

Çölyak Hastalığı

Oya YÖNAL, Sadakat ÖZDİL

Memorial Şişli Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul

Cölyak hastalığı (ÇH), 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 düzelleme gösteren otoimmun, familyal özellikli bir hastalıktır.

Sessiz semptomlar hayatın ilk 3 yılında, hububatın diyetे girmesiyle ortaya çıkabilir. Sekizinci dekatta başlayan geç başlangıç bildirilmesine rağmen, hastlığın semptomatik ikinci piki erişkinlerde üçüncü ve dördüncü dekatta ortaya çıkar.

Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi malabsorbisyon semptomları ile prezen te olabilir. Demir eksikliği anemisi, karaciğer enzim yüksekliği, tip1 diyabet, otoimmun tiroidit, Sjögren sendromu gibi otoimmun hastalıklar, osteopeni, osteoporoz, Down, Turner sendromu gibi genetik hastalıklar eşlik edebilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Çölyak hastalığı epidemiyolojisi buzdağına benzer, ciddi malabsorbsiyonun klasik semptomları olan hastalardan daha fazla sayıda asemptomatik veya hafif semptomlu olan hastalar mevcuttur.

Tanı konmamış çölyak hastalarının bilinen çölyak hastalarına oranının 7-10/1 olduğu düşünülmektedir.

Çölyak hastalığı, dünya popülasyonunun %0.6 ile %1'ini etkilemektedir (1). ÇH özellikle Kuzey Avrupalı beyazlarda görülür. Son yıllarda Kuzey Afrika ve Ortadoğu gibi gelişmekte olan ülkelerde sık görüldüğü tespit edilmiştir (2).

Türkiyede sağlıklı kan vericilerinde doku transglutaminaza karşı antikor sıklığı %1.3 olarak bulunmuştur. Klinik olarak aşıkar hastalık sıklığı hakkında kesin bilgi yoktur (3).

Türkiyenin çeşitli bölgelerinden 6-17 yaş arası 20.190 öğrencinin tarandığı önemli bir çalışmada antikor pozitifliği ile birlikte biyopsi ile tanı alan ÇH prevalansı %0.47 olarak belirlenmiştir (4).

