

Çölyak Hastalığı

Celiac Disease

• Ayşe KEFELİ

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Tokat

Özet • Çölyak hastalığı, toplumun %1'ini etkileyen arpa, buğday ve çavdarda bulunan glutene karşı bir immün yanıt sonucu gelişen, bağırsakta kendine özgü lezyonlarla karakterize bir malabsorpsiyon sendromudur. Otoimmün karakterde olan bu hastalığın patogeneğinde birden fazla faktör rol oynar. Bebeklik döneminden anne sütü alınmasına kadar, diyet, beslenme, gastroenteritler ve genetik gibi pek çok faktör rol oynar. Eskiden bilindiğinin aksine her yaşta ortaya çıkabilen bu hastalığın tanısını koymak için tipik ya da atipik bulguları olan bireylerin taranması gerekir. Tarama için doku transglutaminaz immünglobulin A ve eğer bakılmaz ise total immünglobulin A bakılmalıdır. Tedavide diyetten gluteni çıkarmak nadir hastalar dışında yeterli olacaktır. Diyete yanıtız hastalar 'cevapsız çölyak' ve 'refrakter çölyak' hastalığı açısından araştırılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, gluten, refrakter çölyak hastalığı

Abstract • Celiac disease is a malabsorption syndrome characterized by distinctive lesions in the intestine, which develops as a result of an immune response to gluten found in barley, rye and wheat, which affects 1% of the population. More than one factor plays a role in the pathogenesis of this autoimmune disease. From infancy to breastfeeding, many factors play a role, including diet, nutrition, gastroenteritis and genetics. In order to diagnose this disease, which can occur at any age, contrary to what was known in the past, individuals with typical or atypical findings should be screened. Tissue transglutaminase immunoglobulin A and total immunoglobulin A should be checked for screening if it has not been checked before. In treatment, removing gluten from the diet will be sufficient, except for rare patients. Patients unresponsive to diet should be investigated for 'nonresponsive celiac' and 'refractory celiac disease'.

Key words: Celiac disease, gluten, refractory celiac disease

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), tüm dünyada sık görüldüğü gibi bizim ülkemizde de sık görülen bir malabsorpsiyon sendromudur (1,2). Çölyak hastalığının global prevalansı %1'dir, ancak tanı almış hastadan daha fazla tanı almamış çölyak hastası olduğu düşünülmektedir. Her ne kadar en son 2023 yılında güncellenen Amerikan kılavuzunda bunun artık değiştiği söylenece de ülkemizde konu ilgili çalışma yoktur ve halen pek çok çölyak hastasının tanı almamış olduğu söylenebilir (2). Çölyak hastaları, karın ağrısı, diyare, kilo kaybı veya kilo alamama, büyüme gelişme geriliği gibi tipik malabsorpsiyon kliniği ile prezente olabileceği gibi anemi, infertilite, karaciğer fonksiyon bozuklukları gibi atipik bulgularla da kliniğe başvurabilir.

Tedavisi gluteni diyetten çıkarmak olan bu hastalığın prognozu diyete sıkı uyum ile çok iyidir.

Bu yazı temel olarak en güncel bilgileri içeren Amerikan Gastroenteroloji Koleji'nin (ACG) çocuklarda ve yetişkinlerde ÇH teşhisi, yönetimi ve takibine ilişkin tavsiyeleri temel alınarak yazılmış ve Avrupa Çölyak grubunun (ESPEGAN) kılavuzundan da faydalanılmıştır (3).

TANIM

Çölyak Hastalığı, buğday, arpa ve çavdarda bulunan glutene karşı kalıcı bir immün aracılı yanıt olarak tanımlanır (4).

İletişim: Ayşe KEFELİ • Tokat GOP Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kaleardı Mahallesi Muhittin Fisunoğlu Caddesi, Ali Şevki Ereğ Yerleşkesi Tıp Fakültesi- Tokat • E-mail: aysekefeli@hotmail.com • Kefeli A. • Celiac Disease • The Turkish Journal of Current Gastroenterology 2023;25:37-47.

Hastalık izole bir bağırsak hastalığından çok multisistemik tutulum gösteren geniş klinik belirtiler yelpazesine sahiptir. Çölyak hastalığı, ince bağırsak hasarı ve spesifik antikörlerin varlığı ile karakterizedir. Serumda ÇH'ye özgü antikörlerin [örn. doku transglutaminaz (TTG)] ÇH şüphesi olan hastaların ilk taraması için çok faydalıdır. Teşhisi doğrulamak için çoğu hastada bağırsak biyopsisi gerekir.

EPİDEMİYOLOJİ

Çölyak hastalığı sık görülen bir hastalıktır ve nokta prevalansı yaklaşık %1'dir (4). Eskiye oranla ÇH insidansı son yıllarda artmıştır (5). Bunun sebebi olarak otoimmünitedeki artış ve hastalık farkındalığının ve tanı testlerinin artışı olarak gösterilmiştir (6). Bir değişle eskisi kadar tanı konulmamış ÇH sayısı çok fazla değildir (7). Yine de hala beklenenin altında hastaya tanı konulmaktadır. Seroprevalans çalışmalarına dayalı olarak yaklaşık 3 milyon Amerikalının ÇH'ye sahip olduğu tahmin edilse de, Ulusal Ayaktan Tıbbi Bakım Araştırması'nın bir analizi, 2014'te ÇH'yi gösteren bir tanı koduyla ilişkili yalnızca 190 381 hastane ziyareti bulmuştur (6,8).

PATOGENEZ

Hastalığın patogenezinde çevresel, genetik ve immün faktörler rol oynar. Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan kişilerde glutenin alınmasıyla tetiklenen immünolojik reaksiyonlar sonucu oluşmaktadır (2). Çevresel faktörlerden gıda zehirlenmeleri, gastroenteritler, gıda katkı maddeleri, sigara hastalığının ortaya çıkışını kolaylaştırırken, anne sütü ile beslenmenin koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (9).

Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında %10-20 oranında, monozigot ikizlerde %70, benzer insan lökosit antijeni (HLA) doku yapıya sahip kardeşlerde %30 oranında görülmektedir (10). Çölyak hastalığı ile insan lökosit antijenleri (doku uygunluk antijenleri, HLA) sınıf II D grubu arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. HLA DQ2 toplumda %20-30 sıklıkta tespit edilirken, çölyak hastalarında %86-100'e ulaşmaktadır. Çölyak hastalarının yaklaşık %95'i DQ2, %5'i ise DQ8 doku grubuna sahiptir. Ancak HLA tam uyumlu kardeşlerin %30-50'sinde hastalığın çıkması HLA dışı faktörlerin de genetik yatkınlıkta katkısı olabileceğini düşündürmektedir (11).

