

ÇÖLYAK HASTALIĞININ KARACİĞER TUTULUMLARI *LIVER MANIFESTATIONS OF CELIAC DISEASE*

Tolga DÜZENLİ*, Alpaslan TANOĞLU*

ÖZET

Çölyak hastalığı (ÇH) buğdaydaki glutene ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllarda bulunan gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı kalıcı intoleransla karakterize, ağırlıklı olarak proksimal ince barsağı etkileyen bir hastalıktır. Bir enteropati olarak bilinmesine rağmen son yıllarda ortaya konulan ve belirginleşen gastrointestinal sistem dışı bulguları ile de kendini göstermektedir. ÇH, karaciğer enzim yüksekliklerinin %6-9'unu oluştururken, ÇH olanlarda ise karaciğer enzimlerindeki yükselme oranı %40' lara varabilmektedir. ÇH'nda tek bulgu bazen karaciğer enzim yüksekliği olabildiği gibi; birçok karaciğer hastalığı ile ÇH birlikteliği de gösterilmiştir. Bu kapsamda ÇH tanısı konan hastalarda mutlaka karaciğer enzim taraması önerilmektedir. ÇH ilişkili karaciğer bozuklukları kriptojenik hipertransaminazemi ya da çölyak hepatiti ve otoimmün karaciğer hastalıkları olarak iki ana grupta değerlendirilebilir. Bunların yanında birçok karaciğer hastalığı ile de ÇH birlikteliği gösterilmiştir. Bu yazımızda ÇH ile karaciğer enzim yüksekliği ilişkisini inceleyerek, bu hastalıklara yaklaşımı özetlemeyi hedefledik.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı; Gluten; karaciğer

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is characterized by persistent intolerance to wheat gluten and other gluten-like proteins found in cereals such as barley, rye, and oats. It predominantly affects the proximal small intestine. Although CD is known as an enteropathy, an increasing number of extraintestinal manifestations have appeared in recent years. Although CD accounts for 6%-9% of elevated hepatic enzymes, hypertransaminasemia can be seen in 40% of CD patients. Although the only finding could be hypertransaminasemia, many liver diseases and CD co-morbidities have also been demonstrated. In this regard, hepatic enzyme screening is recommended for patients diagnosed with CD. CD-related liver disorders may be categorized into two main groups: cryptogenic hypertransaminase/ceciac hepatitis and autoimmune liver diseases. In addition, many liver diseases can be associated with CD. In this article, we aimed to summarize the relation between CD and liver enzyme elevation and the approach to treating hypertransaminasemia in CD patients.

Keywords: Celiac disease; Gluten; liver

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak duyarlı kişilerde gelişen ve başta buğdaydaki glutene ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinle-

rine karşı kalıcı intoleransla karakterize, ağırlıklı olarak proksimal ince barsağı etkileyen bir hastalıktır (1). Glutene duyarlı enteropati, çölyak sprue (nontropikal sprue) olarak da adlandırılır. Bir enteropati olarak bilin-

Dergiye geldiği tarih/Date received: 31.01.2017 - Dergiye kabul edildiği tarihi/Date accepted: 15.08.2017

*Sultan Abdulhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Üsküdar, İstanbul, Türkiye
(İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: alpaslantanoğlu@yahoo.com)

Çölyak hastalığında karaciğer

mesine rağmen son yıllarda ortaya konulan ve belirginleşen gastrointestinal sistem dışı bulguları ile de kendini göstermektedir. Hasta; tipik bir intestinal malabsorbsiyon sendromu tablosu ile gelebileceği gibi, hepatobiliyer hastalıklar, demir eksikliği anemisi, infertilite, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, otoimmün myokardit ve nörolojik disfonksiyonlar gibi birçok ekstraintestinal bulgu ile de başvurabilir.

Çölyak hastalığı, diğer sebeplerin yokluğunda karaciğer enzim yüksekliklerinin %6-9'unu oluştururken, ÇH olanlarda ise karaciğer enzimlerindeki yükselme oranı %40'lara varabilmektedir (2-4). ÇH'nda tek bulgu bazen karaciğer enzim yüksekliği olabildiği gibi; birçok karaciğer hastalığı ile ÇH birlikteliği de gösterilmiştir. ÇH ile karaciğer ilişkisi ilk defa Hagander ve ark. (5) tarafından 1977'de gösterilmiş olup; geçtiğimiz 40 yıl içerisinde birçok çalışmada bu ilişkiye dair kanıtlar gösterilmiştir.

Çölyak hastalığı ilişkili karaciğer bozuklukları başlıca iki grupta değerlendirilebilir: Kriptojenik hipertransaminazemi ya da çölyak hepatiti ve otoimmün karaciğer hastalıkları (Tablo 1). Bu yazımızda ÇH ile karaciğer enzim yüksekliği ilişkisini inceleyerek, bu hastalıklara yaklaşımı özetlemeyi hedefledik.

