

# Gluten Enteropatisinde Son Gelişmeler

Ahmet ERDİL, Yüksel ATEŞ

GATA Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Çölyak hastalığı ya da glutene duyarlı enteropati, insanlarda en sık görülen otoimmün karakterli ve besin kökenli bir ince barsak hastalığıdır. Buğday, arpa, çavdar, bir miktarda yulafıta bulunan gluten isimli bitkisel proteine yönelik hücrel ve humoral immün sistem aktivasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Gluten alımına bağlı olarak ince barsak mukozasında hasar gelişir. Sıkı glutensiz diyet ile bu mukozal hasarda düzeme olur, diyete gluten eklendiğinde ise mukozal hasar tekrar gelişebilmektedir (1, 2).

Günümüzde çölyaklı bireylerin doğuştan genetik bir yatkınlığa sahip olduğu ve bunun uygun çevresel koşullar altında hastalığa dönüştüğü kabul edilmektedir (3). Çölyak hastalığı hayatın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Belirtiler çocukluk yaş döneminde özellikle küçük yaşlarda daha klasik olup, kronik durdurulamayan ishal, büyüme geriliği ve kanın şişkinliği ile karakterizedir. Daha ileri yaşlarda ise gastrointestinal sistem dışı daha farklı bulgularla veya daha hafif şekillerde karşımıza gelebilmektedir (4).

## TARİHSEL GELİŞME

Çölyak hastalığı ilk defa MS ikinci yüzyılda Kapadokyalı Arataeus tarafından tanınmıştır. Sprue terimi ilk olarak bu hastalarda sık görülen aftöz lezyonlar nedeniyle 18. yy da Hollanda dilinde aftöz hastalık terimi "spruw" kelimesinden alınmıştır (5). 1988'de Samuel Gee, hastalığı ilk defa biçimsel olarak tarif etmiş, hastalığın her yaşta görülebileceğini ve diyetle ilişkisi olabileceğini vurgulamıştır (6). II. Dünya savaşı sırasında ekmeklerde tahıl kullanımını azalınca çölyaklı çocuklarda düzelleme ol-

muş, savaştan sonra bu çocuklarda semptomların yeniden başladığı görülmüştür. 1953'te Von de Kremer hastalığın nedeninin buğdaydaki glutene bağlı olduğunu bulmuş (7). 1954 de Paulley çölyak hastalarında karakteristik intestinal lezyonları tariflemiştir (8). Son 15 yılda genetik, immün ve moleküler çalışmalarda artma nedeniyle çölyak hastalığının patogenezi aydınlatılacak büyük gelişmeler olmuştur. 1986 da Howell ve ark. çölyak hastalığının spesifik HLA klas II DQ haplotipleri ile ilişkisi olduğunu tespit etmişler (9). 1997 de Dietrich çölyak otoantijeni araştırmasında doku transglutaminaz enzimi üzerine dikkati çekmiştir (10).

## PREVALANS

Önceleri çölyak hastalığının oldukça seyrek görülen görülen bir hastalık olduğu ve genel popülasyonda prevalansının 1:1000 ile 1:8000 arasında olduğu tahmin edilmekteydi (11, 12). Daha sonraları serolojik tarama metodlarının tespiti, genetik ve moleküler gelişmeler neticesinde hastalığın düşünülen çok daha sık görüldüğü anlaşılmıştır (13-15). Halen hastalığın gerçek prevalansı bilinmemektedir. Hastalık her zaman belirgin klinik bulgularla seyretmemektedir. Çölyak hastalarının çoğunluğu minimal semptomlara sahip veya semptomsuz olabilmektedir. Bu nedenle birçok hastaya tanı koyulamamaktadır (5). Hastalık çoğunlukla sessiz veya atipik şekilde olabilmektedir. Otörler bu hastalığı buzdağına benzetmişlerdir. İşte buzdağının altında kalan bu sessiz ve atipik formlar genellikle tanı alamamaktadır (1).

Çölyak hastalığı belirgin coğrafi değişiklikler göstermektedir. Hastalık batı Avrupa'da yüksek sıklıkla tespit edilmesine rağmen, Avrupa'nın diğer ülkelerinde daha seyrek tespit edilmiştir. Hastalığın Amerika'daki sıklığı ortalama 1/300 olarak bildirilmiştir (13-14). Avrupa'nın diğer ülkeleri İtalya, İsveç ve Avusturya'da benzer sıklıklarda tespit edilmiştir (16-18). Danimarka'da hastalığın prevalansı diğer Avrupa ülkelerinden 40 kez daha düşüktür (18).

Çölyak hastalığının eskiden düşünülmediğünün aksine sağlıklı toplumda çok daha sık görüldüğü artık kabul edilmektedir. Son yapılan prevalans çalışmaları aşağı yukarı aynı sonuçları vermektedir. Son yıllardaki gelişmeler sonucunda hastalığın sıklığı genel toplumda %0.5-1.0 arasında değişmektedir (Tablo 1).

Tanı koyulamayan çölyak hastalığının çok sık görülmesi sağlıklı toplumun hepsinin taranması gerektiğini düşündürmekle birlikte bu mümkün değildir. Bunun yerine yüksek risk guruplarının çölyak açısından taranması daha uygun gibi görülmektedir.

Tip 1 diabetes mellituslu hastalarda sessiz çölyak hastalığının artmış sıklığı birçok çalışmada belirtilmiştir (24-25). Not ve arkadaşları, 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada 494 tip 1 diabetes mellituslu hasta ve bunların 824 akrabasında anti endomizyal antikor (EMA) IgA ve intestinal biyopsilerle çölyak araştırmışlar. Hastaların %5.7'sinde ve bunların akrabalarının %1.6'sında çölyak tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar normal toplumdan anlamlı olarak yüksek bulunmuş (25). Aynı şekilde yapılan başka çalışmalarda da tip 1 DM ile otoimmün tiroiditis

hastalarında artmış çölyak hastalık sıklığı tespit edilmiş ve bu tip hastalarda çölyak hastalığı yönünden tarama yapılması gerektiği belirtilmiştir (25-26).

Sanders ve arkadaşları, iritabl barsak sendromu (İBS) tespit ettikleri 300 hastada çölyak araştırmışlar ve bunları 300 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmışlar. 300 İBS hastasının 66'sında antikor pozitifliği tespit etmişler ve biyopsi ile teyit ettiklerinde 14'ünde çölyak tespit ederken, kontrollerin 2'sinde çölyak bulunmuştur. Sonuçta İBS hastalarının çölyak açısından taranması gerektiğini vurgulamışlardır (27).

