

Gluten: Dost mu, Düşman mı?

Atilla BEKTAŞ¹, Melih ÖZEL²

Özel Akropol Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, ²Gastroenteroloji Departmanı, Gebze, Kocaeli

GİRİŞ

Buğday, arpa ve çavdarda bulunan bitkisel bir protein olan gluten; glutenin ve gliadinin fraksiyonundan oluşur (1). Gluten ile ilişkilendirilmiş başlıca hastalıklar olarak; Çölyak hastalığı (ÇH), Çölyak dışı gluten duyarlılığı (ÇDGH) ve buğday alerjisi (BA), üzerinde en çok veri olan hastalıklardır ve toplumda görülme sıklıkları sırası ile %1, %0,63 - 6 ve %0,1 - 0,6 olarak bildirilmiştir (2-4). ÇH gibi otoimmün kökenli olan gluten ataksisi ve gluten ilişkili şizofreni gibi nöropsikiyatrik hastalıklar ile dermatitis herpetiformis bazı yayınlarda ayrı bir grup halinde sınıflandırılmaktadır (5,6) (Şekil-1).

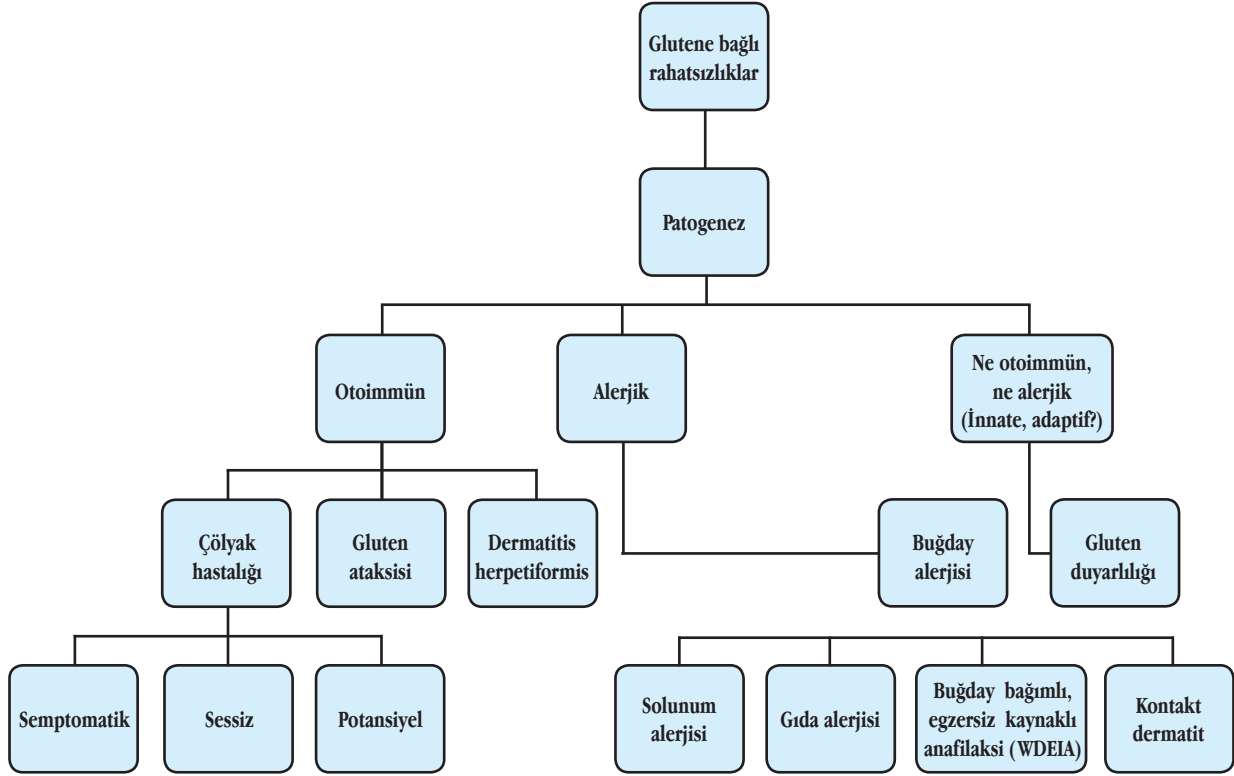
Son yıllarda, Atkins diyeti ve taş devri diyeti gibi değişik moda diyetler geldi geçti. ÇH sayısına göre orantısız olarak büyüyen glutensiz diyetin (GFD) ömrü, diğerlerine kıyasla çok uzun süreli olmuştur. Gluten dışlama diyetinin bu popülerliği artarak sürmektedir (7,8). Son on yılda, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan insanların neredeyse her üç kişiden birisi gluteni diyetlerinden çıkarmaya çalışmaktadır (8). Bunun nedenlerinden birisinin de, gluten içermeyen diyetlerin genel sağlık için yararlı olduğu konusunda oluşturulan kamuoyu inancı olduğu düşünülmektedir (9,10). 2016'da 15.5 milyar dolarlık glutensiz diyet pazarının (11) önümüzdeki yıllarda daha da büyüyeceği öngörülmektedir (12).

