

Non Çölyak Gluten Duyarlılığı

Nilay DANIŞ, Rukiye VARDAR

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

TANIM

Non çölyak gluten duyarlılığı (NÇGD); gluten tüketimi ile ortaya çıkan gastrointestinal ve ekstraintestinal semptomların, glutenin diyetten çıkarılması ile kaybolduğu çölyak spesifik antikorların ve villöz atrofinin olmadığı, allerji ile ilişkisiz bir antitedir. Oslo tanımlamasına göre NÇGD; çölyak hastalığının dışlandığı bireylerde, gluten tüketimi ile beraber immünolojik, morfolojik veya semptomatik manifestasyonların bir veya birden fazlasının görülmesidir (1). Gluten ile ilişkili klinik durumlar ve patogenezleri Şekil 1'de gösterilmektedir.

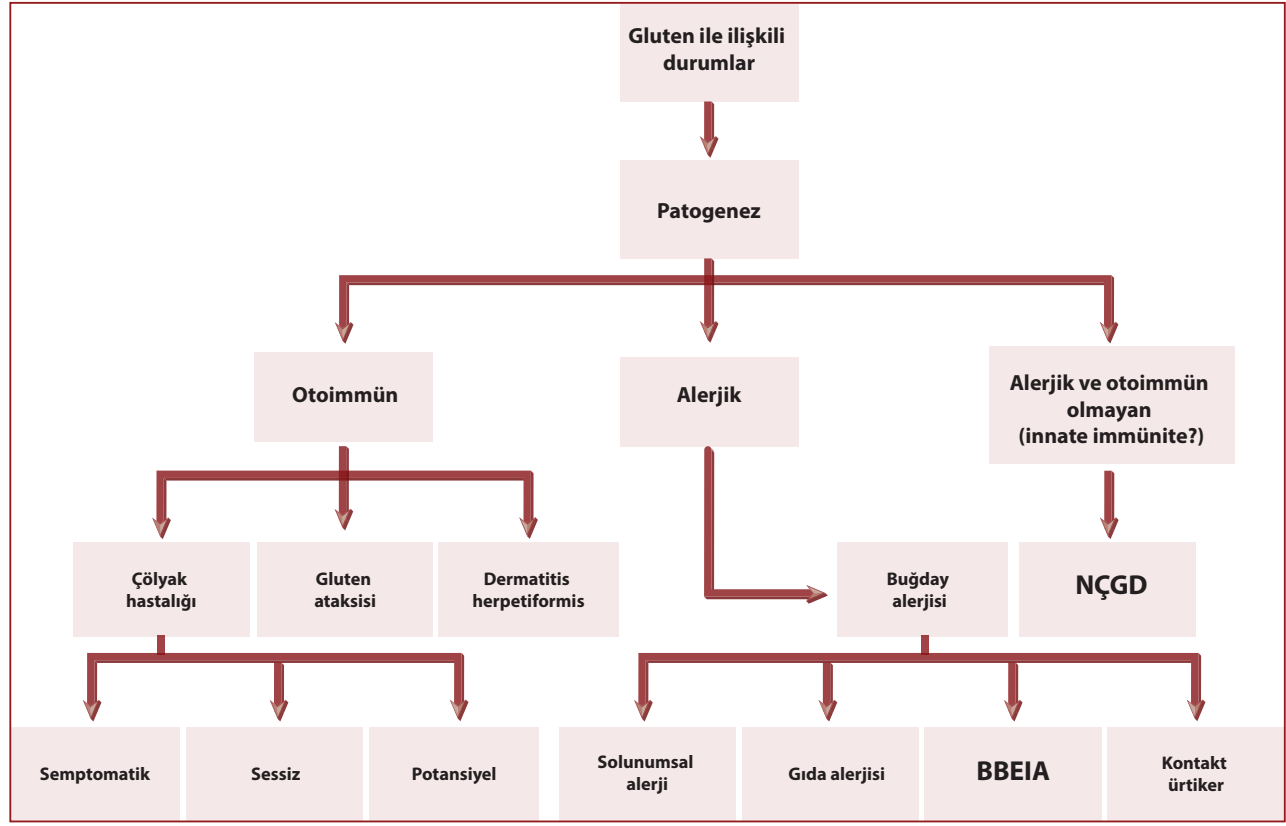
Gluten, Oslo konsensusunda çölyak hastalarına zararlı olan buğday, çavdar ve arpada bulunan suda çözünmeyen proteinler olarak tanımlanmıştır (1). Çeşitli tahıllarda bulunan proteinler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kavram karışıklığını önleyebilmek için gıda intoleransı ve gıda duyarlılığı arasındaki farkı tanımlamak gerekirse, Amerika Birleşik Devletleri Allerji ve Enfeksiyöz Hastalıklar Ulusal Enstitüsü'ne göre (2) gıda intoleransı vücutta bazı besinleri sindirmek için gerekli enzim eksikliğinde ortaya çıkan tablodur. Gıda intoleransında besinler ya uygun bir şekilde sindirilebilmek için çok fazladır ya da belirli bir besin tam olarak sindirilememektedir. Ortaya çıkan gastrointestinal (Gİ) semptomların nedeni, genellikle barsak mikrobiyotası tarafından ilgili şekerin fermentasyonu ile oluşan gazdır. Üretilen gaz; abdominal distansiyona, abdominal ağrıya, barsak hareketlerinde düzensizliğe sebep olur. Bu durumun sık örnekleri; laktoz intoleransı, fazla fermentatif oligo-disakkaritler, monosakkaritler ve poliollere maruziyet sonrası (FODMAPs) intolerans ve laktulozdur.

