

# Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı): Klasik Bir Öykü ve Güncel Gelişmeler

Fulya G. DEMİRÇEKEN

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Kırıkkale



Çölyak hastalığı (ÇH, gluten enteropatisi) genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı **kalıcı intolerans** olarak gelişen proksimal ince barsak hastalığıdır. Glutene duyarlı enteropati (gluten sensitif enteropati; GSE), çölyak “sprue” (nontropical sprue) olarak da adlandırılır. Otoimmün mekanizmalar ile gelişir (1). Bir enteropati olarak bilinmesine rağmen son yıllarda ortaya konulan ve belirginleşen gastrointestinal sistem dışı bulguları ile her sistemin hastalığı haline gelmiştir.

**Çocukluk çağının en yaygın malabsorbsiyon nedeni olan bu hastalık, çocukları ve erişkinleri yaşam boyu etkilemekte ve her yaşta ortaya çıkabilmektedir.**

Çoğu hastada atıpkı ya da sessiz bir klinik seyir söz konusudur (1-5).

Hastalık ince barsak (İB) mukozasında intraepitelyal lenfosit (İEL) artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofi bulguları ile tanı alır (6). Ancak İB biyopsisi yapılmadan önce tanıda ilk basamak olan anti gliadin antikor (AGA), anti-doku transglutaminaz antikor (anti-dTG) ve/veya anti-endomisyum antikor (EMA) saptanması önemlidir. Tanı sonrasında sıkı glutensiz diyet ile bu antikor düzeylerinin düşmesi veya tamamen kaybolması beklenir ki bu, takip açısından önemlidir (1-4).

## EPİDEMİYOLOJİ

Önceleri nadir bir hastalık olarak kuzey-batı Avrupa'nın hastalığı olduğu düşünülen ÇH'nın yapılan çalışmalarla bugün bütün dünyada çok yaygın olduğu, farklı toplumlarda ortalama %0,3-1 civarında görüldüğü bilinmektedir (1-3). Hastalığın ortaya çıkması asıl olarak insanlık tarihi ile birlikte zamanımızdan yaklaşık 10.000 yıl önce, ıslah edilmiş tahıl ekimi ile tarımın ilk başladığı “doğurgan hilal\*”, yani Orta Doğu, Mezopotamya ve Anadolu topraklarında olmuştur. İlk kez Kapadokya'lı Aretaeus MÖ birinci yüzyılda yazdığı tıp kitaplarında ÇH'na benzer tablodan bahsetmiştir (3). Bilinen en eski ta-



rım toplumu yerleşkesi olan Konya Çatalhöyük'deki kalıntılarda bu hastalık ile ilişkili bulgulara rastlanmıştır. Ancak tam olarak ÇH öyküsünün nereden ve ne zaman başladığı, buğday ve diğer tahılların insanoğlunun diyetine girdikten sonra olup olmadığı açıklanamamaktadır. Bununla birlikte bu hastalık, insanoğlu avcılık ve toplayıcılıktan yerleşik tarım düzeyine geçtikten sonra tarihsel sürecini tamamlamakta ve özellikle diyetleri buğdaya dayanan unlu gıdalar ile değişen toplumlarda önceleri olmadığı düşünülürken şimdi yüksek sıklıklarda saptanmaktadır (7, 8). Hastalığın bugünkü bilinen şekli ile tanımlanması önce 1887-1888'de İngiliz patolog Samuel Gee, ardından ÇH ve gluten arasındaki ilişkinin bulunması Hollandalı bir çocuk doktoru olan Willem-Karel Dicke tarafından 2. Dünya savaşı sırasında olmuştur (1941-50). Ancak aradaki süreçte Herter, Heubner ve Adolf Baginsky gibi

başka hekimler de benzer hastalık tablosunu "infantil atrofi" vb isimlerle tanımlamışlardır (9, 10).

ÇH 1950'lerde özellikle Avrupa kökenli beyaz ırkta görülmekle birlikte, 1970'lerde oligosemptomatik formlarının farkına varılması, gliadin ve endomisyuma karşı IgA yapısındaki antikorların tanınmasını sağlayan serolojik testlerle daha fazla tanınmaya başlamıştır. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da dünyanın her yerinde benzer sıklıklarda görüldüğü (Avrupa ülkeleri, Rusya, Kuzey ve Güney Amerika, Akdeniz ülkeleri, Güney Afrika, Hindistan, İran, Sahra Afrika'sı, Avustralya ve Yeni Zelanda) dikkati çekmektedir (Tablo 1). Halen Pasifik Adaları, Japonya, güney doğu Asya ve doğu Çin hastalığın nadir görüldüğü bölgelerdir. Bu durumun da beslenme alışkanlıklarının bu bölgelerde henüz batı tipi diyetle değişmemiş olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir

**Tablo 1.** Türkiye ve dünyadaki ÇH görülme sıklığı

Ülke / Şehir	Çalışma grubu	Sayı	ÇH sıklığı	Yıl	Kaynak no
Türkiye	Çocuk (6-17 yaş okul çocuklarında)	20190	1/212	2010	11
Türkiye (Ankara)	Çocuk (2-18 yaş sağlıklı veya hastaneye başvuran çocuk hastalarda)	1000	1/100 (1/111 biyopsiyle)	2008	12
Türkiye (Erzurum)	Çocuk (6-17 yaş okul çocuklarında)	1263	1/115 (1/158 biyopsiyle)	2005	13
Türkiye (Kayseri)	Erişkin (hastaneye başvuran)	906	1/100	2005	14
Türkiye (Ankara)	Kan vericiler	2000	1,3/100	2004	15
Türkiye (Ankara)	Kan vericiler	5054	1/140	2003	16
Avrupa (Finlandiya, Almanya, İtalya, İngiltere)	Çocuk ve erişkin	29212	1/100	2010	17
Yunanistan	Erişkin	2230	1/558	2007	18
Tunus	Çocuk (6-12 yaş okul çocuklarında)	6286	1/157	2007	19
İran	Erişkin	2799	1/104	2006	20
Meksika	Kan vericiler	1009	1/37	2006	21
Tunus	Kan vericiler	2500	1/355	2006	22
USA	Erişkin (Afrika kökenliler)	700	1/77	2006	23
Portekiz	Çocuk	536	1/134	2006	24
Brezilya	Kan vericiler	3000	1/273	2006	25
Rusya	Kan vericiler	1740	1/42	2006	26
Finlandiya	Çocuk	3654	1/99	2003	27
İsviçre	Çocuk (11-18 yaş okul çocuklarında)	2000	1/132	2002	28
İngiltere	Erişkin	7550	1/100	2003	29
İspanya	Çocuk (okul çocuklarında)	3378	1/281	2002	30
Avustralya	Erişkin	3011	1/251	2001	31
Macaristan	Çocuk (3-6 yaş)	427	1/85	1999	32
Sahra (Batı Afrika)	Çocuk	989	1/20	1999	7
İrlanda	Erişkin	300	1/122	1997	33
İtalya	Çocuk	17201	1/210	1996	34

(35). Tarama çalışmaları ile ÇH sıklığı tüm dünyada giderek artan bir eğri çizmektedir. Avrupa kökenli toplumlarda 1/85-1/300 (ortalama 1/100) arasında bildirilirken ülkemizde yapılan bölgesel çalışmalarda çocuklarda %1 civarında, erişkinlerde ve sağlıklı kan vericilerinde %0,8-1,3 arasında saptanmıştır (12-16). En son gerçekleştirilen ÇH tarama projesinde ise sağlıklı görünen okul çocuklarında ÇH sıklığı %0,47 (1/212) olarak bulunmuştur (11). Bunun yanı sıra dünyada en fazla sıklık, daha önceki bilgilerin tersine, şaşırtıcı bir şekilde Batı Sahra Afrika'sında yapılan çalışmada %5,6 olarak bulunmuştur (7) (Tablo 1). Çalışmalar ÇH sıklığının yaşla birlikte arttığını desteklemektedir. Gerek adölesanlarda gerekse 65 yaş üstü erişkinlerde yeni tanı alma oranı artmıştır (36-40).

Hastalık kadınlarda erkeklerden daha sık görülür (3, 41). Ayrıca monozygot ikizlerde ve birinci derece akrabalar arasında da sıklığı on kat daha yüksektir (42-44). Otoimmün bir hastalık olduğu için tip I diyabet, tirodit, Sjögren hastalığı, Addison hastalığı, ayrıca osteoporoz, primer biliyer siroz, Down sendromu ve seçici immünglobulin A (IgA) eksikliği gibi hastalıklarla da sık birliktelik gösterir (45).

## PATOGENEZ

Hastalığın oluşmasında genetik faktörlerin önemli rolü olmakla birlikte çevresel faktörler de önemlidir. Diyete buğday, dolayısıyla içindeki gluten girmedığı sürece hastalık görülmez. Bu nedenle beslenmelerinde buğdayın önemli yer tuttuğu toplumlarda veya değişen beslenme alışkanlıkları nedeniyle daha önce bu hastalığa rastlanmayan etnik gruplarda da ÇH görülme sıklığı artmıştır. Bu tahıllar içinde sadece yulafın toksik etkisi tartışmalıdır, ancak halen tam güvenli kabul edilmemektedir. Pirinç ve mısır ise toksik prolamın içermeyen, tamamen güvenli olan ve bu hastaların tüketebileceği tahıllardır (6).

