

Yeni tanı almış çölyak hastalarında tanı anında karaciğer fonksiyon testlerinin analizi

Analysis of liver function tests in patients newly diagnosed with celiac disease

İD Göksel BENGİ, İD Yakup DURAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Tedavi almayan çölyak hastalığında karaciğer anormallikleri sıklıkla görülür. Çölyak hastalığı direkt karaciğer hasarı yapabileceği gibi diğer karaciğer hastalıklarıyla da birliktelik gösterebilir. Çölyak hastalığına sahip yetişkinlerin %24-40'ında tanı anında izole hipertransaminazemi rapor edilmiştir. Ortalama bir yıl uygulanan glutenden fakir diyet hem karaciğer enzimlerini hem de karaciğerdeki histolojik değişiklikleri geri döndürebilmektedir. Çalışmamızda çölyak hastalığında tanı anında karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve transaminaz yüksekliğinin olası nedenlerinin araştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** 2012-2017 yılları arasında çölyak hastalığı tanısı alan 100 hastanın klinik bulguları, laboratuvar değerleri, duodenal ve karaciğer biyopsileri retrospektif olarak analiz edildi. Çölyak transaminiti tanısı alan hastalarda 1 yıllık glutensiz diyet sonrası transaminaz değerleri de incelenmiştir. **Bulgular:** Çölyak hastalığı tanısı sırasında 36 hastada eş zamanlı olarak transaminaz yüksekliği tespit edilmiş olup klinik ve varsa histopatolojik verileri değerlendirildiğinde bunların 2 tanesinde kronik viral hepatit B, 34 tanesinde ise çölyak transaminiti tespit edilmiştir. Ortalama aspartat aminotransferaz düzeyi 45.2 ± 50.0 IU/L ve ortalama alanin aminotransferaz düzeyi 44.6 ± 43.6 IU/L idi. Transaminaz yüksekliği ile demografik veriler arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($p = 0.53$). Çölyak transaminiti tanısı alan 34 hastanın 31 tanesinde 1 yıllık glutenden fakir diyet sonrası transaminaz değerlerinin normale döndüğü izlenmiştir. **Sonuç:** Yeni tanı almış çölyak hastalarında karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği; diğer spesifik karaciğer hastalıkları dışında çölyak hastalığına bağlı olabilir ve %34 gibi sık oranda görülür. Genellikle de hastalar glutenden fakir diyet tedavisine yanıt verirler.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, karaciğer enzimleri, çölyak transaminiti

Background and Aims: Liver anomalies frequently occur in untreated celiac disease. Notably, celiac disease not only causes direct liver injury but also other liver diseases. Isolated hypertransaminasemia was reported in 24%–40% of adults diagnosed with celiac disease. Nevertheless, liver enzyme level and histological changes in the liver can be reversed by adhering to a gluten-free diet for 1 year on average. In this study, we aimed to evaluate liver function tests during celiac disease diagnosis and investigate the probable causes of hypertransaminasemia. **Materials and Methods:** The clinical signs, laboratory values, and duodenal and liver biopsies were retrospectively analyzed in 100 patients who were diagnosed with celiac disease between 2012 and 2017. Transaminase values after 1 year of gluten-free diet were examined in patients with celiac transaminitis. **Results:** Overall, 36 patients were noted to have high levels of transaminase at the time of their celiac disease diagnosis. Upon clinical and histopathological evaluation, two patients had chronic viral hepatitis and 34 had celiac transaminitis. Average aspartate aminotransferase and alanine transaminase levels were 45.2 ± 50.0 IU/L and 44.6 ± 43.6 IU/L, respectively. A correlation was observed between high levels of transaminase and demographic data ($p = 0.53$). Transaminase levels of the 34 patients with celiac disease were observed to normalize after 1 year of gluten-free diet. **Conclusions:** In patients newly diagnosed with celiac disease, high levels of transaminase may be due to celiac disease besides other specific liver diseases, with an incidence rate of 34%. Patients usually respond to a gluten-free diet.