Gıda duyarlılığı ise belli besinlere karşı immün-aracılıklı olarak ortaya çıkan reaksiyonlardır. NÇGD gıda duyarlılığının bir türüdür. NÇGD ile irritabl barsak sendromunun (İBS) zaman zaman örtüşmeler göstermelerine karşın farklı antiteler olduğu düşünülmekte, NÇGD'ı İBS'nin bir subgrubu olarak değerlendirilmektedir (3,4). Glutenden ziyade FODMAPs'in NÇGD'na atfedilen gastrointestinal yakınmalara sebep olduğunun gösterildiği çok sayıda çalışma vardır. FODMAPs her ne kadar şişkinlik gibi Gİ semptomlara yol açsalar da intestinal inflamasyona sebep olmazlar, aksine intestinal mikrobiyotada faydalı değişiklikler yaparak kısa zincirli yağ asidi üretimi ile inflamasyonu inhibe ederler (5). Buğday, çavdar gibi tahıllar normal miktarlarda tüketildiğinde FODMAPs'in minör kaynaklarıdır. Gluten içeren tahılların FODMAPs üzerinden İBS'yi tetiklemediği, esas olarak gluten içeren tahıllarda bulunan proteinlerin, NÇGD'na sebep olacak şekilde innate immüniteyi uyardığı düşünülmektedir.

