

Çölyak Hastalığı

Ebru UZ¹, Cansel TÜRKAY²

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı¹, Gastroenteroloji Bilim Dalı², Ankara

Çölyak Hastalığı buğday, arpa ve çavdar aracılığıyla gluten veya glutenle ilişkili protein alımından sonra ince barsak malabsorpsiyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır(1). Önceden sadece çocukluk çağında ortaya çıkan nadir görülen bir hastalık olarak bilinirken, günümüzde her yaşta teşhis edilebilen sık görülen bir durum olarak kabul edilmektedir. Glutensiz kati bir diyetten sonra klinik ve histolojik düzelme olup yeniden gluten alımıyla klinik alevlenme ile gider (1,2). İnce barsak mukozasında intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi, villus atrofi ile karakterize değişiklikler görülür (2). Tanıda anti gliadin antikor (AGA), anti-endomisyum antikor (EMA) ve anti-doku transglutaminazı (tTG) antikorlarının tespiti ve glutensiz diyetle düzeylerinin düşmesi önemlidir. Çoğu hasta atipik klinik seyirlidir veya sessiz seyredebilir.

Serolojik, genetik ve histolojik olarak ikiye ayrılır. Semptomatik(aktif, klasik) Çölyak Sprue malabsorpsiyonlu veya malabsorpsiyonsuz diyare ile seyreder. Latent Çölyak Sprue normal villus yapısına sahip olup daha sonradan gelişen villöz atrofi durumudur. Bu hastalar ilerde Çölyak Hastalığı geliştirecek olanlar veya geçmişte Çölyak Hastalığı olup şu anda glutenle beslenmeye rağmen araştırmalarda normal ince barsak mukozası tespit edilen kişilerdir. Potansiyel Çölyak Sprue ince barsak biyopsisi ile spesifik tanı konulamayan ancak anti-endomisyum antikor veya intraepitelyal lenfosit artışının saptandığı durumdur. Bu hastalarda sıklıkla HLA-DQ2 genetik yatkınlığı vardır veya birinci dereceden akrabalarında Çölyak Hastalığı olup hastalığın gelişme ihtimali % 50'den fazladır. Refrakter Sprue ise Çölyak Sprue'yu düşündüren şiddetli ince barsak villus atrofinin olduğu fakat 6 haftalık sıkı bir glutensiz diyetle rağmen düzelmenin görülmediği durumdur (3,4).

1986'da Howell ve arkadaşları Çölyak Sprue'nun spesifik HLA class II DQ haplotipi ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir (1). Hastaların çoğu HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8'i eksprese ederler (3-6).

EPİDEMİYOLOJİ

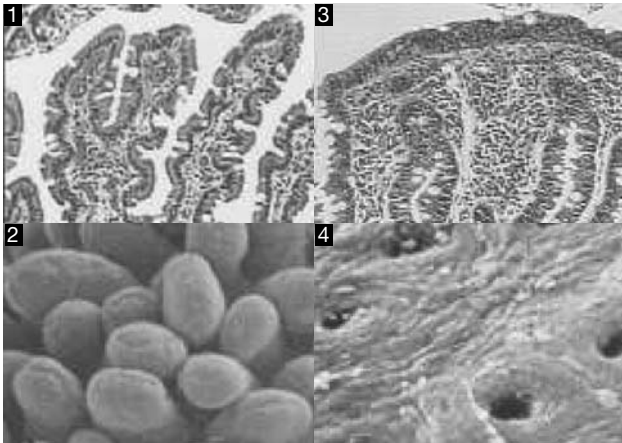
Pek çok Çölyak Sprue hastasında semptomlar minimaldir veya hiç semptom yoktur ve tanı konulamamaktadır. Bu nedenle gerçek prevalansı bilinmemektedir. Klinik sıklığı 1/3345 olarak görüldüğü halde serolojik testlerle taramalarda dünya çapında prevalansının 1/266 olduğu gösterilmiştir (1, 2). Belirgin coğrafik dağılım gösterir ve en yüksek insidansı Batı Avrupa'dadır. İrlanda'da prevalansı 1/300 civarındadır (7). İtalya'da da insidans benzer oranda yüksektir. Baltimore'da 2000 sağlıklı donörde yapılan son bir çalışmada AGA ve EMA ile tahmini prevalans yaklaşık 1/300 olarak tahmin edilmiştir. Çölyak Sprue kadınlarda erkeklerden 2-13 kat daha sık görülmektedir (1). Türkiye'de Çölyak Hastalığı prevalansına ait yeterli ve sağlıklı veriler yoktur. Elşürer ve arkadaşlarının dTG antikorları ile yaptığı bir taramada Türk popülasyonunda Çölyak Hastalığı prevalansı % 1,3 (1/111) olarak bulunmuştur (8).

PATOLOJİ

Çölyak Sprue ince barsak mukozasını etkiler ve submukoza, muskularis mukoza, seroza tutulumu genellikle yoktur. Mukozal lezyonların şiddet ve yaygınlığı oldukça değişkendir (9). Doku biyopsilerinin histolojik incelemesinde normal villus yapısının bozulduğu tespit edilmiştir. İntestinal kriptler oldukça uzamıştır ve absorbtif yüzeyin düzleştiği aşıkardır. Bu yapısal değişiklikler sindirim ve emilimi bozmaktadır. Villus atrofi veya yokluğunu

kript hipertrofisi kompanze etmeye çalışır, total mukoza kalınlığı çoğu vakada azalmıştır. Normal biyopsilerde kolumnar olarak görülen absorptif hücreler Çölyak Hastalığı'nda kuboidal veya squamözdür. Elektron mikroskopta absorptif hücrelerin mikrovillileri kısalmış ve kaynaşmış olarak görülür. Sitoplazmik ve mitokondriyal vakuolizasyon ve geniş lizozomları vardır (10).

Tedavi edilmeyen şiddetli Çölyak hastalarında undiferansiye kript hücrelerinin sayısı önemli ölçüde artar ve kriptlerde uzama meydana gelir. Kript hücrelerinde mitoz artmıştır ve histokimyasal ve sitolojik özellikleri normaldir. Kriptlerdeki enteropoezis artışı nedeniyle villus atrofişi adlandırması yanlıştır. Deneysel çalışmalarda gliadinin toksik etkisi ile matür hücrelerde erken hücre kaybının olduğu ve kompensatuar olarak enterosit replikasyonundaki artış gösterilmiştir. İnce barsak mukozasındaki değişiklikler şekil 1-4'te gösterilmiştir (11).



Şekil 1. Normal kript, **Şekil 2.** Normal villi, **Şekil 3.** Kript hiperplazisi, **Şekil 4.** Villus atrofişi

İnce barsakta plazma hücresi ve lenfosit infiltrasyonu vardır. Ig A, Ig M ve Ig G üreten hücrelerin sayısında 2-6 kat artış görülmektedir. Lamina propriada PMNL, eozinofiller ve mast hücrelerinde artış vardır. Normal mukozada CD4 lenfositler baskınken Çölyak Hastalığı'nda CD8 lenfositler hakimdir (12).

