

İsmiñ önemi: Gluten sensitivitesi'nden ne anlıyoruz?

Dr.Michael N MARSH*, Dr. Arzu ENSARI

*University Department of Medicine Hope Hospital, Manchester, İngiltere
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye



Dr. Michael N MARSH, Dr. Arzu ENSARI

1 997 yılında “Çölyak Hastalığı” terimi ile ne anlatılmak istendiğini sormak anlaşılabılır (ve hatta bağışlanabilir) bir durumdur.

Yüzyıldan uzun bir süre önce problem Gee için daha kolay görünmekteydi (1888). Gee'nin tanımı ilerlemiş hastalığın çok iyi gözlemlenmesi sonucunda yalnızca pediatristin çalışma sahasını ilgilendirmektedir: çölyak hastalığı bir çocukluk hastalığıydı.

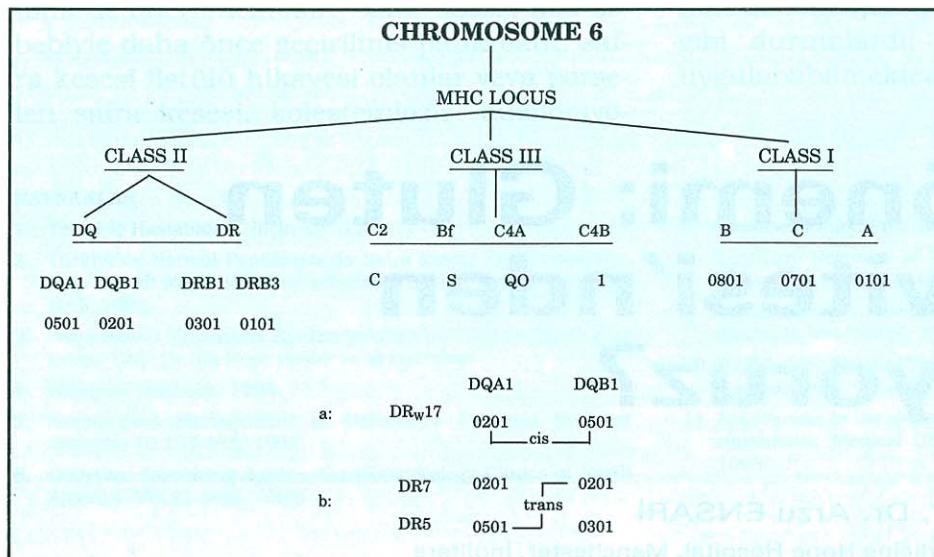
Bu yüzyılın erken dekadlarında, makroskopik steatore ve zayıflama (ya da o zamanki adıyla “intestinal yetmezlik”) yakınması olan erişkinlerde de aynı hastalığın olabileceği düşünülmeye başlanmıştır (Bennett, 1932). Bu olasılık, hastaların çoğunda erken çocukluk-

ta da steatore yakınmasının bulunduğu anlaşılinca güçlenmiştir.

Bu klinik ilişkinin kanıtı “çölyak” hastalığı olan çocukların “idiopatik” steatoresi olan erişkinlerin mukozal düzeyde patogenetik bağlarının olduğunu ortaya koyan peroral jejunal biopsi tekniğinin gelişimiyle ortaya çıkmıştır. Böylece çölyak hastalığının genellikle ilk olarak çocuklukta semptomatik hale gelen, yaşam boyu süren bir hastalık olduğu anlaşılmış ve 1960-1980 yılları arasında klinik olarak aşikar çölyak hastalığı için yeni ancak daha kesin tanı kriterleri belirlenmiştir. Bunlar,(1) uzun yağlı diare ve malabsorbsiyon öyküsü (2) biopside ilerlemiş mukozal lezyonun varlığı (3) glutensiz diete yanıt (bu son kriter Hollanda’lı pediatrist, illem Dicke tarafından geliştirilmiştir) (Dicke, 1953) özeliliklerine dayanmaktadır.

Çölyak Hastalığı - Doğal Seyri ve Etyopatogenezi

Tanıyi spesifik, gösterilebilen bir tip doku hassasına bağlamak (düzleşmiş jejunal biopsi) etkin korelasyonlu araştırmalar için de temel oluşturmuştur. Böylece, Kuzey Avrupa'da prevalans oranının 1/1-2000 olduğu ve %10-20 oranında familyal geçişin beklenebileceği ortaya konmuştur. Bazı yeni immunoserologik tekniklerin kullanımı bu familyal biriki-



Şekil 1. Gluten sensitivitesine predispozisyon spesifik DQ2 haplotipinin kalitimina bağlıdır, DQA1. 0501; DQB1.0201. Sonucusu cis (aynı kromozomda), DR3 (DRw17 bireylerde) ya da trans olarak DR7/5 heterozigotlarda gösterilebilir.

min varlığını daha da kesinleştirerek kalıtım ve böylece predispozisyonun D-sublokusundaki; DQw2 (DQA1.0501:DQB1.0201) spesifik MHC class II marker'larına bağlı olabileceğini göstermiştir: tüm bilinen çölyak hastalarının %90-95 kadarı bu geni taşımaktadır (Şekil 1).

İmmunogenetik (moleküler immunogenetik) konusunun son derece komplike olması nedeniyle biz hala bireyi glutene sensitize eden mekanizmanın ne olduğunu bilmiyoruz. İdantik DQ2 A ve B gen ürünü olan birçok "normal" insan predispoze olmadığı için DQ2'nin kesin rolünün daha net ortaya konması gerekmektedir. Bu durum, duyarlı bireylerde gluten-DQ2 interaksiyonunun yonetecek ya da diğer ilişkili "otoimmün" hastalıklara benzer şekilde, buna hazırlayıcı bir DQ2 zemininde daha temel bir anomaliyi aktifləştirecek diğer genlerin varlığını da çok güçlü bir olasılık olarak düşündürmektedir (Kagnoff, 1992).