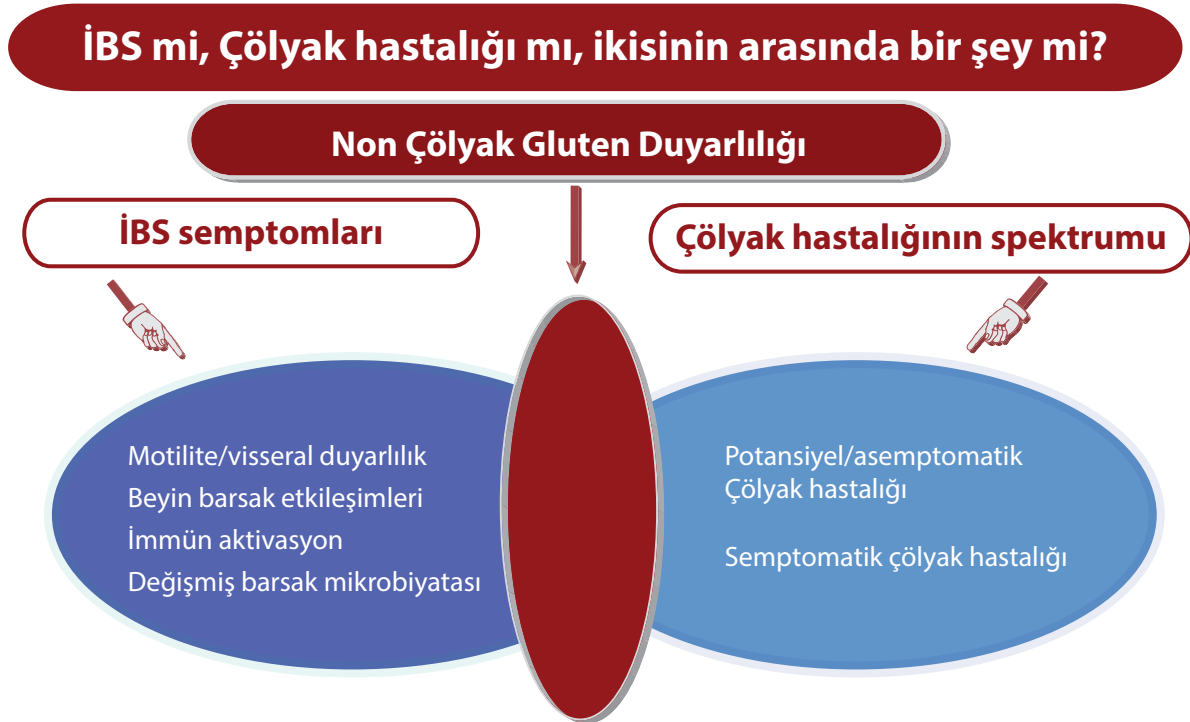
Tablo 1. Tahıllarda bulunan proteinler

Tahıl	Protein İçeriği
Buğday	Gliadin
Arpa	Hordein
Çavdar	Secalin
Yulaf	Avenin
Mısır	Zein
Pirinç	Glutelin



Şekil 1. Gluten ilişkili durumların sınıflaması.

NÇGD: Non çölyak gluten duyarlılığı, BBEIA: Buğday bağımlı egzersiz ile indüklenen anafaksi



Şekil 2. Verdu ve ark. Am J gastroenterol 2009;1587;94 adapte edilmiştir.

KLİNİK

NÇGD'nın semptomları gluten içeren gıdaların tüketimi sonrasında saatler günler içinde ortaya çıkar ve bu gıdalar diyetten çıkarıldıktan sonra kısa sürede kaybolur. NÇGD intestinal ve ekstraintestinal semptomlara yol açar. Abdominal ağrı, gaz, distansiyon ve düzensiz barsak hareketleri gibi İBS benzeri semptomlar sıklıkla ortaya çıkar; bu da hastalığın İBS'den ayırt edilmesini güçleştirir. Ayırıcı tanının yapılması baş ağrısı, migren, zihin bulanıklığı, kronik halsizlik, kas-eklem ağrısı, ekstremitelerde karıncalanma, kol-bacakta uyuşma, egzema, anemi ve depresyon gibi ekstraintestinal semptomlar tarifleyen ya da glutenin diyetten çıkarılması ile immün ilişkili semptomlarda azalma tarifleyen hastalarda daha kolaydır.

Çoğu hasta hekime başvurmadan önce kendisi gluten içeren gıdalar tükettiğinde şikayetlerinde artma ve kötüleşme olduğunu fark eder. NÇGD olan çocuklarda abdominal ağrı ve kilo kaybı olmaksızın kronik ishal gibi semptomlar olabilir. Daha az sıklıkla çocuklarda halsizlik ve dikkat eksikliği bozuklukları gözlenmiştir (6). Bazı çalışmalarda da NÇGD ile otizm, şizofreni ve periferik nöropati gibi nörolojik ve nöropsikiyatrik bozukluklar tanımlanmıştır (7-9). Ancak glutenin bu bozukluklara nasıl yol açtığı henüz aydınlatılamamıştır.

NÇGD hastalarında atopik bozukluklar olabilir. Gİ semptomları ve mukozal lezyonları olan ancak serolojik (transglutaminaz

2) veya genetik olarak (DQ2 veya DQ8) çölyak hastalığı olmadığı kanıtlanmış hastaların %30'unda, glutenin diyetten çıkarılmasıyla Gİ ve atopik semptomların azaldığı gösterilmiştir (10).