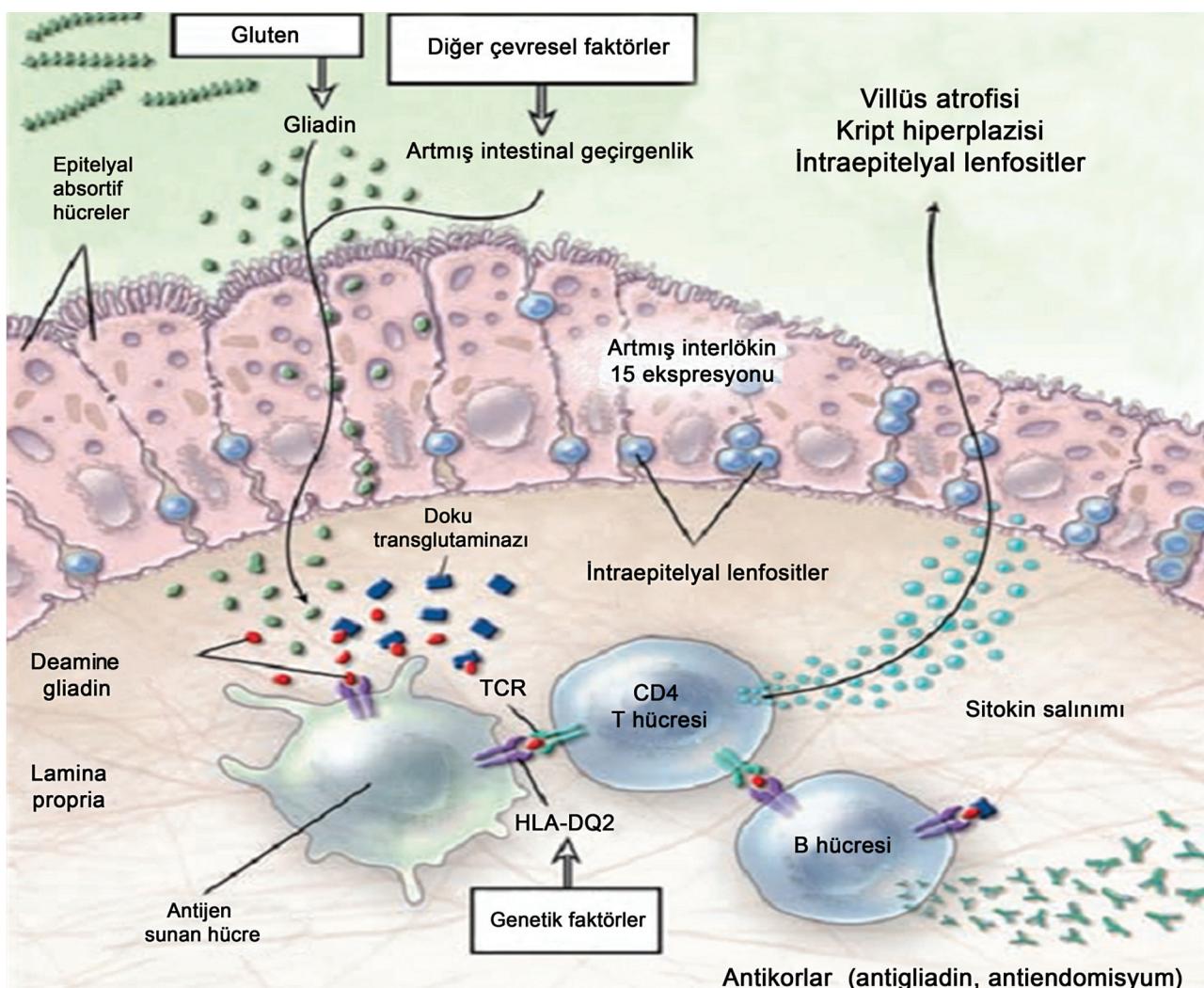
PATOGENEZ

Bağday, arpa, çavdar ve daha az oranda yulafta, suda erimeyen yüksek molekül agrılıklı prolaminler bulunmaktadır.

Bağday prolamini olan gliadin immunpatogenezden başlıca sorumludur. Ayrıca arpa, çavdar, yulaf yapısında bulunan prolaminler de toksiktir.

Bağday yapısındaki glutenin alkol ile reaksiyonu sonucu ince barsak mukozası için toksik olan gliadin oluşur.

Gliadin epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak interlökin-15 ekspresyonunu artırır, artmış interlökin-15 ekspresyonu ise intraepitelial lenfositleri aktive eder. İnfeksiyonlar sırasında veya değişen geçirgenlik sonucunda, gliadin lamina propria da doku transglutaminazı tarafından deamine olarak antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA-DQ2 (veya HLA-DQ8) ile etkileşime girer. Gliadin T hücre reseptörü aracılığı ile CD4 T hücrelerine sunulur, bu durum sitokin salınımına neden olarak doku hasarına neden olur. Böylece villüs atrofisi ve kript hiperplazisi meydana gelir (5) (Şekil 1).



Şekil 1. Patogenez.

KLİNİK SINIFLAMA

Çölyak hastalığı beş klinik subkategorije ayrılabilir (6).

- Klasik Hastalık:** Malabsorbsiyon, diyare (steatore), kilo kaybı, vitamin eksiklikleri ile seyreden olgularda serolojik testler pozitifdir ve biyopside klasik patolojik değişiklikler görülür. Glutensiz diyet ile bulgularda gerileme meydana gelir.
- Atipik Hastalık:** Yorgunluk, anemi, artrit, dental bulgular, transaminaz yüksekliği, osteoporoz, infertilite ile prezente olan hastalarda serolojik testler pozitifdir ve klasik patolojik değişikler görülür.
- Sessiz Hastalık:** Asemptomatik kişilerde serolojik testler ve biyopsi çölyak hastalığı ile uyumludur.