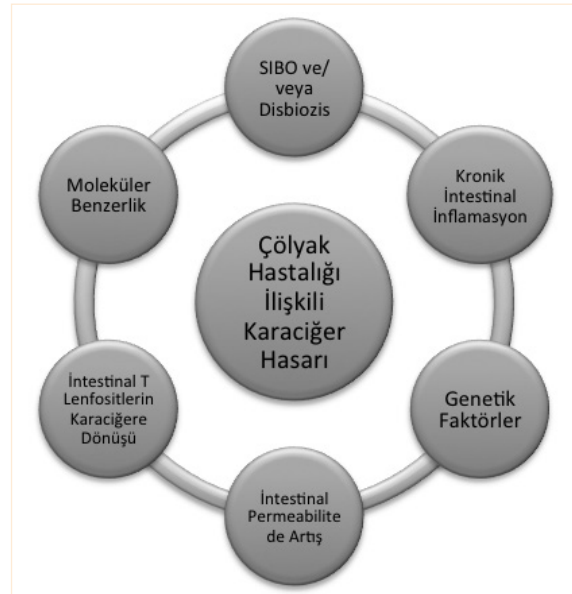
Tablo 1. Çölyak hastalığı ile ilişkili karaciğer hastalıkları

- Çölyak hepatiti-glutensiz diyet ile düzelme gösteren, parankimal hasara bağlı izole hipertransaminazemi
- Otoimmün karaciğer hastalıkları
otoimmün hepatit: Tip 1 ve Tip 2
primer biliyer siroz
primer sklerozan kolanjit
otoimmün kolanjit
- Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) ve Nonalkolik Steatohepatit (NASH)
- Kronik hepatit C/antiviral tedavi
- Hemokromatozis
- Kriptojenik siroz
- Hepatosellüler karsinom
- Akut karaciğer yetmezliği

ÇÖLYAK HASTALIĞI KARACİĞER İLİŞKİSİ: PATOGENETİK MEKANİZMALAR

Çölyak hastalığı birçok farklı mekanizmanın bir arada bulunmasıyla karaciğer hasarına yol açabilir (6). Diyetten glutenin çıkarılması ile transaminazların normale dönmesi; ÇH ile karaciğer hasarı arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bunun yanında iki hasarında etyopatogenezinde benzer genetik predispozisyon ve/veya çevresel faktörler göze çarpmaktadır. Patogenez tamamı ile aydınlatılmamış olmakla beraber, bu faktörlerin birçoğunun aynı andaki etkisiyle hasarın gerçekleştiği değerlendirilmektedir. Şekil 1'de; aşağıda değinilen patogenetik mekanizmalar kısaca özetlenmiştir:

Artmış intestinal permeabilite: Çölyak hastaları glutene maruz kalınca intestinal permeabilitede artış gözlenir. Buna da intestinal mukozadaki inflamasyon ve hücrelerarası 'tight junction' lar vasıtasıyla permeabiliteyi düzenleyen 'zonulin' in artışı sebep olur. Zonulin; intrasellüler aktin flamanlarının polimerizasyonunu sağlayan fizyolojik bir mediatördür. Zonulin artışı ile olan hücre iskeleti değişikliklerini tight junctionların aralarının ayrılması ve permeabilite artışı izler. Miele ve ark. (7) yaptıkları çalışmada, yağlı karaciğer hastalarında da yağlanmanın ciddiyetiyle orantılı şekilde in-



Şekil 1. Çölyak hastalığı ve karaciğer hasarına ilişkin patogenetik mekanizmalar

SIBO: small intestinal bacterial overgrowth

testinal geçirgenliğini arttığını ve bu mekanizmanın iki hastalıkta ortak bir patogenez olduğunu göstermişlerdir. Bu sayede bakteriyel toksinler, antijenler ve sitokin ve/veya otoantikolar gibi inflamatuvar maddelerin portal sirkülasyona girişi ile karaciğerde inflamasyon ve hasara yol açan proinflamatuvar mediatörlerin salınımı tetiklenmiş olur. Karaciğerde birçok hücrenin yüzeyinde bulunan ve immün cevabın aktivasyonunda önemli rolü olan 'Toll-like reseptör' lerin de Çölyak ilişkili karaciğer hasarında önemli rolü olduğu saptanmıştır (8).

Kronik intestinal inflamasyon: Doku transglutaminaz IgA antikorlarının ÇH'nin ekstraintestinal manifestasyonlarında rol oynadığı görüşü; aktif Çölyak'lıların deri, karaciğer ve Purkinje hücrelerinde bu antikorların ekstrasetellüler depozitlerinin görülmesiyle ortaya atılmıştır (9). İntestinal mukozada inflamasyon ile bunun neticesinde ortaya çıkan doku transglutaminazlar ve antikorları; immün cevabı tetikleyerek aralarında intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'i de içeren faktörlerin aktivasyonuna yol açar. Doku tamiri, fibrojen ve inflamasyonda rol oynadığı değerlendirilen ICAM-1'in ÇH yanında toksik hepatit, PSK ve OİH-1'ilerde de artmış olduğu gösterilmiştir (10). Benzer şekilde; karaciğer ve diğer ekstraintestinal dokulardaki transglutaminazlara karşı oluşan antikorların da doku hasarına sebep olabileceği ifade edilmektedir. Örnek olarak bu antikorların ÇH+karaciğer hasarlı hastaların karaciğer biyopsilerinde ve glial Purkinje hücrelerinde bulunması gösterilebilir.

Malabsorbsiyon ve uzun süreli malnütrisyon: Bozulan intestinal mukoza düzeni önce malabsorbsiyona ve sonra da malnütrisyonuna sebep olur. Bu ise hepatik disfonksiyon ve steatoza neden olabilir (11). Günümüzde ÇH kliniği olarak klasik belirtileriyle giderek daha az karşılaşılmakla beraber malnütrisyon metabolik etkileri ile Çölyak ilişkili karaciğer hasarının öne sürülen patogenez mekanizmalarından biridir.

İnce barsakta bakteriyel aşırı çoğalma (SIBO) ve/veya disbiyozis: Barsak mikrobiyotası; ortalama 10^{14} total bakteri kolonizasyonundan meydana gelir. Fonksiyonları ile de gastrointestinal sistemde önemli bir yeri bulunur. SIBO ise ince barsaklardaki bakteriyel aşırı çoğalma ile oluşur ve ÇH ilişkili karaciğer hasarında etkisi olduğu öne sürülmektedir (7). İntestinal permeabilite değişiklikleri ve SIBO birlikteliğinde intestinal bariyerin bozulmasıyla bakteriyel translokasyon ve portal endotoksemi meydana gelmektedir. Miele ve ark. (7)

çalışmalarında hem yağlı karaciğer hem ÇH tanılılarda SIBO'nun arttığını ve yağlanmanın şiddetinin de SIBO ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir.