Çölyak hastalığı, NÇGD ve buğday alerjisi arasındaki ana klinik ve patolojik farklılıklar Tablo 2'de özetlenmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

NÇGD toplumda çok da nadir olmayan bir hastalıktır. Prevalansı genel popülasyonda %0.6-6 arasında değişmektedir (11). Birleşik Krallıkta ankete dayalı bir sorgulamada prevalans %13 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur. Ancak hastaların %1'den azının tanısı bilinmektedir (12). Başka bir çalışmada ise İBS tanılı hastalar içinde NÇGD prevalansı %28 olarak bulunmuştur (13). Bu randomize kontrollü çalışmada çölyak hastalığı olmadığı kanıtlanmış, glutensiz diyet ile semptomları kontrol altına alınmış 34 hastaya 6 hafta boyunca, gluten veya plasebo içeren günlük 2 dilim ekmek ve muffin verilmiştir. Gluten içeren diyetle beslenen hastalarda ağrı, şişkinlik, yorgunluk gibi semptomların 1 hafta içinde geri döndüğü ve kötüleştiği gözlenmiştir (13). Yeni Zelanda'da NÇGD prevalansı çocuklarda %5 olarak bildirilmiştir (5). NÇGD için risk faktörleri tam olarak tanımlanamamış olsa da genç-orta yaşlı kadınlarda daha sık olduğu bilinmektedir (5).

Tablo 2. Çölyak hastalığı, NÇGD ve buğday alerjisi arasındaki ana klinik ve patolojik farklılıklar

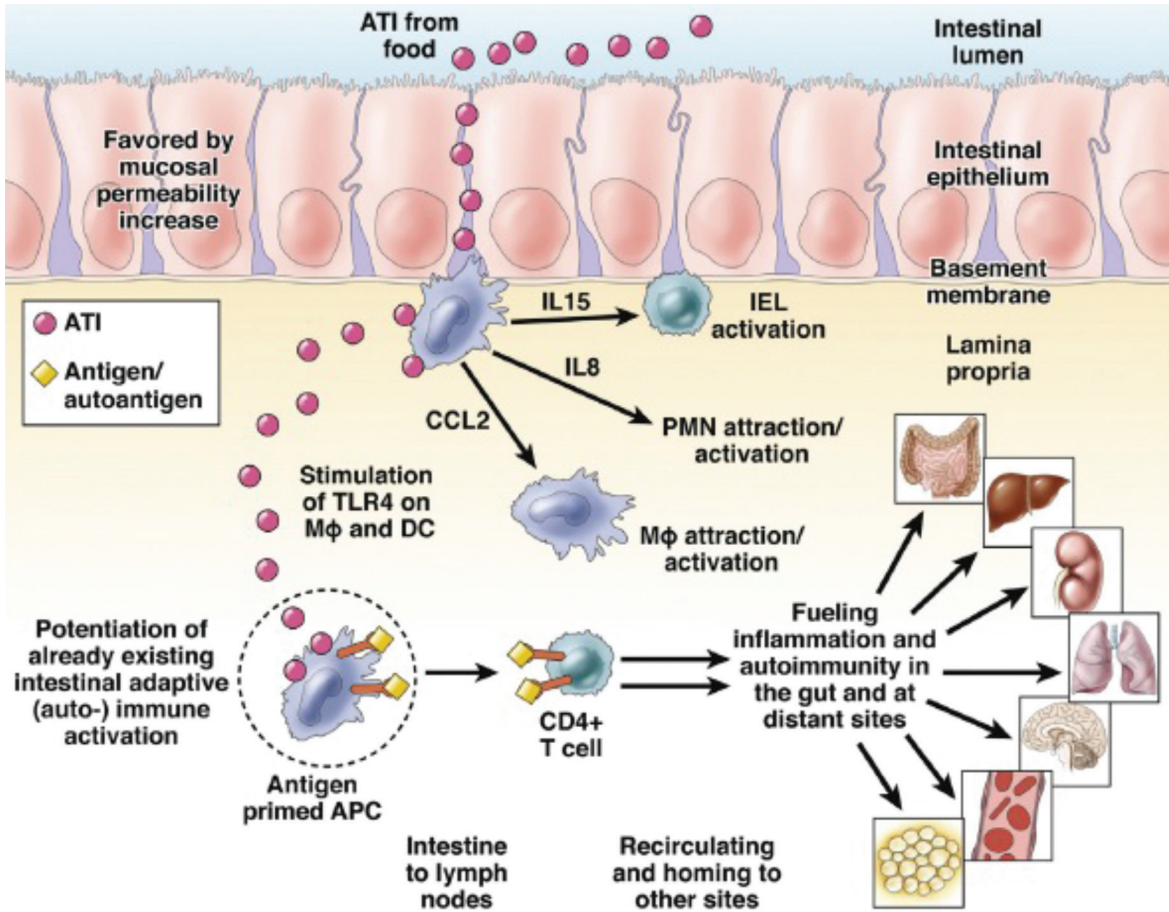
	Çölyak Hastalığı	Gluten Duyarlılığı	Buğday Alerjisi
Gluten maruziyetinden semptomlara kadar geçen süre	Günler ile haftalar	Saatler ile günler	Dakikalar ile saatler
Patogenez	Otoimmünite (adaptif immünite)	İnnat immünite?	Allerjik immün yanıt
HLA	HLA DQ2/8 ilişkili	HLA DQ2/8 +/-	HLA DQ2/8 ilişkili değil
Otoantikorlar			
A tTG	Pozitif	Negatif	
Antigliadin	Pozitif	%50 hastada pozitif	Her zaman negatif
Anti-endomisyum	Pozitif	Negatif	
Deaminiagliadin peptid	Pozitif	Negatif	
Duodenal histoloji	Pozitif (Marsh 1-3)	Negatif (Marsh 0-I)	Her zaman negatif (lamina propria eozinofiller)
Semptomlar	İntestinal ve ekstraintestinal	İntestinal ve ekstraintestinal	İntestinal ve ekstraintestinal
Komplikasyonlar	Komorbiditeler var Uzun dönem komplikasyonlar var	Komorbiditeler var Uzun dönem komplikasyonlar ?	Komorbidite yok Komorbidite yok Kısa dönem komplikasyonlar (anafilaksi)

