

Çölyak Hastalığı

Celiac Disease

Metin KÜÇÜKAZMAN¹, Naim ATA², Kürşat DAL¹, Yaşar NAZLIGÜL³

¹Uzm. Dr.,
Keçiören Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Gastroenteroloji,
ANKARA

²Uzm. Dr.,
Keçiören Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi,
ANKARA

³Uzm. Dr.,
Keçiören Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi,
ANKARA

⁴Doç. Dr.,
Keçiören Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Dahiliye Kliniği,
ANKARA

İletişim Adresi:

Yaşar NAZLIGÜL
Keçiören Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Dahiliye Kliniği,
Keçiören / ANKARA
Tel: 0 312 356 90 00
E-mail: nazliguly@hotmail.com

Tanım:

Çölyak hastalığı (ÇH) tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı aşırı duyarlılık sonucu gelişen, incebarsak mukozasında ve submukozasında inflamasyon ile karakterize, sıklıkla malabsorbsiyon ile seyreden, glutenin diyetten uzaklaştırılması ile klinik bulguları düzelen primer bir incebarsak hastalığıdır. Çölyak hastalığı bazen gluten sensitif enteropati veya çölyak sprue olarak da adlandırılmaktadır (1, 2).

İlk olarak Antik Yunan'da Aretaeus tarafından yetişkinlerin bir malabsorbsiyon sendromu olarak tanımlanmış olup ilk tam tanımı 19. yüzyılın sonunda Samuel Gee tarafından yapılmıştır (3). Bununla birlikte hastalığın etyolojisi ve tedavisinde İkinci Dünya Savaşı'na kadar ciddi bir gelişme olmamıştır. İlk olarak Hollandalı pediatrist Dicke İkinci Dünya Savaşı sırasında hastalığın relapslarının azaldığını ancak savaştan sonra relapsların arttığını gözlemlemiş ve bunun savaş sırasında tahıl ürünlerinin tüketiminin azalmasına bağlı olduğunu belirtmiştir. Bu, hastalığın etyolojisi ve tedavisi ile ilgili ilk gelişmedir (3, 4). Daha sonra 1954 yılında Paulley hastalığın karakteristik intestinal lezyonlarını tanımlamıştır (1, 5).

Epidemiyoloji:

ÇH'nin görülme sıklığı coğrafi farklılıklar göstermektedir. Hastalığın en yaygın olduğu bölge Batı Avrupa'dır. Hastalık İskandinav ülkelerinde en yüksek prevalansa sahip iken güneye inildikçe hastalık prevalansı azalmaktadır (1). ÇH'nin ABD'deki prevalansı ise yaklaşık olarak %1'dir (6). Yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki hastalığın prevalansı ABD ve Avrupa popülasyonlarında benzerdir (7).

ÇH'nin insidansı Avrupa ve ABD dışında dünyanın diğer bölgelerinde özellikle pirinç tüketiminin yoğun olduğu Hindistan'da, bunun dışında Araplarda, Hispaniklerde ve

Tablo 1. Risk grupları ve Çölyak hastalığı ile ilişkili hastalıklar

• Birinci derece akrabalar
• Down ve Turner Sendromu
• Selektif IgA eksikliği
• Endokrin hastalıklar
Tip 1 Diyabetes Mellitus
Otoimmün tiroid hastalıkları
Alopecia areata
• Nörolojik hastalıklar
Serebellar ataksi
Epilepsi
Periferik nöropati
Multipl skleroz
• Karaciğer hastalıkları
Primer biliyer siroz
Otoimmün hepatit
Otoimmün kolanjit
İdiyopatik aminotransferaz yüksekliği
• Romatolojik hastalıklar
Romatoid artrit
Sjögren Sendromu
• Kalp hastalıkları
İdiyopatik dilate kardiyomyopati
Otoimmün myokardit
• Cilt hastalıkları
Dermatitis herpetiformis
Psoriasis
Vitiligo
• Diğer hastalıklar
Demir eksikliği anemisi
Osteoporoz
Artmış kırık riski
İnfertilite
Amenore
Dental enamel defektler
Depresyon ve anksiyete
Kronik asteni

Yahudilerde yapılan çalışmalarda da batı toplumlarına göre daha düşük bulunmuştur (2).

