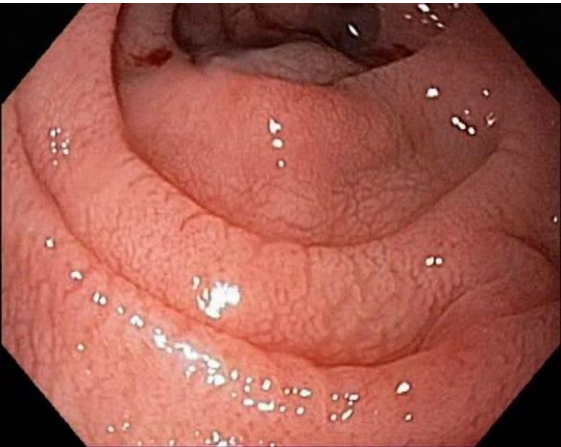




Doktor ben Çölyak hastası mıyım?

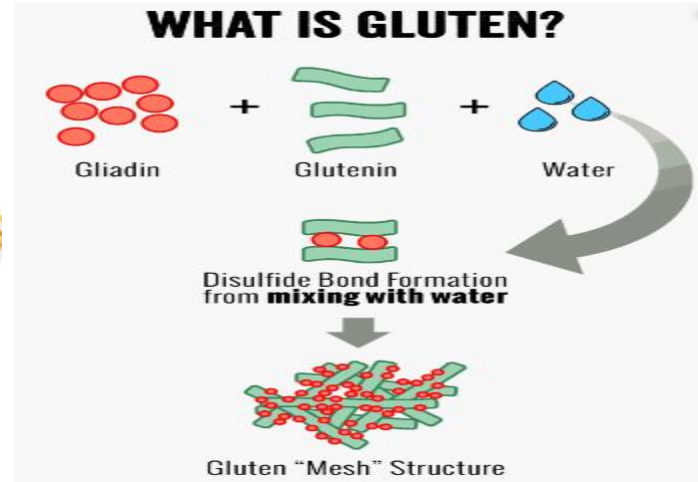
Doç. Dr. Mustafa Kaplan



Wheat

Rye

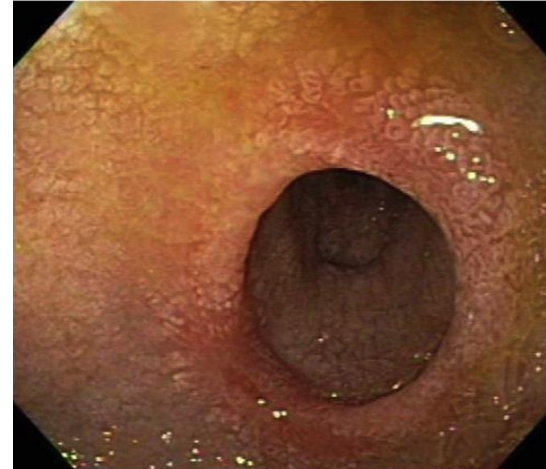
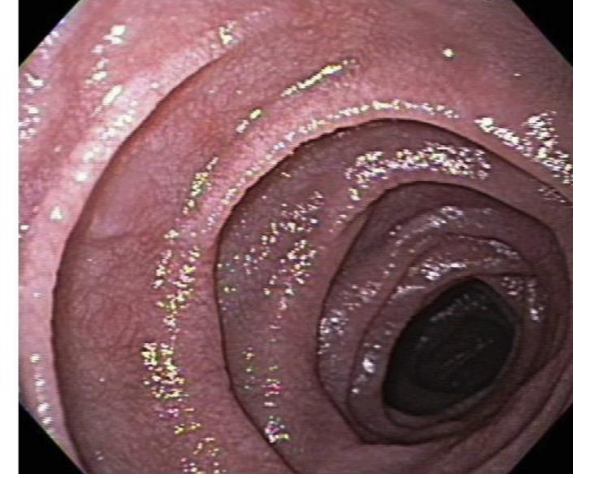
Barley



