



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA SAFRA TAŞI PREVELANSI
VE SAFRA KESESİ EJEKSİYON FRAKSİYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SELMAN ÇETİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr.MUHSİN KAYA

DİYARBAKIR-2022



T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇÖLYAK HASTALARINDA SAFRA TAŞI PREVELANSI
VE SAFRA KESESİ EJEKSİYON FRAKSİYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SELMAN ÇETİN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr.MUHSİN KAYA

DİYARBAKIR-2022

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI	2
2.1.1. TANIM VE TARİHÇE	2
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.3. PATOGENEZ	3
2.1.3.1. Genetik Faktörler	4
2.1.3.2. Çevresel faktörler	5
2.1.3.3. Gliadin Reaktif T Hücreleri	5
2.1.3.4. Doğal İmmünite	5
2.1.3.5. Otoantikorlar ve İntraepitelyal Lenfositler	6
2.1.3.6. Gliadin Reseptörü	6
2.1.4. KLİNİK	6
2.1.4.1. KLİNİK BULGULAR	6

2.1.4.1.1. Gastrointestinal Semptomlar	7
2.1.4.1.2. Ekstraintestinal Semptomlar	8
2.1.4.2. KLİNİK SINIFLAMA	8
2.1.4.2.1. Klasik Hastalık	9
2.1.4.2.2. Atipik Hastalık	9
2.1.4.2.3. Sessiz Hastalık	9
2.1.4.2.4. Latent Hastalık	9
2.1.4.2.5. Potansiyel Hastalık	9
2.1.5. TARAMA.....	10
2.1.6. TANI.....	11
2.1.6.1. Serolojik Testler	12
2.1.6.2. Endoskopik Bulgular ve Histoloji	13
2.1.7. TEDAVİ	15
2.2 SAFRA KESESİ.....	17
2.2.1 Safra kesesinin anatomisi.....	17
2.2.2 Safra kesesinin dolaşımı ve innervasyonu.....	18
2.2.3 Sistik kanal.....	19
2.2.4 Safra yolları.....	20
2.2.5 safra kesesinin embriyolojisi.....	22
2.2.6 Safra kesesinin fizyolojisi.....	23
3. MATERYAL VE METOD.....	26

3.1. Hasta Seçimi.....	26
3.2. Çalışma Planı.....	26
3.3. Etik Kurul Formu.....	26
3.4. İstatiksel Analiz.....	27
4 BULGULAR.....	28
5 TARTIŞMA.....	38
6 SONUÇ VE ÖNERİLER.....	44
Kaynakça	46

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında yol gösterici olan ve değerli vaktini ayıran Prof.Dr Muhsin KAYA'ya,

Tezimin bütün aşamalarında desteğini esirgemeyen sevgili dostum Dr.Aslan KAYAR'a

Sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim, her zaman yanımda olan değerli eşim Gül Şevin ÇETİN ve biricik oğlum Deniz Civan ÇETİN'e teşekkür ederim.

Dr. Selman ÇETİN

Diyarbakır-2022

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmamızın amacı, çeliac hastalığı tanısı alan hastaların safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu ile beraber safra kesesi, karaciğer, safra yolları, pankreas ve dalak patolojilerinin sıklığını saptamaktır.

Materyal ve Metod: Yapılan prospektif çalışmaya tedavi altında olan 50 celiac hastasıyla beraber 50 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri, kan basıncı, beden kitle indeksi, bel çevresi ölçümleriyle beraber tam kan ve biyokimya sonuçları kaydedildi. Tüm vakalara transabdominal ultrasonografi ile bakılarak karaciğer, safra yolları, safra kesesi, portal ven, hepatik venler, pankreas, dalak ve paraaortik bölge değerlendirildi. Safra kesesi ejeksiyon fraksiyonunu ölçülmesi için bazal safra kesesi uzun çapı ve transvers çapı ölçüldükten sonra süt içirildi ve bir saat sonraki kese uzun çapı ve transvers çapı tekrar ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu: $\frac{\text{bazal uzun çap} \times \text{transvers çap}^2 - \text{süt sonrası uzun çap} \times \text{transvers çap}^2}{\text{bazal uzun çap} \times \text{transvers çap}^2} \times 100$ formülüyle hesaplandı.

Bulgular: Celiac ve kontrol grubu arasında beden kitle indeksi (22 vs 24.2 ; $p < 0.01$), bel çevresi (80.2 cm vs 84.9 cm; $p < 0.05$), ortalama hemoglobin (13.1 g/dL vs 14.4 g/dL, $p = 0.002$), AST (24.2 U/dL vs 20.7 U/dL, $p = 0.01$), ALP (81.9 U/dL vs 58 U/dL, $p = 0.003$), trigliserit (92.3 mg/dL vs 134.9 mg/dL, $p = 0.02$) ve ferritin (30 mg/dL vs 53.9 mg/dL, $p = 0.001$) (sıra ile) düzeyleri bakımından anlamlı fark saptandı. Safra taşı hiçbir celiac hastasında saptanmadığı halde kontrol grubunda iki kişide (%4) saptandı. Hepatik steatoz, pankreatik steatoz, pankreas gövde kalınlığı, portal ven çapı, splenik ven çapı, safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu, abdominal lenfadenopati sıklığı yönünden gruplar arasında fark saptanmadı. Celiac hastalarında kontrol grubuna göre dalak uzun eksen (91.9 mm vs 100.7 mm; $p < 0.01$) ve dalak indeksi (19.8 mm² vs 22.9 mm², $p < 0.001$) anlamlı olarak düşük bulundu.

SONUÇ:: Çalışmamızda tedavi altında olan celiac hastalarında morfometrik ölçüm değerlerinin düşüklüğü, malabsorbsiyon varlığını düşündüren laboratuvar anormallikleri ve hiposplenizmi düşündüren bulgular dışında anlamlı patoloji saptanmadı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: çölyak hastalığı, safra kesesi, safra taşı, hiposplenizm, ejeksiyon fraksiyonu.

ABSTRACT

Introduction: The aim of our study was to determine the frequency of gallbladder, liver, biliary tract, pancreas and spleen pathologies along with gallbladder ejection fraction in patients with celiac disease.

Material and method: A prospective study included 50 celiac patients under treatment and 50 healthy controls. Demographic data, blood pressure, body mass index, waist circumference measurements, as well as whole blood and biochemistry results of the patient and control groups were recorded. All cases were evaluated with transabdominal ultrasonography, and liver, bile ducts, gall bladder, portal vein, hepatic veins, pancreas, spleen and paraaortic region were evaluated. In order to measure the gallbladder ejection fraction, basal gallbladder long diameter and transverse diameter were measured, then milk was drunk and the bladder long diameter and transverse diameter were measured again one hour later. Ejection fraction: $\frac{\text{basal long diameter} \times \text{transverse diameter}^2 - \text{post-milk long diameter} \times \text{transverse diameter}^2}{\text{basal long diameter} \times \text{transverse diameter}^2} \times 100$.

Results: Between Celiac and control groups, body mass index (22 vs 24.2 ; $p < 0.01$), waist circumference (80.2 cm vs 84.9 cm; $p < 0.05$), mean hemoglobin (13.1 g/dL vs 14.4 g/dL, $p = 0.002$), AST (24.2 U/dL vs 20.7 U/dL, $p = 0.01$), ALP (81.9 U/dL vs 58 U/dL, $p = 0.003$), triglyceride (92.3 mg/dL vs 134.9 mg/dL, $p = 0.02$), and ferritin (30 A significant difference was found in terms of mg/dL vs 53.9 mg/dL, $p = 0.001$) (respectively) levels. Although gallstones were not detected in any of the celiac patients, they were detected in two (4%) patients in the control group. There was no difference between the groups in terms of hepatic steatosis, pancreatic steatosis, pancreatic body thickness, portal vein diameter, splenic vein diameter, gallbladder ejection fraction, and abdominal lymphadenopathy frequency. The spleen long axis (91.9 mm vs 100.7 mm; $p < 0.01$) and spleen index (19.8 mm^2 vs 22.9 mm^2 , $p < 0.001$) were found to be significantly lower in Celiac patients compared to the control group.

Conclusion: In our study, no significant pathology was found in celiac patients under treatment, except for low morphometric measurement values, laboratory abnormalities suggestive of malabsorption, and findings suggestive of hyposplenism.

Keywords:

celiac disease, gallbladder, gallstone, hyposplenism, ejection fraction.



KISALTMALAR

AGA: Amerikan Gastroenteroloji Derneđi (American Gastroenterological Association)

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin transferaz

AST: Aspartat transferaz

BMI: Vücut kitle indeksi

CD: Cluster of Differentiation

ÇH: Çölyak Hastalığı

DM: Diyabetes Mellitus

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

GGT: Gamma Glutamil Transferaz

GIS: Gastrointestinal

HB: Hemoglobin

HDL: High Density Lipoprotein

HLA: Human Lökosit Antijen

HTC: Hematokrit

IG: İmmunglobulin

IL: İnterlökin

LDL: Low Density Lipoprotein

MMS: Modifiye Marsh Skoru

RÇH: Refrakter Çölyak Hastalığı

SD: Standart Değer

TTG: Doku Transglutaminaz

WBC: Beyaz Küre

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çölyak hastalığında klinik belirtiler (Gastrointestinal sistem).....	7
Tablo 2. Çölyak hastalığında klinik belirtiler (Gastrointestinal sistem dışı)...	8
Tablo 3. Çölyak hastalığının klinik tipleri.....	9
Tablo 4. Çölyak hastalığında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği.....	13
Tablo 5. Çölyak hastalığında modifiye marsch sınıflaması.....	13
Tablo 6. Çölyak hastalığına benzer mukoza değişiklikleri yapan hastalıklar..	14
Tablo 7. Grupların cinsiyet dağılımları.....	28
Tablo 8. Grupların yaş dağılımları.....	28
Tablo 9. Grupların kilo dağılımları.....	28
Tablo 10. Grupların boy dağılımları.....	29
Tablo 11. Grupların BMI dağılımları.....	29
Tablo 12. Grupların hepatosteatoz açısından dağılımları.....	29
Tablo 13. Grupların pankreas steatozu açısından dağılımları.....	30
Tablo 14. Çölyak hastalarının diyet uyumları ile transglutaminaz IgA değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 15. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 16. Grupların safra kesesi ölçümlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 17. Grupların safra kesesi ejeksiyon fraksiyonlarının karşılaştırılması..	36
Tablo 18. Grupların dalak uzun çapı ,dalak indeksi ve splenik ven çaplarının karşılaştırılması.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çölyak hastalığının patogenezi.....	4
Şekil 2. Dünya Gastroenteroloji Organizasyonunun önerisine göre Çölyak hastalığına yaklaşım.....	11
Şekil 3: Safra kesesi ve anatomik komşulukları.....	20
Şekil 4 . Safra kesesi ve safra yolları anatomisi.....	22
Şekil 5. Normal safra fizyolojisi.....	25
Şekil 6. Çölyak hastalarının semptomları.....	30

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlılık sonucu gelişen, genellikle malabsorbsiyonla seyreden, ince barsakta karakteristik lezyonlar yapan, glutensiz diyetle klinik yanıt alınan, otoimmün, ailesel özellikli bir hastalıktır. Çölyak hastalığı epidemiyolojisi buzdağına benzer. Ciddi malabsorbsiyonun klasik semptomları olan hastadan çok daha fazla sayıda asemptomatik veya hafif semptomu olan hastanın bulunduğu ve tanı konulmamış çölyak hastalarının bilinen çölyak hastalarına oranının 7-10/1 olduğu düşünülmektedir(1). Çölyak hastalığı, dünya popülasyonunun %0.6 ile %1'ini etkilemektedir(2). Türkiye'nin çeşitli bölgelerinden 6-17 yaş arası 20.190 öğrencinin tarandığı önemli bir çalışmada, antikor pozitifliği ile birlikte biyopsi ile tanı alan çölyak hastalığı prevalansı %0.47 olarak belirlenmiştir(3).

Çalışmamızın amacı Çölyak hastalarında safra kesesinde taş sıklığını, safra kesesi ejeksiyon fraksiyonunu, karaciğer,pankreas ve dalak patolojilerinin sıklığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞI

2.1.1. TANIM VE TARİHÇE

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın kişilerde tahıl ve tahıl ürünlerinde var olan glutene karşı duyarlılık ile gelişen, çoğunlukla malabsorbsiyon ile seyreden, ince barsakta karakteristik lezyonlar yapan, glutensiz diyet ile klinik yanıt alınan otoimmün, ailesel bir hastalıktır (1). Sessiz semptomlar doğumdan itibaren ilk 3 yılda, hububatın diyetle girmesiyle meydana gelebilir. Sekizinci dekatta başlayan geç başlangıç bildirilmiş olmasına rağmen, hastalığın semptomatik ikinci piki yetişkinlerde üçüncü ve dördüncü dekatta ortaya çıkar. Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi malabsorbsiyon semptomlarıyla da başvurabilir. Demir eksikliği anemisi, karaciğer enzim yüksekliği, otoimmün tiroidit, tip1 diyabet, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar, osteoporoz, osteopeni, Down, Turner sendromu gibi genetik hastalıklar ile de beraber olabilir(1).