Genetik predispozisyon: Altıncı kromozom üzerindeki HLA klas II molekülleri ÇH patogenezinde önemli bir yer tutar. ÇH'ndaki önemli genetik mutasyonlar; HLA-DR3, bunun yanında HLA-DR4 ve HLA-DR52'dir. OİH, PSK, PBS gibi otoimmün karaciğer hastalıklarında da benzer rolü paylaşan HLA-DR3'ün ÇH'nda özellikle HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 haplotipleri ön plandadır. Genetik predispozisyonun ÇH ile otoimmün karaciğer hastalıkları açısından önemli bir yeri olduğu düşünülmektedir.

Moleküler benzerlik: ÇH ve PBS patogenezini açıklamakta üç mekanizma öne çıkmaktadır; artmış intestinal permeabilite, barsak kaynaklı antijenlerin portal sisteme girişinin artması ve genetik predispozisyon. PBS-ÇH ilişkisine has olarak; bu iki hastalık patogenezinde moleküler benzerliğin de rolü vardır. Bu benzerlik; bakteriyel antijenler ile antimitokondriyal antikor tarafından tanınan pirüvat dehidrogenaz kompleksinin E2 subüniti arasındaki benzerliktir.

İntestinal T lenfositlerin karaciğere dönüşü: İmmün hepatik hasarda intestinal T lenfositlerin karaciğere dönüşünün rolü olabileceği düşünülmektedir. Grant ve ark. (12); karaciğer hastalığı olan bireylerdeki sinüzoidal endotelial hücrelerde (LSEC), intestinal orijinli hücreler ekspres eden lenfositler saptamışlardır. Kruse ve ark. (13) da LSEC ler tarafından aktive edilen CD4+ T hücrelerin karaciğere dönme yeteneği kazandıklarını göstermişlerdir, esasen; karaciğer ve ince barsak arasında bir lenfosit döngüsü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Neticede karaciğere dönen T lenfositlerin karaciğer hasarında rol oynadığı düşünülmektedir.

ÇÖLYAK HASTALIğI İLE İLİŞKİLİ KARACİĞER HASTALIKLARI

1.'Kriptojenik' hipertransaminazemi (Çölyak hepatiti)

Transaminazların izole yükselişi ile karakterize, asemptomatik hafif enzim yüksekliğinden ağır karaciğer disfonksiyonuna geniş bir spektrumda izlenebilen bir bozukluktur. Klasik belirtilerle başvuran Çölyak hastalarında enzim yüksekliği görülebildiği gibi, kronik açıklanamayan hipertransaminazemili bir hastada da altta yatan neden Çölyak olabilir. Bu grupta kara-

ciğer histolojisi; portal ve/veya lobuler bölgede hafif mononükleer infiltrasyon, Kupffer hücrelerinde minimal hiperplazi ve nonspesifik reaktif hepatit özellikleri sergilediğinden, 'Çölyak hepatiti' de denilmektedir. Tanı anında çoğu hastada karaciğer hastalığına yönelik herhangi bir belirti veya bulgu bulunmaz. Bazı hastalarda halsizlik, iştahsızlık gibi nonspesifik yakınmalar olabilir. Fizik muayenede de çoğu hastada normal bulgular vardır. Genellikle normalin 5 katını geçmeyecek şekilde ve ALT ön planda transaminaz yüksekliği gözlenir. Bilirubinler, alkalen fosfataz ve gama-glutamiltansferaz değerleri genellikle normaldir, bazı hastalarda alkalen fosfatazın sekonder hiperparatiroidizme bağlı izole yükselişi gözlenebilir. Ultrasonografide karaciğer hasarının derecesine göre değişmekle beraber genelde normal sonografik bulgular mevcuttur. Karaciğer biyopsisi ise nonspesifik bulguları ve glutensiz diyet ile çoğu hastada düzelmeye eğilimi nedeni ile gerekli görülmemektedir. Bunun yanında; glutensiz diyete rağmen transaminazların düzelmediği hastalarda, biyopsinin prognostik veya terapötik fayda sağlayabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca, kronik viral hepatitler gibi ek karaciğer hastalığı birlikteliği olanlarda ve obstrüktif sarılığa bağlı olmayan karaciğer kaynaklı alkalen fosfatazın yüksek olduğu durumlarda karaciğer biyopsisi önerilmektedir.

Ortalama bir yıllık glutensiz diyet ile çoğu hastada enzim değerleri ve karaciğer histolojisi düzelmektedir (14,15). Bu da gluten alımı/intestinal hasar ile Çölyak hepatiti arasında nedensel ilişkiyi akla getirmektedir. ÇH'nda; ince barsaklardaki inflamasyon ve 'tight junction' larda regülatör bir protein olan 'zonulin' sekresyonunun artışı, intestinal permeabilitenin artmasına yol açar. ÇH ve hipertransaminazemili hastalarda da karaciğer enzimleri normal olanlara göre intestinal permeabilite de belirgin bir artış olduğu gösterilmiştir. Permeabilitedeki bu artışa bağlı olarak da; portal dolaşıma giren toksinlerin, antijenlerin, sitokin ve/veya otoantikör gibi inflamatuvar maddelerin oranı artar. Çölyak antijeni olarak da bilinen doku transglutaminazın karaciğer ve diğer ekstraintestinal organlarda bulunuşu da, ÇH'na bağlı karaciğer hasarında humoral immün cevabın rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Bir yılı aşkın süredir glutensiz diyete rağmen enzimler gerilemiyorsa da alternatif tanımlar düşünölmeye başlanmalıdır.