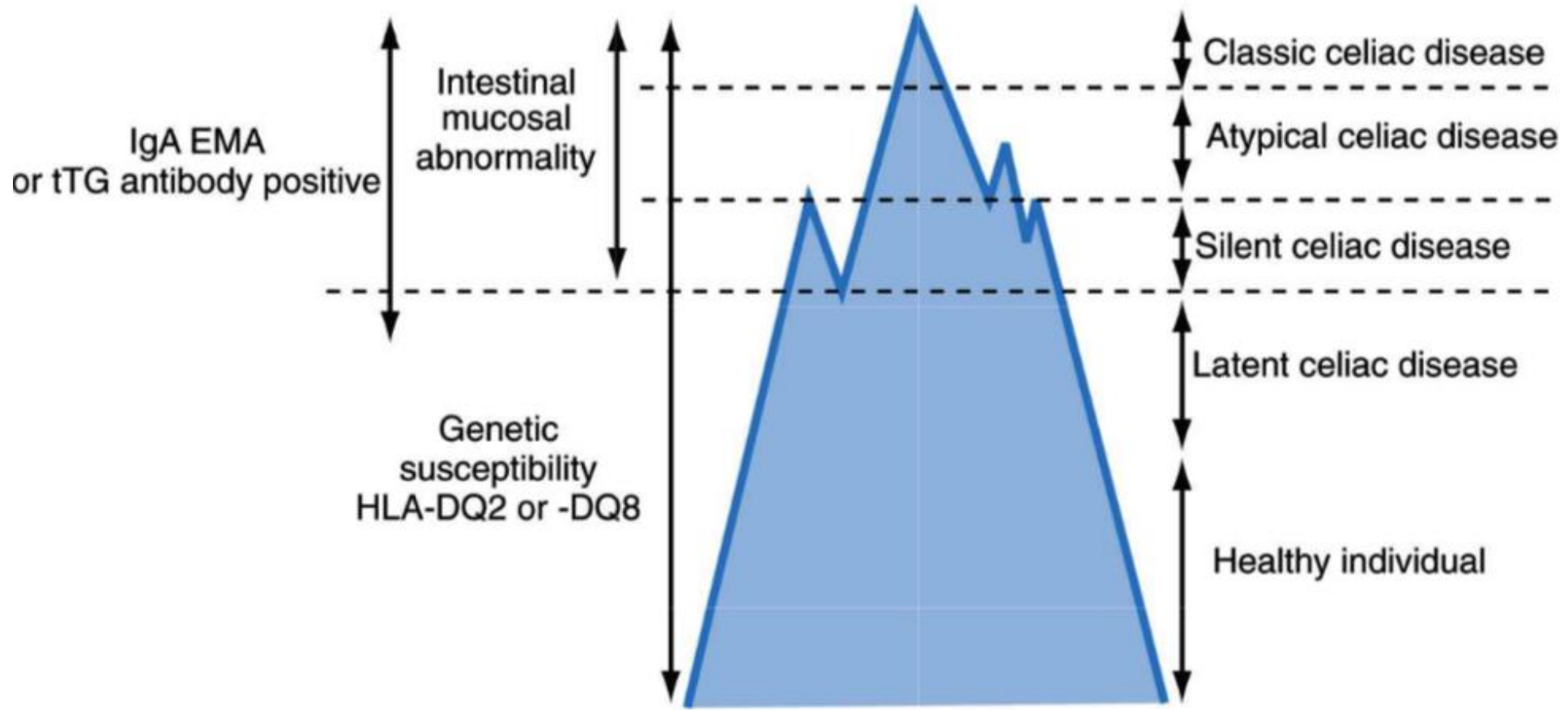


SUNUM PLANI

- Tanım
- Epidemiyoloji
- Patoloji
- Tanı
- Ayırıcı Tanı
- Klinik
- Komplikasyonlar
- Tedavi
- Güncel Gelişmeler