ÇÖLYAK HASTALIĞI

Hastalığın günümüzden yaklaşık 10.000 yıl önce, bugün Orta Doğu olarak adlandırılan bölgede, islah edilmiş buğday gibi tahılların diyetle düzenli olarak tüketilmesinin başlaması ile

ilk kez ortaya çıktığı düşünülmektedir. İlk kez Kapadokya'lı Aretaeus tarafından M.S. ikinci yüzyılda ÇH'na benzer tablolardan söz edildiği bildirilmektedir. Hastalığı bu günkü şekli ile ilk kez 1887-1888 yıllarında tanımlayan kişi, İngiliz Patolog Samuel Gee'dir (13). Hastalık, genellikle, gluten içeren tahıldan elde edilen unun diyetle dahil edildiği, yaşamın altıncı ve dokuzuncu ayları arasında başlamaktadır (14). Önceleri bir çocukluk hastalığı olarak düşünülen ÇH'nın artık yaşamın her döneminde ortaya çıkabileceği kabul edilmektedir (15).

ÇH genetik yatkınlığı olan bireylerde, glutene ya da gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı, otoimmün mekanizmalarla, kalıcı intolerans olarak gelişen bir proksimal ince barsak hastalığıdır (16). Hastalarda, hem gastrointestinal hem de ekstraintestinal olarak, tipik ve atipik semptom ve bulgular izlenir. Klasik tipik semptom ve bulgular; diyare, steatore ve malabsorpsiyona bağlı kilo kaybı gibi gastrointestinal sistemle ilişkili olanlardır. Hastaların yaklaşık yarısı atipik semptom ve bulgulara sahiptir. Bunlar arasında anemi, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, nörolojik bozukluklar ve diş minesini hipoplazisi gibi ekstraintestinal manifestasyonlar sayılabilir (17). ÇH'da HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 yüksek oranda (>%95) pozitif saptanmaktadır (5). Hastalığın kesin tanısı, endoskopi ile duodenumun alınan biyopsi örneklerinin, histopatolojik değerlendirilmesi ile konur. Histopatolojide tanı intraepitelyal lenfosit infiltrasyonu gibi hafif patolojik değişikliklerden, kript hiperplazisi ve villus atrofisine kadar ilerleyen değişikliklerin gösterilmesi esasına dayanır (Modifiye Marsh



Şekil 1. Önerilen yeni isimlendirme ve gluten ilişkili hastaların sınıflandırılması (6).

sınıflandırması) (17,18) (Şekil-2). Hastalıkta özgün anti-tissue transglutaminaz antikörleri (anti-tTG), anti-endomisyum antikörlerinin (anti-EMA) serumda saptanması da tanı için destekleyici kriterlerdendir (17).

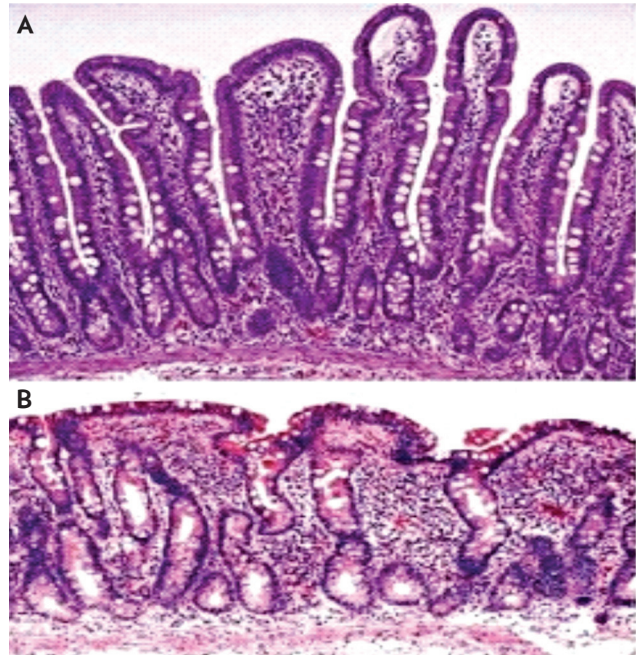
BUĞDAY ALERJİSİ

Duyarlı bireylerde yakınmalar buğday içeren gıdanın tüketimini izleyen dakikalar ya da saatler içinde ortaya çıkmaktadır. Reaksiyon hafif deri döküntülerinden hayatı tehdit edecek anafaktik şok tablosuna kadar değişen farklı klinik tablolar halinde ortaya çıkabilir. Buğday içeren gıdanın oral yoldan alınması ile gıda alerjisi şeklinde bir tablo ortaya çıkarken, solunması da (örneğin fırıncılarda) alerjik rinit ya da astma gibi sonuçlara da yol açabilir. Reaksiyondan buğdaydaki gluteni oluşturan gliadin ya da glutenin sorumlu olabileceği gibi gluten dışı buğday proteinleri de rol oynayabilir. Tanıda serum immünglobulin E (IgE) ve prick deri testlerinden yararlanılmaktadır (2,19,20).

