100,0)
	Yüksek (n=15)	9 (60,0)	6 (40,0)	15 (100,0)

n:Sayı, FIB-4: Fibrozis-4, ALT:Alanin Aminotransferaz, AST:Aspartat Aminotransferaz

NFS ve FIB-4 fibrozis değerlendirilmesinde 10 (%10,0) hastada hem NFS hem de FIB-4 skoruna göre fibrozis saptanmıştır.4 (% 4,0) hastada FIB-4 skorunda fibrozis olup NFS skorunda fibrozis saptanmamıştır. Çalışmaya alınan 100 hastanın hiçbirinde APRI skoruna göre fibrozis saptanmamıştır (Tablo 35) .

Tablo-35. NFS ve FIB-4 skorlarına göre fibrozis değerlendirilmesi

	Fibrozis var (n /%)	Fibrozis yok (n /%)
NFS (n=100)	10(10,0)	90(90,0)
FIB-4 (n=100)	14(14,0)	86(86,0)
NFS + FIB 4	10(10,0)	86(86,0)

NFS ve FIB-4 skorlarına göre fibrozis saptanmış hastalarda hepatosteatozis değerlendirilmesinde NFS skoruna göre fibrozis saptanmış 10 hastanın 7 (%70)'sinde hepatosteatozis, FIB-4 skoruna göre fibrozis saptanmış 14 hastanın 10(%71,4)'ünde hepatosteatozis saptanmıştır. Hepatosteatozisi olan 19 hastanın 7(36,8)'sinde NFS ve FIB-4 skoruna göre fibrozis saptanmıştır (Tablo 36) .

Tablo-36. NFS ve FIB-4 skorlarına göre fibrozis saptanmış hastalarda hepatosteatozis değerlendirilmesi .

	Hepatosteatozis var (n /%)	Hepatosteatozis yok (n /%)
NFS (n=10)	7(70,0)	3(30,0)
FIB-4 (n=14)	10(71,40)	4(28,6)
NFS + FIB 4 (n=10)	7(70,0)	3(30,0)

Hepatosteatozise göre NFS ve FIB-4 skorlarıyla fibrozis değerlendirilmesinde hepatosteatozis saptanmış 19 hastanın 7(36,8)'sinde NFS sckoruna göre, 10(52,6)'unda FIB-4 skoruna göre , 7(36,8)'sinde hem NFS hem de FIB-4 skoruna göre fibrozis saptanmıştır (Tablo 36) .

Tablo-36. Hepatosteatozis göre NFS ve FIB-4 skorlarıyla fibrozis değerlendirilmesi

	NFS ve FIB-4 fibrozis (n /%)	NFS fibrozis (n /%)	FIB-4 fibrozis (n /%)
Hepatosteatozis var (n=19)	7(36,8)	7(36,8)	10(52,6)
Hepatosteatozis yok (n=62)	3(4,8)	3(4,8)	4(6,4)

5.TARTIŞMA

Gluten enteropatisi sistemik, kronik bir otoimmün hastalık olup adından da anlaşılacağı üzere glütenin hassasiyetine bağlı enteropati olarak tanımlanmaktadır (84). Diyete uyulduğu müddetçe normal bir yaşam beklentisi ile karakterize edilen iyi huylu bir hastalıktır. Bununla birlikte, sıkı glutensiz diyet yapılmaması durumunda mortalite artar. Son 50 yılda hastalığın prevalansında ciddi bir artış olmuştur. Hastalığın Batı dünyasındaki nüfusun yaklaşık %1'ini etkilediği ön görülmektedir (85). Bu durum glüten enteropatisini son yıllarda dünya çapında ve ülkemizde önemli hale getirmiştir. Gluten enteropatisini karaciğer dahil birçok organı etkilediği, direk karaciğer hasarı yapabileceği gibi diğer karaciğer hastalıklarıyla birlikte de görülebildiği bildirilmiştir. Spektrum, hepatik inflamasyonu olan veya olmayan basit steatozdan, otoimmün hepatite ve karaciğer yetmezliğine kadar uzanır (86). Bu konu ile ilgili yayınlanan kılavuzlarda yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda glüten enteropatisi için tarama yapılmasını önermektedir (87,88).

Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde takip edilen glüten enteropatisi tanısı almış alkolsüz yağlı karaciğer durumunun ve karaciğer fonksiyonları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gluten enteropatisi prevalansı yaş, cinsiyet ve coğrafi koşullara göre değişiklik göstermektedir. Kadınlarda erkeklere kıyasla 1,5 kat daha sık görülmektedir. Bu durumun sebebi; kadınların sağlık hizmetlerinden yararlanma biçimlerindeki cinsiyet farklılıklarıyla ilişkilendirilebilir. Kadınların hastalıkla karşılaştıklarında daha sağduyulu şekilde sağlık hizmeti arama davranışı kadınlarda daha yüksek bir teşhis oranına neden olabilir (17,18). Bizim çalışmamızda glüten enteropatili hastaların 67'si (%67) kadın, 33'ü (%33) erkek, kadın/erkek oranı 2:1'dir. Jansson-Knodell ve ark.'nın 2018 yılında 282 glüten enteropatili hasta içeren bir kohort çalışmasında, kadın erkek oranı 1,85:1 saptanmıştır (89). Rubio-Tapia ve ark.'nın 2016 yılındaki bir kohort çalışmasında ise 385 glüten enteropatili hastaların %71'i kadın olarak saptanmıştır (90). Serin ve Akbulut'un yaptıkları çalışmalarında kadın/erkek

oranı 3:1 olarak bulunmuştur (91). Bizim çalışmamızdaki cinsiyet dağılımının literatür verileri ile benzer özellikler gösterdiği görülmektedir.