Glutenin sindirim sistemine alınıp, ince bağırsak epitelinin geçmesiyle mukozada immünolojik olaylar zinciri başlamaktadır. İmmünolojik yanıt, CD4+ gluten duyarlı T hücrelerinin

Th1/Th0 tipi bir enflamatuvar cevabı aktive etmesi ile başlar (9). Aktive olan plazma hücrelerinden ve endotelial hücrelerden doku transglutaminaz salgılanır. Gluten içindeki glutamin artıkları glutamine deamide olurlar. Deamidasyon gluten peptidlerinde negatif yük oluşturur, bu da bu moleküllerin HLA DQ2 ve DQ8'e bağlanmalarını artırarak T hücrelerinin uyarıcı kapasitesini artırır. Gluten peptidlerinin HLA DQ2 ve DQ8 pozitif hücrelere sunulması ile immünolojik yanıt tetiklenir. Bu immün yanıt villus atrofi, kript hipertrofi ve ince bağırsak yüzey epitelinin hasarı ile sonuçlanır (9). İnce bağırsakların en çok proksimal etkilenirken distale kadar tüm ince bağırsak daha hafif de olsa etkilenir.

KLİNİK

Çölyak hastalığında klinik bulgular çok değişkendir.

Tipik (Klasik) Çölyak Hastalığı

Glutenin erken çocukluk döneminde diyetle girmesi ile daha çok ortaya çıkan tipik olarak büyüme-gelişme geriliği, kronik ishal, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem (GIS) bulguları ve kas güçsüzlüğü, hipotoni gibi nöromusküler bulgular ile karakterizedir.

Atipik Çölyak Hastalığı

Çoğunlukla geç çocukluk dönemi ve erişkinlerde görülür. Büyüme gelişme geriliği, dermatitis herpetiformis, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, osteoporoz, artrit, aftöz stomatit, transaminaz yüksekliği, nörolojik bozukluklar gibi belirtiler, dispeptik yakınmalar ve kabızlık gibi atipik gastrointestinal belirtiler ile karakterizedir.

Sessiz Çölyak Hastalığı

Asemptomatik bireylerde ÇH'ye özgül antikörlerin, doku grubunun ve ince bağırsak biyopsi bulgularının saptanmasıdır.

Potansiyel Çölyak Hastalığı

Antikor pozitifliği olduğu halde duodenal biyopsilerde histolojik değişikliklerin görülmemesi olarak tanımlanır. Bu hastalar HLA DQ2 veya HLA DQ8 gibi ÇH ile uyumlu doku gruplarına sahiptirler ve ileri yıllarda ÇH olma riski taşırlar.

Latent Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı ile uyumlu HLA grubuna sahip, ancak enteropatisi olmayan, hayatlarının bir döneminde gluten duyarlı enteropatisi gelişen kişilerdir.

TANI

Son kılavuzda, ÇH şüphesi olan, hem çocuklarda hem de erişkinlerde tanının doğrulanması için çoklu duodenal biyopsilerle birlikte serolojik değerlendirme önerilmektedir (2). Çocuklarda ÇH tanısı için güvenilir testler olarak, ikinci bir kan örneğinde 10 kat kadar TTG IgA ile pozitif endomisyal antikor (EMA) kombinasyonu önerilir. Üst GİS endoskopisi yaptırmak istemeyen veya yapılamayan semptomatik erişkinlerde, aynı kriterler olası ÇH tanısı olarak kabul edilebilir (2,3).

Yaklaşık 70 yıldır ÇH tanısı için intestinal biyopsi kullanılır. Bağırsak biyopsisi, 1950'lerin sonlarından beri ÇH tanısını doğrulamak için esas test olmuştur (12). Son yapılan çalışmalarda, yüksek titrelerde TTG antikorlarının mükemmel özgüllüğü olduğu gösterilmiş ve ÇH şüphesi olan seçilmiş çocuklar için biyopsisiz seroloji ile tanı önerilmiştir (13).

Pozitif bir serolojik test tanıyı destekler ancak hiçbir tek test ÇH için %100 spesifik değildir ve tanısal doğruluk laboratuvarları arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Laboratuvar duyarlılığının %63 ile %93 arasında ve özgüllüğün %96 ile %100 arasında değiştiği bulunmuştur (14). Bu nedenle yetişkinler için ÇH'ye tanısal yaklaşım, serolojik ve histolojik verileri içermelidir (2). İshal, kilo kaybı, karın ağrısı ve şişkinlik gibi ÇH'yi düşündürülen belirti veya semptomları olan veya açıklanamayan yüksek serum aminotransferaz seviyeleri gibi laboratuvar anormallikleri olan hastalarda ÇH testi yapılması düşünülmelidir. Ayrıca yüksek ÇH riski taşıyan popülasyonlardaki asemptomatik bireylerin test edilmesi düşünülebilir (Tablo 1).

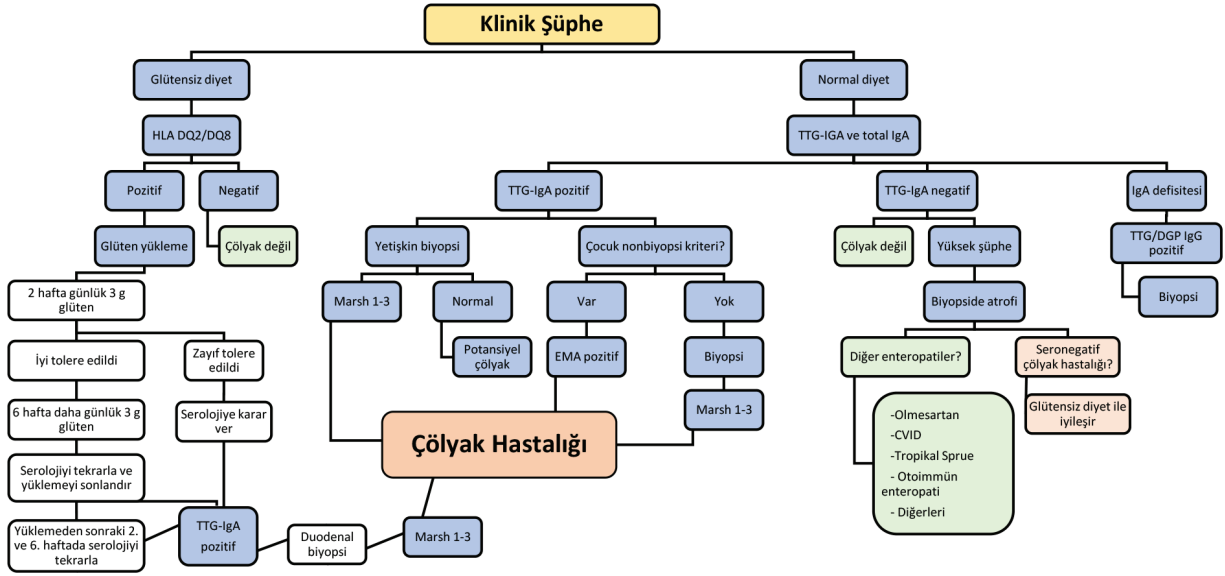
Çölyak hastalığı için serolojik testler, gluten tüketirken TTG immünglobulin A'nın (IgA) ölçülmesini ve hasta daha önce IgA eksikliği için test edilmemişse, aynı anda toplam IgA'nın ölçülmesini içermelidir (Şekil 1). TTG IgA düzeyi yüksek olan hastalarda duodenal biyopsi için üst GİS endoskopi yapılmalıdır. Bazı hastalarda seroloji testinden önce GİS semptomlarının araştırılması için üst GİS endoskopi yapılır ve duodenum biyopsisinde ÇH'yi telkin eden bulgular tespit edilir. Bu hastalar glutensiz diyetle başlamadan TTG IgA seviyesinin kontrol edilmesi önerilir. Eğer IgA eksikliğinden şüpheleniliyorsa total IgA bakılabilir ya da TTG IgG bakılabilir (Şekil 1).