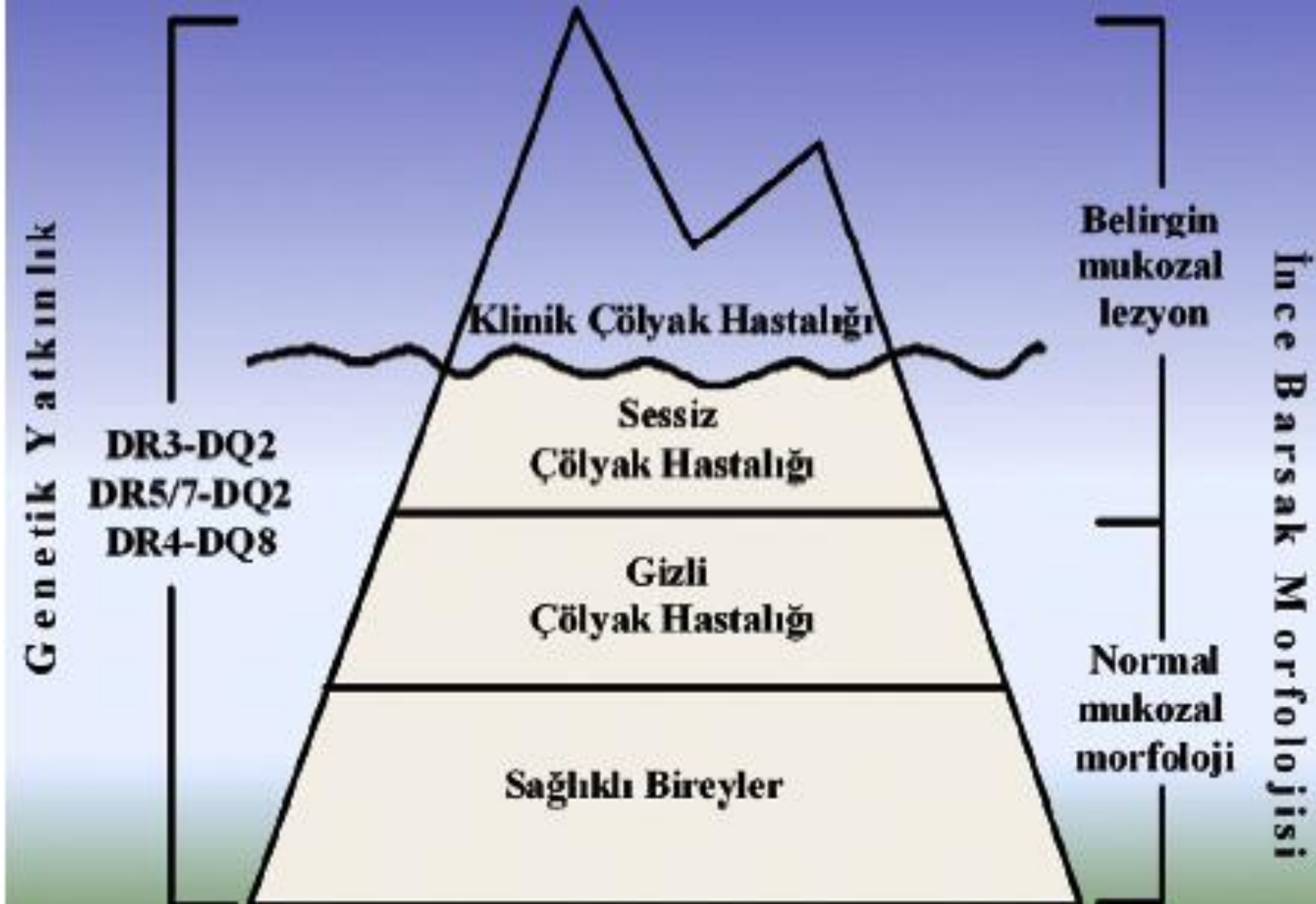


Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı)



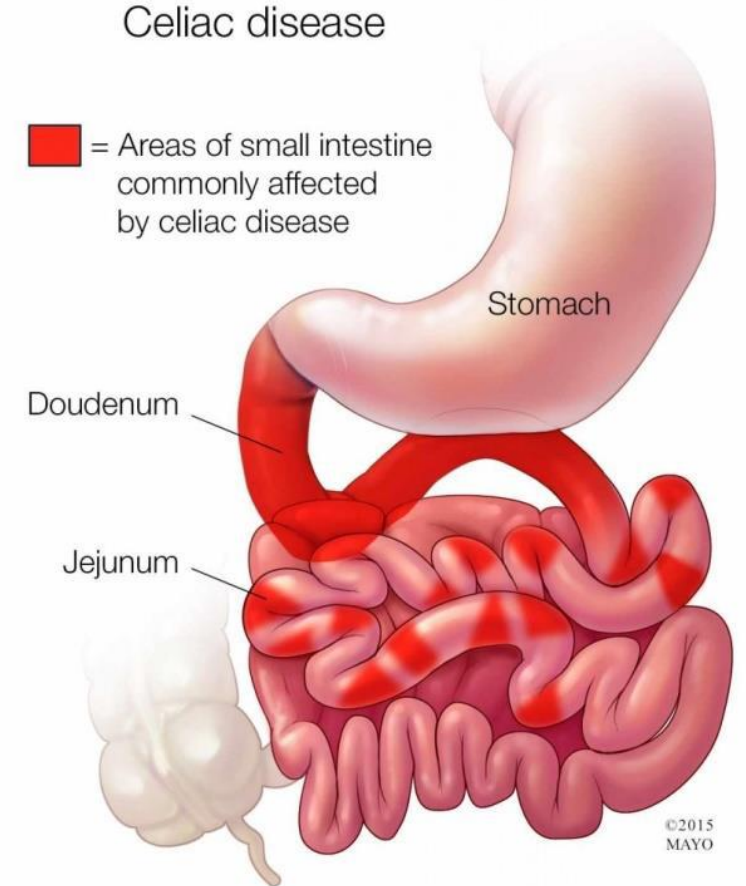
Celiac iceberg

Çölyak buzdağı



Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı)

- Çölyak hastalığı (gluten enteropatisi) genetik olarak duyarlı kişilerde başlıca buğdaydaki gluten ve arpa, çavdar, yulaf gibi tahıllardaki gluten benzeri diğer tahıl proteinlerine karşı **kalıcı intolerans** olarak gelişen **proksimal ince barsak hastalığıdır**.