İtalya'da yapılan bir çalışmada ise, idiopatik hipertransaminazemi tespit edilen 110 hastanın 10'unda çölyak hastalığı tespit edilmiş. Bu hastaların hiçbirinde gastrointestinal semptom mevcut değilmiş. Bu çalışmanın sonucunda araştırmacı tarafından idiopatik transaminaz yüksekliği olan hastalarda çölyak hastalığının taranması gerekliliği vurgulanmıştır (28). Sirozda ve steatohepatitli hastalarda da gluten enteropatisi normal popülasyondan fazla gözlenmiştir. NASH'lı hastalarda yapılan çalışmada 30 hastada 4 çölyak hastası (%13) tespit edilmiş. Bu hastalarda glutensiz diyetten sonra karaciğer enzimlerinde belirgin düzelmeler olmuş (5, 29).

İdiopatik transaminaz yüksekliği olan hastalarda çölyak taraması yaparken domuz karaciğerinden elde edilen doku transglutaminaz antikor (tTG) ELİSA kitlerinin yalancı pozitiflik oranının yüksek olduğu Carocci ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada, 98 transaminaz yüksekliği olan hastanın 15'inde domuz tTG ELİSA testi pozitif, 2 sin-

**Tablo 1.** Çeşitli bölgelerde yapılan prevalans çalışmaları

| Çalışma                     | Konum     | Araştırma Şekli                   | Vaka Sayısı              | Sıklık                              |
|-----------------------------|-----------|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Volta ve ark.<br>2001 (16)  | İtalya    | IgA EMA, biyopsi                  | 3483 genel<br>populasyon | 5.7/1000 atipik veya<br>semptom yok |
| Gomez ve ark.<br>2001 (19)  | Arjantin  | AGA, IgA EMA, biyopsi             | 2000 genel<br>populasyon | 6/1000 semptomsuz                   |
| Hovell ve ark.<br>2001 (20) | Avusturya | IgA EMA, biyopsi                  | 3011 genel<br>populasyon | 4/1000 Çoğunluk<br>asemptomatik     |
| Weile ve ark.<br>2001 (21)  | İsveç     | AGA, IgA EMA, biyopsi             | 1866 kan donörü          | 2.7/1000 asemptomatik               |
| Rutz ve ark.<br>2002 (22)   | İsviçre   | AGA, IgA EMA,<br>IgA tTG, biyopsi | 1450 sağlıklı<br>erişkin | 7.5/1000 asemptomatik               |
| West ve ark.<br>2003 (23)   | İngiltere | IgA EMA, biyopsi                  | 7550 genel<br>populasyon | 10/1000 asemptomatik                |

de EMA pozitif bulunmuş. Bu hastaların 9'una biyopsi yapıldığında 2'sinde subtotal atrofi tespit edilirken, 7'sinde duodenal mukoza normal bulunmuş. Daha sonra bu hastaların kan örnekleri insan kaynaklı tTG ELISA ile test edildiğinde hiç birinde yalancı pozitiflik tespit edilmemiş. Araştırmacı burada domuz karaciğer proteinlerinin yalancı pozitifliğe yol açtığını söyleyip transaminaz yüksekliği olan hastalarda çölyak taramasında insan kaynaklı tTG kitlerinin kullanılmasını tavsiye etmektedir (30) (Tablo 2).

Kimleri çölyak hastalığı için tarayalım? Yukarıdaki hastalıklar dışında, gastrointestinal semptomları olan hastaları, gelişme geriliği, gecikmiş puberte, demir eksikliği anemisi, tekrarlayan düşük yapan bayanlarda ve infertilitede tarama yapılmalı. Ayrıca dirençli aftöz stomatit, dental anamel kayıplarında, otoimmün endokrinopatiler, osteoporozlu hastalar ve çölyak hastalarının birinci ve ikinci dereceden akrabalarında da hastalık taraması gerekli gibi görülmektedir (1, 2, 5, 28-30).

Çölyak hastalığı olan şahıslarda mortalite oranları normal topluma göre 1. 9-3. 8 kat daha fazladır. Bu genellikle daha sonra gelişen maligniteler sonucu olur. Glutensiz diyetle mortalitenin düşmesi, diyetin maligniteye karşı koruyucu olduğunun göstergesidir. Eğer sıkı glutensiz diyet yapılırsa mortalite oranları normal toplumla aynı düzeylere gelmektedir (31-32).

Corrao ve arkadaşları 1072 çölyak hastalığı tespit ettikleri hastalarını 6 yıl takip ettikleri çalışmalarında standardize mortalite oranlarını (SMO) 2. 0 olarak tespit etmişler. Bu hastalardan sıkı glutensiz di-

yete uyanlarda SMO 0. 5'e düştüğünü, diyetine uymayan hastalarda ise SMO 6. 0 olarak bildirilmektedir. Burada da sıkı glutensiz diyetin mortaliteyi ne kadar azalttığı vurgulanmaktadır. Bu hastalardaki en sık görülen mortalite nedeni Non-Hodgkin lenfoma olarak bildirilmektedir (32).

ABD'de 1981 ve 2000 yılları arasında 381 hastanın 43'ünde malignite gelişmiş 9'unda tanıdan sonra 7'sinde tanı zamanında 27'sinde tanıdan önce malignite gelişmiş. Çölyak hastalığında malignite için SMO 1. 5 (%95 GS 0. 3-7. 5) bulmuşlar. Bu hastaların 9'unda Non Hodgkin lenfoma, 3'ünde ince barsak, 3'ünde kolon, 3'ünde özofagus, 5'inde meme, 5'inde akciğer kanseri tespit edilmiş. Bu çalışmaya göre çölyak hastalığında malignite riskinin normal topluma göre arttığı, bu hastaların en sık non-hodgkin lenfoma riski altında olduğu bildirilmiş. Malignite gelişen hastaların çoğunluğu tanıdan önce olduğu için erken tanının önemli olduğu, erken tanının malignite riskini azalttığı vurgulanmış (33). İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise toplam 395 çölyak hastasında %13 İB adenokanseri, %29 İB lenfoması tespit edilmiş. Bu lenfomaların %89'u EATL, %5'i B hücre lenfoması olarak tespit edilmiş (34).

Erişkinlerde tespit edilen çölyak hastalığının son yıllarda değişen yüzünün vurgulandığı son yıllardaki çalışmaların bir özeti gibi olan güzel bir retrospektif çalışma mevcut. Bu çalışma Sanders ve arkadaşları tarafından İngiltere'de 1990-2000 yılları arasında retrospektif olarak yapılmış bir çalışmadır. Toplam 264 vaka incelemeye alınmış, bunların 86'sı erkek, 178'i kadın olup, en sık tanının konduğu yaşlar 40-50 yaşlardır. Hastaların %28. 4'ünde gastrointestinal semptomları hakim. Geriye kalan %72'lik hasta grubunda sessiz veya atipik form dediğimiz genellikle başka hastalıklarla beraber bulunan hasta tipi görülmektedir. Gastrointestinal semptomları arasında diyare %69. 3 ile en belirgin klinik özellik olarak ortaya çıkmaktadır. Hastalığın tipik ve atipik formlarının birbirine oranı 1:2. 5 dir. Hastalığın giderek daha iyi tanınması, ilişkide bulunduğu hastalıkların tanınmaya başlaması, serolojik tarama ve genetik araştırmaların gelişmesi nedeniyle hastalığın yıllık insidansının gittikçe arttığı tespit edilmiştir (35).