Deamine gliadin peptit antikorları (DGP) IgG ve anti endomisyum antikorlarının (EMA) tanı değeri belirsiz olduğu için (15), yalnızca IgA defisiti olan hastalarda tanı için kullanılabılır (Şekil 1).

Çölyak hastalığı için risk %5'den fazla ise serolojik sonuçlardan bağımsız olarak gastroskopi ve duodenal biyopsi yapılmalıdır. Bu hem seronegatif ÇH tanısını koymayı sağlar hem de diğer enteropatilerden ayırmaya yardımcı olur (2). Serolojik histoloji uyumsuzluğunda insan lökosit antijeni (HLA) haplotipi için genetik test önem kazanır, negatif ise hastalık dışlanabilir (2). Ayrıca serolojiden önce glutensiz diyetle başlayan hastalarda da bu test değer kazanır; ÇH uyumlu bir haplotipin varlığında, bir gluten yüklemesi önerilebilir.

Tablo 1. Çölyak Hastalığı test edilmesi gereken durumlar

Yaygın
Semptomatik malabsorpsiyon
Kilo kaybı ile diyare
Karın ağrılı ya da ağrısız diyare
Demir eksikliği
Metabolik kemik hastalığı
Erken osteoporoz
Açıklanamayan kilo kaybı
Anormal karaciğer enzimleri
Dermetitis herpetiformis
Endoskopide villus atrofi
Periferik nöropati
Aftöz ülserler
Büyüme geriliği
İritabl bağırsak sendromu
Diş renk değişikliği, mine kaybı
Down veya Turner sendromu
Tekrarlayan pankreatit
Yaygın Değil Ancak Tavsiye Edilebilir
Pulmoner hemosiderozis
İnfertilite
Dispepsi
Amenore
Kronik halsizlik
Epilepsi ataksi
Kronik karın ağrısı
Kabızlık
Troid replasman tedavisi
Baş ağrısı, migren
Beyin sisi



Şekil 1. Çölyak hastalığı tanı algoritması (2)

HLA: İnsan lökosit antijen; TTG: Doku transglutaminaz; IgA: İmmünglobulin A; DGP: Deamine gliadin peptit antikorları; IgG: İmmünglobulin G; EMA: Endomisyum antikor; CVID: Yaygın değişken immün yetersizlik

Hastalık bağırsakları yamalı tarzda tutabilir. Bu nedenle çoklu duodenum biyopsisi yapılmalıdır (2,16). Çölyak hastalığı tanısı olmayan 132 352 hasta arasında, yeni bir ÇH tanısı olasılığı, 4'ten az biyopsi ile 4'ten fazla biyopsi alınması karşılaştırıldığında, çoklu biyopsinin tanı oranını önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (%1.8'e karşı %0.7, $P < 0.0001$). Klinik ÇH şüphesi ile biyopsi yapılan hastaların sadece %39'unda 4 ve daha fazla biyopsi alındığı bildirilmektedir (17). Ayrıca biyopsilere bulbus da eklendiğinde duyarlılığın %96'ya kadar arttığı gösterilmiştir (18,19). Bulbustan 1 veya 2 örnek (saat 9 veya saat 12 konumunda) ve en az 4 adet postbulbar duodenum biyopsisi dahil olmak üzere 6 biyopsi önerilmektedir.

Lenfositik duodenoz olarak da bilinen lenfositik infiltrasyon (100 epitel hücre başına 25 intraepitelyal lenfosit) genel popülasyonda yaygındır (%5.4) (20). Lenfositik duodenozlu hastaların çoğu ÇH değildir ancak ÇH'yi ekarte etmek gerekir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, ilaçlar (örn., nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar), ince bağırsakta aşırı bakteri çoğalması, çölyak dışı buğday/glüten duyarlılığı ve sistemik otoimmün bozukluklar dahil olmak üzere lenfositik duodenoz ile ilişkilendirilmiştir. Bir sevk merkezinde değerlendirilen, daha önceden ÇH ve lenfositik duodenoz tanısı olmayan 56 çocuktan sadece %9'unda ÇH teşhis edilmiştir (21).

Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından onaylanan bir kılavuz,

ÇH'nin karakteristik semptomları ve TTG IgA seviyeleri normalin üst sınırınının 10 katından fazla (farklı bir kan örneğinde pozitif EMA antikorlu ile doğrulanmış olması) olan çocuklarda bir bağırsak biyopsisi yapmadan tanı konulabileceğini önermektedir (3). Yine de biyopsi dışı tanıyı, ailenin kabul etmesi gerekir.

Yetişkinlerde serolojinin pozitif prediktif değerine ilişkin verilerin görece azlığı, yetişkinler için biyopsi dışı tanı yaklaşımı konusunda tereddütlere neden olmaktadır. Yetişkinlerle ilgili çok merkezli uluslararası bir çalışma, TTG IgA'nın 10 katlık bir artışının CH için %95'lik bir pozitif prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir (22). Ömür boyu glütensiz diyet kararı için bu değer yetersiz gibi gelebilir. Ancak üst GIS endoskopi için yüksek riskli hastalar veya üst GIS endoskopi yapılmadan önce glütensiz diyet başlamış olan hastalar için bu tanı şekli düşünülebilir. Ayrıca biyopsi dışı tanının sağlık bakım maliyetinin azalması, üst GIS endoskopi için harcanan zamandan kazanma gibi faydaları vardır.

TEDAVİ

Tek etkili tedavi glütensiz diyettir. Glütensiz diyet ile 60 gün içinde hastaların %80'i düzelir (2). Hastalar uzun süreli ve belirli aralıklarla semptom kontrolü, komplikasyon kontrolü için takip edilmelidir. Aşılmalıdır, gerekirse kemik ölçümü yapılmalı, komorbiditeler araştırılmalıdır. Tanıdan sonraki

klirik takip, tanıdan sonraki ilk yıl boyunca 3 ay arayla ardından yılda iki kez yapılmalıdır (Şekil 2).

Teşhisten hemen sonra mutlaka diyetisyenle hasta görüştürülmeli takiplerde de gerekirse yine diyetisyenden yardım alınmalıdır.