2.Otoimmün karaciğer hastalıkları

Otoimmün hepatit (OİH) ve otoimmün kolanjit (OİK): Portal bölgenin mononükleer ve eozinofilik infiltrasyonu ve dolaşımdaki karakteristik antikörlerle karakterize hastalıklardır. Çölyak hastalığı ile bu hastalıkların birlikteliği gösterilmiş olup, glutensiz diyet ile bu hastalar tedavi olmamakta ve tedavi için uygun immünsüpresif ajanları kullanmak gerekmektedir (14,15). OİH'lilerde yapılan iki çalışmada ÇH prevalansı sırasıyla %4 ve %6,4 olarak saptanmıştır. Hem Tip I hem Tip II OİH'lilerde ÇH saptanırken; ince barsak biyopsisi ile tanımlı olmalarına rağmen çok azında intestinal semptom olduğu belirtilmiştir (16). Her iki grup hastalığın 6.kromozomdaki HLA II üzerinden eksprese oldukları düşünöldüğünde, muhtemel patogenetik ilişki belirlemektedir. Erişkin Çölyak hastalarındaki OİH prevalansı %1,6 iken (17); OİH'lilerdeki Çölyak hastalığı oranı normal popülasyondan 10 kat fazladır (18). Glutensiz diyet OİH'ı tedavi etmemekle beraber; uzun süreli glutensiz diyetin OİH+ÇH hastalarının ÇH olmayan OİH'lilere göre relaps oranını azalttığı gösterilmiştir (19).

Primer biliyer siroz (PBS): PBS-ÇH birlikteliğinin saptandığı 1978'den itibaren birçok çalışmada PBS'lilerdeki anti-endomisyum antikör pozitifliğinin 1/10 oran ile toplumdaki beklenen ÇH (%6) ve PBS (%3) prevalanslarından daha fazla olduğu belirlenmiştir (20-23). Anti-endomisyum antikörden farklı olarak anti-mitokondriyal antikörlerde glutensiz diyete rağmen azalma gözlenmemiştir, bu da PBS ve ÇH'nın benzer etyolojilere sahip olmakla beraber patogenezlerinde benzerliklerin yanında farklılıklarında bulunduğuna işaret eder (24). Benzerlikler arasında her iki hastalıkta da gözlenebilen artmış intestinal permeabilite gösterilebilir. Bunun yanında immünojenetik mekanizmalar yönünden de benzerlikler bulunmaktadır. PBS'nin; Skleroderma, otoimmün tiroid hastalıkları, Sjögren gibi otoimmün hastalıklarla bilinen ilişkisi, ÇH'nın da bunların yanına eklenmesini yadırgatmamaktadır. Glutensiz diyet; karaciğer enzimlerini düşürmemekle beraber ÇH semptomlarını geriletmesi ve malabsorpsiyon, osteoporoz, neoplazmlar gibi komplikasyonları azaltması ile önerilmektedir. Her iki grup hastalıkta da birbirinin taramasının yapılması önerilmektedir, özellikle karaciğer enzimlerinin diyete rağmen azalmadığı durumlarda ek hastalıkları gözden kaçırmamak gerekir.

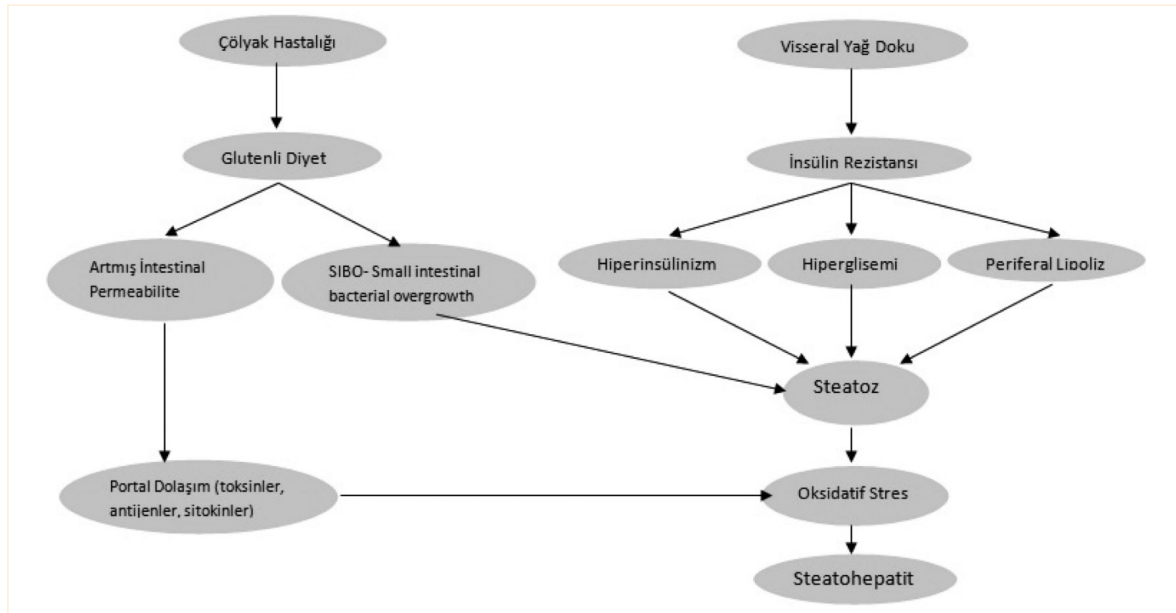
Primer Sklerozan Kolanjit (PSK): ÇH tanısı olan hastalar ile yapılan İsveç çalışmasında PSK prevalansının; normal popülasyona göre 4-8 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (25). Bu çalışmada geniş bir popülasyon datası olmakla beraber hastaların kodlanan taburculuk tanılarındaki doğruluk oranının ve PSK sınıflandırma kriterlerinin belirsiz olması gibi kısıtlılıklar da vardır. 61 PSK'lı İtalyan hastayı kapsayan çalışmada ise sadece bir hastada (%1,6) ÇH saptanmıştır (26). ÇH'nin yaygınlığı da göz önüne alınırsa, tesadüfi olarak da birliktelikleri olabilecekleri ihtimal dahilidir. Dahası, ÇH tanılı Amerikan popülasyonunda yapılan çalışmada normal popülasyona göre ülseratif kolit-PSK olmaksızın- saptanma oranı 4 kat fazla bulunmuştur. Ülseratif kolitlilerde doku transglutaminaz antikor yüksekliği gözlenebildiği için endomisyal antikorlarla değerlendirme yapmak daha uygundur. ÇH ile PSK arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Patogeneizde iki hastalıkta da immün aracılı mekanizmaların katkısı göze çarpmaktadır. Bunlar içinde aynı HLA II moleküllerinin iki hastalıkta da bulunması; patogeneizdeki ortak predispozisyon ve otoimmüniteyi kısmen açıklayabilir. Glutensiz diyet ile ciddi steatoreli hastalar fayda görmekte beraber; PSK'nın klinik gidişatı değişmemektedir.