ÇÖLYAK DIŞI GLUTEN HASTALIĞI (ÇDGH)

Bu hastalığın genel popülasyondaki prevalansının %6 olduğu öne sürülmekle birlikte (21) çoğu kez bir tıbbi değerlendirme

yapılmaksızın kişilerin kendi kendilerine tanı koymalarından dolayı hastalığın gerçek sıklığı hakkında net bir veri mevcut değildir. Prevalans çalışmaları, çoğu kez anekdotal gözlemleri



Şekil 2. Normal villus yapısı (A), çölyak hastalarında görülen villus atrofi (B) (17).

de içeren heterojen grupları kapsadığından, prevalans %0,63 – 6 gibi geniş bir aralıkta bildirilmektedir (3).

ABD’de 2009 - 2010 yılları arasında ÇDGH şüphesi olan 6-80 arası yaş grubundaki 7.762 kişi üzerinde anamnez ve fizik muayene değerlendirmesi ile yapılan araştırmada (The National Health and Nutrition Examination Survey) sadece 49 kişinin bu duruma sahip olduğu gösterilmiş ve prevalans %0,63 olarak bildirilmiştir (3). Volta ve arkadaşlarının 2014’de yaptığı çok merkezli bir başka çalışmada da “gerçek” ÇDGH %1 olarak saptanmıştır (4).

Hastalığın tipik gastrointestinal yakınmaları karın ağrısı, şişkinlik ve bağırsak alışkanlığının değişmesi (ishal/kabızlık) olarak ortaya çıkmaktadır. En sık bildirilen barsak dışı semptomlar ise çabuk yorulma, baş ağrısı, eklem veya kemik ağrısı ile duyu durum bozuklukları (depresyon, bipolar bozukluk), deri bulguları (21), zihin bulanıklığı ve dikkat eksikliğidir (22). Hastalığın şizofreni, otizm, serebellar ataksi gibi nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu şeklindeki iddialar kanıtlanamamıştır (23). Çölyak hastalığı olmayan bireylerde gluten ile indüklenen semptomların biyolojik temeli bilinmemektedir ve glutenin ÇDGH semptomlarını tetiklediği de açık değildir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar gluten dışındaki buğday bileşenlerinin, örneğin amilaz-tripsin inhibitörleri (24) ve FODMAP içeriği olan fermente edilebilir oligosakkaritlere (fruktanlar ve galaktanlar) karşı da bu tür yanıtların oluşabileceğini göstermektedir. Aslında gluten içermeyen diyet demek, pratikte FODMAP içerikli gıdalardan uzak durmak anlamına gelmektedir. Zira arpa, buğday ve çavdar içeren gıdalar en yoğun FODMAP içerikli gıdalardır (21,22).

Bu nedenle son zamanlarda literatürde, ÇDGH yerine **“Buğday intolerans sendromu”, “Çölyak Dışı Buğday İntoleransı”, “Çölyak Dışı Gluten Sensitivitesi/ Buğday Sensitivitesi”** gibi adlandırmalar da görülmektedir (22,25,26). Ancak arpa ve çavdar da aynı tür yakınmalara neden olabileceğinden bu yeni terminolojilerin de kafa karıştırıcı ve tartışmalı olduğu açıktır (26).

Çölyak hastalarında günde 100 mg gluten yakınmaları başlatılmaktadır (1). ÇDGH’da kesin bir miktar dile getirilmemekle birlikte 5 - 6 gr gluten irritable barsak sendromu (İBS) benzeri şikayetlerin ortaya çıkmasına neden olabilir (27). Bazı çalışmalarda tetikleyici amaçlı 8 gr gluten kullanılmıştır (23). Bir ince dilim (40 gr) buğday ekmeğinin 1800 mg gluten

içerdiği düşünülürse (28), çok küçük miktarda eklemek bile çölyak hastalığı için risktir. Benzer şekilde 80 gr makarna ya da yaklaşık 4 ince dilim eklemek de 5 - 6 gr gluten içerir ve bu miktarın üzerinde gluten tüketimi “gerçek” ÇDGH yakınmalarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (27).

İrritabl Barsak Sendromu ile ÇDGH Arasındaki Benzerlik

ÇDGH, toplumun yaklaşık %10-20’sini etkileyen fonksiyonel bir bağırsak bozukluğu olan İBS ile karıştırılabilmektedir. Her iki hastalıkta da karın ağrısı, şişkinlik ve bağırsak alışkanlıklarında değişme (ishal/kabız), baş ağrısı, eklem ağrısı, huzursuzluk, depresyon gibi şikâyetler izlenebilmektedir. Hatta bazı araştırmacılar gluten hassasiyetinin, İBS’nin bir alt grubunu oluşturduğunu iddia etmişlerdir (25,29-32).

Öte yandan büyük olasılıkla ÇDGH hastalarının önemli bir bölümü kendi kendine tanı koyarak glutensiz diyet uygulayan, ama gerçekte İBS olan hastalardır. FODMAP’dan fakir diyetin unsurlarından birisi de gluten kısıtlamasıdır. Dolayısıyla İBS’li hastaların bir kısmının glutensiz diyetten yarar görmeleri de bu yüzdendir (33,34).

Çölyak hastalığı, buğday alerjisi, İBS ve ÇDGH arasındaki ince çizginin açık bir şekilde ayırt edilmesi her zaman mümkün olamamaktadır. Dolayısı ile bu hastalıklar arasında net bir ayırıcı tanı yapılması da kolay değildir (35).