Çölyak hastalığı kronik malabsorbsiyon hastalığı olarak ilk kez Kapadokyalı Aretaeus tarafından milattan önce 2. yüzyılda tanımlanmıştır. Bugünkü haliyle ise ilk defa Samuel Gee tarafından 1888 yılında tarif tanımlanmıştır(4). Çölyak hastalığının sebebi Hollandalı pediatrist Willem K. Dicke'nin ekmek ve tahıl tüketimi ile ishal oluşumu arasındaki ilişkiyi tanımlaması ile ortaya konulmuştur(5). Dr. Dicke, II. Dünya Savaşı sırasında besin ve tahıl yokluğunda ishal, sindirim bozukluğu ve gelişme geriliği olan bazı çocukların düzeldiğini, savaş bitince kıtlık sona erdiğinde semptomların tekrar ortaya çıktığını farketmiş ve çölyak hastalığında “gluten” adındaki proteinin rolünü tanımlamıştır (6,7). Buğday, çavdar, arpa ve yulafın malabsorbsiyonu tetiklediği ve bu toksik tahılların diyetten çıkarılmasıyla şikayetlerin gerilediği görülmüştür (6). Kısa bir süre sonra, toksik maddelerin buğday proteininin alkolde çözünabilir fraksiyonu olan glutende bulunduğu tespit edilmiştir(7). Proksimal ince barsaktaki Çölyak lezyonları ilk defa 1954 senesinde tanımlanmıştır. Bulguların arasında mukozal inflamasyon, kript hiperplazisi ve villöz atrofi bulunmaktadır (8). Marsh, hastalığın patofizyolojisi ve histopatolojisi arasında yorum yaparak, 1992

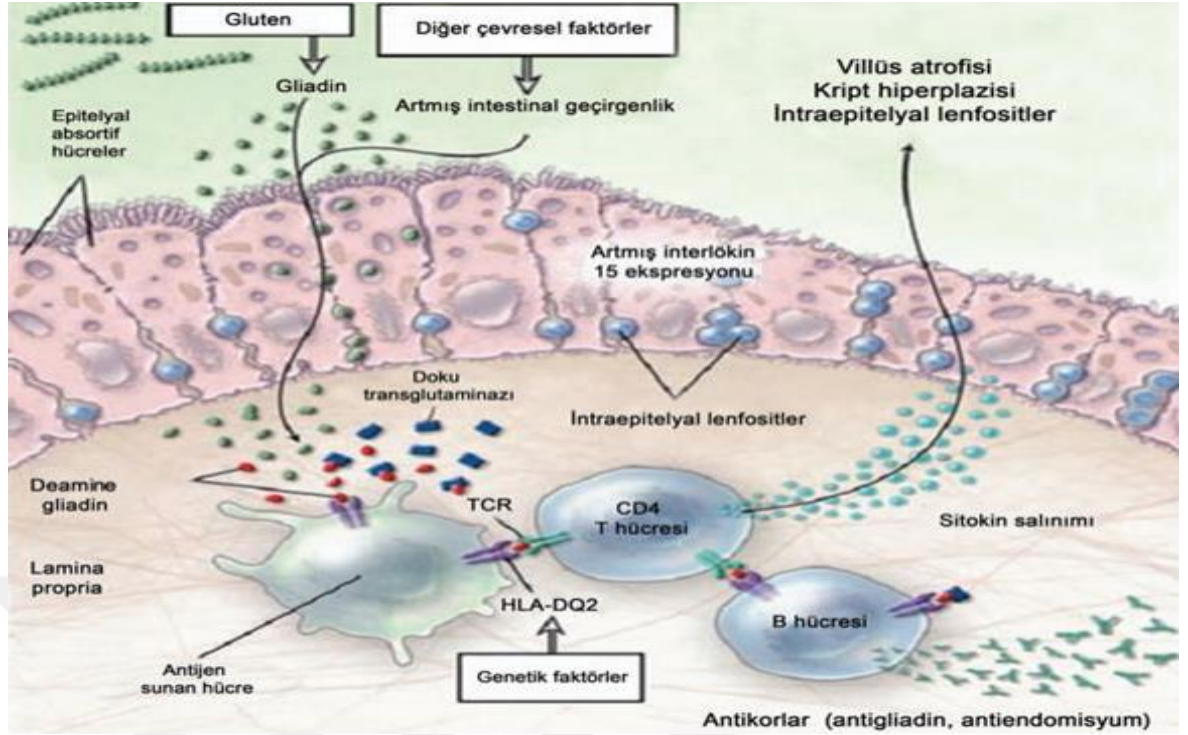
yılında ilk sınıflama sistemini bulmuştur(9). Çölyak hastalığında doku transglutaminazın otoantijen rolü 1997’de Dietrich tarafından ortaya konmuştur(10). Molberg tarafından 1998 senesinde doku transglutaminaz enziminin deamidasyon yoluyla, gluten peptitlerini daha antijenik hale getirdiği öğrenilmiştir(11).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

Çölyak hastalığı, dünyaki popülasyonun %0.6 ile %1’ini etkilemektedir (2). Çölyak hastalığı çoğunlukla Kuzey Avrupalı beyaz ırkta görülür. Son yıllarda Kuzey Afrika ve Ortadoğu gibi gelişmekte olan ülkelerde de sık görülmeye başlanmıştır (12). Ülkemizde sağlıklı kişilerde doku transglutaminaza karşı antikor sıklığı %1.3 olarak tespit edilmiştir. Klinik olarak Çölyak hastalığının sıklığı hakkında kesin veri yoktur (13). Ülkemizin farklı bölgelerinden 6-17 yaş arasındaki 20.190 öğrencinin tarandığı bir çalışmada antikor pozitifliği ile birlikte biyopsi ile tanı alan çölyak hastalığı prevalansı %0.47 olarak tespit edilmiştir (3). Diğer taraftan hafif semptomlu veya semptomsuz birçok hasta olduğu da bir gerçektir. Tanı konulmamış çölyak hastalarının tanı alan çölyak hastalarına oranının 7-10/1 olduğu düşünülüyor(1).

2.1.3. PATOGENEZ

Çölyak Hastalığının patofizyolojisi tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerden etkilenen otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir.



Şekil 1. Çölyak hastalığının patogenezi

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Birinci derece akrabalarda çölyak hastalığının daha fazla görülmesi, (% 10–15) genetik olarak yatkınlığı düşündürmektedir (14). Diğer kronik inflamatuvar hastalıklar ile kıyaslandığında, çölyak hastalığında görülen ailesel yatkınlık anlamlı derecede daha fazladır. Ayrıca tek yumurta ikizlerinde %75 gibi yüksek bir oranda beraber görölme sıklığı mevcuttur. Bu genetik riskin arkasındaki neden HLA genleridir (15). Günümüzde HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 en fazla görülen çölyak hastalığı risk etkenleridir. Buradaki DQ moleküllerinin görevi, antijen özelliği olan peptitleri bağlayarak CD4 yardımcı T lenfositlere sunmaktır. Bu sebeple CD4 yardımcı T lenfositler çölyak hastalığının gelişiminde önemli bir role sahiptir. DQ8 ise DQ2 ile karşılaştırıldığında çölyak hastalığı riskini daha fazla arttırmaktadır. Bu HLA haplotiplerini taşıyan kişilerin barsaklarında, mukozal T hücrelerine gliadin peptitleri antijen olarak sunulmakta ve mukozal inflamatuvar reaksiyon başlamaktadır.

Amerika poplasyonunun yaklaşık 1/3'ünde bu haplotipler ve alt tipleri olmasına karşın çölyak hastalığı prevalansının bu kadar çok görülmemesi, bu hastalığının zemininde diğer başka etkenlerin de bulunduğunu ve en az genetik temel

kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır(16,17). HLA-DQ2 normal populasyonun % 35 inde, çölyak hastalarının ise %90 ından fazlasında vardır. HLA- DQ8 ise hastaların yaklaşık %10'unda görülmektedir. HLA-DQ2 alleli için homozigot olan kişilerde çölyak hastalığı gelişme olasılığı daha fazladır. Ülkemizde ise Akar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, çölyak hastalığı vakalarının %88,9 unun HLA-DQ2 pozitif olduğu tespit edilmiştir(18).

2.1.3.2. Çevresel faktörler

Hastalığın meydana gelmesinde çevresel faktörlerin rolü de önemlidir. Diyetle buğday, dolayısıyla içinde bulunan gluten girmedeği müddetçe hastalık görülmez. Bundan dolayı beslenmelerinde buğdayın önemli yer tuttuğu toplumlarda veya değişen beslenme alışkanlıkları sebebiyle daha önce bu hastalığın görülmediği bazı etnik gruplarda çölyak hastalığı görülme sıklığı artmıştır. Bu hastalar için pirinç ve mısır, toksik prolamın içermeyen, tamamen güvenli olan gıdalar arasında yer almaktadır (9). Anne sütünün uzun süre verilmesi ve anne sütü verilirken ek gıdalara başlanması bir çok çalışmada faydalı bulunurken; sigara, gıda katkı maddeleri, viral enfeksiyonlar gibi çevresel faktörlerin hastalığın meydana gelmesinde olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir (9,19,20).

2.1.3.3. Gliadin Reaktif T Hücreleri

Mekanik irritasyon veya inflamasyon sonucunda fibroblastlardan, endotel hücrelerinden ve inflamatuvar hücrelerden, bir hücre içi enzimi olan doku transglutaminaz salgınır. Bu enzim salgındığında, gluten proteinleri gibi glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağlanır. Öte yandan bu enzim glutendeki glutamin rezidülerini glutamik aside deamide eder. Deamidasyon gluten peptidlerindeki negatif yükü arttırır ve böylece HLA-DQ2 ve DQ8'e bağlanma artar. Bunun sonucunda T hücre stimülasyonu da potansiyalize edilir (11,21).

2.1.3.4. Doğal İmmünite

Glutenle ilişkili patojenik T hücre aktivasyonuna ek olarak, immün yanıtta doğal immunitenin de rolü vardır ve bu doğal immünite, genetik olarak yatkın olan

bireylerde, gliadin spesifik T hücre yanıtını başlatmak için gerekli olabilir. Doğal immunité ‘patern tanıma reseptörleri’ aracılığıyla erken yanıt oluşturmaktadır. Çölyak hastalarında, gluten peptidlerinin intestinal epitelde doğal immün yanıt gelişiminden sorumlu olduğu görülmüştür (22,23).

2.1.3.5. Otoantikorlar ve İntraepitelyal Lenfositler

Hücresele immunité ile kıyaslandığında humoral immunitenin göreceli olarak patojenik önemi tam olarak bilinmemektedir. Bir hücre kültüründe doku transglutaminazına karşı olan otoantikorlar, intestinal epitelyum farklılaşmasını engellemiştir. Bunun da nedeni doku transglutaminazının epitelyum diferansiasyonu için gerekli olan transforming-growth faktör beta 1’in biyoaktivasyonunu desteklemesi olarak gösterilmiştir. İzole otoantikorların doku transglutaminaz üzerinde olan bazı inhibe edici etkileri in vitro ortamda gösterilmiştir (24). İntraepitelyal lenfositlerin sayısı, normal kişilere kıyasla aktif gluten sensitif sprue olan hastalarda artış göstermiştir. İntraepitelyal T lenfositlerinin interferon gama ve IL-10 ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (25).

2.1.3.6. Gliadin Reseptörü

T hücre aktivasyonunun olduğu lamina propriaya gluten proteinlerinin taşınmasını, intestinal epitelyum hücrelerinde bulunan gliadin reseptörleri düzenleyebilir. Bu reseptörlerin tanımlanması ile reseptör fonksiyonlarını değiştirecek ilaçların üretilmesi ve böylece diyet dışı tedaviler gündeme gelebilir. Bir çalışmada CD71 (transferin reseptörü)’in çölyak hastalarında arttığı ve normalde yerleştiği bazolateral kısımdan farklı olarak enterositlerin apikal bölgelerine yerleşik olduğu tespit edilmiştir (26). Başka bir çalışmada da gliadin ve kemokin reseptör CXCR3’ün birlikte lokalize olduğu tespit edilmiştir. İlginç bir şekilde aktif çölyak hastalığı olan hastaların intestinal dokularında artmış CXCR3 düzeyleri gösterilmiştir. Glutensiz diyetten sonra artmış düzeylerde gerileme olduğu gösterilmiştir (27).

2.1.4. KLİNİK

2.1.4.1. KLİNİK BULGULAR

Klinik polimorfizimden ötürü, çölyak hastalığında çok geniş bir şekilde gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar görülür. Çocukluk çağında; diyare, gelişme geriliği, boy kısalığı daha sık görülür. Hastalar anoreksi, apati, kas erimesi, batında distansiyon, irritabilite veya kusma ile de başvurabilir (28). Erişkin dönemde ise inatçı diyare, halsizlik ve kilo kaybı daha sık görülür.

2.1.4.1.1. Gastrointestinal Semptomlar

Malabsorbsiyon ile beraber görülen diyare, kilo kaybı ve karında şişkinlik klasik başvuru şeklidir (29). Atrofik glossit, sebat eden aftöz ülserler, refrakter gastroözofageal reflü hastalığı, eozinofilik özofajit, tekrarlayan pankreatit, transaminaz yüksekliği, otoimmün hepatit, steatohepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, inflamatuvar barsak hastalığı gibi diğer gastrointestinal semptomlar ve hastalıklar, çölyak hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(30–37)(Tablo 1).

Gastrointestinal sistem
İshal veya kabızlık
Karında şişkinlik
Karın ağrısı
Kilo kaybı
Bulantı, kusma
-oral: atrofik glossit, aftöz ülser
-özefagus: refrakter gastroözofageal reflü, eozinofilik özefajit
-pankreas: rekürren pankreatit
-karaciğer: transaminaz yüksekliği, otoimmün hepatit, steatohepatit, primer bilier siruz, primer sklerozan kolanjit
-barsak: inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak kriz

Tablo 1. ÇH' da Klinik Belirtiler (Gastrointestinal Sistem)

2.1.4.1.2. Ekstraintestinal Semptomlar

Demir eksikliği anemisi ile vitamin D, kalsiyum eksikliğine bağlı metabolik kemik hastalığı en çok görülen ekstraintestinal semptomlardır. Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisinde, genç bireylerde osteopeni ve osteoporozu olanlarda çölyak hastalığı tanıda akla gelmelidir. Vitamin D eksikliğine bağlı sekonder

hiperparatiroidi görülebilir. İnfertilite, dermatitis herpetiformis, dilate kardiyomiyopati, miyokardit, idiyopatik pulmoner hemosiderozis, depresyon, IgA nefropatisi, epilepsi, B12 ve B1 vitamin eksikliğine bağlı periferik nöropati gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar; demir, folat ve B12 vitamin eksikliğine bağlı anemi; tip 1 diabetes mellitus , otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar tespit edilen diğer ekstraintestinal bulgulardır (29) (Tablo 2).

