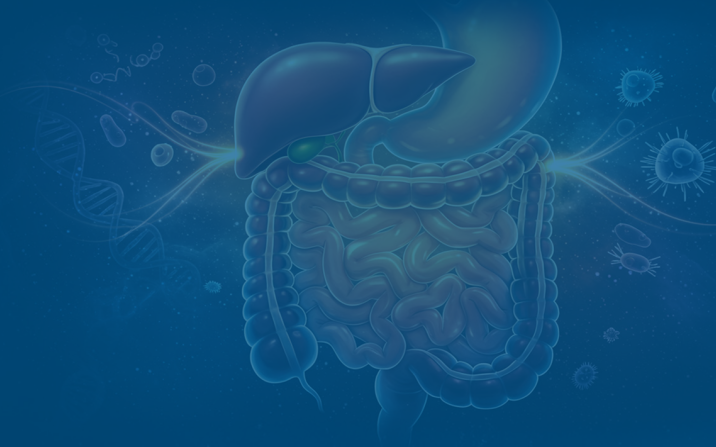




Muhammed KAYA¹ - Hüseyin KÖSEOĞLU²

DOI: 10.37609/akya.3785.c253

GİRİŞ

Tahıllar; yüzyıllardır birçok toplum için ana gıda kaynaklarından biri olarak kullanılmıştır. Bireylerin beslenme alışkanlıklarının, kültürel yapısının, ekonomik kalkınma düzeylerinin farklılık göstermesine rağmen tahılların önemi günümüzde de sürmektedir ve hala hayati bir gıda kaynağı olarak kabul edilmektedir. Ancak tahıllar ne kadar değerli olursa olsun, bazı insanlarda sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Çölyak hastalığı ya da diğer adıyla gluten duyarlı enteropati, tahıllara bağlı gelişen sağlık sorunlarından biridir. Bu hastalık, genetik açıdan yatkın olan bireylerde buğday, arpa, çavdar içeriğinde bulunan gluten proteininin gliadin alt birimine karşı gelişen bir bağışıklık cevabı sonucu ortaya çıkar (1). Bu reaksiyon, ince bağırsakta hasara ve bunun sonucunda emilim bozukluğuna neden olur. Çoğunlukla çocukluk döneminde teşhis edilmesine rağmen, yetişkinlerde de yaygın olarak tanı konmakta ve kronik emilim bozukluğu nedenlerinden biri olarak görülmektedir. Semptomlar arasında ishal, karın ağrısı ve şişkinlik yer alırken, anemi, vitamin eksiklikleri, büyüme ve gelişme geriliği, adet düzensizlikleri gibi durumlar gözlenmekte olup, tanısında serolojik testler, histopatolojik incelemeler ve gerektiğinde

genetik testler kullanılmaktadır (2, 3). Tedavisi ise, gluten içeren gıdaların diyetten tamamen çıkarılmasıdır.

Çölyak hastalığının tarihi, antik çağlardan günümüze kadar uzanan zengin bir geçmişe sahiptir. İlk olarak Kapadokyalı Aretaeus tarafından 2. yüzyılda tanımlanan bu hastalık, tarih boyunca farklı isimlerle ve farklı gözlemlerle anılmıştır (4). Aretaeus, hastalığı kronik ishal ve sindirilemeyen gıdaların vücuttan atılmasıyla ilişkilendirerek betimlemiştir. Onun gözlemlerine göre, hastalık çocuklar, yaşlılar ve kadınlarda daha yaygın olarak görülüyordu, kış mevsiminde ise belirtiler sıklıkla artıyordu. Tedavi yöntemleri olarak dinlenme, açlık ve soğuktan korunma önerilmişti (5).