GLUTEN İÇEREN DİYETLERİN YARARLARI

Tam tahıl içerikli gıdalar karbonhidrat, lif, protein, Vitamin B, Vitamin E, demir, çinko, bakır, magnezyum ve çeşitli antioksidanlar içerir (36).

Tahıl danelerindeki depo proteinler insanların ve besi hayvanlarının besin kaliteleri ve işlevsel fonksiyonları üzerinde önemli etkilere sahiptirler (37), yine besinlerle elde edilen enerjinin ise yaklaşık %56’sı tahıllardan sağlanır (38).

Tam tahıl içeren diyetlerin kalp hastalıkları, diyabetes mellitus, obezite ve kolon kanseri gibi bazı kanser türleri üzerinde risk azaltıcı etkileri olduğuna dair yayınlar vardır (39). Tam tahıllı diyetler, bağırsak hareketlerini düzeltir ve prebiyotik etkileri ile bağırsakta yararlı bakterilerin gelişmesini teşvik eder, dolayısı ile bağırsak sağlığını korurlar (40). Gluten sindirim enzimlerine dirençli olduğundan daha çok bağırsak bakterileri tarafından metabolize edilmektedir (41-43).

Akdeniz bölgesinde ortalama günlük gluten tüketimi 10-20 gramdır (bazı Akdeniz ülkelerinde 20 g'dan daha yüksektir) (44,45). Gluten, T-killer hücrelerin aktivitesini artırarak immün sistemi stimüle eder (46). Ayrıca vejetaryen beslenmeyi tercih eden insanlar için iyi bir alternatif proteindir. Süt ve soya alerjisi ya da hassasiyeti olan kişiler için de güvenli bir tercih olabilir.

GLUTENSİZ DİYETLERİN OLUŞTURDUĞU SAĞLIK RİSKLERİ

Glutensiz Diyetlerle Diyabet Arasındaki İlişki

Retrospektif olarak iki yüz bin kadar kişinin 30 yıllık beslenme alışkanlıklarının incelendiği bir çalışmada; günde 4 gramdan daha az gluten içeren bir diyetle beslenenlerin, günde >12 gram gluten tüketen bireylere göre tip 2 diyabete yakalanma riskinin yüzde 13 daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır (47).

Glutensiz Diyetlerle Kolon Kanseri Arasındaki İlişki

Dünya Kanser Araştırma Fonu (World Cancer Research Fund, WCRF) ve Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü (American Institute for Cancer Research, AICR) birlikte 99 farklı çalışmanın sonuçlarının incelendiğinde; günde 90 gr tam tahıl ekmeği tüketmekle kolon kanseri riskinin %17 azaltılabildiği görülmüştür (48).

Glutensiz Diyetlerle Obezite Arasındaki İlişki

Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneğinin 2017 yılı toplantısında; 665 adet gluten içeren ve 654 glutensiz beslenme alternatifi gıda birbiri ile karşılaştırıldığında; glutensiz diyetlerin, gluten içeren tahıl ağırlıklı diyetlere göre iki kat daha fazla doymuş yağ asidi, buna karşın daha az protein içerdiği ve daha fazla kilo alımına neden olduğu sonucuna ulaşılmış (49). Çölyak hastaları tükettikleri glutensiz gıdaların içerikleri nedeni ile, normal beslenen bireylere göre, obezite risklerinde artış ile karşı karşıya oldukları ileri sürülmektedir (49,50).

Glutensiz Diyetlerle Kalp Hastalıkları Arasındaki İlişki

Çölyak hastalığı olmayan erişkinlerde, uzun süreli glutensiz gıda tüketimi ile koroner kalp hastalığı riskinin ilişkisinin araştırıldığı prospektif bir kohort çalışmada; gluten içeren diyetlerin koroner kalp hastalığından %15 koruduğu ve bu nedenle çölyak hastalığı olmayan bireylerin glutensiz diyet teşvik edilmemelerinin uygun olacağı bildirilmektedir (51).

Glutensiz diyetlerin bağırsakta faydalı bakteri sayısını azaltırken, istenmeyen bakteri sayısını artırmakta olduğu da bildirilmektedir (52). GFD'ler besin değeri olmayan yiyecekler olabildiği gibi (53), normal (regüler) diyetlere göre yaklaşık 2,5 kat daha pahalıdırlar (54).

ABD'de 1.819 kişi üzerinde yapılan yeni bir araştırma yaşları 25 ile 36 arasında olan genç yetişkinlerden önemli bir bölümünün; sigara içerek, zayıflama hapları kullanarak ve yediklerini kusarak kilo vermeye çalıştıklarını ortaya koydu. Aynı araştırma, sağlıklı yaşam ve beslenme alışkanlıklarına sahip olan bu kişilerin, iyi beslenenlere oranla üç kat daha fazla oranda glutensiz gıda tüketme eğiliminde olduklarını göstermektedir (55).