Gastrointestinal sistem dışı	
Dermatolojik -Dermatitis herpetiformis	İmmunolojik -Ig A eksikliği
Endokrinolojik -Tiroid: otoimmün tiroidit -Kemik: vitamin D eksikliği, osteopeni, osteoporoz -Tip 1 DM	Nöropsikiyatrik -Depresyon -Migren -Periferik nöropati -Ataksi
Jinekolojik -İnfertilite -Tekrarlayan düşükler -Endometriyozis	Romatolojik -Sjögrensendromu -Romatoid artrit
Kardiyak -Miyokardit -İdiyopatik dilate kardiyomiyopati -İskemik kalp hastalığı	Hematolojik -Anemi (Demir, B ₁₂ , Folat eksikliği) -Hiposplenizm
Pulmoner -İdiyopatik pulmoner hemosiderozis	Renal -IgA nefropatisi
Genetik -Down, Turner, Williams sendromu	

Tablo 2. ÇH' da Klinik Belirtiler (Gastrointestinal Sistem Dışı)

2.1.4.2. KLİNİK SINIFLAMA

Çölyak hastalığı 5 klinik alt kategoriye ayrılabilir (38).

2.1.4.2.1. Klasik Hastalık

Malabsorbsiyon, diyare (steatore), kilo kaybı, vitamin eksiklikleri ile seyreden olgularda serolojik testler pozitifdir ve biyopside klasik patolojik değişiklikler görülür. Glutensiz diyet ile bulgulara gerileme meydana gelir.

2.1.4.2.2. Atipik Hastalık

Yorgunluk, anemi, artrit, dental bulgular, transaminaz yüksekliği, osteoporoz, infertilite ile prezente olan hastalarda serolojik testler pozitifdir ve biyopside klasik patolojik değişiklikler görülür.

2.1.4.2.3. Sessiz Hastalık

Asemptomatik kişilerde serolojik testler ve biyopsi çölyak hastalığı ile uyumludur.

2.1.4.2.4. Latent Hastalık

Asemptomatik kişilerde seroloji pozitifdir ancak biyopside villöz atrofi yoktur.

2.1.4.2.5. Potansiyel Hastalık

Semptomatik kişilerde seroloji pozitifdir, biyopsi ise negatiftir.

ÇH Klinik tipleri	Tanım
Tipik / Belirtili / Klasik ÇH	Tipik GIS belirtileri ve malabsorbsiyon bulguları+ Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Atipik / Klasik Olmayan ÇH	GIS dışı belirtiler ve bulgular (+) Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Sessiz / Belirtisiz ÇH	Belirti ve bulgu (-) Seroloji (+), Histopatoloji (+)
Latent ÇH	Belirti ve bulgu (-) Seroloji (+), Histopatoloji (-) (ya da çok hafif) İleride ÇH geliştirme potansiyeline sahip, genetik

	olarak ÇH' a yatkın bireyler
Potansiyel ÇH	Tipik ve atipik ÇH belirtileri ve bulguları (+) Seroloji (+),Histopatoloji (-) (ya da çok hafif)

Tablo 3. Çölyak Hastalığının Klinik Tipleri ÇH Klinik tipleri

2.1.5. TARAMA

Çölyak hastalığı açısından tarama aşağıdaki durumlarda düşünülmelidir :

1-Kronik ya da tekrarlayan ishal, malabsorbsiyon, kilo kaybı ve abdominal distansiyon ya da şişkinlik gibi gastrointestinal şikayetleri olan hastalar.

2-Başka bir nedenle açıklanamayan ekstraintestinal semptomları (demir eksikliği anemisi, folat ya da B12 vitamin eksikliği, serum aminotransferazlarının inatçı yüksekliği, boy kısalığı, gecikmiş puberte, tekrarlayıcı fetal kayıplar, düşük doğum ağırlıklı bebek anneleri, azalmış fertilitite, inatçı aftöz stomatit, diş minesini hipoplazisi, idyopatik periferik nöropati, herediter olmayan serebellar ataksi ya da tekrarlayıcı migren atakları) olan kişiler.

3-Tip 1 DM tanılı hastalardan çölyak hastalığı belirti, bulgu ve laboratuvar kanıtları olan kişiler.

4-Çölyak hastalığı olduğu tespit edilen hastaların asemptomatik 1. derece akrabaları (39,40).

Ancak ÇH'nın anlamlı belirti ve bulguları olmadan ÇH için tarama yapmak tartışmalıdır. Birleşik Devletler Önleyici Hizmetler Görev Gücü'nün sonuçlanan bir raporunda ifade edildiği gibi, asemptomatik bireylerde ÇH için tarama yapmayı destekleyecek veriler yeterli değildir(41).

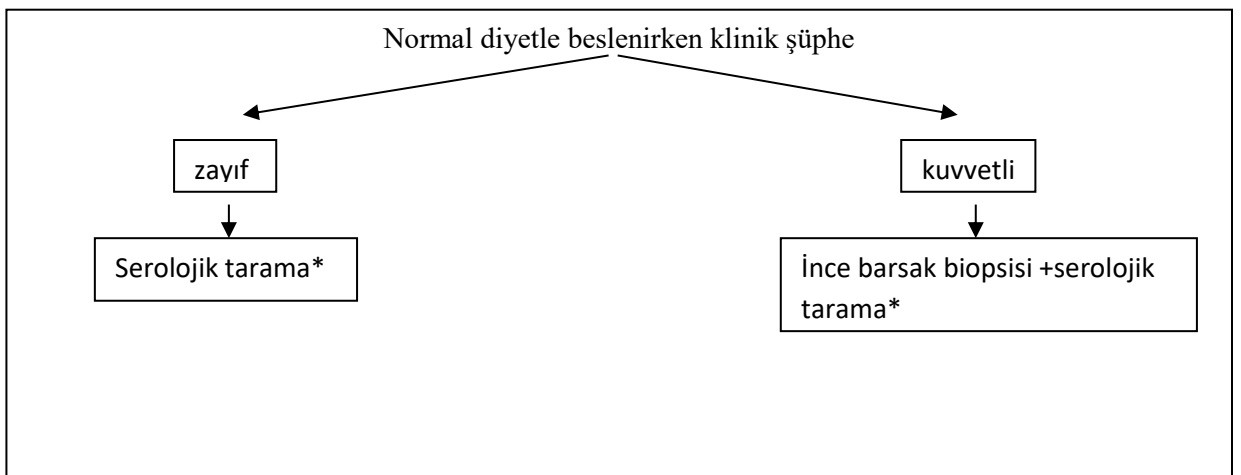
Osteoporozlu hastalarda çölyak hastalığı prevalansı anlamlı olarak artmadığından, kılavuzlar, osteoporozlu hastalarda çölyak hastalığı için tarama yapılmasını önermemektedir. Ancak bu sonuç, konsensüs konferansı sonrası yayınlanan ve osteoporozu olan 260 erkek ve kadın ile osteoporozu olmayan 575

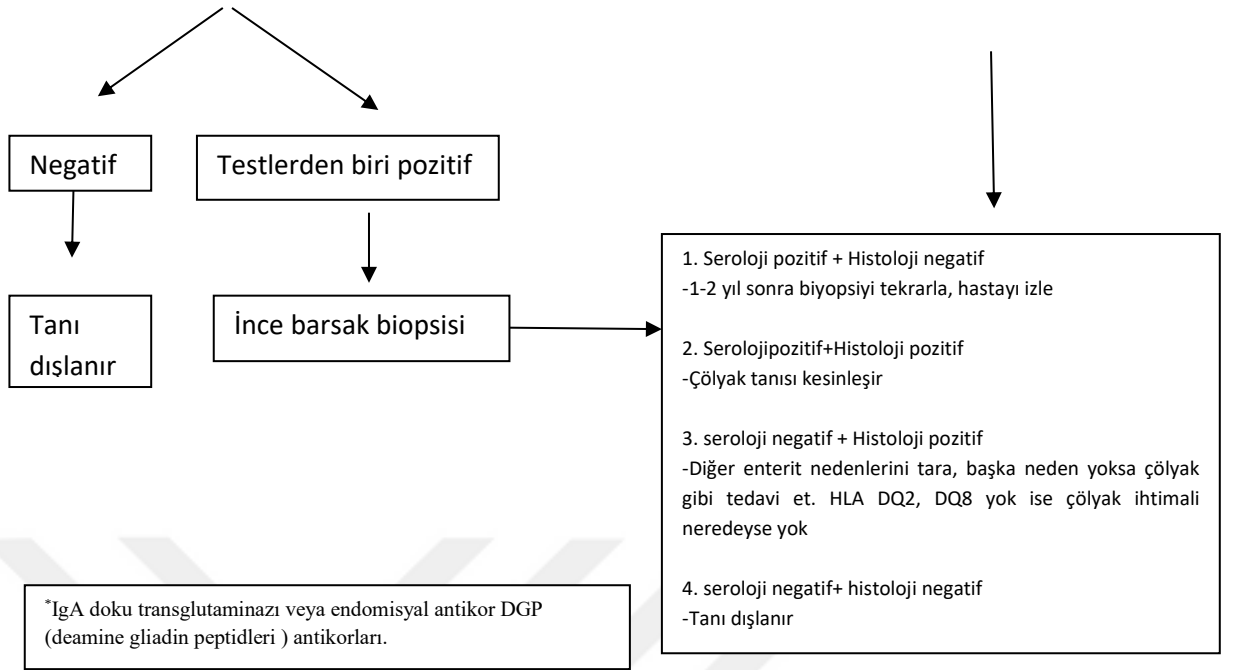
kontrolde çölyak hastalığının prevalansının karşılaştırıldığı bir çalışma ile desteklenmemiştir (42). Biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı prevalansı osteoporoz grubunda anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür (yüzde 3.4'e karşı yüzde 0.2). Çoğu hastada biyokimyasal olarak vitamin D eksikliği ile birlikte aşikar sekonder hiperparatiroidizm mevcut olduğu tespit edilmiştir. Dahası, biri hariç hepsinin, anemi, kilo kaybı veya gastrointestinal semptomlar dahil olmak üzere çölyak hastalığını düşündüren başka klinik özelliklerinin bulunduğu görülmüştür. Bu nedenle, bu çalışmada, daha fazla veri elde edilinceye kadar, osteoporozu olan hastaların çölyak hastalığı için taranması, bozukluğu düşündüren ek klinik veya laboratuvar özellikleri olan ve çölyak hastalığı için bilinen risk faktörleri olan kişilerle sınırlandırılmalıdır denmiştir (örneğin, pozitif aile öyküsü, otoimmün tiroid hastalığı veya tip 1 diyabetes mellitus) (42).

Taramada doku transglutaminaz (tTG) IgA bakılmalı, ancak IgA eksikliği varsa tTG IgG bakılmalıdır. Taramada antikor pozitifliği saptanan hastalara biyopsi yapılmalıdır. İlk testte negatif antikor saptananda ileride çölyak hastalığı gelişmeyeceğinin garantisi yoktur. Bu nedenle test tekrarlanmalıdır. Ancak bununun sıklığı hakkında görüş birliği sağlanamamıştır(43). Hastaların %95'inde HLA DQ2 ve daha az oranda HLA DQ8 ekspresyonu bulunmaktadır. Risk belirlenmesini isteyen çölyak hastalarının yakın akrabalarında, tarama amaçlı HLA doku grubu incelemesi yapılabilir. Öte yandan şüpheli histolojik ve serolojik tanısı olanlarda, HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatifliği tanıyı dışlamak için kullanılabilir (44).

2.1.6. TANI

Çölyak hastalığının tanısı, serolojik testler ve ince barsak biyopsisi ile konur. Tanıda ilk basamakta bakılması gereken serolojik testlerdir. Biyopsi materyalinde karakteristik histopatolojik bulguların tespiti ise tanıda altın standarttır (Şekil 2).





Şekil 2. Dünya Gastroenteroloji Organizasyonunun önerisine göre Çölyak Hastalığı tanısına yaklaşım (2013) (45)

2.1.6.1. Serolojik Testler

En duyarlı ve spesifik testler doku transglutaminaz (tTG) IgA ve anti-endomisyum IgA (EMA)'dır (46,47). Anti-gliadin antikorların, düşük sensitivite ve spesifite nedeni ile tanıda kullanılması önerilmemektedir. Ancak ikinci kuşak antigliadin antikorlarının tanı değeri %94 duyarlılık ve %97 özgüllük ile ilk kuşak testlere göre yüksektir (48,49). Çölyak hastalarının yaklaşık %2-3'ünde IgA eksikliğine bağlı olarak IgA temelli serolojik testler negatif bulunur (19). Dolayısı ile tarama programlarında serolojik testlerin yanı sıra IgA da istenmeli ve düşük bulunan olgularda IgG temelli testler kullanılmalıdır. Serolojik testler yapılacağı zaman, hasta en az 4 haftadır gluten içeren diyet alıyor olmalıdır. İki yaşından küçük çocuklarda serolojik testler doğru sonuç vermeyebilir (Tablo 4).