4. Latent Hastalık: Asemptomatik kişilerde seroloji pozitifdir ancak biyopside villöz atrofi yoktur.

5. Potansiyel Hastalık: Semptomatik kişilerde seroloji pozitiftir, biyopsi ise negatiftir.

KLİNİK BULGULAR

Klinik polimorfizmiden dolayı çölyak hastalığında çok geniş yelpaze içinde gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomlar görülür. Çocukluk döneminde; ishal, gelişme geriliği, boy kısalığı ön plandadır. Anoreksia, kas erimesi, apati, abdominal distansiyon, irritabilite, kusma ile de hasta başvurabilir (7). Erişkin dönemde ise inatçı ishal, halsizlik, kilo kaybı ön plandadır.

Gastrointestinal Semptomlar

Malabsorbsiyon ile birlikte seyreden ishal, kilo kaybı ve karın şişliği klasik başvuru şeklidir (8).

Atrofik glossit, tekrarlayan aftöz ülserler, refrakter gastroözofageal reflü hastalığı, eozinofilik özofajit, rekürren pankreatit, transaminaz yüksekliği, otoimmun hepatit, steatohepatit, primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit, inflamatuv var barsak

Tablo 1. ÇH'da klinik belirtiler (Gastrointestinal sistem)

Gastrointestinal Sistem
• İshal veya kabızlık
• Karında şişkinlik
• Karın ağrısı
• Kilo kaybı
• Bulantı, kusma
- Oral: Atrofik glossit, aftöz ülserler
- Özofagus: Refrakter gastroözofageal reflü, eozinofilik özofajit
- Pankreas: Rekürren pankreatit
- Karaciğer: Transaminaz yüksekliği, otoimmun hepatit, steatohepatit, primer bilier siroz, primer sklerozan kolanjit
- Barsak: İnflamatuv var barsak hastalığı, çölyak kriz

hastalığı gibi diğer gastrointestinal semptomlar ve hastalıklar ise çölyak hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (9-16) (Tablo 1).