## GENETİK

Genetik açıdan çölyak hastalığı hem çevresel (gluten), hem de genetik faktörlerin (MHC genleri) etkili olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır. HLA

**Tablo 2.** Çölyak hastalığının yüksek birlikte olduğu diğer hastalıklar

|                                |
|--------------------------------|
| İBH                            |
| Sklerozan kolanjitis           |
| PBS                            |
| IgA Nefropatisi                |
| İnterstisyel akciğer hastalığı |
| Down sendromu                  |
| Pulmoner hemosiderozis         |
| Sistemik lupus eritematozis    |
| Sjögren sendromu               |
| Polimiyozitis                  |
| Psikiyatrik hastalıklar        |
| Periferik nöropati             |
| Serebellar ataksi              |

Klass II antijenlerinden HLA DQ2 çölyak hastalarının %90'unda, HLA DQ8 %5-10'unda pozitif bulunmuştur (36, 37). Son yapılan çalışmalarda HLA'nın tanıda kullanılması tavsiye edilmemektedir. HLA alelleri çölyak hastalığında yalnızca genetik yatkınlığı açıklayabilir (38, 39). Avrupa ve Kuzey Amerikan toplumlarında DQ2 sıklığı yüksektir. (%15-30), ancak bu DQ2 pozitif şahısların çok azında çölyak gelişmektedir (40).

Yapılan çalışmalarda çölyak hastalarının birinci dereceden akrabalarında %10-15, HLA benzer kardeşlerin %30-50 ve tek yumurta ikizlerinin ise %70-100 oranında bu hastalığa yakalanma riski taşıdığını ortaya koymuştur (41, 42). HLA DQ2 haplotipi hastalıkta çok önemli bir lokustur. Ancak bu lokusun hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan tek lokus olmadığı, hastaların sadece %40'ında sorumlu olduğu ve başka lokuslarında etkide bulunduğunu düşündürmektedir (41, 43). Hastalığın klinik heterojenitesi, yani değişik yaşlarda başlaması, HLA DQ2 ilişkisinin yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Bu nedenle 2003 yılında yapılan bir çalışmada değişik yaşlardaki çölyak hastalarında HLA klas I antijenleri araştırılmış, ve ileri yaş hastalarda daha yüksek HLA klas I B8 Cw7 tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda özellikle ileri yaş gluten enteropatili hastalarda HLA klas I alelleri B8 Cw7 araştırılması gerekliliği tavsiye edilmiştir (44).

Lopez Vasquez son iki yılda yaptığı üç ayrı çalışmada MICA ve MICB üzerine dikkati çekmektedir. İlk kez 2002 yılında MHC class I chain related gene A (MICA-5. 1) çalışmış, ve MICA5. 1 alelinin çölyak hastalığının oluşmasında DR3DQ2 haplotipine katkı sağladığını tespit etmiştir (45, 46). Gonzales ile birlikte yaptığı 2004 yılına ait çalışmada MICB 0. 106'nın çölyak ile ilişkisi incelenmiş. Özellikle atipik ve DQ2 negatif hastalarda MICB 0. 106 alelinin belirgin yüksek olduğu tespit edilmiştir (47).

Son yıllarda çölyak hastalığı ile ilgili bir çok aday gen çalışması yapılmış. Bu çalışmalar sonucunda HLA dışı gen olarak 2q33 kromozomda bulunan (Cytotoxic lymphocyte-associated) CTLA-4/CD28 genleri tespit edilmiştir (48, 49). Fransa, İsveç ve İngiltere'de bu genler ile çölyak arasında ilişki bulunmuştur. Bu genlerin Tip1 DM, Addison hastalığı ve otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklarda ilişkili olduğu tespit edilmiştir. CD28 ve CTLA-4 molekülleri lenfositlerde bulunurlar ve T lenfosit fonksiyonlarını düzenlerler. CTLA-4 kişinin kendi antijenlerine karşı toleransının sağlanmasında önemlidir (48-52).

Greco ve arkadaşları tarafından yapılan bir bağlantı analizinde toplam 110 hasta ve bunların anne ve babalarını içeren bir deney grubunda 281 işaretleyici ile çölyak hastalığında rol alan genlerin lokalize olduğu genom bölgeleri araştırılmış. Bu çalışmada HLA genlerine ek olarak kromozom 5q ve 11p11 üzerindeki bölgelerinde hastalığın oluşumunda rol alan genleri içerdiği ileri sürülmektedir (53).

Çölyak hastalığının genetiği ile ilgili çalışmalar hastalığın çevresel ve genetik etkiler altında ortaya çıkan multi faktöriyel bir hastalık olduğunu göstermektedir. Son yıllarda pek çok yeni genler ortaya atılmasına rağmen değişik toplumlarda yapılan çalışmalar her zaman benzer sonuç vermemektedir.

## PATOGENEZ

Çölyak hastalığında glutenin mukozada yaptığı hasarın moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak son yıllarda hastalığın patogenezinde büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan hastalarda çevresel faktör olarak gliadin tarafından tetiklenen immünolojik bir hastalıktır (54). Buğday proteinleri çeşitli depo formlarını içerirler ve çözünürlük kapasitelerine göre dört grupta kategorize edilirler. Prolaminler, gluteninler, globulinler ve minör albuminler. Prolaminler alkalide eriyen fraksiyonlardır. Gluten terimi prolaminler ve gluteninleri içerir. Mukozal hasarda prolaminler sorumlu tutulmasına rağmen son yıllarda glutenin de mukozal hasara yol açabileceği gösterilmiştir. Buğday prolaminleri gliadin olarak anılırlar. Diğer tahıllarda gliadinler kaynağına göre isim alırlar secalin (çavdar), hordein (arpa), avenin (yulaf). Yulafda bulunan avenin genetik olarak secalin ve hordeinden daha az glutene benzer (55).

Gliadin elektroforetik olarak moleküler ağırlıklarına göre dört ayrı gruba ayrılırlar alfa, beta, gama ve omega gliadinler. Bunların hepsi çölyak hastalarında toksik etki gösterirler (56, 57). Çölyak hastalığı otoimmün komponentli T-hücre ilişkili inflamatuvar bir hastalıktır. İlk olay glutene karşı artmış intestinal permeabilitedir (58, 59). Glutene karşı immün cevap iki kompartımanda meydana gelir. Lamina propria ve epitel. Lamina propriada CD4 T lenfositler, intestinal epitelde CD8 T lenfositler reaksiyonda rol alırlar (38, 58).