Test	Senstivite %	Spesifite %
Anti gliadin Ig G	75-85	75-90
Anti gliadin Ig A	80-90	85-90
Deamine anti gliadin antikorları	94	97
Doku transglutaminaz Ig A	90-98	95-97
Anti endomisyal antikor Ig A	85-98	95-97

Tablo 4. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği

2.1.6.2. Endoskopik Bulgular ve Histoloji

Çölyak hastalığının klinik özelliklerini gösteren ve/veya serolojik testleri pozitif olanlara tanının netleştirilmesi için endoskopik biyopsi yapılmalıdır. Endoskopide duodenumda sirküler foldların sayıca azalması, mukozada mozaik ve nodüler kadifemsi görünümün bulunması dikkati çeker. Bu endoskopik görünüm ÇH'na spesifik değildir. Tropikal sprue veya lenfoma gibi diğer hastalıklarda da görülebilir(50). Endoskopik tanıda; duodenum 2. segmentten alınan 2 biyopsi %90, 3 biyopsi %95, 4 biyopsi ise %100 tanı koydurur. American Gastroenterological Association Institute (AGA), tanı için ideal biyopsi sayısının 6 olduğunu belirtmiştir (51). Hastalık yamasal tutulum gösterdiğinden, çok biyopsi alındığında tanı duyarlılığı daha da artmaktadır. ÇH'da major histopatolojik bulgular villüslarda atrofi, kript hiperplazisi, villüs kript oranının azalması ve intraepitelyal lenfosit (İEL) sayısının artmasıdır. Çölyak hastalığındaki histolojik bulgular, Marsh-Oberhuber sınıflaması kullanılarak tanımlanabilir (52).

MarshSkoru	IEL / 100 enterosit – jejunum	IEL / 100 enterosit – duodenum	Kript Hiperplazisi	Villus yapısı
0	<40	<30	Normal	Normal
1	>40	>30	Normal	Normal
2	>40	>30	Artmış	Normal
3a	>40	>30	Artmış	*Hafif (Parsiyel) atrofi

3b	>40	>30	Artmış	**Belirgin (Subtotal) atrofi
3c	>40	>30	Artmış	***Tam (Total) atrofi

Tablo 5. Çölyak Hastalığında Modifiye Marsh Skorlaması (Oberhuber)

(*MMS 3a: Hafif atrofi: Villuslar küntleşmiş ve kısalmış)

(**MMS 3b: Belirgin atrofi: Villuslar belirgin olarak atrofik, ancak hala fark edilebilir)

(***MMS 3c: Komplet atrofi: Villuslar rudimenter ya da yok ve mukoza, kolonik mukozaya benzer)

Villus atrofi, hafif, parsiyel ya da yaygın olabilir. Ancak bu histolojik değişiklikler, ÇH'na spesifik değildir; infeksiyöz diyarelerde, otoimmün enteropatilerde, gıda allerjilerinde, HIV enteropatisinde de aynı görünüm bulunabilir (Tablo 6).

Tablo 6. Çölyak hastalığına benzer mukoza değişiklikleri yapan hastalıklar

Geçici gluten intoleransı
Geçici besine duyarlı enteropatiler
*inek sütü duyarlılığı enteropatisi
*soya ve diğer besin proteinlerine intolerans
Gastroenterit ve postenterit sendromları
Eozinofilik enteropati
Giardiazis
Otoimmün enteropati
Mikrovillus atrofi
Kazanılmış hipogammaglobulinemi (HIV)
Primer bağışıklık yetmezliği
Bakteriyel aşırı çoğalma
Protein enerji malnütrisiyonu

2.1.7. TEDAVİ

Glutensiz diyet, tedavide ilk yapılması gerektirir. Günde 50 mg gluten bile mukozal hasar ortaya çıkarır(53). Ömür boyu diyetten buğday, arpa ve çavdarın tamamen çıkarılması gerekir. Yulaf unu da, glutenle kontamine olması sebebi ile alınması yasaklanmalıdır. Ancak bazı yayınlarda, toksik prolamin miktarı çok daha az olan yulafın, hafif hastalığı olanlarda 50-60 g/gün dozunda alınabileceği, ciddi hastalığı olanlarda ise tamamen yasaklanması gerektiği belirtilmektedir(19,28,54). Pirinç, mısır, baklagiller, et, balık, yumurta, patates, soya fasülyesi, meyve ve sebzeler gluten içermez. Tanıdan sonra ilk 3 ay laktozsuz diyet önerilir. Birçok hastada tedavi ile ilk iki haftada semptomlardagerileme olur, nadiren 6 aya kadar uzayabilir. Histolojik iyileşme ise genelde 6-24 ay içinde olur (55). Demir, folik asit, vitamin D ve kalsiyum en sık rastlanan besinsel yetersizliklerdir ve yerine konmalıdır. Diğer vitamin ve eser element desteklerinin verilmesi gerekebilir. Hiposplenizm nedeni ile pnömokok aşısı yapılması önerilir. Diyet uyumu takibinde doku transglutaminaz (tTG) IgA antikor seviyesi bakılması önerilir. tTG yarı ömrü 6-8 hafta olduğundan glutensiz diyetle, tTG antikor seviyesi 3-12 ayda normal bazal seviyesine gelir. Antikor takibinin bazı özellik ve limitasyonları bulunmaktadır; 1- Antikor değeri glutensiz diyet öncesi yüksek olmalıdır, 2- Seri örnekler aynı laboratuvarında değerlendirilmelidir, 3- Minör gluten tüketimi tespitinde duyarlı değildir. Diyet tedavisine cevap, klinik olarak ve serolojik testlerle takip edilir. Klinik olarak iyileşen hastalarda, takipte biyopsi yapılma gerekliliği tartışmalıdır. Birçok yazar, diyete başladıktan 1 yıl sonra histolojik iyileşmeyi göstermek için biyopsi yapılmasını önermektedir. En az 6-12 ay süreyle glutensiz diyet alınmasına rağmen klinik, histolojik ve serolojik bulguların düzelmemesi tedaviye yanıtızsızlık olarak değerlendirilir. Tedaviye yanıtızsızlıkta aşağıdaki nedenler düşünülmelidir (29);

1. Glutensiz diyete uyumsuzluk
2. İnce barsak villus atrofi ile giden diğer hastalıklar

3. Eşlik eden diğer hastalıklar (Primer veya sekonder laktaz eksikliği, irritabl barsak sendromu, ince barsak bakteriyel aşırı gelişimi, pankreas yetersizliği, mikroskopik kolit)

4. Refrakter çölyak hastalığı (Tip1, Tip 2)

5. Ülseratif jejunit veya intestinal lenfoma.

Refrakter ÇH için tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır :

Majör kriterler

1. En az 6-12 ay glutensiz diyetle rağmen devam eden veya tekrarlayan semptomlar (diyare, kilo kaybı, karın ağrısı) ve intestinal hasar (en az parsiyel villöz atrofi),

2. Cevapsız ÇH'nın diğer sebeplerinin dışlanması, glutensiz diyetle yanıtı olmaması nedeniyle alternatif tedaviye ihtiyaç duyulması,

3. İntestinal veya sistemik lenfomanın ekarte edilmesi,

4. Glutensiz diyetle klinik yanıt öyküsü olan biyopsi onaylı ÇH tanısı olması, serolojik testlerin pozitif olması, HLA DQ2-DQ8 varlığı ve ÇH için aile öyküsü olması, özellikle primer cevapsızlığı olan hastalar için ÇH tanısında destekleyicidir.

5. Alt tiplerin (tip 1 veya tip 2) immünohistokimyasal yöntemler ile ortaya konması.

Minör kriterler

1. Anti endomisyum veya doku transglutaminaz antikorları (başlangıçta pozitif olmaları ÇH tanısını desteklerken, izlemde negatif olmaları glutensiz diyetle kompliyansı ve refrakterliği destekler),

2. Antienterosit antikorların negatif olması.

Refrakter celiac hastalığı, intraepitelyal lenfositlerin immunfenotiplemesine göre iki tipe ayrılır. Tip 1'de normal fenotipli lenfositler bulunur ve prognoz iyidir. Tip 2'de ise premalign intraepitelyal lenfositler bulunur, prognoz kötüdür, 5 yıllık survi %58 bulunmuştur. Tip 2'de enteropati ilişkili T lenfoma ve ince barsak adenokarsinom riski artmıştır (29).

Refrakter celiac hastalığında tedaviye yüksek doz kortikosteroid (40-60 mg prednisolon) ile başlanır. Klinik belirtiler kaybolduktan sonra doz hastayı remisyonda tutacak en düşük miktara kadar azaltılır. Yüksek doz kortikosteroid ihtiyacı olanlarda azatiopürin veya 6-merkaptopürin verilebilir. Bu ilaçlara cevapsız olgularda alemtuzumab (anti-CD52 antikoru), kladribin, infliksimab gibi diğer immunsupresif tedavilerle olumlu sonuçlar alınabilir(40). Otolog kemik iliği nakli uygulaması, her ne kadar çok invaziv bir tedavi olsa da, Tip 2 RÇH'nın tedavisi için umut verici bir yaklaşım olabilir(56).

Komplikasyonlar

Kortikosteroide cevap vermeyen refrakter sprue hastalarında, ülseratif jejunit ve intestinal lenfoma düşünülmelidir. Ülseratif jejunitde çok sayıda benign ülserler ve barsak obstrüksiyonu gelişebilir. Prognoz kötüdür ve hastaların 1/3'ü komplikasyonlar nedeni ile kaybedilir (29). İntestinal lenfomada; ateş, splenomegali, hepatomegali, asit, abdominal kitle, kanama, obstrüksiyon, perforasyon bulguları görülür. Prognoz çok kötüdür, 5 yıllık survi %10 bulunmuştur (29). Toplum tabanlı çalışmalarda, özellikle non-Hodgkin lenfoma ve gastrointestinal kanser (özofagus skuamoz hücreli kanser, ince barsak adenokarsinom, kolorektal kanser vs) riskinin çölyak hastalarında normal popülasyona göre arttığı, meme ve akciğer kanseri riskinin ise azaldığı gösterilmiştir (57).

2.2 Safra kesesi

2.2.1 safra kesesinin anatomisi

Safra kesesi, karaciğerin visceral yüzünde, sağ ve sol loblar arasındaki interlober fissürün kaudal ucunda yer alan ovoid şekilde bir organdır. Safra kesesi üç kısımdan oluşur:

1-Fundus

2-Gövde

3-Boyun

Safra kesesi fundusu önde ve aşağıda olup karaciğerin ön kenarına, kesenin boyun bölümü ise porta hepatis'e yöneliktir. Safra kesesinin eksenini önden arkaya, aşağıdan yukarıya ve biraz da soldan sağa yöneliktir. Kese karaciğer içine gömülü olabileceği gibi, mezentere bağlı olarak iliak fossaya kadar uzayabilir. Kesenin kolumna vertebralis'e göre yeri ve duruşu da farklılık gösterebilir. Bu farklılık herhangi bir patolojivariğini göstermez(58,59).

Safra kesesinin uzunluğu 7-10 cm, genişliği 3-4 cm'dir. Hacmi normalde 30-50 ml. kadardır. Fakat duvarları sağlam ve genişleme kabiliyeti çok olduğundan dolayı yırtılmadan 200-250 ml. kadar genişleyebilir(59,60).

Safra kesesinin alt yüzü karaciğerin viseral yüzünde bulunan safra kesesi fossasına bağ dokusu uzantıları ile tutunur. Kesenin üst yüzünde periton yoktur. Alt yüzü ise karaciğerin viseral yüzünü örten periton tarafından örtülmüştür (59).

Safra kesesi fundusu, karaciğerin ön kenarına kadar uzanır. Anterior abdominal duvar ile 9. kosta kartilaj hizasında temas halindedir. İnferior kesimde kolonun hepatik fleksurası ile komşudur.

Safra kesesi gövdesi arkaya, yukarıya ve içe doğru bir eğimle yer alır. Üst yüzü karaciğerin safra kesesi fossası ile, alt yüzü ise duodenum 1. ve 2. kısmı ve transvers kolonla komşuluk halindedir. Kesenin duodenum ve transvers kolon ile yakın ilişkisi bu organlara adhezyon ve fistül gelişimi potansiyelini açıklar.

Safra kesesi boynu, dar olan posterosuperior kısımdır. Porta hepatis'e doğru döner ve sistik kanal ile devam eder. Boyun ve gövde arasındaki kısma infundibulum veya Hartman poşu denir. Bu bölüm safra taşlarının en sık yerleştikleri yerdir. Safra kesesi boynundaki ve sistik kanalın duvarındaki spiral şeklinde müköz membran katlantılarına Heister valvleri adı verilir (58-60).

Kese duvarı tek katlı silindirik epitel ile döşelidir. Mukozada derin girintiler vardır. Bunun altında sirküler ve longitudinal kas lifleri içeren bağ dokusu vardır. Bu kas dokusu kesenin kasılmasını sağlar. En dıştaki seroza tabakası kesenin karaciğere temas eden üst yüzü hariç her tarafını örter (58).

