

# Gluten Enteropatisine Bağlı Karaciğer Hastalıkları

Vedat GÖRAL

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

## GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), glutene (buğday, arpa ve çavdar) karşı kalıcı intoleransla karakterize, multisistemik bir hastalıktır (1,2). ÇH'nin ayırt edici özelliği, enteropati yapmasına rağmen; karaciğer dahil diğer organlarda da sorunlar yaratabilmesidir. Tedavi edilmeyen ÇH'da, karaciğer anormallikleri yaygındır. ÇH, doğrudan karaciğer hasarına (çölyak hepatit) neden olabilir, ancak aynı zamanda diğer karaciğer rahatsızlıklarıyla da ilişkili olabilir (3). Anormal karaciğer kan testleri (özellikle hipertransaminazemi), şimdiye kadar bilinmeyen ÇH'nin, tek belirtisi olabilir.

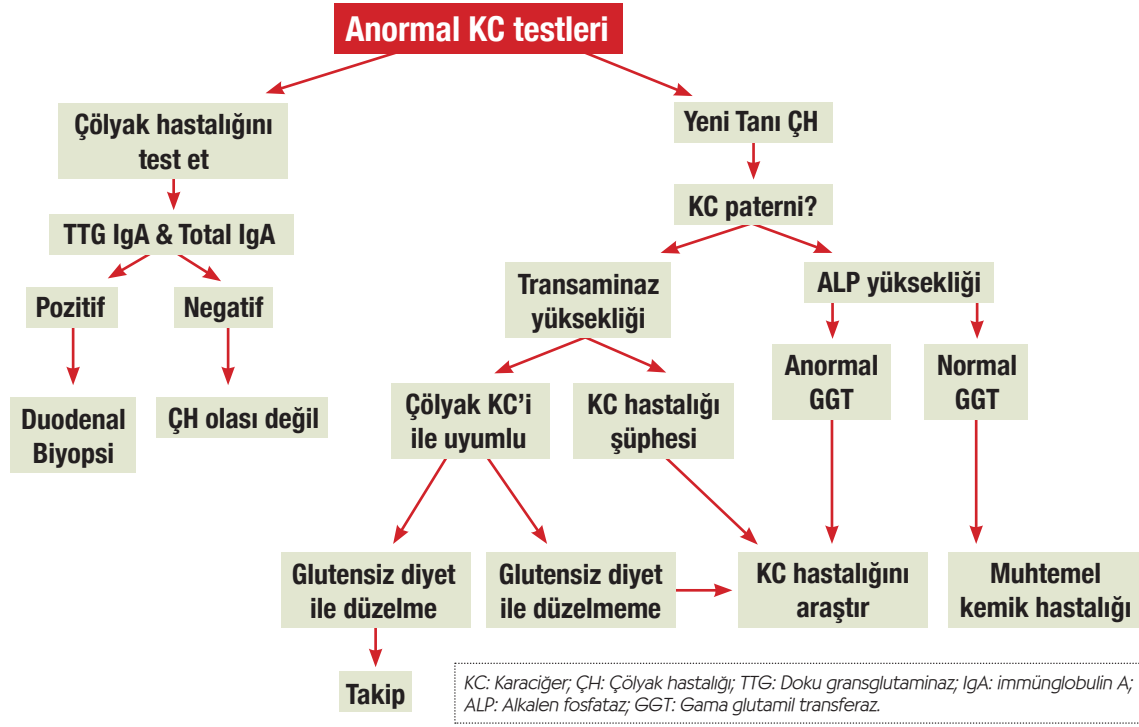
Yeni teşhis edilmiş ÇH'da, mutlaka tam bir karaciğer testi paneli yapılmalıdır (4,5). Kronik karaciğer hastalığının klinik belirtilerinin yokluğunda, transaminazlarda hafif yükselme (normalin üst sınırının 3-5 katı), çölyak hepatitinin karakteristiğidir. Glutensiz diyetle sıkı sıkıya bağlı kaldıktan sonra, anormal karaciğer testlerinin düzelmesi, tanıyı doğrular. Bu nedenle, tanı anında karaciğer testleri anormal ise, sıkı bir glutensiz diyetten 6-12 ay sonra, tekrar aminazlar kontrol edilmelidir.

Çölyak hepatiti için tipik bulguları olan hastalarda, ilk önce bir glutensiz diyet ile tedavi etmek ve bozuk karaciğer testi anormallikleri olan hastaların alt grubunda (%10-25), daha ileri araştırma için plan yapmak gereklidir. Bununla birlikte,

kronik karaciğer bozukluğunu ve/veya normalin üst sınırının 5 katından daha fazla transaminaz düzeylerini düşündüren semptomlar veya fizik muayene bulguları olan hastalarda, bir arada bulunan karaciğer bozukluğu ihtimali için bir değerlendirme yapılmalıdır.

Alkalen fosfatazın izole yükselmesi, çölyak hepatitinin özelliği değildir. ÇH'lı kişilerde izole bir alkalen fosfataz yüksekliği için en yaygın açıklama, eşlik eden metabolik kemik hastalığı olabilir (2,5-8). Osteomalazi değerlendirmesi için; kalsiyum, fosfat, 25- (OH) D vitamini, Tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve paratiroid hormonu kontrol edilmelidir (9). Çok düşük 25- (OH) D vitamin düzeyi, düşük kalsiyum ve fosfat ve yüksek paratiroid hormon düzeyinin olması, malabsorpsiyonla ilişkili osteomalazi tanısını düşündürür. Yeni teşhis edilmiş ÇH'lı tüm hastalar için, Dual enerjili x-ray absorpsiyometrisi önerilmektedir. Alkalen fosfatazın izole yükselmesinde, karaciğer dışı nedenlerin dışlanması, kronik kolestatik karaciğer hastalıkları akla gelmelidir (10). Tedavi edilmeyen ÇH'da hipertransaminazemi siktir (Tablo 1 ve 2). Tersine, açıklanamayan hipertransaminazemili kişilerin %9'unun çoğunda ÇH mevcuttur. Çölyak hastalarında, genel popülasyona göre, daha sonraki karaciğer hastalığı riski ve karaciğer sirozundan ölüm riski artmıştır (1,2).