Lamina propriada bulunan doku transglutaminaz enzimi pozitif yüklü glutaminleri deaminasyona

uğratarak negatif yüklü glutamik asit parçacıklarına ayırır. Bu parçacıklar antijen presenting cell (APC) hücre yüzeylerinde bulunan HLA lokuslarına bağlanmada artmış afiniteye sahiptirler. HLA moleküllerinin gliadin peptitleri ile bağlanması sonucunda CD4-T lenfositleri aktive olur interferon gama salgırlarlar. Buda intestinal epitelde destrüksiyonu başlatır (60, 61).

Lamina propriada CD4-T hücre cevabına sekonder olarak intraepitelyal tabakada CD8-T lenfosit (İEL) infiltrasyonu olur. Glutenin varlığında çölyak epitel hücreleri değişikliğe uğrarlar ve interlökin 15 salgırlarlar ve üzerlerinde MHC clas1 molekülleri bulundurulur. İnterlökin 15 intraepitelyal lenfositleri aktive eder. Aktive İEL'ler interferon gama salgırlarlar ve sitotoksik etki göstererek doku hasarında rol oynarlar (38, 62).

## SEROLOJİ

Serolojik testlerin keşfi çölyak hastalığının tanısına büyük katkılar sağlamıştır. Halen keşfedilmiş serolojik testler Ig A ve G anti-gliadin antikor (AGA) hedef antijeni gliadindir. Anti-endomizyal antikor (EMA) ve doku transglutaminaz antikor (tTG) antikorları, bunların da hedef antijenleri doku transglutaminaz antijenidir. Bu serolojik testler oldukça sensitif ve spesifik testlerdir (63, 64) (Tablo 3).

Görüldüğü gibi tüm testlerin sensitivite ve spesitiviteleri yüksektir ancak halen mükemmel tanı yöntemleri değıllerdir. Her testin kendine göre avantaj veya dezavantajları vardır.

Rostami ve arkadaşları; çalışmasında biyopsi ile kesinleştirdiği 101 çölyak vakasında total villöz atrofi olan hastalarda EMA pozitifliği %100 iken, parsiyel villöz atrofi hastalarda EMA pozitifliği %31 bulunmuş, aynı grup AGA ile beraber incelediğinde pozitiflik %76'lara çıkmış. Sonuçta yazar EMA'nın tek başına veya AGA+EMA testlerinin birlikte çölyak taramasında kullanılmasının sınırlı etkinliği olabileceğini vurgulamış (65). EMA IgA serolojik testi glutensiz diyet uygulayan hastalarda

negatifleşir. Anti endomizyal antikor titreleri genellikle glutensiz diyetle 6-12 ay sonra negatifleşir (66).

AGA uzun yıllar çölyak tanısında kullanılmıştır. AGA IgA ve IgG seviyeleri orta derecede spesifik ve sensitif olmasına rağmen, pozitif prediktif değerleri oldukça düşüktür (%2). Normal populasyonda çölyak olmadığı halde AGA pozitif tespit edilenler çok sık görülür (67). Selektif Ig A yetersizliği çölyak hastalarında , %1. 7 ile %2. 6 arasındadır. Normal populasyona göre 10-16 kat daha sık görülür. Selektif IgA yetersizliği olan hastalarda IgG tabanlı testlerin yapılması gerekir (68). Son yıllarda doku tTG enziminin keşfinden sonra, anti tTG antikorları tespit edilmiştir. Halen çölyak hastalarının tanısı ve taramasında çok spesifik ve sensitif değeri mevcuttur. IgA anti tTG ELİSA testi yaygın olarak kullanılmaktadır (69).

Glutensiz diyetle giren hastalarda serolojik markerlerin hepsi negatifleşir. IgG AGA glutensiz diyet sırasında 6-12 aylık dönemde aşamalı olarak azalır, bu nedenle glutensiz diyetin etkinliğinin takibinde IgG AGA tetkiki etkili görülmektedir (70).

Dahele ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 65 sağlıklı kontrol ve 53 çölyak hastasında, IgA , IgG AGA, IgA tTG, IgA EMA ve total serum IgA seviyeleri çalışılmış. 13 çölyak hastasında EMA negatif bulunmuş ve bu EMA negatif çıkan hastaların 3'ünde tTG pozitif bulunmuş. Yazar EMA ile birlikte tTG antikorunda beraber çalışılması gerektiğini söylemiş. Bu çalışmada ayrıca biyopsinin doğrulayıcı olarak mutlaka yapılması gerektiği vurgulanmıştır (71).

Çölyak hastalığının tanısında EMA immünofloresan ve Anti tTG ELİSA testlerinin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışma mevcut (72). Bu çalışmada 207 hasta çalışmaya alınmış. Bunlarda hastalık biyopsi ile kesinleştirilmiş. 207 hastanın 24 ünde total, 17'sinde parsiyel, 7'sinde subtotal villöz atrofi 183 ünde biyopsi normal bulunmuş. 24 hastanın hepsinde EMA ve Anti-pg-tTG ve Anti-h-tTG pozitif bulunmuş. Kontrol grubun hepsinde EMA negatif bulunurken, 183 kontrolün 15'inde (%8. 2) anti pg tTG pozitif, 6'sında anti-h-tTG pozitif (%3. 3) bulunmuş Hastaların hiçbirinde IgA yetersizliği mevcut değildir (Tablo 4).

İtalyan ve Fransız hastalar arasında çok merkezli bir çalışma yapılmış. 7948 hasta çalışılmış (73). 1162 hastada çölyak tespit edilmiş (737 tedavisisiz ÇH, 425 glutensiz diyetle 6316 hastada ÇH yok, 470 tanı açık değil. Bu çalışmada glutensiz diyet

**Tablo 3.** Serolojik testlerin duyarlılık oranları

| Serolojik Test | Sensitivite(%) | Spesitivite (%) |
|----------------|----------------|-----------------|
| IgA AGA        | 75-90          | 82-95           |
| IgG AGA        | 69-85          | 73-90           |
| IgA EMA        | 85-98          | 97-100          |
| Hayvan tTG     | 95-98          | 94-97           |
| İnsan tTG      | 93-96          | 99-10           |

**Tablo 4.** Çalışma sonuçları

|                              | Serum<br>EMA | Serum<br>anti-gp-tTG | Serum<br>anti-h-tTG |
|------------------------------|--------------|----------------------|---------------------|
| Çölyak Hastaları (n)         | 24/24        | 24/24                | 24/24               |
| Kontrol (n)                  | 0/183        | 15/183               | 6/183               |
| Sensitivite (%)              | 100          | 100                  | 100                 |
| Spesitivite (%)              | 100          | 92                   | 97                  |
| Pozitif prediktif Değeri (%) | 100          | 60                   | 80                  |
| Negatif Prediktif Değeri (%) | 100          | 100                  | 100                 |

Fals pozitif çıkan hastaların crohn hastlığı, kronik hepatit ve kolajenöz kolit olan hastalar (72)

yapan hastalarda (anti tTG gp testi %39. 5(+)) EMA %27. 7(+)) testinden daha sensitif bulunmuş. Bu sonuca göre tTG-gp testi glutensiz diyet takibinde daha duyarlı bir test gibi görünüyor. Her iki testte benzer sensitivite ve spesifite değerlerine sahip görünmekte ancak çölyak tanısında tTG ELISA test EMA testinden çok daha ucuz ve kolay bir test olduğu için ön plana çıkmaktadır.