3. Diğer karaciğer hastalıkları

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) ve Nonalkolik Steatohepatit (NASH): NAYKH %25'lere varan oranı ile önemli bir halk sağlığı sorunu haline dönüşmüş olup; spektrum hafif yağlanmayı içeren izole steatozdan, inflamasyon birlikteliğinde aktif hasara (NASH), siroza, hatta hepatosellüler karsinoma kadar geniş bir yayılım göstermektedir (27). Yapılan çalışmalar; hem ÇH tanılılarda yağlı karaciğerin daha sık görüldüğünü hem de yağlı karaciğerlilerde ÇH'nin daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır (28,29). Bu konuda Reilly ve ark. (28) yaptığı çalışmada ÇH tanılılardaki hepatosteatoz artışı sadece ilk yıl değil, tanıdan sonraki 15 yıl boyunca da normal popülasyona göre yüksek seyretmiştir. Bunlarla beraber bu konu ile ilgili kesin sonuçlar ve patogenetik mekanizmalar için kapsamlı ve uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Genel popülasyonda diyabet, obezite, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve/veya hiperkolesteroleminin artışı NAYKH'taki artışın en önemli sebebi olarak gösterilmektedir. NAYKH için multifaktöriyel patogenezi yönünde çok sayıda çalışma olmakla beraber ana mekanizma olarak 'two-hits'- iki vuruş hipotezi ileri sürülmüştür (30). Birinci vuruş; insülin rezistansı ve buna bağlı hiperinsülinizm, hiperglisemi ve periferik lipoliz sebep olduğu yağlanmadır. İkinci vuruş ise; lipit peroksidasyonu ve sitokin üretiminde artışı sağlayarak



Şekil 2. Çölyak hastalığı ve Nonalkolik Steatohepatit patogenezi arasındaki ilişki

inflamasyon ve nekroza sebep olan oksidatif stres (11). Şekil 2’de ÇH ile NAYKH ve NASH arasındaki patogenetik ilişki özetlenmiştir.

Normal fizyolojide intestinal mikroflorada gram-negatif bakterilerin ürettiği endotoksinlerin (lipopolisakkaritler) çok azı intestinal mukozayı geçerek portal sisteme girer ve neticede karaciğerden temizlenir (31). İntestinal permeabilite, intersellüler tight junctionların ayrışmasıyla artış gösterir; böylece portal sirkülasyona katılan lipopolisakkaritler ve peptidoglikan seviyeleri artar. Bu lipopolisakkaritler; ‘ikinci vuruş’a katkıda bulunarak hepatosteatozun steatohepatite dönüşümünü sağlarlar. Artmış intestinal permeabilite ve SIBO birlikteliği ile bakteriyel translokasyon ve portal endotoksemi gerçekleşir. Bunun yanında intestinal permeabiliteyi etkileyen alkol kullanımı, diyet tarzı ve nitrik oksit üretimi vb. gibi diğer faktörlerin katkısını da ihmal etmemek gerekir.

Sonuçta yağlı karaciğer düşünülen karaciğer enzim yüksekliği bulunan hastalarda mutlaka çölyak serolojisinin de istenmesi önerilmektedir. Yine, özellikle NAYKH olmasına rağmen metabolik risk faktörlerini barındırmayan hastalarda da ÇH evaluasyonu akılda tutulmalıdır.

Viral Hepatitler: ÇH ile viral hepatitler arasında net ilişki gösterilebilmiş değildir. Glutensiz diyetini uygulamayan Çölyaklılarda HBV aşısına karşı immün yanıtın bozulmuş olduğu gösterilse de HBV ve ÇH arasındaki ilişki mekanizmaları bilinmemektedir (32).

HCV açısından ise ÇH’ nı arttırıcı etkisi konusunda ikna edici kanıt bulunmamakla birlikte; kullanımı günümüzde yeni ilaçların kullanıma girmesiyle giderek azalan ribavirin ve interferon- α tedavilerinin, T helper hücreleri üzerinden etkisiyle, sessiz ÇH’ nı ortaya çıkardığı gösterilmiştir (33).