Glüten enteropatisi tüm yaş gruplarını etkileyebilen bir hastalıktır. Çalışmamızda hastaların ortanca tanı yaşı 34 (min=5, max=72) yıl olarak saptanmıştır. Sanders ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 44,9 olarak tespit edilmiş olup yaş aralığı 1-82 arasında değişmektedir (92). West ve ark.'nın yaptığı 4732 hastayı kapsayan bir çalışmada ortalama tanı yaşı 44 olarak saptanmıştır (93). ABD'de yapılan çalışmalarda hastalığın prevalansının 3 ile 4. dekatlarda 4 ila 5 kat arttığı bildirilmiştir (94,95). Bulgularımız literatürle benzer şekilde bulunmuştur.

Glüten enteropatisi diyabet sıklığında mekanizma olarak adacık hücre antikor üretiminin neden olduğu artış gösterilmiştir (96). Bizim çalışmamızda da hastaların 12'sinde (%12) diyabet mevcuttu. ABD'de 83,090 hasta ile yapılan bir çalışmada 11,660 (%14) hastada diyabet birlikteliği bildirilmiştir (97). Benzer şekilde Tip 1 diyabet hastalarında yapılan tarama çalışmalarında glüten enteropatisi sıklığında artış bulunmuştur. 2014 yılında yapılan bir meta analizde 26,605 Tip 1 diyabet hastasının %6'sında tanısı biyopsi ile doğrulanmış glüten enteropatisi saptanmıştır (98).

Glüten enteropatisi tedavisinin temel prensibi glütensiz diyettir. Glüten maruziyetinin devam etmesi mukozal hasarın ve beraberinde getirdiği klinik sonuçların (ağrı, ishal, malabsorbiyon, kilo kaybı vs.) tekrarlamasına ve/veya ilerlemesine sebep olur. Glütensiz diyete sadık kalındığında klasik semptom ve bulguların yanı sıra bazı ekstraintestinal bulguları gerilemektedir. Bu nedenle glütensiz diyete tam uyum tüm hastalarda mutlak gereklidir (99-102). Ancak yapılan çalışmalarda hastaların diyet uyumu değerlendirildiğinde birçok hastanın bu noktada gereken özeni göstermediği oldukça açıktır. Bizim çalışmamızda 77 (%77) hastanın diyet uyumunun tam olduğu, 23 hastanın (% 36,6) diyet uyumunun olmadığı saptanmıştır. Leffer ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada glutensiz diyet uyumu olanların sıklığı %78,6, diyet uyumu olmayan hasta sıklığı ise %21,4 olduğu bildirilmiştir (63). Sainsbury ve ark.'nın çölyak hastalarında glütensiz diyet uyumunu değerlendirdiği çalışmasında iyi diyet uyumu olanların sıklığı %92,1, başarısız diyet uyumu olanlar ise %7,9

sıklıkta bildirilmiştir (64). Çalışmamızda ise literatürle paralel olarak hemen hemen benzer oranlarda diyet uyumu saptanmıştır.

Demir eksikliği anemisi, gastrointestinal semptomların yokluğunda bile glüten enteropatisinin izole bir belirtisi olabilir. Demir eksikliği anemisi hastalığın en yaygın anemi şeklidir (103-105). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda yapılan bir meta-analizde glüten enteropatisi prevalansı Asya ülkelerinde Avrupa ülkelerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Türkiye için bu oran %4,1'dir (105). Dube ve ark. tarafından 2005 yılında 13 büyük çalışmaya atıf yaptıkları sistematik incelemesinde, asemptomatik demir eksikliği anemili hastalarda %2,9 ila %6 arasında hastalık prevalansı bildirilmiştir; bu oran, demir eksikliği anemisine eşlik eden gastrointestinal semptomlar varlığında %10-15'lere kadar çıkabilmektedir (106). Wierdsma ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastaların %32,4'ünde anemi, %46,2'sinde ferritin eksikliği ve %25'inde demir eksikliği anemisi görülmüştür (107). Bizim çalışmamızda da, her ne kadar tek başına demir eksikliği göstergesi olarak kabul edilmese de; hemoglobin düzeyi düşüklüğü görülme sıklığı %66 olarak görülmüş, ferritin düzeyine bakılan 97 hastanın 11'inde (%11,3) değerinin düşük olduğu gözlenmiştir.

Glüten enteropatisinde transaminaz yüksekliği intestinal geçirgenlik artışı ve potansiyel ortak genetik arka plan etkisiyle sağlıklı popülasyondan daha sık görülmektedir. 2017'de ABD'de 'World Congress of Gastroenterology'de 35 milyondan fazla kişinin değerlendirildiği ve 83.090 kişinin olduğu veri tabanından elde edilen verilerin sunulduğu bir bildiriye, glüten enteropatisi olanlarda karaciğer hastalığı sıklığı %23,2 iken, olmayanlarda sıklık %4,2 olarak saptanmış olup glüten enteropatisi varlığıyla riskin oldukça arttığı belirtilmiştir (108). Kronik karaciğer hastalığının klinik belirtilerinin olmaması durumunda transaminazların hafif düzeyde yükselmesi (normalin üst sınırının 3 ila 5 katı) glüten enteropatisi hepatitini akla getirmelidir (109). Çalışmamızda diyet uyumsuz ALT ve AST sonuçlarına ulaşılabilen 90 hastanın 15'inde (%16,7) ALT yüksekliği, 31'inde (%34,5) ise AST yüksekliği tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda glüten enteropatisi tanısı alan hastalarda transaminaz yüksekliği sıklığı %15-61 arasında saptanmıştır (110-118).