Marsh'ın teorisine göre ince barsak mukozası progresyon gösterir (13,14). Stage0: preinfiltratif mukoz; stage 1: lamina propriada intraepitelyal lenfosit (İEL) artışı; stage 2: kript hiperplazisi; stage 3: villus atrofişi; stage 4: total mukozal atrofi görülür ve villusların tamamen kaybı, apopitoziste artış, kript hiperplazisi ile karakterizedir.

İnce barsakta Çölyak Hastalığı'ndan etkilenen kısmın uzunluğuna göre klinik semptomların şiddeti değişkenlik gösterir. İnce barsağın tümünün etkilendiği hastalarda şiddetli duodenal lezyonu olan hastalara göre malabsorbsiyon daha ciddidir.

PATOGENEZ

Çölyak Sprue'nun patogenezinde intestinal mukozanın glutene hassasiyeti yatmaktadır. Glutenin mukozaya verdiği hasarın moleküler mekanizması bilinmemektedir. Çölyak Sprue, genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel ajanların (gliadin) tetiklediği bir immün bozukluk olarak düşünülmektedir. Klinik bulgular, değişken çevresel, genetik ve immün etkenlere bağlı olarak çeşitlilik gösterir.

Çevresel Faktörler

Gluten terimi prolamin ve gluteninleri kapsar. Gliadin proteinleri ile enterik patojenler arasındaki immünolojik benzerlik muhtemelen patogeneizde rol almaktadır. Bu hipotez adenovirüs 12'nin 54 kDa E1b protein katmanı ile bir aminoasit bölgesinin benzerliğini gösteren alfa gliadin analiz çalışması ile desteklenmiştir (15). Dahası Çölyak Sprue'lu hastaların kontrol grubuna göre adenovirüs 12 ile geçirilmiş enfeksiyon öyküsünün yüksek olduğu görülmüştür (16).

Yulaf, diğer gluten içeren hububatlardakinden relatif olarak daha küçük toksik prolamin parçası içermektedir, muhtemelen bu nedenle bazı Çölyak Hastaları yulafı tolere edebilmektedir. Yulaf tüketiminin miktar ile hastalığın şiddeti arasında önemli ilişki vardır (17).

Genetik Faktörler

Aile çalışmaları genetik faktörlerin Çölyak Sprue patogenezinde önemli olduğunu göstermiştir. Hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın görülme oranı % 8-18 arasında iken monozygot ikizlerde % 70 oranında görülür (18). Howell ve arkadaşları Çölyak Sprue'nun 6. kromozomdaki spesifik HLA class II DQ2 haplotipi ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir(5). Hastaların % 95'inde HLA DQ2 tespit edilirken geri kalanın büyük çoğunluğunda HLA DQ8 bulunmuştur (3,19). Gluten absorbe edildikten sonra HLA DQ2 veya DQ8 eksprese eden lamina proprianın antijen sunan dentritik hücreleri, gliadin peptidlerini uyarılmış T lenfositlerine sunarlar. Bu lenfositler daha sonra immün globulin üretmeleri için B lenfositleri ve esas olarak interferon γ olmak üzere IL 4-5-6-10, TNF α ve TGF β gibi sitokinleri salgılaması için T lenfositlerini uyarır. Bu sitokin-

ler enterositlere zarar vermekle kalmaz ayrıca HLA class II üretimi ile hücreleri sensitize ederek enterositlerin doğrudan hasarına neden olurlar. Tropikal Sprue'lu hastaların çok azında % 36 HLA class II bulunur (19).

İmmün Faktörler

Gliadin ve ilgili prolaminlere karşı humoral ve hücre aracılı kanıtlar mevcuttur. Tedavi edilmemiş hastaların ince barsağında immün globulin üreten B hücrelerinde artış vardır. Ayrıca tedavi edilmemiş hastaların çoğunda, tedavi edilmiş hastaların bazılarında ve tedavi edilmiş olup subklinik hastalığı olan hastaların bazılarında pürifiye gliadine ve gliadinin tüm bölümlerine karşı Ig A ve G gösterilebilir. Ancak AGA'lar Çölyak Sprue patogenezinde şart değildir. Geçirgenliği bozulmuş barsak epitelinin tam olarak sindirilemeyen gluten proteinlerinin geçişi sırasında nonspesifik yanıt olarak da salgılanabilir. Pek çok normal insanda da bu antikorlar yüksektir (20).

Düz kası çevreleyen konnektif doku yapısı olan endomisyuma karşı gelişen Ig A antikorları Çölyak Sprue için patognomoniktir. Endomisyumdaki hedef antijen doku transglutaminaz enzimidir (21).

Patogeneizde hücre aracılı immün yanıt da önemlidir (1,3). Tedavi edilmemiş hastalarda ince barsak mukozasındaki çoğu T hücresi aktive olmuştur ve interferon γ ve TNF α gibi proinflamatuvar mediyatörler salgınır(2,10). İnce barsak lamina propriasında çoğunlukla CD4 pozitif olan aktive T lenfositler vardır. Tedavi edilmemiş hastalarda fazlaca bulunan intraepitelyal lenfositlerde ise CD 8 pozitif bulunmuştur. Bu hücreler mukozal gardiyanlar gibi rol oynar ve gluten toleran kişilerde T Helper 1 hücrelerini azaltan IL4 salgılayarak diyet glutenine kronik maruz kalmayı önler (1). Glutensiz beslenen hastalardaki intraepitelyal lenfositlerin bulunması diyetle uymadığını gösterir.

KLİNİK

Nadiren ağır klinikle seyreden vakalar olsa da tanı anında hastaların çoğu hafif semptomlu veya semptomsuzdur. Bu tip vakalar hasta yakınlarının taranması veya diabetes mellitus, hipotroidi veya Down sendromu gibi eşlik eden hastalıkları olanlarda Çölyak Sprue açısından incelenerek tespit edilebilir. İnsidental olarak biyokimyasal veya hematolojik olarak bozukluk tespit edilenlerde Çölyak Sprue akla gelmelidir (22) (Tablo 1).

Tablo 1. Çölyak Sprue için serolojik test yapılması gereken durumlar

Kronik diyare
Kilo kaybı
Demir eksikliği anemisi
Folat eksikliği
Vitamin E veya K eksikliği
Osteoporoz
Hipokalsemi veya vitamin D eksikliği
1. dereceden akrabalarda Çölyak Hastalığı öyküsü
Transaminaz yüksekliği
Tip 1 diyabet, Sjögren Send, Primer Biliyer Siroz vb otoimmün hastalıklar
Down, Turner Sendromu
Epilepsi, ataksi, nöropati

Çocuklarda Klinik

İnfanthardaki Çölyak Sprue'nun prezentasyonu kolayca atlanmaz. Tipik hikaye, kusmanın eşlik ettiği veya etmediği steatore ve özellikle hayatın 1. ve 2. yılında tahılların gıdaya eklenmesi ile ortaya çıkan kramp tarzı karın ağrısıdır. Klasik olarak çocukta gelişme geriliği, apati, iritabilite, kas güçsüzlüğü, hipotoni ve abdominal distansiyon görülür (3,23). Sulu diyare ve zaman zaman konstipasyon görülebilir. Gastrointestinal bulgular silik olduğunda tanı zordur. Gluten sensitivitesi olasılığı ilgili etnik kökeni olan kısa veya gelişme geriliği olan tüm çocuklarda enteropati kliniği olmasa da düşünülmelidir. Glutensiz diyetle geçilince gelişme geriliği düzelir. Beslenme yetersizliği, kısmen anemi özellikle büyük çocuklarda sık prezentasyon şeklidir. Erken tanı ile klinik rikets sık komplikasyon olmaktan çıkmıştır. Çoğu çocuk hasta adolosan döneminde geçici spontan remisyona girer. Onlu yaşlarda Çölyak Hastalığı pek görülmez (1). Önceki çalışmalar anne sütü ile beslenmenin semptomların ortaya çıkmasını geciktirdiğini düşündürmektedir. Ancak daha yeni çalışmalar ne anne sütü ne de gluten verilmesinin semptomların ortaya çıkış zamanını etkilemediğini düşündürmektedir (24).