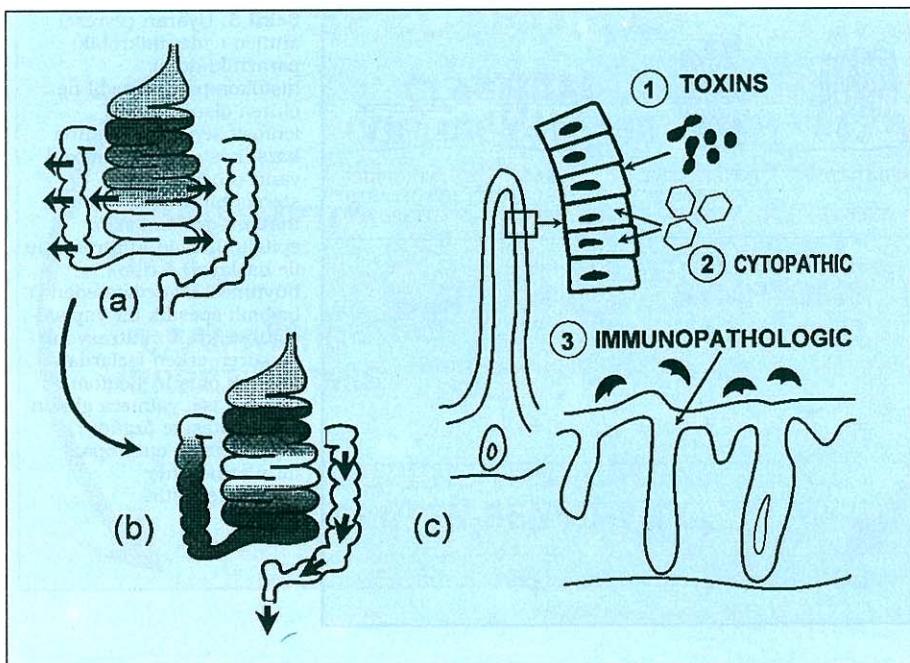
Çölyak hastalığının daha yeni, daha ilgi çekici bir yönü de 1980'den bu yana Avrupa'da değişen prevalansı olmuştur. Hatta çölyak hastalığının kaybolmakta olduğu bildirilmiştir (Littlewood, 1980). Bu durumun ani ve yaygın gen mutasyonları sonucu ortaya çıkması mümkün olmadılarından çevresel faktörlerin etkili olması gerekmektedir. Tüm bun-

lar, genel olarak tanı yaşıını da bebeklikten çocukluğa, adölesanlığa ve genç erişkin yaşa doğru yukarıya çekerek bu dönemlerde tanı oranını yükseltmiştir.

İkinci olarak, çölyak hastalığının prezantasyon şekli dramatik olarak değişmiştir. Klasik özellikler (1960-70'li yıllardaki) artık güvenilir olmaktan uzaktır, çünkü hastaların çoğu ya atipik semptomlar ile (Tablo 1) ya da monoseptomatik form ile ortaya çıkmaktadır. Daha da önemlisi, %50 kadarı neredeyse asemptomatik (Michagen, 1988) ya da kompanse-latent formdadır. Diğer bir deyişle, kompanse-latent hastalığın sıklığında da belirgin artış gözlenmektedir.

Son yıllarda iki diğer faktör tanıyı etkilemiştir - (a) endomysial antikor testi ve (b) tanisal ya da prognostik amaçlı olarak (rutin) endoskopik biopsilerin daha yaygın kullanımı.

Sonuçlar göstermektedir ki (Holdstock, 1979) boyut ve oryantasyondaki güçlüklerle karşı endoskopik duodenal biopsiler tanıda oldukça sensitif bir tarama (screening) teknigidir. Rutin endoskop için gelen hastalardan ne kadar sık biopsi alınrsa tanisal verim o kadar artacaktır (Corazza, 1993). Çeşitli duodenitis formları arasındaki hücresel farklılıklar sayısal olarak ortaya koymaya yaranan komputerize görüntü analizi yöntemleri-



Şekil 2. Gluten sensitivitesinin kompanse-latent fazında (a) distal ileum ve proksimal kolonun adaptif hipertrofik yanıt kurtarıcı görevi (oklar) üstlenerek diareyi öner. Bu denge, bu kompansatuar segmentteki enterositler ek bir etken ile hasarlanınca bozulur ve latent gluten sensitivitesi aşırı hale geçer (b). Bu enterositlere en sık hasar © bakteriyel toksinler ya da invazyon, viral sitopatik etkiler ya da giardia trofozoitlerince eklenen bir süperenfeksiyon gibi intestinal fonksiyon üzerine ek bir immunopatolojik etki ile olmaktadır. Benzer mekanizmaların kompanse-latent "tropikal enteropati"yi aşırı semptomatik "tropikal sprue"ya ve olasılıkla bazı bebeklerde inek sütü intoleransı ortaya çıkardığı düşünülebilir.

nin kullanımı tanışal kesinliği geliştirecek (Jenkins, 1985) ve asıl çabayı gölgeleyecek tanışal yalancı pozitiflikleri önleyebilecektir.