ÇH, Avrupa ve ABD'de en sık dört ile altıncı dekad arasında görülmektedir.

Yaklaşık olarak vakaların %20'si altmış yaşından sonra %6'sı ise çocukluk döneminde tanı almaktadırlar (6).

ÇH için toplumda yüksek riskli gruplar bulunmaktadır (Tablo 1) (8). Bunların başında birinci derece yakınlarında ÇH bulunanlar gelir ki bu grupta hastalığın prevalansı yaklaşık olarak %10'dur. İkinci derece akrabalarında ÇH bulunanlarda ise prevalans %2,6-%5,5 arasında olup genel popülasyona göre yüksektir. Açıklanamayan demir eksikliği anemisi olanlarda serolojik testlerle saptanan ÇH prevalansı %2-5 iken endoskopik araştırma yapılanlarda prevalans %3-9 arasında saptanmıştır. Osteoporoz hastalarında ise ÇH'ı prevalansı %1,5-3 arasında olup otoimmün hastalıklardan Tip 1 Diyabetes Mellituslu yetişkinlerde % 2-5, otoimmün tiroid hastalarında %1,5-6,7 saptanmıştır. Genetik hastalıklardan Down sendromlularında ÇH prevalansı % 3-12 arasında değişmektedir. Bunların dışında Karaciğer hastalığı bulunanlarda, infertilite sorunu olan bayanlarda, Addison hastalarında IgA nefropatisi olanlarda ve İdiyopatik epilepsisi olanlarda ÇH prevalansı topluma göre yüksektir. Bu nedenle bu hasta grupları sessiz bile olsalar ÇH'ı açısından araştırılmalıdır (9).

Etyopatogenez:

Gluten suda erimeyen bir protein olup özellikle buğday, arpa, yulaf ve çavdarda bulunur. Glutenin alkol ile reaksiyona girmesi sonucu gliadin adı verilen bir molekül ortaya çıkar. Gliadin'in incebarsak mukozasına zarar verme mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın genetik olarak duyarlı bireylerde çevresel faktörlerin ve immunolojik faktörlerin hastalığı başlattığı yönündedir (1,2).

Tablo 2. Çölyak Hastalığının Histolojik Skorunun Değerlendirilmesi

Marsh Skoru	Modifiye Marsh Skoru
Evre 0: Normal	Evre 0: İntraepitelyal lenfosit artışı < 40/100 ve en az
Evre 1: İnfiltratif (Villus ve kripler normal İntraepitelyal lenfosit artışı mevcut.)	4 villus izlenmeli (>4/100 EC IEL, normal villus)
Evre 2: Kript hiperplazisi (İntraepitelyal lenfosit artışı mevcut. Villuslar normal)	Evre 1: >40/100EC IEL, normal villus ve kripler
Evre 3: Subtotal-total villus atrofisi	Evre 2: >40/100EC IEL, kript hiperplazisi, normal villuslar
	Evre 3a: >40/100EC IEL, villuslarda hafif düzleşme, kript hiperplazisi
	Evre 3b: >40/100EC IEL, orta düzeyde villuslarda düzleşme, kript hiperplazisi
	Evre 3c: >40/100EC IEL, total villus düzleşmesi, kript hiperplazisi
	Evre 4: Hipoplazi

Bu çevresel faktör gliadin olup elektroforetik olarak, β , γ ve ω toplam dört fraksiyonu mevcuttur. Bu dört fraksiyonun tamamı çölyak hastaları için toksiktir. Gliadin'in bu fraksiyonlarından gliadin organ kültürlerinde intestinal mukozaya toksik olduğu intraepitelyal lenfositlerin toplanmasını sağlayarak epitelyal lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir (1).

ÇH'nda genetik predispozisyonu olan bireylerde hastalığın mukozal lezyonlarının oluşmasında humoral ve hüresel aşırı immün yanıtın rol oynadığı ortaya konmuştur (10). Yine gliadinin 56-75. amino asitlerinin çölyak hastalığında T hücre cevabı için epitop görevi yaptığı tespit edilmiştir. Oluşan gliadin spesifik CD4+ T lenfositler fibroblastlar intestinal mukozaya karşı inflamatuvar reaksiyona yol açarlar (1, 10). Bir diğer hipotez de gliadin proteini ile enterik patojenler arasında immünolojik benzerliklerin olması ve gluten antijenlerine karşı immünolojik cevabın oluşmasıdır (1, 2).