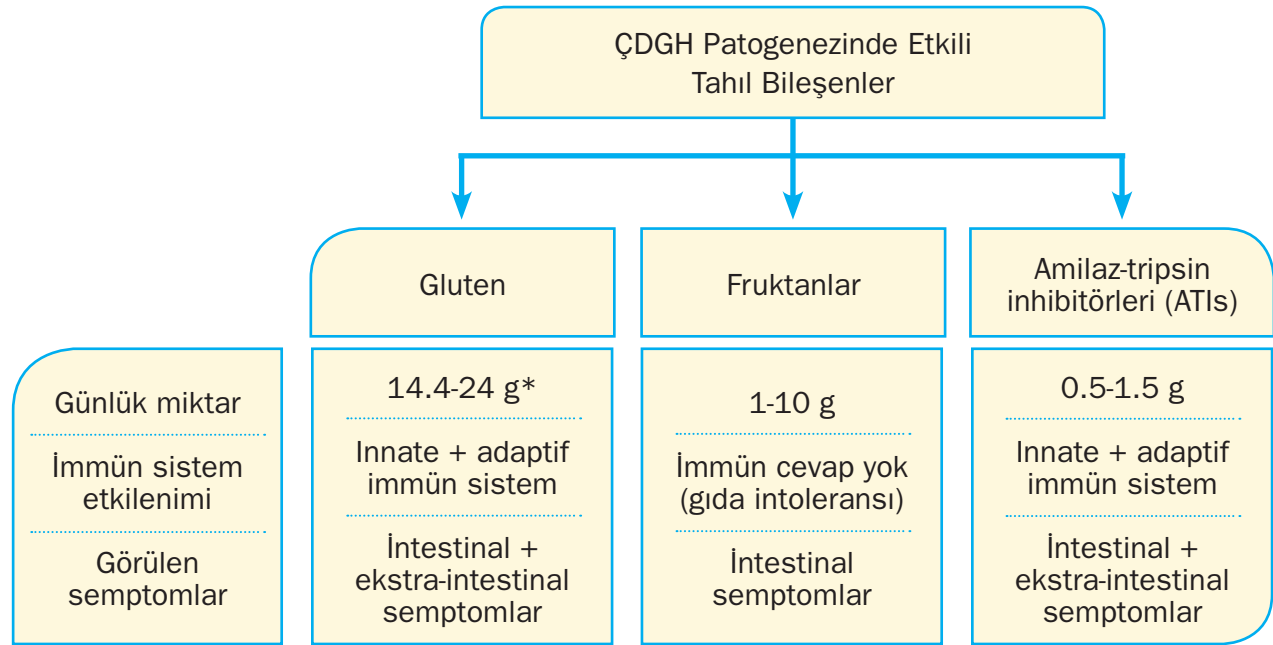
Sorun Sadece Tahıllarda Değil

Bağırsak problemleri olan bireylerde genel olarak tahıllara yönelik bir ön yargı olduğu biliniyor. Oysa gluten içeren gıdalar dışında başka gıdalarda da benzer semptomlara neden olabilecek çeşitli "gıda reaksiyonları" görülebildiği akıld tutulmalıdır. Örneğin; süt, yumurta, baklagiller, çilek ya da domates gibi bazı meyve ve sebzelerin içeriklerine karşı da çeşitli sıklıklarda gıda intoleransı ya da alerjisi görülebilmektedir (56).

TARTIŞMA

Çölyak hastalığı ve buğday alerjisi bir tanınmış algoritmaya sahip hastalıklardır. ÇDGH tanısına ise bu durumların dışlanması ile ulaşılabilmektedir. ÇDGH'da kanıta dayalı objektif tanı kriterleri veya serolojik testler olmadığından tanı zordur; dolayısı ile epidemiyolojik çalışma yapmak daha da zor olmaktadır (31). Çölyak hastalığı ve buğday alerjisinin dışlanmasında 2011'de ortaya konan Londra kriterleri kullanılmaktadır (6). Buğdaya karşı immüno-alerjik testlerin negatif olması, çölyak serolojisinin (anti-tTG) negatif olması, duodenum biyopsilerinde histopatolojinin normal olması ve glutensiz diyet başlanması ile semptom ve bulguların gerilemesi bu kriterler dahilindedir ve ÇDGH tanısına ulaşılmasında yol göstericidir (57,58).

Bununla birlikte, bu yaklaşım bir özgüllüğe sahip değildir. Belirtilerin iyileşmesinde, dışlama diyetlerinin plasebo etkisinin de rol oynayabildiği bilinmektedir (6). Besinlerin insanlar üzerinde göreceli etkileri vardır ve bazen psikolojik faktörler ÇDGH'de etkili olabilmektedir. Bireyler glutensiz diyetin ken-



Şekil 3. ÇDGH'nin patogenezinde tahıl bileşenlerinin potansiyel katkıları (64).

dilerine iyi geleceği beklentisiyle glutensiz beslenme sırasında kendilerini daha iyi hissedebilmektedirler (plasebo etkisi). Bunun aksine olacak şekilde bir gıdayı tüketmenin kendilerine kötü geleceğini düşündüklerinde de kötü hissedebilirler ki buna da nocebo etkisi denilmektedir (59,60). ÇDGH tanısının doğrulanmasında da bazı kriterler önerilmektedir (Salerno uzman kriterleri, İtalya 2014): Gluten içermeyen bir diyet ile yakınmaların en az %30 oranında azalması ve bunun ardından hastalara tekrar gluten içeren diyetin başlanması (8 g/day) ile şikayetlerin ortaya çıkması şeklinde tanımlanan bu kriterlerle tanı desteklenmektedir. Doğrulama testleri çift kör ve plasebo kontrollü olarak önerilmektedir (23).