**Tablo 1.** Çölyak hastalığında hipertransaminazemi'de önerilen algoritma.



**Tablo 2.** Çölyak hastalığında anormal karaciğer testleri ve glutensiz diyetle cevap oranları

Referans	Vaka Sayısı	Kadın (n, %)	Yaş Aralığı	Anormal KC Testi (n, %)	Glutensiz Diyetle Cevap (n, %)	Glutensiz Diyet Süresi
Bardella (17)	158	127, %80	18-68	67, %42	60/67, %90	6 ay
Hagander (7)	74	43, %58	14-73	29/53, %55	-	-
Bonamico (64)	65	43, %66	0.5-18	37, %60	-	-
Jacobsen (25)	132	64, %48	25-86	62, %47	24/32, %75	2 yıl
Dickey (6)	129	88, %68	17-88	17, %13	15/17, %88	6-12 ay
Castillo N (18)	463	328, %71	44 (+/-14)	190, %41	%79	18 ay
Lee GJ (63)	388	235, %61	10	185, %48	%71	-
Aarela L (22)	150	103, %69	7.3 (4.3-11.8)	22, %15	%80	12 ay

Karaciğer biyopsisi, izole hipertransaminazemisi olan ve yeni teşhis edilmiş ÇH'nın çoğunda gerekmez (6,11). Karaciğer biyopsisi, açıklanamayan kalıcı hipertransaminazemisi (1 yıl glutensiz diyetle sonrası) olan kronik kolestatik karaciğer hastalığı şüphesi olan veya eşlik eden başka bir karaciğer hastalığı olan ÇH'lı kişilerde yararlı olabilir.

## ÇÖLYAK HASTALIĞINDA KARACİĞER HASTALIĞININ PATOGENEZİ

ÇH'da, karaciğerde neden hasar geliştiği günümüzde net olarak bilinmemektedir. ÇH'lı kişilerde, hasarlı bağırsak

mukozası ve artmış bağırsak geçirgenliği vardır (12). Gluten toksisitesi ve bağırsak geçirgenliğinin, karaciğer hasarına neden olabileceği ileri sürülmüştür. Schwabe ve. ark, patogenezin "toll like reseptörler" (TLR) içeren bir immün reaksiyon içerebileceğini öne sürmüştür (12). TLR'ler, bağışıklık fonksiyonlarını kontrol eden ve aracılık eden birçok yüzey hücrelerinde mevcuttur. TLR'ler, patojenler üzerinde bulunan, ancak konakçı hücrelerde mevcut olmayan molekülleri algılar; böylelikle sitokinler; inflamatuvar ve anti-patojen tepkileri vererek salınır. Lipopolisakkaritler (LPS), çoğu patojenik bakteride yaygın olan TLR'ler tarafından tanınan bir molekül sınıfıdır. Gluten, ÇH'lı kişilerde, ince barsaktaki mukozal ba-

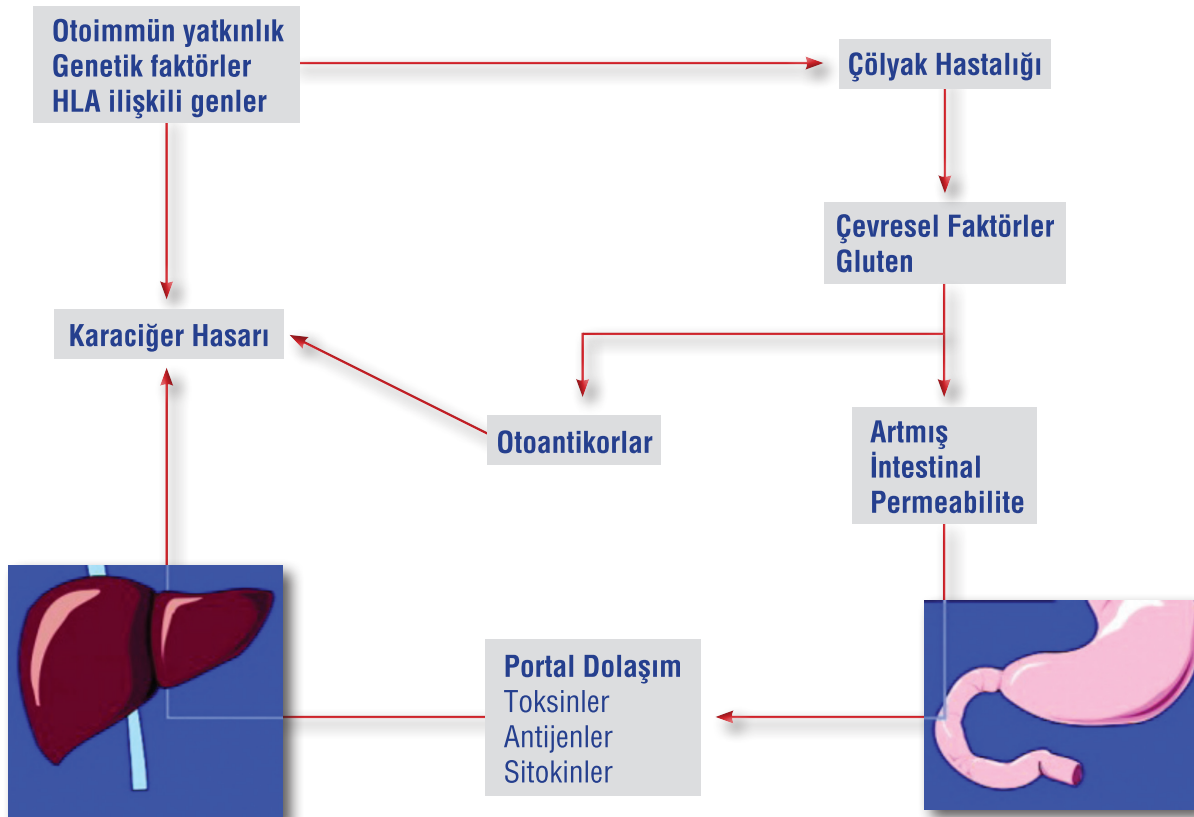
riyeri bozarak, bağırsak geçirgenliğini artırır. Bu bozulma, LPS gibi bağırsak bakterilerinden gelen endotoksinlerin, karaciğer portal venine ulaşmasına ve karaciğerdeki bağışıklık hücrelerinden TLR aracılı bir inflamatuvar yanıtı tetikleyerek proinflamatuvar araçların daha fazla salınmasına ve nihayetinde ÇH'da iltihaplanma ve karaciğer hasarına yol açabilir. Glutenin tek başına da, bir karaciğer bağışıklık tepkisini tetikleyebileceği düşünülmektedir. Karaciğerdeki Kupffer hücreleri, karaciğerdeki glutene bir T hücresi tepkisini başlatabilen karaciğer dendritik hücreler ile birlikte, T hücrelerine antijen sunabilir.