Aile çalışmaları göstermiştir ki genetik faktörler ÇH'nda önemli rol oynamaktadırlar. Birinci derece akrabalarda prevalans yak-

laşık olarak %10 civarında iken tek yumurta ikizlerinde %70'lerdedir (1, 9). ÇH ile ilgili HLA antijenleri HLA-DQ2 ve HLADQ8 haplotipleridir (10). Bunlardan özellikle HLA-DQ2 haplotipi hastaların büyük bölümünde mevcuttur. Ancak tüm HLADQ2 taşıyıcılarının %1'inden azında ÇH'lığı mevcuttur (10, 11).

Sonuç olarak ÇH genetik olarak duyarlı bireylerde gliadinin immünolojik mekanizmalarla incebarsak mukozasını etkilemesi ile ortaya çıkan kompleks otoimmün bir enteropatidir (10).

Patoloji:

ÇH'nda incebarsakların sadece mukozası etkilenir. Submukoza muskularis propria ve seroza hastalıktan etkilenmez. Hastalıkta incebarsak mukozal lezyonları hastalığın şiddeti ve yaygınlığına bağlı olarak değişkenlik gösterir (1).

Günümüzde ÇH'nda incebarsak patolojisini değerlendirmede modifiye Marsh kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2)(12). İyi bir histolojik değerlendirme için mutlaka Üst Gastrointestinal Endoskopi yapılrken duodenum 2. kütasından en az 4-6 biyopsi

örneği alınmalıdır (8).

Marsh kriterlerine göre evre 0'da normal mukozaya evre 1'de sadece %30'un üzerinde intraepitelyal lenfosit artışı mevcut iken evre 2'de buna ek olarak lamina propria'da inflamatuvar infiltrat ve kript hiperplazisi mevcuttur. Evre 3'de ise villus atrofisi gelişirken nadir de görüle evre 4'te total mukozaya hiperplazisi gelişir (8).



Şekil 1. Çölyak Hastalığında Iceberg modeli

Klinik Bulgular:

ÇH'nın klinik bulguları hastanın yaşına, hastalığın süresine, hastalığın yaygınlığına ve ekstraintestinal bulguların olup olmasına göre büyük değişkenlik gösterir. Hastaların büyük bir kısmı sessiz veya atipik bulgularla gelmesi nedeniyle tanı konulamadığından Iceberg Model Teorisi ileri sürülmüştür (Şekil 1) (13, 14). Buna göre ÇH klasik form, atipik form, sessiz veya asemptomatik form, latent form ve refrakter form olmak üzere 5 grupta incelenir (15). Klasik formun ana özelliği kronik diyare ile birlikte olsun veya olmasın malabsorpsiyon sendromu bulgularının mevcut olmasıdır. Klasik formda hastalarda steatore,

kilo kaybı, şişkinlik, çeşitli vitamin ve besinlerin eksiklikleri mevcuttur. Klasik formun olduğu çocuk yaş grubunda klinik bulgular sıklıkla 6-18 aylık iken ortaya çıkar. Bu hastalarda en sık görülen bulgular büyüme ve gelişme geriliği, anormal gaita, kusma, abdominal distansiyon, kas güçsüzlüğü, hipotoni, iştah azlığı ve irritabilitedir. İki yaşından küçük hastalarda hayatı tehdit eden ciddi hipoproteinemi ile birlikte olan ödemle seyreden çölyak krizi görülebilir (10, 14). Çölyak krizi nadir de olsa yetişkinlerde de bildirilmiştir (16).

Yetişkinlerde görülen klasik formda vakaların ancak yarısında diyare, şişkinlik ve abdominal rahatsızlık hissi mevcuttur. Diyare ani başlangıçlı olup sıklıkla kroniktir. Steatore ise yetişkin yaş grubunda daha az sıklıkta görülür (Tablo 3) (6, 10, 14).