Modern anlamda çölyak hastalığı tanısı ise 1888 yılında İngiliz doktor Samuel Gee tarafından yapılmıştır (6). Gee, hastalığı özellikle 1-5 yaş arası çocuklarda sık görülen bir kronik sindirim bozukluğu olarak tanımlamış ve semptomları detaylıca tarif etmiştir. Hastaların dışkılarının yenilen yiyeceklerden daha fazla miktarda, dağınık, az sulu, soluk renkli, çok kötü kokulu, safrsız ve köpüklü olduğunu gözlemlemiştir (6). 1950'lerden itibaren yapılan araştırmalar, çölyak hastalığının gluten ile bağlantısını netleştirmiştir (7). Buğdaydaki glu-

¹ Uzm. Dr., Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Gastroenteroloji BD., muhammedkaya18@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7514-1962

² Doç. Dr., Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Gastroenteroloji BD., huseyinko@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-2197-7473

davi protokolü ile ilgili öneride bulunmak mevcut bulgularla halen mümkün değildir. Bu hastalarda ince bağırsak T hücreli lenfoma riski oldukça yüksektir ve lenfoma riskini artırabileceği düşüncesi ile immunsupresifler önerilmemektedir (79). Tedavi olarak kladrabin, fludarabin gibi kemoterapötik ajanlar kullanılabilir. Dirençli vakalarda otolog kök hücre nakli, hastalığın ilerlemesini durdurmada etkili olabilir (80,83). Kladrabin ile klinik yanıt oranı %81, otolog kök hücre nakli ile 4 yıllık sağkalım %66 olarak bildirilmektedir (80,83). Tedavi süresi net olmamakla beraber tip 1'e göre daha uzun süreli agresif tedaviler planlanmalıdır (80). Birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen tip 1 ve tip 2 RÇH olan hastaların bu konuda uzmanlaşmış merkezlere yönlendirilmesinde ve devam eden yeni ilaç çalışmalarına dahil edilmesinde fayda vardır.

Enteropati ilişkili T Hücreli Lenfoma riski RÇH özellikle de Tip 2 RÇH'da artmaktadır. Şüpheli vakalarda MR enterografi, kapsül enteroskopi ve PET-CT tanıda kullanılabilecek görüntüleme yöntemleridir. Tedavide kemoterapötik yaklaşımlar ve ileri vakalarda otolog kök hücre nakli uygulanabilir (80).

NON-ÇÖLYAK GLUTEN HASSASİYETİ

Non-çölyak gluten hassasiyeti (NÇGH), çölyak hastalığı veya buğday alerjisi olmaksızın gluten tüketimi sonrasında çeşitli semptomlar yaşayan kişilerde görülen bir durumdur (84). Karın ağrısı, şişkinlik, ishal veya kabızlık gibi sindirim sistemi belirtilerinin yanı sıra yorgunluk, baş ağrısı ve deri sorunları da görülebilir. NÇGH'nin kesin bir tanı testi olmamakla birlikte, çölyak hastalığı ve buğday alerjisinin dışlanması, glutensiz diyetle semptomların düzelmesi ve gluten tüketiminin yeniden başlamasıyla semptomların tekrarlaması tanıyı destekler (84). Toplumun %0.5-13'ünü etkilediği tahmin edilen bu durumun mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da, bağırsak geçirgenliğinde artış ve düşük dereceli inflamasyon hastalık gelişiminde rol oynayabilir (85).