Erişkinlerdeki Klinik

Eskiden Çölyak Sprue pediatrik bir hastalık olarak bilinmekteyken günümüzde tanı genelde erişkin hayatta konmaktadır (25). Pek çok vakada çocukluğunda hastalık öyküsü olmadığı halde ilk kez yetişkinlik döneminde ortaya çıkabilir. Bazen ilk kez

yaşlılıkta görülebilir. İleri yaşta ortaya çıkan Çölyak Hastalığı'nda klinik daha çok ekstraintestinal sistemle ilgili olarak ortaya çıkar. Örneğin diyare ve kilo kaybı daha az görülürken anemi daha siktir (26).

Gastrointestinal Özellikler

Klinik hastadan hastaya geniş değişken klinik gösterir. Çünkü intestinal malabsorbsiyondan dolayı meydana gelen pek çok semptom Çölyak Sprue için spesifik değildir ve malabsorbsiyon yapan diğer hastalıklarda da görülür. Pek çok erişkinde çocuklarda görülen diyare, steatore, gaz, kilo kaybı gibi gastrointestinal semptomlar bulunmaktadır. Diyare sürekli olmaktan ziyade epizodiktir. Gece veya sabah erken diyaresi siktir. İntestinal tutulumu yaygın olan hastalarda günde 10'dan fazla dışkılama vardır. Hastaların dışkılarının yağ oranı yüksek olduğu için gaita rengi açık gri renktedir ve suda yüzer. Steatore proksimal ince barsakla sınırlı olan hastalarda sıklıkla yoktur (1).

Hastalarda kilo kaybının miktarı intestinal lezyonun şiddeti ve genişliğinin yanı sıra gıdanın tolere edilebilmesine bağlıdır. Bazı hastalarda iştah fazlalığı görülür ve buna bağlı kilo kaybı azdır (27). Nadiren hızlı ve şiddetli kilo kaybına bağlı anoreksiya meydana gelir. Anemi olmadığı halde bile yorgunluk, halsizlik görülebilir. Dışkıda potasyum kaybına bağlı şiddetli hipokalemi, şiddetli kas zayıflığına neden olabilir. Karında rahatsızlık ve şişkinlik yaygın görülür ve yanlışlıkla irritabl barsak olarak değerlendirilir. Şiddetli abdominal ağrı ortaya çıkabilir (1). Komplike olmayan hastalarda bulantı ve kusma görülmez. Hastaların büyük çoğunluğunda tekrar eden şiddetli aftlar görülür ve bunlar diyet tedavisine iyi cevap verir.

Ekstraintestinal Özellikler

Hastaların çoğunda görülen bu semptomlar ve klinik bulgular hayati organları ilgilendirir ve nutrisyonel malabsorpsiyon sonucudur. Ekstraintestinal klinik; anemi, osteopenik kemik hastalığı, nörolojik semptomlar ve mensturasyon anormalliklerini kapsar (13).

Anemi hem çocuklarda hem de erişkinde sıklıkla görülür ve genellikle proksimal ileumdan bozulmuş demir ve folat emilimine bağlıdır. Şiddetli ileal tutulumu olanlarda vitamin B12 emilimi de bozulmuştur (3,23). Yaygın hastalığı olanlarda hematüri, epistaksis, vajinal kanama, gastrointestinal kanama ya da deri ve mukozalardan kanamalar görülebilir. Kanama intestinal K vitamini emilim

bozukluğuna bağlıdır ve daha önceden var olan anemiye derinleştirebilir. Demir eksikliği anemisi glutensiz diyetle tamamen düzelir (1). Sebebi bilinmeyen hiposplenizm erişkinlerin % 50'sinden fazla olmakla birlikte çocuklarda nadir görülür; trombo-sitozis, deforme eritrositler ve splenik atrofi ile birliktedir (28).

Tedavi edilmeyen Çölyak Sprue'da kemik mineral dansitesi hemen daima düşüktür ve hastaların $\frac{1}{4}$ 'ünde osteoporoz vardır. İdiyopatik osteoporozlu hastaların % 12'sinde antigiadin antikorları müsbet bulunmuştur (29). İnce barsak hastalığına bağlı yağda eriyen vitaminlerin emilim bozukluğuna bağlı vitamin D eksikliği ve inefektif kalsiyum transportuna bağlı kalsiyum emiliminin bozulması sonucu osteopenik kemik hastalıkları gelişir (30).

Kemik hastalıkları genellikle semptomatik Çölyak Sprue'su olan hastalarda daha şiddetlidir ve çocukluk çağında tanı konmuş olup adenosanda normal diyet alan semptomatik hastalığı olanların $\frac{1}{3}$ 'ünde rapor edilmiştir (30). Özellikle alt ekstremitelerde, kalça ve pelviste olmak üzere kemik ağrıları bulunur. Kalsiyum ve magnezyum eksikliği parestezi, kas krampları ve hatta tetaniye sebep olabilir. Patolojik fraktürlerin nadir olduğu düşünülse de yapılan son bir çalışmada Çölyak Hastalığı tanısı konmamış veya diyetini yapmayan hastaların % 25'inde periferik kemik fraktürlerinin görüldüğü rapor edilmiştir (31). Uzun süreli kalsiyum malabsorbsiyonu sonucu sekonder hiperparatroidizm gelişir (1).

Şiddetli hastalıkta santral veya periferik sinir sistemi lezyonlarına bağlı nörolojik semptomlar görülebilir fakat patogenezi iyi anlaşılamamıştır. Ataksi en sık (%17) görülen nörolojik semptomdur. Bu anormalliklerin serebellum, spinal kordun posterior kollumunun ve periferik sinirlerin immünolojik hasarı sonucu olduğu düşünülür ve 'gluten ataksi' terimi ile anlatılır. Duyu kaybı ile birlikte kas güçsüzlüğü ve parestezi arasında görülür ve periferik nöropati ve spinal kordun nadir yama tarzında demiyelinizasyonu, serebellar atrofi ve kapiller proliferasyon "Wernice Ensefalopatisi'ni" akla getirir (32).