Glutene maruz kalma süresi ile otoimmün hastalık başlama ve gelişme süreci de doğru orantı gösterir (46). Anne sütünün uzun süre verilmesi, anne sütü verilirken ek gıdalara başlanması pek çok çalışmada yararlı bulunurken, viral enfeksiyonlar, sigara, gıda katkı maddeleri gibi çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında olumsuz yönde etkili oldukları düşünülmektedir (2, 3, 6). Bugün için önerilen anne sütünün ideal olarak uzun verilmesi ve 4-7. aylar arasında anne sütü alınırken gluten içeren tahıllı ek gıdalara başlanmasıdır (47-51). Geleneksel bebek beslenmemizde yer alan ve geçiş

dönemi beslenmesinde tahıl grubundan ilk olarak pirinçli gıdaların başlanması da bebeklerin glutenle erken karşılaşmasına karşı koruyucu bir önlem olarak değerlendirilebilir.

Glutenin sindirim sistemine alınmasıyla ince bağırsak mukozasında bulunan gliadin peptidleri ile "Human leucocyte antigen" (HLA) sınıf II moleküllerinin birleşmesi sonucunda klinik bulguların oluştuğu immünolojik olaylar zinciri başlamaktadır. Bu reaksiyonu en fazla gösteren doku grupları HLA-DQ2 ve DQ8'dir (1-3, 6, 52). Çölyak hastalığında glutenin içindeki gliadin veya çeşitli dokulara karşı IgA'nın ön planda olduğu güçlü humoral ve sitotoksik hücrel immün yanıt gelişir. Gliadin molekülü tümüyle toksiktir. Bunun yapısındaki 33-mer peptid olarak adlandırılan molekülün genetik olarak yatkın kişilerde inflamatuvar yanıtı başlatan öncül molekül olduğu gösterilmiştir (53). Serumda anti gliadin (AGA), anti endomisyal (EMA), anti doku transglutaminazı (Anti dTG), anti retikülin (ARA) ve benzeri antikolar IgA ve daha zayıf olarak da IgG yapısında oluşurlar. Son yıllarda ince barsaklar başta olmak üzere daha birçok organda bulunan doku transglutaminaz enziminin bu otoantikoların en önemli hedefi olduğu gösterilmiştir. Bu protein yapıya karşı gelişen antikor; tanıda da en değerli ve kolay saptanabilen serolojik gösterge olmuştur (54). Transglutaminaza karşı reaksiyon gösteren bu peptid özellikle belli doku grubuna sahip çölyak hastalarında gastrointestinal peptidazlara ve proteolizise dirençli olup, tam olarak sindirilemez ve barsak kaynaklı insan T hücrelerinin de güçlü bir tetikleyicisidir. Yaşın ilerlemesiyle gliadin peptidlerine farklı immün yanıtların geliştiği düşünülmektedir ki bu da farklı klinik tabloları açıklar. Doku transglutaminazı (dTG) intrasellüler bir enzim olup, mekanik irritasyon veya inflamasyona yanıt olarak inflamatuvar ve endotelial hücreler ile fibroblastlardan salgılanır. Bu süreç tetiklendikten sonra buğdaydaki gluten gibi glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağlantı oluşur ve bunun yanı sıra gluten içindeki glutamin artıkları glutamine deamide olurlar. Deamidasyon gluten peptidleri içinde negatif yük oluşturur ki bu da bu moleküllerin HLA-DQ2 ve DQ8'e bağlanmalarını artırarak T hücrelerini uyarıcı kapasitelerini yükseltir. Son zamanlarda bu deamide olmuş peptidlere karşı gelişen antikolar da saptanmaya başlamış olup, ÇH'nın erken tanısında dTG antikolarından daha duyarlı oldukları gösterilmiştir (53, 55-58). Ancak halen dTG antikolarının daha kullanışlı olduğunu savunan görüşler de vardır (59).

Genetik yatkınlık monozigotik ikizlerde hemen hemen %100'dür. Birinci derece akrabaların %2-5'inde semptomatik GSE görülmesi söz konusudur ki bu akrabaların %10'unda da İB mukozasında ÇH ile uyumlu asemptomatik hasar vardır. ÇH'nın birlikte olduğu majör doku uygunluk grupları olan sınıf II DQA1\*0501 ve DQB1\*0201 allelleri 6. kromozom kısa kolunda olup, Kuzey Avrupa kökenli çölyak hastalarının %98'sinde, Güney Avrupa'da ise %92 olarak bulunmuştur (1, 36). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise 75 çocuk çölyak hastasında HLA DQ2 doku grubu sıklığı %15 bulunmuştur. Klasik olarak sık görülen doku gruplarının ÇH olan Türk çocuklarında aynı sıklıkta olmadığı, farklı genotip özelliklerinin hastalığın klinik tablosu üzerinde de etkili olduğu düşünülmüştür (60). ÇH belli HLA grupları taşıyan bireylerde daha sık görülmekle birlikte (B8, DR7, DR3 ve DQw2) HLA bağımlı olmayan başka genetik faktörlerin de hastalığın patogenezinde etkili olabileceği düşünülmektedir. HLA uyumluluğu %100 olan kardeşlerin ancak %30-50'sinde hastalığın ortaya çıkması bunun önemli bir göstergesidir. Toplumlarda DQ2-pozitifliğinin yüksek olmasına karşın, hastalığın aktif olarak ortaya çıkma sıklığının bire bir örtüşmemesi farklı genetik etkileşimlerin, hatta aynı doku grubuna ait polimorfizmlerin olduğunu destekler. Buna ilişkin başka gen lokuslarının varlığı da (kromozom 15q26, 5q ve olası 11q) ÇH ile birliktelik olarak bildirilmiştir (61, 62). Dolayısıyla ÇH gelişmesi multigenik olarak tanımlansa da asıl sorumlu yapı DQ2 ve DQ8'dir. ÇH'na ait serolojik testlerin pozitif bulunduğu tip 1 diyabet hastalarında HLA DQ2 veya DQ8 genotipi baskındır (63). Yine Down sendromlu çölyak hastalarında esas olarak taşıyıcılık oranı yaklaşık %100 olan HLA DQ2 heterodimeri saptanmıştır. Dolayısıyla ÇH, tip 1 diyabet hastalarında çok yüksek sıklıkta, Down sendromlularda ise normal bireylere göre 50 kat fazla sıklıkta görülür. Bu artmış sıklık Turner sendromlu, William sendromlu, tiroidit ve seçici IgA eksikliği olan çocuklarda da gözlenir. HLA-DQ2 homozigositesi enteropati ile birlikte olan T-hücreli lenfoma riskini de artırır (64-66).

Virüsler gibi çevresel faktörler de genetik yatkınlığın belirleyici olmasında rol oynayabilirler. Özellikle yüksek derecedeki aminoasit dizilim benzerlikleri gliadin ile adenovirus tip 12 ve 7, rubella ve insan herpesvirüs 1, hatta hepatit C ve HIV virüsleri arasında bulunmuştur (3, 4, 6).

İB mukozasının verdiği immünolojik yanıt Th1/Th0 CD4+ gluten-duyarlı T hücrelerinin aktivasyonunu içerir. Bu im-

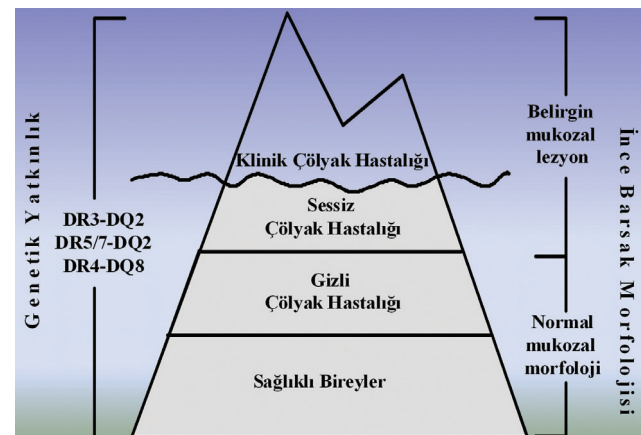
mün yanıt, villus atrofi, kript hiperplazisi ve İB yüzey epitelinin hasarı ile sonuçlanır. Hasarlanma proksimal İB'ta en üst düzeydedir, ancak distalde farklı uzaklıklara da ilerler. Son zamanlardaki gözlem, GSE'li bireylerdeki malabsorbsiyon belirti ve bulgularının kesinlikle çok farklı derecelerde ve şekillerde olabildiğidir. Glutenin indüklediği enteropati ince barsakların emilim ve sindirim kapasitesinde belirgin azalma ve buna bağlı immatür epitelyal hücrelerde göreceli artış ile sonuçlanır. Pankreatik sekresyon düşük kolesistokinin ve sekretin düzeylerine bağlı olarak azalır (1, 2, 44-46).