HLA: İnsan lökosit antijen, A-tTG: Anti-doku transglutaminaz.

PATOFİZYOLOJİ

NÇGD'nın patofizyolojisine girmeden önce bu şemsiye altında yer alan diğer 2 hastalıktan, patofizyolojileri adaptif immün sistem ile açıklanan çölyak hastalığı ve buğday alerjisinin patofizyolojisini hatırlamakta fayda vardır. Çölyak hastalığı'nın otoimmün hastalık karakterlerini taşıdığı bilinmektedir. Genetik olarak predispoze bireylerde (DQ 2 ve DQ 8) diyetteki glutene maruziyet sonrası ince barsakta ortaya çıkan kronik immün aracıklı bir enteropatidir. Serolojik göstergelerin antikorların [Endomisyal antikorlar (EMA), tissue transglutaminaz antikorlar (TG2)] pozitifliği saptanan bireylerde gluten içeren diyet esnasında bulbusu da içererek şekilde duodenumdan alınacak 4-6 biyopsi örneğinin patolojik değerlendirilmesi ile tanısı konur. Çölyak hastalığı diğer otoimmün hastalıklar ile de ilişkilidir (1). Buğday alerjisinde ise immüoglobulin E, gluten peptinlerindeki tekrarlayan sekanlara bağlanarak bazofil ve mast hücrelerinden histamin