Vitamin B12, tiamin, riboflavin ve pridoksin eksikliğinin nörolojik semptomlara sebep olduğunun ortaya konulamamasına rağmen vitamin A,B,E multivitamin veya kalsiyum içeren preparatların alınmasının semptomlarda düzelme sağladığı rapor edilmiştir. Gece körlüğü A vitamini tedavisi için endikasyondur. Periferik nöropati ve ataksi spesifik vitamin eksikliği ile bağlantılı değildir ve gluten kesilmesine cevapsızdır. Çölyak Sprue ile kompleks parsiyel epilepsi ve bilateral parietookspital kalsi-

fikasyon ilişkisi bilinmektedir. Epilepsinin nedeni bilinmemektedir, ancak prognozu diyetle erken başlanması ile koreledir. Çoğu hasta psikolojik olarak normalse de irritabilite, depresyon gibi semptomlar görülür ve bunlar glutensiz diyetle düzelir (32).

Dermatitis herpetiformis tanısı alan hastaların 2/3'ünde glutene benzer enteropati görülür. Dermatitis Herpetiformis'li hastalarda tTG'ye karşı antikorun bulunması Çölyak Sprue ile arasında patojenik ilişkiyi kanıtlar. Dermatitis Herpetiformis'li hastalar da glutensiz diyetten fayda görebilirler (33).

Jinekolojik ve obstetrik problemler tedavi edilmiş hastalarda siktir. Amenore doğurgan çağıdaki kadınların 1/3'ünde, tedavi edilmeyen kişilerde menarşda 1 yıl kadar gecikme görülür. Çölyak Sprue'lu hastalar infertil olup diyet sonrası fertilitate görülür. İnfertilite bazen hastalığın ilk belirtisi olabilir. Spontan ve tekrarlayan abortuslar, düşük doğum ağırlıklı bebekler, doğumda ters geliş tedavi edilmeyen kişilerde daha siktir ve glutenden fakir diyetle önlenabilir (1). Hastalık prevalansının yüksek olduğu bölgelerdeki hamilelerin EMA ile taranması gerekliliği düşünülmektedir.

Empotans veya düşük sperm sayısına bağlı sekonder empotans tedavi edilmeyen hastalarda siktir. Malabsorbsiyona sekonder malnutrisyonla erkek infertilitesi olsa da glutenin diyetten çıkarılması ile kaybolan gonadal fonksiyonların hipotalamohipofizier anormal regülasyonu ve gonadal androjen rezistansı suçlanmaktadır (1).

Çölyak Hastalarının % 30'unda geçici karaciğer enzim yüksekliği görülür (34). Bazılarında otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, otoimmün kolanjit, primer sklerozan kolanjit gelişir. Karaciğer yetmezliği ve karaciğer transplantasyonu bu hastalarda daha sık görülür (1). Çölyak Sprue'lu hastalarda eşlik eden pekçok karaciğer hastalığının sebebi hala anlaşılamamış ancak immünolojik temeli olduğu ileri sürülmüştür (34). Bazen Çölyak Hastalarında idiyopatik kronik hepatit ilk geliş şekli olabilir. Çölyak Hastalığında görülebilecek atipik semptom ve bulgular tablo 2'de belirtilmiştir (1,25).

Çölyak Sprue ile insülin bağımlı diabetes mellitus arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur. Bu hastalarda Çölyak Sprue görülme insidansı % 3-8 arasındadır (35). Asemptomatik olmasına rağmen bek-

Tablo 2. Çölyak hastalığında atipik semptom ve bulgular

Sistem	Klinik	Muhtemel Neden
Hematolojik	Anemi	Mikrositik (Demir eksikliği) Makrositik (Folat eksikliği)
Kas-iskelet	Kanama Kısa boy Osteopeni	Koagülasyon anomalileri Malabsorbsiyon Ca, Vitamin D, Mg malabsorbsiyonu
Nörolojik	Periferik nöropati Ataksi	Tiamin ve Vit B12 eksikliği
Jinekolojik	Nöbet İnfertilite İntrauterin büyüme geriliği Tekrarlayan abortuslar Amenore	Bilinmiyor Hipotalamik-pitüiter disfonksiyon
Gastrointestinal	Karın ağrısı, dispepsi Yutma güçlüğü Karaciğer enzim yüksekliği Primer biliyer siroz Kabızlık	
Deri, Diş, Ağız	Saç dökülmesi Dişlerde enema kaybı Stomatit, glossit Dermatitis Herpetiformis	Bilinmiyor
Psikiyatrik	Peteşi ve ekimozlar Depresyon Psikoz	Hipoprotrombinemi

lenmeyen hipoglisemi atakları ve diyare Çölyak Sprue açısından uyarmalıdır. Bu hastalarda değişken nütrisyonu bağlı glisemi kontrolü zordur.

Çölyak Sprue'lu hastalarda otoimmün troid hastalığı sıklığı yüksektir. Hipotiroidizm, hipertirodiye göre daha sık görülür (36). SLE, Sjögren Sendromu, polimiyozit, romatoid artrit gibi konnektif doku hastalıkları da sık görülür (37). Selektif IG A eksikliği 10 kat fazla görülür (1). Bir çalışmada Çölyak Hastalığı olan çocuklarda astımın çok daha fazla olduğu görüldüğü tespit edilmiştir (38). Laktoz ve sükröz intoleransı tanı anında olmakla birlikte glutenin kesilmesi ile çok az hastada persistan disakkaridaz eksikliği görülür. Çölyak Sprue'da inflamatuvar barsak hastalıkları (Ülseratif Kolit, Crohn) sık görülmektedir (39).

FİZİK MUAYENE

Bulgular çok değişkendir. Hafif hastalığı olan hastaların fizik muayenesi normaldir. Daha ağır hastalığı olanlarda fizik bulgular malabsorbsiyon sonucu ortaya çıkar ve spesifik değildir. Çocuklarda büyüme geriliği sıktır, çomak parmak görülebilir, kaşık tımak uzun süreli demir eksikliği anemisine eşlik edebilir. Gode bırakan ödem alt ekstremitelerde görülür. Sıvı elektrolit eksikliğine bağlı dehidratasyon varsa turgor tonus azalmıştır, ciltte kuruluk vardır. Anemiyle birlikte düşük dereceli ateş görülebilir. Bu durum lenfoma veya enfeksiyon gibi komplikasyonlara işaret eder. Ağır hastalarda artmış deri pigmentasyonu görülebilir. Dermatitis herpetiformis, hipotrombinemiye bağlı spontan ekimozlar, A vitamini yetmezliğine bağlı folliküler hiperkeratoz ve anemiye bağlı solukluk gibi diğer dermatolojik bulgular görülebilir (1).

Ağız muayenesinde aftöz stomatit, angular şelozis ve glossitle beraber dil papillalarında azalma görülür. Dişlerde enema tabakasında defektler sıktır. Batın, barsak anslarının sıvı ve gaz distansiyonuna bağlı olarak gergin ve timpandır. Hepatomegali ve abdominal hassasiyet sık değildir, hipoproteinemili hastalarda asit görülebilir. Nadiren glutensiz diyetle gerileyen lenfadenitler veya kaviteleşmiş abdominal mezenterik lenf nodları bildirilmiştir (1).

Ekstremitelerde periferik nöropati ve nadiren demiyelinizan spinal kord lezyonlarına bağlı çeşitli duyu kayıpları görülebilir. Eğer nöropati ağırsa derin tendon refleksleri azalabilir hatta kaybolabilir. Şiddetli kalsiyum ve magnezyum eksikliği "Chvostek veya Trousseau" bulgularına yol açabilir. Bu hastalarda osteopeni ile ilişkili kemik hassasiyeti bulunabilir (31).