Keywords: Celiac disease, celiac transaminitis, liver enzymes

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (glüten enteropatisi, ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde; buğday, arpa, yulaf ve çavdarın depo proteini olan gluten ve diğer prolamine karşı kalıcı duyarlılıkla karakterize, ince barsağın immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıdır. ÇH toplumun %1'inde görülür ve önceleri sadece ince bağırsağı tutarak malabsorbsiyon oluşturan bir hastalık olarak tanımlansa da son zamanlarda sinir sistemi, kemikler, deri, kalp ve karaciğer gibi diğer

organları da etkileyen bir multisistem hastalığı olarak da düşünülmektedir. İnce bağırsakta reversibl olarak villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit infiltratlarıyla karakterize immün ilişkili bir hasar gözlenir. ÇH tanısı; klinik değerlendirme ve serolojik testlerle konulurken bazen histolojik kanıtlara da ihtiyaç duyulmaktadır (1). Tüm bu değişiklikler, glutenden fakir diyet uygulandığında düzelmekle birlikte diyet bozulduğunda tekrar relaps izlenmektedir (2).

İletişim: Yakup DURAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir
Tel: +90 232 412 37 99 • E-mail: duran.yakup@hotmail.com

Bengi G, Duran Y. Analysis of liver function tests in patients newly diagnosed with celiac disease. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2019;18:95-100. DOI: 10.17941/agd.637625

Geliş Tarihi: 14.06.2019 • Kabul Tarihi: 10.10.2019

Semptomatik hastaların çoğunda gastrointestinal bulgulara rastlanırken, ekstraintestinal bulgularla seyreden hasta oranı da azımsanmayacak kadar fazladır. Birçok hastada uzun süredir devam eden hepatobiliyer hastalıklar, demir eksikliği anemisi, infertilite, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, otoimmün miyokardit ve nörolojik disfonksiyonların çölyak hastalığının ekstraintestinal bulguları olabileceği akılda tutulmalıdır (3).

Tedavi almayan ÇH'da karaciğer anormallikleri sıklıkla. Asemptomatik sitolizisten siroza kadar değişen spektrumda ÇH ile ilişkili hepatobiliyer hastalıklar tanımlanmıştır (4). ÇH direkt karaciğer hasarı yapabileceği gibi diğer karaciğer hastalıklarıyla da birliktelik gösterebilir. Çölyak hastalığına sahip yetişkinlerin %24-40'ında tanı anında izole hipertransaminazemi rapor edilmiştir (5). Bu yüksekliğin sebebi asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği, nonspesifik hepatit, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), otoimmün ve kolestatik karaciğer hastalıkları olabileceği gibi nedeni açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliklerinin %10'unda da çölyak hastalığının saptandığı akılda tutulmalıdır (6). Bu hastaların serumlarındaki aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği en yaygın ve bazen tek laboratuvar bulgusudur. Korpimaki ve arkadaşları (7), semptomları daha yoğun olan ÇH'da şikayeti hafif ya da olmayanlara göre daha fazla hipertransaminazemi olduğunu göstermişlerdir.

ÇH'da karaciğer hasarının patogenezi hala aydınlatılamamıştır. Ortalama bir yıl uygulanan glütenden fakir diyet hem karaciğer enzimlerini hem de karaciğerdeki histolojik değişiklikleri geri döndürebilmektedir. Bu süre sonunda karaciğer enzimlerinde normale dönüş izlenmiyorsa eşlik eden diğer otoimmün karaciğer hastalıkları olasılığı gözden geçirilmelidir. Birçok derlemede tanı anında ÇH'da mutlaka karaciğer fonksiyon testlerine bakılması önerilse de kanıta dayalı kılavuzlarda henüz böyle bir öneri yer almamaktadır.

Çalışmamızda ÇH'da tanı anında karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve transaminaz yüksekliğinin olması nedenlerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2012-2017 yılları arasında klinik, endoskopik ve serolojik kriterler (8) ile çölyak hastalığı tanısı konulan 26'sı erkek, 74'ü kadın toplam 100 hastanın demografik (yaş, cinsiyet) ve klinik (gastrointestinal ve ekstraintestinal manifestasyonlar) verileri DEÜTF hastane bilgi sistemi veri tabanından geriye yönelik olarak incelendi. İshal veya kabızlık, şişkinlik, karın ağrısı ve gaz yakınmaları gastrointestinal bulgu-

lar olarak kaydedildi. Yorgunluk, nörolojik semptomlar, dermatitis herpetiformis ve artralji de ekstraintestinal bulgular olarak kaydedildi. Hastaların ilaç ve alkol anamnezleri titizlikle irdelendi.