## KLİNİK

ÇH kliniği oldukça farklı ve değişken olabilir. ÇH'nın gastrointestinal sistem (GİS) ve GİS dışı belirtileri büyük oranda proksimal ince barsakta gelişen emilim bozukluğuna bağlıdır. Yağlı, donuk görümlü, alışılmıştan daha sık ve bol miktarda dışkı ise bu patolojinin en önemli göstergesidir. Ancak süt çocuklarındaki ishal, karın şişliği, iştahsızlık gibi tipik hastalık belirtileri artık gittikçe daha az görülmektedir. Bunun yanı sıra serolojik testlerin sayesinde çok hafif bulguları olan hastalar bile tanı alabilmektedir. Toplum taramaları ile semptomatik olgulardan çok fazla sayıda asemptomatik olguların saptanması hastalığın "buz dağı" modeline benzetilmesine sebep olmuştur (Şekil 1). Buna göre;

### 1. Klasik / Semptomatik ÇH

Daha çok süt çocukları ve küçük çocuklarda, yaşamın 6-24. aylarında diyetle gluten alımı başladıktan sonra ortaya çıkan, tipik olarak büyüme-gelişme geriliği, kronik ishal veya cıvık dışkılama, kusma, karın ağrısı, karın şişliği, kas zayıflığı, hipotoni, iştahsızlık gibi gastrointestinal bulgular ve malabsorbsi-



Şekil 1. Çölyak buzdağı ve gluten duyarlılığı dağılımı (Maki M, Collin P. Lancet 1997; 349: 1755-9)

yonla karakterli formdur. Diyetteki gluten miktarına ve bireyin immünolojik yanıtına göre haftalar, aylar içerisinde ortaya çıkabilir. İshal halen en sık görülen bulgudur, akut veya sinsi başlayabilir. Dışkı karakteristik olarak soluk, açık renkli, cıvık ve kötü kokuludur. Çocukta tekrarlayan şiddetli ishal atakları olabilir. Hatta bazen çok sulu bir ishal de görülebilir. Kilo alımı ve boy uzaması ise malabsorbsiyon ve/veya iştah azalmasına bağlı olarak yaşına göre geri kalır. Bu çocuklar vitamin D ve kalsiyum eksikliğine bağlı olarak sıklıkla rikets tablosu ile de tanı almaktadırlar. Nörolojik bulguları da olabilen bu çocuklar emosyonel olarak çekinik, huzursuz, mutsuz ve huysuz olabilirler (1-5) (Tablo 2).

## 2. Klasik olmayan / Gastrointestinal sistem dışı bulgularla seyreden, atipik ÇH

Çoğunlukla 5-7 yaş üstü büyük çocuklar ve erişkinlerde görülür. Boy kısalığı, pubertede gecikme, diş mine tabakası bozuklukları, aftöz stomatit, tedaviye cevap vermeyen veya nedeni kesin belli olmayan demir eksikliği anemisi, osteoporoz veya osteopenik kemik hastalıkları, kronik artrit, kardiyom-

yopati gibi kalp kası bozuklukları, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, nörolojik bozukluklar gibi bulgular yanında, tekrarlayan karın ağrısı, bulantı-kusma, şişkinlik gibi irritabl barsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar, gastroözofageal reflü ve kabızlık gibi atipik intestinal yakınmalar ile saptanır (1-5, 36, 37, 67). Dermatitis herpetiformis ise daha çok genç erişkinlerde görülen ve ÇH'nın dermatolojik eşdeğeri olan, ekstremitelerde, kalçada, yüzde, boyunda ve gövdede makülopapüler döküntülerle seyreden bir tablodur. İmmünolojik aracılıklı başka deri bulgularının (linear IgA dermatozu, ürtiker, herediter anjionörotik ödem, kutanöz vaskulit, psöriazis, eritema nodozum, vitiligo, alopesi areata gibi) yanı sıra yetersizlikle ilgili mukokutanöz bulgular da (demir, çinko, vitamin B<sub>12</sub> ve folik asit eksikliklerine bağlı) ÇH'nda görülür. Atipik bulguları ve yakınmaları olan bireylerin çoğunda gastrointestinal belirtiler yoktur. Açıklanamayan demir eksikliği olan erişkinlerde ÇH çocuklardan daha yüksek sıklıkta saptanmıştır (68-70). Demir eksikliği anemi ile birlikte olabilir veya henüz anemi gelişmemiştir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte gliadin peptidlerine karşı farklı immün yanıtların oluşması

**Tablo 2. ÇH'nda klinik belirtiler**

<b>Gastrointestinal:</b>		
<b>Erken başlangıç</b>	<b>Geç başlangıç</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 yaş altı</li> <li>• Kronik ishal/yağlı dışkı</li> <li>• İştahsızlık</li> <li>• Kilo alamama</li> <li>• Karın şişliği (abdominal distansiyon)</li> <li>• Kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması,</li> <li>• Apati (donukluk)/huzursuzluk,</li> <li>• Hipotoni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Çocukluktan erişkin döneme kadar her yaş</li> <li>• İshal veya cıvık dışkı (değişken/aralıklı)</li> <li>• Bulantı/kusma</li> <li>• Karında rahatsızlık hissi/şişkinlik (dispepsi)</li> <li>• Tekrarlayan karın ağrısı</li> <li>• Kilo kaybı</li> <li>• Kabızlık</li> </ul>	
<b>Gastrointestinal sistem dışı:</b>		
<b>Kas-iskelet sistemi belirtileri</b>	<b>Mukoza-deri belirtileri</b>	<b>Hematolojik belirtiler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kısa boy</li> <li>• Rikets</li> <li>• Osteoporoz</li> <li>• Diş mine tabakası bozuklukları</li> <li>• Artrit ve artralji</li> <li>• Myopati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis herpetiformis</li> <li>• Tekrarlayan aftöz stomatit</li> <li>• Vaskulit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemi (demir/folat/B<sub>12</sub> eksikliği)</li> <li>• Lökopeni</li> <li>• Trombositopeni</li> <li>• Vitamin E veya vitamin K eksikliği</li> </ul>
<b>Üreme sistemi belirtileri</b>	<b>Nöro-psikiyatrik belirtiler</b>	<b>Diğer belirtiler</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gecikmiş ergenlik</li> <li>• Adet düzensizlikleri/amenore</li> <li>• Tekrarlayan düşükler ve/veya infertilite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serebral kalsifikasyonla birlikte olan epilepsi</li> <li>• Serebellar ataksi</li> <li>• Periferik nöropati</li> <li>• Anksiyete, depresyon, demans, şizofreni, dikkat eksikliği, algı bozuklukları</li> <li>• Baş ağrısı</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit</li> <li>• Açıklanamayan kilo kaybı</li> <li>• Yorgunluk, zayıflık</li> <li>• Saç dökülmesi</li> <li>• İntestinal lenfoma</li> </ul>

ve bu tip reaksiyonların daha da artması sonucunda otoimmünitenin belirgin ön planda olduğu tiroidit ve nöropati gibi farklı klinik tablolar daha fazla saptanmaktadır (70).

### 3. Sessiz (silent) ÇH

Sağlam görünen bir çocuk veya erişkinde tesadüfen, örneğin 1. derece yakınında ÇH olması nedeni ile tarama yapılırken tipik çölyak enteropatisinin saptanmasıdır. Bu vakalar aynı zamanda asemptomatiktirler. Bu nedenle risk grubu denilen, 1. derece akrabalarında ÇH saptanmış ya da ÇH ile birlikte görülebilen diğer hastalıkları olan bireyler belli aralıklarla araştırılmalıdır. Bu grupta ÇH %4-5 sıklıkta bildirilmektedir (3-5). Son yıllarda sessiz çölyaklıların da çoğunda hafif, gözden kaçabilen hastalık bulgularının olduğu ve bazı psikiyatrik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla böyle olgulara tamamen asemptomatik demek doğru olmayacaktır. Semptomatik 1 olguya karşılık 7 asemptomatik ya da sessiz olgu olduğu öngörülmektedir (42, 44).

### 4. Potansiyel ÇH

EMA ve/veya Anti-dTG pozitif olduğu halde, ince bağırsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik gösteren (İEL artışı = İELOSİS gibi) olgulardır. Bu olguların genotipleri de DQ-2 veya DQ-8 gibi çölyak ile uyumlu doku gruplarından. Önceleri hiçbir bulguları olmamasına karşın sonraki yıllarda tipik gluten enteropatisi olma riski taşırlar. Bu nedenle izlenmeleri gerekir (1-3, 37).