#### Bu çalışmanın sonuçlarına göre;

1. Çölyak hastalığının tanısında tTG antikor testi EMA testinden daha sensitif görülmektedir.
2. Çölyak tanısı için en spesifik test EMA testidir.
3. Bu çalışmaya göre çölyak taramasında tTG antikor taraması önce yapılmalı pozitif değerler EMA testi ile teyit edilmeli (73).

Bu güne kadar çölyak hastalığının tanısında kullanılan otoantikör testlerinin hedef antijenleri Gliadin, endomizyum, jejinum ve retikülin antijenleridir. Ayrıca EMA ve tTG antikörlerinin hedef antijeni olarak tTG enzimi keşfedilmiştir. Son zamanlarda calreticülün antijeni bulunmuş ve buna karşı gelişen antikörlerin özellikle aktif çölyak hastalarında kullanılabileceği belirtilmiş (74). Stulik tarafından 2003 yılında yapılan bir çalışmada da ATP sentaz beta zinciri, enolaz alfa ve aktin antijenleri bulunmuş ve bunlara karşı gelişen antikörlerin tanıda etkili olabileceği vurgulanmıştır (75). Aktin antijenlerine karşı antikörler (IgA AAA) İtalya'da yapılan başka bir çalışmada, Sensitivitesi %83. 9, spesifitesi %95. 1, pozitif prediktif değeri %97. 8, negatif prediktif değeri %69. 2 bulunmuş. Bunlara göre etkin bir tanısal test gibi kullanılabileceği savunulmuştur (76).

Bu hastalığın endoskopik belirteçleri var mı? Bununla ilgili literatürde çelişkili sonuçlar mevcut. İtalya'da 79 çocuk hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Ravelli ve ark. Çölyak hastalığı tanısı alan

çocuklarda endoskopik görünüm değerlendirelerek, çölyak hastalığının tanısında duodenal mukozanın görünümünün tanıda yararlı olacağını savunmuş. Bu çalışmaya göre mozaik görünüm %100, duodenal foldlarda tarama % 70, damarsal belirginleşme %15, duodenal foldlarda %6 oranında azalma tespit edilmiş. Kromoendoskopinin bu bulgulara ek yaran gözlenmemiş (77).

Bu çalışmanın tersi olarak, Özçay ve arkadaşları bir editöre mektupta, endoskopik görünümün çölyak tanısında düşük sensitiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Toplam olarak 20'sinde total atrofi saptanan 29 çocuk hastanın yalnızca % 7 sinde endoskopik bulgular tespit edilmiş (78). Aynı şekilde Dickey ve ark. , yetişkinlerde endoskopik görünümün düşük duyarlılıkta olduğunu bulmuşlar (79). Literatürde tam bir fikir birliği olmamakla birlikte, çölyak tanısında endoskopi görünümün fazla efektif olmadığı görülmektedir.

Çölyak tanısını ekarte etmek için rutin biyopsi almak gerekir mi? Green ve Murray yayınladıkları editöre mektupta çölyak hastalıkları genellikle atipik ve sessiz seyir göstermeleri, başka hastalıklarla birlikte asemptomatik bulunmaları, toplumdaki prevalansının beklenenden fazla olması nedeniyle ve özellikle gelişmekte ülkelerdeki yüksek giardiazis nedeniyle, başka endikasyonlarla endoskopi yapılan hastalarda rutin olarak duodenal biyopsiler alınması gerekliliği üzerinde durmuşlar (80).

Tursi ve ark yine İtalya'da yapılan bir çalışmada yeni bir test olarak sundukları Sorbitol H2 nefes testinin çölyak tanısında ve glutensiz diyetdeki etkinliğini araştırmışlar. Bu testin çölyak tanısında ve glutensiz diyetle histolojik yanıtın takibinde iyi bir takip yöntemi olabileceğini vurgulamışlar. Hatta hastaların diyetdeki hatalarının ortaya çıkartılması için etkin olabileceğini savunmuşlardır Bu çalışmada 32/38 EMA pozitif bulunmuş. 38/38 hastada sorbitol H2 nefes testi yüksek tespit edilmiş. Glutensiz diyetten 6. 12. 18 ay sonra bu testler tekrarlanmış. EMA pozitifliğinin histolojik iyileşmeyle ilişkisi bulunamazken, nefes testinin histolojik iyileşmeyle paralel kademeli olarak azaldığı görülmektedir (81) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Çalışma sonuçları

|                         | Glutensiz Diyet |        |        |        |         |
|-------------------------|-----------------|--------|--------|--------|---------|
|                         | Tanı            | 6. ay  | 12. ay | 18. ay |         |
| Anti EMA                | 32/38 (+)       | 20/34  | 2/16   | 0/2    | p=ns    |
| Sorbitol H <sub>2</sub> | 38/38           | 35 ppm | 19 ppm | 12 ppm | p<0.001 |
| Nefes test              | 63 ppm          |        |        |        |         |

Çölyak hastalığında kesin tanı koyduracak veya hastalığı ekarte ettirecek bir tetkik yöntemi yoktur. Hastalığın tanısında klinik ve laboratuvar bulguların beraber değerlendirilmelidir. Hastalığın tanısında ilk basamak serolojik testlerdir. Tanıda kullanılacak en etkin serolojik testler EMA ve tTG antikorlarıdır. AGA'nın özel durumlar dışında tanıda fazla bir etkinliği yoktur. Biyopsi ile tespit edilmiş Dermatitis Herpetiformis hariç serolojik testlerin pozitif çıktığı hastalarda ince barsak biyopsisi yapılması gereklidir (5, 38).

Endoskopik bulguların tanıda yeri yok. Biyopsiler duodenumun ikinci parçası veya daha ilerisinden ve çok sayıda alınması gereklidir. Biyopsi sonucunda histolojik inceleme, seroloji ve klinik ile diskordans gösterirse ikinci kez biyopsi gerekir. Kesin tanı pozitif seroloji ve pozitif biyopsi bulgularıyla konabilir. Glutensiz diyet sonucunda mukozanın iyileştiğini görmek için biyopsinin tekrar tanıda gerekli değildir. Serolojik testleri negatif fakat çölyak düşündürecek bulgular olan şahıslarda IgA yetersizliği olabilir. Bunlarda IgG tabanlı testler kullanılmalıdır. Serolojik testlerde yalancı negatiflik olabilir testler tekrarlanmalı veya yeni serolojik testler yapılmalıdır. Son olarak hastada gluten enteropatisi yoktur. Hastada tanı tam koyulamıyor ise hastanın genetik yatkınlığını tespit etmek için genetik inceleme yapılabilir. Bu hastalarda negatif HLA DQ2 ve DQ8 sonuçları varsa hastalık ekarte edilebilir. Serolojik testleri pozitif ancak biyopsi negatif ise bunlarda nasıl davranılacağı açık değildir. Bu hastalarda biyopsiler periyodik aralıklarla tekrarlanabilir (5, 38, 69-80).