ÇH tanısı anti-endomisyum immünglobulin A (EMA) [Euroimmun, EUROPLUS liver (monkey)] ve/veya anti doku transglutaminaz immünglobulin A antikoru (anti TgA) (Euroimmun, ELISA metodu negatif: <20 RU/mL, pozitif: ≥20 RU/mL) ve endoskopik duodenal biyopsi sonuçlarına göre konuldu. Ek olarak, hastaların selektif immünglobulin A (IgA) eksikliği açısından IgA düzeyleri (normal referans aralığı: 70-400 mg/Dl) için test edilip edilmedikleri de kontrol edildi. Hastalar patoloji sonuçlarına göre Marsh sınıflaması kullanılarak gruplara ayrıldılar. Marsh-1 (infiltratif); her 100 enterositte 30'dan fazla intraepitelyal lenfosit, Marsh-2 (infiltratif-hiperplastik); her 100 enterositte 30'dan fazla intraepitelyal lenfosit, normal villus ve kript hiperplazisi, Marsh-3; intraepitelyal lenfositoz ve villos atrofinin eşlik ettiği kript hiperplazisi (A. parsiyel villöz atrofi B. subtotal villöz atrofi, C. total villöz atrofi) olarak kabul edildi.

Çölyak hastalığı tanısında hastalardan istenen AST, ALT, gama glutamil transpeptidaz (GGT), laktat dehidrojenaz (LDH), alkalen fosfataz (ALP), albümin, total bilirübin, direkt bilirübin, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), anti hepatit C virüs (anti-HCV), antinükleer antikor (ANA), anti-mitokondrial antikor (AMA), anti-düz kas antikor (ASMA), anti-liver kidney mikrozomal antikor (anti-LKM), demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, seruloplazmin, bakır, alfa-1 antitripsin tetkikleri not edildi. AST ve ALT için üst değer 35 U/L olarak alındı. Çölyak transaminaz tanısı alan hastalarda 1 yıllık glütensiz diyet sonrası transaminaz değerleri de hastane kayıt sisteminden taranmıştır. Ayrıca hepatosteatoz açısından hastaların batın ultrasonografi (USG) raporları da irdelenmiştir.

Hastanemiz invaziv olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan bu retrospektif çalışma için 2018/125 protokol numarasıyla gerekli izin alındı.

İstatiksel Analiz

SPSS 19.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama, standart deviasyon (SD) olarak verildi. İki kategorik değişken arasındaki ilişki için pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05'in altında olması kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların %74'ü kadın ve %26'sı erkekti. Hastaların ortalama yaşı

42.3 (19-76) bulundu. Erkeklerin ortalama yaşı 42.5±12.9, kadınlar ise 41.6±16.1 idi.

Karaciğer fonksiyon testlerinden herhangi birinin yüksek saptandığı hasta sayısı 36 idi. Sadece AST yüksekliği bir hastada saptanırken, sadece ALT yüksekliği iki hastada saptandı. Geriye kalan 33 hastada AST-ALT birlikte yüksek izlendi. Transaminaz seviyesi baş katı geçen hasta sayısı 4'tü. Ortalama AST düzeyi 45.2±50.0 IU/L ve ortalama ALT düzeyi 44.6±43.6 IU/L idi. ALP yüksekliği 16 hastada ve GGT yüksekliği de sadece bir hastada saptandı. ALP yüksekliği olan hasta grubundaki ortalama ALP değeri 184 ve ortalama GGT değeri de 103 bulundu. Anormal karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olanların %30'unda albümin düşüklüğü mevcutken %13.7'sinde de hiperbilirubinemi eşlik etmekteydi. Bu hastalarda eşlik eden gastrointestinal semptomlar sırasıyla diyare, karın ağrısı, dispepsi, ekstraintestinal semptomlar ise sırasıyla yorgunluk, artralji, dermatitis herpetiformis ve nörolojik semptomlar idi (Tablo 1). Transaminaz yüksekliği ile cinsiyet ve yaş açısından bir korelasyon izlenmedi (p=0.53).

İmmünolojik tetkiklerden anti doku transglutaminaz IgA pozitif olan hasta sayısı 84, anti endomisyum IgA pozitif hasta sayısı ise 68 idi. 35 hastada ÇH tanısı sırasında diyare olduğu görüldü. Transaminaz yüksekliği olan hastalarda diyare oranı %30'du. Yine 28 ÇH tanısı sırasında hastada anemi saptandı ve transaminaz yüksekliği olan hastalarda bu oran %35 idi.