Gluten Enteropatisi (Çölyak Hastalığı)

- Klasik Çölyak Hastalığı
 - Atipik Çölyak Hastalığı (anemi, halsizlik, abdominal şişkinlik, osteoporoz, infertilite)
 - Sessiz Çölyak Hastalığı (asemptomatik) (normal biyopsi, pozitif seroloji, semptom yok)
 - Gizli Çölyak Hastalığı (potansiyel) (normal biyopsi, pozitif seroloji)
-
- *Nonresponsive celiac disease (6-12 ay sıkı GFD'ye rağmen tekrarlayan semptomlar)*
 - *Refractory celiac disease (6-12 ay sıkı GFD'ye rağmen tekrarlayan semptomlar ve ciddi histopatolojik bulgular)*
 - *Non-celiac gluten sensitivity*



EPİDEMİYOLOJİ

Coeliac disease

Benjamin Lebwohl, David S Sanders, Peter H R Green



Coeliac disease occurs in about 1% of people in most populations. Diagnosis rates are increasing, and this seems to be due to a true rise in incidence rather than increased awareness and detection. Coeliac disease develops in genetically susceptible individuals who, in response to unknown environmental factors, develop an immune response that is subsequently triggered by the ingestion of gluten. The disease has many clinical manifestations, ranging from severe malabsorption to minimally symptomatic or non-symptomatic presentations. Diagnosis requires the presence of duodenal villous atrophy, and most patients have circulating antibodies against tissue transglutaminase; in children, European guidelines allow a diagnosis without a duodenal biopsy provided that strict symptomatic and serological criteria are met. Although a gluten-free diet is an effective treatment in most individuals, a substantial minority develop persistent or recurrent symptoms. Difficulties adhering to a gluten-free diet have led to the development of non-dietary therapies, several of which are undergoing trials in human beings.

Published Online

July 28, 2017

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31796-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31796-8)

Celiac Disease Center, College of Physicians and Surgeons (B Lebwohl MD, Prof P H R Green MD), and Department of Epidemiology, Mailman School of Public Health (B Lebwohl), Columbia University Medical Center, New York, NY, USA: and