Son-dönem karaciğer hastalığı: Nadir olmakla beraber; ÇH’na bağlı gelişen ciddi karaciğer hastalığı gösterilmiştir (34). Bu grup hastalara glutensiz diyet önerilmesi ile bir kısmında fayda sağlandığı; transplantasyon bekleyen 4 hastada hepatik fonksiyonlarda düzelme olduğu ve hatta bunlardan üçünün transplantasyon ihtiyacının dahi ortadan kalktığı bildirilmiştir (35). Bu kapsamda da, kriptojenik olarak değerlendirilen son dönem karaciğer hastalarında asemptomatik ÇH yönünden serolojik markerların istenmesi önerilmiştir.

Non-sirotik portal hipertansiyon: İdiyopatik portal hipertansiyon (İPH) veya nonsirotik portal fibrozis;

portal hipertansiyon, splenomegali ve pansitopeni kliniği ile karakterize, sebebi bilinmeyen nonsirotik portal hipertansiyondur. İPH; daha çok doğu Asya’ da görülen heterojen ve multifaktöriyel bir hastalıktır. İPH ve ÇH birlikteliği olgu sunumları olarak raporlanmıştır. Glutensiz diyet ile İPH da gerileme de gösterilmiştir; bu da immünolojik açıdan muhtemel sebep sonuç ilişkisini akla getirmektedir (36).

Hemokromatozis: ÇH ilişkisi tam aydınlatılabilmemiş değildir. ÇH tanısı konarak glutensiz diyet başlanan ve takip eden süreçteki hemokromatozis varlığı saptanan vakalar bildirilmesi yanında; çölyak hastalarında hemokromatozis geninin normal popülasyona göre daha fazla oranda bulunduğu ve bunun ÇH’ na bağlı demir eksikliğini önlemek adına vücudun bir adaptasyon mekanizması olabileceği görüşü ortaya atılmıştır (37). Bu görüşün tersine; İtalyan hasta grubunda yapılan çalışma, bu şekilde bir yüksek oranı desteklememiştir (38). Hemokromatozisle ÇH ilişkisi açısından daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hepatik ven obstrüksiyonu açısından: ÇH ile birlikteliği vaka raporları şeklinde gösterilmiştir. Özellikle; Budd-Chiari sendromuna malabsorpsiyonun eşlik ettiği vakalarda akılda tutulmalıdır. Uzun dönemde tedavi başarısı için glutensiz diyet ve antikoagülan tedavi birlikteliği önerilmektedir (39).

Hepatik malignansiler: Siroz gelişimi ve müteakiben oluşabilen hepatosellüler karsinoma dışında, ÇH’ nın, intestinal lenfoma ve ince barsak, farenks ve özofagus adenokarsinomları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bunlardan enteropati-ilişkili T hücreli lenfoma spesifik olarak ÇH ile ilişkilendirilen yüksek dereceli nadir bir T hücreli Non-Hodgkin lenfoma çeşididir. İntraepitelyal lenfositlerden kaynak alırken; tanı anında genelde dissemine halindedir. Ekstraintestinal prezentasyon olarak karaciğer, dalak, tiroid, deri, nazal sinüs ve beyin tutulumları olabilmektedir (40).

Bu hastalıklar dışında; vaka serileri şeklinde ÇH ile birlikteliği raporlanan mezenterik vasküler iskemi, vaskülit vs.gibi birçok hastalık da bulunmaktadır.

SONUÇ

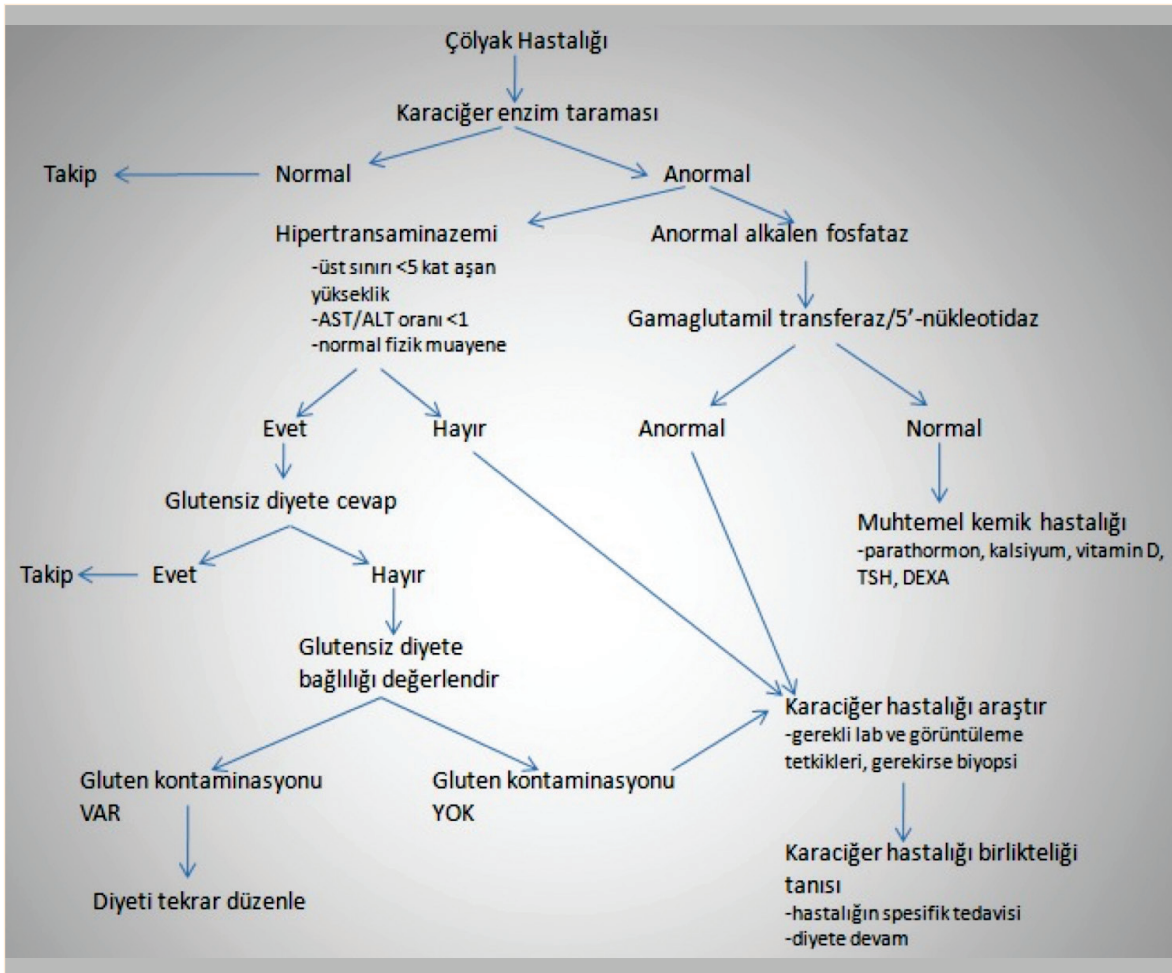
Çölyak hastalığı tanısı konan hastalarda mutlaka karaciğer enzim taraması önerilmektedir. Yükseklik saptanan hastalar için Şekil 3’te gösterilen yaklaşım önerilmektedir (14).