ÇH'da karaciğer hasarı oluşumu için olası mekanizmalar olarak; malabsorpsiyon, artmış bağırsak geçirgenliği, bakteriyel aşırı çoğalma, yetersiz beslenme ve kronik intestinal inflamasyon sayılabilir. Artan bağırsak geçirgenliğinin; toksinlerin, mikrobiyal ve diğer antijenlerin, sitokinlerin ve/veya karaciğer hasarının diğer elemanlarının portal dolaşımına ve ardından karaciğere girişini kolaylaştırabileceği düşünülmüştür

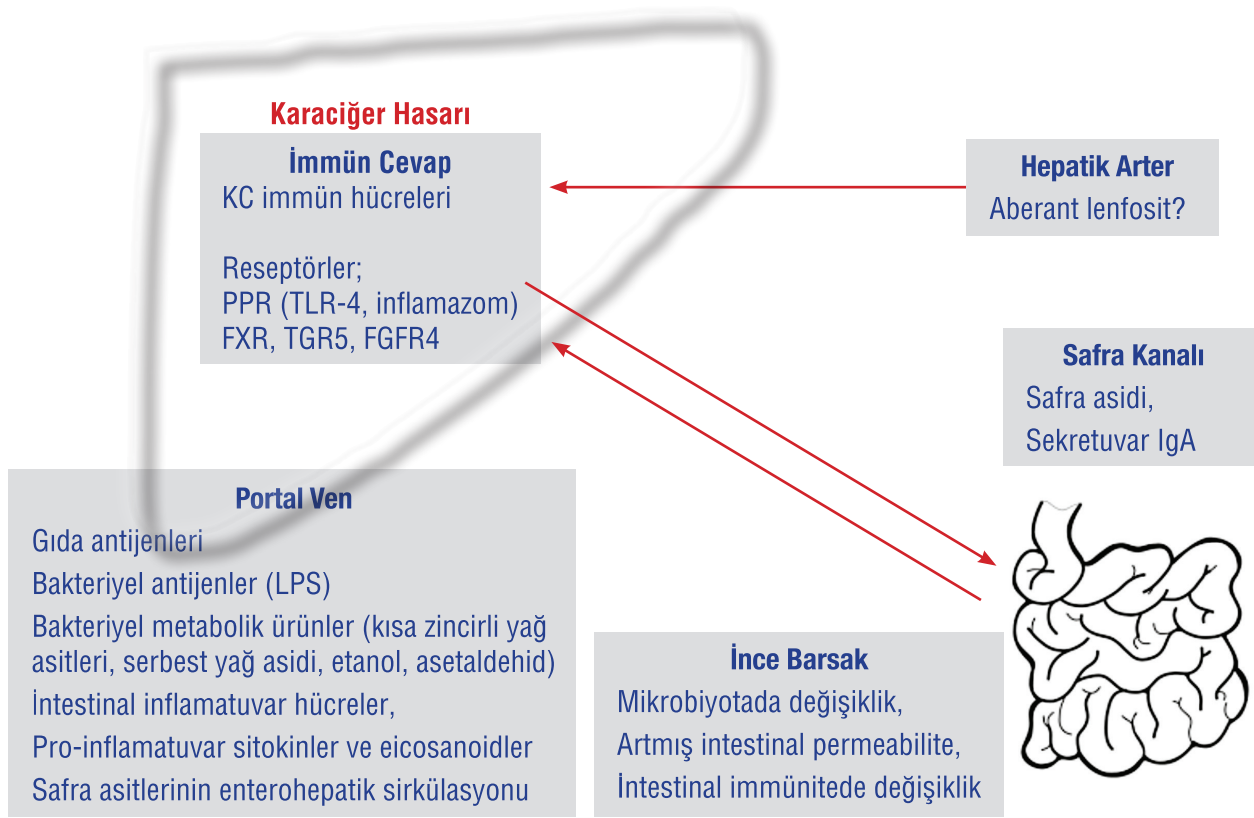
(Şekil 1 ve 2) (7,9,13-16). Bununla birlikte, karaciğer hasarı, artan bağırsak geçirgenliği ile ilişkili diğer bazı barsak hastalıklarında görülmemektedir.