Tüm hastalarda endoskopik biyopsi yapılmış olup transaminaz yüksekliği olan hastaların duodenal biyopsi örneklerinde Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre dağılım %77 IIIc, %12 IIIb, %5 IIIa, %4 II, %1 I şeklindeydi.

Bir hastada ANA testi pozitif saptandı, bunun dışında hiçbir hastada otoimmün karaciğer hastalığına yönelik immünolojik testlerden herhangi birinin pozitifliği gözlenmedi. AMA, ASMA, anti-LKM testleri negatif olan, immünglobulin G (IgG) düzeyi normal sınırlarda olan hastada otoimmün hepatit tanı kriterleri hesaplandığında otoimmün hepatit düşünülmüdü.

Kronik viral hepatite yönelik serolojik testlerden sadece HBsAg 2 hastada pozitif saptandı ve biyopsi sonuçlarıyla da birlikte kronik hepatit B tanısı aldı.

Eşlik eden hepatosteatoza yönelik yapılan batın USG'de 12 hastada (9 hastada grade 1, 2 hastada grade 2, 1 hastada grade 3) hepatosteatoz saptanmıştır.

Analize alınan 8 (%24) hastaya karaciğer biyopsisi yapıldığı görüldü. Karaciğer biyopsisinde 2 (%6) hastada kronik hepatit B ile uyumlu bulgular, diğer 6 (%18) hastada non-spesifik bulgular saptandı. Tüm bu bulgular eşliğinde çölyak transaminaz sıklığı %34 olarak saptandı.

Bir yıllık glütensiz diyet sonrası 34 hastamızın sadece üçünde transaminazların normale dönmediği, %91'inde normale döndüğü izlendi.

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

Yaş (mean±SD)	42.3±13.7
Kadın	41.6±16.1
Erkek	42.5±12.9
Cinsiyet (%)	
Kadın	74
Erkek	26
Gastrointestinal semptomlar (%)	
Diyare	35
Karın ağrısı	15
Dispepsi	10
Ekstraintestinal durumlar (%)	
Yorgunluk	20
Artralji	13
Dermatitis herpetiformis	0
Nörolojik semptomlar	2
Labaratuvar	
Transaminaz (mean±SD)	
AST	45.2±50.0
ALT	44.6±43.6
Serolojik belirteçler (%)	
Doku-transglutaminaz	84
Anti-endomisyum IgA	68
Anti-gliadin IgA	28
Anemi (%)	28
Otoimmün belirteçler (%)	
ANA	1
ASMA/LKM/AMA	0
Duodenal histoloji (%)	
Marsh 3C	77
Marsh 3B	12
Marsh 3A	5
Marsh 2	4
Marsh 1	2
Radyoloji (USG)	
Hepatosteatoz (n)	
Grade 1	9
Grade 2	2
Grade 3	1

SD: Standart sapma. AST: Aspartat aminotransferaz. ALT: Alanin aminotransferaz. IgA: İmmünglobulin A. ANA: Antinükleer antikor. ASMA: Anti-düz kas antikor. LKM: Liver kidney mikrozomal antikor. AMA: Anti-mitokondrial antikor. USG: Ultrasonografi.

TARTIŞMA

Tedavi edilmemiş ÇH'da hafif derecede hipertransaminazemi siktir. ÇH'da özellikle iki karaciğer hastalığı tablosu daha ön plandadır: kriptojenik hipertransaminazemi ile giden çölyak transaminiti ve ÇH ilişkili otoimmün karaciğer hastalıkları. Ayrıca ÇH olanlar normal popülasyona göre karaciğer sirozundan ölüm riskinde de 8 kat artış gösterirler (9). Yeni tanı alan ÇH'da karaciğer enzimlerinin test edilmesi kuvvetle önerilmektedir. Kronik karaciğer hastalığının klinik bulgularının yokluğunda transaminaz düzeylerindeki orta derecedeki yükselme çölyak transaminiti için karakteristiktir. Glütenden fakir sıkı diyetle karaciğer enzimlerinin normale dönmesi de tanıyı doğrular (10). Çölyak hepatiti sıklığı literatürde %9-40 arasında bildirilirken bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak %34 idi. Ayrıca vakaların yaklaşık %5'inde spesifik bir karaciğer hastalığı saptanmıştır.