Tedavinin temelini glutensiz diyet oluşturur, ancak bazı hastalar için gluten miktarının azaltılması yeterli olabilir. NÇGH'nin uzun vadeli sağlık etkileri hakkında yeterli veri bulunmamakla birlikte, çölyak hastalığının aksine besin emilim bozukluğu veya otoimmün hastalık riski artışı görülmemektedir. Yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen bu durum hakkında araştırmalar devam etmekte olup, gelecekte daha spesifik tanı yöntemleri ve hedeflenmiş tedaviler geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European Gastroenterol J*. 2019;7(5):583-613.
2. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. *Coeliac disease*. *Lancet* (London, England). 2022 Jun 25;399(10344):2413-26.
3. 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 Jan;70(1):141-56.
4. Bureš J. History of celiac disease. *Vnitřní lékařství*. 2018;64(6):600-1.
5. Adams F. *Extant Works of Aretaeus the Cappadocian*. London 1856.
6. Dowd B, Walker-Smith J, Samuel Gee, Aretaeus, and the coeliac affection. *British medical journal*. 1974 Apr 6;2(5909):45-7.
7. Yan D, Holt PR, Willem Dicke. Brilliant clinical observer and translational investigator. Discoverer of the toxic cause of celiac disease. *Clinical and translational science*. 2009;2(6):446-8.
8. McIver C. Gluten-free diet in idiopathic steatorrhea: report of a case. *Lancet* (London, England). 1952 Dec 6;2(6745):1112-4.
9. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea; jejunal and lymph-node biopsies. *British medical journal*. 1954;2(4900):1318-21.
10. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-54.
11. Stokes PL, Asquith P, Holmes GK, MacKintosh P, Cooke WT. Inheritance and influence of histocompatibility (HLA) antigens in adult coeliac disease. *Gut*. 1973;14(8):627-30.
12. Sollid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *The Journal of experimental medicine*. 1989;169(1):345-50.
13. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease.

- Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. 2013;108(5):656-76.
14. Jansson-Knodell CL, King KS, Larson JJ, et al. Gender-Based Differences in a Population-Based Cohort with Celiac Disease: More Alike than Unalike. *Digestive diseases and sciences*. 2018;63(1):184-92.
 15. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(1):59-76.
 16. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of internal medicine*. 2003;163(3):286-92.
 17. Mäki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of Celiac disease among children in Finland. *The New England journal of medicine*. 2003;348(25):2517-24.
 18. Laass MW, Schmitz R, Uhlig HH, et al. The prevalence of celiac disease in children and adolescents in Germany: results from the KiGGS study. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;112(33-34):553.
 19. Taavela J, Kurppa K, Jääskeläinen T, et al. Trends in the prevalence rates and predictive factors of coeliac disease: A long-term nationwide follow-up study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2024;59(3):372-9.
 20. Lexner J, Clarkson S, Sjöberg K. Decreasing incidence of celiac disease in Southern Sweden. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2024;1-10.
 21. Zingone F, Bai JC, Cellier C, et al. Celiac disease-related conditions: who to test? *Gastroenterology*. 2024;167(1):64-78.
 22. Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. 2011;106(8):1512-7.
 23. Gursoy S, Guven K, Simsek T, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2005;39(6):508-11.
 24. Yönel O, Özgül S. Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroentoloji*. 2014;18(1):93-100.