Atipik formda ise gastrointestinal semptomlar bulunmaz. Atipik form daha çok yetişkinlerde görülmekte olup tüm yetişkin hastaların yaklaşık yarısında gastrointestinal sisteme ait semptomlar bulunmaz (17). Atipik formda ekstraintestinal bulgular olan hematolojik, psikiyatrik, endokrin, renal, nörolojik, romatolojik, derma-

Tablo 3. Çölyak Hastalığının Semptomları

Gastrointestinal Semptomlar:
Abdominal ağrı
Diyare
Steatore
Şişkinlik
Nonspesifik gastrointestinal semptomlar
Non-Gastrointestinal Semptomlar:
Kilo kaybı
Halsizlik, yorgunluk
Artralji, artrit ve myalji
Deri döküntüleri (dermatitis herpetiformis) ve aftöz ülserler
Depresyon ve nörolojik semptomlar

Tablo 4. Çölyak Hastalığının ekstraintestinal bulguları

Organ sistemleri	Bulgular	Muhtemel Sebepler
Hemopoetik	Anemi	Demir, Folat, Vitamin B12 veya pridoksin eksikliği
	Kanama	K vitamini eksikliği, folat eksikliğine bağlı trombositopeni Hipsplenizm
İskelet	Trombositoz, Howell-Jolly cisimcikleri	
	Osteopeni	Kalsiyum ve D vitamini malabsorbsiyonu Osteopeni
Kas	Patolojik kırıklar	Bilinmiyor
	Osteoartropati	Malabsorbsiyona bağlı
	Atrofi	Malnutrisyon
Karaciğer	Tetani	Kalsiyum, Vitamin D ve/veya Magnezyum malabsorbsiyonu
	Zayıflık	Jeneralize kas atrofisi, hipokalemi
	Artmış Karaciğer Enzimleri	Bilinmiyor
Sinir Sistemi	Periferik nöropati	Vitamin B12 ve tiyamin gibi vitamin eksiklikleri
	Ataksi	Serebellar ve posteriyör kolon hasarı Bilinmiyor
Endokrin	Santral sinir sisteminin demiyelinizan hastalıkları	
	Nöbetler	Bilinmiyor
Cilt	Sekonder hiperparatiroidizm	Kalsiyum ve Vitamin D malabsorbsiyonuna bağlı hipokalsemi
	Amenore, infertilite, İmpotans	Malnutrisyon, Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
	Foliküler hiperkeratozis, dermatit	Vitamin A ve Vitamin B kompleks malabsorbsiyonu
	Peteşi ve Ekimoz	K vitamini eksikliği ve trombositopeni
	Ödem	Hipoproteinemi
	Dermatitis Herpetiformis	Bilinmiyor

tolojik ve kardiyovasküler semptomlar sıklıkla bulunur (Tablo 4) (1, 10, 11, 18).

Asemptomatik form hastalığın en yaygın görülen formudur. Bununla birlikte asemptomatik form buzdağının suyun altındaki kısmıdır. Asemptomatik formun tanısı klinik bulgular olmadığından oldukça güç olup bu nedenle çoğunlukla gözden kaçır (10). Refrakter ÇH ise 12 aydan daha uzun süre glutensiz diyet tedavisine rağmen klinik

ve histolojik bulguların gerilemediği bir tablodur (19). Tüm Çölyak hastalarının %7-8'ini oluşturur ve mortalitesi yüksektir (20).

Tanı:

ÇH'nin tanısında anamnez, fizik muayene, hematolojik ve biyokimyasal testler ve gaita muayenesi ilk basamağı oluşturur. Anamnezde diyare, steatore, kilo kaybı, şişkinlik, abdominal rahatsızlık hissi sıklıkla

tespit edilir. Fizik muayenede çocuklarda büyüme geriliği, cilt lezyonları, anemi, ödem, çomak parmak, sıvı elektrolit dengesizliğine bağlı hipotansiyon, kuru ve soluk cilt, aftöz stomatit, glossit, batin muayenesinde abdominal hassasiyet, hepatomegali, aşırı hipoproteinemi mevcut ise asit, periferik nöropati ve hipokalsemi ve hipomagnezemiye bağlı fraktürler Chvostec ve Trousseau bulguları saptanabilecek bulgulardır (1, 2, 10, 11, 18).