## BELİRTİ ve BULGULAR

Çölyak hepatiti olan hastaların çoğunda, karaciğer hastalığı semptomları veya belirtileri yoktur (6,7,9). Bu nedenle, palmar eritem, sarılık, asit, splenomegali, ensefalopati, koagülopati veya portal hipertansiyon bulgularının olması, ilerlemiş karaciğer hastalığını veya eşlik eden diğer kronik hastalıklarla bir arada bulunmayı düşündürür (3,6). Aspartat aminotransferaz (AST) ve/veya alanin aminotransferazın (ALT), hafif ile orta (normalin üst sınırının 5 katından az) yükselmesi görülebilir (6,7,12,15). AST/ALT oranı, genellikle 1.3 'ten azdır. Yüksek ALT düzeyi, çocuklarda zayıf büyüme ve şiddetli villöz atrofi ile ilişkilidir (21). İleri siroz yoksa, direkt hiperbilirübeni beklenmez (17-23).



Şekil 1. Çölyak hastalığında karaciğer hasarının oluş mekanizması.



**Şekil 2.** Çölyak hastalığında karaciğer hasarının mekanizması.

KC: Karaciğer; IgA: İmmünglobulin A; LPS: Lipopolisakarit.

İlk tetkik sırasında, abdominal ultrasonografi (USG) gerekli değildir ve USG'de karaciğerdeki bulgular, karaciğer hasarının derecesine göre değişir. USG'de; karaciğer normal olabileceği gibi, parenkim ekosunda kabalaşmaya kadar ilerleyen bulgular görülebilir. Ayrıca, iyi bir USG ile, ÇH'nı düşündüren, diğer spesifik olmayan bulguları arasında; dilate ince bağırsak ansları, genişlemiş mezenterik lenf bezleri, tıkaçıcı olmayan intusussepsiyon, anormal jejunum kıvrımları ve artmış açlık safra kesesi hacmi gibi bulgular da bulunmaktadır (24,25).

Çölyak hepatiti için, nadiren karaciğer biyopsisine ihtiyaç duyulur. Hafif ve/veya spesifik olmayan histolojik değişiklikler görülür (26). Yaygın fibroz ve siroz nadirdir. Biyopside görülen bulgular; Tablo 3'te belirtilmiştir.

## ÇÖLYAK HASTALIĞI ve GÖRÜLEN KARACİĞER BOZUKLUKLARI

### Erişkin Çölyak Hastalarında Hipertransaminazemi

Bardella ve ark. ÇH'lı erişkinlerde hipertransaminazemi prevalansını ve bu hastalarda glutensiz diyetin etkisini araştır-

**Tablo 3.** Çölyak hastalığında görülen karaciğer biyopsisi bulguları

• Periportal inflamasyon
• Parenkimada mononükleer infiltrasyon
• Steatozis
• Safra kanalında obstrüksiyon
• Kupffer hücrelerinde hiperplazi
• Fibrozis (F1/F6)
• Granüloma
• Karaciğer sirozu

mışlardır (17). 18-68 yaş arası (ortalama yaş: 32) 158 ardışık yetişkin hastayı (127 kadın ve 31 erkek) değerlendirmişler. Tanı anında, 67 hastada (%42) yükselmiş AST ve/veya ALT (sırasıyla AST ve ALT) seviyeleri ve 91 hastada normal karaciğer fonksiyon testleri saptanmıştır. Tüm hastalar için mutlak glutensiz diyet başlatılmış ve 1 yıl sonra anormal karaciğer fonksiyon testleri, önemli ölçüde iyileşmiştir (17).

Diğer birkaç çalışmada, glutensiz diyetin ÇH'lı hastalarda hipertransaminazemi derecesini önemli ölçüde azalttığı

gösterilmiştir. Serum transaminazların normalleşmesinin, hastaların %75-95'inde, genellikle diyetle iyi bir şekilde bağlı kaldıktan sonra, bir yıl içinde olduğu gösterilmiştir (6,26). Bu nedenle, geri dönüşümlü ÇH ile ilişkili karaciğer hasarına, çölyak hepatiti adı verilmiştir.

### Otoimmün Karaciğer Bozuklukları

Primer biliyer kolanjit ve otoimmün hepatit, ÇH ile ilişkili olabilir (3,27,28). Primer biliyer kolanjitli hastalarda %1-7 oranında ÇH'lığı ve ÇH'lı hastalarda da %0.1-3 oranında, primer biliyer kolanjitli olduğu görülmüştür (Tablo 4) (27-38). ÇH, hem tip 1, hem de tip 2 otoimmün hepatitli hastaların %4-6'sında mevcuttur. Ayrıca, ÇH'da, primer sklerozan kolanjit vaka raporları da mevcuttur (36,37).

ÇH ve otoimmün karaciğer bozuklukları arasındaki ilişkinin nedenleri bilinmemektedir. Otoimmüniteye ortak genetik yatkınlık ve belki de, hem safra hem de ince bağırsak epitelinin immün aracılı hasara karşı savunmasızlığı, bir rol oynayabilir (27). ÇH ve primer sklerozan kolanjit, risk oluşturan HLA-DQ2 genini paylaşır. HLA-DQ2'nin varlığı, primer sklerozan kolanjitte, karaciğer hastalığının hızlı ilerlemesi ile ilişkilidir (33). Benzer şekilde, DQ2 için homozigotluk, ÇH riskini ve belki de hastalığın şiddetini artırır (34,35). Gluten-siz diyetin, birlikte var olan karaciğer hastalığının iyileşmesi üzerine, çok az etkisi olmakta, karaciğer testlerini veya semptomlarını tam olarak düzeltememektedir (39-41).