Ekstraintestinal Semptomlar

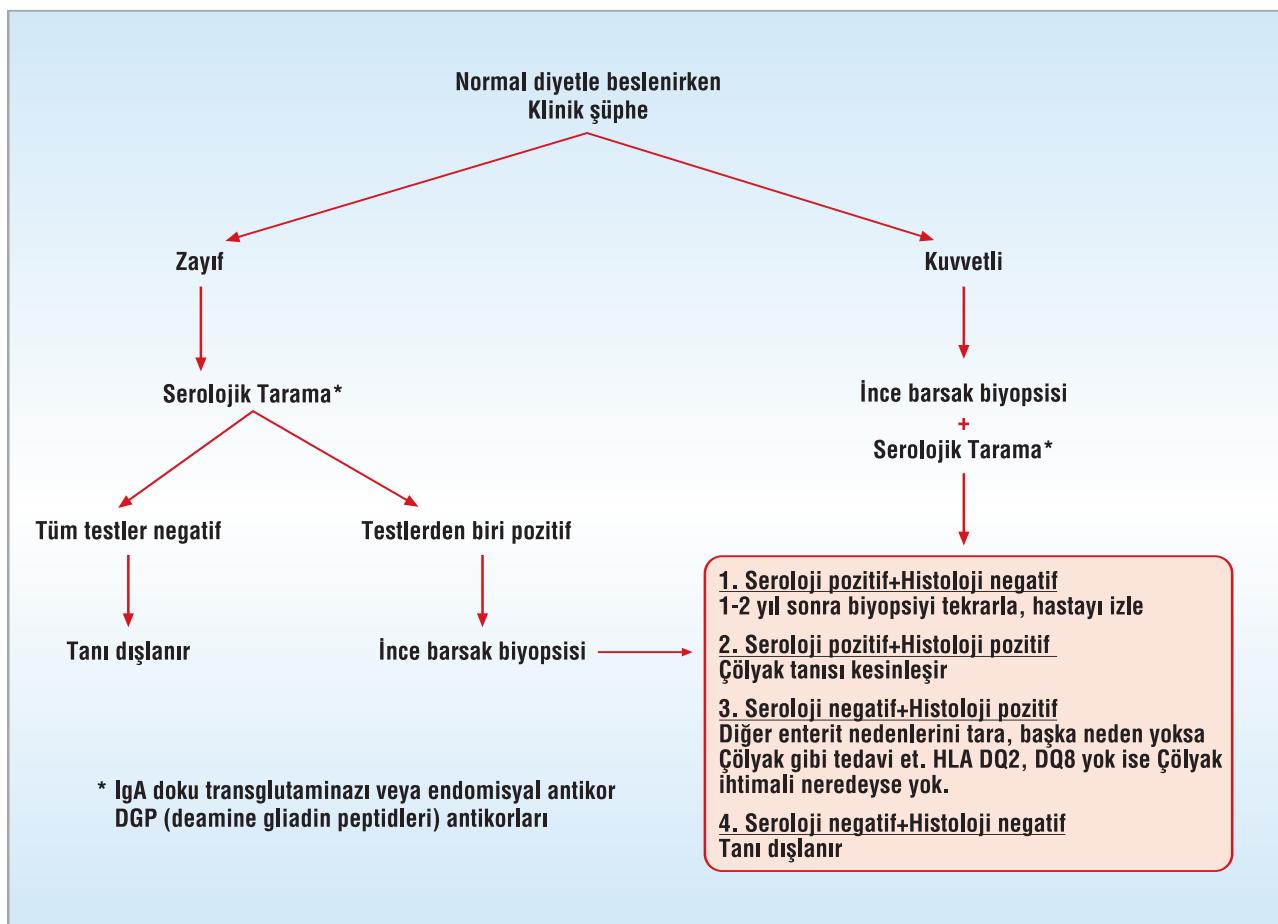
Demir eksikliği anemisi ve vitamin D, kalsiyum eksikliğine bağlı metabolik kemik hastalığı en sık ekstraintestinal semptomlardır. Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisinde, genç yaşda osteopeni ve osteoporozu olanlarda çölyak hastalığı tanida düşünülmelidir. Vitamin D eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidi görülebilir. İnfertilite, dermatitis herpetiformis, miyokardit, dilate kardiyomiyopati, idiopatik pulmoner hemosiderozis, IgA nefropatisi, depresyon, epilepsi, B12 ve B1 eksikliğine bağlı periferik nöropati gibi nörolojik ve psikiyatrik hastalıklar; demir, folat ve B12 eksikliğine bağlı anemi; tip 1 diabetes mellitus (DM), otoimmun tiroidit gibi otoimmun hastalıklar görülen diğer ekstraintestinal bulgulardır (8) (Tablo 2).

TANI

Çölyak hastalığı tanısı serolojik testler ve ince barsak biyopsisi ile konur. Tanıda ilk basamak serolojik testlerdir. Biyopsi materyalinde karakteristik histopatolojik bulguların gösterilmesi ise tanıda altın standarttır (Şekil 2).

Tablo 2. ÇH'da klinik belirtiler (Gastrointestinal sistem dışı)

Gastrointestinal Sistem Dışı	
Dermatolojik	• Dermatitis herpetiformis
Endokrinolojik	• Tiroid: Otoimmun tiroidit • Kemik: Vit D/kalsiyum eksikliği, osteopeni, osteoporoz • Tip I DM
Jinekolojik	• İnfertilite • Tekrarlayan düşükler • Endometriozis
Kardiyak	• Miyokardit • İdiopatik dilate kardiyomiyopati • İskemik kalp hastalığı
Pulmoner	• İdiopatik pulmoner hemosiderozis
Genetik	• Down, Turner, Williams Sendromu
İmmunolojik	• IgA eksikliği
Nöropsikiyatrik	• Depresyon • Migren • Periferik nöropati • Ataksi
Romatolojik	• Sjögren Sendromu • Romatoid artrit
Hematolojik	• Anemi (Demir, B ₁₂ , folat eksikliği) • Hiposplenizm
Renal	• IgA nefropatisi



Şekil 2. Dünya Gastroenteroloji Organizasyonunun önerisine göre çölyak hastalığı tanısına yaklaşım (2013) (25).