Hastalığın klasik formu olan çocukluk çağında hayatı tehdit edici malabsorbsiyon tablosunun daha ileri yaşlarda - sıklıkla 10-40 yaş arasında - görülen atipik erişkin tipi ÇH formuna dönüşmesi anne sütünün daha uzun ve yoğun olarak bebek beslenmesinde yer alması ve glutenin diyetle daha geç girmesi ile ilişkilendirilmiştir (46-51). Ancak 3 ay öncesinde bebek beslenmesinde gluten alınmasının yanı sıra 7 aydan sonra glutenin ilk kez verilmesinin de ÇH gelişme riskini arttırdığını gösteren yayınlar vardır. Dolayısıyla ek gıdalara başlanılan geçiş dönemi beslenmesi sürecinin de özellikle devam ettirilen anne sütü ile birlikte ideal olarak yaşamın 4-7. ayları arasında olması gerektiği bildirilmektedir. Bu şekilde diyetle giren glutene karşı immünojenik toleransın sağlanması anne sütünün pek çok immünoaktif özelliği sayesinde daha olası görülmektedir (47, 48, 51).

Ayrıca ÇH'na eşlik eden diğer hastalıklar ve bazı sendromlar da klinik değerlendirmede unutulmamalı, bu nedenlerle izlenen hastalarda düzenli aralıklarla ÇH araştırması yapılmalıdır (Tablo 3).

Fizik muayene bulguları da bu çok farklı klinik tablolara göre değişir. Ama genel olarak klasik tablo malabsorbsiyon bulguları ile uyumludur. Açıklanamayan her tür klinik bulgu ve yakınmada ÇH'nın düşünülmesi ve ayırıcı tanıda yer alması yanlış olmayacaktır (71) (Tablo 4).

**Tablo 3. ÇH'na eşlik eden diğer hastalıklar ve sendromlar**

- Otoimmün hastalıklar
  - Tip I Diyabetes mellitus
  - Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)
  - Sjögren sendromu
- Demir eksikliği
- İntrakranial kalsifikasyonlu epilepsi
- Serebellar ataksi
- Osteopeni/Osteoporoz
- IgA nefropatisi
- Karaciğer işlev bozuklukları ve hastalıkları
- Hiposplenizm
- Pankreatitis
- Üreme sistemi bozuklukları
- Atrofik glossitis
- İdyopatik pulmoner hemosiderozis
- Evans sendromu
- Depresyon
- Genetik hastalıklar
  - Down sendromu
  - Turner sendromu
  - Williams sendromu
  - Seçici IgA eksikliği

**Tablo 4. ÇH ile benzerlik gösteren diğer durumlar**

- Geçici gluten intoleransı
- Geçici besine duyarlı enteropatiler
  - İnek sütü duyarlılığı enteropatisi
  - Soya ve diğer besin proteinlerine intolerans
- Gastroenterit ve postenterit sendromları
- Eozinofilik enteropati
- Giardiazis
- Otoimmün enteropati
- Mikrovillus atrofi
- Kazanılmış hipogamaglobulinemi (HIV)
- Birincil bağışıklık yetmezliği
- Bakteriyel aşırı üreme
- Protein enerji malnutrisyonu
- İnce barsak lenfoması

### Kimlere test yapılmalıdır?

Henüz asemptomatik - ya da atipik belirtileri olan- çölyak hastalarını saptamak için tarama yapmanın kanıta dayalı ölçütleri belirlenmemiştir. Ancak aşağıdaki durumlarda ÇH saptamak amacıyla serolojik tarama testleri mutlaka uygulanmalıdır:

- İştahsızlık
- Kronik, inatçı ishal
- Kronik kabızlık
- Tekrarlayan karın ağrısı veya kusma
- Diş mine hipoplazisi (kalıcı dişlerde)
- İdyopatik kısa boy
- Belirgin puberte gecikmesi
- Tedaviye yanıt vermeyen demir eksikliği anemisi
- Osteoporoz

Ayrıca yüksek riskli gruplarda da ÇH taraması belli aralıklarla yapılmalıdır. Bu gruplar:

- ÇH tanısı konmuş hastaların birinci derece akrabaları
- Otoimmün tiroidit
- Tip 1 diyabet
- Down sendromu
- Turner sendromu
- Williams sendromu
- Seçici immünglobulin A (IgA) eksikliği (72)

Bu birliktelik ya her iki hastalıkta da bu hastalıklara yakalanmaya zemin hazırlayan aynı genotipi paylaşma ("linkage disequilibrium") ya da ÇH'nda ortaya çıkan otoantijen dTG'nin glutene bağlı olarak diğer otoimmün reaksiyonları tetiklemesi ile açıklanır. Bazı çalışmalarda ÇH tedavisinin (glutensiz diyet) önceden yüksek oranda saptanan organa özgü antikorları azalttığı, hastalığın daha iyi kontrol altına alındığı gösterilmiştir (1-4, 68, 69).

### TANI

**ÇH tanısı kesin olmalıdır! Çünkü bir ömür boyunca devam edecek bir hastalıktır ve tedavisi de yaşam boyudur.**

Çölyak hastalığının önemi; semptomlarının çok geniş bir yelpazede seyretmesi, adeta bir buzdağı modeli ile çok büyük bir bölümünün buzdağının su seviyesinin altında kalması, her yaşta ortaya çıkmakla birlikte en çarpıcı klasik tipinin özellikle büyüme ve gelişmenin çok önemli olduğu ilk 2 yaşta (6 ay – 2 yaş) görülmesi ve eğer tanı konulmazsa çok

önemli sağlık sorunlarına ve bununla doğru orantılı gelişen ekonomik, psikolojik ve sosyal kayıplara neden olmasıdır (1-5). Hastalığın klasik olmayan tipleri ise ergenlik ve orta yaş yetişkin döneminde sızrama gösterir (36, 37). Atipik belirtilerden ötürü çoğu kez tanının akla getirilmemesi nedeniyle başka hastalıklar düşünülerek gereksiz ve sonuç getirmeyecek araştırmalar, tedaviler yapılır. Hem hasta, hem de hekimi tatmin etmeyen, yoran bu sürecin ve girişimlerin önlenmesi, hastaya gerçek iyilik halinin sağlanması en önemli amaçtır.

ÇH kesin tanısı günümüzde Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon Topluluğunun (ESPGHAN) önerileri doğrultusunda konulmaktadır (Tablo 5) (73).

Tipik veya atipik bulgularla ÇH düşündüren olgularda ilk aşamada serolojik testler yapılarak pozitif antikor aranmalıdır. Serolojik testler tarama amacı için en değerli yöntemlerdir. Bu testlerle (1) besinlerdeki proteinlere (gluten) ve (2) barsak mukozasındaki yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı oluşmuş antikorlar aranmaktadır (1-5) (Tablo 6).

IgA ve IgG yapısındaki anti-gliadin antikorlar (AGA) daha çok tarama amaçlı kullanılırken, IgA yapısındaki anti-doku transglutaminaz (dTG) ve anti-endomisyum (EMA) otoantikorları

**Tablo 5. Çölyak hastalığı için ESPGHAN tanı kriterleri (1990)**

1. ÇH düşündüren öykü ve klinik bulguların olması
2. ÇH düşündüren serolojik inceleme sonuçları
3. ÇH ile uyumlu histolojik bulgular
4. Glutensiz diyet sonrası kesin klinik ve serolojik düzelme yanıtı
5. Olguların iki yaşından büyük olması
6. ÇH ile benzerlik gösteren diğer durumların ayırt edilmesi (Tablo 4)

**Tablo 6. ÇH tanısında kullanılan serolojik testler ve çalışılan yöntemler**

Test	Yöntem
• Anti-Gliadin antikor (AGA) IgA/IgG	ELISA
• Endomisyum antikor (EMA) IgA	IFA, ELISA
• Anti-retikülin antikor (ARA) IgA	IFA
• Doku transglutaminaz antikor (Anti-dTG) IgA/IgG	ELISA, İKY

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; IFA: Immunofluorescence assay; İKY: İmmünokromatografik yöntem

hastalığın tanısı ve izleminde birbirleriyle iyi uyum gösteren, yüksek güvenilirliğe sahip serolojik testler olarak kullanılmaktadır. Ancak anti-dTG antikoları ELISA yöntemi yanı sıra immünokromatografik yöntem gibi farklı usullerle de çok hızlı ve kolay sonuç veren, güvenilirliği yüksek tarama testi olarak toplum çalışmalarında veya şüpheli olguları hızla saptamak amacıyla da kullanılabilir. Ancak bunların IgA yapısındaki antikolarının 2 yaş altındaki çocuklarda ve IgA eksikliği olan hastalarda güvenilirlikleri azdır. Yanlış negatif sonuç çıkma olasılığı vardır. O nedenle böyle durumlarda IgG yapısındaki antikoların bakılması tercih edilir. Bu testlerin duyarlılık ve özgünlükleri de birçok çalışma ile belirlenmiştir (1, 2, 5, 74, 75) (Tablo 7). Standardizasyon belirleme çalışmalarında EMA ve dTG IgA antikolarının gliadin IgA ve IgG antikolarına karşı belirgin üstünlüğü gösterilmiştir. İçlerinde en üstün olan, immünofloresans yöntemi ile bakılan EMA'dır. Ancak bu test, uygulanması daha zor, maliyeti fazla ve özel eğitilmiş laboratuvar elemanına gereksinim duyulması nedeniyle çok gerekli görülmedikçe tercih edilmemektedir. Testlerin yapıları teknikleri, sonuçlanma süreleri, maliyetleri ve güvenilirlikleri de göz önüne alındığında tarama çalışmaları için dTG, şüpheli durumlarda ÇH tanısını doğrulamak için EMA, 2 yaş altında AGA ve seçici IgA eksikliğinde anti-dTG IgG ve AGA IgG bakılması önerilmektedir. İnce barsak biyopsisi tanıda halen altın standarttır (1-4, 54, 76, 77).