Seroloji ile mukozal iyileşme arasında zayıf bir korelasyon vardır ve negatif bir çölyak serolojisi (serokonversiyon) mukozal iyileşme olasılığını artırır da, korelasyon yeterince iyi değildir ve günümüzde mukozal iyileşmeyi değerlendirmek için tek güvenilir yöntem tekrar bağırsak biyopsisidir.

Çölyak hastalığında glutensiz diyetle başladıktan sonra mukozal iyileşme zaman alır ve yetişkinlik döneminde teşhis konulan önemli sayıda hastada tam iyileşme olmayabilir (24). Mukozal iyileşme olmaması, lenfoproliferatif malignite riski (HR 2.81) (25) ve kemik hastalığı özellikle kalça kırığı riski (HR: 1.67) ile ilişkilendirilmiştir. İsveç'te yapılan büyük bir çalışma, takip histolojisi normal olan hastalarda lenfoma riskini sıfır olarak bulmuştur (26). Başka bir çalışma da mukozal iyileşmenin azalmış ölüm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (24). Takip biyopsisinin varsayılan faydaları gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır ve takip biyopsisi yaklaşımı ile takip biyopsisiz yaklaşım arasında prospektif randomize çalışma yoktur. Bu nedenle, doktor ve hasta arasında ortak karar verilmelidir, karar kişiselleştirilmelidir. ABD'de yapılan bir çalışmada, yetişkinlerde glutensiz diyetin başlangıcından itibaren

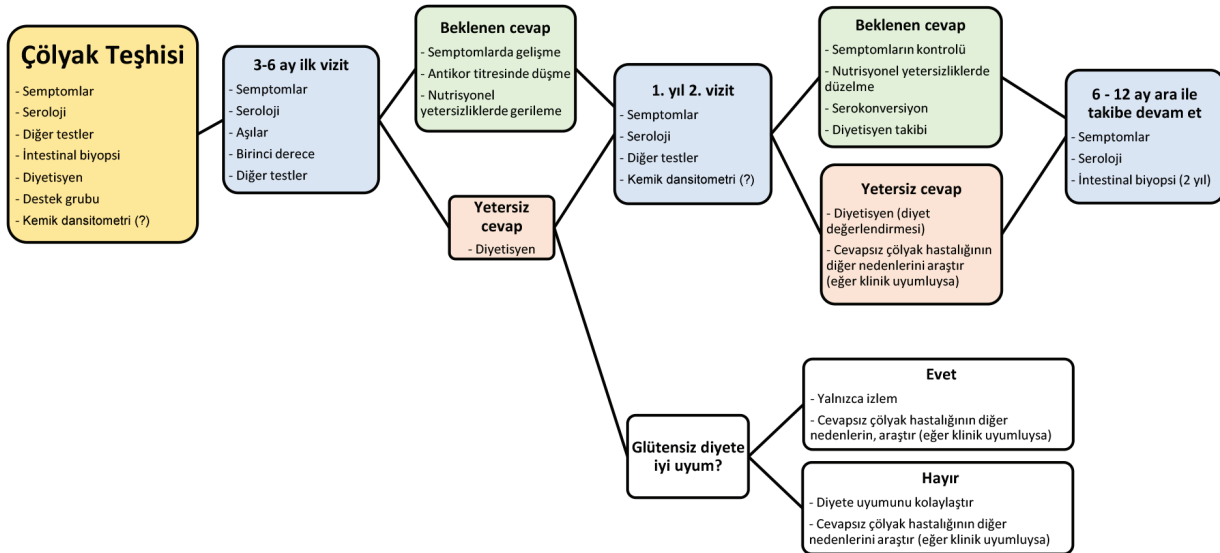
mukozal iyileşmenin sağlanması için geçen ortalama süre 3 yıldır (24). Buna göre, takip biyopsisi diyetle başladıktan 2 yıl sonra yapılabilir. Glütensiz diyetle başladıktan sonraki 2 yıl içinde çocukların %95'inde mukozal iyileşme gözlenmiştir (27). Günümüzde, asemptomatik çocuklarda takip biyopsisi önerilmemektedir.

Glüten Tespit Cihazı

Son yıllarda, gıda ve biyoörneklerde gluteni tespit eden çok sayıda ticari cihaz piyasaya sürülmüştür. Bunlar gluten proteinlerini ölçer, ancak tıbbi bir durumu doğrudan teşhis veya tedavi etmedikleri için ABD Gıda ve İlaç İdaresi gözetimine tabi değildirler. Performans özelliklerine ilişkin kanıtlar hakemli literatürde yayınlanmıştır ve bu cihazlar doğrudan halka pazarlanmaktadır.

Glüten için hastaya yönelik test konsepti geçmişi 1991'e (28) kadar uzanır. Gün geçtikçe daha hassas ve kolay kullanılabilir cihazlar geliştirilmektedir. Buna rağmen yanlış negatiflik ve pozitifliğin tamamen önüne geçilememiştir. Bu nedenle, bu teknoloji bazı hastalar için faydalı olsa da, hasta başı gluten tespitinin optimal ayarı ve nihai değeri belirsizliğini korumaktadır.