2.2.2 Safra kesesinin dolaşımı ve innervasyonu

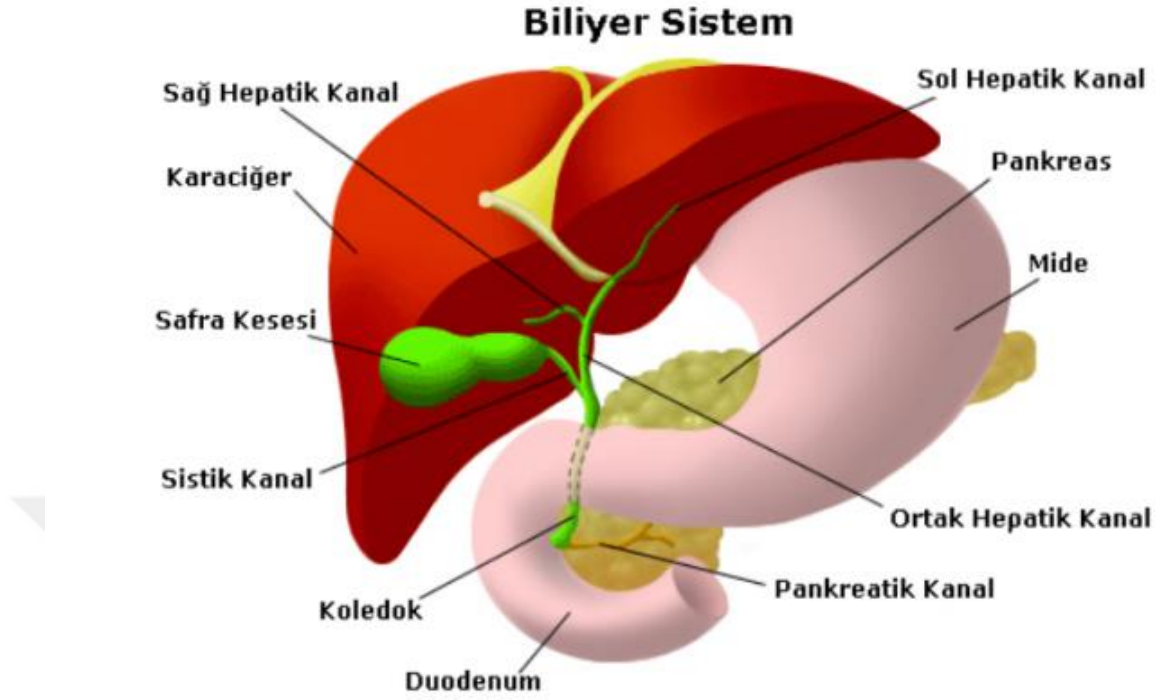
Safra kesesinin arterleri: Arteria hepatica propria'nın bir dalı olan sistik arterden gelir. Sistik arter safra kesesi boynu hizasındaki iki dala ayrılır. Ön dal kesenin alt yüzünde, arka dal ise kesenin karaciğere yapışık olan üst yüzünde dağılır. Bu arter terminal olup herhangi bir nedenden dolayı bağlanır ise kese nekroze olur.

Venöz drenaj: Sistik ven vasıtası ile sağlanır ve devamında portal vene dökülür. Submukoz ve subperitoneal tabakalarda çok sayıda lenfatik damar vardır. Bunlar, safra kesesi boynundaki sistik bezleri, ana safra kanalı boynundaki bezlere doğru drene eder. Burada pankreas başından gelen lenfatikler ile anastomoz yapar.

Safra kesesi sinirleri: Pleksus çöliakus'tan gelir.

2.2.3 Sistik kanal

Safra kesesinin boynundan başlar ve başladığı yerde bir kıvrım yaparak omentum minusun ligamentum hepatoduodenaale parçasının iki yaprağı arasında sola ve aşağıya uzanarak duktus hepaticus communis (ana hepatic kanal) ile birleşir. Sistik kanal, ligamentum hepatoduodenale içerisinde ilerlerken A.Hepatica propria'nın sağında, V.porta'nın da önünde bulunur. Duktus sistikusun duktus hepaticus communis ile birleşme yeri aşağı veya yukarıda olabildiğinden uzunluğu 3-5 cm. olabilir. Çapı 3-4 mm.dir. Duktus sistikusun içinde mukoza plikaları (Heister plikaları) bulunur ve kanalın duvar yapısı safra kesesininkine benzer (58,61) (Şekil 3).



Şekil 3: Safra kesesi ve anatomik komşulukları

2.2.4 Safra yolları

İntrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki bölüme ayrılır.

İntrahepatik safra yolları, cidarsız safra kapillerlerinden başlar. Bu kapillerler, içine hücre membranı tarafından safra sıvısı salgılanan karaciğer hücrelerinin arasında bulunur. Kapillerler periferde kübik epitel ile döşeli borucuklar haline gelirler. Bunlar birleşerek terminal safra yollarını oluştururlar. Karaciğer içerisinde ilerleyen bu safra yolları birbirleri ile birleşirler, sonunda kanalların sayısı gittikçe azalır ve çapları büyür.

Karaciğerin sağ ve sol loblarından, sağ ve sol hepatik kanallar meydana gelmiş olur ve bunlar porta hepatis'te ana hepatik kanalı oluşturmak üzere birleşirler. Buna safra kesesinden gelen sistik kanalın katılması ile koledok meydana gelir (58,62,63) (Şekil 4).

Ekstrahepatik safra yollarının başlangıç bölümünü, ana hepatik kanal oluşturur. Ana hepatik kanal omentum minusun ligamentum hepatoduodenale parçasının sağ kenarında, arteria hepaticanın ve vena portanın sağında ve her iki damarın ventralinde bulunur. Uzunluğu 2-4 cm, çapı 4 mm kadardır. Omentum minus içinde dar bir açı yaparak duktus sistikus ile birleşir ve koledoku oluşturur. Bu birleşme bazen çok yukarıda, bazen çok aşağıda olabilir. Çok nadir de olsa ana hepatik kanal ve duktus sistikus hiç birleşmezler ve ayrı ayrı duodenuma açılırlar (60,62).

Koledok, omentum minus katları arasında, portal ven önünde ve hepatik arter sağında ilerler. Duodenum 1. kısmı arkasından, pankreasın baş kısmının posteriorundaki oluğun içinden geçer ve duodenumun 2. kısmına açılır. Kanal, duodenum posteromedial duvarında oblik seyreder ve bu bölümün orta kısmında sıklıkla ana pankreas kanalı ile birleşir. Böylece “ampulla vateri” oluşur. Ampulla mukoza membranını içeri doğru iterek, bir tümsek yapar ve buna “duodenal papilla” denir. Bireylerin yaklaşık % 30’ unda safra ve pankreas kanalları duodenuma ayrı ayrı açılırlar. Koledok uzunluğu 6-8 cm, çapı 4-5 mm.dir (58,59).

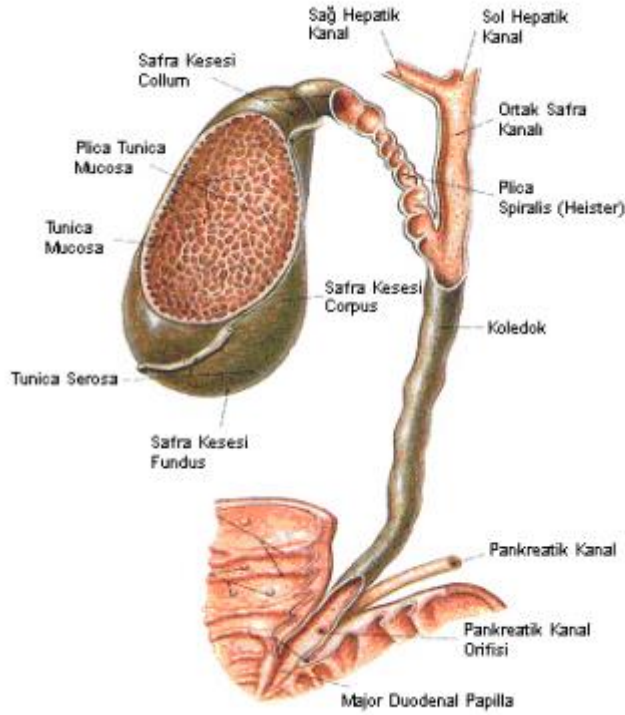
Koledokun komşuluk bakımından yukarıdan aşağıya dört parçası vardır:

1-Supraduodenal bölüm: lig.hepatoduodenale parçası içindedir.

2-Retroduodenal bölüm: Duodenum birinci kısmı arkasında bulunan bu parçanın posteriorunda V.cava inferior bulunur. Uzunluğu 1.5-2 cm dir.

3-Retropankreatik bölüm: Pankreas baş kısmının arkasında bulunan bu parçanın posteriorunda V. cava inferior ve sağ böbrek damarları, solunda V. porta bulunur. Uzunluğu 2.5-3.5 cm.dir.

4-Intramural bölüm: Duodenum 2. kısmı duvarı içinde bulunan bu parça papilla duodeni major’a ya duktus pankreatikus ile birleşerek ya da birleşmeden ayrı olarak açılır. Bu parçanın uzunluğu 1-1.5 cm.dir. Bu son parçanın papilla duodeni içindeki bölümü genişlemiştir ve ampulla vateri adını alır. Bu ampullanın çevresinde “Oddi sfinkteri” adı verilen düz kas lifleri vardır. Bu kas lifleri vasıtası ile koledok kapatılarak safranın, safra kesesinde birikerek depo edilmesi ve gerekince duodenuma akıtılması sağlanmış olur (58–61,63).



Şekil 4 . Safra kesesi ve safra yolları anatomisi

2.2.5 safra kesesinin embriyolojisi

Karaciğer ve safra yolları fetal hayatın 4. haftasında, vitellus kesesinin tam baş kısmında, primer ön barsağın ventral duvarından tomurcuk şeklinde keselenme başlar. İki hücre tomurcuğu karaciğerin sağ ve sol loblarını oluştururken ilk ana tomurcuk uzar. Bir yandan ana safra kanalını yaparken diğer tarafında hepatik kanalı oluşturur. Safra kesesi ilk tomurcuktan ikinci bir tomurcuklanma şeklinde oluşur. Safra kanalı, intrauterin hayatın erken devresinde açık iken bir süre sonra epitel proliferasyonu sonucu lümeneye doğru kalınlaşmaya başlar ve içi dolarak solid yapı haline gelir. Daha sonra bu solid yapı safra kesesi tomurcuğunun ortasından boşalmalar başlar. Böylece 10 tüm safra yolları rekanalize olur ve organlar morfolojik şeklini almaya başlar. Rekanalizasyonun gerçekleşmemesi sonucu safra kesesi gelişmez veya atrezik kalır.

5. haftada safra kesesi, sistik kanal ve hepatik kanal anatomik şeklini alır. 3. ayda da fetal karaciğer safra salgılamaya başlar.

Konjenital anomalilerin büyük kısmı, ön barsaktan oluşan orijinal tomurcuklanmadaki değişiklikler ile içi dolu olan safra kesesi ve safra divertikülünün vakualizasyonundaki yetersizlikle ilgilidir.

Bu konjenital hatalar genellikle önemli değildir ve semptom oluşturmazlar. Bazen safra stazına, iltihaba ve safra taşlarına neden olabilirler. Ancak radyoloğun kolesistogramı yorumlaması açısından ve safra kanalları cerrahisi yönünden önem taşırlar (58,59).

2.2.6 Safra kesesinin fizyolojisi

Karaciğer tarafından sürekli olarak salgılanan safra, normalde safra kesesinde depo edilerek gerektiğinde duodenuma akar (58,61). Safra yolları ve safra kesesinin en önemli fizyolojik rolü; safrayı yoğunlaştırmak, sessiz ve etkili bir şekilde ve iyi zamanlanmış olarak belirli miktarlarda barsağa iletmektir (64). Günlük toplam safra sekresyonu yaklaşık 500-1500 ml arasındadır. Bu miktar hepatositlerden salgılananlar ile safra kanalı hücrelerinden salgılananların toplamıdır. Safra hacmini ayarlayan esas etken safra kanalcıkları içine safra tuzlarının aktif olarak salgılanmasıdır. Sodyum ve su, izoosmolalite ve elektriksel nötralite için pasif olarak salgılanır. Lesitin ve kolesterol de safra tuzu değişimlerini izleyecek şekilde çıkarılır. Bilirubin hepatosit tarafından aktif olarak salgılanır. Safra yollarının epiteli, safra kanalcıklarında oluşturulan bu sıvının bikarbonatını zenginleştirir (65). Safra kesesi hacmi 30-60 ml kadardır. Bununla beraber 12 saatlik safra salgısı kesede depo edilebilir (58,61). Açlıkta, Oddi sfinkterinin tonik kasılması sonucu karaciğer safrasının yaklaşık olarak yarısı, depolanmak ve yoğunlaştırılmak üzere safra kesesine aktarılır (64). Yemekler arası dönemde safra kesesinde biriken safra genellikle yaklaşık 5 kat yoğunlaştırılır. Ancak maksimum 12- 18 kat kadar yoğunlaştırılabilmesi de mümkündür (58,61). Sodyum, bikarbonat ve klor aktif transport ile lümeni terkeder; safra bileşimi değişir (65).

Safradaki en bol madde olan safra tuzları, hepatositlerce kolesterol ön maddesinden yapılan steroid molekülleridir (58,61,65). Ön madde olan kolesterol ya vücutta sentez edilir veya yiyecekler ile dışarıdan alınır (58,61).

Safra tuzlarının intestinal kanalda iki önemli görevi söz konusudur. İlk olarak besinlerdeki yağ partikülleri üzerine deterjan etkileri mevcuttur. Partiküllerin yüzey gerilimini azaltarak, küçük yağ damlacıklarına parçalanmalarına neden olurlar (58,61,64).

İkinci olarak safra tuzları; yağ asitleri, monogliserol, kolesterol ve diğer lipidlerin intestinal kanalda emilimine yardım ederler. Safra tuzları bu işlevini lipidler ile küçük kompleksler yaparak gerçekleştirirler. Miçel adını alan bu kompleksler safra tuzlarının elektriksel yükleri nedeni ile erir durumda kalırlar. Lipidler bu yapı içinde mukozadan emilirler. İntestinal kanalda safra bulunmadığı zaman lipidlerin %40'ı feçesle kaybedilir ve yağda eriyen A,D,E,K vitaminleri absorbe edilemez. K vitamininin vücutta deposu olmadığından ve karaciğerde bazı koagülasyon faktörlerinin sentezinde rol aldığından dolayı pıhtılaşma bozuklukları ortaya çıkabilir (58,61).

Kolat ve kenodeoksikolat primer safra tuzlarıdır. Barsak bakterileri bunları değiştirerek sekonder safra tuzları olan dezoksikolat ve litokolat'a dönüştürür. Primer safra tuzları geri emilirken litokolat ise dışkı ile atılır. Safra %40 kolat, %40 kenodeoksikolat, %20 dezoksikolattan oluşur.

Safra asidlerinin büyük bir kısmı, ince barsak mukozasından, özellikle terminal ileumdan, etkili bir şekilde geri emilir ve safraya verilmek üzere karaciğere gelir ki, bu olaya entero-hepatik dolaşım adı verilir (64) (Şekil 5).