Tanımlandığından bu yana (Kumar, 1989), endomysial antikor (peroral jejunal biopsi gibi) çölyak hastalığına yaklaşımımızda devrim yaratarak, doğal seyrini daha iyi anlamamızı

sağlamıştır. Bu durum hem erişkinlerde (Unsworth & Brown, 1994) hem de pediyatrik grupta (Catassi, 1995) yüksek tanı oranlarını gösteren survey'lerde çok dramatik olarak ortaya konmuştur. Böylece 3-4/1000 populasyon şeklinde prevalans oranlarına rastlamak söz konusu olmuştur. Bu gerçekten çok belirgin bir artıştır ve ancak kompanse-la-

Tablo 1. Gluten sensitivitesinin bulguları

Klinik özellikler	Atipik prezantasyonlar
halsizlik, letarji	pigmentasyon, hipotansiyon
kola kaybı	(?Addison Hastalığı)
diare	hızlı kilo kaybı±diare
abdominal distansiyon	?diabetes mellitus ya da hiperthyroidizm
bulantı, kusma, anoreksi	sac dökülmesi ve alopesi
krampalar, tetani	deri döküntüsü
deride kanama	artropati, romatizma'
ödem	(vit D eksikliği)
glossitis	artropati (mono/poli)
aftöz ülserasyon	(küçük/büyük eklem inflamasyonu); sakroileitis
	periferal neuropati
	abdominal ağrı
	dental hipoplazi
	infertilite
	büyüme defekti
	anormal karaciğer fonksiyon testleri
	obezite
	nöbet ve okspital kalsifikasiyon

	"PRE-INFILTRATIVE" (TYPE 0)	"INFILTRATIVE" (TYPE 1)	"INFILTRATIVE HYPERPLASTIC" (TYPE 2)	"FLAT DESTRUCTIVE" (TYPE 3)	"ATROPHIC-HYPOPLASTIC" (TYPE 4)
1. Prolamine Hypersensitivities: Wheat, Barley, Rye, Oats	+	+	+	+	+
2. Infective/Parasitic Giardiasis/Cryptosporidiosis Infective enteritis AIDS enteropathy	+	+	+	+	
3. Tropical Diarrhoea- Malabsorption Syndrome: ("Tropical sprue and tropical enteropathy")	+	+	+	+	
4. Graft-Versus-Host Disease		+	+	+	
5. Transient food sensitivities Milk proteins, Egg, Soya, Chicken, Fish		+	+	+	

Şekil 3. Uyaran çevresel antijen (gida; mikrobiik; parazitik; doku histokompatibilite vb) ne olursa olsun, olası T lenfosit sensitizasyonuna karşı hosta bağlı mukozal yanıt progressif ve stereotipiktir. Düzleşmiş mukoza gelişimi villöz epitelin lenfoid infiltrasyonu ile başlayan, kript büyümesi ile devam eden (T bağımlı spesifik bir yapısal olgu) ve kript infiltrasyonu ile süren erken fazlardan geçerek oluşur. Lenfoma gelişimi ise, yalnızca gluten sensitivitesine özgüdür, diğer benzeri enteropati formlarında hiç bildirilmemiştir.

tent hastalık fazındaki gluten-sensitize bireylerin oluşturduğu büyük grubun belirlenmesiyle elde edilebilmiştir.

Ancak serolojik testlere ilişkin bazı güçlükler bulunmaktadır. Birçok çalışmada, seçilmiş, bu nedenle de yanlış gruplar (örneğin kan donorları) kullanılmıştır. İkinci olarak gluten sensitivitesinin belirlenmesi için diğer bir bağımsız parametrenin olmayışı, gruplar üzerinde yapılan bu serolojik taramaların sağlıklı yorumlanamayacağını da göstermektedir. Diğer bir deyişle, kesin tanı için başka bir Marker'a gerek vardır; test edilen yöntemden farklı bir Marker'a; aksi halde, bilgilerimizi doğru bir rasyonale oturtmamız mümkün olmayacağıdır. Bu, bana göre şu an içinde bulunduğuuz durumdur. Gelecekteki çalışmalarında daha ayrıntılı yaklaşımalarla endomysial antikorların gerçek anlam ve değerinin kritik olarak ölçülmü gerekmektedir. Bu aynı zamanda önemli miktardaki, benzer ileri mukozal lezyonu olan hasta-kontrol gruplarının ("tropikal sprue", süt-protein sensitivitesi, giardiazis, AIDS, ilaca bağlı lezyonlar, ve diğerleri) da kullanılmasını gerektirmektedir. Ancak bu tip kritik bir yaklaşımla güvenilik ve kesin veriler elde edilebilecektir.

Gluten Sensitivitesi mi yoksa Çölyak Hastası mı?

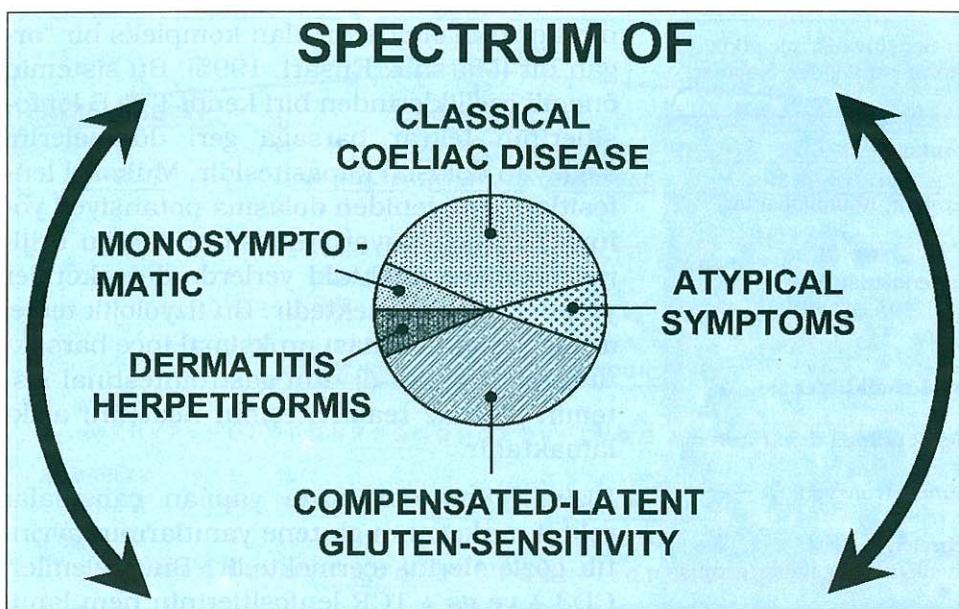
İhbar mı?