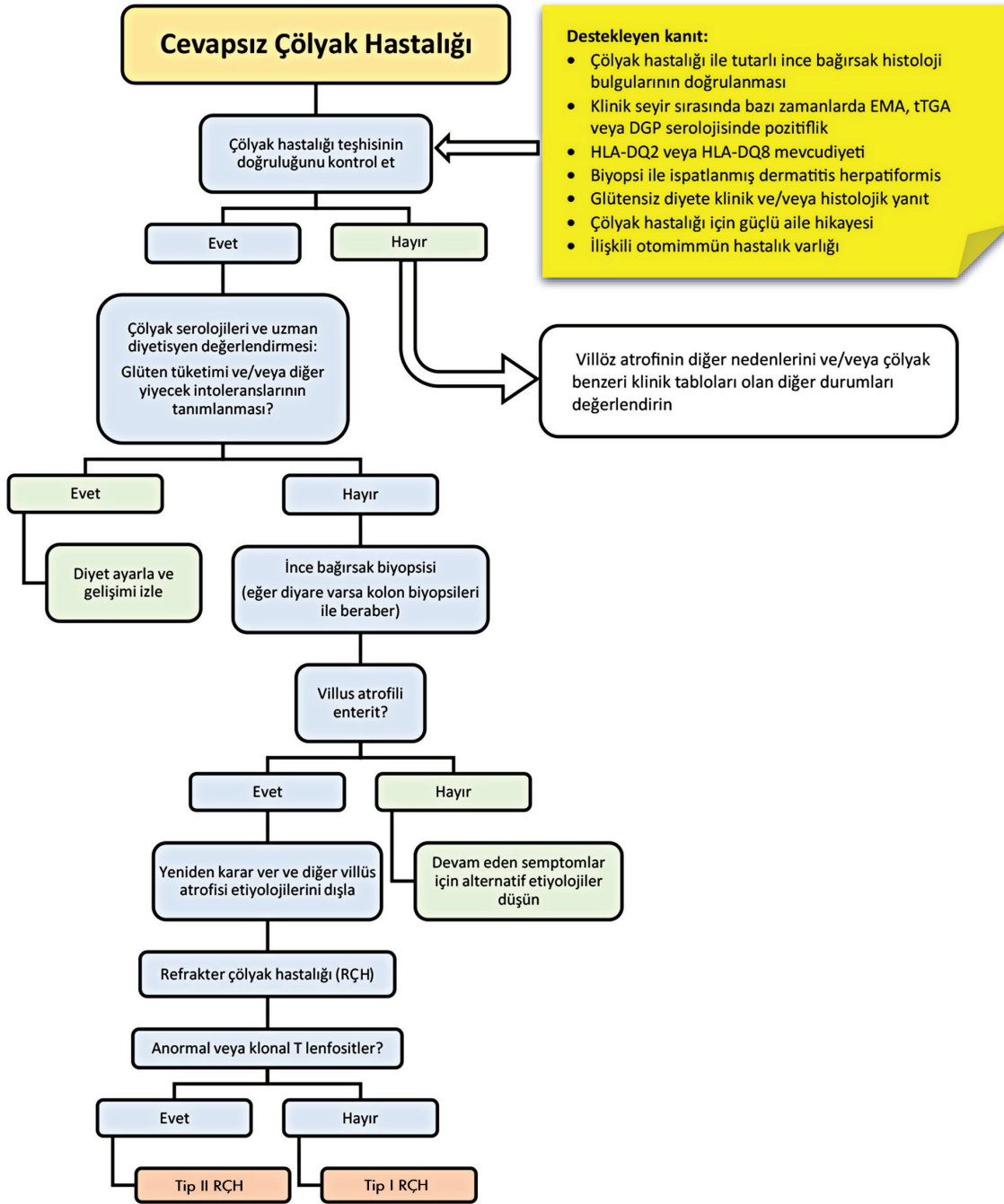
Glüten, tüm bireyler tarafından tam olarak peptit parçalarına sindirilmediğinden, bu parçalar dışkıda ve idrarda saptanabilir ve potansiyel teşhis için kullanımına izin verir. Glüten fragmanları, yutulduktan sonra 4 güne kadar (29) dışkıda ve



Şekil 2. Çölyak hastalığı takip algoritması (2)

2 güne kadar (30) idrarda tespit edilmiştir. Glütensiz diyet uymaya çalışan ÇH'li bireylerin yaklaşık %30'unda dışkıda glüten saptanmıştır ve bunların varlığı, glüten maruziyetini belirlemede diyet anketinden veya TTG antikolarından daha duyarlı olabilir (31). Üriner glüten parçalarının varlığı, takip biyopsisinde kalıcı villöz atrofinin yüksek serolojiden daha güçlü bir göstergesidir (2).

Bu testlerin glütensiz diyetle bağılılığı, yaşam kalitesini veya diğer klinik sonuçları iyileştireceği yeterince çalışılmamıştır, klinik önemi kesin değildir. İdrar testi, ÇH'li hastaların önemli bir kısmı için toksisite sınırının altında olabilecek 25 mg kadar az miktarda glüten saptayabilir (31). Bu cihazlar ÇH'nin ilk teşhisinin gözden geçirilmesi ve doğrulanması, yanlışlıkla glüten maruziyetinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir (2) (Şekil 3).



Şekil 3. Cevapsız ve refrakter çölyak hastalığı.

EMA: Endomisyum antikor; tTGA: Doku transglutaminaz immünglobulin A; DGP: Deamine gliadin peptit antikorları; HLA: İnsan lökosit antijen; RÇH: Refrakter çölyak hastalığı

Refrakter Çölyak Hastalığı

Refrakter çölyak hastalığı (RÇH), en az 12 ay boyunca glutensiz diyetle sıkı sıkıya bağlı kalındığına dair kanıtlara rağmen, intestinal villus atrofi ile devam eden malabsorpsiyon semptomlarını ve/veya bulgularını ifade eder (2). Çölyak hastalarının <1%'ini oluşturur (32). Refrakter çölyak hastalığında immün boyalar (CD3 ve CD8), T hücre reseptörü polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) aracılığıyla T hücre klonalitesi ve/veya duodenal biyopsi numunelerinin akış sitometrik analizi için değerlendirilmesi yapılır ve tip 1 ve 2 ayrımı yapılır.

Poliklonal T-hücre popülasyonu ile karakterize edilen RÇH tip 1, yanlışlıkla gluten maruziyeti dahil olmak üzere heterojen bir etiyoloji grubuna sahiptir; bu nedenle, tanımlanmış bir süre boyunca neredeyse tüm işlenmiş gıdaları ortadan kaldırarak, daha fazla diyet kısıtlamasıyla yönetilebilir (4). Tedavi için açık kapsül budesonid, prednizon, immünomodülatörler, mesalamin ve biyolojik ilaçlar kullanılır ancak plasebo kontrollü veriler eksiktir (33).

Klonal T hücre popülasyonu ile karakterize olan RÇH tip 2, daha kötü bir prognoza sahiptir ve genellikle enteropati ile ilişkili T hücreli lenfomanın öncüsüdür (86). Açık kapsül budesonid, kladribin ve otolog kök hücre nakli potansiyel tedavi seçenekleridir. Parenteral beslenme desteğine sıklıkla ihtiyaç duyulur (33).

Probiyotik

Çölyak hastalığının tedavisinde probiyotik kullanımı ve etkinliği konusunda yeterli kanıt yoktur. Probiyotik kullanımının gerekçesi, ÇH'li bireylerin duodenal mikrobiyomunda hastalık gelişiminden hem önce hem de sonra disbiyoz olduğunu gösteren çalışmalardır. Ailesinde ÇH öyküsü olan ve HLA DQ2 haplotipini taşıyan bebekler, düşük genetik risk altındaki bebeklere kıyasla daha yüksek oranlarda belirli bağırsak mikrobiyal filumlarına (Firmicutes ve Proteobacteria) sahiptir (34). Çölyak hastalığı teşhisi konulduktan ve glutensiz diyetle tedavi edildikten sonra, bu diyetle beslenen çocukların dışkılarında daha düşük sayıda Lactobacillus türü bulunur (35). İyileşmiş villuslara rağmen devam eden gastrointestinal semptomları olan hastalar, semptomları düzelen hastalara kıyasla duodenumda belirgin bir mikrobiyal imzaya sahip olabilir (36). Probiyotiklerin uygulanması bu disbiyozisi düzeltebilir.