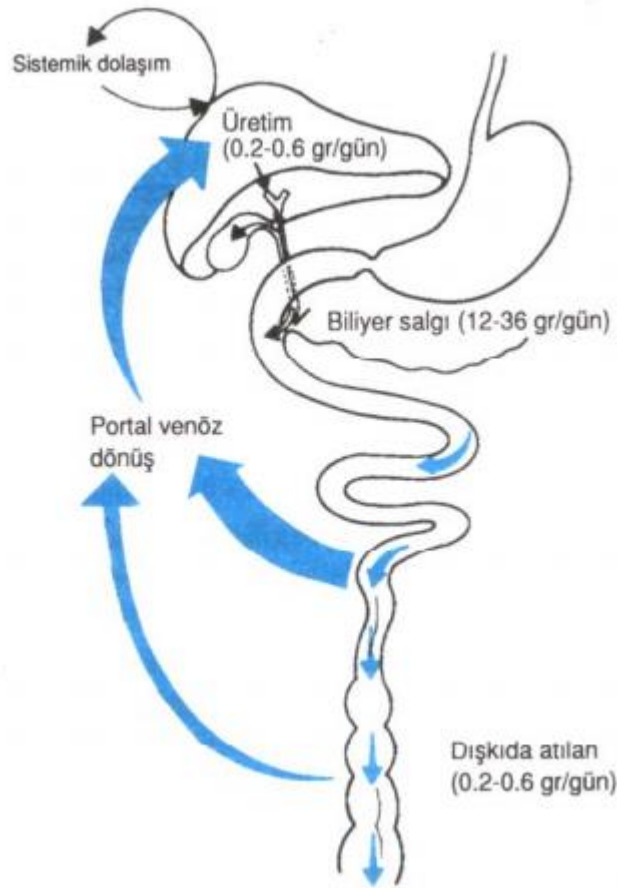
Safra tuzları, lesitin ve kolesterol safradaki erimemiş maddelerin %90'ıdır. Geri kalanı, bilirubin, yağ asitleri ve inorganik tuzlardır.

Safraya günde 250-300 mg. bilirubin verilir. Eritrositlerin yıkımından kaynaklanan indirekt bilirubin, hepatosit tarafından direkt bilirubine çevrilerek safraya verilir. Direkt bilirubin barsakta ürobilinojene döner. Ürobilinojenin çok az bir kısmı entero-hepatik dolaşıma girer (65).

Safra kesesinde depolanan safra şu mekanizma ile salınır:

Bazı besinlerin, özellikle de yağlı yiyeceklerin alımından sonra duodenum üst kesim duvarlarından kolesistokinin salgılanır(58,59,61). Kolesistokinin, safra

kesesinin kasılması ve sfinkterin gevşemesi için en önemli fizyolojik uyarandır (64). Kolesistokinin emildikten sonra safra kesesine giderek, kesede spesifik kontraksiyonları uyarır. Bu kasılmaların yarattığı basınçla birlikte safra fişkirır tarzda duodenuma itilir. Safra kesesinin tümüyle boşalması 15 dakika içinde görülür ve bu esnada Oddi sfinkteri de gevşemiştir. Ayrıca gastrik sekresyona eşlik eden vagal stimülasyon ya da çeşitli intestinal refleksler de safra kesesinde zayıf kontraksiyonlar yaratarak akışa yardımcı olmaktadır (58,59,61,64).



Şekil 5. Normal safra fizyolojisi

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çölyak grubuna çölyak hastalığı tanısı konulan, onam formu alınan, safra kesesi ameliyatı hikayesi olmayan, ultrasonografi yapılmasını zorlaştıran mental veya fiziksel engeli olmayan hastalar alındı. Kontrol grubu olarak daha önceden bilinen herhangi bir hastalığı olmayan ve safra kesesi ameliyatı hikayesi olmayan gönüllü bireyler alındı.

3.2. Çalışma Planı

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji polikliniğinde Celiac tanısı konulan hastalar alındı. Hastanemiz probel sisteminden (01.01.2005 tarihinden 01.07.2021 tarihine kadar olan) hastaların demografik özellikleri, rutin tam kan ve biyokimya sonuçları, celiac tanısında kullanılan serolojik belirteçler (anti-gliadin IgA, anti-endomisyum IgA, veanti-dokutransglutaminaz IgA), endoskopik bulguları ve alınan duodenal biyopsinin histopatolojik sonuçları kaydedildi. Serolojik ve histopatolojik bulgulara göre celiac hastalığı tanısı konulan hastalar prospektif olarak incelendi.

Çölyak hastalığı tanısı olan hastalar telefonla çağrılarak tekrar incelemeye alındı. Hastaların glutensiz diyetle uyumu sorgulandı. Diyet uyumuna göre 3 gruba ayrıldı. Hastaların verdiği anemnezlere dayanılarak diyetini eksiksiz uygulayanlar yüksek, diyeti ara sıra aksatanlar orta ve diyetle uymayanlar düşük diyet uyumu olarak ayrıldı. Hastaların rutin muayeneleri yapıldıktan sonra tam kan, biyokimya tetkikleri ile beraber serum anti doku transglutaminaz IgA antikor düzeylerine bakıldı.

Hem hasta ve hem de kontrol grubundaki tüm bireylere en az 8 saatlik açlık sonrası Gastroenteroloji kliniğinde bulunan ultrasonografi cihazı ile abdomen ultrasonografisi yapıldı. Ultrasonografi sırasında safra kesesi, koledok, intrahepatik safra yolları ve karaciğer parankimi incelendi.

İlk (açlık sırasındaki) inceleme yapıldıktan sonra hastalara süt içirildi ve süttten sonraki 1. Saatte (tokluk) tekrar kesenin uzun ve kısa çapı ölçüldü. Safra kesesi ejeksiyon fraksiyonunun hesaplanması için kesenin açlık ve tokluk uzun ve kısa çapları kaydedildi.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) şu formülle hesaplandı:

Açlık safra kesesi uzun çapı:a ; açlık safra kesesi kısa çapı:b

Tokluk safra kesesi uzun çapı:c ; tokluk safra kesesi kısa çapı:d olmak üzere,

EF(%): $[(a.b^2 - c.d^2)/(a.b^2)] \times 100$ formülüyle hesaplandı.

3.3. Etik Kurul Formu

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 25.02.2021 tarihli 172 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 26 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemlerle incelendi. Kategorik olmayan ve normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ile gösterildi. Normal dağılım göstermeyen ve alt-üst sınırı geniş aralıkta olan veriler ortanca ve (alt sınır-üst sınır) olarak gösterildi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki dağılımının normal olup olmamasına bağlı olarak Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen verilerde mann whitney u testi kullanıldı. Bu testlerde p (olasılık) değerinin 0.05' ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 7'de çöliak grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri gösterilmiştir. Çölyak grubunda 32(%64) kadın ve 18(%36)erkek toplam 50 hasta vardı. Kontrol grubunda 16(%32) kadın ve 34(%68) erkek toplam 50 vaka vardı.

Çölyak hastalarında yaş ortalaması $33,4 \pm 12,3$ yıl iken, kontrol grubunda ise $29,4 \pm 7,5$ yıl olarak saptandı. İki grubun yaş ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Çölyak hastalarının median ağırlığı 58(40-90) kg ve kontrol grubunun median ağırlığı 74 (47-102) kg olup, çöliak hastaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha zayıftı(p<0,01).

Çölyak hastalarının boylarının normal populasyona göre daha kısa olduğu tespit edildi. Çölyak hastalarının median boy uzunluğu 163,5 (152-186) cm ve kontrol grubunun median boy uzunluğu 174 (150-192) cm olup, çöliak hastaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısaydı (p<0,01).

Çölyak hastalarının median BMI'i 22 (15,7-33,8) kg/m² ve kontrol grubunun median BMI'i 24,3 (16,8-30,8) kg/m² olarak saptandı. Çölyak hastalarının BMI'i kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (P<0,01).

Çölyak hastalarının bel çevresi ortalama 80.2±9,7 cm ve kontrol grubunun bel çevresi ortalama 84,9±9,6cm olarak saptandı. Çöliak hastalarının bel çevresi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha inceydi (p<0,05).

Tablo 7. Çöliac ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

Parametre	Çölyak grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş (yıl) (mean ± SD)	33,4±12,3	29,4± 7,5	P>0,05
Kilo (Kg) Median (range)	58 (40-90)	74 (47-102)	P<0,01
Boy (cm) Median (range)	163,5 (152-186)	174 (150-192)	P<0,01
BMI(kg/m ²) Median (range)	22 (15,7-33,8)	24,3 (16,8-30,8)	P<0,01
Bel çevresi(cm) (mean ± SD)	80.2±9,7SD	84,9±9,6SD	P<0,05

Çölyak hastalarının komorbiditelerine bakıldığında sorgulandığında hastaların 3'ünde (%6) hipertansiyon, 2'sinde (%4) solunum yolu hastalığı mevcuttu.

Çölyak hastalarının semptomlarına bakıldığında 50 hastanın 13'ünde (%26) karın ağrısı, 4(%8) hastada ishal ve 1(%2) hastada bulantı-kusma şikayetleri olduğu öğrenildi.

Anti-doku transglutaminaz IgA median değerleri düşük diyet uyumunda olan hasta grubunda 200(200-200) IU/ml, orta diyet uyumunda 186(2-200) IU/ml ve yüksek diyet uyumunda 8,9(1,8-177) IU/ml olarak saptandı. Yapılan istatistiksel analizde diyet uyumu gösteren hastalarda antikor titresi düşük iken diyet uyumu düşük olan hastalarda antikor düzeylerinin yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,01$).

Tablo 8.Çöliak hastalarında diyet uyumuna göre serum anti-doku transglutaminaz IgA düzeyleri.

Diyet uyumu ve antikor düzeyi ilişkisi	Hasta sayısı	Median (range)IU/ml	P<0,01
Düşük diyet uyumu	4	200(200-200)	
Orta diyet uyumu	19	186(2-200)	
Yüksek diyet uyumu	27	8,9(1,8-177)	

Hastaların tanı sırasındaki biopsi sonuçlarına göre Marsh sınıflaması yapıldı.Marsh skoru yüksek olanlarda Transglutaminaz Ig A değeri yüksek çıkarken, skoru düşük olanlarda antikor düzeyi daha düşük tespit edildi. Yapılan istatistiksel analizde de Marsh skoru ile antikor titreleri arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 9. Hastaların Marsh skoru ile tanı anındaki Transglutaminaz Ig A değerlerinin karşılaştırılması

MARSH SKORU	N(%)	Transglutaminaz IG A (IU/mL) Mean±SD	P değeri
2	3(%4)	3,5±2,1	P<0,05
3A	10(%20)	11,9±15	
3B	21(%42)	95,2±85,8	
3C	16(%32)	109±95,4	

Laboratuvar sonuçları.

Laboratuvar sonuçları bakımından çöliak grubu ve kontrol grubu arasında ortalama hemoglobin, trombosit, glukoz, albümin, ALT, total bilirubin, HDL, LDL ve B12 düzeyleri bakımından anlamlı bir fark saptanmadı. Serum hemoglobin, hematokrit, GGT, trigliserit ve ferritin düzeyleri anlamlı olarak çöliak grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Serum AST ve ALP düzeyleri çöliak grubunda kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Tablo 10. Çöliak ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları.

Parametre	Çölyak grubu	Kontrol grubu	P değeri
WBC (10^3 U/L) (mean $\pm$ SD)	7,3 $\pm$ 1,6	7,6 $\pm$ 1,5	p>0,05
HB (g/dL) (mean $\pm$ SD)	13,1 $\pm$ 2,1	14,4 $\pm$ 1,6	P<0,01
HTC (%) (mean $\pm$ SD)	39,8 $\pm$ 5	42,7 $\pm$ 4,6	P<0,01
PLT (10^3 U/L) (mean $\pm$ SD)	290 $\pm$ 78,1	281 $\pm$ 69,5	p>0,05
Glukoz (mg/dL) (mean $\pm$ SD)	91,7 $\pm$ 8,6	91,2 $\pm$ 12,1	p>0,05
Albümin (g/dL) (mean $\pm$ SD)	4,2 $\pm$ 0,3	4,4 $\pm$ 0,2	p>0,05
ALT (U/L) (mean $\pm$ SD)	23,6 $\pm$ 13,1	19 $\pm$ 7,5	p>0,05
AST (U/L) (mean $\pm$ SD)	24,2 $\pm$ 7,8	20,7 $\pm$ 6,4	P<0,05
ALP (U/L) (mean $\pm$ SD)	81,9 $\pm$ 43	58 $\pm$ 23,8	P<0,05
GGT (U/L) (mean $\pm$ SD)	18,3 $\pm$ 15,9	20,7 $\pm$ 10,9	P<0,05
T.bil (mg/dL) (mean $\pm$ SD)	0,5 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,3	p>0,05
Trigliserid (mg/dL) (mean $\pm$ SD)	92,3 $\pm$ 37,2	134,9 $\pm$ 71,6	P<0,05
HDL(mg/dL) (mean $\pm$ SD)	50,8 $\pm$ 18,9	47 $\pm$ 9,1	p>0,05
LDL(mg/dL) (mean $\pm$ SD)	99 $\pm$ 30,5	102,5 $\pm$ 30,8	p>0,05
Ferritin (mg/ng)] (mean $\pm$ SD)	30,2 $\pm$ 31,2	53,9 $\pm$ 39,3	P<0,01
B12 (pg/ml) (mean $\pm$ SD)	399,5 $\pm$ 169,7	447,9 $\pm$ 198,2	p>0,05

Ultrasonografi bulguları.