Bu noktada yukarıda yapılan bir takım saptamaların sonuçlarını biraraya getirerek (a) kompanse-latent faz (b) mukozal patoloji ve (c) buğday, arpa ve çavdar prolaminleri içindeki immunojenik motiflere sensitize mukozal hücrelerin reaktivitesi konularına değinmek yerinde olacaktır.

(a) Kompanse-latent dönemi: Kaybolmakta olan klasik "çölyak hastalığı", yukarıda tanımlandığı şekliyle, ve subklinik, monoseptomatik ya da atipik hastalığı olan çok sayıda olgunun keşfi daha ileri tartışmayı gerektirmektedir.

Buradaki problem, tekniklerimizin yalnızca proksimal mukozal spesimenleri elde etmeye yaramalarıdır. Bu nedenle de tüm ince bağırsağın aynı derecede etkilenmiş/hasarlanmış olacağını düşünmek eğilimindeyiz.

Bu kesinlikle doğru değildir: gerçekten de yalnızca 1/3-1/2 kadar ince barsakta major patoloji saptanabilmektedir (Stewart, 1967 - Thompson, 1974). Bu durum, distal barsak ve proksimal kolonun hastalıklı barsağın proksimal segmenti nedeniyle oluşan defektlerde adaptif hipertrofik bir yanıt verdiği düşüncesini akla getirmektedir. Distal ince barsağın bu adaptif, ve hatta kurtarıcı kapasite-



Şekil 4. Gluten sensitivitesi spektrumu. Bu, klasik prezantasyonlu semptomatik hastaları (yani, çölyak hastalığı) kapsar. Bu sınırlayıcı tanıma girmeyen diğer gruplar da vardır ve bunlar atipik ya da monoseptomatik çölyak hastalığı, dermatitis herpetiformis'leri de içermektedir. Kalan büyük grup ise gluten sensitivitesinin kompanse-latent fazındaki bireyleri içermektedir.

sini ortaya koyan çalışmalar da vardır (bkz, Marsh'in ayrıntılı 1993 derlemesi). Proksimal ince barsak biopsisindeki hasarın derecesi semptomların varlığı ya da yokluğu ile ilişkili değildir: ileri derecede düzleşmiş bir jejunal biopsi kompanse-latent dönemde tümüyle uyumlu olabilmektedir (Marsh, 1992a). Daha distale ilerleyen proksimal lezyonun semptomatolojisi de benzer şekilde hiç değişmeyebilir (O'Mahony, 1990). Semptomların ortaya çıkışının yaşının hangi yaşında olursa olsun, distal adapte barsağın dekomپansasyonuna gerek duymaktadır ve en sık ve olası neden de infeksiyonlardır. Mekanizmalar ya direkt sitotoksite (ya da invazyon); toksin salınımı, ya da süperimpoze enteropatik lezyon (yani giardiazis) (Marsh, 1993) (Şekil 2) olabilir. Diğer faktörler semptomların ortayamasına (Tablo 2) ve böylece kompanse-latent fazın aşık hale geçmesine neden olabilir.

(b) Mukozal patoloji-değişiklik spektrumu: Mukozal patoloji alanındaki son gelişmeler mukozal değişikliklerin spektrumunu ortaya koymuştur (Marsh, 1992b,c) ve buna göre diğer deneyel yaklaşılara da dayanılarak (Ferguson, 1987; Mowat & Felstein, 1991; MacDonald, 1992; Marsh & Cummins, 1993) bu değişikliklerin sensitize bireylerde luminal antijen (gluten)'e karşı mukozal düzeyde

oluşan, hosta bağlı T lenfosit yanıtını yansıtığı düşüncesi oluşmuştur (Marsh, 1989, 1992b) (Şekil 3). Bunlar doz ve zaman bağımlı olarak progresif halde oluşturulabilen lezyonlardır (Marsh, 1992). Böylece, prezantasyondan bağımsız olarak, yani klasik çölyak hastalığı, DH, monoseptomatik ya da atipik formlarda (Şekil 4), ya da kompanse-latent fazda olanlar da dahil tüm hastalar immunolojik olarak glutene sensitizedir; sensitize mukozal T lenfositleri vardır.

Böylece klasik, semptomatik çölyak hastalığından farklı olarak, gluten sensitivitesi, gluten proteinlerine kalıtlı bir DQw2 zemininde artmış hücresel (T lenfosit) ve humoral (B lenfosit) reaktivite olarak tanımlanmalıdır. Ancak bu yolla, semptomatik çölyak hastalığının klasik (ya da sınırlayıcı) özelliklerini içermeyen çok yüksek orandaki bireyleri tanıyalabiliriz (Marsh, 1995).