Çalışmamızda glüten enteropatisi olanlarda diyet uyumuna göre transaminaz yüksekliği değerlendirildiğinde diyet uyumu tam olanlar ile olmayanlar arasında AST yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Diyet uyumu tam olanlarda eşlik eden AST yüksekliği sıklığının daha az olduğunu gözlemledik (p=0,021).

Gluten enteropatisine bağlı hepatiti olan hastaların glütensiz diyete başlanmasıyla karaciğer fonksiyon testlerinin zamanla düzeldiği bilinmektedir (119). Bu nedenle, tanı anında karaciğer fonksiyon testleri yüksek ise, sıkı glütensiz diyet sonrası 6-12 ay sonra tekrar kontrol edilmelidir (120). Çalışmamızda tanı anında ALT yüksekliği tespit edilen 15 hastanın 13'ünde (%86,6), AST yüksekliği tespit edilen 31 hastanın 16'sında (%51,6) diyet sonrası ALT ve AST düzeylerinin normal değerlere geldiği görüldü. Bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bardella ve ark.'nın 158 glüten enteropatili hasta ile yaptığı çalışmada tanı anında hastaların 67'sinde (% 42) ALT ve AST yüksekliği saptanmıştır. Bu hastalara sıkı glütensiz diyet verilip birinci yılda başlangıçta transaminaz yüksekliği olan vakaların %95'inde enzim düzeylerinin normale döndüğü görülmüştür (110). Glüten enteropatili hasta ile yapılan klinik çalışmalarda tanı esnasında transaminaz yüksekliği saptanan hastaların %85-100'ünde 6-12 ay sıkı glutensiz diyet sonrasında transaminaz değerlerinin normale döndüğü görülmüştür (110-113,121-123).

Literatürde anti-gliadin, anti-doku transglutaminaz ve anti endomisyum testlerinin sensitivitesi %84,4-%96,6 arasında değişmektedir (124). Bizim çalışmamızda da hastaların %85'inde bu üç testten en az biri pozitif saptandı. Çalışmamızda tanı anında ALT yüksekliği tespit edilen 15 hastanın 14'ünde (%93,3) bu üç testten en az biri pozitif saptandı. Çalışmamızda tanı anında AST yüksekliği tespit edilen 31 hastanın 27'sinde (%87) bu üç testten en az biri pozitif saptandı. Sebebi açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği olan hastalarda glüten enteropatisi sıklığının araştırıldığı bir çalışmada hastaların %9'unda hem anti-endomisyum hem anti-gliadin antikoru pozitif saptanmış olup duodenum biyopsisi ile tüm hastalarda glüten enteropatisi tanısı doğrulanmıştır. Hastaların hiçbirinde gastrointestinal semptom olmamakla birlikte tüm hastalarda glütensiz diyet ile karaciğer enzim düzeyleri düzelmiş,

anormal antikorlar negatifleşmiş ve duodenal mukozal anormallikler düzelmiştir (125). Bardella ve ark. sebebi açıklanamayan transaminaz (ALT, AST) yüksekliği olan 140 hastanın anti-endomisyum ve anti-gliadin antikorlarını değerlendirmişler ve 13 hastada (%9,3) antikorların pozitif olduğunu saptamışlardır (110). Dolayısı ile sebebi açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliği durumunda gluten enteropatisi akla gelmelidir (126). Çalışmamızda diyet uyumlu AST yüksekliği tespit edilen 2 hastada bu üç testten en az biri pozitif saptandı. Çalışmamızda diyet uyumlu AST yüksekliği tespit edilen 15 hastanın 13'ünde (%86,6) bu üç testten en az biri pozitif saptandı.

Bazı otoimmün hastalıkların gluten enteropatisi olanlarda sıklığının artmasından yola çıkarak birçok otoantikör araştırılmıştır. Yang ve ark.'nın yapmış olduğu bir meta analizde gluten enteropatisi olanlarda ANA pozitifliğinin %13 sıklıkta olduğu belirtilmiştir (127). Başka bir çalışmada gluten enteropatisi tanısı alan 161 hastanın 14'ünde (%8,7) ANA pozitif saptanmıştır (128). Doğruel'in 2020 yılında 150 hasta ile yapmış olduğu çalışmada ANA pozitifliği %12,9 (n=19) olarak bulunmuş, ANA pozitif saptanan toplam 19 hastanın 3'ünde ALT, 1'inde GGT, 2'sinde ise ALP yüksek olduğu tespit edilmiştir (129). Çağlar ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada ise ÇH olanlar ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun karşılaştırılmasında ANA pozitifliğinin sıklığı yönünden anlamlı fark saptanmamıştır (130). Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan sağlıklı gönüllülerle sıklığın karşılaştırması yapılamamıştır. Çalışmamızda ANA sonucuna ulaşılabilen 43 (%43) hastanın 9'unda (%21) pozitif sonuç saptanmış, ANA otoantikörünün pozitif olduğu toplam 9 hastanın ALT ve AST değerlerinin ise normal aralıkta olduğu görülmüştür.