2013'de Biesiekierski ve arkadaşlarının yaptığı çift kör, plasebo kontrollü (DBPC) ve çapraz geçişli bir çalışmada; ÇH olmayan, ÇDGH düşünülen ve Roma III kriterlerine göre İBS'li toplam 37 hastaya iki hafta boyunca FODMAP'dan fakir bir diyet verildi. Ardından bir hafta boyunca ilk gruba 16 g/gün gluten, ikinci gruba 2 gr/gün gluten ve 14 gr/gün whey proteini ve üçüncü gruba da 16 gr/gün whey proteini verilerek yapılan çalışmada bir haftalık süreyi en az iki haftalık FODMAP'dan fakir bir "washout periyodu" izlemiş. Ardından çapraz çalışmaya geçilerek hastalara gluten, whey proteini ve ekstra hiçbir protein içermeyen diyetler 3 gün boyunca tekrar uygulanmış. Sonuç olarak hastalara FODMAP kısıtlı diyet uygulandığında, gastrointestinal semptomların azaldığı göz-

lenirken, hastaların sadece %8'inde glutenin eklenmesi ile şikâyetlerde artış saptanmış (61).

Skodje ve ark. tarafından ÇDGH düşünülen 59 kişi üzerinde yapılan çift kör plasebo kontrollü, çapraz geçişli çalışmanın sonuçları da ilgi çekicidir. Bu çalışmada da bütün katılımcılara dönüşümlü olarak, 6 hafta süre ile gluten (5,7 g), fruktan (2,7 g) ve plasebo olmak üzere üç ayrı beslenme barı yedirilmiş. Hastalara 1 hafta süre ile glutensiz diyet verilmesini takiben (washout period) tekrar üç beslenme barı verilmiş. Gluten alımında 13 hastada, plasebo alımında 22 hastada ve fruktan alımında ise 24 hastada yakınmalarda belirgin artış gözlenmiştir. Bu çalışma, ÇDGH düşünülen hastalarda, İBS benzeri şikâyetlerin glutenden çok fruktan kökenli olabileceğini göstermesi açısından önemlidir (62).

Şikâyetlere neden olabilen bu maddeler sadece buğdayda değil birçok bitkisel gıdada bulunabilmektedir. Örneğin fruktan buğday, arpa, çavdar dışında kuşkonmaz, enginar, pırasa, soğan, sarımsak, yer elması gibi başka bitkisel besinlerde de vardır (62,63). Literatürdeki ÇDGH ile ilgili çift kör plasebo kontrollü gluten "challenge" uygulanmış hastalarda yapılan çalışmaların gözden geçirildiği bir derlemede, ÇDGH şüphelenen 231 kişiden yalnızca 38'inin (%16) gerçekten glutene karşı duyarlı olduğu saptanmıştır. Yine ÇDGH şüphelenen hastaların %40'ında nocebo etki olduğu da gözlenmiştir (26).

Gluten dışında, buğday, çavdar ve arpada bulunan bazı FOD-MAP içerikleri (özellikle fruktan) ve α -amilaz-tripsin inhibitörleri (Şekil 3) semptomların ortaya çıkmasında potansiyel etken olarak tanımlanmıştır. Ancak, fruktan immün sistem yanıtına neden olmaz, sadece gastrointestinal semptomların oluşmasından sorumlu tutulabilir. Nörolojik disfonksiyon, psikolojik bozukluklar, fibromiyalji ve deri döküntüsü gibi ekstraintestinal semptomlar fruktan ile açıklanamaz (26,64). Hem gluten hem de α -amilaz-tripsin inhibitörleri (ATI) ise intestinal ve ekstraintestinal semptomları açıklayan innate ve adaptive immün sistemi harekete geçirmektedir (26). Fruktan gibi FODMAP içerikleri, immün sistem aracılığıyla semptomlara yol açmadığından, oluşturdukları klinik tablo gıda alerjisi yerine gıda intoleransı olarak adlandırılmalıdır.

Dolayısıyla, ÇDGH'nin oluşumu tek bir nedene bağlı gibi görünmemektedir. Diğer taraftan, ÇDGH'de, yüksek α -amilaz-tripsin içeriğine sahip olan modern buğday ile düşük α -amilaz-tripsin seviyeleri içeren eski buğday çeşitlerini doğrudan

karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır. α -amilaz-tripsin'lerin ÇDGH'deki tetikleyici rolünü daha iyi desteklemek için, bu türleri veya α -amilaz-tripsin içermeyen diyetleri kullanarak yapılacak yeni insan çalışmalarına ihtiyaç vardır (26).