(c) Gluten peptidine reaktivite: Gluten sensitivitesinin temelde T hücre temeline dayanması görüşü, klasik kriterlere göre çölyak hastalığının ağır immun yetmezlikte (humoral immunité) ortaya çıkması gözleme dayanmaktadır. Bu nedenle hastaların çoğunda antikor düzeyleri yüksek olmakla birlikte (iyi bir tanısal yöntem de oluşturmaktadır) patogenezde önemli bir rolleri yoktur. Bu gö-

Tablo 2. Aşıkar Latent Gluten-Sensitivitesi'nde etkili olan faktörler (proksimal mukozal patolojiden bağımsız olarak)

1. Gastrointestinal infeksiyonlar

enterik bakteri/toksinler:

(E. coli, Salmonella, Yersinia, Kompilobakter, Aeromonas)

Viral:

(rotavirus/astrovirus/adenovirus)

paraziti:

(Giardia/kriptosporidium)

2. Birlikte görülen nütrisyonel eksiklikler

demir eksikliği:

dietle yetersiz alım (düşük oranda demir içeren besinler)

aşırı kayiplar (gebelik/menstruasyon)

folat eksikliği:

dietle yetersiz alım (sebzeler)

artmış gereksinim (gebelik/deri hastalığı/artmış kenterosit turnover'i)

vitamin D:

diette az balık/balık yağı/süt ve süt ürünleri yetersiz güneş ışığı

3. Metabolik stres:

mide/safra kesesi/appendiks operasyonları

akut pankreatitis/travma

gebelik/post-partum dönem

akut ateşli hastalık (influenza/pnömoni)

4. Maligniteler:

diffüz lenoma:

(yanıtsız end-stage hastalık+inflammattuar jejuno-ilieitis)

kitle lezyonları :

(intestinal

obstruksiyon/ağrı/hemoraji/perforasyon)

özofagus: (disfaji)

mide: (anoreksi)

diğer: (meme, uterus, mesane, beyin)

rüş, son yıllarda klonlanan mukozal T hücrelerinin gluten ve gluten oligopeptidlerine (Şekil 5) davranışları ve DQw2'nin sınırlayıcı etkileri ile ilgili çalışmalarla (Nilsen, 1995) zenginleşmiştir: bunlar heyecan verici gelişmeler olmuştur. Ayrıca bu gelişmeler gliadinin çok sayıdaki oligopeptidinin test edilmesini de kolaylaşdıracak ve in vivo olarak çok miktarda pahalı peptidlerin uygulanmasının (Strugess, 1994; Marsh, 1995a,b) doğuracağı büyük problemleri de ortadan kaldıracaktır.

Mukozal immün sistem (ya da barsak-assosiyel lenfoid doku, GALT=Gut Associated Lymphoid Tissue) gastrointestinal mukoza-

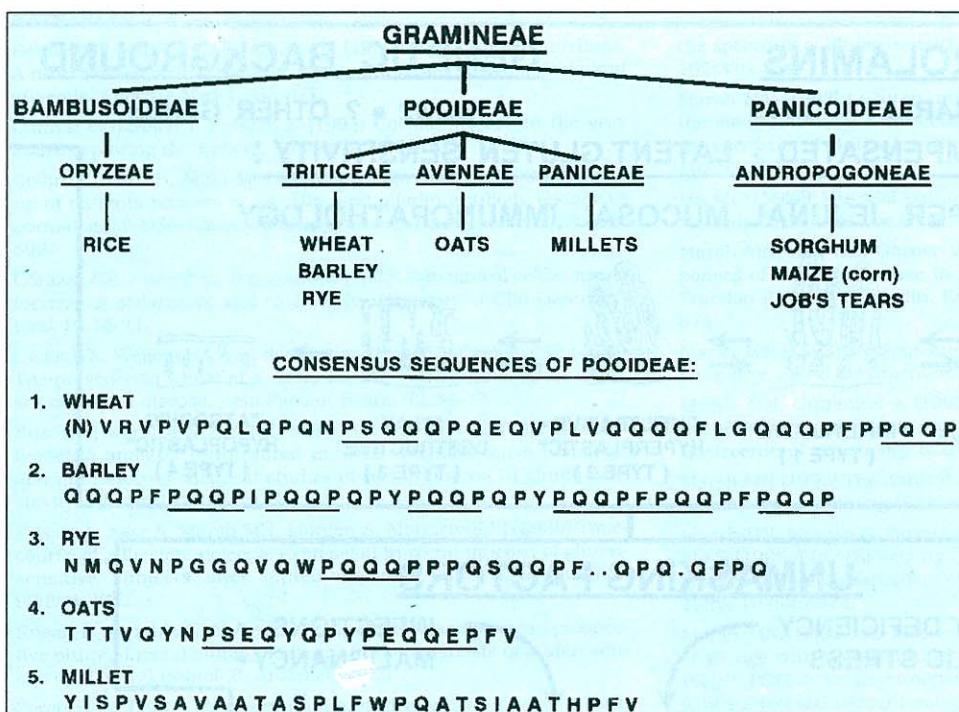
nın korunmasında rol alan kompleks bir "organ"dır (Marsh & Ensari, 1995). Bu sistemin önemli özelliklerinden biri kendi T ve B lenfositlerinin tekrar barsaşa geri dönmelerini sağlayan dolaşım kapasitesidir. Mukozal lenfositlerin bu yeniden dolaşma potansiyeli yoluyla, antijen duyarlanmasıının olduğu orijinal bölgeden uzaktaki yerlerde de sekonder yanıtlar oluşabilmektedir. Bu fizyolojik temel antijen duyarlanması proksimal ince barsakta olsa da (Şekil 6) tüm gastrointestinal sistemin glutene reaktivitesinin nedenini açıklamaktadır.

Bizim laboratuvarımızda yapılan çalışmalar rektal mukozanın glutene yanıtlarının ayrıntılı gözlemlerini içermektedir. Bu gözlemler, CD3 + ve gs + TCR lenfositlerinin hem lamine propriada hem de epitelyal dokularda, glutenin kesilmesine reaktif olan özel bir artış gösterdiğini ortaya koymuştur (Ensari, 1993a; 1994). Rektal mukozanın glutene bu spesifik sensitivitesi (Şekil 6) çok belirgindir ve lokal mikrovaskülatürde adhezyon moleküllerinin artan ekspresyonu sonucu mezenterik T lenfositlerinin göçü ve aktivasyonu ile ortaya çıkmaktadır (Ensari, 1993b).