ÇH'nın, tip 1 ve tip 2 otoimmün hepatit ile ilişkisi, Villalta ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (28). Hem

ÇH hem de otoimmün hepatit oluşumu, kromozom 6'daki HLA kompleks genlerini kodlayan spesifik sınıf II HLA molekülleri ile ilişkilidir. Glutensiz diyetin, otoimmün hepatitin doğal seyri üzerindeki etkileri net değildir, ancak ÇH'a bağlı herhangi bir semptomu iyileştirmek için glutensiz diyet gereklidir (42).

### Primer Biliyer Siroz

Primer biliyer siroz (PBS) ve ÇH arasındaki ilişki, ilk olarak 1978'de tanımlanmıştır (35). PBS hastalarında bildirilen ÇH prevalansı, farklı çalışmalarda, %0-11 arasında değişmektedir (26,31). ÇH ve PBS arasındaki bir ilişkiyi destekleyen iki büyük popülasyon temelli çalışma yapılmıştır (27,31). Kontrollere kıyasla, ÇH ve PBS'li hastaların portal sisteminde, bağırsak geçirgenliğinde artış gösterilmiştir (43). Bağırsaktan türetilmiş antijenlerde artış dahil olmak üzere, ÇH ve PBS'de meydana gelen birkaç yaygın patofizyolojik süreç vardır (43,44) ve muhtemelen, PBS ve ÇH'na genetik yatkınlık söz konusudur (43). Dickey ve ark. serumda endomysium antikorun kaybolmasına rağmen, 24 ay süreyle glutensiz diyet aldıktan sonra, subklinik ÇH ve PBS'li hastalarda anormal karaciğer testlerinin düzelmediğini göstermiştir (30). Bu, ya glutensiz diyetle bağlılığın PBS'deki patolojik süreci tersine çeviremediğini, ya da PBS ve ÇH'nın, ortak etiyolojik faktörleri paylaştığını göstermektedir.

### Non-Sirotik İntrahepatik ve İdiyopatik Portal Hipertansiyon

Sirotik olmayan intrahepatik portal hipertansiyon (NSIPH), karaciğerde sirozla tetiklenmeyen portal hipertansiyondur ve genellikle benign bir süreç olarak kabul edilir. Eapen ve ark. bağırsak kaynaklı protrombotik faktörlerin, portal hipertansiyonun patogenezinin ve prognozuna katkıda bulunup bulunmadığını araştırmıştır (43). Bu çalışmada, 31 hastadan 5'i, ÇH göstermiş ve ÇH varlığı bu hastalar için daha kısa nakilsiz sağkalımın bir öngörücüsü olmuştur. Çalışma, ayrıca NSIPH hastalarının %53'ünde, karaciğer yetmezliğinin temelde geliştiğini göstermiştir. Çalışmada, eşlik eden karaciğer hastalığı olmayan ÇH'lı hasta yokmuş. Yazarlar, bağırsak hastalığının NSIPH'ye yol açan intrahepatik portal ven trombozunun, patogenezinde önemli bir rol oynayacağı sonucuna varmışlardır.

İdiyopatik portal hipertansiyon (IPH), klinik olarak belirgin splenomegali, pansitopeni, portal hipertansiyon ve etiyolojisi

**Tablo 4.** Çölyak hastalığı ile ilişkili karaciğer hastalıkları

1. Gluten-siz diyetle geri döndürülebilen, parankimal hasarlı izole hipertransaminazemi (çölyak hepatiti)
2. Kriptojenik karaciğer sirozu
3. Otoimmün karaciğer hastalıkları a. Primer biliyer siroz/kolanjit b. Otoimmün hepatit tip 1 ve 2 c. Otoimmün kolanjit d. Primer sklerozan kolanjit
4. Kronik hepatit C/Antiviral tedavi
5. Hemokromatozis
6. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
7. Akut karaciğer yetmezliği
8. Rejeneratif nodüler hiperplazi
9. Hepatosellüler karsinoma

bilinmeyen, karaciğer fonksiyon testlerinde, nispeten hafif anomaliler olan bir hastalıktır. Zamani ve ark. depresyon, kilo kaybı, karın ağrısı ve alt ekstremitte ödemi değerlendirmesi için başvuran 54 yaşındaki bir erkekte, bir vaka bildirmiştir (45). Hastada, portal hipertansiyon ile uyumlu büyük hacimli asit, splenomegali ve özofagus varisi, pansitopeni mevcuttur. Serolojisi ve duodenal biyopsisi, ÇH'yi doğrulamış. Glutensiz bir diyet başlatıldığında, semptomlar düzelmiş. Bununla birlikte, klinik seyri daha sonra, ülseratif jejunoleit ve intestinal T hücreli lenfoma nedeniyle karmaşık hale gelmiş. Yazarlar, spleno-portal ekseninde artan bir immün reaksiyonun neden olduğu ÇH'li kişilerde, idiyopatik portal hipertansiyon gelişebileceğini öne sürmüşler (45,46).