 25. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardas F, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *Journal of clinical gastroenterology*. 2005;39(8):689-91.
 26. Özçiftçi Ertuğral N. Çölyak tanılı çocuklarda serum ngal ve zonulin düzeylerinin belirlenmesi ve bu belirteçlerin glutensiz diyetle uyum ile ilişkisinin incelenmesi. 2019.
 27. Cecilio LA, Bonatto MW. The prevalence of HLA DQ2 and DQ8 in patients with celiac disease, in family and in general population. *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2015;28(3):183-5.
 28. Schuppan D, Junkler Y. Coeliac Disease. Clinical Update on Inflammatory Disorders of the Gastrointestinal Tract. 26: Karger Publishers; 2010. p. 83-94.
 29. Lionetti E, Catassi C. The role of environmental factors in the development of celiac disease: what is new? *Diseases*. 2015;3(4):282-93.
 30. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New England journal of medicine*. 2002;347(12):911-20.
 31. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, et al. Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease. *BMC microbiology*. 2008;8:1-9.
 32. Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC microbiology*. 2011;11:1-21.
 33. Sánchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, et al. Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children. *Applied and environmental microbiology*. 2013;79(18):5472-9.
 34. Ivarsson A, Persson L, Nyström L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta paediatrica*. 2000;89(2):165-71.
 35. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *Jama*. 2005;293(19):2343-51.
 36. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, et al. Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(14):1304-15.
 37. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(14):1295-303.
 38. Auricchio S, Follo D, de Ritis G, et al. Does breast feeding protect against the development of clinical symptoms of celiac disease in children? *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1983;2(3):428-33.
 39. Størdal K, White RA, Eggesbø M. Early feeding and risk of celiac disease in a prospective birth cohort. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1202-e9.
 40. Vasudevan A, Lubel JS. New-onset of celiac disease during interferon-based therapy for hepatitis C. *Gastroenterology Report*. 2015;3(1):83-5.
 41. Ciclitira PJ, Ellis HJ, Lundin KE. Gluten-free diet—what is toxic? Best practice & research Clinical gastroenterology. 2005;19(3):359-71.
 42. Shewry PR, Halford NG, Lafiandra D. Genetics of wheat gluten proteins. *Advances in genetics*. 2003;49:111-84.
 43. Denery-Papini S, Nicolas Y, Popineau Y. Efficiency and limitations of immunochemical assays for the testing of gluten-free foods. *Journal of Cereal Science*. 1999;30(2):121-31.
 44. Comino I, Real A, de Lorenzo L, et al. Diversity in oat potential immunogenicity: basis for the selection of oat varieties with no toxicity in coeliac disease. *Gut*. 2011;60(7):915-22.
 45. Fiedler KL, McGrath SC, Callahan JH, et al. Characterization of grain-specific peptide markers for the detection of gluten by mass spectrometry. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2014;62(25):5835-44.
 46. Kaya M, Şipal S, Polat U, et al. Çölyak Hastalarında D Vitamini Eksikliği ve Osteoporoz Sıklığı. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 2019;8(3):80-8.
 47. Aydoğdu S, Tümgör G. Çölyak hastalığı. *Güncel Pediatri*. 2005;3(1):47-53.
 48. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002;50(5):624-8.

49. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102(1):330-54.
50. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2000;54(7):368-72.
51. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *Journal of clinical pathology*. 2005;58(6):573-4.
52. <https://www.shutterstock.com/tr/image-photo/celiac-disease-sprue-gluten-sensitive-enteropathy-765290092>
53. Stokes P, Asquith P, Holmes G, et al. Inheritance and influence of histocompatibility (HL-A) antigens in adult coeliac disease. *Gut*. 1973;14(8):627-30.
54. Kelly CP. Celiac Disease. In: Feldman M, Friedman, LS, Brandt, LJ, editor. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Review and Assessment*. 10th Edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 1849-73.
55. Gokce S, Arslantas E. Changing face and clinical features of celiac disease in children. *Pediatrics International*. 2015;57(1):107-12.
56. Liu E, Wolter-Warmerdam K, Marmolejo J, et al. Routine screening for celiac disease in children with Down syndrome improves case finding. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020;71(2):252-6.
57. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, et al. Low prevalence of anti gliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology* | ACG. 2001;96(5):1507-10.
58. Ferguson A, Arranz E, O'mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease--active, silent, latent, potential. *Gut*. 1993;34(2):150.
59. Rishi AR, Rubio-Tapia A, Murray JA. Refractory celiac disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2016;10(4):537-46.
60. Korponay-Szabó IR, Laurila K, Szondy Z, et al. Missing endomysial and reticulin binding of coeliac antibodies in transglutaminase 2 knockout tissues. *Gut*. 2003;52(2):199-204.
61. Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut*. 2004;53(5):641-8.
62. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut*. 2006;55(12):1746-53.
63. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease-Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology*. 2019 Mar;156(4):885-9. PubMed PMID: 30578783. Pubmed Central PMCID: PMC6409202. Epub 2018/12/24. eng.
64. Ziegler A-G, Schmid S, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *Jama*. 2003;290(13):1721-8.
65. Halttunen T, Mäki M. Serum immunoglobulin A from patients with celiac disease inhibits human T84 intestinal crypt epithelial cell differentiation. *Gastroenterology*. 1999;116(3):566-72.
66. Kurien M, Evans KE, Hopper AD, et al. Duodenal bulb biopsies for diagnosing adult celiac disease: is there an optimal biopsy site? *Gastrointest Endosc*. 2012 Jun;75(6):1190-6. PubMed PMID: 22624810. Epub 2012/05/26. eng.
67. Demirbaş F, Sanrı A, Çaltepe GD, et al. Çölyak hastalığının genetik allel dağılımının değerlendirilmesi ve Türkiye literatür taraması. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;7(1):22-6.
68. Hemida M, Vuori KA, Salin S, et al. Identification of modifiable pre-and postnatal dietary and environmental exposures associated with owner-reported canine atopic dermatitis in Finland using a web-based questionnaire. *PLoS One*. 2020;15(5):e0225675.
69. Goel G, King T, Daveson AJ, et al. Epitope-specific immunotherapy targeting CD4-positive T cells in coeliac disease: two randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(7):479-93.
70. 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(2):139-47..
71. Pinier M, Fuhrmann G, Galipeau HJ, et al. The copolymer P(HEMA-co-SS) binds gluten and reduces immune response in gluten-sensitized mice and human tissues. *Gastroenterology*. 2012;142(2):316-25.e1-12.
72. Murray JA, Syage JA, Wu TT, et al. Latiglutenase Protects the Mucosa and Attenuates Symptom Severity in Patients With Celiac Disease Exposed to a Gluten Challenge. *Gastroenterology*. 2022;163(6):1510-21.e6.
73. Hoilat GJ, Altowairqi AK, Ayas ME, et al. Larazotide acetate for treatment of celiac disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(1):101782.
74. Schuppan D, Mäki M, Lundin KEA, et al. A Randomized Trial of a Transglutaminase 2 Inhibitor for Celiac Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(1):35-45.
75. Kapoerchan VV, Wiesner M, Overhand M, et al. Design of azidoproline containing gluten peptides to suppress CD4+ T-cell responses associated with celiac disease. *Bioorg Med Chem*. 2008;16(4):2053-62.
76. Lähdeaho ML, Scheinin M, Vuotikka P, et al. Safety and efficacy of AMG 714 in adults with coeliac disease exposed to gluten challenge: a phase 2a, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(12):948-59.
77. Penny HA, Rej A, Baggus EMR, et al. Non- responsive and refractory coeliac disease: experience from the NHS England national centre. *Nutrients* 2022;14:1-12.
78. Shiha MG, Chetcuti Zammit S, Elli L, et al. Updates in the diagnosis and management of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2023;64-65:101843.
79. Green PHR, Paski S, Ko CW, et al. AGA Clinical Practice Update on Management of Refractory Celiac Disease: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022;163(5):1461-69.
80. Hujuel IA, Murray JA. Refractory Celiac Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(4):18.
81. Mukewar S, Sharma A, Rubio-Tapia A, et al. Open-capsule budesonide for refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):959-67
82. Rawal N, TwaddellW, Fasano A, et al. Remission of refractory

ctory celiac disease with infliximab in a pediatric patient. *ACG Case Rep J.* 2015;2(2):121-3.

83. Tack G, Wondergem M, Al-Toma A, et al. Auto-SCT in refractory celiac disease type II patients unresponsive to cladribine therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(6):840-6.
84. Shiha MG, Raju SA, Penny HA, et al. Non-coeliac gluten sensitivity: from Salerno to Rome. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* 2024;9(2):94-5.
85. Wall E, Semrad CE. Celiac Disease, Gluten Sensitivity, and Diet Management. *Current Gastroenterology Reports.* 2024;1-9.