Yorum:

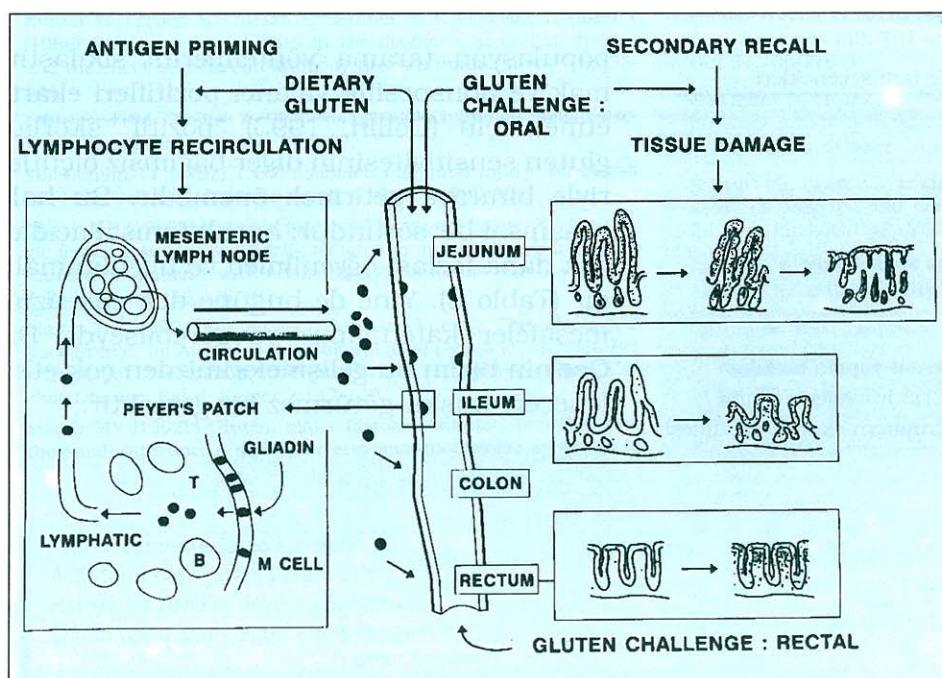
Tüm bunlardan, gluten sensitivitesinin daha net, ancak çok daha kompleks bir tanımı ortaya çıkmaktadır v ebu klasik hastalığı, monoseptomatik ve atipik prezantasyonları ve aseptomatik kompanse-latent hastalığı olan bir grubu da içermektedir (Şekil 4). Varsa, semptomlar, hosta bağlı, T lenfosit bağımlı mukozal yanıtların spektrumu ve hastayı semptomatik hale getiren çevresel faktörün rolü arasındaki ilişki Şekil 7'de verilmiştir. Gluten sensitivitesi artık basit bir hastalık değildir: dahası, hastalığın kompanse-latent fazı dikkatlice ele alınıp anlaşılmalıdır (Marsh, 1992a).

Hastalığın kompanse-latent fazını "sessiz" ya da "potansiyel" olarak isimlendirmek anlamsızdır. Yukarıda belirtildiği gibi, aseptomatik hastalarda da ileri proksimal mukozal lezyon bulunabilir ve aseptomatik olmalarına karşın hala malign komplikasyonlar geliştirme riski taşıyabilirler. Hastalık olayının,