### **Viral Hepatit ve Aşılar**

Hepatit B ve Hepatit C virüsleri ile enfeksiyonun, glutene karşı immünolojik intoleransı tetikleyebileceği öne sürülmüştür (42,46-58). Ancak, hepatit B veya hepatit C enfeksiyonları ile ÇH arasında bir ilişki olduğuna dair kanıt yoktur (47). Hepatit C enfeksiyonu ile, ÇH arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma yapılmıştır. Fine ve ark. 259 kronik hepatit C hastalığı vakasında, kontrol grubuna kıyasla, ÇH'nin üç kat daha fazla olduğunu (%1.2'ye karşı %0.4) görmüşlerdir (56). ÇH tanısı, duodenal biyopsi yapılarak doğrulanmıştır. Durante Mangoni ve ark., 534 kronik hepatit C hastasında çölyak hastalığı prevalansını, %1.3 olarak göstermiştir (55). Rostami Nejad ve ark. tarafından yapılan başka bir kesitsel çalışmada, 827 gebe kadın, ÇH ve hepatit C virüsü antikorları için serolojik olarak taranmış ve bu çalışmanın sonucu iki bozukluk arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (57).

Önemli olarak, ribavirin ve interferon alfa, tip 1 T Helper hücre immün yanıtlarını artırdığı ve interferon gama gen ekspresyonunu artırdığı için, hepatit C enfeksiyonunun tedavisi sırasında, ÇH, ilk kez ortaya çıkabilir. Bu nedenle, hepatit C enfeksiyonunun tedavisi sırasında, açıklanamayan ishal gelişen hastalarda, ÇH düşünülmelidir.

Sima ve ark. 88 kronik hepatit B hastasında yaptıkları çalışmada, vakaların % 10'unda, çölyak otoantikorlarını, serolojik olarak pozitif bulmuştu (58). Başka bir çalışmada ise, 60 HBV enfeksiyonlu hastanın tümünde, hem immünglobulin A (IgA) anti-endomysium antikorları (EMA), hem de IgA transglutaminaz antikorları (tTGA) negatif bulunmuş, bu da hepatit B enfeksiyonu ile ÇH arasında bir ilişki olmadığını ima etmiştir (54).

Son olarak, ÇH'li hastalar, hepatit B aşısına yüksek oranda yanıt vermemektedir (52,54). Cevapsızlık oranları, ÇH'li çocuklarda %54, ÇH'li yetişkinlerde %68 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir (28,54). Aşılama yetersiz yanıtın, HLA DQ2 haplotip molekülü ile ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir (54). Bununla birlikte, son zamanlarda yapılan birçok çalışma, glutensiz diyetteki bir eksikliğin, ÇH'da, aşılama düşük yanıtın en yaygın nedeni olduğunu göstermektedir (54).

ÇH ile kronik hepatit C arasında bir ilişki yoktur. İnterferon- $\alpha$  ve/veya ribavirin ile hepatit C tedavisi, sessiz veya gizli ÇH'ni aktive edebilir (55). Bu gözlemin klinik önemi, yeni oral aktif antiviral ilaçlarla azalmıştır. ÇH tanısından önce, uygulanan hepatit B aşısına yanıt gelmemesi sıktır (%54-68). Serokonversiyon oranı, gluten alım miktarı ile ilişkilidir ve glutensiz diyet ile tedaviden sonra aşılama ÇH hastalarının, %95'inden fazlası yanıt verebilir (54,57). Belki de, HLA-DQ2, aşıya yanıt verilmemesinde rol oynayabilir.

### **Alkolsüz Yağlı Karaciğer Hastalığı**

Günümüzde, genel popülasyonun yaklaşık %10-25'inde, yanlış beslenme/aşırı beslenme nedeni ile, alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD, NAYKH) gelişecektir. Yakın zamanda ÇH hastası olarak teşhis edilen Amerika'luların %27'sinin vücut kitle indeksi >25 olup, onları aşırı kilolu veya obez olarak göstermektedir (59-61).

Bazı çalışmalar metabolik sendromun hepatik bileşeni olan NAYKH'nin patogenezinde, bağırsak geçirgenliğinin rol oynayabileceğini göstermiştir. Miele ve ark. NAYKH'li bir grup hastada, bağırsak geçirgenliğinin sonuçlarını, tedavi edilmiş ÇH'li olanlar ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırmıştır (15). Biyopsi ile kanıtlanmış 35 NAYKH'li hasta, 27 ÇH'li hasta ve 24 sağlıklı gönüllü değerlendirilmiş. İnce bağırsakta aşırı bakteri çoğalması seviyeleri, tüm hastalarda glukoz nefes testi ile ölçülmüş ve bağırsak geçirgenliği, Cr-EDTA'nın idrarla atılmasıyla değerlendirilmiş. Bağırsaktaki sıkı bağlantıların (tight junction) bütünlüğü, duodenal biyopsilerle kontrol edilmiş. Çalışma esas olarak, steatozun şiddeti ile ilişkili olarak, NAYKH'li hastalarda bağırsak geçirgenliğinin ve ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalmasının yaygınlığının arttığını göstermiştir. Tight junction bütünlüğünün bozulması, bu hastalarda artan geçirgenliği açıklayabilir (17). NAYKH ve ÇH'li kişilerde, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler kaydedilmiştir. Bu anormalliklerin, 6 ay glutensiz diyet aldıktan sonra, düzeldiği gösterilmiştir.

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olan hastalarda, ÇH sıklığı %3-7'dir (60,61). Açıklanamayan anemi, beslenme yetersizlikleri ve tekrarlayan abdominal semptomları olan NAYKH olan hastalarda, aktif ÇH taraması yapılmalıdır. Glutensiz diyet; alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve ÇH'ı olan hastalarda karaciğer testlerini iyileştirebilir. Ayrıca, bir glutensiz diyeti takiben, NAYKH riski artabilir ve glutensiz diyetten sonra, vücut ağırlığının yakından izlenmesi önerilmektedir (44). Çocuklarda ve fazla kilolu olmayan çölyaklı hastalarda risk artışı, daha yüksek bulunmuştur. NAYKH riski, ÇH tanısından 15 yıldan sonra bile, yüksek kalabilmektedir.