Serolojik Testler

En duyarlı ve spesifik testler doku transglutaminaz (tTG) IgA ve antiendomisyum IgA (EMA)'dır (17,18). Anti-gliadin antikorlar düşük sensitivite ve spesifite nedeni ile tanıda kullanılması önerilmemektedir. Ancak ikinci kuşak antigliadin antikorlarının tanı değeri %94 duyarlılık ve %97 özgüllük ile ilk kuşak testlerden daha yüksektir (19,20). Çölyak hastalarının yaklaşık %2-3'ünde IgA eksiksliğine bağlı olarak IgA temelli serolojik testler negatif bulunur (21). Dolayısı ile tarama programlarında serolojik testlerin yanı sıra IgA da istenmeli ve düşük bulunan olgularda IgG temelli testler istenmelidir. Serolojik testler yapılmırken hasta en az 4 haftadır gluten içeren diyet alıyor olmalıdır. İki yaşıdan küçüklerde serolojik testler doğru sonuç vermeyebilir (Tablo 3).

Endoskopik Bulgular ve Histoloji

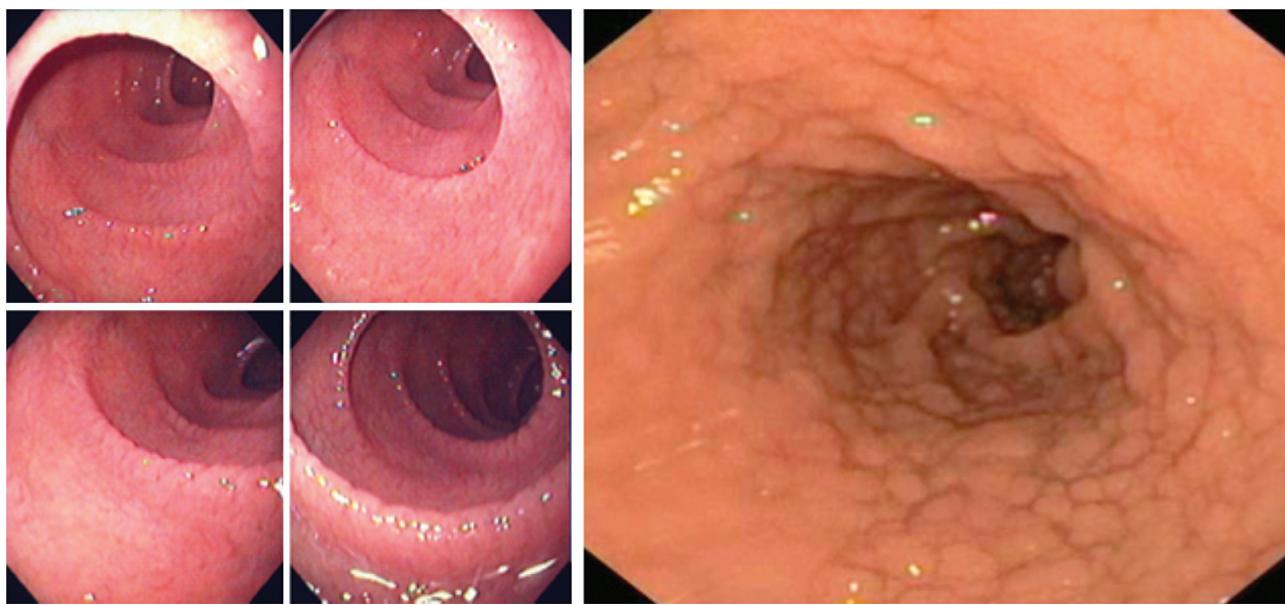
Çölyak hastalığının klinik özelliklerini gösteren ve/veya serolojik testleri pozitif olanlara tanının kesinleştirilmesi için endoskopik biyopsi yapılmalıdır.

Tablo 3. Çölyak tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği

Test	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Anti-gliadin IgG	75-85	75-90
Anti-gliadin IgA	80-90	85-90
Deamine anti-gliadin antikorları	94	97
Doku transglutaminaz IgA	90-98	95-97
Anti-endomisyal antikor IgA	85-98	95-97

Endoskopide duodenumda sirküler foldların sayıca azaldığı, mukozada mozaik ve nodüler kadifemsi görünüm dikkat çeker (Resim 1). Bu endoskopik görünüm ÇH'na spesifik değildir. Tropikal sprue veya lenfoma gibi diğer hastalıklarda da görülebilir (22).