Çölyak hepatitinin altında yatan mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Başlıca olarak intestinal immünitinin disregüle olması ve intestinal geçirgenliğin artması sorumlu tutulmaktadır. Karaciğer enzimleri yüksek olan ÇH'da intestinal geçirgenliğin artmış olduğu tespit edilmiştir (11). İntestinal bariyer bozulduğunda diyet antijenleri ve bakteriyel antijenler intestinal epiteli normal bireylere göre daha fazla oranda geçerek lenfatik doku uyarmakta ve tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin (IL) 1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerle kemokinleri ve eikazonoidlerin salınımını uyarılmaktadırlar. İntestinal geçirgenliğin artmasıyla birlikte toksinler, mikrobiyal ve diğer antijenler, sitokinler kolaylıkla portal dolaşıma girip karaciğerde hasar, inflamasyon ve fibrojenезisi oluşturmaktadırlar. Karaciğer birçok antijene karşı immüniteyi baskılayabilmekle birlikte ÇH'da diyetle alınan glüten ve immünojenik buğday proteinleri hepatik immüniteyi bozabilmektedir. Patogenezde disbiozis de son dönemlerde sorumlu tutulmaktadır. Mikrobiyota; proteolitik aktivite yoluyla gliadin peptidlerinin immünojenitesini değiştirerek ve intestinal permeabilite ve inflamasyonu etkilemek suretiyle ÇH ve karaciğer tutulumu patogenezine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca doku iyileşmesi, fibrojenезis, apoptozis, inflamasyon ve hücre siklusunun düzenlenmesinde rol oynayan bir enzim olan doku transglutaminaz 2 (TTG2) de çölyak ilişkili karaciğer hasarında rol oynamaktadır. Artmış TTG2 enzimatik aktivitesi karaciğeri akut ve kronik hasara karşı korumaktadır. ÇH'da çölyak antikoları TTG2 enzimatik aktivitesini inhibe ederek aktif dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) beta salınımını azaltmaktadır (12).

Çölyak hepatitli hastaların çoğunda karaciğer hastalığı bulgusu ya da semptomu yoktur. Hastalarımızda en çok

yorgunluk yakınması mevcutken ekstraintestinal manifestasyonlara rastlanmamıştır.

Çalışmamızda çölyak hepatitinde ortalama ALT-AST düzeyi literatüre benzer şekilde 1-2 kat arası yüksekti. Transaminazlardaki yüksekliğin yapılan daha önceki çalışmaların çoğunda cinsiyet, kilo, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Yakın zamanlı bir çalışmada kadın cinsiyetin transaminaz yüksekliğine karşı koruyucu etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (13). Burada laboratuvarlarda kullanılan cut-off değerlerinin erkek ve kadın cinsiyet için tek bir değer olmasından kaynaklanmış olabilir. Bizim çalışmamızda da transaminaz yüksekliği ve cinsiyet arasında bir farklılık saptanmamıştır (p:0.53). Aarela ve arkadaşlarının çalışmasında (14) ALT yüksekliği ile endomisyal antikolar, TTG2 antikoları ve ferritin seviyeleri arasında ciddi bir korelasyon gösterilmiştir. Transaminaz yüksekliği ve intestinal histolojik değişiklikler arasındaki ilişki tartışmalıdır (13,15). AST/ALT oranı 1'in altındadır. Bizim çalışmamızda sadece 5 hastada AST/ALT oranı 1'in üstünde olup bu hastaların duodenum biyopsilerinde ciddi bir villöz atrofi izlenmemiştir.

İzole hipertransaminazemisi olan yeni tanı ÇH'da karaciğer biyopsisi gerekli değildir. Ancak noninvaziv yöntemlerle tanı konulamayan ve kronik kolestatik karaciğer hastalığı şüphesi olan seçilmiş hastalarda önerilir. Biyopside patognomik bir bulgu olmayıp hafif ya da non spesifik değişiklikler izlenir. İleri derecede fibrozis ya da siroz nadirdir. Karaciğer histolojisi genellikle korunmuş olup portal ve/veya lobüler alanda hafif mononükleer infiltratlar, Kupffer hücrelerinde az miktarda hiperplazi izlenebilir. Bir yıl glütensiz diyet sonrası birçok hastanın histolojik bulguları da düzelir (15). Bizim hastalarımızın 8 tanesine transaminaz yüksekliği nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış olup 6 tanesinde çölyak transaminiti düşündürecek non-spesifik değişiklikler ve iki tanesinde de kronik hepatit B enfeksiyonuyla uyumlu bulgular saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde ciddi karaciğer hasarı tespit edilmemiştir. Görüldüğü gibi karaciğer biyopsisinin çölyak hepatitinde tanısız katkısı olmamakla birlikte hastalarımızın glütensiz diyet sonrası birinci yılda kontrol karaciğer biyopsileri de mevcut değildir.