TANISAL ÇALIŞMALAR

Serum IgA EMA veya tTG antikorları ve ince barsak biyopsisi Çölyak Sprue için en kesin tanı testleridir. Gaita çalışmaları, hematolojik ve biyokimyasal testler ve radyolojik çalışmalar anormal olabilir ancak spesifik değildir. Çünkü benzer anormallikler diğer intestinal malabsorbsiyon yapan hastalıklarda da görülebilir (1).

Gaita İncelemesi

Eğer malabsorbsiyon steatoreye yol açacak düzeyde ise, sulu, çok miktarda, yan forme, açık kahve-gri renkli, kötü kokulu, yağlı görünümde gaita karakteristiktir. Asetik asit ve ısıtma ile hidrolize edilmiş gaitanın, Sudan III veya IV ile boyanarak mikroskopik incelemesinde yağ komponentinin gösterilmesi tarama testi olarak kullanılabilir (1).

Hematolojik ve Biyokimyasal Testler

Tedavi edilmemiş hastalarda demir eksikliği, folik asit eksikliği ve vitamin D eksikliği gibi bir çok biyokimyasal ve hematolojik bozukluklar görülebilir. Bu bozukluklar enteropatiye sekonder malabsorbsiyonun nutrisyonel eksiklikleri gösterir. Gebelik dışında derin anemi pek görülmez, genellikle yaygın hastalıkla birlikte ve lenfoma gibi komplikasyonlardan şüphelenmek gerekir. İntestinal permeabilite artışına bağlı % 9-40 hastada serum transaminazlarında kronik yükseklik rapor edilmiştir. Hastaların çoğunda bu yükseklik glutensiz diyetle düzelir (40).

Serolojik Testler

Klinik pratikte 4 serolojik çalışma Çölyak Sprue tanısına katkıda bulunur. IgA EMA ve IGA tTG antikorları temel olarak tTG'yi hedef alırken IgA AGA ve IgG AGA lerin ise hedef antijeni gliadindir. Laboratuvarındaki değişkenliğe ek olarak hastalığın şiddeti ve toplumdaki prevalansına bağlı olarak bu testlerin sensitivitesi ve spesifitesinin değiştiği rapor edilmiştir. Biyopsi ile tanı konmuş 101 hastalık bir çalışmada, IgA EMA sensitivitesi total villus atrofi olanlarda % 100 iken, parsiyel villus atrofi olanlarda sadece % 31 olarak bulunmuştur (41).

IgA Endomisyal Antikor

EMA'lar konnektif dokuyu çevreleyen düz kas hücrelerine bağlanır. Serum IgA EMA, endomisyumla bağlanır ve indirek immünflorasanla karakteristik boyanma paterni gösterir.

Tedavi edilmemiş hastalarda IgA EMA % 90 veya daha fazla sensitivite ve yaklaşık % 100 spesifiteye

sahiptir. Glutensiz diyetle antikor seviyeleri düşer ve tedavi edilen hastalarda sıklıkla negatifleşir (42).

Anti-Doku Transglutaminaz Antikoru

IgA anti tTG'in Çölyak Sprue tanısında oldukça sensitif ve spesifik olduğu kanıtlanmıştır. Bir çalışmada Çölyak Sprue olduğu biyopsi ile kanıtlanmış olanların % 98'inde anti-tTG bulunurken kontrol vakalarında % 5 bulunmuştur (43). 136 Çölyak Sprue'lu ve 207 kontrol grubunun olduğu diğer bir çalışmada anti-tTG nin sensitivite ve spesifitesi sırayla % 95 ve % 94 olarak bulunmuştur (1).

Anti-Gliadin Antikorlar

Tedavi edilmemiş hastalarda serum AGA IgA ve IgG sıklıkla yüksektir ve birkaç yıldır yardımcı tanı testi olarak kullanılmaktadır. Fakat bu testler sadece orta derecede sensitivite ve spesifiteye sahiptir. IgA AGA'un spesifite (%68-100) ve sensitivitesi (%52-97) IgG AGA'a (sensitivitesi % 50-96, spesifitesi % 36-92) göre sınırdan yüksektir. IgA AGA testi özellikle Çölyak Sprue'lu hastaların % 1-2'sinde görülen IgA yetmezliği olanlarda kullanışlıdır. Malesef genel popülasyonda AGA'nın pozitif prediktif değeri genellikle azdır. AGA'un yüksek titresi düşük titreye göre Çölyak Sprue için daha spesifiktir, fakat bazı söylemlere göre normal insanlarda da yüksek AGA seviyeleri bulunur (20).

Serolojik Testlerin Klinik Uygulaması

Serolojik testler klinikte, ön testlerde muhtemelen Çölyak Sprue Hastalığı olduğundan şüphelenilen, glutensiz diyetle düzelme gösteren hastaların değerlendirilmesinde ve asemptomatik hastaların taramasında kullanılır. Çölyak Sprue şüphesi düşük olan hastalarda hem IgA EMA hem de IgA tTG negatifse yüksek oranda hastalığın olmadığı düşünülür ve ince barsak biyopsisine gerek duyulmayabilir. Tanıda IgA EMA en yüksek kesinliğe sahiptir ancak IgA anti-tTG testinden daha pahalı ve daha az yaygınlıkta bulunur. AGA testleri tanıda daha az doğruluğa sahiptir (1). Çünkü IgA EMA ve IgA anti-tTG testlerinin spesifitesi çok yüksektir, pozitif prediktif değerleri düşük riskli popülasyonda bile yüksektir. Bunun aksine IgA ve IgG AGA'nın spesifitesi düşüktür ve düşük riskli popülasyonda düşük bir pozitif prediktif değere sahiptir (Tablo 3) (25).

Tablo 3. Çölyak hastalığındaki otoantikorların spesifitesi

	Sensitivite %	Spesifite %
IgA AGA	52-1	85-94
IgA EMA	97-100	98-99
IgA tTG	95-99	75-94

AGA testleri orta veya yüksek muhtemel Çölyak Hastalığında faydalı değildir. Pozitif veya negatif sonuç ince barsak biyopsisi ihtiyacını ortadan kaldırmaz. Çünkü AGA testleri yüksek oranda yanlış pozitifliğe sahiptir. AGA düzeyleri, glutensiz diyet tedavisi ile birlikte düşer. IgA AGA halen glutensiz diyetle tedavi edilen hastaların takibinde en çok kullanılan testtir. Tedavi öncesi antikor düzeyleri tespit edilmelidir. Normal değerlere tedavinin 3-6 ayı içerisinde ulaşılır. IgG AGA'ın düşüşü IgA AGA'ya göre daha yavaştır (44).