Çölyak hastalarının hiçbirinde safra taşı saptanmadığı halde, kontrol grubundaki 2 (%4) hastada safra taşı saptandı. Gruplar arasındaki safra kesesi taşı sıklığı bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Çölyak hasta grubunda safra kesesinin medianaçlık uzun çapı 73(46-93) mm ölçülürken, kontrol grubunun median açlık uzun çapı 69(39-104) mm olarak ölçüldü. Çöliak grubunda median açlık kısa çapı 23,5(14-36)mm ölçülürken, kontrol grubunda median açlık kısa çapı 23,5(11-37)mm olarak ölçüldü. Çölyak hasta grubunda median tokluk uzun çapı 58(29-86)mm ölçülürken, kontrol grubunda median tokluk uzun çapı 55,5(36-94)mm olarak ölçüldü. Çölyak grubunda median tokluk kısa çapı 19(12-28)mm ölçülürken, kontrol grubunda median tokluk kısa çapı 19(12-26)mm olarak ölçüldü. Bakılan bu 4 parametre bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çölyak hastalarının safra kesesinin median ejeksiyon fraksiyonu %49,5(2-84) ve kontrol grubunun median ejeksiyonu %46,5(1-78) olarak ölçüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çölyak hastalarının median dalak uzun çapı 93(63-122) mm ve median dalak indeksi 20(10,5-32,9) mm² ölçülürken, kontrol grubunda median dalak uzun çapı 98,5(80-138) mm ve median dalak indeksi 23,2(12,6-37) mm² ölçüldü. Çölyak hastalarının median dalak uzun çapı ve dalak indeksi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$).

Çölyak hastalarının median splenik ven çapı 5(3-8) mm, kontrol grubunun median splenik ven çapı 4(3-9) mm olarak bulundu. Grupların splenik ven çapı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Çölyak hastalarının 33 (%66)'ünde hepatosteatoz ve 19 (%38)'unda pankreas steatozu tespit edilirken; kontrol grubunun 35 (%70)'inde hepatosteatoz ve 17 (%34)'inde pankreas steatozu tespit edildi. Hepatosteatoz ve pankreas steatozu bakımından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Çölyak ve kontrol grubunun safra kesesi fonksiyonları ve ultrasonografi bulguları.

USG Bulguları	Çölyak grubu	Kontrol grubu	P değeri
Safra kesesi açıklık uzun çap(mm) Median (range)	73(46-93)	69(39-104)	p>0,05
Safra kesesi açıklık kısa çapı (mm) Median (range)	23,5(14-36)	23,5(11-37)	p>0,05
Safra kesesi tokluk uzun çapı (mm) Median (range)	58(29-86)	55,5(36-94)	p>0,05
Safra kesesi tokluk kısa çapı (mm) Median (range)	19(12-28)	19(12-26)	p>0,05
Safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu(%)Median (range)	49,5(2-84)	46,5(1-78)	p>0,05
Dalak uzun çap(mm) Median (range)	93(63-122)	98,5(80-138)	P<0,001
Dalak indeksi(mm ²) Median (range)	20(10,5-32,9)	23,2(12,6-37)	P<0,001
Splenik ven çapı(mm) Median (range)	5(3-8)	4(3-9)	p>0,05
Hepatosteatoz (%)	33 (%66)	35 (%70)	p>0,05
Pankreas steatozu(%)	19 (%38)	17 (%34)	p>0,05

5. TARTIŞMA

Çölyak hastalığı, ince bağırsaktaki yapısal proteinlere karşı lokal ve sistemik oto antijenlerin üretimi, bunu takiben de ince bağırsağın hücre-aracılı hasarı ile karakterize immünolojik bir hastalıktır (66). İnce bağırsaktaki hasara bağlı olarak çölyak hastalığında, demir eksikliği anemisi, ishal veya kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar ve yorgunluk ve bitkinlikgibi şikayetler görülebilir(67). Gluten duyarlı enteropati otoimmün bir hastalık olup, kadınlarda daha sık görülür(68).

Kayar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çölyak hastalarının vücut kitle indeksi ve bel çevreleri ölçülmüş olup, ortalama vücut kitle indeksi 22.1 bulunmuş. Hastaların bel çevresi ölçümü ise ortalama 81 cm bulunmuş (69). Bizim çalışmamızda da ortalama vücut kitle indeksi 22 bulundu ve bel çevresi de ortalama 82 cm bulundu. Her iki parametrenin de yapılan bu çalışma ile uyumlu olduğu görüldü.

Geçmişte Çölyak hastalığı sadece çocuklarda tanı konan bir hastalık olarak görülse de, Gils ve arkadaşlarının yaptığı 26986 kişilik çalışmada Çölyak hastalarının çoğuna yetişkin yaşta tanı konulduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada kadın hasta sayısı erkek hasta sayının 2.4 katı olarak saptanmış (70). Uyanikoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çölyak sıklığını kadınlarda erkeklerin iki katı yüksek saptanmıştır (71).

Rubio Tapia ve arkadaşlarının yaptığı 385 kişilik çalışmada vakaların %71'i kadın ve %29'u erkek olarak saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca kadınların tanı yaşı erkeklerin tanı yaşından daha küçük olarak saptanmıştır (72).

Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın 32'si kadın (%64) ve 18'i erkek (% 36) olup, kadın/erkek oranı 1.77 olarak saptandı. Ayrıca çalışmamızdaki çölyak hastalarının yaş ortalamasının 33.4 olması çölyak hastalığının tanısının erişkin çağda sık saptandığını destekler niteliktedir.

Çölyak hastalığı en sık duodenumda emilim bozukluğuna sebep olmakta ve çok şiddetli seyreden vakalarda terminal ileumu da etkileyip burada da emilim bozukluğuna sebep olabilmektedir. Çölyak hastalığında bağırsağın etkilenen bu bölümlerinden dolayı demir, vitamin B12 ve folik asit eksikliği ortaya çıkabilir.

Anemi Çölyak hastalarında sık görülen bir bulgudur ve tanımlanan tek anormal bulgu olabilir (73). Demir eksikliği anemisi de Çölyak hastalarında sık rastlanan laboratuvar bulgusu olup, subklinik Çölyak hastalarının % 46'sında bildirilmiştir. Yetişkinlerde demir eksikliği anemisi çocuklardan daha sıktır (74).

Akın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalarda en sık rastlanılan ekstraintestinal bulgu anemi ve hastaların %77'sinde demir eksikliği, %36'sında B12

vitamini, %31'inde ise folik asit eksikliği, %13'ünde her üçünün eksikliği de bulunmuştur (75).

Halfdanarson ve Bonamico'nun çalışmalarında da Çölyak hastalarında değişik derecelerde anemi olduğu bildirilmiştir. Halfdanarson'nun çalışmasında tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi olgularının %4 ile %6'sında Çölyak olduğu bildirilmiştir (76,77). Başka bir çalışmada Kondolot ve arkadaşları Çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi oranını %44,5 olarak tespit etmişlerdir (78).

Yaptığımız çalışmada Çölyak hastalarının %46'sında demir eksikliği anemisi tespit ettik. Ayrıca çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Çölyak hastalarında hemoglobin, hematokrit ve ferritin değerleri arasında anlamlı fark tespit ettik.

İnce bağırsaktaki oluşturduğu hasarın yanı sıra, Çölyak hastalığı karaciğer gibi diğer organları da etkileyebilir. Artmış karaciğer enzim yükseklikleri, tedavi edilmemiş Çölyak hastalığında sık görülür ve tanı anında yetişkinlerin% 40'ında ve çocukların% 60'ında görülebilir (79). Tersine, kronik açıklanamayan yükselmiş karaciğer enzim yükseklikleri olan kişilerin% 9'unda Çölyak hastalığı veya Çölyak hastalığına bağlı klinik veya serolojik kanıt vardır (80).

Castillo ve arkadaşlarının yaptığı 463 kişilik bir çalışmada biyopsi ile tanısı doğrulanmış Çölyak tanısı olan erişkin hastaların tanı esnasında karaciğer fonksiyon testleri %40.6 sında artmıştı (81). Bardella ve arkadaşlarının yaptığı 140 kişilik çalışmada da karaciğer fonksiyon testleri yüksek olan hastaların Çölyak hastalığı prevalansı 18.6 olarak sonuçlanmıştır (80).

Yapmış olduğumuz çalışmamızda çölyak hastalarının %24'ünde ALT yüksekliği, %16'sında AST yüksekliği, %8'inde ALP yüksekliği ve %4'ünde GGT yüksekliği mevcuttu.

Çölyak hastalığında dislipidemi ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur. Tortora ve arkadaşlarının yaptığı 370 kişilik bir çalışmada çölyak hastalarının tanı anında ve glutensiz beslenme sonrası trigliserid, HDL, LDL ve total kolesterol değerleri karşılaştırılmıştır. Hastaların tanı anındaki ortalama trigliserid değeri

90.1($\pm$ 37.8) mg/dL iken glutensiz diyet sonrası bu değer 121($\pm$ 50,3) mg/dL bulunmuştur. Total kolesterol ortalama değerleri incelendiğinde tanı anında 163.7($\pm$ 35.2) mg/dl iken glutensiz diyetten sonra 179,4($\pm$ 29,3) mg/dL bulunmuştur. HDL değeri ortalamasına bakıldığında diyet öncesi 54.4mg/dl diyet sonrası 54.2 mg/dl bulunmuştur. LDL değeri ortalamasında ise diyet öncesi 117.2 mg/dl diyet sonrası 119.8 mg/dl bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda trigliserid, kolesterol ve HDL değerleri arasında anlamlı saptanırken LDL değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (82).

Bizim çalışmamızda ise çölyak hastaları ile kontrol grubunun trigliserid, HDL ve LDL değerleri karşılaştırıldı. Çölyak hastalarında serum trigliserit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanırken HDL ve LDL değerleri bakımından anlamlı fark saptanmadı.

Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı toplumda %25'lere varan oranda görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Hastalık kendini inflamasyonla beraber olmayan basit steatozdan, aktif inflamasyonla beraber olan non-alkolik steatohepatit (NASH), siroz ve hepatosellüler kanser şeklinde gösterebilir(83). Yapılan çalışmalarda hem Çölyak hastalığı olanlarda yağlı karaciğerin daha sık görüldüğünü ve hem de yağlı karaciğerlilerde Çölyak hastalığının daha sık görüldüğünü saptanmıştır(84,85). Bu konuda Reilly ve ark. yaptığı çalışmada çölyak hastalığı tanılılardaki hepatosteatoz artışı sadece ilk yıl değil, tanıdan sonraki 15 yıl boyunca da normal popülasyona göre yüksek seyretmiştir (84).

Bizim çalışmamızda ise 50 çölyak hastası ve 50 kontrol grubu hepatosteatoz açısından karşılaştırıldı. Çölyak tanılı hastaların 35'inde (%70) kontrol grubunun ise 33'ünde (%66) hepatosteatoz tespit edildi. Her iki grup arasında yapılan çalışmaların aksine istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamakla beraber çalışmanın daha çok katılımcı ile yapılması bu durumun aydınlatılmasında fayda sağlayacaktır.

Çölyak hastalığında her ne kadar hipomotilite sebebiyle safra taşı oluşmasında artış beklense de yapılan çalışmalarda çölyak hastalarında safra taşı yatkınlığı tespit edilmemiştir.

DiMagno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 350 kişilik bir grupta sadece 9 kişide safra taşı tespit edilmiştir (86). Agin ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 120 çölyak hastası ve 100 kontrol grubu incelenmiş olup çölyak hastalarının 6'sında(%5) kontrol grubunun ise 3'ünde(%3) safra kesesi taşı tespit edilmiştir (87).

Bizim çalışmamızda ise çölyak hastalarının hiçbirinde safra kesesi taşı tespit edilmezken kontrol grubunda ise 2 (%4) kişide safra kesesi taşı tespit edildi. Bu durum da çölyak hastalarında safra kesesi taşı sıklığının artmadığını destekler niteliktedir.

Çölyak antikorları glutensiz diyet takibinde kullanılan yöntemler arasındadır. Vahedi ve arkadaşlarının 95 kişilik grup üzerinde yaptığı çalışmada hastalar en az 1 yıl boyunca izlenmiş ve hastaların kontrol antikor seviyeleri ölçülmüş. Yapılan istatistiksel analizde diyetinde gluten miktarı fazla olanlarda anlamlı olarak transglutaminaz IgA seviyeleri de yüksek görülmüş(88).

Bizim çalışmamızda da glutensiz diyet uyum gösterenlerde transglutaminaz Ig A seviyeleri uyum göstermeyenlere göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu da Çölyak hastalığında diyet uyum takibinde transglutaminaz Ig A düzeyinin istenmesinin önemli bir kanıtı olduğunu göstermektedir.

Fonksiyonel hiposplenizm çeşitli hematolojik ve immünolojik hastalıkların neden olduğu ve dalak fonksiyonunun bozulması ile karakterize edinsel bir hastalıktır. Fonksiyonel hiposplenizm ile ilişkili en yaygın durumlar orak hücreli anemi, alkolik karaciğer hastalığı, çölyak hastalığı, kemik iliği nakli ve inflamatuvar bağırsak hastalığıdır.

Çölyak hastalığında gelişen hiposplenizm, dalağın retiküloendotelyal atrofisine yol açan, mukozanın enflamasyonu yoluyla aşırı lenfosit kaybından kaynaklandığı düşünülmektedir. Dolaşımdaki immün kompleks birikimiyle meydana gelen retiküloendotelyal blokaj da hiposplenizmin ana mekanizmalardan biri olarak kabul edilir. Bu durum otoimmün bozukluklara eşlik eden hiposplenizm varlığında da görülür.

Çölyak hastalığı ile hiposplenizm arasındaki ilişkiyi ilk kez 1920 de Shilling tespit etmiştir (89). Çölyak hastalığında hiposplenizm insidansı %16-77 arasında değişir (90,91).

Dalak boyutunun küçülmesi hiposplenizmin dolaylı bir belirtisidir. Çalışmamızda Çölyak hastalarının dalak uzun çapı ve dalak indeksi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak hiposplenizm ultrasonografik bulgularının Çölyak hastalarında anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı.