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 (23).



Resim 1. Endoskopik görünüm.

Tabelo 4. Marsh-Oberhuber evreleme sistemi (Modifiye Marsh)

Lezyon tipi	Preinfiltratif	İnfiltreatif	İnfiltreatif-hiperplastik	Düz-destrüktif	Düz-destrüktif	Düz-destrüktif	Total atrofik-hipoplastik
Evre	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Marsh 3c	Marsh 4
IEL/100 enterosit	<40	>40	>40	>40	>40	>40	<40
Kript hiperplazisi	-	-	+	+	+	+	-
Villus atrofisi	-	-	-	Hafif	Orta	Total	Total

Bu yaklaşımın nedeni hastalık yamasal tutulum yaptıgından yeterince biyopsi alındığında tanı duyarlığının artmasıdır. ÇH'da major histopatolojik bulgular villüslerde atrofi, kript hiperplazisi, villüs kript oranının azalması ve intraepitelial lenfosit (IEL) sayısının artmasıdır (>40 lenfosit her 100 eritrosit). Villus atrofisi normal villus yapısının korunmasından, parsiyel yada yaygın atrofiye kadar değişik derecelerde görülebilir. ÇH'da histolojik bulgular Marsh tarafından sınıflandırılmış ve Oberhuber tarafından ise modifiye edilmiş ve 5 evreye ayrılmıştır (24) (Tablo 4). Ancak bu histolojik değişiklikler ÇH'na spesifik değildir, infeksiyöz diyarelerde, otoimmun enteropatilerde, gıda allerjilerinde, HIV enteropatisinde aynı görünüm bulunabilir (Tablo 5).

TARAMA

Erken tanı hastalığın seyrini değiştirebilir. Bu nedenle tarama önemlidir. Kronik ishal, malabsorbsiyon, kilo kaybı, karın şişkinliği gibi tipik semptomu olanlar, çölyak hastaların birinci

ve ikinci derece akrabaları, Tip 1 Diyabet ve otoimmun endokrin hastlığı olanlar, erken osteoporozu, osteomalazisi olanlar, açıklanamayan transaminaz yüksekliği, demir eksiliği anemisi, izole alkalen fosfataz yüksekliği, boy kısalığı, gecikmiş puberte, infertilite ve tekrarlayan düşükleri olan, Turner ve Down sendromu olanlar çölyak hastalığı açısından taramalıdır (26).

Doku transglutaminaz (tTG) IgA taramada bakılmalı, ancak IgA eksikliği varsa tTG IgG bakılmalıdır. Taramada antikor pozitifliği saptanan hastalara biyopsi yapılmalıdır.

İlk testte negatif antikor saptananda ileride çölyak gelişmeyecğinin garantisini yoktur. O nedenle test tekrarlanmalıdır. Ancak bununun sıklığı hakkında görüş birliği yoktur (26).

Hastaların %95'inde HLADQ2 ve daha az oranda HLADQ8 ekspresyonu bulunmaktadır. Risk belirlenmesini isteyen çölyak hastalarının yakın akrabalarında tarama amaçlı HLA doku grubu taraması yapılabilir. Ayrıca şüpheli histolojik ve sero-

Tablo 5. Çölyak hastalığına benzer mukoza değişiklikleri yapan hastalıklar

• 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 atrofisi
• Kazanılmış hipogamaglobulinemi (HIV)
• Birincil bağışıklık yetmezliği
• Bakteriyel aşırı üreme
• Protein enerji malnutrisyonu
• İnce barsak lenfoması

lojik tanısı olanda HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatifliği tanayı dışlıyor (27).