Gaita muayenesinde gaita steatore, bol sulu, yarı şekilli veya açık renkte olabilir. Gaitanın yağ içeriğinin değerlendirilmesinde Sudan III veya IV boyanıp mikroskopiye değerlendirilmesi faydalı olabilir. Yine fekal yağ değerlendirmesinin yanında oral D-xylose testi hastalarda sıklıkla anormaldir (1, 18). Hastalarda sıklıkla hematolojik ve biyokimyasal anormallikler saptanır. Bunlar arasında demir, folik asit ve vitamin D eksikliği, bunlara bağlı olarak demir eksikliği anemisi, aminotransferaz yükseklikleri sık saptanan hematolojik ve biyokimyasal anormalliklerdir (1, 2, 10, 18).

ÇH'nda kullandığımız serolojik testler Anti-gliadin antikor IgA ve IgG, Anti-endomisyum antikor IgA ve IgG, Anti-doku transglutaminaz antikor IgA ve IgG ve Anti-retikülün antikordur (10, 21). Anti-endomisyum antikor en sensitif ve spesifik test olmakla birlikte pahalı bir testtir. Ancak ÇH için altın standart testtir (22). Günümüzde ÇH için serolojik testlerden başlangıç olarak Anti-gliadin antikor veya Anti-doku transglutaminaz antikor istenmesi ve eğer bu testler pozitif ise Anti-endomisyum antikor testi istenmesi önerilmektedir (23, 24). ÇH'nda HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 ile kuvvetli bir genetik ilişki mevcuttur. Özellikle HLA-DQ2'nin negatif prediktif değeri %95'in üzerindedir (12).

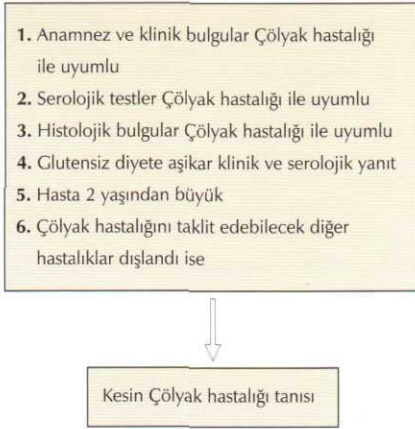
Radyolojik testlerde incebarsaklarda genişleme ve mukozal foldların kaybı izlenir. Bununla birlikte günümüzde lenfoma ve incebarsak karsinomasının değerlendirilmesi dışında ÇH'nın tanısında radyolojik testler gerekli değildir (10, 18, 25).

ÇH'da endoskopide villus atrofinin endoskopik bulguları olan mukozal mozaik patern, sirküler mukozal foldların kaybı, vasküler paternin görülür olması, duodenumda mikronodülarite, tarak sırtı görünümü izlenebilir (26, 27).

İncebarsak biyopsisi ÇH şüphesi kuvvetli ancak serolojik testler negatif ise yapılmalıdır. Biyopsiler en az üç adet olmalı ve distal duodenum veya proksimal jejunumdan alınmalıdır. Histopatolojik bulgular Marsh skorlama sistemine göre değerlendirilir (10, 27). Serolojik testler ve histopatolojik olarak tanı konulamaz ise hastaya en az 6 ay süre ile normal diyet verilerek yapılan gluten challenge testi ile semptomlar ve bulgular takip edilir. Testin ilk 6-8 haftasında histolojik bulgular ve serolojik bulgular sıklıkla ortaya çıkar. Ancak gluten challenge testinde serolojik testler altıncı ayda tekrar edilmelidir (18). Sonuç olarak ÇH'nda tanı anamnez ve klinik bulguları destekleyen serolojik ve histolojik bulgular ile glutensiz diyete aşikar yanıt ile konur (Şekil 2) (18).