Henüz diyetle başlamamış ÇH şüphelilerine probiyotik verilerek yapılan çalışmada probiyotik alan grupta gastrointestinal semptomlarda daha fazla iyileşme ve TTG ve DGP'ye karşı daha düşük IgA antikor seviyeleri olduğu tespit edilmiş (37). Çölyak hastalıklı birçok birey, iritabl bağırsak sendromuna (İBS) atfedilen semptomlara sahip olduğundan, probiyotiklerin bu semptomların tedavisinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Çölyak hastalığı ve İBS semptomları olan 109 yetişkin üzerinde yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 6 hafta boyunca Lactobacilli ve Bifidobacteria'dan oluşan bir kombinasyon probiyotik, plasebodan daha üstün bulunmuştur (38). Bu umut verici pilot çalışmalara rağmen, ÇH tedavisinde probiyotiklerin rolü hakkında çok sayıda belirsizlik vardır. Sonuçlar kısa vadede elde edilmiştir ve kalıcılıkları kesin değildir. Daha uzun vadeli probiyotik uygulamasının etkileri bilinmemektedir. Ayrıca piyasadaki bazı probiyotiklerin, glutensiz olarak etiketlenmiş olmalarına rağmen saptanabilir gluten içerdiğine dair endişeler vardır (39).

Yulaf

Yulaf tüketiminin ÇH'li bireylerde kullanımı hala tartışmalıdır. Yulaf güvenli gibi görünse de bazı hasta alt gruplarında immünojenik olabilir. Yulaf toleransındaki heterojenlik, tüketilen yulafın menşei/hasat ve miktarındaki farklılıklarla ilgili olabilir. Glütensiz diyetle saf/kontamine olmayan yulaf eklenmesi, lezzet, beslenme (çözünür lif, çoklu doymamış yağ, B vitaminleri, demir, tiamin) ve bağırsak fonksiyonları açısından fayda sağlar (40). Yulafın (avenae) buğday, çavdar ve arpadan (triticeae) farklı filogenetik soyu göz önüne alındığında, ÇH'li kişilerde immünojenik olmadığına inanılmaktadır. Bazı araştırmalar, yetişkin ve çocuklarda fazla miktarda yulafa karşı iyi bir tolerans olduğunu gösterse de (41-43), diğer çalışmalar semptomlarda, intraepitelyal lenfositozda, villöz atrofide ve avenin-spesifik T-hücreli inflamatuvar yanıtında bir artış olduğunu göstermektedir (44-46). Diyetle yulaf intoleransı gösteren çalışmaların gastrointestinal semptomlara neden olan lif artışından mı, kontamine yulaftan mı yoksa yulaftaki avenine karşı immünojenik bir reaksiyondan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Bu, ÇH'li bireylerde yulaf kullanımına ilişkin çelişkili önerilere yol açmıştır. Yirmi sekiz çalışmayı içeren meta analizde 12 ay boyunca yulaf tüketiminin, ÇH'li hem yetişkinlerde hem de çocuklarda semptomlar, histolojik skorlar veya serolojik test sonuçları üzerinde hiçbir etki göstermediği bulunmuştur (47). Bir başka çalışmada 869

deneğin %82'si yulaf yemiş ve ortalama 10 yıl süresince takip edilmiş. Yulaf yiyenler, yemeyenlerle karşılaştırıldığında, diyete bağlılık, semptomlar, pozitif EMA, 1 yıl sonra histolojik iyileşme, malignite, kemik hastalığı veya kırıklar açısından fark göstermezken, yulaf tüketenlerin sağlık puanları daha iyi bulunmuş (48).

Aşılama

Çölyak hastalığı olan erişkinlerde pnömokok enfeksiyonu (sepsis, pnömoni) riski önemli ölçüde artmıştır (49). Artan pnömokok enfeksiyon riskinin, ÇH'li hastaların yaklaşık üçte birinde bulunan hiposplenizm (sıklıkla subklinik) nedeniyle olduğuna inanılmaktadır (50). Yakın tarihli bir sistematik gözden geçirme ve meta-analizde, ÇH'li hastalar ve genel popülasyon karşılaştırıldığında genel olarak 2 kat artan pnömokok enfeksiyonu riski ile ilişkilendirilmiştir (51).

Pnömokok aşısı, pnömokok enfeksiyonu yükünü azaltmak için hem güvenli hem de etkilidir. Spesifik aşılama rejimi, sağlık kontrol komitesi tavsiyelerine göre hastanın yaşına, aşılama kaydına ve komorbiditeye göre yapılır. Hiposplenizmi olan ÇH'li erişkin bir hastada daha önce herhangi bir pnömokok aşısı yapılmamış veya aşılama geçmişi bilinmiyorsa 1 doz PCV15 veya PCV20 önerilir; PCV15 kullanılıyorsa, bunu en az 1 yıl sonra PPSV23 dozu takip etmelidir. PCV20 kullanılıyorsa PPSV23 dozu endike değildir. Hiposplenizm yoksa ÇH'li yetişkin hastalar için, önce 1 doz tek başına PCV20 veya 1 doz PCV15 verilmesi ve ardından en az 1 yıl sonra 1 doz PPSV23 önerilir.

TARAMA

Çölyak hastalığının prevalansı artıyor ve daha fazla hastaya tanı konulabiliyor olsa da hâlâ büyük bir saptanmamış hasta grubu bulunmaktadır. Klasik prezentasyona (ishal ve kilo kaybı) sahip semptomatik bireyleri test etmek, ÇH'li çoğu kişiyi tespit etmek için yetersizdir. Çölyak hastalığı vakalarının saptanmasını artırmaya yönelik stratejiler tartışmalıdır. Yeni vaka tespiti yüksek risk altındaki belirli grupların (örneğin birinci derece aile üyeleri) test edilmesini ve genel popülasyondaki asemptomatik bireylerin taranmasını içerir. Asemptomatik bireylerin toplu taranması desteklenmez. Çölyak hastalığı için yüksek riskli ve ÇH tanımlı bireylerin aileleri taranmalıdır.

Kilo kaybı, steatore, karın ağrısı ve şişkinlik, kronik diyare gibi malabsorpsiyonu düşündüren semptom, bulgu veya laboratu-

var kanıtları olan hastalarda ÇH testi yapılması düşünülmelidir. Toplu taramanın aksine, yüksek prevalans gruplarında tarama önerilmektedir (2). Çölyak hastalığı için hangi semptomların, laboratuvar anormalliklerinin ve/veya ilişkili hastalıkların değerlendirilmesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. İrri tabl bağırsak sendromu, hafif bir karaciğer enzim yüksekliği, demir eksikliği anemisi de ÇH için uyarıcı olmalıdır (2). Ayrıca Çölyak hastalığı ile birliktelik gösteren hastalık varlığı da ÇH için uyarıcı olmalı ve ÇH için test yapılmalıdır (Tablo 1).