## TEDAVİ

Çölyak hastalığının bugüne kadar kabul edilen tek tedavisi glutenden arındırılmış diyetdir. Tedaviye başlamadan evvel tanı kesin konmalıdır. Has-

talar ömür boyu glutensiz diyetle beslenmek zorundadırlar. Hastaların glutensiz diyetle uymaları çok zor bir durumdur. Bir çok yiyecek, içecek ve ilaçlarda gluten bulunabilir. Çünkü gluten yiyecek endüstrisinde sıkılaştırıcı ve stabilize edici olarak kullanılmaktadır (5, 64).

Glutensiz diyetle başlayınca semptomatik iyileşme 48 saat içinde başlar. Klinik iyileşme için haftalar gerekir. Pink ve arkadaşları Glutensiz diyetle hastalarda normale yakın semptom düzelmesini 2 hafta içinde gözlemlemişler. %30 hasta diyetle cevap vermemiş bunlarda lenfoma ve pankreatik yetmezlik tespit edilmiş (82). Histolojik iyileşme biraz daha uzun sürer biyopsiler 2-3 ay sonra tekrarlanmalıdır. Histolojik iyileşme 2 yıl kadar sürebilir. Eğer glutensiz diyetle rağmen düzelme görülmez ise villoz atrofi yapan diğer hastalıklar düşünülmelidir (82-84).

Son yıllarda (>1995) az miktarda yulafın hastalar tarafından tolere edilebildiği tespit edilmiştir. Bununla ilgili çok fazla çalışma mevcuttur (Tablo 6).

Hatta bir İsveç çalışmasında Storsrud ve ark. günlük 93 grama kadar yulafın hastalar tarafından iyi tolere edildiğini tespit etmişlerdir (89). Görüldüğü gibi günlük 50-60 gram gün yulaf alımı çölyak hastaları için emniyetli görülmektedir. Amerika ve Avrupa'da çölyak hastalarının diyetine yulaf eklenmeye başlanmıştır (90).

Hastaların çoğunluğu düşük miktarda gluteni tolere edebilmektedir (4-14mg/gün). Ancak yiyeceklerdeki düşük miktardaki gluten miktarını ölçecek bir test yoktur. Valdes ve arkadaşları yeni bir test tekniği ortaya attılar. R5 ELİSA test. (R5 çavdardaki sekaline karşı monoklonal antikor.), bu test ile yiyeceklerdeki çok düşük miktarda gluten tespit edilebilmektedir. (1.5 ppm, bilinen testler 20-200 ppm) (91).

**Tablo 6.** Diyetle yulaf eklenmesi ile ilgili çalışmalar

| Çalışma Yılı                     | Hasta Sayısı                                 | Çalışma Süresi | Yulaf Miktarı | Bulgular  |
|----------------------------------|--|----------------|---------------|---|
| Srinivarsan ve ark.<br>1996 (85) | 10 yetişkin                                  | 12 hafta       | 50g/gün       | İEL değişimi yok  |
| Hoffenberg ve ark.<br>2000 (86)  | Yeni tanı konmuş<br>10 çocuk hast.           | 6 ay           | 24g/gün       | İEL sayısında, biyopsi skorunda belirgin düzelme                        |
| Janatuinen ve ark.<br>2002 (87)  | 51 yetişkin                                  | 5 yıl          | 34g/gün       | Villöz yapıda değişiklik yok.   |
| Peraaho ve ark.<br>2004 (88)     | 423 çölyak<br>70 dermatitis<br>herpetiformis | 1 yıl          | 55g/gün       | Villöz yapıda değişiklik yok.<br>Hasta uyumsuzluğu,<br>kontaminasyondan |

Kaukinen ve arkadaşları, düşük miktarda gluten içeren buğday nişastası ile yapılan ekmeklerin glutensiz ekmeklere göre daha iyi tolere edilebildiğini tespit etmişlerdir (92).

Lu Shan ve arkadaşları tarafından alfa gliadinin 33-mer peptidi keşfedildi. 33-mer arpa, buğday ve çavdar da bulunmakta. Mısır ve prinç gibi non-toksik tahıllarda bulunmamaktadır. 33-mer immünodominant bir maddedir. tTG enzimine ve CD4 T hücrelerine fazla afinitesi olan 33-mer peptid intestinal emilime çok dirençli madde. Bu çalışmada glutenin invitro olarak propyl endopeptidaz ile reaksiyona sokulması non toksik buğday formlarını yaratabileceği öne sürülmüştür. Tedavide önemli yeri olabilecek bir madde gibi görünmektedir (93).

Refrakter spru 6 aylık gluten tedavisine cevap vermeyen semptomatik hastaları içerir. Bu hastalarda glutensiz diyetle rağmen villöz atrofi devam eder. Bu hastalarda villöz atrofi yapabilecek diğer hastalıklar (disakkaridaz yetersizliği, pankreatik yetersizlik, bakteriyel over growth, mikroskopik kolit vb.) araştırılması gerekir. Ayrıca bu hastalarda immünosupresif tedavi halen uygulanan tedavilerdendir (94).

Gillet ve arkadaşları, refrakter sprulu immünosupresif tedaviye cevap vermeyen hastalarda TNF alfa antikoru (İnfliximab) tedavisini oldukça etkin olduğunu bulmuştur (95). Diğer bir çalışmada Menton ve arkadaşları, hasarlı epitel hücreleri tarafından salgılanan, İEL hücrelerinin aktivasyonunu sağlayan ve lenfoma gelişmesinden sorumlu olabilecek IL-15'e kaşı antikorlarının özellikle refrakter sprue tedavisinde kullanılabileceğini savunmuştur (96). Ancak bu çalışmaları destekleyen yeterli çalışmalar yoktur.

**Son yıllarda çölyak hastalığında büyük gelişmeler olmasına rağmen cevabını tam olarak veremediğimiz sorular mevcuttur:**

1. Hangi hastaları taramaya alalım?
2. Erken tanı daha iyi sonuçlar doğurur mu?
3. Optimal tarama stratejisi nasıl olmalı?
4. Hastaları glutensiz diyetten kurtarabilecekmiyiz?