Eğer ÇH tanısında karaciğer testleri yüksekse sıkı diyet sonrası 6-12 ayda kontrolü önerilir. Eğer 1 yıl sıkı diyetle rağmen karaciğer enzim yüksekliği devam ediyorsa (%10-25) etiyolojiye yönelik ileri tetkikler planlanmalıdır. Bizim de bir yıllık glütensiz diyet sonrası 34 hastamızın sadece üçünde transaminazların normale dönmediği, %91'inde normale döndüğü izlendi. Literatürde de benzer şekilde 12 ayda hastaların glütensiz diyet sonrası %63-90'ında transaminazların normale döndüğü izlenmiştir (16). Ret-

rospektif bir çalışma olduğu için hastaların diyet uyumları ve alkol kullanımları sorgulanamamıştır. Ama bu üç hastanın ikisinde 1 yıl sonunda anti doku transglutaminaz antikorlarının hala yüksek olması bize diyet uyumsuzluğunu düşündürmüştür. Ayrıca bu hastalarda non alkolik yağlı NAYKH tablosunun da eşlik etmesi ve metabolik sendrom varlığı da mümkün olabilir. Eğer ÇH tanısında eş zamanlı kronik karaciğer hastalığının semptom ya da klinik bulguları varsa ya da transaminaz değerleri normalin üst sınırının 5 katından fazla yüksekse diğer karaciğer hastalıkları başlangıçta araştırılmalıdır. Son dönem karaciğer hastalığı olan ÇH'da 6 ay sıkı glutensiz diyet sonrası hastaların karaciğer nakil ihtiyaçlarının kalmadığı görülmüştür (17).

Çölyak transaminitesi dışında primer biliyer kolanjit ve otoimmün hepatitler de ÇH ile ilişkili olabilir. ÇH'da primer biliyer kolanjit %0,1-3 arasında görülmektedir. Bu birliktelikte paylaşılmış genetik bir yatkınlığın ortaya çıkardığı bir otoimmünite ve bunun da sebep olduğu hem biliyer hem de ince bağırsak epitelinde ortaya çıkan immün ilişkili hasar sorumlu tutulmaktadır. Özellikle de primer sklerozan kolanjit ve ÇH birlikteliği olanlarda HLA-DQ2 geni risk oluşturmaktadır (18). Bu birlikteliği tespit etmek tedavi seçeneği açısından da önem taşımaktadır. İzole transaminaz yüksekliğinde glutensiz diyet tek başına yeterli olurken otoimmün karaciğer hastalığı eşlik edenlerde ek immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim hasta grubumuzda böyle bir birlikteliğe rastlanmamakla birlikte hasta sayısının az olması önemli bir faktör olabilir. Bir diğeri ise ÇH'da otoimmün hastalıkların prevalansı glutene temas süresine bağlıdır. Yeni tanı alan ve erken evredeki çölyak hastaları popülasyonumuzun çoğunu oluşturduğundan otoimmün karaciğer hastalıkları ve ÇH birlikteliğine rastlamamış olabiliriz.

Hepatit B ve ÇH arasında aşık bir ilişki yoktur. Hepatit B aşısına yanıt, ÇH tanısı konamayanlarda %54-68 oranında iken, sıkı glutenden fakir diyet sonrası hastaların %95'inde serokonversiyon oranı artmaktadır. HLA-DQ2 aşığı yanıtızlıkta rol oynayabilmektedir (10). Bizim ÇH tanısı alıp transaminaz yüksekliği olan hastalarımızın sadece ikisinde hepatit B enfeksiyonu saptanmış olup hepatit C enfeksiyonu saptanmamıştır.