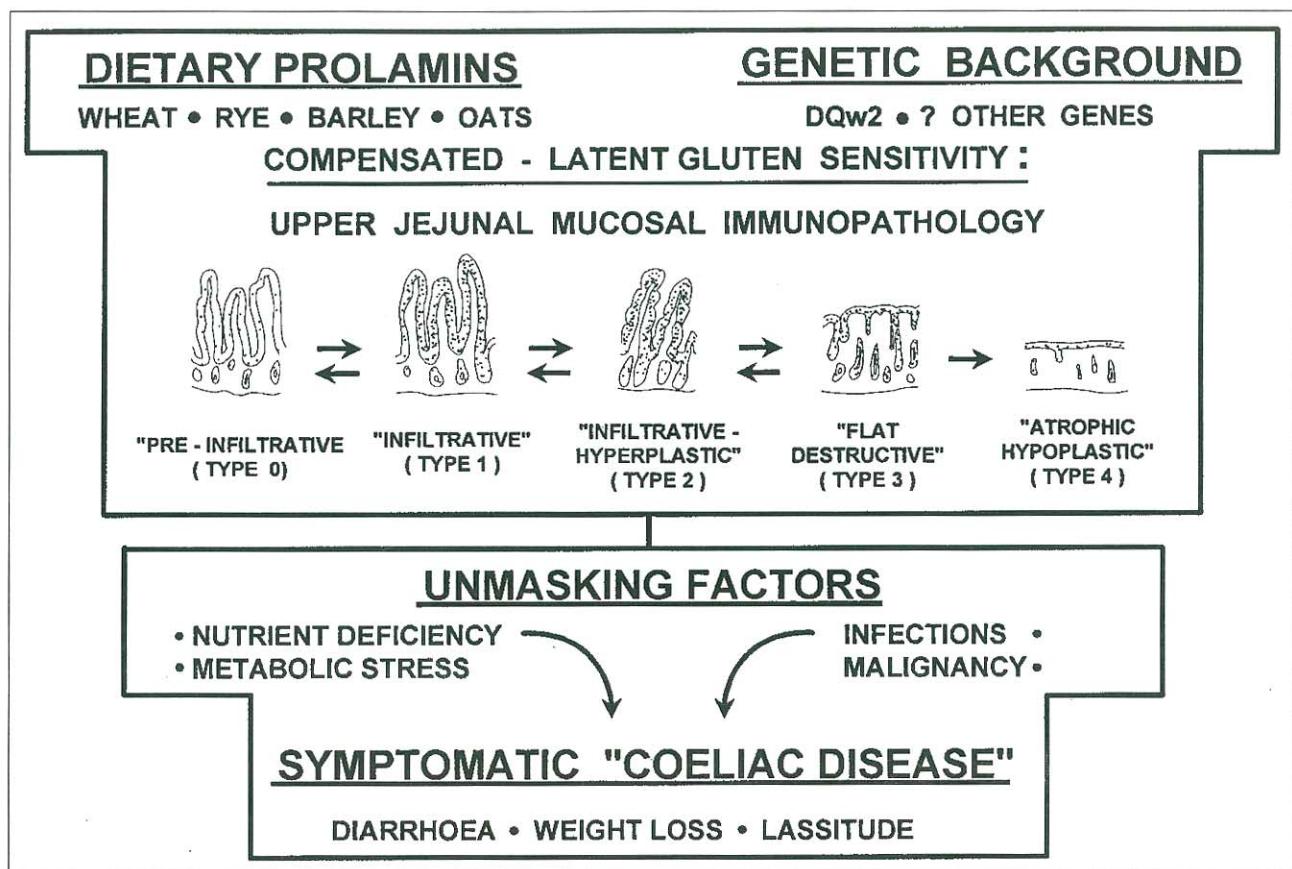


mukozal düzeyde, sürekli gluten alımı nedeniyle hala aktif olduğu bilinmelidir ve bu da latent (sözlük anlamı: "var ancak aşikar değil") bireyi semptomatik olup kısa sürede glutensiz diet alacak olana göre çok daha büyük bir riske sokmaktadır. Daha da

önemli, latent kompanse kadın hastalar (çölyak olmayan aynı yaştaki kadınlara göre) ağır osteopeni ve özellikle demir eksikliği (Marsh, 1995; 1996) başta olmak üzere diğer eksiklikler açısından daha büyük risk altındadır. Bu nedenle yukarıda belirtildiği gibi,



Sekil 5. Yenebilen otların klasifikasyonu. Çölyük-assosiyeli prolaminler (prolin ve glutamin rezidülerinden zengin peptidler) patogenezde rol oynayabilecek çok sayıda tekrarlayıcı sekanslar içermektedir. Bu durum uygun deneysel çalışmalarla sonuçlandırılmalıdır.



Şekil 7. Gluten sensitivitesindeki patogenetik olaylar. Ortaya atılan görüş şu şekildedir: proksimalde glutenle ortaya çıkan lezyon genellikle hastalığın kompanse-latent fazı ile sonuçlanır. Böyle olmasayı, herkeste semptomlar ortaya çıkacak ve 6-12 ay arasında tamı alacaklardı ki bu söz konusu değildir. Yaşamboyu bu durumu aşıkar hale getiren çevresel faktörleri klasifiye edebiliriz (Tablo 2'ye bkz.). Bu proksimal lezyonun şiddetinden tümüyle bağımsızdır ve bunun intestinal semptomların varlığı ya da yokluğu ile de hiçbir ilgisi yoktur. Aşıkar hale geçiş ile çok çeşitli semptomlar ortaya çıkacaktır ve bunlar dekompanse latent evrede aktif olan faktöre bağlı olacaktır.

Tablo 3. Gluten-sensitivitesinde tanı seçenekleri

1. Antikor taraması:
 - a) anti-gliadin
 - b) anti-endomysial
2. Jejunal biopsi:
 - a) mukozal patoloji spektrumu
 - b) yüksek gd/CD3 IEL oranı
3. Gluten challenge
 - a) oral ® mukozal yapıda bozulma
 - b) rectal ® $\gamma\delta$ /CD3 hücrelerin akımı diskriminan skorun ölçülmesi

populasyon tarama yöntemlerini sıkılaştırarak ve nonspesifik yalancı pozitifleri ekarte etmek için (Collirt, 1993) "pozitif" skorları gluten sensitivitesinin diğer bağımsız ölçülebilecekle biraraya getirmek önemlidir. Bu hala yaşamsal bir sorundur: ancak tanışal açıdan çok daha fazla öğrenilmeli ve uygulanmalıdır (Tablo 3). Yine de bugüne dek çok uzun mesafeler katettiğimiz ve görevbilseydi, Dr. Gee'nin bizim bu gelişmelerimizden çok etkilenceği kuşku götürmez bir gerçektrir.