Hertervig ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada gluten enteropatisi olanlarda ANCA pozitifliği %7,7 olarak bildirilmiş (131). Utiyama ve ark.'nın 56 çölyak tanılı hastanın verilerini değerlendirdiği bir diğer çalışmada tüm hastaların ANCA değeri negatif saptanmıştır (132). Çalışmamızda ANCA sonucuna ulaşılabilen 13 (%13) hastanın tamamında literatürle benzer şekilde negatif sonuç saptanmıştır. Otoantikör spektrumunun değerlendirildiği iki

farklı çalışmada anti-LKM ve AMA tüm hastalarda negatif saptanmıştır (133,134). Çağlar ve ark.'nın çalışmasında AMA-LKM, 2 (%6,5) hastada pozitif saptanmıştır (130) . Çalışmamızda AMA sonucuna ulaşılabilen 29 (%29) 1'inde (%3,5), ASMA sonucuna ulaşılabilen 23 (%23) hastanın 1'inde (%4,4) pozitif sonuç saptanmıştır. AMA otoantikörünün pozitif olduğu 1 hastanın ALT ve AST değerlerinin normal aralıkta olduğu, ASMA otoantikörünün pozitif olduğu 1 hastanın ALT ve AST değerlerinin normal aralıkta olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda hastaların 81'ine (%81) görüntüleme yapıldığı, 19'una (%19) ise görüntüleme yapılmadığı saptandı. Hastaların 33'ünde (%33) USG bulguları normal iken, 2 hastada hemanjiyom, 2 hastada (%2,4) organomegali, 9 hastada (%11,1) grade 1 steatozis, 8 hastada (%9,8) grade 2 steatozis, 2 hastada (%2,4) grade 3 steatozis, 1 hastada ise (%1,2) siroz saptanmıştır. Doğruel'in 2020 yılında 150 tanılı hasta ile yapmış olduğu çalışmada Hastaların 52'sinde (% 64,1) ultrasonografi bulguları normal iken; 3 hastada (%3,7) hemanjiyom, 4 hastada (%4,9) hepatomegali, 9 hastada (%11,1) hepatosteatoz, 9 hastada (%11,1) hem hepatomegali hem de hepatosteatoz, 3 hastada (%3,7) kronik karaciğer hastalığı bulguları saptanmıştır (129). Çalışmamızda hastaların %23,3'ünde hepatosteatozis saptanmış olup Doğruel'in 2020 yılında yaptığı çalışmada bu oran % 14,8'dir. Çalışmamızda AST yüksekliği olan 31 hastanın 27 (%81,3) hastada görüntüleme yapılmış 5 (%16,2) hastada hepatosteatozis saptanmış olup 1 (%3,3) hastada hepatomegali, 1 (3,3) hastada siroz bulgularına rastlanmıştır. Çalışmamızda tanı anında ALT yüksekliği olan 15 hastada 13 hastanın (%86,6) görüntüleme bulgularına ulaşılmıştır. Bu hastalardan 5 hastada (%83,3) karaciğer USG'sinde steatozis raporlanmıştır. ALT yüksekliği olan 1 hastada siroz raporlanmıştır. Bardella ve Valenti'nin yaptığı hepatosteatozisi olan 59 kişilik çalışmada 6 (%10) hastada serum doku transglutaminaz antikörleri ve 2 (%3,4) hastada anti-endomisyum pozitif saptanmış; hem anti-endomisyum hem de anti-transglutaminaz için pozitif olan 2 (%3,4) hasta histolojik bulgulara göre glüten enteropatisi tanısı konmuş ve 6 aylık glütensiz diyetin ardından karaciğer enzimleri normale döndüğü görülmüştür (110) .

Marsh evrelemesi glüten enteropatisi tanısı için geliştirilmiş bir modeldir. Marsh evrelemesinin glüten enteropatisi dışında klinik kullanımı yoktur (102). Çalışmamızda 56 hastanın (%56) patoloji raporlarına ulaşılmıştır. Tanı anında duodenum biyopsileri olan 56 hastanın 13'ünün (%23,2) Marsh skoru 1, 2'sinin (%3,6) Marsh skoru 2, 41'inin (%73,2) Marsh skoru 3'tü. Bekdaş ve ark.'nın 132 hastada yaptığı bir çalışmada en çok Marsh 3a (%55,3) bulgular saptanmıştır (134). Şengün'ün 2020 yılında 396 glüten enteropatisi olan hastalarda yaptığı çalışmada hastalardan 336 (%84,8)'sının patolojisine ulaşılmış, en fazla evre 3 tanısı konulmuştur (135).

Glüten enteropatisi, özellikle glütensiz diyete başladıktan sonra, NAYKH ve diğer ilgili metabolik bozuklukların gelişmesi için yüksek riskli bir durum olarak kabul edilir. Literatürde glüten enteropatisi ile NAYKH arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda NAYKH'yı tespit etmek amacıyla NFS, APRI ve FIB-4 skorları hesaplanmıştır. NFS'ye göre hastaların 10'unda (%10) fibrozis saptanmıştır. FIB-4 skoruna göre 14 hastada (%14) fibrozis saptanmıştır. APRI skoru hesaplanan 100 hastanın hiçbirinde fibrozis saptanmamıştır. Çalışmamızda NFS'ye göre fibrozis saptanan 10 hastadan tamamının ALT değerlerinin normal aralıkta olduğu, 3'ünün ise AST değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda FIB-4 skoruna göre fibrozisi olan toplam 14 hastanın ALT değerlerinin normal aralıkta olduğu, 6'sının ise AST değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda NFS ve FIB-4 skorlarına göre fibrozis saptanmış hastalarda hepatosteatozis değerlendirilmesinde NFS skoruna göre fibrozis saptanmış 10 hastanın 7 (%70)'sinde hepatosteatozis, FIB-4 skoruna göre fibrozis saptanmış 14 hastanın 10(%71,4)'unda hepatosteatozis saptanmıştır. Hepatosteatozise göre NFS ve FIB-4 skorlarıyla fibrozis değerlendirilmesinde hepatosteatozis saptanmış 19 hastanın 7(36,8)'inde NFS skoruna göre fibrozis, 10(52,6)'unda FIB-4 skoruna göre fibrozis, 7(36,8)'inde hem NFS hem de FIB-4 skoruna göre fibrozis saptanmıştır. 2017 yılında Mcpherson ve ark.'nın yaptığı non alkolik yağlı karaciğer hastalığı kanıtlanmış 634 hastanın dahil edildiği bir çalışmada NFS ve FIB-4 skorlarına göre 456(%71,9) hastada fibrozis saptanmıştır (74). Angulo ve ark.'nın yaptığı

non alkolik yağlı karaciğer hastalığı kanıtlanmış 733 hastanın katıldığı bir çalışmada NFS ve FIB-4 skorlarına göre 496(67,6) hastada fibrozis saptanmıştır.