## KAYNAKLAR

1. Farrell RJ., Kelly CP., Diagnosis of Celiac Sprue. Am J Gastroenterol 2001; 96: 3237-46.
2. Abdulkarim AS, Murray JA. Review article: the diagnosis of coeliac disease. Aliment Pharmacol 2003; 17: 987-95.
3. King AL, Ciclitira PJ. Celiac disease: strongly heritable, oligogenic, but genetically complex. Mol Genet Metab 2000; 71: 70-5.
4. Ün C, Aydoğdu S. Çölyak hastalığının moleküler genetik temelleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 75-9.
5. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue and refractory sprue. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 7th Edition. 2002; 1817-42.
6. Gee S. On the coeliac affection. St Barth Hosp Rep 1888; 24: 17.
7. Van de Kamer HJ, Weifers HA, Dicke FK. Coeliac disease. IV. Investigation into the injurious constituents of wheat in connection with their action in patient with coeliac disease. Acta Paediatr 1953; 42: 223.
8. Paulley L. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhea. BMJ 1954; 2: 1318.
9. Howell MD, Aurtin RK, Kelleher D, et al. An HLA-D region restriction fragment length polymorphism associated with celiac disease. J Exp Med 1986; 164: 133.
10. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. Nat Med 1997; 3: 797.
11. Logan RF, Tucker G, Rifkind RA. et al. Changes in clinical figures of coeliac disease in adults in Edinburgh and the Lothians 1960-79. Br Med J 1983; 286: 95.
12. Fasano A. Where all the American celiacs gone? Acta Paediatr Suppl 1996; 412: 20-4.
13. West J, Lloyd CA, Reader R, Hill PG et al. Prevalence of undiagnosed coeliac disease in general population of England. Gut 2001; 48(suppl 1): A237.
14. Not T, Horvath K, Hill ID, Partanen J et al. Coeliac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. Scand J Gastroenterol 1998; 33: 494-8.
15. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, Peltonen et al. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population based study J Intern Med 1999; 245: 63-8.
16. Volta U, Bellentani S, Bianchi FB, et al. High prevalence of celiac disease in Italian general population. Dig Dis Sci 2001; 46: 1500-5.
17. Cavell B, Stenhammar L, Ascher H, et al. Increasing incidence childhood celiac disease in Sweden. Results of national study. Acta Paediatr 1992; 81: 589-92.
18. Weile B, Cavell B, Nivenius K, et al. Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: A plausible explanation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1995; 21 64-8.



19. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2700-4.
20. Hovell CJ, Collet JA, Vautier G, et al. High prevalence of celiac disease in a population based study from Western Australia: A case for screening? *Med J Aust* 2001; 175: 247-50.
21. Weile I, Grodzinsky E, Skogh T, et al. High prevalence rates of adult silent coeliac disease, as seen in Sweden, must be expected in Denmark. *APMIS* 2001; 109: 745-50.
22. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, et al. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. *Swiss Medical Weekly* 2002, 132: 43-47.
23. West J, Logan RF, Hill PG, Lloyd A, et al. Seroprevalence, correlates, and characteristics of undetected coeliac disease in England. *Gut*. 2003; 52(7): 960-5.
24. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, et al. High prevalence of celiac disease in Danish children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001, 90: 1238-43.
25. Not T, Tommasini A, tonini G, Buratti E, et al. Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001; 44(2): 151-5.
26. Valentino R, Savastano S, Maglio M, et al. Markers of potential celiac disease in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 479-83.
27. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, et al. Association of adult celiac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001; 358: 1504-8.
28. Volta U, Granito A, De Franceschi L, et al. Anti tissue transglutaminase antibodies as predictors of silent celiac disease in patients with hypertransaminasaemia of unknown origin. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 420-25.
29. Grieco A, Miele L, Pignoto G, et al. Is coeliac disease a confounding factor in the diagnosis of NASH. *Gut* 2001; 49: 596.
30. Carroccio A, Giannitrapani L, Soresi M, et al. Guinea pig transglutaminase immunolinked assay does not predict celiac disease in patients with chronic liver disease. *Gut* 2001; 49: 506-11.
31. Logan RF, Rifkind EA, Turner ID, Ferguson A, Mortality in celiac disease. *Gastroenterology* 1989; 97: 265-71.
32. Corrao G, Corazza GR, Bagnardi V, et al. Mortality in patients with coeliac disease and their relatives: a cohort study *Lancet* 2001; 358: 356-61.
33. Gren PH, Fleisheaur AT, Bhagat G, et al. Risk of malignancy in patients with celiac disease. *Am J Med* 2003; 115: 191-5.
34. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, Houlston RS. Primary small-bowel malignancy in the UK and its association with coeliac disease. *QJM* 2003; 96: 345-53.
35. Sanders DS, Hurlstone DP, Stokes RO, et al. Changing face of adult coeliac disease: experience of a single university hospital in South Yorkshire. *Postgrad Med J* 2002; 78: 31-33.
36. Sollid LM, Markussen G, Ek J, Gjerde H, Vartdal F, Thorsby E. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989; 169: 345-50.
37. Kagnoff MF, Celiac disease: A gastrointestinal disease with environmental genetic and immunologic components. *Gastroenterol Clin N Am* 1992; 21: 405-25.
38. Gren PH, Jabri B. Celiac disease. *Lancet* 2003; 362: 383-91.
39. Bevan S, Popat S, Braegger CP, et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Genet* 1999; 36: 687-90.
40. Branski D, Troncone R, Celiac disease: a reappraisal. *J Pediatr* 1998; 133: 181-7.
41. Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, et al. HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Hum Immunol* 2002; 63: 502-7.
42. Salazar de Souza J, Ramos de Almeida JM, Monteiro MV, Magalhaes Ramalho P. Late onset coeliac disease in the monozygotic twin of a coeliac child. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1987; 76: 172-74.
43. Clot F, Babron MC. Genetic of celiac disease. *Mol Genet Metab* 2000; 71: 76-80.
44. Vogelsang H, Panzer S, Mayr WR, et al. Distribution of HLA class 1 alleles differs in celiac disease patients according to age onset. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 611-14.
45. Lopez-Vasquez A, Rodrigo L, Fuentes D, et al. MHC class 1 chain related gene A (MICA) modulates the development of celiac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1 0501/DQB1 0201. *Gut* 2002; 50: 336-40.
46. Lopez-Vasquez A, Rodrigo L, Fuentes D, et al. MICA A5.1 allele is associated with atypical forms of celiac disease in HLA-DQ2-negative patients. *Immunogenetics* 2002; 53: 989-91.
47. Gonzalez S, Rodrigo L, Lopez-Vazquez A, et al. Association of MHC class I related gene B (MICB) to celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 676-80.
48. Holopainen PM, Partanen JA. Technical note: linkage disequilibrium and disease associated CTLA-4 gene polymorphisms. *J Immunol* 2001; 167: 2457-8.
49. Popat S, Hearle N, Wixey J, et al. Analysis of the CTLA4 gene in Swedish coeliac disease patients. *Scand J gastroenterol* 2002; 37: 28-31.
50. King AL, Moodie SJ, Fraser JS, Curtis D, et al. CTLA4/CD28 gene region is associated with genetic susceptibility to coeliac disease in UK families. *J Med Genet* 2002; 39: 51-4.
51. Braun J, Donner H, Siegmund T, et al. CTLA4 promoter variants in patients with Grave's disease and Hashimoto's thyroiditis. *Tissue Antigens* 1998; 51: 563-6.