Hem çocuklarda hem de erişkin çölyak hastalarında özefagus, mide, ince bağırsak ve safra kesesi motor fonksiyon bozuklukları yaygındır. Bununla birlikte glutensiz diyetin motilite bozuklukları üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Çölyak hastalarının azalmış safra kesesi hipomotilitesi azalmış kolesistokinin salınımına bağlanmıştır (92).

Benini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çölyak hastaları ve kontrol grubunun açlık safra kesesi volümleri ölçülmüş ve bunun sonucunda Çölyak hastalarında açlık safra kesesi volümü anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bununla beraber hastaların kolesistokinin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük olup anlamlı fark tespit edilmiştir (93).

Maton ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise 6 kişilik gönüllü sağlıklı birey, glutensiz beslenen 6 Çölyak hastası ve diyet uyumu olmayan 6 çölyak hastası safra kesesi boşalması açısından karşılaştırılmıştır. Hastalara 8 saat açlık sonrası sabah yağlı yemek verilmiş olup hastaların safra kesesi boşalması HIDA sintigrafisi ile ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda kontrol grubu ile diyet uyumu gösteren çölyak hastaları arasında safra kesesinin boşalması arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. Diyet uyumu göstermeyen Çölyak hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmış olup safra kesesinin boşalması uzamıştır (94).

Fraquelli ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 10 çölyak hastası ve 10 kontrol grubu karşılaştırılmış olup grupların açlık safra kesesi volümleri ile yağlı yemek sonrası safra kesesinin ejeksiyon fraksiyonu ölçülmüş. Çalışmanın sonucunda

çölyak hastalarının açlık safra kesesi volümü daha yüksek bulunurken yağlı yemek sonrası ejeksiyon fraksiyonu karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamış (95).

Bizim çalışmamızda ise açlık safra kesesi volümü ve süt içiminden 60 dakika sonraki safra kesesi ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü. Açlık safra kesesi volümü kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Her iki grup arasında açlık ve ejeksiyon fraksiyonu açısından fark saptanmaması hastalarımızdan sadece 4 kişinin(%8) diyet uyumu göstermemesi ve geri kalan hastaların glutensiz beslenmesine bağlı olduğu düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan çalışmada diyet tedavisi altında olan Çölyak hastalarında safra taşı insidansının artmadığı, safra kesesi fonksiyonlarında belirgin bozulma olmadığı, karaciğer ve pankreasda steatoz görülme sıklığında belirgin artış olmadığı saptandı.

Glutensiz diyet kabul edilen tek tedavi rejimidir. Nitekim çalışmamızda diyet uyumu yüksek ve orta olan hastalarda hem klinik semptomlar açısından, hem de antikor titreleri açısından anlamlı fark saptandı. Bu nedenle glutensiz diyet uyum açısından hasta bilgilendirilmeli diyetisyen eşliğinde hasta motive edilerek tedaviye uyum sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yönel, O. (2014). Özdil S. Çölyak hastalığı, Güncel Gastroenteroloji 2014, 18/1, 93, 100.
2. Biagi, F., Klersy, C., Balduzzi, D., & Corazza, G. R. (2010). Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population?. *Annals of medicine*, 42(8), 557-561.
3. Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al, Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1512-7.
4. Booth CC. History of celiac disease. *BMJ* 1989;298:527.
5. Dicke WK. Simple dietary treatment for the syndrome of GheeHerter. *Ned Tijdschr Geneesk* 1941;85:1715.
6. Dicke WK, Weijers HA, Van De Kamer JH. Coeliac disease. II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42(1):34-42.
7. Van De Kamer JH, Weijers HA, Dicke WK. Coeliac disease. IV. An investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action on patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 1953;42(3):223-31.
8. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J* 1954;2:1318-21.
9. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
10. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine* 1997;3:797-801.
11. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713-7.
12. Alarida K, Harown J, Ahmida A, et al. Coeliac disease in Libyan children: a screening study based on the rapid determination of anti-transglutaminase antibodies. *Dig Liver Dis* 2011;43:688-91.
13. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004;49:1479-84.
14. Risch N. Assessing the role of HLA-linked and unlinked determinants of disease. *Am J Hum Genet.* 1987;40(1):1.

15. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50(5):624-8.
16. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. *Nature medicine*. 2000;6(3):337-42.
17. Arentz-Hansen H, Körner R, Molberg Ø, et al. The intestinal T cell response to α -gliadin in adult celiac disease is focused on a single deamidated glutamine targeted by tissue transglutaminase. *J Exp Med*. 2000;191(4):603-12.
18. Akar H, Sökücü S, Süoğlu Ö. Çölyak hastalığı olan türk çocuklarında genotip ile klinik bulguların ilişkisi. *UG, Antalya*. 2001:21.
19. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:1-19.
20. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-8.
21. Van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 1998;161:1585.
22. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003;362:30.
23. Cinova J, Palová-Jelínková L, Smythies LE, et al. Gliadin peptides activate blood monocytes from patients with celiac disease. *J Clin Immunol* 2007;27:201.
24. Esposito C, Paparo F, Caputo I, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from coeliac patients inhibit transglutaminase activity both in vitro and in situ. *Gut* 2002;51:177.
25. Forsberg G, Hernell O, Melgar S, et al. Paradoxical coexpression of proinflammatory and down-regulatory cytokines in intestinal T cells in childhood celiac disease. *Gastroenterology* 2002;123:667.
26. Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, et al. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med* 2008;205:143.
27. Lammers KM, Lu R, Brownley J, et al. Gliadin induces an increase in intestinal permeability and zonulin release by binding to the chemokine receptor CXCR3. *Gastroenterology* 2008;135:194.
28. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, et al (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: B.C. Decker 2004:932-43.

29. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. *Gastrointest Endosc* 2012;76:625-40.
30. Lähteenoja H, Toivanen A, Viander M, et al. Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet. *Eur J Oral Sci* 1998;106:899-906.
31. Nachman F, Vázquez H, González A, et al. Gastroesophageal reflux symptoms in patients with celiac disease and the effects of a gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:214-9.
32. Leslie C, Mews C, Charles A, Ravikumara M. Celiac disease and eosinophilic esophagitis: a true association. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:397-9.
33. Thompson JS, Lebwohl B, Reilly NR, et al. Increased incidence of eosinophilic esophagitis in children and adults with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:e6-e11.
34. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Risk of pancreatitis in 14.000 individuals with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1347-53.
35. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:107-12.
36. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:515-8.
37. Breen EG, Coghlan G, Connolly EC, et al. Increased association of ulcerative colitis and coeliac disease. *Ir J Med Sci* 1987;156:120-1.
38. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3237-46.
39. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Celiac Disease 2004. Available at: <http://consensus.nih.gov/> (Accessed on October 25, 2004).
40. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656.
41. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Celiac Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017;317:1252.
42. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, et al. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005;165:393.
43. Crowe SE. In the clinic. Celiac disease. *Ann Intern Med* 2011;154:ITC5-1-ITC5-15.
44. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. European Genetics Cluster on Celiac Disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469-77.

45. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al; World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:121-6.
46. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. *Arch Dis Child* 1991;66:941-7.
47. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998;115:1322-8.
48. Prince HE. Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:150-1.
49. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic gliadin-related peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1112-7.
50. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, et al. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51:717-20.
51. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1977-80.
52. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185.
53. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85:160-6.
54. Schmitz J. Lack of oats toxicity in coeliac disease. *BMJ* 1997;314:159-60.
55. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012;367:2419-26.
56. Al-toma A, Visser OJ, van Roessel HM, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood* 2007;109:2243-9.
57. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002;123:1428-35.
58. Friedman A, Dachman A. Radiology of the Liver, Biliary Tract and Pancreas, Mosby 1994; 335-403.
59. Putman CE. Textbook of Diagnostic Imaging, Philadelphia, W.B.Saunders 1994; 908-959.

60. Warmick R, Williams P.L. Gray's Anatomy, Philadelphia, W.B.Saunders 1976; 1256-1258.
61. Sherlock S. Karaciğer ve Safra Yolları Hastalıkları, H.Ü. Yayınları, 1994; 790-820.
62. Burrell M, Zeman R. The Biliary Tract: Imaging for the 1990s, AJR 1991; 223-233.
63. Rumack C. Diagnostic Ultrasound, Volume 1. Mosby, Second Edition 1998; 206-207.
64. Adreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH. Cecil Essentials of Medicine, Philadelphia, W.B.Saunders; 345-349.
65. Değerli Ü, Bozfakıoğlu. Cerrahi-2, Gastrointestinal, Üçüncü Baskı, Nobel, 1990; 322-350.
66. Farrell R. J, Kelly C. P. Celiac sprue and refractory sprue. In Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology / Diagnosis /Management. Vol II, 7th ed. M Feldman, LS Friedman, MH Sleisenger (eds). Philadelphia. Elsevier Science, 2002, pp 1818-1841.
67. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabo I., Mearin M., Phillips A., Shamir R., et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54: 136-160.
68. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G ve ark. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. J Autoimmun 2012; 38: J109- J119.
69. Kayar, Y., Sürmeli, N., Dertli, R., Bilgili, M. A., Ağın, M., & Yıldırım Doğan, N. Demographic, Histopathological and Clinical Features of Patients with Celiac Disease. Van Medical Journal, 26(3), 363-369.
70. Gils T.V., Rootsaert B. , Bouma G., Mulder C. J.J., Celiac disease review ,J Gastrointestin Liver Dis, December 2016 Vol. 25 No 4: 441-445.
71. Uyanıkoğlu A, Coşkun M, Binici D.N, Öztürk Y,Erzurum ve çevresinde erişkin hastalarda endoskopik çölyak hastalığı sıklığı , Akademik Gastroenteroloji Dergisi ,2013 ;12(1):13-16.
72. Rubio-Tapia A., Jansson-Knodell C. L., Rahim M. W., See J A., Murray J. A , Influencia del género en la presentación clínica y enfermedades asociadas en adultos con enfermedad celíaca, Gac Med Mex. 2016;152:38-46.
73. Croese, J., Harris, O., Bain, B. Coeliac disease. Haematological features, and delay in diagnosis. Med. J. Aust.1979, 2, 335-338.
74. Baydoun A, Maakaron J.E, Halawi H ve ark. Hematological manifestations of celiac disease. Scand. J. Gastroenterol. 2012, 47, 1401-1411.
75. Akın M, Songür Y, Aksakal G. Clinical and laboratory featuresand, extraintestinal manifestations of Celiac disease in adults. J Clin Anal Med 2012;3: 194-197.

76. Halfdanarson T.R, Litzow M.R, Murray J.A. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007, 109, 412–421.
77. Bonamico M, Pitzalis G, Culasso F ve ark. Çocuklarda çölyak hastalığında karaciğer hasarı. *Minerva Pediatr.* 1986; 38: 959-62.
78. Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. 52 Vaka ile türk çocuklarında Çölyak hastalığı. *Türkiye Çocuk Hast Dergisi* 2009; 3: 10-17.
79. Bardella M. T, Fraquelli M, Quatrini M ve ark. Yetişkin Çölyak hastalarında hipertransaminemi prevalansı ve glutensiz diyetin etkisi. *Hepatoloji.* 1995; 22: 833.
80. Bardella M. T, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E ve ark. Kronik açıklanamayan hipertransaminemiye gizli Çölyak hastalığı neden olabilir. *Hepatoloji.* 1999; 29: 654–657.
81. Castillo N.E, Vanga R.R, Theethira G.T ve ark. 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): 1216-1222.
82. Tortora R., Rispo A., Alisi A., Imperatore N., Crudele A., Ferretti F., Nobili V., Miele L., Gerbino N., Caporaso N., et al. PNPLA3 rs738409 Polymorphism Predicts Development and Severity of Hepatic Steatosis but Not Metabolic Syndrome in Celiac Disease. *Nutrients.* 2018;10:1239.
83. 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.
84. Reilly NR, Lebwohl B, Hultcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *J Hepatol* 2015;62(6):1405-11.
85. 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.
86. DiMagno, E. P., Go, V. L., & Summerskill, W. H. J. (1972). Impaired cholecystokinin-pancreozymin secretion, intraluminal dilution, and maldigestion of fat in sprue. *Gastroenterology*, 63(1), 25-32.
87. Agin, M., & Kayar, Y. (2021). Gallstone Frequency in Children With Celiac Disease. *Cureus*, 13(1).
88. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1079-87.
89. Schilling V. Über die diagnose einer milzatrophy durch den befund von kernkugeln als teilersche teilerscheidung pluriglanularer insuffizienz. *Klin Wochenschr* 1924;1960–2.

90. McCarthy CF, Fraser ID, Evans KT, Read AE. Lymphoreticular dysfunction in idiopathic steatorrhoea. *Gut* 1966; 140–8.
91. Marsh GW, Stewart JS. Splenic function in adult coeliac disease. *Br J Haematol* 1970;445–57.
92. Sjolund K, Alumets J, Berg NO, et al. Duodenal endocrine cells in adult coeliac disease. *Gut* 1979;20:547–52.
93. Benini F, Mora A, Turini D, et al: Slow gallbladder emptying reverts to normal but small intestinal transit of a physiological meal remains slow in celiac patients during glutenfree diet. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:e100–e180.
94. Maton, P. N., Selden, A. C., Fitzpatrick, M. L., & Chadwick, V. S. (1985). Defective gallbladder emptying and cholecystokinin release in celiac disease: reversal by gluten-free diet. *Gastroenterology*, 88(2), 391-396.
95. Fraquelli, M., Bardella, M. T., Peracchi, M., Cesana, B. M., Bianchi, P. A., & Conte, D. (1999). Gallbladder emptying and somatostatin and cholecystokinin plasma levels in celiac disease. *The American journal of gastroenterology*, 94(7), 1866-1870.