Tovoli ve ark.'nın glütensiz diyetine uyan hastaları ve sağlıklı bireyleri NAYKH riski açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında glütensiz diyetine bağlı olan (IgA negatif, son 6 ay içerisinde gluten almayan ve glüten enteropatisi ile ilgili semptomu olmayan) 202 hastanın 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 glüten enteropatili hastaların sağlıklı kontrollere göre NAYKH gelişiminin daha fazla olduğunu saptamışlardır (136). Rispo ve ark.'nın 2018 yılında 221 katılımcılı NAYKH prevalansını araştırdığı çalışmasında 2 yıllık takipte hastaların 65'inde (%29,4) NAYKH saptanmıştır (137).

Gluten enteropatisi olan hastalarda NAYKH prevalansının arttığını öne süren birkaç küçük çalışma yapılmıştır. Bununla birlikte, büyük popülasyona dayalı çalışmalar eksiktir. Ayrıca, artan prevalansın glüten enteropatisinin kendisine mi yoksa diğer ilişkili faktör(ler)e mi bağlı olduğu açık değildir. Bu nedenle, glüten enteropatisi olan hastalarda NAYKH prevalansını belirlemek ve risk faktörlerini değerlendirmek için popülasyona dayalı kesitsel ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; ÇH olan hastalarda karaciğer enzimleri rutin olarak kontrol edilmelidir. Anormal laboratuvar testleri ile karşılaşıldığında, katı bir glütensiz diyet uygulanması ve önümüzdeki 6-12 ay boyunca tekrar test ederek yanıtın izlenmesi gerekmektedir. Hasta glütensiz diyete sıkı sıkıya bağlı olduğu halde iyileşme olmaması durumunda, diğer karaciğer hastalığı nedenleri ve/veya karaciğer biyopsisi için daha ileri tetkikler düşünülmelidir.

1. Çalışmamızda 77 (%77) hastanın diyet uyumunun tam olduğu, 23 hastanın (%36,6) diyet uyumunun olmadığı saptanmıştır.
2. Çalışmamızda diyet uyumsuz ALT ve AST sonuçlarına ulaşılabilen 90 hastanın 15'inde (%16,7) ALT yüksekliği, 31'inde (%34,5) ise AST yüksekliği saptanmıştır.
3. Diyet uyumu tam olan hastalarda eşlik eden AST yüksekliği sıklığının daha az olduğu saptanmıştır.
4. Çalışmamızda tanı anında ALT yüksekliği tespit edilen 15 hastanın 13'ünde (%86,6), AST yüksekliği tespit edilen 31 hastanın 16'sında (%51,6) diyet sonrası ALT ve AST düzeylerinin normal değerlere geldiği görülmüştür. Bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
5. Çalışmamızda hastaların %85'inde anti-gliadin, anti-doku transglutaminaz ve anti endomisyum antikorlarından en az biri pozitif saptanmıştır.
6. Çalışmamızda tanı anında ALT yüksekliği tespit edilen 15 hastanın 14'ünde (%93,3) anti-gliadin, anti-doku transglutaminaz ve anti endomisyum antikorlarından en az biri pozitif saptanmıştır.
7. Çalışmamızda tanı anında AST yüksekliği tespit edilen 31 hastanın 27'sinde (%87) anti-gliadin, anti-doku transglutaminaz ve anti endomisyum antikorlarından en az biri pozitif saptanmıştır.
8. Çalışmamızda diyet uyumlu AST yüksekliği tespit edilen 2 hastada anti-gliadin, anti-doku transglutaminaz ve anti endomisyum antikorlarından en az biri pozitif saptanmıştır.

9. Çalışmamızda diyet uyumlu AST yüksekliği tespit edilen 15 hastanın 13'ünde (%86,6) anti-gliadin, anti-doku transglutaminaz ve anti endomisyum antikorlarından en az biri pozitif saptanmıştır.
10. Çalışmamızda ANA sonucuna ulaşılabilen 43 (%43) hastanın 9'unda (%21) pozitif sonuç saptanmış, ANA otoantikörünün pozitif olduğu toplam 9 hastanın ALT ve AST değerlerinin ise normal aralıkta olduğu görülmüştür.
11. Çalışmamızda ANCA sonucuna ulaşılabilen 13 (%13) hastanın tamamında literatürle benzer şekilde negatif sonuç saptanmıştır.
12. Çalışmamızda AMA sonucuna ulaşılabilen 29 (%29) hastanın 1'inde (%3,5), ASMA sonucuna ulaşılabilen 23 (%23) hastanın 1'inde (%4,4) pozitif sonuç saptanmıştır. AMA otoantikörünün pozitif olduğu 1 hastanın ALT ve AST değerlerinin normal aralıkta olduğu, ASMA otoantikörünün pozitif olduğu 1 hastanın ALT ve AST değerlerinin normal aralıkta olduğu saptanmıştır.
13. Çalışmamızda görüntüleme yapılan 81 hastadan 9 hastada (%11,1) grade 1 steatozis, 8 hastada (%9,8) grade 2 steatozis, 2 hastada (%2,4) grade 3 steatozis, 1 hastada ise (%1,2) siroz saptanmıştır.
14. Çalışmamızda tanı anında ALT ve AST yüksekliği olan 1 hastada siroz raporlanmıştır.
15. Çalışmamızda 56 hastanın (%56) patoloji raporlarına ulaşılmış olup, 13'ünün (%23,2) Marsh skoru 1, 2'sinin (%3,6) Marsh skoru 2, 41'inin (%73,2) Marsh skoru 3 olarak bulunmuştur.
16. Çalışmamızda NFS'ye göre hastaların 10'unda (%10) fibrozis saptanmıştır.
17. Çalışmamızda FIB-4 skoruna göre 14 hastada (%14) fibrozis saptanmıştır.
18. Çalışmamızda APRI skoruna göre hiçbir hastada fibrozis saptanmamıştır.
19. Çalışmamızda NFS'ye göre fibrozis saptanan 10 hastadan tamamının ALT değerlerinin normal aralıkta olduğu, 3'ünün ise AST değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