Yüksek spesifite ve sensitiviteli serolojik testlerin ortaya çıkmasıyla asemptomatik kişilerin taramasının gereği konusunda tartışmaya yol açmıştır. Asemptomatiklerin taramasının faydaları arasında enteropati ilişkili T-hücreli lenfoma riskinde azalma, tanımlanmamış nutrisyonel eksiklikler sayılabilir. Bununla birlikte bu faydalar zor bir diyetle uymaya bağlıdır. Asemptomatik kişilerin sıkı bir glutensiz diyetle girmeleri zor olabilir ve psikolojik yan etkilere yol açabilir. Bu nedenle Çölyak Sprue prevelansının yüksek olduğu popülasyonlarda bile asemptomatik kişilerin yaygın olarak taraması tavsiye edilmez. Bunun aksine anemi, tip 1 diabetes mellitus, otoimmün tiroid hastalığı, konnektif doku hastalığı, karaciğer hastalığı, Down Sendromu veya IgA eksikliği olan hastaların birinci yada ikinci dereceden yakınları arasında yaygın olduğu kabul edilir ve bu hastalarda tarama testleri endikedir (22).

RADYOLOJİ

Tedavi edilmemiş Çölyak Sprue olduğundan şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde ince barsak baryumlu grafisi faydalıdır. Anormal bulgular ince barsakta genişleme, baryumun floküle olması, segmentasyon ve pililerde kalınlaşma bulunur. İnce barsak çalışmaları Crohn Hastalığı.

Scleroderma, aşın bakteri çoğalması (ince barsak divertikülozisi) veya Kollagenöz Sprue gibi diğer hastalıklardan şüphelenildiğinde çok faydalıdır. Orta dereceli Çölyak Hastalığı olanlarda baryumlu grafi normal olabilir ve baryumlu grafi ince barsak biyopsisi ve serolojik testler kadar tanıda sensitif değildir. Çölyak Sprue'lu çoğu hastada rutin ince barsak pasaj grafisi gereksizdir ve lenfoma, karinoma, ülseratif jejunoileitis veya striktür gibi komplikasyonların ekarte edilmesinde düşünülmemelidir (1).

Hipospelenizm, asit, lenfadenopati, mesenterik lenf nodu kavitasyonu bulunduğunda abdominal to-

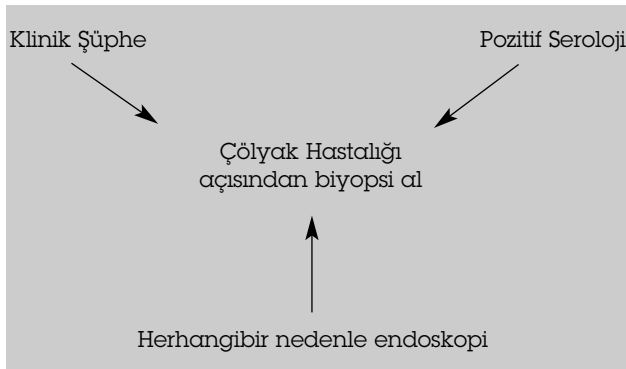
mografi veya manyetik rezonans tanısal ipucu sağlar. Kemiklerin radyografik incelenmesinde kemik dansitesinde diffüz azalma arasında, vertebral kompresyon kırığı ve psödofraktürler gibi osteopenik kemik hastalığının sekonder bulguları görülebilir (1).

Endoskopi

Çölyak Hastalığı'nda çeşitli endoskopik değişiklikler tanımlanmıştır. Duodenal katlantıların azalması, taraklaşma, mukozal düzleşme ve mozaik görünüm vardır. Daha az sıklıkta ise vaskülaritede artma ve mukozal nodülerite görülebilir. Mukoza çabuk kanar. Ancak bu bulguların hiçbirisi Çölyak için spesifik ve sensitif değildir. Tanı için duodenumdan alınan biyopside histopatolojik değerlendirme şarttır (45).

İnce Barsak Biyopsisi

Klinik veriler yada serolojik testlerin sonuçlarına göre Çölyak tanısının ince barsak biyopsisi (Şekil 5) ile konfirme edilmesi gereklidir (46).



Şekil 5. Çölyak hastalığının tanısı

1950'den beri kullanılmasına rağmen ince barsak biyopsisi hala standart test olarak kullanılmaktadır (2,22). Çölyak Hastalığı'nda glutene bağlı ince barsak mukozal hasarı başlıca proksimal kısmını tutarken, tüm barsak tutulumu da görülebilir. Biyopsiler, Brunner bezlerinin sebep olduğu mukozal yapısal bozukluk ve peptik duodenitisin sebep olduğu değişikliklerden kaçınmak için distal duodenumdan (2. ve 3. kütadan) alınmalıdır (46).

Gluten Verme

Geçmişte tekrar gluten verilmesini takiben yapılan ince barsak biyopsisi Çölyak Sprue tanısını konfirme eden önemli bir basamak olarak düşünülmekte idi. Bununla birlikte günümüzdeki pratik uygulamada glutensiz diyet sonrasında tanıdan şüpheli kalan bazı hastalar için nadiren kullanılmaktadır.

Tedavi öncesi pozitif IgA EMA veya IgA anti-tTG testi Çölyak Sprue'nun tanısında daha fazla destekleyicidir ve gluten verilmesini gereksiz kılar. Karakteristik intestinal lezyonu olmayan veya IgA EMA veya anti-tTG antikorları pozitif bulunan glutensiz diyet alan hastalara gluten verilebilir. Bu tür hastalarda glutensiz diyetle semptomatik cevap gluten duyarlı enteropatinin mevcudiyetine işaret edebilir. İrritabl Barsak Sendrom'lu hastalar glutensiz diyetle başladıktan sonra kanın şişkinliği kramp veya diyarede iyileşme görülür (47).

AYIRICI TANI

Malabsorpsiyon ve steatore pankreatik yetmezlik, kolestatik karaciğer hastalıkları ve terminal ileal hastalıklar ve rezeksiyonları veya ince barsak bakteri aşırı çoğalması sonucu meydana gelir. Bazı hastalarda pankreatik yetmezlik Çölyak Sprue ile birlikte bulunabilir. Glutensiz diyetle cevap veremeyen hastalarda bu ihtimal düşünülmelidir. Yetişkinlerde Çölyak Sprue Whipple hastalığından kolayca ayırt edilebilir, çünkü ince barsak biyopsisinde histolojik bulgular bu hastalıklarda oldukça farklıdır (1).

Mukozal değişiklikler giardia enfeksiyonunda görülebildiği gibi strongyloides, coccidiosis gibi parazitik enfeksiyonlarda da görülebmesine rağmen bu değişiklikler nadiren villus atrofisini içerir. Villus atrofi Çölyak Sprue için karakteristik olmasına rağmen patognomonik değildir ve diğer barsak hastalıklarında değişik derecelerde görülebilir (48).

Akut viral gastroenteritlerden sonra meydana gelen yapısal değişiklikler Çölyak Sprue'dan ayırt edilemez. İnfanltardaki inek sütü alerjisi veya soya proteini intoleransının biyopsi bulguları Çölyak Sprue'dan farklıdır (1). Tam tanı konamayan çocuklarda gluten kesilmesiyle meydana gelen morfolojik düzelme ile birlikte glutenin tekrar uygulanmasından sonra kötüye gitme tanıda temeldir.

Nadir bir durum olan Kollagenöz Sprue'da glutenin kesilmesine cevap yetersizdir ve absorptif epitelyumdaki lamina propriada kollajen depolanması gelişir. Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda; laktoz intoleransı, bakteriyel aşırı çoğalma, inflamatuvar barsak hastalığı, T hücreli lenfoma, otoimmün enteropati, ülseratif jejunitis de akla gelmelidir (1).