52. Marron MP, Raffel LJ, Garchon HJ, Jacop CO, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is associated with CTLA-4 polymorphisms in multiple ethnic groups. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1275-82.
53. Greco L, Corazza G, Clot F, et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 669-75.
54. De Vincenzi M, Luchetti R, Peruffo AD, et al. In vitro assessment of acetic-acid-soluble proteins (glutenin) toxicity in celiac disease. *J Biochem Toxicol* 1996; 11: 205-10.
55. Troncone R, Auricchio S, De Vincenzi M, et al. An analysis of cereals that react with serum antibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 346-50.
56. Autran JC, Ellen J, Law L, et al. N-terminal amino acid sequencing of prolamins of wheat and related species. *Nature* 1979; 282: 527.
57. Kasarda DD, Okita TW, Bernardin JE, et al. Nucleic acid (cDNA) and amino acid sequences of alpha-type gliadins from wheat (*Triticum aestivum*). *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 4712-6.
58. Sollid LM. Celiac disease: Dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 647-55.
59. Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in celiac disease. *Lancet* 2000; 355: 1518-19.
60. Molberg O, McAdam SN, Korner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4: 713-17.
61. Van de Wal Y, Kooy Y, van Veelen P, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 1998; 161: 1585-88.
62. Groh V, Bahram S, Bauer S, Herman A, Beauchamp M, Spies T. Cell stress-regulated human major histocompatibility complex class I gene expressed in gastrointestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 12445-50.
63. Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, et al. Mucosal and systemic IgA anti-gliadin antibody in celiac disease. Contrasting patterns of response in serum, saliva, and intestinal secretions. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 743-48.
64. Gary D, Vogin MD. Gluten in pharmaceutical products. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2702-4.
65. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: Disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 888-94.
66. Kapuscinska A, Zalewski T, Chorzelski TP, et al. Disease specificity and dynamics of changes in IgA class anti-endomysial antibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6: 529-34.
67. Corrao G, Corazza GR, Andreani ML, et al. Serological screening of coeliac disease: Choosing the optimal procedure according to various prevalence values. *Gut* 1994; 35: 771-5.
68. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut* 1998; 42: 362-65.
69. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, et al. Tissue transglutaminase autoantibody enzyme-linked immunosorbent assay in detecting celiac disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 1322-28.
70. Sategna-Guidetti C, Pulitano R, Grosso S, Ferfaglia G. Serum IgA antiendomysium antibody titers as a marker of intestinal involvement and diet compliance in adult celiac sprue. *J Clin Gastroenterol* 1993; 17: 123-27.
71. Dahele A, Kingstone K, Bode J, Anderson D, Ghosh S. Anti-endomysial antibody negative celiac disease: does additional serological testing help? *Dig Dis Sci* 2001; 46: 214-21.
72. Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, Chifari N, et al. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: a prospective study. *Clin Chem* 2002; 48: 1546-50.
73. Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N, Caradonna M, et al. The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease: a French-Italian multicentre study. *J Clin Pathol* 2003; 56: 389-93.
74. Krupickova S, Tuckova L, Flegelova Z, Michalak M, et al. Identification of common epitopes on gliadin, enterocytes, and calreticulin recognised by antigliadin antibodies of patients with coeliac disease. *Gut* 1999; 44: 168-73.
75. Stulik J, Hernychova L, Porkertova S, Pozler O, Tuckova L, Sanchez D, Bures J. Identification of new celiac disease autoantigens using proteomic analysis. *Proteomics* 2003; 3: 951-6.
76. Clemente MG, Musu MP, Troncone R, et al. Enterocyte actin autoantibody detection: a new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1551-6.
77. Ravelli AM, Tobanelli P, Minelli L, Villanacci V, Cestari R. Endoscopic features of celiac disease in children. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 736-42.
78. Ozcay F, Demir H, Saltik IN. Low sensitivity of endoscopic markers in children with celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 321-3.
79. Dickey W, Hughes D. Disappointing sensitivity of endoscopic markers for villous atrophy in a high-risk population: implications for celiac disease diagnosis during routine endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2126-8.

- 
80. Gren PH, Murray JA. Routine duodenal biopsies to exclude celiac disease? *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 92-5.
  81. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM Sorbitol H2-breath test versus anti-endomysium antibodies to assess histological recovery after gluten-free diet in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 846-50.
  82. Pink IJ, Creamer B. Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. *Lancet* 1967; 1: 300-4
  83. Fine KD, Lee EL, Meyer RL. Colonic histopathology in untreated celiac sprue or refractory sprue: Is it lymphocytic colitis or colonic lymphocytosis? *Hum Pathol* 1998; 29: 1433-40.
  84. Grefte JM, Bouman JG, Grond J, et al. Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol* 1988; 41: 886-91.
  85. Srinivasan U, Leonard N, Jones E, Kasarda DD, Weir DG, O'Farrelly C, Feighery C. Absence of oats toxicity in adult coeliac disease. *BMJ* 1996; 313: 1300-1.
  86. Hoffenberg EJ, Haas J, Drescher A, Barnhurst R, Osberg I, Bao F, Eisenbarth G. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000; 137: 361-6.
  87. Janatuinen EK, Kempainen TA, Julkunen RJ, Kosma VM, Maki M, Heikkinen M, Uusitupa MI. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut* 2002; 50: 332-5.
  88. Peraaho M, Collin P, Kaukinen K, Kekkonen L, Miettinen S, Maki M Oats can diversify a gluten-free diet in celiac disease and dermatitis herpetiformis. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1148-50.
  89. Storsrud S, Olsson M, Arvidsson Lenner R, Nilsson LA, Nilsson O, Kilander A. Adult coeliac patients do tolerate large amounts of oats. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 163-9.
  90. Thompson T. Oats and the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 376-9.
  91. Valdes I, Garcia E, Llorente M, Mendez E. Innovative approach to low-level gluten determination in foods using a novel sandwich enzyme-linked immunosorbent assay protocol. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 465-74.
  92. Kaukinen K, Collin P, Holm K, Rantala I, Vuolteenaho N, Reunala T, Maki M. Wheat starch-containing gluten-free flour products in the treatment of coeliac disease and dermatitis herpetiformis. A long-term follow-up study *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 163-9.
  93. Shan L, Molberg Å, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002; 297: 2275-9.
  94. Ryan BM, Kelleher D. Refractory celiac disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 243-51.
  95. Gillett HR, Arnott ID, McIntyre M, et al. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 2002; 122: 800-5.
  96. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 730-45.