#### Tanıda biyopsiyi ne zaman önerelim veya yapalım?

Bu konuda da yeni uzlaşma kararları vardır:

1. Amerikan Gastroenteroloji Derneği "şüphelenilen" bütün olgularda biyopsi yapılmasını önermektedir (78).
2. A.B.D Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health = NIH) "pozitif seroloji varsa" veya "serolojik sonuçlar açık olarak tanısal değilse, ama klinik şüphe varsa" (79);

**Tablo 7.** ÇH tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği (74, 75)

	Duyarlılık (Sensitivite) (%)	Özgünlük (Spesifite) (%)
Doku transglutaminaz (IgA, insan)	90-100	95-100
Anti-endomisyal antikor (IgA)	93-100	98-100
Anti-gliadin antikor IgA	52-100	72-100
Anti-gliadin antikor IgG	83-100	47-94

3. ESPGHAN ise "pozitif seroloji veya kuvvetli klinik şüphe varsa" biyopsi yapılmasını önermektedir (73).

Sonuç olarak anti dTG ve/veya anti endomisyum antikoları pozitif bulunan bütün olgulardan ÇH tanısını kesinleştirmek için İB biyopsisi alınmalıdır. Biyopsi glutenli diyet alırken yapılmalı ve yamalı tutulum olabileceği de göz önünde bulundurularak bulbus, distal duodenumu da kapsayacak şekilde çoklu örnek alınmalıdır (1-6).

Subklinik veya asemptomatik ÇH'nda tanıyı koymak neden bu kadar önemlidir diye bir soru akla gelebilir. Buna yanıt olarak potansiyel önemi olan dört neden sıralanabilir:

1. Henüz tam olarak ortaya çıkmamış, ancak bazı bozuklukların nedeni olabilecek besinsel eksikliklerin ortaya konması
2. Etkilenmiş annelerin düşük doğum ağırlıklı bebek doğurması
3. Malignensi riski
4. Otoimmün hastalık gelişme riski

Her ne kadar bu riskler malabsorbsiyon bulguları olan tipik çölyak hastalarında daha yüksek ise de, subklinik hasta bireylerde de normal popülasyondan daha fazladır. Erken tanı ve uygun tedavi ile bu hastalarda da olası riskler normal bireylerle aynı düzeye getirilebilir ki bu da sağlıklı bir toplum oluşturma açısından çok önemli bir aşamadır.

**Tanı koymada hastalığı düşünmemek en önemli engeldir; tanı koymak için önce ÇH tanısının akla gelmesi gerekir.**

Klinik tablonun değişkenliği tanı koymada önemli bir sorundur. Bu durum, genetik yatkınlık olsa bile toplumların ve bireylerin beslenme alışkanlıklarına, alınan glutenin kalitesine ve miktarına, klinik belirtilerin geniş bir yelpazede dağılımına bağlıdır. Diyetle gluten bulunmadığı sürece ÇH ortaya çıkmaz ki Çin ve Japonya gibi ülkeler geleneksel beslenme alışkanlıkları nedeniyle bu duruma en iyi örneklerdir. ÇH tanısını koymada sorunlar olan Güney Amerika, Kuzey Afrika, Orta Doğu ve Hindistan gibi coğrafi bölgelerde gerekli laboratuvar koşullarının ve malzemelerinin yetersiz olması, bu konuda yetişmiş eleman yokluğu da tanı koymayı güçleştirir. Ancak son yıllarda gelişmiş ülkelerin uluslararası desteği ve bu ülkelerin de hastalığa ilgisi sonucunda bu sorun aşılmış ve beklenenin üstünde ÇH tanısı konarak artan sıklıklarda epidemiyolojik sonuçlar dünyanın pek çok ülkesinden, farklı kıtalardan bildirilmektedir (Tablo 1) (8, 11, 17, 21, 23, 25, 26, 31, 35).



Tanı koyma sürecinde hem hastalığın kendi bulguları, hem de ayırıcı tanı yönünden hastalığa özgü tetkiklerin dışındaki hematolojik, biyokimyasal ve radyolojik laboratuvar incelemeleri de yapılır (Tablo 8). Patolojik bulgular tedavi sürecinde izlenir.

## PATOLOJİ

Tanı serolojik antikorların pozitif olduğunun gösterilmesi sonrasında endoskopik İB biyopsisinin yapılması ve tipik histopatolojik özelliklerin gösterilmesi ile konur (Resim 1, 2). Bu özellikler İEL artışı, kript hiperplazisi ve “düz mukoza” olarak tanımlanan total villus atrofisidir. Son yıllarda histopatolojik tanı için yine Marsh kriterleri esas alınmakla birlikte bazı değişikliklerin yapılması da önerilmektedir ve modifiye tanı kriterleri söz konusudur (80, 81).

Günümüzde kabul edilen Marsh sınıflamasının yeni versiyonu ile GSE histopatolojik sınıflaması şöyledir:

**Tip 1:** Normal villus yapısı ile birlikte artmış **İEL** (İELOzis) (Oberhuber 1, Ensari 1)

**Tip 2:** İELOzis ve kript hiperplazisine eşlik eden kısalmış villus yapısı (Oberhuber 2, Ensari 1)

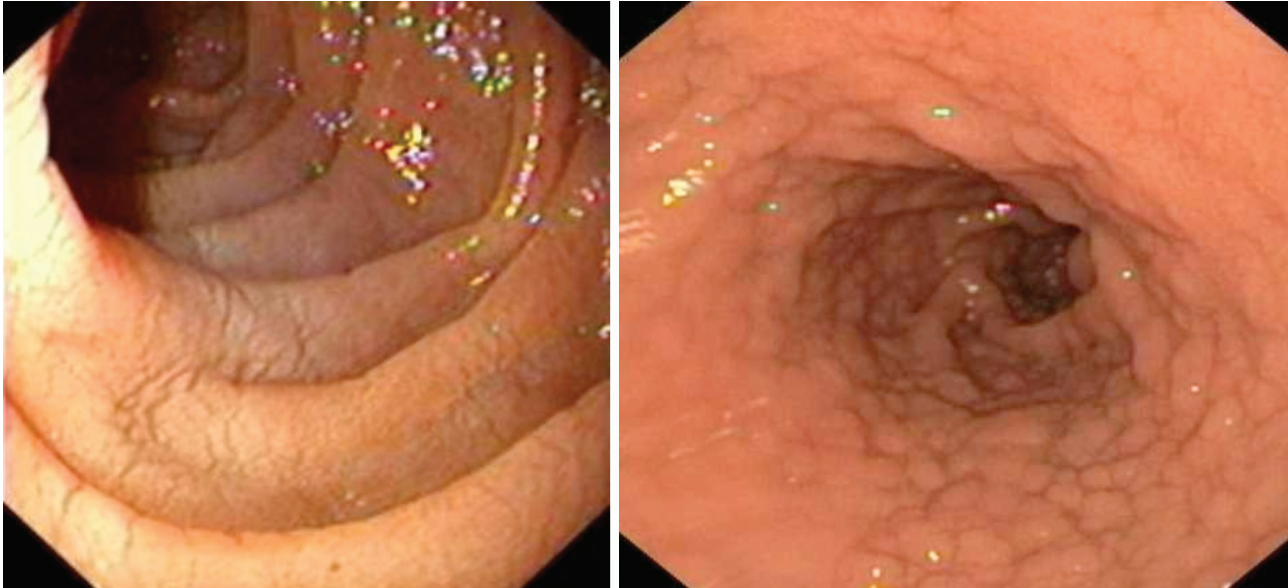
**Tip 3:** İELOzis ve kript hiperplazisi ile hafif A/belirgin B/tamamen C düzleşmiş mukoza (Oberhuber 3A, 3B, Ensari 2; Oberhuber 3C, Ensari 3) (Resim 2)

**Tip 4:** Atrofik mukoza (Kript hipoplazisi ve hafif inflamasyonla olan düz mukoza. Artık kullanılmamaktadır.)

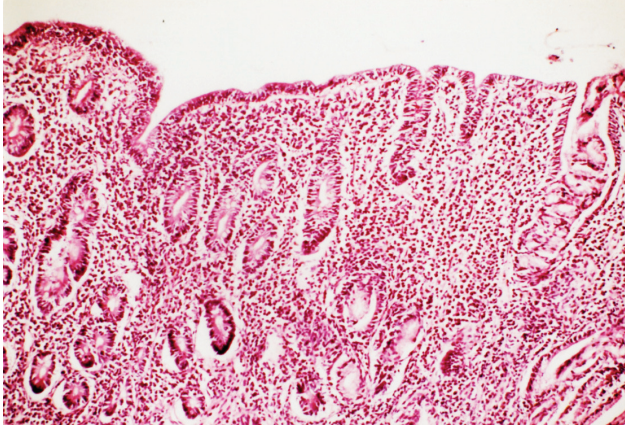
## Tablo 8. ÇH tanı ve izleminde kullanılan hematolojik, biyokimyasal ve radyolojik incelemeler