TEDAVİ

Glutensiz Diyet

Diyetten glutenin çıkarılması zorunludur. Klinik düzelme % 70 hastada 2 hafta içinde görülür. Bazen önemli düzelme 6 haftaya kadar uzayabilir. Histolojik değişiklikler 5-12 haftadan önce normale dönebilir. Bazı hastalarda 2 yıldan fazla sürebilir. Glutensiz diyetle rağmen yetersiz iyileşme meydana gelirse villöz atrofiyle seyreden diğer hastalıklar veya refrakter Çölyak Sprue düşünülmelidir. Persistan semptomların sebebi ayrıca İritabl Barsak Sendromu, laktoz intoleransı veya pankreatik yetmezlik gibi eşlik eden hastalıklardan da olabilir (1).

Gerçekte gluten içeren hububatların diyetten tamamen çıkarılması pek çok hasta için zordur. Glutensiz diyet pahalıdır ve gluten gıda endüstrisinde çok geniş yer alan maddedir. Çünkü buğday unu pek çok gıda içinde bulunmaktadır.

Hastalar arasında gluten toleransı açısından fark vardır. Bazı hastalar gluten alımından sonra semptom geliştirmeyebilirken diğerleri çok hassas olup sindirimden dakikalar sonra bile akut kolerayı hatırlatan masif su gibi diyare gelişebilir. Hatta bazen diyare o kadar ciddi olabilir ki gliadin şoku olarak adlandırılan akut dehidratasyon meydana gelebilir (49).

Tedavi edilmemiş hastalarda yüzeysel epitel hücrelerinin hasarına sekonder olarak laktaz eksikliği gelişebilir. Bu nedenle glutensiz diyetin başlangıcında süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır (11). Diyet tedavisinden sonra eğer tolere edilebiliyorsa süt ürünleri tekrar diyetle eklenir. Orta miktardaki yulafın kısa dönem için alınmasının toksik olmadığı bilinmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda Çölyak Sprue'lu erişkinlerin 6-12 ay için 50-70 g/gün alınan yulafın semptomlarda, nutrisyonel durumda ve ince barsak mukozasında değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (1).

İmmünosüpresif Tedavi

İnvitro çalışmalar Çölyak Sprue'lu hastalardan alınan biyopsilerde glukokortikoidlerin glutenin zararlı etkilerini önlediğini göstermiştir. Antiinflamatuar etkilerine ek olarak su ve sodyumun mukozal transportuna yararlı etkilerinin olduğunu ortaya koymuştur. Ancak glukokortikoidler rutin tedavide endike değildir. Şiddetli diyare, dehidratasyon, kilo kaybı, asidoz, hipokalemi, hipoproteinemi gibi akut Çölyak kriz durumunda kullanılmalıdır (1).

Azotiyopürin ve 6 merkaptopürin semptomların kontrolü için 10mg/gün'den daha fazla glukokorti-

koid ihtiyacı duyanlarda kullanılabilir. Refrakter Sprue'lu hastalarda siklosporin kullanımının bazen hayat kurtarıcı olduğu bildirilmesine rağmen etkisi kanıtlanmamıştır (50).

Gillet ve arkadaşları, refrakter spruelu immünosüpresif tedaviye cevap vermeyen hastalarda TNF alfa antikor (infiximab) tedavisini oldukça etkin olduğunu bulmuştur (51).

Destekleyici Tedavi

Ciddi Çölyak Sprue'lu hastalarda glutensiz diyetle ilave olarak malabsorpsiyonun sebep olduğu nutrisyonel eksiklikleri düzeltmeyi sağlar. Anemik hastalar demir ve folat almalıdır. Nadiren vitamin B12 tedavisi gereklidir. Purpurası, ekimozu ve kanaması olan hastalarda PT' de uzama olabilir ve vitamin K verilmesi gerekebilir. Şiddetli diyare ve dehidratasyonu olan hastalar IV sıvı ve elektrolit desteğine ihtiyaç duyarlar. Hipokalsemi ve klinik ve radyolojik olarak osteopenik kemik hastalığı aşikar olan hastalar 2-3g/gün kalsiyum tedavisi ve oral vitamin D verilmesine ihtiyaç duyarlar. Çölyak Sprue'nun komplikasyonu olarak gelişen osteopenik kemik hastalığı üzerinde bifosfanatların rolüne ait veri yoktur (30).

Yeni tanı konmuş, klinik olarak malabsorpsiyonu belirgin olan hastalarda vitamin A, tiamin, riboflavin, niasin, pridoksin, vitamin C ve E'den oluşan multivitamin preparatları gerekebilir. İntestinal absorpsiyon normale döndükten sonra uzun süreli vitamin verilmesine gerek yoktur (11).

KOMPLİKASYONLAR

Major komplikasyonları; malignensi, ülseratif jejunoleit, ve kollajenöz spruedur.

Malign hastalık insidansı iki kat daha fazladır. Tedavi edilmemiş Çölyak Spruelu hastalarda kanser riski artmıştır. Malignitelerin yarısından fazlası ince barsak lenfomasıdır (52). Gastrointestinal sistem lenfoması bu hastalarda 30 kez artmıştır. Genelde 20-40 yıl sonra ortaya çıkar. T hücreli lenfoma sıklıkla kemoterapiye yanıt iyi değildir ve hızla ölüme gider. Glutensiz diyetle kontrole alındıktan sonra diyare, kilo kaybı ve intestinal kanamanın görülmesi lenfomayı akla getirmelidir. İntestinal obstruksiyon, kanama, ateş, hipalbuminemi, eritrofagositoz lenfomayı düşündürür. Etiyolojide intestinal mukozanın karsinojenlere maruziyeti, intestinal kriptlerde mitotik aktivite artışı, onkogenik virüslerle enfeksiyon suçlanmaktadır. İntestinal adenokarsi-

noma riskinde 3 kat, özofagial kanser riskinde 8 kat ve tüm kanser tiplerinin riskinde 3 kat artış görülür (53).

Ülseratif jejunoleit nadir ama ciddi komplikasyonlarıdır ve ince barsakta ülserasyon ve striktürler ile gider. Abdominal ağrısı, diyare ve kilo kaybı olan ve glutensiz diyetle yanıt alınamayan hastalarda düşünülmelidir. Crohn Hastalığı da Çölyak Hastalığı ile sık görülen hastalıklardandır.

İntestinal perforasyonla birlikte peritonit görülebilir. İnce barsak grafisi, ve abdominal CT ile tanı konur. Malignitesi olmayanlarda glukokortikoid ve azotiopürin tedavisi veya cerrahi yapılabilir. Tablo 4'de Çölyak Sprue ile ilişkili komplikasyonların sıklığı görülmektedir (53).

Tablo 4. Çölyak sprue ile ilişkili durumlar ve komplikasyonların sıklığı

Dental enamel defekt	% 83
Osteoporoz	% 38
Artritis	% 26
Sakroileitis	% 63
Lenfoma	% 6
Vitamin B12 eksikliği	% 41
Hipotiroidi	% 12
Addison Hastalığı	% 12

PROGNOZ

Erken tanınırsa glutenden fakir diyetle prognoz mükemmeldir. Tanı konamaz ve tedavi edilemezse malnutrisyon ve kanama ile hastalar kaybedilir. Periferik nöropati, ataksi veya patolojik fraktürler geri dönemeyebilir.