KAYNAKLAR

- Bennett TI, Hunter D, Vaughan JM (1932) Idiopathic steatorrhoea. A nutritional disturbance associated with tetany, osteomalacia and anaemia. *Quart J Med* 1:603-677.
- Catassi C, Rätsch I, Fabiani E (1994) Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 343:200-203.
- Collin P, Helin H, Mäki M, Häström O, Karvonen A (1993) Follow-up of patients positive in reticulin and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings. *Scand J Gastroenterol* 28:595-598.
- Corazza GR, Frisoni M, Treggiari EA (1993) Subclinical celiac sprue: increasing occurrence and clues to its diagnosis. *J Clin Gastroenterol* 16:16-21.
- Dicke WK, Weijers HA, van der Kamer JH (1953) Coeliac disease. II-The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediat Scand* 42:34-42.
- Ensari A, Marsh MN, Loft DE, Morgan S, Moriarty KJ (1993a) Morphometric analysis of intestinal mucosa. V-Quantitative histologic and immunocyto-chemical studies of rectal mucosa in gluten-sensitivity. *Gut* 34:1225-1229.
- Ensari A, Ager A, Marsh MN, Morgan S, Moriarty KJ (1993b) Time-course of adhesion molecule expression in rectal mucosa of gluten-sensitive subjects after gluten-challenge. *Clin Exp Immunol* 92:303-307.
- Ensari A, Marsh MN, Morgan S et al (1994) A comparative, prospective study of rectal gluten challenge in the diagnosis of gluten-sensitivity. *Gut* 35 (Suppl 2): Abstract S29.
- Ferguson A (1987) Models of immunologically-driven small intestinal damage. In: Marsh MN (ed) *The immunopathology of the small intestine*. Wiley, Chichester p225-252.
- Gee S (1888) On the coeliac affection. *St Bartholomew's Hospital Reports* 24:17-20.
- Holdstock G, Eade OE, Isaacson PG, Smith CL (1979) Endoscopic duodenal biopsies in coeliac disease and duodenitis. *Scand J Gastroenterol* 14:717-720.
- Jenkins D, Goodall A, Gillet FR, Scott BB (1985) Defining duodenitis: quantitative histological study of mucosal responses and their correlations. *J Clin Pathol* 38:1119-1126.
- Kagnoff MF (1992) Genetic basis of coeliac disease: role of HLA genes. In: Marsh MN, ed. *Coeliac Disease*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, pp215-238.
- Kumar B, Lerner A, Valeski J, Bentner E, Chorzelski T, Rossi T (1989) Endomysial antibodies in the diagnosis of coeliac disease and the effect of gluten on antibody titers. *Immunol Invest* 18:533-544.
- Littlewood JM, Crollick A, Richards I (1980) Childhood coeliac disease is disappearing. *Lancet* ii: 1359.
- MacDonald TT (1992) T cell-mediated intestinal injury. In: Marsh MN (ed) *Coeliac disease*. Blackwell, Oxford, pp283-304.
- Marsh MN (1989) Studies of intestinal lymphoid tissue. XV-Histologic features suggestive of cell-mediated immune damage in jejunal mucosae of patients with dermatitis herpetiformis. *Virchow Archiv A Pathol Anat* 416:125-132.
- Marsh MN (1992a) Gluten sensitivity and latency: The histological background. In: Auricchio S, Visakorpi (eds) *Dynamic Nutrition Research, Vol. 2: Common Food Intolerances: 1. Epidemiology of Coeliac Disease*. Basel, Karger 2:142-150.
- Marsh MN (1992b) Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten-sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 102:330-354.
- Marsh MN (1992b) Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten-sensitivity ("celiac sprue"). *Gastroenterology* 102:330-354.
- Marsh (1992c) Mucosal pathology in gluten sensitivity. In: Marsh MN (ed) *Coeliac disease*. Blackwell, Oxford, pp136-191.
- Marsh MN, Loft DE, Garner VG, Gordon D (1992) Time-dose responses of coeliac mucose to graded oral challenges with Frazer's Fraction III (FF3) of gliadin. *Europ J Gastroenterol Hepatol* 4:667-674.
- Marsh MN (1993) Mechanisms of diarrhoea in gluten-sensitive enteropathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 5:796-807.
- Marsh MN, Cummins A (1993) The interactive role of mucosal T lymphocytes in intestinal growth, development and enteropathy. *J Gastroenterol Hepatology* 8:270-278.
- Marsh MN (1995) The natural history of gluten sensitivity: defining, refining and redefining (Editorial Review). *Quart J Med* 95:9-13.
- Marsh MN, Morgan S, Ensari A, Wardle TD, Lobley R, Mills, Auricchio S (1995a) In vivo activity of peptides 31-43, 44-55, 56-68 of a-gliadin in gluten-sensitive enteropathy (GSE). *Gastroenterology* 1995; 108(4):A871.
- Marsh MN, Ensari A, Moore J, Fido R, Tatham A (1995b) Rectal challenge with highly purified w-gliadin identifies the octapeptide PQQPEPQQ as an immunopathological moiety in gluten-sensitized (GS) subjects. *Gastroenterology* 108(4):A871.
- Marsh MN, Ensari A (1995) The gut-associated lymphoid tissue and immune system. In: Whitehead R. *Gastrointestinal and Oesophageal Pathology*, 2nd Edition. London, Churchill-Livingstone, 201-225.
- Marsh MN (1996) Screening for Latent Gluten Sensitivity: Questions many but answers few. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 8:3-6.
- Michagen J, Jamergot G, Kraaz W (1998) Adult coeliac disease within a defined geographic area in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 23:1000-1004.
- Mowat A McI, Felstein M (1991) Intestinal graft-versus-host reactions in experimental animals. In: Burakoff SJ, Ferrar H (eds) *Graft-versus-host disease*. Dekker, New York, p205.
- Nilsen EM, Lundin K, Krajci P, Scott H, Solid L, Brandtzaeg P (1995) Gluten-specific HLA-DQ restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon-g. *Gut* 37:766-776.
- O'Mahony S, Vestey JP, Ferguson A (1990) Similarities in intestinal humoral immunity in dermatitis herpetiformis without enteropathy and in coeliac disease. *Lancet* 335:1487-1490.
- Stewart JS, Pollock D, Hoffbrand AV, Mollin DL, Booth CC (1967) A study of proximal and distal intestinal structure and absorptive function in idiopathic steatorrhoea. *Q J Med* 36:425-444.
- Sturgess R, Day P, Ellis HJ, Lundin K, Gjertsen H (1994) Wheat peptide challenge in coeliac disease. *Lancet* 343:758-761.
- Thompson H (1974) The small intestine at autopsy. *Clin Gastroenterol* 3:171-181.
- Unsworth DJ, Brown DL (1994) Serological screening suggests that adult coeliac disease is under-diagnosed in the UK and increases the incidence by up to 12% *Gut* 35:61-64.

"Tanrı, cennette şarap içecksin, der,
Aynı tanrı nasıl şarabı haram eder?
Hamza bir Arab'ın devesini öldürmüşt.
Şarabı yalnız ona haram etmiş Peygamber"
Ömer Hayyam