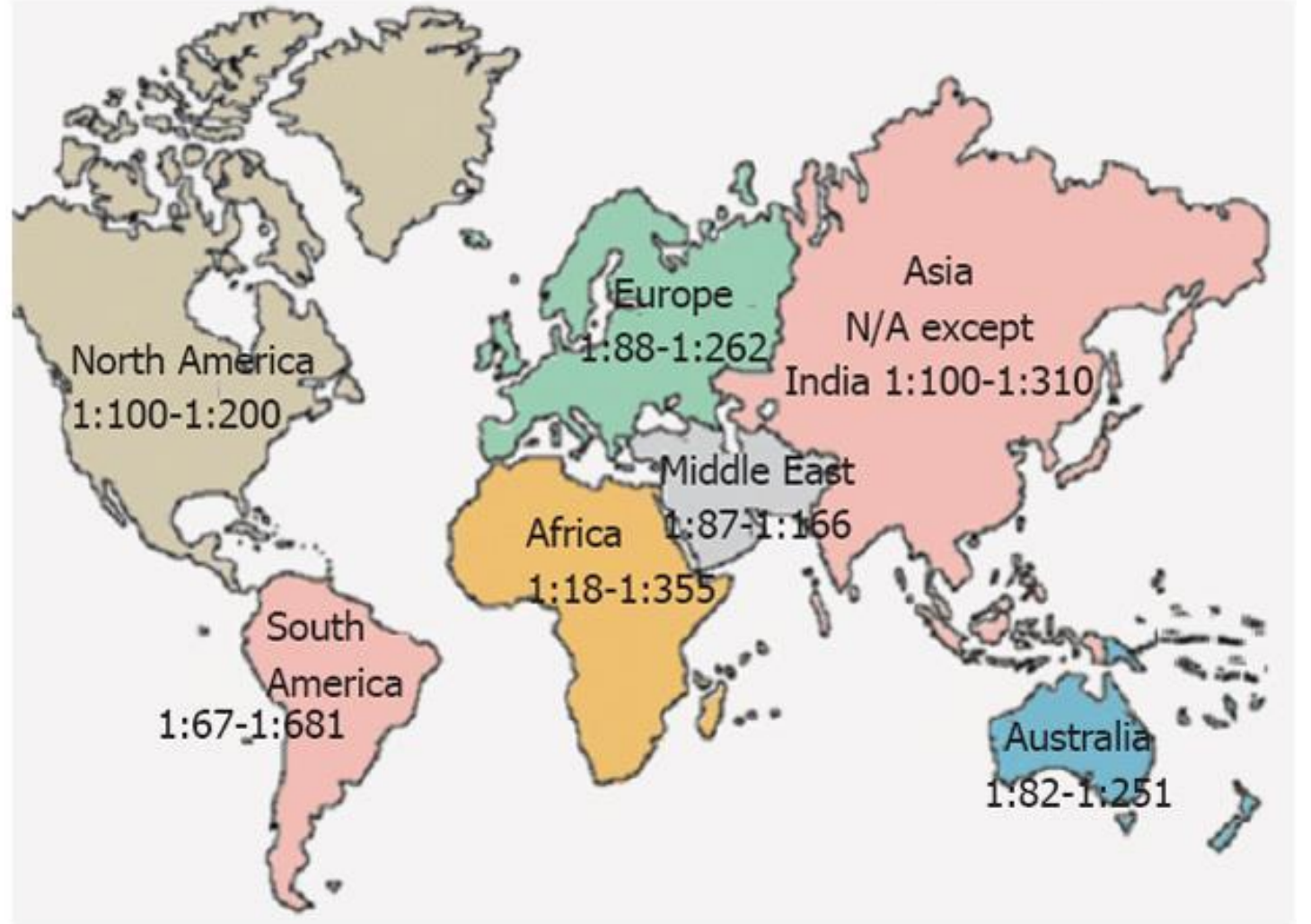
Search strategy and selection criteria

We searched PubMed for articles published from Jan 1, 1990, to Jan 31, 2017, with no language restrictions, using the terms "celiac", "coeliac", and "gluten". In our selection of articles, we emphasised those published since 2010, but included older publications of scientific and historical relevance. We mostly selected cohort and case-control studies and the few randomised trials performed in this subject area, but also selected guidelines and systematic reviews and smaller, non-controlled clinical studies of particular relevance.



EPİDEMİYOLOJİ

- Kuzey-batı Avrupa'nın hastalığı
- Dünyada çok yaygın
- Farklı toplumlarda ortalama % 0,3-1 civarında
- 10.000 yıl önce, ıslah edilmiş tahıl ekimi ile tarımın ilk başladığı Orta Doğu, Mezopotamya ve Anadolu topraklarında