TEDAVİ

Glutensiz diyet, tedavide temel prensiptir. Günde 50 mg gluten bile mukozal hasar yaratır (28). Ömür boyu diyetten buğday, arpa, çavdarın tamamen çıkarılması gerekmektedir. Yulaf unu da glutenle kontamine olması nedeni ile yasaklanmaktadır. Ancak bazı yayınlarda en az toksik prolamin içeren yulafın (50-60 g/gün) hafif hastalığı olanlarda tüketilebileceği ancak ciddi hastalığı olanlarda tamamen yasaklanması gerektiği belirtilmektedir (7,21, 29).

Pirinç, mısır, baklagiller, et, balık, yumurta, patates, soya fasulyesi, meyve ve sebzeler gluten içermez (Hazır besinlerde katkı maddeleri ve bazı ilaç taşıyıcıları gluten içerebilir!).

Tanı aldıktan sonra ilk 3 ay laktosuz diyet önerilir.

Birçok hastada tedavi ile ilk iki haftada semptomlarda iyileşme olur, nadiren 6 aya kadar uzayabilir. Histolojik iyileşme ise genelde 6-24 ay içinde olur (30).

Demir, folik asit, vitamin D ve Ca en sık rastlanan besinsel eksikliklerdir ve yerine konmalıdır. Diğer vitamin ve eser element destekleri gerekebilir. Hiposplenizm nedeni ile pnömokok aşısı önerilir (31).

Diyet uyumu takibinde doku transglutaminaz (tTG) IgA antikor seviyesi bakılması önerilir. tTG yarı ömrü 6-8 hafta oldu-

ğundan glutensiz diyetle tTG antikor seviyesi 3-12 ayda normal basal seviyesine ulaşır. Antikor takibinin limitasyonları ise aşağı sıralanmıştır; 1- Antikor değeri glutensiz diyet öncesi yüksek olmalı 2- Seri örnekler aynı laboratuvara değerlendirilmeli 3- Minör gluten tüketimi tespitinde duyarlı değildir (32).

Diyet tedavisine cevap klinik olarak ve serolojik testlerle takip edilir.

Klinik olarak iyileşen hastalarda takipte biyopsi yapılması gerekliliği tartışılmıştır. Birçok yazar diyette başladıkta 1 yıl sonra histolojik iyileşmeyi göstermek için biyopsi yapılması önermektedir.

En az 6-12 ay glutensiz diyetle rağmen klinik, histolojik ve serolojik bulguların düzelmemesi tedaviye cevapsızlık olarak değerlendirilir.

Tedaviye cevapsızlıkta aşağıdaki nedenler düşünülmelidir (8);

1. Glutensiz diyette uyumsuzluk
2. İnce barsak villus atrofisi ile giden diğer hastalıklar
3. Eşlik eden diğer hastalıklar (Primer veya sekonder laktaz eksikliği, irritabl barsak sendromu, ince barsak bakteriyel aşırı gelişim, pankreas yetersizliği, mikroskopik kolit)
4. Refrakter çölyak hastalığı (RCH) (Tip1, Tip 2)
5. Ülseratif jejunit veya intestinal lenfoma.

RCH için tanı kriterleri aşağıda sıralanmıştır (35):

Majör kriterler

1. En az 6-12 ay glutensiz diyette rağmen devam eden veya tekrarlayan semptomlar (diyare, kilo kaybı, karın ağrısı) ve intestinal hasar (en az parsiyel villöz atrofi),
2. Cevapsız CH'nın diğer sebeplerinin dışlanması, glutensiz diyette yanıtsızlık nedeniyle alternatif tedaviye ihtiyaç duyulması,
3. İntestinal veya sistemik lenfomanın ekarte edilmesi,
4. Glutensiz diyette klinik yanıt öyküsü olan biyopsi onaylı CH tanısı olması, serolojik testlerin pozitif olması, HLA DQ2-DQ8 varlığı ve CH için aile öyküsü olması özellikle primer cevapsızlığı olan hastalar için CH tanısında destekleyicidir.
5. Alt tiplerin (tip 1 veya tip 2) immünhistokimyasal yöntemler ile ortaya konması.