ÇH ve NAYKH %3-7 oranında birliktelik gösterebilir. Çölyak hastalığı olanlarda normal popülasyona göre NAYKH

görülme olasılığı 4-6 kat artmıştır (9). ÇH'da malnütrisyona ikincil lipotrofik faktörün kronik eksikliğine bağlı olarak hepatik yağ dağılımında bozukluk olması nedeniyle NAYKH gelişmektedir. NAYKH'da da intestinal geçirgenliğin arttığı izlenmiştir. Açıklanamayan anemisi olan, nütrisyonel eksikliği olan ve tekrarlayan abdominal semptomu olan NAYKH hastalarında ÇH açısından tarama yapılmalıdır. Benzer şekilde metabolik sendrom yokluğunda karaciğer yağlanması eş zamanlı ÇH'na bağlı olabilir. Bu durumda diğer karaciğer hastalıkları dışlandıktan sonra NAYKH hastalarında ÇH varlığı araştırılmalıdır. Glütenden fakir diyet bu hastalarda da karaciğer yağlanmasını azaltmaktadır (2).

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı retrospektif olması olup hasta verilerinin bir kısmına ulaşamamıştır. Ayrıca çölyak antikor seviyeleri, hastaların VKİ'leri ve duodenal biyopsi raporlarına her hastada ulaşamadığı için transaminaz yüksekliği ile VKİ, serolojik belirteçlerin seviyesi ve duodenal patolojinin şiddeti arasında korelasyon belirlenemmiştir. Bunun yanında hastane laboratuvarımızda transaminaz değerleri cinsiyet açısından farklı cut-off değerler içermediğinden kadınlarda daha düşük transaminaz düzeyleri normal olarak kabul edilmektedir.

Sonuç olarak; yeni tanı almış çölyak hastalarında transaminaz yüksekliği; diğer spesifik karaciğer hastalıkları dışında çölyak hastalığına bağlı olabilir ve sık görülür. Genellikle de hastalar glutenden fakir diyet tedavisine yanıt verirler. İntestinal bariyerin bozulması, disbiyozis ve bakteriyel translokasyon ÇH ve karaciğer hastalığı birlikteliğinde karakteristiktir. ÇH'nın erken tanınip tedavi edilmesi çok önemlidir çünkü glutensiz diyet sonrası semptomlar gerilemekte hem de daha ciddi çölyak ilişkili karaciğer hasarının gelişmesi önlenmektedir. Eğer 1 yıl sıkı diyetle rağmen karaciğer enzim yüksekliği devam ediyorsa etiyojolojiye yönelik ileri tetkikler planlanmalıdır. Otoimmün karaciğer hastalıkları ÇH'na daha az eşlik etmekle birlikte ciddi klinik bulguları olan hastalarda tanı almaları tedavi açısından önem taşımaktadır. Dolayısıyla yeni tanı alan çölyak hastalarında mutlaka karaciğer enzimlerine bakılmalıdır. Glüten ilişkili immünite ve karaciğer hasarı arasındaki ilişki daha iyi anlaşıldığı zaman hem korunma hem de tedavi yaklaşımları açısından yeni seçenekler doğacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ghazzi M, Salem MAB, Mbarki F, et al. Screening for celiac disease, by endomysial antibodies, in patients with unexplained hypertransaminasaemia. *Scan J Clin Invest* 2017;77:454-7.
2. Marciano F, Savoia m, Vajro P. Celiac disease- related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig Liver Dis* 2016;48:112-9.

3. Leffler DA, Green PH, Pasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:561-71.
4. Hagender B, Berg NO, Brandt L, et al. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977;2:270-2.
5. Lee GJ, Boyle B, Ediger T, et al. Hypertransaminasemia in newly diagnosed pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:340-3.
6. Pinto-Sanchez MI, Bercik P, Verdu EF, et al. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Dig Dis* 2015;33:147-54.
7. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1689-96.
8. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
9. Ludvigsson JF, Elfstrom P, Broome U, et al. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:63-9.
10. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver and celiac disease. *Clin Liver Dis* 2019;23:167-76.
11. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, et al. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:283-8.
12. Hoffmanova I, Sanchez D, Tuckova L, Tlaskalová-Hogenová H. Celiac disease and liver disorders: from putative pathogenesis to clinical implications. *Nutrients* 2018;10:892-907.
13. Zanini B, Basche R, Ferraresi A, et al. Factors that contribute to hypertransaminasemia in patients with celiac disease or functional gastrointestinal syndromes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:804-10.
14. Aarela L, Nurminen S, Kivela L, et al. Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease. *Dig Liver Dis* 2016;48:1023-9.
15. 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.
16. Anania C, De Luca E, De Castro G, et al. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:5813-22.
17. Kaukinen K, Halme L, Collin P. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 881-8.
18. 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;71:412-9.