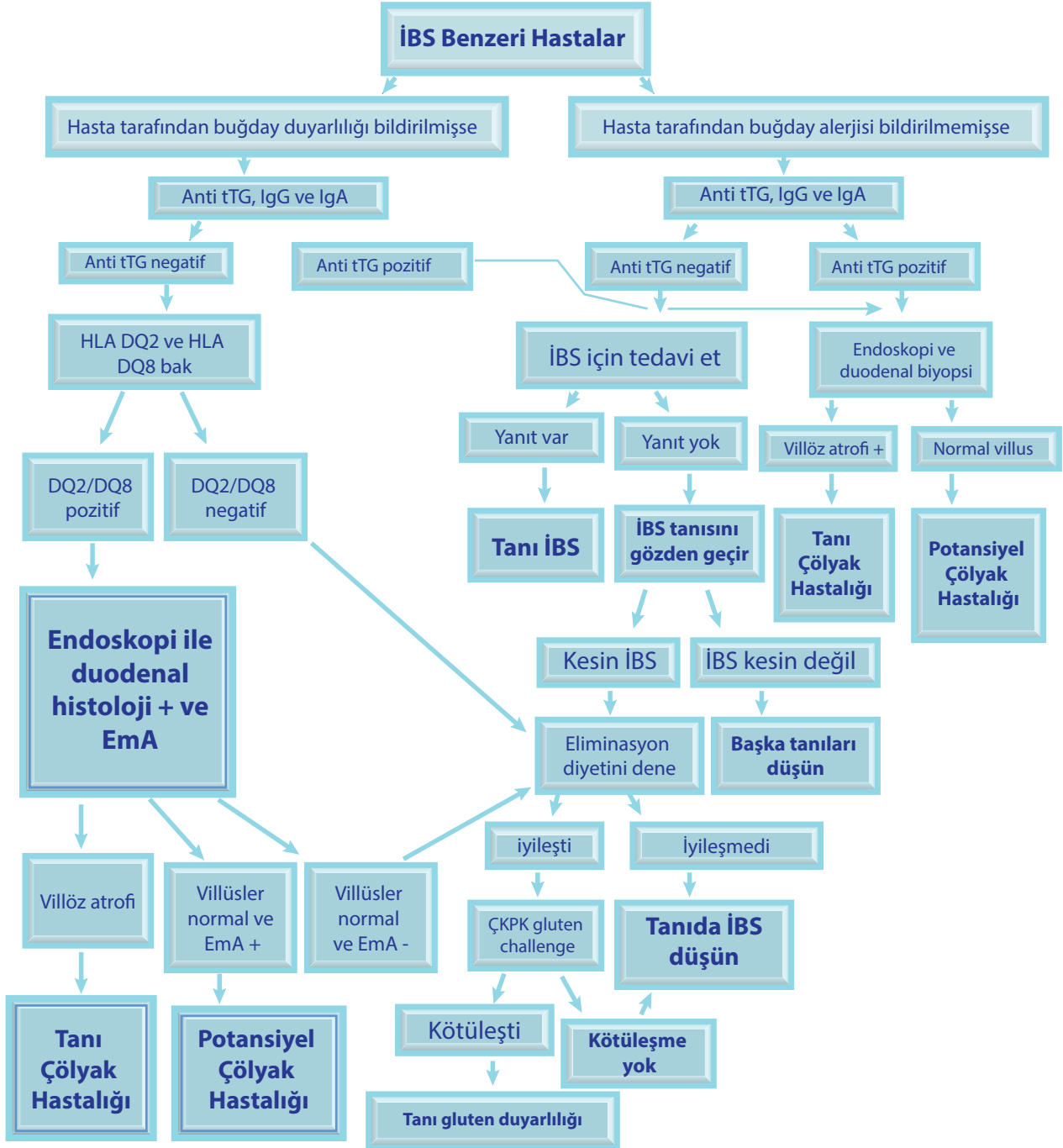
gibi mediatörlerin salınımına sebep olur (5). NÇGD'nın ise patofizyolojisi adaptif immüniteden ziyade otoimmün ve alerjik olmayan mekanizmalarla (innate immünite?) açıklanmaktadır. NÇGD tanılı hastalarda gluten içeren besinler tüketildikten sonra gastrointestinal semptomlar ortaya çıksa da bu durum çölyak hastalarındaki gibi villöz atrofi ve kript hiperplazi ile karakterize otoimmün bir enteropatiye ve antikor oluşumuna sebep olmamaktadır. NÇGD genelde bir dışlama tanısıdır ve diyetten glutenin çıkarılması ile semptomlarda belirgin düzelme olması karakteristiktir. Günümüzde NÇGD patofizyolojisi ile ilgili bilgilerimiz, 20 yıl önce çölyak hastalığı patofizyolojisi hakkında bildiklerimiz kadardır. NÇGD'nın patogenezinde innate immün sistemin katılımı, gluten ve gliadinin direk sitotoksik etkisi, başka hedef organların katılımı ve buğdaydaki diğer protein komponentlerinin rol oynadığı öne sürülen mekanizmalardır (14). Çölyak hastalığında suçlanmakta olan "leaky gut" intestinal geçirgenlik hipotezi NÇGD'da geçerli değildir (15). Ayrıca patogeneizde suçlan-



Şekil 3. NÇGD patogenezi (5 nolu referanstan alınmıştır).

makta olan bir diğer faktör amilaz tripsin inhibitör enzim ailesidir (ATT). ATT'ler gluten gibi buğday, arpa ve çavdarda bolca bulunmakta, glutenin daha az olduğu tahıllarda oldukça az bulunmaktadır. ATT'ler innate immün sistemin toll-like receptor 4 yolağının tetikleyicileridir (16). Bu şekilde lamina propriada monosit, makrofaj ve dendritik hücreler aktive ol-

maktadır. Bu yolak aktive olunca proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır. ATT'ler aynı zamanda barsakta ve ekstraintestinal T hücre yanıtını tetikledikleri komşu lenf nodlarında adaptif immün sistemin adjuvanlarıdır. Bu aynı zamanda adaptif immün yanıtın da devreye girmesine yol açmaktadır (5). Şekil 3 bu patogenezi özetlemektedir.