- Tam kan sayımı
- Serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi, ferritin
- Serum çinko düzeyi, çinko bağlama kapasitesi
- Serum B<sub>12</sub> ve folat düzeyleri
- PT, PTT
- Kalsiyum, fosfor, magnezyum
- Alkalen fosfataz
- Karaciğer enzimleri
- Total protein, albumin
- Elektrolitler
- Dışkı incelemeleri (parazit, yağ, sindirim fonksiyonları, indirgeyici madde)
- Parathormon düzeyi
- D vitamini düzeyi
- El-bilek grafisi
- Kemik mineral dansitometresi
- İmmünglobulin düzeyleri (IgA, G, M)
- Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikorları (hTG, Anti-Tg, Anti-TPO)
- Diğer otoantikolar (ANA, Anti ds-DNA, AMA, ASMA, LKM-I)
- EEG
- Kafa grafileri
- Doku grubu

Aradaki fark, Tip 2’de Marsh’ın tariflediği hiperplastik kriptler ile normal villöz yapı tanımlaması yerine farklı derecelerde villöz kısalma olmasıdır. Ayrıca gliadin peptidleri ile etkile-



Resim 1. Endoskopik ince barsak ÇH mukoza görünümü



**Resim 2.** Marsh III, total villöz atrofi (düz mukoza)

şim sonucunda lamina propria tabakasında oluşan T hücre aktivasyonu ile salgılanan CD3 başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin immün boyama yöntemleri ile gösterilmesi de artmış patolojik İEL kümelerini belirlemede yardımcı olur (81).

İELOzis ve/veya diğer yapısal bozuklukların görüldüğü başka durumlar da vardır ve tanı aşamasında mutlaka bunlar da göz önüne alınarak örnekler değerlendirilmelidir (Tablo 9). Histopatolojik ayırıcı tanıda özellikle rutin duodenal biyopsilerde sık karşılaşılabilecek kronik *Helikobakter pylori* ile birlikte olan duodenitis, besin alerjisi, enfeksiyonlar, otoimmün enteropati ve Crohn hastalığı gibi durumlar patolojik tarafından ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla değerlendirme tercihen -olanak varsa mutlaka- ÇH konusunda deneyimi olan bir patolojik tarafından yapılmalı ve tanı aşamasında patolojik ile gastroenterolog yakın işbirliği içinde olmalıdır. Tercihen yukarıdaki diğer durumlar dışlandıktan veya geçtikten sonra gluten enteropatisi yönünden değerlendirme yapılmalıdır. Gerekirse tekrar biyopsiler alınmalıdır. Bugün için “normal” kavramı ve değerlendirme ölçütleri hastalığın geniş spektrumunda çok değişken olabilmekte ve hastaya doğru tanı konabilmesi için deneyim önemli bir belirleyici olmaktadır (81).

Tanıda ESPGHAN’ın 1969’da ilk olarak oluşturduğu “ÇH Interlaken tanı kriterleri” içinde yer alan “gluten challenge” (GC)’in yeri artık çok sınırlıdır. Bu test bir gluten yükleme ve uyarı testi olup, tanıyı kesinleştiren bir ölçüttü. ÇH tanısı konmuş hastada glutensiz diyet sonrası iyi yanıt alındıktan sonra tekrar normal diyete geçilip yeniden barsak mukozasındaki histolojik bozulmanın gösterilmesi koşuluna dayanıyordu. Bugün için ise geçerli olan kural, İB ile kesin tanısı

konmuş olgularda klinik gidiş iyiye bu testin yapılmaması, ancak 2 yaş öncesi grupta histolojik bulgular inek sütüne duyarlı enteropati, enterit sonrası enteropati ve giardiazis gibi diğer enteropatilerle karışabileceği için tedavi sonrası tekrar biyopsi bulgularının denetlenmesi amacıyla ve başlangıç tanısında şüphe olan olgular (başlangıç histolojik bulguları karakteristik olmayan veya yetersiz biyopsi örneği alınan ya da biyopsi yapılmadan glutensiz diyet verilen hastalarda), diyete yeterince uymayan hastalar ya da tanı konusunda şüpheleri olan, glutensiz diyete devam etmek istemeyen erişkin hastalar ve tarama testlerinde saptanan asemptomatik hastalar gibi durumlar varsa testin yapılabilirliği (2, 72). Bu gibi durumlarda serolojik testlerin kontrolü ile tekrarlayan biyopsiler de yapılabilir. Dikkat edilmesi gereken nokta, GC testinin yapılması gerekli görüldüğünde diş mine bozuklukları gelişme riskini önlemek ve hızlı optimal büyümeyi engellemek için 6 yaşından önce ve ergenlik döneminde yapılmaması gerektiğini akılda tutmaktır.

**Tablo 9.** GSE histopatolojik tanısının karışabileceği diğer durumlar (81)

#### İELOzis

- HP ile birlikte olan gastroduodenitis
- Besin alerjisi (Gluten ile olmayan)
- İnfeksiyonlar (*Giardia*, *cryptosporidium*, CMV, vb)
- Otoimmün enteropati
- Crohn hastalığı
- Bakteriyel aşırı çoğalma
- Başta NSAİİ olmak üzere ilaçlar
- İgA eksikliği
- Sık değişkenli immün yetmezlik
- İnce barsak allograft rejeksiyonu

#### Villöz kısalma / düzleşme

- Mikrovillus inklüzyon hastalığı
- Otoimmün enteropati
- Tropikal sprue
- Refrakter sprue
- Kollajenöz sprue
- Radyokemoterapi
- Graft-versus-host hastalığı
- Nutrisyonel eksiklikler
- EİTHL

EİTHL: enteropatinin indüklediği T hücreli lenfoma; HP: *Helicobacter pylori*; İELOzis: intraepitelyal lenfositozis; NSAİİ: nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlar

## AYIRICI TANI

Ayırıcı tanı yapılması gereken durumlar ülkemizde sık rastlanılan diğer malabsorbsiyon nedenleri de dikkate alınarak şöyle sıralanabilir:

- İnek sütü protein intoleransı
- Bakteriyel ve viral gastroenteritler
- Giardiazis
- İnflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn hastalığı)
- İrritabl barsak sendromu (İBS)
- İnek sütü veya soya allerjisi
- Eozinofilik gastroenterit
- İmmün yetersizlik durumları
- Bakteriyel aşırı çoğalma sendromu
- İlaçlar
- Radyoterapi
- Diğer malabsorbsiyon sendromları

ÇH ve İBS son yıllarda özellikle erişkin hastalarda ayırıcı tanıda en fazla dikkat çeken, klinik bulguları birbirleri ile örtüşen hastalıklardır. Çölyak hastalarında sık rastlanılan dispeptik yakınmalar, ishal ağırlıklı dışkılama değişiklikleri ve gaz yakınmaları İBS tanılı veya fonksiyonel dispepsisi olan hastalarda da en sık rastlanan bulgulardır (82, 83). Bazı çalışmalarda İBS tanısı almış bu hastalar glutensiz diyetten oldukça fayda görmüşlerdir (84).

Ancak unutulmamalıdır ki bu hastalıkların dışında etiyojisi kesin olarak belirlenmemiş daha pek çok durumda ayırıcı tanıda ÇH olasılığı düşünülmelidir.

## KOMPLİKASYONLAR

Uzun süre tanı almadan devam eden ÇH'nin en önemli komplikasyonları ilerleyen yaşla birlikte diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi, osteoporoz, ülseratif jejunoleitis ve T hücreli intestinal lenfoma gibi malignansilerin ortaya çıkmasıdır. Ayrıca çok az olguda çölyak krizi gelişebilir. Klasik komplikasyonlar anemi, rikets, osteopeni/osteoporoz, akciğer bozuklukları, epilepsi ve oksipital kalsifikasyon, ataksi, nöropati, otoimmün myokardit ve kardiyomyopati, böbrek hastalıkları, adrenal yetmezlik, üreme sistemi bozuklukları, kısırlık, psikolojik bozukluklar ve malignite (İB lenfoması ve diğer sindirim kanalı kanserleri) olarak sayılabilir (1-5).

Çölyak krizi ise günümüzde nadiren rastlanan şiddetli sulu ishal, elektrolit bozukluğu, dehidratasyon, ağır abdominal dis-

tansiyon (karın şişliği ve gerginliği), hipotansiyon ve letarji tablosu ile hipoproteinemi ve hipoprotrombineminin eşlik ettiği ağır bir klinik tablodur (2, 3).