Ayırıcı Tanı:

ÇH'nın kronik diyare yapan ve benzer histopatolojik değişikliklere neden olan hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır (Tablo 5) (11). ÇH'nda hasta glutensiz diyete alındıktan sonra klinik bulguların düzelmesi ve serolojik testlerin negatifleşmesi de tanıda oldukça değerlidir ve takipte de kullanılır (11, 28).



Şekil 2. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Nutrisyon tarafından revize edilmiş Çölyak Hastalığı Tanı Kriterleri

Tedavi:

Hayat boyu glutensiz diyet güvenli olup hastalığın kabul edilmiş tek tedavisidir. Glutensiz diyet ile birlikte eksikliği olan vitamin B12, folat demir, kalsiyum, D vitamini nutrisyonel destek tedavisi olarak verilmelidir (14, 29).

Bazı Çölyak hastaları glutensiz diyetle yanıt vermeyebilir. Bu hastalar refrakter Çölyak hastalığı olan hastalar olup immünsupresif tedavi olarak steroid tedavisi ve azatiyopürin faydalı olabilir (15). Uzun süreli steroid tedavisinin veya diğer immünsupresiflerin

Tablo 5. Çölyak hastalığının ayırıcı tanısının yapılması gereken hastalıklar

<ol style="list-style-type: none"> 1. Geçici gıda alerjisi (inek sütü proteini ve soya proteini alerjisi dahil) 2. Gastroenterit ve postenterit 3. Malnutrisyon 4. Giardiyazis 5. Eozinofilik gastroenteropati 6. Bakteriyel overgrowth 7. İntestinal lenfoma 8. Otoimmün enteropati 9. İmmün yetmezlik (primer immün yetmezlik, graft versus host hastalığı ve HIV vb.)

kontrendike olduğu refrakter ÇH'larında siklosporin, tacrolimus ve infliksimabın ciddi yan etkileri olmakla birlikte kullanıldığı vaka bildirimleri mevcuttur. Yine yakın zamanlarda otolog stem cell transplantasyonu ile hastalığın klinik ve laboratuvar bulgularında dramatik iyileşmenin olduğu bildirilmiştir (19).

Komplikasyonlar:

ÇH'nin erken tanı ve tedavi ile önlenemeyen önemli komplikasyonları lenfoma, Diyabetes Mellitus, epilepsi, osteopeni ve infertilitedir (27).

ÇH'nda özellikle adrenal hipoandrojenizm, impotansında dahil olduğu üreme sorunları ve infertilite çok yaygın olarak görülmektedir. Yine ÇH'nda en sık Dermatit herpetiformis olmak üzere alopesi ve psoriasis de görülebilen cilt hastalıklarıdır. Nörolojik hastalıklardan serebellar ataksi ve periferik nöropati en yaygın görülmeyle birlikte epilepsi ve psikiyatrik problemler de ÇH'nda tanımlanmıştır (10). Otoimmün hastalıklardan otoimmün kolestatik karaciğer hastalığı, otoimmün tiroid hastalığı Çölyak hastalarında sağlıklı topluma göre çok daha sık görülmektedir (30, 31).

ÇH'nda meydana gelen lefoma enteropati ile ilişkili T hücreli (EATL) lenfomadır (32). Çölyak hastalarında EATL normal popülasyona göre 4-100 kat yaygındır ve 5 yıllık yaşama şansı %10 olup prognozu oldukça kötüdür. ÇH'da nadir de olsa ağız, özofagus, farenks ve incebarsağın karsinomları da görülür (27).

Prognoz:

ÇH'nda tanı erken konur ve yaşam boyu glutensiz diyet uygulanır ise prognoz mükemmeldir. Ancak tedavi yapılmaz ise

mortalitenin 1, 9 - 3, 4 kat arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (1). Erken tanı ve yaşam boyu glutensiz diyetin hastalığın komplikasyonlarının gelişmesini önleyici etkisi olduğu bilinmektedir (6). ÇH'nda malignite özellikle malign lenfoma gelişirse mortalite ve morbidite yükselir ve bu nedenle bu hastalarda prognoz oldukça kötüdür (10, 11, 33).