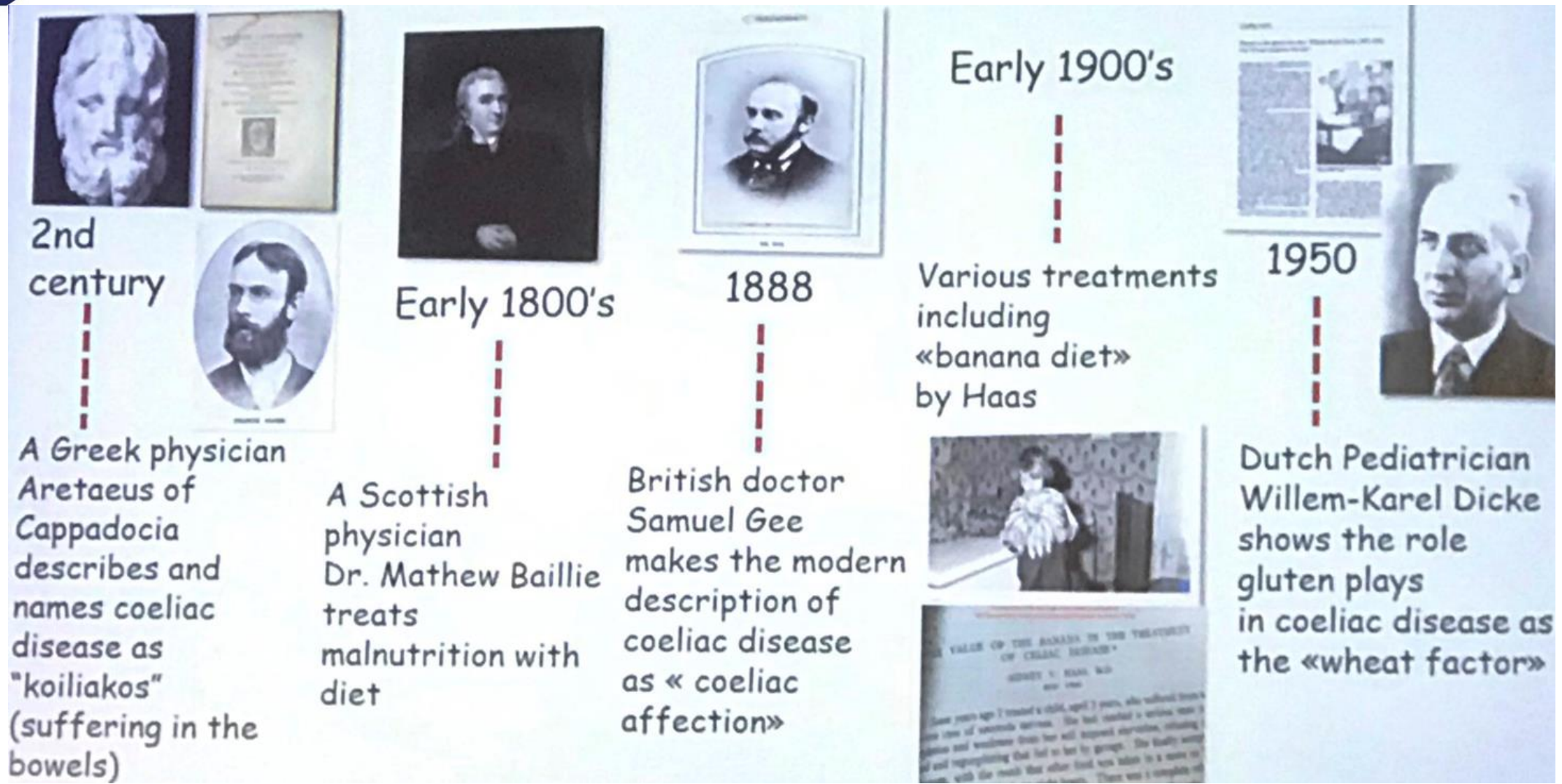


EPİDEMİYOLOJİ

- İlk kez **Kapadokya'lı Aretaeus** MÖ birinci yüzyılda yazdığı tıp kitaplarında ÇH'na benzer tablodan bahsetmiştir
- Bilinen en eski tarım toplumu yerleşkesi olan **Konya Çatalhöyük'deki** kalıntılarda bu hastalık ile ilişkili bulgulara rastlanmıştır.



EPİDEMİYOLOJİ



The timeline consists of several vertical columns connected by dashed red lines. Each column features a portrait or image of a key figure, a date or time period, and a brief description of their contribution to the understanding of coeliac disease.

- 2nd century:** A Greek physician Aretaeus of Cappadocia describes and names coeliac disease as "koiliakos" (suffering in the bowels). Accompanying images include a marble bust of Aretaeus and a manuscript page.
- Early 1800's:** A Scottish physician Dr. Mathew Baillie treats malnutrition with diet. Accompanying image is a portrait of Dr. Baillie.
- 1888:** British doctor Samuel Gee makes the modern description of coeliac disease as « coeliac affection». Accompanying image is a portrait of Samuel Gee.
- Early 1900's:** Various treatments including «banana diet» by Haas. Accompanying image is a photograph of a young child in a hospital setting.
- 1950:** Dutch Pediatrician Willem-Karel Dicke shows the role gluten plays in coeliac disease as the «wheat factor». Accompanying image is a portrait of Dr. Dicke and a document titled "THE VALUE OF THE BANANA IN THE TREATMENT OF COELIAC DISEASE".



Türkiye ve dünyadaki ÇH görülme sıklığı

Ülke / Şehir	Çalışma grubu	Sayı	ÇH sıklığı	Yıl
Türkiye	Çocuk (6-17 yaş okul çocuklarında)	20190	1/212	2010
Türkiye (Ankara)	Çocuk (2-18 yaş sağlıklı veya hastaneye başvuran çocuk hastalarda)	1000	1/100 (1/111 biyopsiyle)	2008
Türkiye (Erzurum)	Çocuk (6-17 yaş okul çocuklarında)	1263	1/115 (1/158 biyopsiyle)	2005
Türkiye (Kayseri)	Erişkin (hastaneye başvuran)	906	1/100	2005
Türkiye (Ankara)	Kan vericiler	2000	1,3/100	2004
Türkiye (Ankara)	Kan vericiler	5054	1/140	2003
Avrupa (Finlandiya, Almanya, İtalya, İngiltere)	Çocuk ve erişkin	29212	1/100	2010
Yunanistan	Erişkin	2230	1/558	2007
Tunus	Çocuk (6-12 yaş okul çocuklarında)	6286	1/157	2007
İran	Erişkin	2799	1/104	2006
Meksika	Kan vericiler	1009	1/37	2006
Tunus	Kan vericiler	2500	1/355	2006
USA	Erişkin (Afrika kökenliler)	700	1/77	2006
Portekiz	Çocuk	536	1/134	2006
Brezilya	Kan vericiler	3000	1/273	2006
Rusya	Kan vericiler	1740	1/42	2006
Finlandiya	Çocuk	3654	1/99	2003
İsviçre	Çocuk (11-18 yaş okul çocuklarında)	2000	1/132	2002
İngiltere	Erişkin	7550	1/100	2003
İspanya	Çocuk (okul çocuklarında)	3378	1/281	2002
Avustralya	Erişkin	3011	1/251	2001
Macaristan	Çocuk (3-6 yaş)	427	1/85	1999
Sahra (Batı Afrika)	Çocuk	989	1/20	1999
İrlanda	Erişkin	300	1/122	1997
İtalya	Çocuk	17201	1/210	1996