20.Çalışmamızda FIB-4 skoruna göre fibrozisi olan toplam 14 hastanın ALT değerlerinin normal aralıkta olduğu, 6'sının ise AST değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

21.Çalışmamızda hepatosteatozis saptanmış toplam 19 hastanın 7(36,8)'inde hem NFS hem de FIB-4 skoruna göre fibrozis saptanmıştır

7. KAYNAKLAR

1. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, et al. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA* 2017;318(7):647-56.
2. Abenavoli L, Luigiano C, Larussa T, et al. Liver steatosis in celiac disease: the open door. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2013;59(1):89-95.
3. Rubio-Tapia A, Murray JA. The Liver and Celiac Disease. *Clin Liver Dis* 2019;23(2):167-76.
4. Abenavoli L, Milic N, De Lorenzo A, et al. A pathogenetic link between non-alcoholic fatty liver disease and celiac disease. *Endocrine* 2013;43(1):65-7.
5. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):656-76.
6. Chou R, Bougatsos C, Blazina I, et al. Screening for Celiac Disease: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017;317(12):1258-68.
7. Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, et al. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(3):373-87.
8. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7(5):583-613.
9. Tatar G, Elsurer R, Simsek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004;49(9):1479-84.
10. Crone J, Rami B, Huber WD, et al. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(1):67-71.
11. Moore JK, West SR, Robins G. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27(2):112-8.

12. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(1):17-24.
13. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102(1):330-354.
14. Lindfors K, Ciacci C, Kurppa K, et al. Coeliac disease. *Nat Rev Dis Prim* 2019;5(1):3.
15. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4(6):713-7.
16. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(9):843-51.
17. Treem WR. Emerging concepts in celiac disease. *Curr Opin Pediatr* 2004;16(5):552-9.
18. Leffler DA, Green PHR, Fasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(10):561-71.
19. Jabri B, Kasarda DD, Green PHR. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *Immunol Rev* 2005;206:219-31.
20. Sollid LM, Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? *Curr Opin Immunol* 2005;17(6):595-600.
21. Aydoğdu S, Tümgör G. Çölyak Hastalığı. *Güncel Pediatr* 2005;2(1):47-53.
22. Goddard CJR, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? *Postgrad Med J* 2006;82(973):705-12.
23. Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, et al. Adult coeliac disease. *BMJ* 2007;335(7619):558-62.
24. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001;96(12):3237-46.
25. Bengi G, Duran Y. Yeni Tanı Almış Çölyak Hastalarında Tanı Anında Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Analizi. *Akad Gastroenteroloji*, 2019:1-5.

26. Hagander B, Berg NO, Brandt L, et al. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977;2(8032):270-2.
27. Lee GJ, Boyle B, Ediger T, et al. Hypertransaminasemia in Newly Diagnosed Pediatric Patients With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63(3):340-3.
28. Pinto-Sánchez MI, Bercik P, Verdu EF, et al. Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Dig Dis* 2015;33(2):147-4.
29. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol* 2011;106(9):1689-96.
30. Çetinkaya ZA. Karaciğer enzim yüksekliğinde nadir birliktelik: Çölyak ve primer biliyer siroz. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2014;13(2):73-74.
31. Chorzelski TP, Beutner EH, Sulej J, et al. IgA anti-endomysium antibody. A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol* 1984;111(4):395-402.
32. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(2):121-6.
33. Basso D, Guariso G, Fasolo M, et al. A new indirect chemiluminescent immunoassay to measure anti-tissue transglutaminase antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(5):613-8.
34. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66(8):941-7.
35. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S1-9.
36. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, et al. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51(6):717-20.
37. Demirçeken F. Gluten Enteropatisi (Çölyak). 2011;(6):58-72.
38. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the

- Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131(6):1977-80.
39. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54(7):368-72.
 40. Kelly CP, Bai JC, Liu E, et al. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2015;148(6):1175-86.
 41. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(1):1-19.
 42. Kuloğlu Z. Çölyak Hastalığı Celiac Disease. *Çocuk Hastalıkları Dergisi* 2014 8(2):105-11
 43. Schmitz J. Lack of oats toxicity in coeliac disease. *BMJ* 1997;314(7075):159-60.
 44. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012;367(25):2419-26.
 45. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131(6):1981-2002.
 46. Herman ML, Rubio-Tapia A, Lahr BD, et al. Patients with celiac disease are not followed up adequately. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(8):893-99.
 47. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84.
 48. Maurice J, Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med* 2018;18(3):245-50.
 49. Acay A. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Medikal Tedavi. *Kocatepe Tıp Derg* 2015;16(1):67-76.
 50. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to

- hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123(1):134-40.
51. Caldwell SH, Oelsner DH, Lezoni JC, et al. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29(3):664-9.
 52. Ama VE. Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri Epidemiologic features of nonalcoholic fatty liver in urban community of Elazığ. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5(1):41-46.
 53. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, et al. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):17-26.
 54. Neuschwander-Tetri BA. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2017;15(1):45.
 55. Goh GB-B, McCullough AJ. Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2016;61(5):1226-33.
 56. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Steatosis: co-factor in other liver diseases. *Hepatology* 2005;42(1):5-13.
 57. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(8):883-9.
 58. Şenyiğit A, Yaprak B, Orhanoğlu T. An Investigation of Degrees and Possible Biomarkers of Non-Alcoholic Fatty Liver (NAFL) Disease. *Anadolu Klin Tıp Bilim Derg* 2018;23(2):73-8.
 59. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a “growing” problem? *J Hepatol* 2007;46(6):1133-42.
 60. Arun J, Clements RH, Lazenby AJ, et al. The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis is greater in morbidly obese men compared to women. *Obes Surg* 2006;16(10):1351-8.
 61. Pan J-J, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2014;6(5):274-83.
 62. Hannah WN, Harrison SA. Noninvasive imaging methods to determine severity of nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2016;64:2234-43

63. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA* 2020;323(12):1175-83.
64. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64(6):1388-1402.
65. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328-57.
66. DeVore S, Kohli R, Lake K, et al. A multidisciplinary clinical program is effective in stabilizing BMI and reducing transaminase levels in pediatric patients with NAFLD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:119-23.
67. Oneta CM, Dufour J-F. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenic considerations. *Swiss Med Wkly* 2002;132(35-36):493-505.
68. Durazzo M, Belci P, Collo A, et al. Focus on therapeutic strategies of nonalcoholic Fatty liver disease. *Int J Hepatol* 2012;2012:464706.
69. Hajiaghamohammadi AA, Ziaee A, Oveisi S, et al. Effects of metformin, pioglitazone, and silymarin treatment on non-alcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled pilot study. *Hepat Mon* 2012;12(8):e6099.
70. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015;149(2):389-97.
71. Lee J, Vali Y, Boursier J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int* 2021;41(2):261-70.
72. Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic

- fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140(1):124-31.
73. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with nafld and elevated liver. *Hepatology* 2006;44:865–73.
 74. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017;112(5):740-751.
 75. Tapper EB, Lok AS-F. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2017;377(8):756-768.
 76. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, et al. NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol* 2013;19(8):1219-1229.
 77. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45(4):846-854.
 78. Khan DA, Fatima TZ, Khan FA, et al. Evaluation of diagnostic accuracy of APRI for prediction of fibrosis in hepatitis C patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008;20(4):122-6.
 79. Wai C-T, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(2):518-26.
 80. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22(6):696-9.
 81. Berná G, Romero-Gomez M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Liver Int* 2020;40 (Suppl 1):102-8.
 82. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55(6):2005-23.

83. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(7):1334-59.
84. Düzenli T, Tanoğlu A. Liver manifestations of Celiac disease. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine* 2017;80(3):111-9.
85. Marafini I, Monteleone G, Stolfi C. Association Between Celiac Disease and Cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21(11):1–14.
86. Manka P, Sydor S, Schänzer-Ocklenburg JM, et al. A potential role for bile acid signaling in celiac disease-associated fatty liver. *Metabolites* 2022;12(2):130.
87. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, et al. S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2015;53(7):668-723.
88. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016;64(6):1388-402.
89. Jansson-Knodell CL, King KS, Larson JJ, et al. Gender-Based Differences in a Population-Based Cohort with Celiac Disease: More Alike than Unalike. *Dig Dis Sci* 2018;63(1):184–92.
90. Rubio-Tapia A, Jansson-Knodell CL, Rahim MW, et al. Influence of gender on the clinical presentation and associated diseases in adults with celiac disease. *Gaceta medica de Mexico* 2016;152(S2):38-46.
91. Serin Y, Akbulut G. Nutritional Status and Health-Related Quality of Life in Adult Patients With Celiac Disease. *CBU International Conference Proceedings* 2018:952–9.
92. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002;78(915):31–3.
93. West J, Logan RFA, Card TR, et al. Fracture risk in people with celiac disease: A population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003;125(2):429–36.

94. King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of Celiac Disease Is Increasing over Time: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*. Wolters Kluwer Health 2020;115:507–25.
95. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137(1): 88–93.
96. Freeman HJ. Pancreatic endocrine and exocrine changes in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(47):6344-46.
97. Karb DB, Mansoor E, Parasa S, et al. Prevalence of diagnosed celiac disease and associated conditions in the United States between 2012-2017: results from a national electronic patient database. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2019;8(1):2793-99.
98. Elfstrom P, Sundstrom J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(10):1123-32.
99. Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Paparo F, Troncone R, Iacono G. Treatment of giardiasis reverses “active” coeliac disease to “latent” coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:1101–5. .
100. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18:6036.
101. Demirçeken FG. Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji* 2011:8-72.
102. Yönel O, Ozdıl S. Çölyak Hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji* 2014:93-100.
103. Jansson-Knodell CL, Rubio-Tapia A. Case Finding for the Pale Celiac Patient: New Iron Deficiency Anemia Guidelines Missing Many Anemic Celiacs? *Gastroenterology* 2021;160(7):2617–8.
104. Bodé S, Gudmand-Høyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult coeliac patients. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(1):54–60.

105. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007;82(11):996–1000.
106. Dubé C, Rostom A, Sy R, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: A systematic review. *Gastroenterology* 2005;128(4).
107. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Berkenpas M, et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 2013;5(10):3975–92.
108. Karb D, Mansoor E, Cooper G, et al. Who Should We Screen for Celiac Disease? Prevalence and Risk Factors for Celiac Disease in USA: A Large Population-Based Study of 83,090 Patients With Celiac Disease: 1198. *American Journal of Gastroenterology*, 2017;112:S658-S659.
109. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007;46(5):1650–8.
110. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, et al. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995;22:833-6.
111. Hagander B, Berg NO, Brandt L, et al. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977;2:270-2.
112. Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F, et al. Hepatic damage in celiac disease in children [in Italian]. *Minerva Pediatr* 1986;38:959-962.
113. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, et al. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:283-8.
114. Lindberg T, Berg NO, Borulf S, et al. Liver damage in coeliac disease or other food intolerance in childhood . *Lancet* 1978;1:390-391.
115. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, et al. Hepatic lesions in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:656-62.
116. Dickey W, McMillan SA, Collins JS, et al. Liver abnormalities associated with celiac sprue: how common are they, what is their

- significance, and what do we do about them? *J Clin Gastroenterol* 1995;20:290-2.
117. Morillas MJ, Gaspar E, Moles JR, et al. Adult celiac disease and hepatopathy [in Spanish]. *Rev Esp Enferm Dig* 1991;79:197-200.
 118. Cantarero MD, Gómez J, Menchén L, et al. Liver damage and celiac disease [in Spanish]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:648-52
 119. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, et al. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):663-70.
 120. Majumdar K, Sakhuja P, Puri AS, et al. Coeliac disease and the liver: spectrum of liver histology, serology and treatment response at a tertiary referral centre. *J Clin Pathol* 2018;71(5):412–9.
 121. Molinaro N, De Franceschi L, Tetta C. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:534.
 122. Farre C, Esteve M, Curcoy A et al. Hypertransaminasemia in Pediatric Celiac Disease Patients and Its Prevalence as a Diagnostic Clue. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3176-3181.
 123. Arslan N, Buyukgebiz B, Ozturk Y et al. The Prevalence of Liver Function Abnormalities in Pediatric Celiac Disease Patients and Its Relation With Intestinal Biopsy Findings. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68:424-427.
 124. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC medicine* 2019;17:1-20.
 125. Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998;352:26-9.
 126. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver Abnormalities in Celiac Disease, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004;2:107-12.
 127. Yang Y, Krishna K, Deshpande P, et al. High Frequency of Extractable Nuclear Autoantibodies in Wheat-Related Disorders. *Biomark Insights* 2018;13:1177271918782893.
 128. Almeida RM, da Silva ZDL, Leite FB, et al. Antinuclear Antibodies Patterns in Patients with Celiac Disease. *Biomedical Journal* 2019; 1:3.

129. Doğruel TA. Çölyak Hastalarında Otoimmün Karaciğer Hastalığı Birlikteliği ve Varlığının Değerlendirilmesi. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya:2020.
130. Caglar, E, Ugurlu, S, Ozenoglu, et al. Autoantibody frequency in celiac disease. Clinics 2009;64(12):1195-1200.
131. Hertervig E, Wieslander J, Johansson C, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in chronic inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. Scandinavian journal of gastroenterology 1995;30(7):693-8.
132. Utiyama SR, Kotze LM, Nisihara RM, et al. Spectrum of Autoantibodies in Celiac Patients and Relatives. Dig Dis Sci 2001;46:2624–30.
133. Nass FR, Kotze LM, Nisihara RM, et al. Autoantibodies in relatives of celiac disease patients: a follow-up of 6-10 years. Arquivos de gastroenterologia 2012;49(3):199-203.
134. Bekdas M, Unal F, Demircioglu F. Investigation of celiac disease according to Marsh classification in childhood. Bangladesh Journal of Medical Science 2017;16(2):259-65.
135. Şengün A. Çölyak Hastalarında Karaciğer Fonksiyon Testlerinde Yükseklik ve Otoimmün Hepatit Sıklığı. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Elazığ: 2020.
136. Tovoli F, Negrini G, Fari R, 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.
137. Rispo A, Imperatore N, Guarino M, et al. Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in coeliac disease. Liver International 2021;41(4):788-98.

8. TEŐEKKÜR

Bu tezin her aşamasında bana yardımcı olan, tecrübe ve bilgi birikimini esirgemededen benimle paylaşan değerli hocam ve tez danıŐmanım Sayın Prof. Dr. Enver DOLAR'a,

Tüm hayatım boyunca her türlü zahmet ve sıkıntılarında bana destek olan ve hiçbir zaman haklarını ödeyemeyeceğim başta canım annem ve babam olmak üzere tüm aileme,

Varlıklarıyla hayatı çekilir ve anlamlı kılan, hayatın getirdiği zorluk ve sevinçleri beraber paylaşmaktan mutluluk duyduğum biricik eşim ve kızıma,

Asistanlık sürecinin çileli zamanlarında güzel anılar biriktirmeme vesile olan canım arkadaşlarım Uzm. Dr. Fadime BİLDİK, Uzm. Dr. Fatma PALA ve Uzm. Dr. Sedanur YALÇIN'a

Minnet ve teşekkürlerimi sunuyorum...

Dr. Öykü BALKAYA

Bursa, 2023

9. ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Kayseri’de doğdum. Bursa Yenişehir Akçeşme İlköğretim Okulu’nda okudum. Lise eğitimimi Kayseri Sami Yangın Anadolu Lisesi’nde tamamladım. Tıp eğitimimi 2010-2017 yıllarında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tamamladım. Mezuniyet sonrası Giresun Alucra Devlet Hastanesi’nde mecburiyet hizmetimin bir kısmını tamamladım. Haziran 2018’de Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.