Şekil 4. İBS semptomu olan olguya yaklaşım (II nolu referanstan uyarlanmıştır).

Anti-tTG: Anti-doku transglutaminaz. IgG: İmmünglobulin G. IgA: İmmünglobulin A. EMA: Endomisyel antikor. İBS: İritabl barsak sendromu. ÇKPK: Çift kör plasebo kontrollü.

TEDAVİ

Şu ana kadar bulunabilen tek tedavi gerekli olduğunda glutensiz diyetle uyulmasıdır. Bu konuda henüz kılavuz oluşturulacak bilgi yoktur. Akılcıca bir yaklaşım öncelikle hastanın diyetinden glutenin belli bir süre (örneğin 6 ay) çıkarılma-

sıdır. Diyet süresince buğday, arpa, çavdar, yulaf, bulgurdan sakınılmalıdır. Pirinç, mısır ve patates diyetle yer alabilir. Glutensiz diyet sonrasında diyetle düşük gluten içeren yulaf gibi tahıllar denenebilir.

Özet Tablo 3. NÇGD tanım, patogenezi, prevalans, tanı ve tedavisi

İsim ve Tanım	Patogenezi	Prevalans	Tanı	Tedavi
Non çölyak gluten duyarlılığı, Çölyak hastalığı ve buğday alerjisi tanısı dışlandıktan sonra glutenin diyetten çıkarılmasına yanıt veren intestinal ve ekstraintestinal sendromdur.	Multifaktöriyel glutenin direk toksik etkisini ve innate immüniteyi içerir ATI ve FODMAP gibi diğer moleküller de suçlanmaktadır.	Spesifik çalışmalar olmasa da %3-5 arasındadır	Plasebo kontrollü gluten challenge test Çölyak hastalığı ve alerjinin önceden dışlanmış olması AGA IgG, IEL, bazofil aktivasyonu, duodenum ve kolona eozinofil infiltrasyonu	Kılavuzluk edecek bir data mevcut değil Şikayetler belirtildiğinde glutensiz diyet düşünülmeli

ATI: Amilaz tripsin inhibitör. FODMAP: Fermentatif oligo-disakkaritler, monosakkaritler ve polioller. AGA: Anti-Gliadin antikor. IgG: Immünglobulin G. IEL: İntraepitelyal lenfosit.

KAYNAKLAR

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
2. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *Nutr Res* 2011;31:61-75.
3. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-8.
4. Vanga R, Leffler DA. Gluten sensitivity: not celiac and not certain: *Gastroenterology* 2013;145:276-9.
5. Fasano A, Sapone A, Zavallos V, Schuppan D. Nonceliac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195-204.
6. Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. *J Pediatr* 2014;164:463-7.
7. Hadjivassiliou M, Grunewald RA, Kandler RH, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1262-6.
8. Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Dig Dis* 2015;33:264-8.
9. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grunewald RA, et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010;9:318-30.
10. Tanpowpong P, Broder-Fingert S, Katz AJ, Camargo CA, Jr. Predictors of gluten avoidance and implementation of a gluten-free diet in children and adolescents without confirmed celiac disease. *J Pediatr* 2012;161:471-5.
11. Mansueto P, Seidita A, D'Alcamo A, Carroccio A. Non-celiac gluten sensitivity: literature review. *J Am Coll Nutr* 2014;33:39-54.
12. Aziz I, Lewis NR, Hadjivassiliou M, et al. A UK study assessing the population prevalence of self-reported gluten sensitivity and referral characteristics to secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:33-9.
13. Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011;106:508-14.
14. Elli L, Roncoroni L, Bardella MT. Non-celiac gluten sensitivity: Time for sifting the grain: *World J Gastroenterol* 2015;21:8221-6.
15. Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, et al. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011;9:23.
16. Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015;21:7110-9.