EPİDEMİYOLOJİ

- alışmalar H sıklığının yaşla birlikte arttığını desteklemektedir.
- Gerek adölesanlarda gerekse 65 yaş üstü erişkinlerde yeni tanı alma oranı artmıştır
- Hastalık kadınlarda erkeklerden daha sık görülür **(2:1)**
- Ayrıca monozigot ikizlerde ve birinci derece akrabalar arasında da sıklığı on kat daha yüksek



EPİDEMİYOLOJİ

Otoimmün bir hastalık olduğu için;

- Tip I diyabet
- Tiroidit
- Sjögren hastalığı
- Addison hastalığı
- Osteoporoz
- Primer biliyer kolanjit
- Down sendromu
- Seçici immünglobulin A (IgA) eksikliği



PATOGENEZ

- Hastalığın oluşmasında genetik faktörlerin önemli rolü olmakla birlikte çevresel faktörler de önemlidir.
- Diyete buğday, dolayısıyla içindeki gluten girmediği sürece hastalık görülmez.
- Bu tahıllar içinde sadece **yulafın toksik etkisi tartışmalıdır, ancak halen tam güvenli kabul edilmemektedir.**
- **Pirinç ve mısır** ise toksik prolamin içermeyen, tamamen güvenli olan ve bu hastaların tüketebileceği tahıllardır