Kimin test edileceğine karar vermenin karmaşıklığı, dispepsi örneği kullanılarak değerlendirilebilir. Dispepsili hastalarda biyopsi ile kanıtlanmış ÇH prevalansı %1 olup, bu genel popülasyona benzerdir (52). Çölyak hastalığının bir semptomu olarak dispepsi, glutensiz diyete kolayca yanıt verecektir (53). Bu nedenle, ilk incelemeden sonra açıklanamayan dispepsisi olan hastalarda ÇH değerlendirmesi düşünülebilir. Ayrıca üst GİS endoskopi yapılacak dispepsili hastalarda duodenal biyopsi alınması düşünülmelidir.

Birinci derece aile üyesi olanlar ÇH için test edilmelidir (2). Kesin risk, monozigot ikizlerde, ardından HLA uyumlu kardeşlerde, ve son olarak ÇH'li hastaların ebeveynleri ve çocuklarında en yüksektir. Halihazırda ÇH ile tanımlanmış 1'den fazla bireyi olan ailelerin üyeleri daha yüksek ÇH riski altındadır ve tarama önerileri, ikinci derece akrabalar da dahil olmak üzere diğer tüm aile üyelerini kapsamalıdır (2). Aile üyelerinde ÇH prevalansı tahminleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde hem birinci derece akrabalarda hem de ikinci derece akrabalarda %5 gibi düşük bir oran gösterirken, toplum temelli başka araştırmalar kardeşlerde %20'ye ve diğer birinci derece akrabalarda %10'a varan önemli ölçüde daha yüksek bir oran göstermektedir (54). Taramada asemptomatik hastalar, glutensiz diyete başladıktan sonra ileriki yıllarda semptomsuz kalır. Taramayla tanımlanan ÇH'li hastaların çoğunda diyete bağlılık ve glutensiz diyetle yaşam kalitesinde iyileşmeler bildirilmiştir (55). Bununla birlikte, hastaların küçük bir kısmı, tanı konulduktan sonra sağlıklı ilgili kaygının arttığı bildirilmektedir (56).

Serum karaciğer enzimleri yüksek olan hastalarda sebep ÇH olabilir. Hipertransaminazemi, genellikle glutene bağımlı subklinik bir bulgudur. Karaciğer enzimlerinde açıklanamayan yükseklik olan hastalar ÇH için değerlendirilmelidir. Glüten bağımlı hipertransaminazeminin glutensiz diyet alan çoğu hastada normale döneceğini gösteren çalışmalar vardır. Nadiren ÇH, ciddi karaciğer hastalığı ile ilişkilendirilebilir (57).

Tip I diabetes mellituslu hastalar, ÇH için test edilmelidir. Bu hastalarda ÇH sıklığının %3 ile %10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (58). Bazı kanıtlar, halihazırda tip I diyabetin yönetimi ile mücadele eden hastalarda ek bir hastalık yükü olduğunu düşündürmektedir. Çölyak hastalığının tanımlanması ve tedavisinin tip I diyabetin yönetimi üzerindeki etkisi karışıktır. Bazı veriler, emilimde bir artış olduğunu ve bunun da insülin dozunun artmasına yol açtığını göstermektedir. Diğer veriler, özellikle postprandial olarak, hipoglisemik olayların azalmasıyla kontrol edilen diyabetin geliştiğini göstermektedir.

PROGNOZ

Çölyak hastalığı, erken teşhis edilirse ve hasta ömür boyu glutensiz diyetle bağlı kalırsa mükemmel bir prognoza sahiptir. Tersine, tanı konulmaz ve uygun şekilde tedavi edilmezse, yetersiz beslenme, halsizlik, araya giren enfeksiyon veya malignite gibi komplikasyonlardan hasta ölebilir. Çölyak hastalığında 3 kata kadar artan mortalite bildirilmiştir. Çölyak hastalığı olan bebeklerde ve çocuklarda büyüme ve gelişme glutenin çekilmesinden sonra normal şekilde devam eder. Erişkinde de emilim fonksiyonları geri döner. Özellikle sekonder hiperparatiroidizm durumunda, şiddetli osteopenik kemik hastalığına sekonder periferik nöropati, ataksi veya patolojik kırıklar tamamen geri döndürülemeyebilir.

KAYNAKLAR

- Dalgıç B, Sarı S, Baştürk A, et al. Prevalance of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1512-7.
- Chaudrey KH. ACG Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2023;118:23.
- McNeish AS, Harms HK, REY J, et al. The diagnosis of coeliac disease: A commentary on the current practices of members of the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Arch Dis Child* 1979;54:783-6.
- Lebwohl B, Rubio-Tapia A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology* 2021;160:63-75.
- King JA, Jeong J, Underwood FE, et al. Incidence of celiac disease is increasing over time: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:507-25.
- Murray JA, Dyke CV, Plevak MF, et al. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:19-27.
- Choung RS, Unalp-Arida A, Ruhl CE, et al. Less hidden celiac disease but increased gluten avoidance without a diagnosis in the United States: United States Findings from the national health and nutrition examination surveys from 2009 to 2014. *Mayo Clin Proc* 2016;92:30-8.
- Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology* 2019;156:254-72.e11.
- Kagnoff MF. Overview and pathogenesis of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):10-8
- Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003;362:30-7.
- Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: A study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004;63:562-7.
- Shiner M. Small intestinal biopsy: Diagnostic and research value. *Proc R Soc Med* 1959;52:10-4.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:141-56.
- Li M, Yu L, Tiberti C, et al. A report on the international transglutaminase autoantibody workshop for celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:154-63.

SONUÇ

Sonuç olarak ÇH tüm dünyada sık görülen malabsorpsiyon sendromudur. Glütene karşı gelişen hassasiyet sonucu ince bağırsaklarda oluşan spesifik değişikliklerle karakterize otoimmün bir hastalıktır. Tanı konulduğunda hastalığın neden olduğu komplikasyonlar, glutensiz diyet ile büyük oranda geriler ve hastayı sağlıklı bir yaşam bekler. Bu nedenle ishal, karın ağrısı, büyüme gelişme geriliği gibi tipik bulgusu olanların yanı sıra yalnızca transaminaz yüksekliği, irritabl bağırsak sendromu benzeri semptomlar veya infertilite gibi atipik bulgularla gelen hastalarda da ÇH'den şüphelenilmelidir. Halen tanıda hem seroloji hem de intestinal biyopsi gerekmektedir. Bağırsağı yamalı tutabilen bu hastalıkta tanı doğruluğunu artırmak için bulbustan 2 ve duodenum 2. kısımdan 4 biyopsi alınmalıdır. Seroloji için doku transglutaminaz Ig A ve total IgA bakılması yeterli olacaktır. Tedavide diyetten gluten çıkarılır. Her yeni tanı konulan çölyak hastası nutrisyonel eksikler yönünden ve ÇH'ye eşlik edebilecek diğer hastalıklar yönünden araştırılmalıdır. Hasta mutlaka ÇH konusunda uzman diyetisyen ile tanıştırılmalıdır. Glütensiz diyetle başladıktan sonra tedaviye uyum, klinik yanıt ve diğer metabolik durumların değerlendirilmesi için takibe alınmalıdır. Prognoz, diyetle uyum ile nadir görülen RÇH dışında mükemmeldir.

15. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2520-4.
16. Hopper AD, Cross SS, Sanders DS. Patchy villous atrophy in adult patients with suspected gluten-sensitive enteropathy: Is a multiple duodenal biopsy strategy appropriate? *Endoscopy* 2007;40:219-24.
17. Lebwohl B, Kapel RC, Neugut AI, et al. Adherence to biopsy guidelines increases celiac disease diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:103-9.
18. Lebwohl B, Tennyson CA, Holub JL, et al. Sex and racial disparities in duodenal biopsy to evaluate for celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2012;76:779-85.
19. Evans KE, Aziz I, Cross SS, et al. A prospective study of duodenal bulb biopsy in newly diagnosed and established adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1837-742.
20. Schmidt E, Smyrk TC, Boswell CL, et al. Increasing duodenal intraepithelial lymphocytosis found at upper endoscopy: Time trends and associations. *Gastrointest Endosc* 2014;80:105-11.
21. Schmidt E, Smyrk TC, Faubion WA, et al. Duodenal intraepithelial lymphocytosis with normal villous architecture in pediatric patients: Mayo clinic experience, 2000-2009. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:51-5.
22. Penny HA, Raju SA, Lau MS, et al. Accuracy of a no-biopsy approach for the diagnosis of coeliac disease a cross different adult cohorts. *Gut* 2021;70:876-83.
23. See JA, Kaukinen K, Makharia GK, et al. Practical insights into gluten-free diets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:580-91.
24. Rubio-Tapia A, Rahim MW, See JA, et al. Mucosal recovery and mortality in adults with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1412-20.
25. Lebwohl B, Granath F, Ekblom A, et al. Mucosal healing and risk for lymphoproliferative malignancy in celiac disease: A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2013;159:169-75.
26. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009;302:1171-8.
27. Wahab PJ, Meijer JWR, Mulder CJJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: Slow and incomplete recovery. *Am J Clin Pathol* 2002;118:459-63.
28. Skerritt JH, Hill AS. Self-management of dietary compliance in celiac disease by means of ELISA "home test" to detect gluten. *Lancet* 1991;337:379-82.
29. Comino I, Real A, Vivas S, et al. Monitoring of gluten-free diet compliance in celiac patients by assessment of gliadin 33-mer equivalent epitopes in feces. *Am J Clin Nutr* 2012;95:670-7.
30. Moreno MDL, Cebolla A, Muñoz-Suano A, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with celiac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut* 2017;66:250-7.
31. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, et al. Fecal gluten peptides reveal limitations of serological tests and food questionnaires for monitoring gluten-free diet in celiac disease patients. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1456-65.
32. Ilus T, Kaukinen K, Virta IJ, et al. Refractory coeliac disease in a country with a high prevalence of clinically-diagnosed coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:418-25.
33. Malamut G, Cellier C. Refractory celiac disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48:137-44.
34. Olivares M, Neef A, Castillejo G, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut* 2015;64:406-17.
35. Lorenzo Pisarello MJ, Vintiñi EO, González SN, et al. Decrease in lactobacilli in the intestinal microbiota of celiac children with a gluten-free diet, and selection of potentially probiotic strains. *Can J Microbiol* 2015;61:32-7.
36. Cenit MC, Olivares M, Codoñer-Franch P, et al. Intestinal microbiota and celiac disease: Cause, consequence or co-evolution? *Nutrients* 2015;7:6900-23.
37. Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, et al. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of bifidobacterium infantis naten life start strain super strain in active celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:139-47.
38. Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, et al. Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Gastroenterol* 2019;53:E117-E125.
39. Nazareth S, Lebwohl B, Voyksner JS, et al. 108 widespread contamination of probiotics with gluten, detected by liquid chromatography-mass spectrometry. *Gastroenterology* 2015;148:S-28.
40. Ballabio C, Uberti F, Manfredelli S, et al. Molecular characterisation of 36 oat varieties and in vitro assessment of their suitability for coeliacs' diet. *J Cereal Sci* 2011;54:110-5.
41. Janatuinen EK, Pikkarainen PH, Kemppainen TA, et al. A comparison of diets with and without oats in adults with celiac disease. *N Engl J Med* 1995;333:1033-7.
42. Janatuinen EK, Kemppainen TA, Julkunen RJK, et al. No harm from five year ingestion of oats in coeliac disease. *Gut* 2002;50:332-5.
43. Högberg L, Laurin P, Falth-Magnusson K, et al. Oats to children with newly diagnosed coeliac disease: A randomised double blind study. *Gut* 2004;53:649-54.
44. Perälä M, Kaukinen K, Mustalahti K, et al. Effect of an oats-containing gluten-free diet on symptoms and quality of life in coeliac disease. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:27-31.
45. Lundin KEA, Nilsen EM, Scott HG, et al. Oats induced villous atrophy in coeliac disease. *Gut* 2003;52:1649-52.
46. Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, et al. The molecular basis for oat intolerance in patients with celiac disease. *PLoS Med* 2004;1:e1.
47. Pinto-Sánchez MI, Causada-Calo N, Bercik P, et al. Safety of adding oats to a gluten-free diet for patients with celiac disease: Systematic review and meta-analysis of clinical and observational studies. *Gastroenterology* 2017;153:395-409.e3.
48. Aaltonen K, Laurikka P, Huhtala H, et al. The long-term consumption of oats in celiac disease patients is safe: A large cross-sectional study. *Nutrients* 2017;9:611.
49. Grainge MJ, West J, Card TR, et al. Causes of death in people with celiac disease spanning the pre- and post-serology era: A population-based cohort study from derby, UK. *Am J Gastroenterol* 2011;106:933-9.
50. Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P, et al. Splenic hypofunction and the spectrum of autoimmune and malignant complications in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:179-86.
51. Simons M, Scott-Sheldon LAJ, Rieseher-Neyman Y, et al. Celiac disease and increased risk of pneumococcal infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2018;131:83-9.
52. Ford AC, Ching E, Moayyedi P. Meta-analysis: Yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:28-36.

53. Norström F, Sandström O, Lindholm L, et al. A gluten-free diet effectively reduces symptoms and health care consumption in a Swedish celiac disease population. *BMC Gastroenterol* 2012;12:125.
54. Rubio-Tapia A, Van Dyke CT, Lahr BD, et al. Predictors of family risk for celiac disease: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:983-7.
55. Paavola A, Kurppa K, Ukkola A, et al. Gastrointestinal symptoms and quality of life in screen-detected celiac disease. *Dig Liver Dis* 2012;44:814-8.
56. Vilppula A, Kaukinen K, Luostarinen L, et al. Clinical benefit of gluten-free diet in screen-detected older celiac disease patients. *BMC Gastroenterol* 2011;11:136.
57. Kaukinen K, Halme L, Collin P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: Gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:881-8.
58. Holmes GKT. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002;87:495-8.