### Karaciğer İnflamasyonu ve Fibroz

Transglutaminazlar; yara iyileşmesi, hasarlı dokunun onarımı, fibrojenez, apoptozis, iltihaplanma ve hücre döngüsünün yönetimi gibi işlevlerde rol oynayan, Ca++ bağımlı enzimler grubudur. Bu, otoimmün, inflamatuvar ve dejeneratif hastalıklarda, önemli bir role sahip oldukları anlamına gelir. Transglutaminaz-2, ÇH patogeneğinde, çok önemli olduğu ve kronik karaciğer hastalıklarının yanı sıra, inflamatuvar barsakta inflamasyon ve fibrojenez etkilediği için, merkezi bir öneme sahip olup, gelecekteki tedaviler için, önemli bir rol oynayacaktır (1,3).

### Hemokromatozis

Hemokromatozis ve ÇH, iki yolla ilişkili olabilmektedir. Vaka raporları, aşırı demir yüklenmesi ve kalıtsal hemokromatoz tanısının, genellikle başarılı çölyak tedavisini izlediğini göstermiştir. ÇH'lı İngiliz hastalarda hemokromatoz geninde (HFE), yüksek mutasyon insidansı vardır. Bu durum, artmış demir üretiminin, ÇH ile ilişkili azaltılmış besin emilimine bir

adaptasyon olduğunu gösterebilir. Bununla birlikte, İtalyan çölyak hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, ÇH'lı hastalarda, HFE mutasyonlarının insidansında artış olmadığı gösterilmiştir ve bu nedenle, hemokromatoz ile ÇH arasındaki ilişki şüphelidir (1,23,44,62).

### Karaciğer Nakli

Çok sayıda nedene sahip end-stage karaciğer hastalığı olan karaciğer transplant hastalarında, ÇH prevalansı %3-4.3 arasında değişmektedir (64). ÇH ve end-stage karaciğer hastalığı olan küçük bir hasta grubunda, 6 ay boyunca glutensiz diyetle sıkı uyum sağlandığında, hastalık, karaciğer fonksiyonunu, karaciğer naklini gereksiz kılan noktaya kadar iyileştirmiştir (50). Başka bir çalışma da, akut hepatit, kronik hepatit, primer sklerozan kolanjit, yağlı karaciğer hastalığı, karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu/fibrozis ve primer biliyer kolanjit riskinin artmasına rağmen, ÇH mevcutsa, karaciğer transplantasyonu riskinde artış olmadığını göstermiştir. ÇH'lı kişilerde, karaciğerle ilişkili mortalite, orta düzeyde olsa da, bunlarda karaciğer nedenine bağlı ölüm oranı da artmıştır (42).

## SONUÇ

Çölyak'lı hastalarda, karaciğer kan testi anormallikleri olabilmektedir. Bazen, anormal karaciğer kan testleri (özellikle hipertransaminazemi), bilinmeyen ÇH'nın ilk belirtisi de olabilir. Bu nedenle, sebebi bilinmeyen ALT, AST yüksekliğinde, çölyak hastalığı araştırılmalıdır. Çölyak hepatiti, ÇH'nın en yaygın karaciğer bulgusudur ve glutensiz diyetle çok iyi yanıt verir. Patogeneze ilgili gelecekte yapılacak yeni çalışmalar, yol gösterici olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver and celiac disease. Clin Liver Dis 2019;23:167-76.
2. Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007;357:1731-43.
3. Sood A, Khurana MS, Mahajan R, et al. Prevalence and clinical significance of IgA anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with chronic liver disease. J Gastroenterol Hepatol 2017;32:446-50.
4. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver in celiac disease. Hepatology 2007;46:1650-8.
5. Buess M, Steuerwald M, Wegmann W, Rothen M. Obstructive jaundice caused by enteropathy-associated T-cell lymphoma in a patient with celiac sprue. J Gastroenterol 2004;39:1110-3.
6. 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.
7. Hagander B, Berg NO, Brandt L, et al. Hepatic injury in adult coeliac disease. Lancet 1977;2:270-2.
8. Lawson A, West J, Aithal GP, Logan RF. Autoimmune cholestatic liver disease in people with coeliac disease: a population-based study of their association. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:401-5.
9. Hoffmanová I, Sánchez D, Tucková L, Tlaskalová-Hogenová H. Celiac disease and liver disorders: From putative pathogenesis to clinical implication. Nutrients 2018;10:892.

10. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981-2002.
11. Pelaez-Luna M, Schmulson M, Robles-Diaz G. Intestinal involvement is not sufficient to explain hypertransaminasemia in celiac disease? *Med Hypotheses* 2005;65:937-41.
12. Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology* 2006;130:1886-900.
13. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004;53:641-8.
14. 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.
15. Miele L, Valenze V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1877-87.
16. Dalek GN, Bogdanos DP, Neuberger J. Celiac disease-related autoantibodies in end-stage autoimmune liver diseases: what is the message? *Liver Int* 2008;28:426-8.
17. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999;29:654-7.
18. Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, 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;110:1216-22.
19. 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.
20. Volta U, De Franceschi L, Lari F, et al. Coeliac disease hidden by cryptogenic hypertransaminasaemia. *Lancet* 1998;352:26-9.
21. Ludvigsson JF, Elfstrom P, Broome U, Ekbohm A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:63-9 e61.
22. 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.
23. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:881-8.
24. Rettenbacher T, Hollerweger A, Macheiner P, Huber S, Gritzmann N. Adult celiac disease: US signs. *Radiology* 1999;211:389-94.
25. Jacobsen MB, Fausa O, Elgjo K, Schrupf E. Hepatic lesions in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:656-62.
26. Pollock DJ. The liver in coeliac disease. *Histopathology* 1977;1:421-30.
27. Bardella MT, Quatrini M, Zuin M, et al. Screening patients with celiac disease for primary biliary cirrhosis and vice versa. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1524-6.
28. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal* 2005;19:6-10.
29. Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2609-13.
30. Dickey W, McMillan SA, Callender ME. High prevalence of celiac sprue among patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:328-9.
31. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998;42:120-2.
32. Niveloni S, Dezi R, Pedreira S, et al. Gluten sensitivity in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:404-8.
33. Floreani A, Betterle C, Baragiotta A, et al. Prevalence of celiac disease in primary biliary cirrhosis and of antimicrobial antibodies in adult celiac disease patients in Italy. *Dig Liver Dis* 2002;34:258-61.
34. 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;14:672-5.
35. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, et al. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut* 1999;44:736-8.
36. Hay JE, Wiesner RH, Shorter RG, LaRusso NF, Baldus WP. Primary sclerosing cholangitis and celiac disease. A novel association. *Ann Intern Med* 1988;109:713-7.
37. Boberg KM, Spurkland A, Rocca G, et al. The HLA-DR3, DQ2 heterozygous genotype is associated with an accelerated progression of primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:886-90.
38. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, et al. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1406-12.
39. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35.
40. Peters U, Askling J, Gridley G, Ekbohm A, Linet M. Causes of death in patients with celiac disease in a population-based Swedish cohort. *Arch Intern Med* 2003;163:1566-72.
41. Volta U, Caio G, Tovoli F, De Giorgio R. Gut-liver axis: An immune link between celiac disease and primary biliary cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:253-61.
42. Rubio-Tapia A, Abdulkarim AS, Wiesner RH, et al. Celiac disease autoantibodies in severe autoimmune liver disease and the effect of liver transplantation. *Liver Int* 2008;28:467-76.
43. Eapen CE, Nightingale P, Hubscher SG, et al. Non-cirrhotic intrahepatic portal hypertension: associated gut diseases and prognostic factors. *Dig Dis Sci* 2011;56:227-35.
44. Freeman HJ. Hepatic manifestations of celiac disease. *Clin Exp Gastroenterol* 2010;3:33-9.
45. Zamani F, Amiri A, Shakeri R, Zare A, Mohamadnejad M. Celiac disease as a potential cause of idiopathic portal hypertension: a case report. *J Med Case Rep* 2009;3:68.
46. Thevenot T, Boruchowicz A, Henrion J, Nalet B, Moindrot H, ANGH. Celiac disease is not associated with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2007;52:1310-2.
47. Bardella MT, Marino R, Meroni PL. Celiac disease during interferon treatment. *Ann Intern Med* 1999;131:157-8.
48. Adinolfi LE, Durante Mangoni E, Andreana A. Interferon and ribavirin treatment for chronic hepatitis C may activate celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:607-8.
49. Park SD, Markowitz J, Pettei M, et al. Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:431-5.
50. Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings. *Ann Intern Med* 1986;105:356-60.



51. Holmes GKT, Muirhead A. Mortality in coeliac disease: a population-based cohort study from a single centre in Southern Derbyshire, UK. *BMJ Open Gastroenterol.* 2018;5:e000201.
52. Flipelli M, Garozzo MT, Capizzi A, et al. Immune response to hepatitis B virus vaccine in celiac subjects at diagnosis. *World J Hepatol* 2016;8:1105-9.
53. Nemes E, Lefler E, Szegedi L, et al. Gluten intake interferes with the humoral immune response to recombinant hepatitis B vaccine in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2008;121:e1570-6.
54. Noh KW, Poland GA, Murray JA. Hepatitis B vaccine nonresponse and celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2289-92.
55. Durante-Mangoni E, Iardino P, Resse M, et al. Silent celiac disease in chronic hepatitis C: impact of interferon treatment on the disease onset and clinical outcome. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:901-5.
56. Fine KD, Ogunji F, Saloum Y, Beharry S, Crippin J, Weinstein J. Celiac sprue: another autoimmune syndrome associated with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:138-45.
57. Rostami K, Nejad MR. Vaccinations in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:341-2.
58. Sima H, Hekmatdoost A, Ghaziani T, et al. The prevalence of celiac autoantibodies in hepatitis patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2010;9:157-62.
59. Kamal S, Aldossari KK, Ghoraba D, et al. Clinicopathological and immunological characteristics and outcome of concomitant coeliac disease and non-alcoholic fatty liver disease in adults: a large prospective longitudinal study. *BMJ Open Gastroenterol* 2018;5:e000150.
60. Reilly NR, Lebowitz B, Hultcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol* 2015;62:1405-11.
61. 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;48:538-46.
62. Zubizarreta E, Zapata E, Castiella A. Celiac disease and hemochromatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:589.
63. Lee GJ, Boyle B, Ediger T, Hill I. Hypertransaminasemia in newly diagnosed pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:340-3.
64. Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F, et al. Hepatic damage in celiac disease in children. *Minerva Pediatr* 1986;38:959-62.



FRANÇOIS-MARIE AROUET (VOLTAIRE)  
(1694-1778)

En iyi, iyinin düşmanıdır.