ÇH varyantı olarak da kabul edilen refrakter sprue tablosu da klinik olarak ÇH ile uyumlu, ancak glutensiz diyete en az 6 ay boyunca yanıt vermeyen bir durumdur. ÇH'nin ileri dönemindeki kollajenöz sprue, ülseratif jejunoleitis ve enteropatinin indüklediği T hücreli intestinal lenfoma (EİTHL) gibi ileri komplikasyonların gelişmiş olması söz konusudur. EİTHL ise en korkulan ve kötü prognozlu ÇH ileri dönem komplikasyonudur (81). Diğer GIS kötücül hastalıklarının da erişkin dönemdeki ÇH'nda normal popülasyona göre arttığını gösteren yayınlar vardır (85).

ÇH'nda ülseratif kolit ve Crohn hastalığını kapsayan inflamatuvar barsak hastalıkları da görülebilmektedir (86).

ÇH ve obezite birlikteliği de son yıllarda dikkati çeken, hastalığın klasik tablosunda beklenmeyen bir durumdur. Araştırmacılar ÇH'daki demir eksikliği ve diğer mikronutrient eksikliklerinin bireyin yeme dürtüsünü artırarak obeziteye neden olduğunu düşünmektedirler. Kesin mekanizma henüz gösterilememekle birlikte glutensiz diyet başlanan obez çölyak hastalarının vücut kütle indekslerinin düzeldiği görülmüştür (87).

Depresyon sıklıkla görülmekle birlikte otizm ile ilişki bulunmamıştır (1-4).

Tedavi edilmemiş hastalarda yüzeysel epitel hücrelerinin hasarına sekonder olarak laktaz eksikliği gelişebilir. Bu nedenle glutensiz diyetin başlangıcında süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır. Benzer şekilde sükröz ve maltaz eksiklikleri de olabilir (1-4).

İlerleyen yaşla birlikte ÇH'na eşlik eden otoimmün tiroid hastalıkları ve nöropatilerde artış olması da dikkat çekicidir (70).

## PROGNOZ

Diyete uyulması sonucunda prognoz oldukça iyidir. Uyulması, diyetin bozulması gibi durumlarda ise genç erişkin dönemlerinde İB'ların T hücreli lenfoması gibi malignitelerin ortaya çıkması söz konusudur. ÇH'nın erken tanı ve tedavisinin komplikasyonları önlediğine, kronik hastalık bulgularının gerilediğine dair pek çok çalışma olmasının yanı sıra geç tanılarda glutensiz diyetle eşlik eden diğer hastalığın tedavisine bir katkı sağlanamadığı da gösterilmiştir (3, 4, 46).

Tanı konamaz ve tedavi edilemezse malnutrisyon, kanama, siroz, kanser gibi son dönem kronik hastalık komplikasyonları ile hastalar kaybedilebilir veya maraz bir yaşam sürdürürler. Periferik nöropati, ataksi, patolojik fraktürler veya kanser gibi komplikasyonlar geri dönmeyebilir.

Glutensiz diyet başlandıktan sonra 1-2 haftada klinik bulgular düzelmeye başlarken, mukozal histolojinin düzelmesi 6 ay bulur. Tanı için özgün antikolar da gluten kesildikten sonra 6 ay – 1 yıl arasında görünmez olurlar (46).

## TEDAVİ

Tedavi, ömür boyu sürecek glutensiz diyettir. Bu tedaviye sıkı bir şekilde uyulması hastalığın prognozu açısından önemlidir. Henüz alternatif tedavi yoktur. Sadece en az toksik prolamın içeren yulafın kararlı giden hastalarda diyetle sokulması konusunda çalışmalar olmakla birlikte henüz kesin bir fikir birliği yoktur (1, 2). Yine daha az immünojenik olan Etiyopya tahılı “tef”, “sorghum” (süpürge darısı), “millet” (akdarı), “Buck wheat” (kara buğday) gibi bölgesel tahılların üretilmesi ve diyetle sokulması çabaları da devam etmektedir. Gluten veya diğer toksik prolamınleri içermeyen başlıca tahıllar mısır ve pirinçtir. Diyetteki ana tahıl grubunu bunlar oluşturur. Ancak son yıllarda glutenden arındırılmış buğday unu ve bu undan yapılan ürünler de çölyak hastalarının diyetinde yer almaktadır. Glutensiz diyet hazırlanması, yiyeceklerin hazırlanması sırasında ya da kullanılan her türlü kişisel bakım ürününün gluten ile kontaminasyon olasılıklarının tüm ayrıntıları ile bilinmesi ve hastalar ile onlara bakmakla yükümlü yakınlarının bu konuda eğitimi de tedavi sürecinin çok önemli bir bölümüdür.

Eksikliği olan vitamin ve diğer besin öğeleri destekleyici tedavi olarak akut dönemde glutensiz diyet yanında hastaya başlanır. Başlıca demir, B<sub>12</sub> vitamini, folik asit, çinko, kalsiyum ve D vitamini desteği ile diğer vitamin, eser element destekleri gerekebilir. Barsak epitelinin hasarına bağlı gelişen sekonder disakkaridaz eksiklikleri için de barsak epiteli rejene-re olup emilim düzelineye kadar -ilk haftalarda- süt, süt ürünleri, meyve ve meyve sularından kaçınılır.

İleri dönem komplikasyon gelişmesi halinde steroid ve azatiopürin, siklosporin gibi immün supressif ilaçlarla tedavi yapılabilir. Yanıt alınmazsa total parenteral beslenme de uygulanır.

Hasta ve bakmakla yükümlü kişilere verilecek psikolojik destek de tedavinin önemli bir parçasıdır (1-4).

## ÖNERİLER / YENİ UFUKLAR

Halen tanı yöntemleri ve farklı tedavi seçenekleri için araştırmalar sürmektedir. Gluten duyarlılığına karşı aşı geliştirilmesi ve toksik olmayan gluten vb. protein yapıları içeren farklı buğday suşları ile daha az immünojenik tahılların üretilmesi bu amaçların başında gelmektedir. Ayrıca henüz anne sütü ile beslenen bebeğin beslenmesine az miktarda sokulan gluten ile tolerans gelişimine yardımcı olunacağı da unutulmalıdır.

ÇH tanısı ve izlemi için invazif olmayan, hızlı ve güvenilir testlerin geliştirilmesi de güncel bir araştırma konusu olup, tanı koymada oldukça kolaylık sağlayan bir yoldur. Bu amaçla immünokromatografik yöntemle çalışılan hızlı testler geliştirilmektedir (12, 88).

Glutensiz diyetle bir diğer alternatif de glutenin toksik olmayan fragmanlara parçalanmasını sağlamak amacıyla bakteriyel oligopeptidazlar kullanılmasıdır. Ancak bu enzimlerin pepsine duyarlı olması ve düşük pH'da etkin olmamaları nedeniyle beklenen başarı sağlanamamıştır. Düşük pH'da aktivite gösterebilecek maya kaynaklı prolil endoproteazın (PEP) duodenumda T hücre aktivasyonunu önlediği bildirilmişse de bu etki yüksek dozlarda geçerli olup, düşük dozlarda enzim aktivitesi immünstimulan peptidlerin epitelden geçişini engelleyememektedir. Bu sonuçlara rağmen PEP yine de glutensiz diyetle yardımcı, umut verici bir tedavi olarak gündemdedir (89).

Tedavide dTG'nı baskılayarak glutenin immünstimulan etkisini azaltmak da düşünülmüş, ancak dTG'nın doku hasarı onarımında ve başka sistemlerde de etkin olması nedeniyle bu tedavi şekli kabul görmemiştir (90, 91).

Gluten peptidlerinin HLA DQ2/8 molekülü ile bağlanmasını bloke ederek T hücre reaktivasyonunu bloke etmek de bir başka tedavi yaklaşımı olabilir. Ancak böyle bir bloker ajan kullanımı ile HLA DQ2/8 dışında diğer HLA antijenlerinin etkilenmemesi gerekir ki bu konudaki çalışmalar sürmektedir (91, 92).

Hastalığın patogeneğinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerden IL-15'in bloke edilmesi veya inhibitör bir sitokin olan IL-10 ile tedaviler de deneysel olarak geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ancak sonuçlar henüz kesin değildir ve yan etkiler nedeniyle glutensiz diyetle alternatif olamamışlardır (93).

Sonuç olarak görülme sıklığı giderek artan ve tüm dünyada

önemli bir sağlık sorunu olarak kabul edilen ÇH konusunda öncelikle hekimler ve diğer sağlık personeli, yanı sıra gıda

sektörü giderek daha bilgili ve donanımlı olarak çalışmalarını sürdürmelidirler.