KAYNAKLAR

1. Trier J. Celiac Sprue and Refractory sprue. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. Gastrointestinal and Liver Disease. 7th. Ed., Philadelphia: Saunders Co, 2000; 1817-41.
2. Feighery C, Coeliac disease- clinical review. BMJ 1999;319: 236-39.
3. Perter H, Jabri B, Coeliac disease. Lancet 2003; 362: 383-92.
4. Paul J. Ciclitira, Mathew W. Johnson, David H. Dewar, et al. The pathogenesis of coeliac disease. Mol Aspects of Medicine. 2005;26:421-58.

5. Howell M, Austin R, Kelleher D, et al. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. J Exp Med 1986;164: 329-33.
6. Bevan S, Popat S, Braegger C, et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. J Med Genet 1999; 36: 687-90.
7. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of coeliac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology 2001; 120: 636-51.
8. Elsurur R, Tatar G, Şimşek H, et al. Celiac disease in the Turkish population. 2005;50:136-42.
9. Lee SK, Lo W, Memeo L, et al. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. Gastrointest Endoscopy. 2003;57:187-91.
10. Madara J, Trier J, Structural abnormalities of jejunal epithelial cell membranes in celiac sprue. Lab Invest 1980;243-54.
11. Per Brandtzaeg. The changing immunological paradigm in coeliac disease Immunology Letters. 2006;105:127-39.
12. Baklien K, Brandtzaeg P, Fausa O. Immunoglobulins in jejunal mucosa and serum from patients with adult coeliac disease. Scand J Gastroenterol 1977;12:149-59.
13. Marsh M, et al. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("celiac sprue".. Gastroenterol 1992;102:330-54.
14. A. D. Hopper, D. P. Hurlstone, J. S. Leeds. The occurrence of terminal ileal histological abnormalities in patients with coeliac disease. Dig Liv Dis 2006;19:389-400.
15. Kagnoff M, Paterson Y, Kumar PJ, et al. Evidence for the role of a human intestinal adenovirus in the pathogenesis of coeliac disease. Gut 1987;28: 995-1001.
16. Arato A, Kosnai I, Szonyi L, et al. Frequent past exposure to adenovirus 12 in coeliac disease. Acta Paediatr Scand 1991;80:1101-02.
17. Holm K, Maki M, et al. Oats in the treatment of childhood coeliac disease: a 2-year controlled trial and a long-term clinical follow-up study Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2006;23;1463.
18. Nehra V, New clinical issues in celiac disease. Gastroenterol Clin 1998; 27: 453-65.
19. Kagnoff M, Harwood J, Bugawan T, et al. Structural analysis of the HLA-DR, -DQ, and -DP alleles on the celiac disease-associated HLA-DR3 (DRw17. haplotype. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989;86:6274-78.
20. Colombel J, Mascart-Lemone F, Nemeth J, et al. Jejunal immuno- globulin and antigliadin antihodv secretion in adult coeliac disease. Gut 1990;31;1341-45.
21. Ferreira M, Lloyd Davies S, Butler M, et al. Endomysial antibody: Is it the best screening test for coeliac disease? Gut 1992; 33: 1633-37.

22. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999;117: 297-303.
23. Loftus G, Murray A. Celiac Disease Diagnosis and Management. *Hospital Physician*. 2003;May: 45-55.
24. Auricchio S, Follo D, Ritis G, et al. Does breast feeding protect against the development of clinical symptoms of celiac disease in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1983;2:428-33.
25. Editorial Contribution of autoantibody assays to the diagnosis of adulthood celiac disease. *Joint Bone Spine* . 2005; 72:279-282.
26. R. J. Farrell. What's the case for case-finding in primary care for coeliac disease? *Digestive and Liver Disease*. 2006; 38: 468-470.
27. William D, Shelagh B, et al. Prospective study of body mass index in patients with coeliac disease. *BMJ* 1998; 3177:1291-96.
28. Robinson P, Bullen A, Hall R, et al. Splenic size and function in adult coeliac disease. *Br J Radiol*. 1980;53:532-7.
29. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346:180-88.
30. Scotta M, Salvatore S, Salvatoni A, et al. Bone mineralization and body composition in young patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1331-34.
31. Fickling W, McFarlane X, Bhalla A, et al. The clinical impact of metabolic bone disease in coeliac disease. *Postgrad Med J* 2001; 77: 33-36.
32. Siqueira J, Fallo D, Ritis G, et al. Neurological manifestations of celiac disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004 Dec;62:969-72.
33. Otley C, and Hall R, et al. Dermatitis herpetiformis. *Dermatol. Clin*. 1990;87:59-69.
34. Kaukinen K, Hamle L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;123: 2158-59.
35. Holmes G, et al. Screening for coeliac disease in tip 1 diabetes. *Arch Dis Child* 200; 87:495-98
36. Valentino R, Savastano S, et al. Prevalence of coeliac disease in patient with thyroid autoimmunity. *Horm Res* 1999; 51: 124-127.
37. Francis J, Carty J. The prevalence of coeliac disease in rheumatoid arthritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 1355-1356.
38. Kero J, Gissler M, Hemminki E. Could TH1 and TH2 disease coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: a register study. *Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 781-83.
39. Day AS, Abbott GD Simultaneous presentation of coeliac disease and ulcerative colitis in a child. *J Paediatr Child Health*. 1999;35:204-6.
40. Bardella M, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995; 22: 833-86.
41. Rostami K, Kerakhaert J, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice.. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888-94.
42. Not T, Horvath K, Hill I, et al. Coeliac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 494-8.
43. DuBois R, Lazenby A, Yardley J, et al. Lymphocytic enterocolitis in patients with "refractory sprue." *JAMA* 1989;262:935-37.
44. Scott H, Fausa O, Ek J, et al. Measurements of serum IgA and IgG activities to dietary antigens: A prospective study of the diagnostic usefulness in adult coeliac disease, *Scand. J. Gastroenterol*. 1990;25:287-92.
45. Green PH Murray JA Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2003;58:92-5.
46. (Green PH & Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362:383-91.
47. Kakar S, Nehra V, Murray JA et al. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2027-2033.
48. Bardella MT, Minoli G, Radaelli F et al. Reevaluation of duodenal endoscopic markers in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2000; 51 (6.: 714-716.
49. Maton P, Selden A, Fitzpatrick M, et al. Defective gallbladder emptying and cholecystokinin release in celiac disease. Reversal by gluten-free diet. *Gastroenterology* 1985;88:391-9650. Longstreth G. Successful treatment of refractory sprue with cyclosporine. *Ann. Intern. Med*. 1993;119:1014.
51. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, et al. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 2002; 122: 800-5.
52. Egan L, Walsh S, Stevens F. Celiac associated lymphoma. A single institution experience of 30 cases in the combination chemotherapy era. *J Clin Gastroenterol* 1995; 21: 123-29.
53. Hartsook E. GIG Cookbook. Seattle. Gluten Intolerance Group of North America. 1990.