Minör kriterler

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

2. Antienterosit antikorlarının negatif olması.

RCH intraepitelial lenfositlerin immunfenotiplemesine göre iki tipe ayrılır. Tip 1'de normal fenotipli lenfositler bulunur ve прогноз iyidir. Tip 2'de ise premalign intraepitelial lenfositler bulunur, прогноз kötüdür, 5 yıllık survi %58 bulunmuştur. Tip 2'de enteropati ilişkili T lenfoma ve ince barsak adenocarcinoma riski artmıştır (8).

RCH'da 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, infliximab gibi diğer immunsupresif tedavilerle olumlu sonuçlar alınabilir

(33). Uygulanan otolog kemik iliği nakli, her ne kadar çok invaziv bir tedavi olsa da, Tip 2 RCH'nın tedavisi için bir merkezden bildirilen, yüksek doz kemoterapiyi takiben başarılı olmuş ve umut verici bir yaklaşım olabilir (34).

Komplikasyonlar

Kortikosteroide cevap vermeyen refrakter sprue hastalarında ülseratif jejunum ve intestinal lenfoma düşünülmelidir.

Ülseratif jejunumda çok sayıda benign ülserler ve bağırsak obstrüksiyonu gelişebilir. Prognos kötüdür, hastaların 1/3'ü komplikasyonlar nedeni ile ölürlü (8).

İntestinal lenfomada; ateş, splenomegalı, hepatomegalı, asit, abdominal kitle, kanama, obstrüksiyon, perforasyon bulguları görülür. Prognos çok kötüdür, 5 yıllık survi %10 bulunmuştur (8).

Toplum tabanlı çalışmalarında, özellikle non-Hodgkin lenfoma ve gastrointestinal kanser (özofagus skuamoz hücreli Ca, ince barsak adenocarcinoma, kolorektal Ca vs) riskinin çölyak hastalarında normal popülasyona göre arttuğu, meme ve akciğer kanseri riskinin ise azaldığı gösterilmiştir (35).

KAYNAKLAR

1. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? Ann Med 2010;42:557-61.
2. Alarida K, Haroun J, Ahmaida 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.
3. 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.
4. 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.
5. Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007;357:1731-43.
6. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. Am J Gastroenterol 2001;96:3237-46.
7. 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.
8. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. Gastrointest Endosc 2012;76:625-40.
9. Lähteenoja H, Toivanen A, Viander M, et al. Oral mucosal changes in celiac patients on a gluten-free diet. Eur J Oral Sci 1998;106:899-906.
10. 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.
11. Leslie C, Mews C, Charles A, Ravikumara M. Celiac disease and eosinophilic esophagitis: a true association. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:397-9.
12. 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.
13. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekbom A. Risk of pancreatitis in 14,000 individuals with celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1347-53.
14. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:107-12.
15. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther 2005;21:515-8.
16. Breen EG, Coghill G, Connolly EC, et al. Increased association of ulcerative colitis and coeliac disease. Ir J Med Sci 1987;156:120-1.
17. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, et al. Antigliadin and antiendomysium antibody determination for coeliac disease. Arch Dis Child 1991;66:941-7.
18. Sulkanen S, Halattunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. Gastroenterology 1998;115:1322-8.
19. 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.

20. 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.
21. 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.
22. Shah VH, Rotterdam H, Kotler DP, et al. All that scallops is not celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000;51:717-20.
23. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2006;131:1977-80.
24. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother* 2000;54:368-72.
25. 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.
26. Crowe SE. In the clinic. Celiac disease. *Ann Intern Med* 2011;154:ITC5-1-ITC5-15.
27. 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.
28. 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.
29. Schmitz J. Lack of oats toxicity in coeliac disease. *BMJ* 1997;314:159-60.
30. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med* 2012;367:2419-26.
31. Schmitz F, Herzig KH, Stüber E, et al. On the pathogenesis and clinical course of mesenteric lymph node cavitation and hyposplenism in coeliac disease. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:192-8.
32. 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.
33. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010;59:547-57.
34. 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.
35. 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.



**HENRY FORD
(1863-1947)**

“Eğer başarının herhangi bir sırrı varsa, bu, diğer insanın görüş noktasını anlama ve olayları kendi açınızdan görebildiğiniz kadar onun açısından da görme yeteneğinizde yatkınlıkta.”