KAYNAKLAR:

- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue and Refracter Sprue. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease 8th.edition Saunders Elseiver Chapter 101: 2277-2306.
- Ellis HJ, Ciclitira PJ. Celiac Disease. Textbook of Gastroenterology 4th. Edition Lippincott Williams and Wilkins Chapter 76: 1580-1598.
- Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: A new and challenging public health problem. World Journal of Gastroenterology 2007; 13(15): 2153-2159.
- Dicke WK, Weijers HA et al. Coeliac Disease II. The presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coliac disease. Acta Paediatr 1953; 42: 34-42.
- Pauley L. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhea. BMJ 1954; 4900: 1318-1321.
- Gren PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. The American Journal of Gastroenterology. 2001; 96(1): 126-131.
- Fasano A, Bertl I, Gerarduzzi T, et al. Prevalance of celiac disease in at risk and not-at-risk groups in United States: a large multicenter study. Arch Intern Med. 2003; 163: 286-292.
- Rodrigo L. Celiac Disease. World Journal of Gastroenterology. 2006; 12(41): 6585-6593.
- AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology 2006; 131: 1977-1980.
- Chand N, Mihas AA. Celiac Disease Current Concepts in Diagnosis and Treatment. Journal Clinical Gastroenterology 2006; 40(1): 3-14.
- Shamir R. Advances in Celiac Disease. Gastroenterology Clinics of North America. 2003; 32: 931-947.
- Bhatnagar S, Tandon N. Diagnosis of Celiac Disease. Indian Journal of Pediatrics 2006; 73(8): 703-709.
- Goddard CJR, Gillett HR. Complications of coeliac disease: are all patients at risk? Postgrad Med J. 2006; 82: 705-712.
- Hopper AD, Hadjivassiliou M, Butt S, Sanders DS. Adult coeliac disease. BMJ 2007; 335: 558-562.
- American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology. 2006; 131: 1981-2002.
- Ozaslan E, Koseoğlu T, Kayhan B. Coeliac crisis in adults: report of two cases. Eur. J. Emerg. Med. 2004; 11: 363-365.
- Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. New England Journal of Medicine. 2002; 346: 180-188.
- Farrel RJ, Kelly CP. Diagnosis of Celiac Sprue. The American Journal of Gastroenterology. 2001; 96(12): 3237-3246.
- Al-toma A, Verbeek WHM, Mulder CJJ. Update on the Management of Refractory Coeliac Disease. J Gastrointestinal Liver Disease. 2007; 16(1): 57-63.
- Ryan BM, Kelleher D. Refracter celiac disease. Gastroenterology. 2000; 119: 243-251.
- Fasano A, Catassi C. Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Celiac Disease: An Evolving Spectrum. Gastroenterology. 2001; 120: 636-651.
- Gren PH, Barry M, Matsutani M. Serologic tests for celiac disease. Gastroenterology. 2003; 124: 585-586.
- Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. Gastroenterology 2005; 128(suppl): S38-S46.
- Abrams JA, Diamond B, Rotterdam H, et al. Seronegative celiac disease: increased prevalence with lesser degrees of villous atrophy. Digestive Disease and Science 2004; 49(4): 546-550.
- Rubessin SE, Herlinger H, Saul SH, et al. Adult celiac disease and its complications. Radiographics. 1989; 9: 1045-1066.
- Oxentenko AS, Grisolan SW, Murray JA, et al. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. The American Journal of Gastroenterology. 2002; 97(4): 933-938.
- Olds C, McLoughlin R, O'Morian C, et al. Celiac disease for the endoscopist. Gastrointestinal Endoscopy 2002; 56(3): 407-415.
- Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten free diet. Gastroenterology. 1997; 112: 1830-1838.
- Kupper C. Dietary guidelines and implementation for celiac disease. Gastroenterology. 2005; 128: S121-S127.
- Volta U, Rodrigo L, Granito A, et al. Celiac Disease in Autoimmune Cholestatic Liver Disorders. The American Journal of Gastroenterology. 2002; 97(10): 2609-2613.
- Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JGC. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. Clinical Medicine and Research. 2007; 5(3): 184-192.
- Asking J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekbohm A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. Gastroenterology. 2002; 123: 1428-1435.
- American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Celiac Sprue. Gastroenterology. 2001; 120: 1522-1525.