SONUÇ

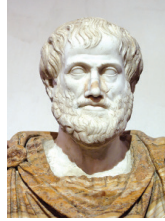
Buğday alerjisi, çölyak hastalığı ve gerçek ÇDGH olan hastalıkların toplumda görülme oranı oldukça düşük olmasına rağmen, glutensiz diyetlerin gıda pazarındaki yeri giderek büyümektedir. Gluten ile ilişkili hastalığı olmayanların beslenme alışkanlıklarının değiştirilip, buğday içeren gıdalara alternatif bir beslenme düzeni yaratmanın sağlıklı olacağı görüşü geçersiz bir tezdır. Öte yandan ÇDGH tanısı bir hekim görüşü alınmadan, tatmin edici tıbbi kanıtlar olmadan konulmamalıdır. Ayırıcı tanıda ÇDGH ile karışan çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi hatta maligniteler gibi ciddi başka hastalıklarında dikkate alınması gerektiği akıldan uzak tutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Balakireva AV, Zamyatin AA. Properties of gluten intolerance: gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities. *Nutrients* 2016;8:pii:E644.
2. Venter C, Maslin K, Arshad SH, et al. Very low prevalence of IgE mediated wheat allergy and high levels of cross-sensitisation between grass and wheat in a UK birth cohort. *Clin Transl Allergy* 2016;6:22.
3. Volta U, Cao G, Tovoli F, De Giorgio R. Non-celiac gluten sensitivity: questions still to be answered despite increasing awareness. *Cell Mol Immunol* 2013;10:383-92.
4. Volta U, Bardella MT, Calabrò A, et al; Study Group for Non-Celiac Gluten Sensitivity. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. *BMC Med* 2014;12:85.
5. Elli L, Branchi F, Tomba C, et al. Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity. *World J Gastroenterol* 2015;21(7):7110-9.
6. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012;10:13.
7. Choung RS, Unalp-Arida A, Ruhl CE, et al. Less hidden celiac disease but increased gluten avoidance without a diagnosis in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 2009 to 2014. *Mayo Clin Proc* 2016;pii: S0025-6196(16)30634-6.
8. Gluten: going against the grain? *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:85.
9. Kim HS, Patel KG, Orosz E, et al. Time trends in the prevalence of celiac disease and gluten-free diet in the us population: results from the National Health and Nutrition Examination Surveys 2009-2014. *JAMA Intern Med* 2016;176:1716-7.
10. Reilly NR. The gluten-free diet: recognizing fact, fiction, and fad. *J Pediatr* 2016;175:206-10.
11. Gluten: A Benefit or Harm to the Body? Harvard TH Chan School of Public Health. 2018. <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/gluten/>
12. Anonim. Gluten-Free Products Market Analysis By Product (Bakery, Dairy Alternatives, Desserts & Ice-Creams, Prepared Foods, Pasta & Rice), By Distribution (Grocery Stores, Mass Merchandiser, Club Stores), And Segment Forecasts, 2018 – 2025. 2016. https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/gluten-free-products-market?utm_source=pressrelease&utm_medium=referral&utm_campaign=Abnewswire_Nov01&utm_content=Content
13. Leonard MM, Vasagar B. US perspective on gluten-related diseases. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:25-37.
14. Brigid E, Hadzic D, Mladina N. Early and correct diagnosis of celiac disease in the prevention of growth disorders and child development. *Mater Sociomed* 2012;24:242-7.
15. Rashtak S, Murray JA. Celiac disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:433-46.
16. Kumar V, Rajadhyaksha M, Wortsman J. Celiac disease-associated autoimmune endocrinopathies. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:678-85.
17. Gujral N, Freeman HJ, Thomson A. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18:6036-59.
18. Sergi C, Shen F, Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). *World J Gastroenterol* 2017;23:573-89.

19. Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy* 2016;9:13-25.
20. Majamaa H, Moiso P, Holm K, Turjanmaa K. Wheat allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy* 1999;54:851-6.
21. Nylund L, Kaukinen K, Lindfors K. The microbiota as a component of the celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Clinical Nutrition Experimental* 2016;6:17-24.
22. Igbinedion SO, Ansari J, Vasikaran A, et al. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. *World J Gastroenterol* 2017;23:7201-10.
23. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno experts' criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-77.
24. Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, et al. Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4. *J Exp Med* 2012;209:2395-408.
25. Guandalini S, Polanco I. Nonceliac gluten sensitivity or wheat intolerance syndrome? *J Pediatr* 2015;166:805-11.
26. Molina-Infante J, Carroccio A. Suspected nonceliac gluten sensitivity confirmed in few patients after gluten challenge in double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:339-48.
27. Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 2016;8:84.
28. Kasarda DD. Can an increase in celiac disease be attributed to an increase in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding? *J Agric Food Chem* 2013;61:1155-9.
29. Caio G, Riegler G, Patturelli M, et al. Pathophysiology of non-celiac gluten sensitivity: where are we now? *Minerva Gastroenterol Dietol* 2017;63:16-21.
30. Borghini R, Donato G, Alvaro D, Picarelli A. New insights in IBS-like disorders: Pandora's box has been opened; a review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2017;10:79-89.
31. Catassi C, Alaedini A, Bojarski C, et al. The overlapping area of non-celiac Gluten sensitivity (NCGS) and wheat-sensitive irritable bowel syndrome (IBS): An Update. *Nutrients* 2017;9:E1268.
32. Hayes PA, Fraher MH, Quigley EM. Irritable bowel syndrome: the role of food in pathogenesis and management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014;10:164-74.
33. Hill P, Muir JG, Gibson PR. Controversies and recent developments of the low-FODMAP diet. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2017;13:36-45.
34. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, Hausken T. The relation between celiac disease, nonceliac gluten sensitivity and irritable bowel syndrome. *Nutr J* 2015;14:92.
35. Biesiekierski JR1, Iven J. Non-coeliac gluten sensitivity: piecing the puzzle together. *United European Gastroenterol J* 2015;3:160-5.
36. Kaur KD, Jha A, Sabikhi L, Singh AK. Significance of coarse cereals in health and nutrition: a review. *J Food Sci Technol* 2014;51:1429-41.
37. Shewry PR, Halford NG. Cereal seed storage proteins: structures, properties and role in grain utilization. *J Exp Bot* 2002;53:947-58.
38. Cordain L. Cereal Grains: Humanity's Double-Edged Sword. In: Simopoulos AP (ed): *Evolutionary Aspects of Nutrition and Health. Diet, Exercise, Genetics and Chronic Disease.* World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 1999;84:19-73.
39. Lafiandra D, Riccardi G, Shewry PR. Improving cereal grain carbohydrates for diet and health. *J Cereal Sci* 2014;59:312-26.
40. Jonnalagadda SS, Harnack L, Liu RH, et al. Putting the whole grain puzzle together: Health benefits associated with whole grains-Summary of American Society for Nutrition 2010 Satellite Symposium. *J Nutr* 2011;141:1011S-22S.
41. Comino I, Moreno Mde L, Real A, et al. The gluten-free diet: testing alternative cereals tolerated by celiac patients. *Nutrients* 2013;5:4250-68.
42. Caminero A, Herrán AR, Nistal E, et al. Diversity of the cultivable human gut microbiome involved in gluten metabolism: isolation of microorganisms with potential interest for coeliac disease. *FEMS Microbiol Ecol* 2014;88:309-19.
43. Mamone G, Ferranti P, Rossi M, Roepstorff P, et al. Identification of a peptide from α -gliadin resistant to digestive enzymes: Implications for celiac disease. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2007;855:236-41.
44. Gibert A, Espadaler M, Angel Canela M, et al. Consumption of gluten-free products: should the threshold value for trace amounts of gluten be at 20, 100 or 200 ppm? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1187-95.
45. Elli L, Tomba C, Branchi F, et al. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients* 2016;8:84.
46. Horiguchi N, Horiguchi H, Suzuki Y. Effect of wheat gluten hydrolysate on the immune system in healthy human subjects. *Biosci Biotechnol Biochem* 2005;69:2445-9.
47. American Heart Association. Low gluten diets linked to higher risk of type 2 diabetes, Science Daily. 2017. <https://www.sciencedaily.com/releases/2017/03/170309120626.htm>
48. American Heart Association. Whole grains decrease colorectal cancer risk, processed meats increase the risk, Science Daily. 2017. <https://www.sciencedaily.com/releases/2017/09/170907093623.htm>
49. Martínez-Barona S, Calvo Lerma J, Crespo-Escobar P, et al. Comprehensive analysis of the nutritional profile of gluten-free products as compared to their gluten-containing counterparts. Presented at the Annual Meeting of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Prague, Czech Republic, 11 May, 2017.
50. Kabbani TA, Goldberg A, Kelly CP, et al. Body mass index and the risk of obesity in coeliac disease treated with the gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:723-9.
51. Lebwohl B, Cao Y, Zong G, et al. Long term gluten consumption in adults without celiac disease and risk of coronary heart disease: prospective cohort study. *BMJ* 2017;357:j1892.
52. Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult humans. *Gut Microbes* 2010;1:135-7.
53. Bradford A. Gluten-free diet: benefits & risks. *Live Science Contributor* | December 10, 2015. <http://www.livescience.com/53061-gluten-free-diet-facts.html>
54. Stevens L, Rashid M. Gluten-free and regular foods: a cost comparison. *Can J Diet Pract Res* 2008;69:147-50.
55. Christoph MJ, Larson N, Hootman KC, et al. Who Values Gluten-Free? Dietary Intake, Behaviors, and Sociodemographic Characteristics of Young Adults Who Value Gluten-Free Food. *J Acad Nutr Diet* 2018;pii: S2212-2672(18)30507-0.
56. Zopf Y, Baenkler HW, Silbermann A, et al. The differential diagnosis of food intolerance. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:359-69.
57. Armstrong D1, Don-Wauchope AC, Verdu EF. Testing for gluten-related disorders in clinical practice: the role of serology in managing the spectrum of gluten sensitivity. *Can J Gastroenterol* 2011;25:193-7.

58. Volta U1, De Giorgio R. New understanding of gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:295-9.
59. Enck P, Klosterhalfen S, Weimer K. Unsolved, forgotten, and ignored features of the placebo response in medicine. *Clin Ther* 2017;39:458-68.
60. Gibson PR, Skodje GI, Lundin KE. Non-coeliac gluten sensitivity. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32 (Suppl 1):86-89.
61. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013;145:320-8. e1-3.
62. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, et al. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2018;154:529-539.e2.
63. Shepherd SJ, Gibson PR. Fructose malabsorption and symptoms of irritable bowel syndrome: guidelines for effective dietary management. *J Am Diet Assoc* 2006;106:1631-9.
64. Verbeke K. Non-celiac gluten sensitivity: Who is the culprit? *Gastroenterology* 2018;154:471-3. Epub 2018 Jan 11.



ARISTOTELES
(MÖ 384-MÖ 322)

Evrendeki tüm varlıklar, madde ve formdan oluşur.
Madde olabiliirliktir; form onu gerçek varlığa dönüştürür.