Liver in Celiac disease

Ters açıdan bakıldığında; yani karaciğer enzim yüksekliğine yaklaşımda Çölyak hastalığı öntanısı araştırırken de bir takım hususlara dikkat etmek faydalı olacaktır. Bunlardan başlıcası; kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde; ÇH için kullanılan serolojik tetkiklerin etkinliğinin azalabilmesidir. Bunlardan anti-gliadin antikorları, birçok kronik karaciğer hastalığında yükselebildiği için tanıdaki yerini kaybetmiştir. Alkolik karaciğer sirozlarında %20, PBS'ilerde %16, PSK'lılarda %24, Hepatit C'lilerde %11 ve kronik hepatitliler de %19 oranında pozitif görülebilmektedir. Bundaki mekanizmanın ÇH varlığı değil; bu hastalıklardaki intestinal permeabilitenin artışına bağlı olarak gluteni de içeren yiyecek antijenlerine karşı oluşan antikor cevabı olduğu ileri sürülmektedir (41). Dolayısıyla anti-gliadin antikor kullanımı önerilmemektedir. Doku transglutaminaz

antikorlara gelindiğinde, özellikle ileri evre karaciğer hastalarında yanlış pozitifliklerin görülebildiği, bu yüzden sirozlu hastalarda yorum yaparken dikkat edilmesi gerektiği ifade edilmektedir (42). Anti-endomisyum antikorlar ise halihazırda kronik karaciğer hastalarında en güvenilir serolojik tetkiktir. Bu tip hastalarda öneri ise; bu son ikisinin pozitifliği yanında, endoskopik biyopsi ile tanının doğrulanmasıdır. Yine aktif Çölyak'lı erişkin hastaların %60'a yakınında pozitif görülebilen anti-filamentöz aktin antikorunun da ek fayda sağlayabileceğini belirten görüşler de vardır (43).

Neticede genel popülasyonun ortalama %1'ini etkileyen bir hastalık olan Çölyak hastalığında; transaminaz anormallikleri, %40'lardaki oranıyla sık karşılaşılan bir ekstraintestinal manifestasyon grubudur. Hafif karaciğer enzim yüksekliğinde akla ilk gelen 'Çölyak Hepatiti'



Şekil 3. Çölyak hastalarında karaciğer enzim yüksekliğine yaklaşım

glutensiz diyete başlandıktan sonra genellikle düzelir. Castillo ve ark. (4) yaptığı çalışmada gösterdikleri üzere glutensiz diyet ile 1,5 yıl içerisinde hastaların % 80' e yakınının değerleri gerilemektedir. Dolayısı ile hafif transaminaz yüksekliklerinde; glutensiz diyet ile tedavi başlanılarak hastaların takip edilmesi, müteakiben eğer değerler gerilemezse kapsamlı evaluasyonun yapılması önerilmektedir. Bu kapsamda; başta otoimmün karaciğer hastalıkları olmak üzere diğer durumların saptanması halinde ise hastalığın kendi spesifik tedavisini uygulamak gerekecektir.