## KAYNAKLAR

1. Maki M, Lohi O. Celiac Disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Ontario: B.C. Decker, 2004: 932-43.
2. 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.
3. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* 2002; 346: 180-8.
4. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636-51.
5. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 467-78.
6. Marsh M. 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.
7. Catassi C, Räscht IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999; 354: 647-8.
8. Rostami K, Malekzadeh R, Shahbazkhani B, et al. Coeliac disease in Middle Eastern countries: a challenge for the evolutionary history of this complex disorder? *Dig Liver Dis* 2004; 36: 694-7.
9. Dowd BD, Walker-Smith JA. Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *BMJ* 1974; 2: 45-7.
10. Toscano E. Historical views on celiac disease: the contribution of Adolf Baginsky (1843-1918). *Acta Paediatr* 2004; 93: 417-8.
11. Dalgıç B, Sarı S, Baştürk B, Ensari A, et al. Turkish Celiac Disease Study Group. Prevalence of celiac disease in Turkish school children. 43rd Annual Meeting of the ESPGHAN 2010, Abstract CD; PO-G-171: 221.
12. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, et al. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
13. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardeş F, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689-91.
14. Gursoy S, Guven K, Simsek T, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 508-11.
15. 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.
16. Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, et al. Gönüllü kan donörlerinde gluten enteropatisi seroprevalansı. 20. Ulusal Gastroenteroloji Haftası, Kuşadası. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (Suppl): 18.
17. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587-95.
18. Roka V, Potamianos SP, Kapsoritakis AN, et al. Prevalence of coeliac disease in the adult population of central Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 982-7.
19. Mongi BH, Kallel-Sellami M, Kallel L, et al. Prevalence of celiac disease in Tunisia: mass-screening study in schoolchildren. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 687-94.
20. Akbari MR, Mohammadkhani A, Fakheri H, et al. Screening of the adult population in Iran for coeliac disease: comparison of the tissue-transglutaminase antibody and anti-endomysial antibody tests. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1181-6.
21. Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A, et al. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 697-700.
22. Mankai A, Landolsi H, Chahed A, et al. Celiac disease in Tunisia: serological screening in healthy blood donors. *Pathol Biol (Paris)* 2006; 54: 10-3.
23. Brar P, Lee AR, Lewis SK, et al. Celiac disease in African-Americans. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1012-5. Epub 2006.
24. Antunes H, Abreu I, Nogueiras A, et al. First determination of the prevalence of celiac disease in a Portuguese population. *Acta Med Port* 2006; 19: 115-20. Epub 2006.
25. Melo SB, Fernandes MI, Peres LC, et al. Prevalence and demographic characteristics of celiac disease among blood donors in Ribeirão Preto, State of São Paulo, Brazil. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1020-5. Epub 2006.
26. Stroikova M, Augul N, Gureev J, et al. Screening of blood donors for tissue transglutaminase antibodies in the Ryazan area (Russia). *Dig Liver Dis* 2006; 38: 617-9. Epub 2006.
27. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517-24.
28. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, Herzog D. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 43-7.
29. West J, Logan RF, Hill PG, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut* 2003; 52: 960-5.
30. Cilleruelo Pascual ML, Román Riechmann E, Jiménez Jiménez J, et al. Silent celiac disease: exploring the iceberg in the school-aged population. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 321-6.
31. Hovell CJ, Collett JA, Vautier G, et al. High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med J Aust* 2001; 175: 247-50.
32. Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Czinner A, et al. High prevalence of silent celiac disease in preschool children screened with IgA/IgG anti-endomysium antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 26-30.
33. Johnston SD, Watson RG, McMillan SA, et al. Prevalence of coeliac disease in Northern Ireland. *Lancet* 1997; 350: 1370.
34. Catassi C, Fabiani E, Räscht IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl.* 1996; 412: 29-35.

35. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1347-51.
36. Maki M, Kakkonen K, Lahdeaho ML, et al. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 408-12.
37. Metha G, Taslaq S, Littreford S, et al. The changing face of the celiac disease. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008; 69: 84-7.
38. Patel D, Kalkat P, Basisch D, Zipser R. Celiac disease in elderly. *Gerontology* 2005; 51: 213-4.
39. Vilppula A, Collin P, Maki M, et al. Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 809-13.
40. Elsürer R, Tatar G, Şimşek H, et al. Celiac disease in Turkish population. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 136-42.
41. Ivarsson A, Persson LA, Nyström L, et al. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 677-84.
42. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at risk and not at risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286-92.
43. Hill I, Fasano A, Schwartz R, et al. The prevalence of celiac disease in at risk groups of children in the United States. *J Pediatr* 2000; 136: 86-90.
44. Mustalahti K. Unusual manifestations of celiac disease. *Indian J Pediatr* 2006; 73: 711-6.
45. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 470-3.
46. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 297-303.
47. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LA. Am breast-feeding protects against celiac disease. *J Clin Nutr* 2002; 75: 914-21.
48. Guandalini S. The influence of gluten: weaning recommendations for healthy children and children at risk for celiac disease. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2007; 60: 139-51; discussion 151-5.
49. Fälth-Magnusson K, Franzén L, Jansson G, et al. Infant feeding history shows distinct differences between Swedish celiac and reference children. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7: 1-5.
50. Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A case-control study of the effect of infant feeding on celiac disease. *Ann Nutr Metab* 2001; 45: 135-42.
51. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2006; 91: 39-43. Epub 2005.
52. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 695-9.
53. Molberg O, McAdam S, Lundin KE, et al. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol* 2001; 31: 1317-23.
54. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797-801.
55. Sakly W, Thomas V, Quash G, El Alaoui S. A role for tissue transglutaminase in alpha-gliadin peptide cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 550-8.
56. Liu E, Li M, Emery L, et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 293-300.
57. Korponay-Szabó IR, Vecsei Z, Király R, et al. Deamidated gliadin peptides form epitopes that transglutaminase antibodies recognize. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 253-61.
58. Kurppa K, Lindfors K, Collin P, et al. Antibodies against deamidated gliadin peptides in early-stage celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010 Nov 8. [Epub ahead of print]
59. Volta U, Fabbri A, Parisi C, et al. Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 31-5.
60. Kuloğlu Z, Doğanç T, Kansu A, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Türk J Pediatr* 2008; 50: 515-20.
61. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 843-51.
62. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 150-4.
63. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2767-77.
64. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 315-9.
65. Cogulu O, Ozkinay F, Gunduz C, et al. Celiac disease in children with Down syndrome: importance of follow-up and serologic screening. *Pediatr Int* 2003; 45: 395-9.
66. Alanay Y, Buduroğlu K, Tunçbilek E. Celiac disease screening in 100 Turkish children with Down syndrome. *Türk J Pediatr* 2005; 47: 138-40.
67. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S68-73.
68. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S74-8.
69. Jones S, D'Souza C, Haboubi NY. Patterns of clinical presentation of adult coeliac disease in a rural setting. *Nutr J* 2006; 5: 24.
70. Mukherjee R, Egbuna I, Brar P, et al. Celiac disease: similar presentations in the elderly and young adults. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3147-53. Epub 2010.
71. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, et al. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study. *J Intern Med* 1999; 245: 63-8.
72. Richey R, Howdle P, Shaw E, Stokes T. Recognition and assesment of coeliac disease in children and adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009; 338: b1684.
73. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65: 909-11.
74. Basso D, Guariso G, Fasolo M, et al. A new indirect chemiluminescent immunoassay to measure anti-tissue transglutaminase antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 613-8.
75. Hill, ID. What are the sensitivity and specificity of serological tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S25-32.
76. Martin Stern; Working group on serologic screening for celiac disease. Comparative evaluation of serologic test for celiac disease: A European initiative toward standardization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 513-9.

77. Horvath K, Hill ID. Anti-tissue transglutaminase antibody as the first line screening for celiac disease: Good-bye antigliadin test? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2702-4.
78. Ciclitira PJ, King AL, Fraser JS. AGA technical review on Celiac Sprue. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526-40.
79. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consensus State Sci Statements. 2004; 21: 1-23.
80. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for standardized report schema for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-94.
81. Ensari A. Gluten-sensitive Enteropathy (Celiac Disease) controversies in diagnosis and classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 826-36.
82. Elsäurer R, Tatar G, Şimşek H, et al. Celiac disease in Turkish population. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 136-42.
83. Korkut E, Bektas M, Oztas E, et al. The prevalence of celiac disease in patients fulfilling Rome III criteria for irritable bowel syndrome. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 389-92. Epub 2010.
84. Sanders DS. Celiac disease and IBS-type symptoms: the relationship exists in both directions. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 707-8.
85. Anderson LA, McMillan SA, Watson RG, et al. Malignancy and mortality in a population-based cohort of patients with coeliac disease or "gluten sensitivity". *World J Gastroenterol* 2007; 13: 146-51.
86. Casella G, D'Inca R, Oliva L, et al; Italian Group - IBD. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 175-8. Epub 2009.
87. Venkatasubramani N, Telega G, Werlin SL. Obesity in pediatric celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 295-7.
88. Korponay-Szabó IR, Szabados K, Pusztai J, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007; 335: 1244-7. Epub 2007.
89. Pyle GG, Paaso B, Anderson BE, et al. Effect of pretreatment of food gluten with prolyl endopeptidase on gluten-induced malabsorption in celiac sprue. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 687-94.
90. Sollid LM, Khosla C. Future therapeutic options for celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 140-7.
91. Esposito C, Caputo I, Troncone R. New therapeutic strategies for coeliac disease: tissue transglutaminase as a target. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2572-80.
92. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology* 2009; 137: 1912-33. Epub 2009.
93. Rodrigo L. Investigational therapies for celiac disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 1865-73.