Multifaktöriyel patogenezi ile birçok karaciğer hastalığının ÇH ile ilişkisi ortaya atılmıştır, bunlar ile ilgili kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62(1):43-52. [\[CrossRef\]](#)
2. Volta U, De Franceschi L, Lari F, Molinaro N, Zoli M, Bianchi FB. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998;352(9121):26-9. [\[CrossRef\]](#)
3. Sainsbury A, Sanders DS, Ford AC. Meta-analysis: coeliac disease and hypertransaminasaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34(1):33-40. [\[CrossRef\]](#)
4. Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, Rubio-Tapia A, Murray JA, Villafuerte J, et al. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol* 2015;110(8):1216-22. [\[CrossRef\]](#)
5. Hagander B, Berg NO, Brandt L, Nordén A, Sjölund K, Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977;2(8032):270-2. [\[CrossRef\]](#)
6. Marciano F, Savoia M, Vajro P. Celiac disease-related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig Liver Dis* 2016;48(2):112-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1877-87. [\[CrossRef\]](#)
8. Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology* 2006;130(6):1886-900. [\[CrossRef\]](#)
9. Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, Laurila K, Király R, Kovács JB, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004;53(5):641-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Vajro P, Maiuri L, Coletta S, Vincenzo A, De Auricchio S. Enhanced expression of intercellular adhesion molecule (ICAM) 1 and transferrin receptor (TFR) in the hepatocytes of children with atypical celiac disease (CD) presenting as chronic hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:363. [\[CrossRef\]](#)
11. Abenavoli L, Milic N, De Lorenzo A, Lizza F. A pathogenetic link between non-alcoholic fatty liver disease and celiac disease. *Endocrine* 2013;43(1):65-7. [\[CrossRef\]](#)
12. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M, Jalkanen S, Adams DH. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2002;359(9301):150-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Kruse N, Neumann K, Schrage A, Derkow K, Schott E, Erben U, et al. Priming of CD4+ T cells by liver sinusoidal endothelial cells includes CD25 low fork head box protein 3-regulatory T cells suppressing autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2009;50(6):1904-13. [\[CrossRef\]](#)
14. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. *Hepatology* 2007;46(5):1650-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Vajro P, Paoletta G, Maggiore G, Giordano G. Pediatric celiac disease, cryptogenic hypertransaminasemia, and autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):663-70. [\[CrossRef\]](#)
16. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizzaro N, Tampoa M, Liguori M, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal* 2005;19(1):6-10. [\[CrossRef\]](#)
17. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):283-8. [\[CrossRef\]](#)
18. van Gerven NM, Bakker SF, de Boer YS, Witte BI, Bontkes H, van Nieuwkerk CM, et al. Seroprevalence of celiac disease in patients with autoimmune hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(10):1104-7. [\[CrossRef\]](#)
19. Nastasio S, Sciveres M, Riva S, Filippeschi IP, Vajro P, Maggiore G. Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(6):671-4. [\[CrossRef\]](#)
20. Logan RF, Ferguson A, Finlayson ND, Weir DG. Primary biliary cirrhosis and coeliac disease: an association? *Lancet* 1978;1(8058):230-3.

21. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998;42(1):120-2. [\[CrossRef\]](#)
22. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, Nørgaard B, Fonager K, Ekbom A. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut* 1999;44(5):736-8. [\[CrossRef\]](#)
23. Gillett HR, Cauch-Dudek K, Jenny E, Heathcote EJ, Freeman HJ. Prevalence of IgA antibodies to endomysium and tissue transglutaminase in primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000;14(8):672-5. [\[CrossRef\]](#)
24. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25(1):328-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(1):63-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002;97(10):2609-13. [\[CrossRef\]](#)
27. Masarone M, Federico A, Abenavoli L, Loguercio C, Persico M. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history. *Rev Recent Clin Trials* 2014;9(3):126-33. [\[CrossRef\]](#)
28. Reilly NR, Lebowl B, Hultcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol* 2015;62(6):1405-11. [\[CrossRef\]](#)
29. Bakhshipour A, Kaykhaei MA, Moulaei N, Mashhadi MA. Prevalence of coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Arab J Gastroenterol* 2013;14(3):113-5. [\[CrossRef\]](#)
30. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998;114(4):842-5.
31. Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history. *Hepatology* 2010;52(5):1829-35. [\[CrossRef\]](#)
32. Noh KW, Poland GA, Murray JA. Hepatitis B vaccine non response and celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(10):2289-92. [\[CrossRef\]](#)
33. Narciso-Schiavon JL, Schiavon Lde L. Autoantibodies in chronic hepatitis C: a clinical perspective. *World J Hepatol* 2015;7(8):1074-85. [\[CrossRef\]](#)
34. Casswall TH, Papadogiannakis N, Ghazi S, Németh A. Severe liver damage associated with celiac disease: findings in six toddler-aged girls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(4):452-9. [\[CrossRef\]](#)
35. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: GFD may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122(4):881-8. [\[CrossRef\]](#)
36. Kara B, Sandikci M. Successful treatment of portal hypertension and hypoparathyroidism with a gluten-free diet. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(7):724-5. [\[CrossRef\]](#)
37. Butterworth JR, Cooper BT, Rosenberg WM, Purkiss M, Jobson S, Hathaway M, et al. The role of hemochromatosis susceptibility gene mutations in protecting against iron deficiency in celiac disease. *Gastroenterology* 2002;123(2):444-9. [\[CrossRef\]](#)
38. Barisani D, Ceroni S, Del Bianco S, Meneveri R, Bardella MT. Hemochromatosis gene mutations and iron metabolism in celiac disease. *Haematologica* 2004;89(11):1299-305.
39. Gelsi E, Ruitord F, Saint-Paul MC, Filippi J, Arab K, Hébuterne X. Association of Budd-Chiari syndrome with a coeliac disease in patient native from North Africa. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28(10 Pt 1):903-5.
40. Catassi C, Bearzi I, Holmes GK. Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S79-86.
41. Sjöberg K, Lindgren S, Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but no gliadin antibodies predict celiac disease in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(11):1162-7. [\[CrossRef\]](#)
42. Villalta D, Crovatto M, Stella S, Tonutti E, Tozzoli R, Bizzaro N. False positive reactions for IgA and IgG anti-tissue transglutaminase antibodies in liver cirrhosis are common and method-dependent. *Clin Chim Acta* 2005;356(1-2):102-9.
43. Clemente MG, Musu MP, Troncone R, Volta U, Congia M, Ciacci C, et al. Enterocyte actin autoantibody detection: a new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1551-6. [\[CrossRef\]](#)