Grains containing gluten



Wheat



Rye



Barley



Triticale

Gluten-Free Grains



Rice



Quinoa



Amaranth



Sesame



Chia



Sorghum



Oats*



Millet



Buckwheat



Flaxseeds



Corn



Soybean



Kidney
Bean



Lentils



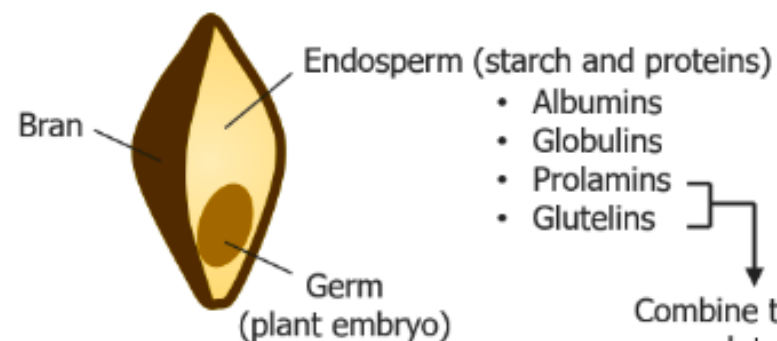
Pea



Chickpea

*Choose the pack with gluten free label

Cereal grain

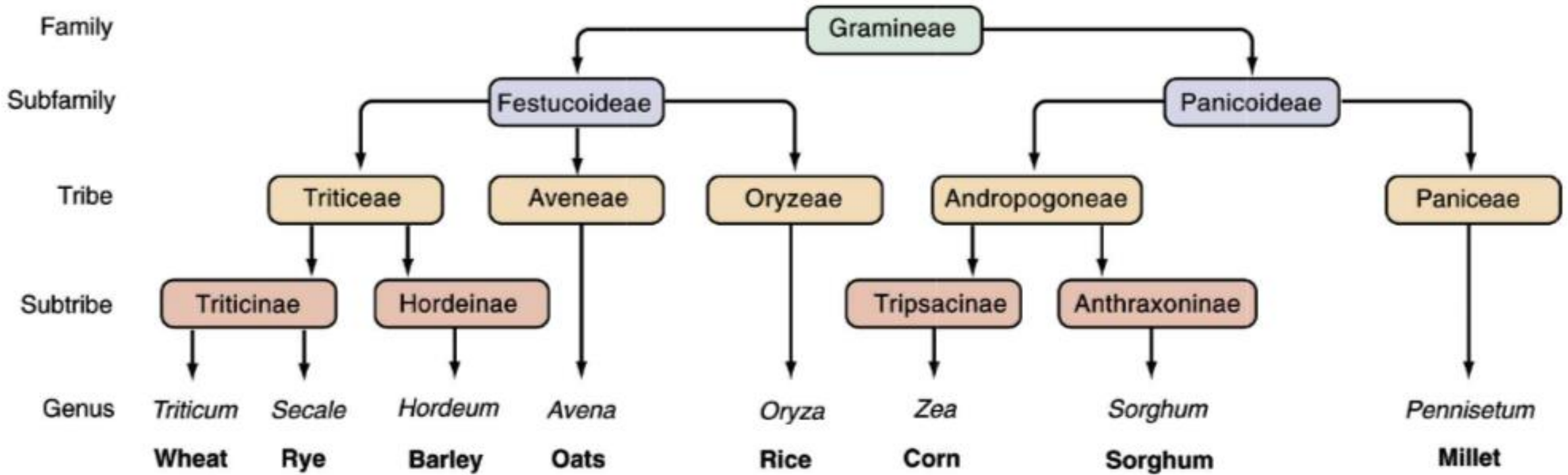


Combine to form
gluten

	<u>Prolamins</u>	<u>Glutelins</u>
Wheat	gliadin	glutenin
Barley	hordein	hordenin
Rye	secalin	secalinin
Oats	avenin	avenalin
Corn	zein	zeanin



PATOGENEZ

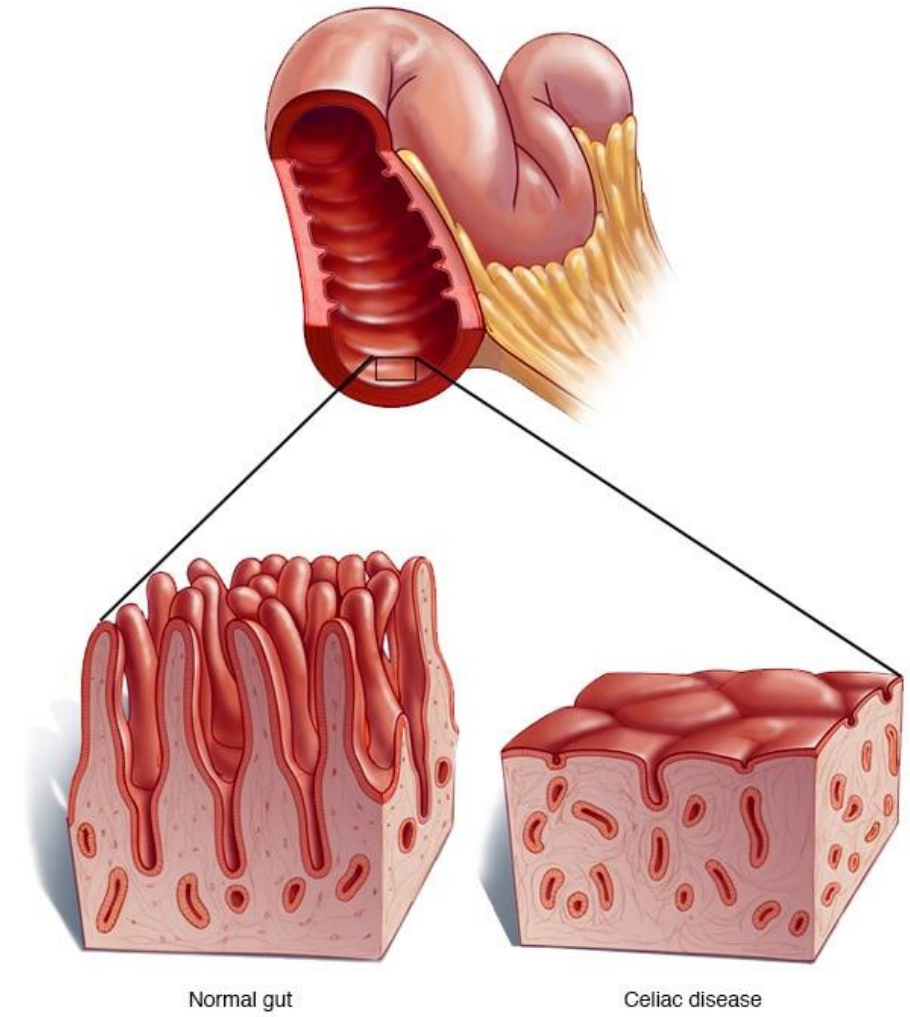
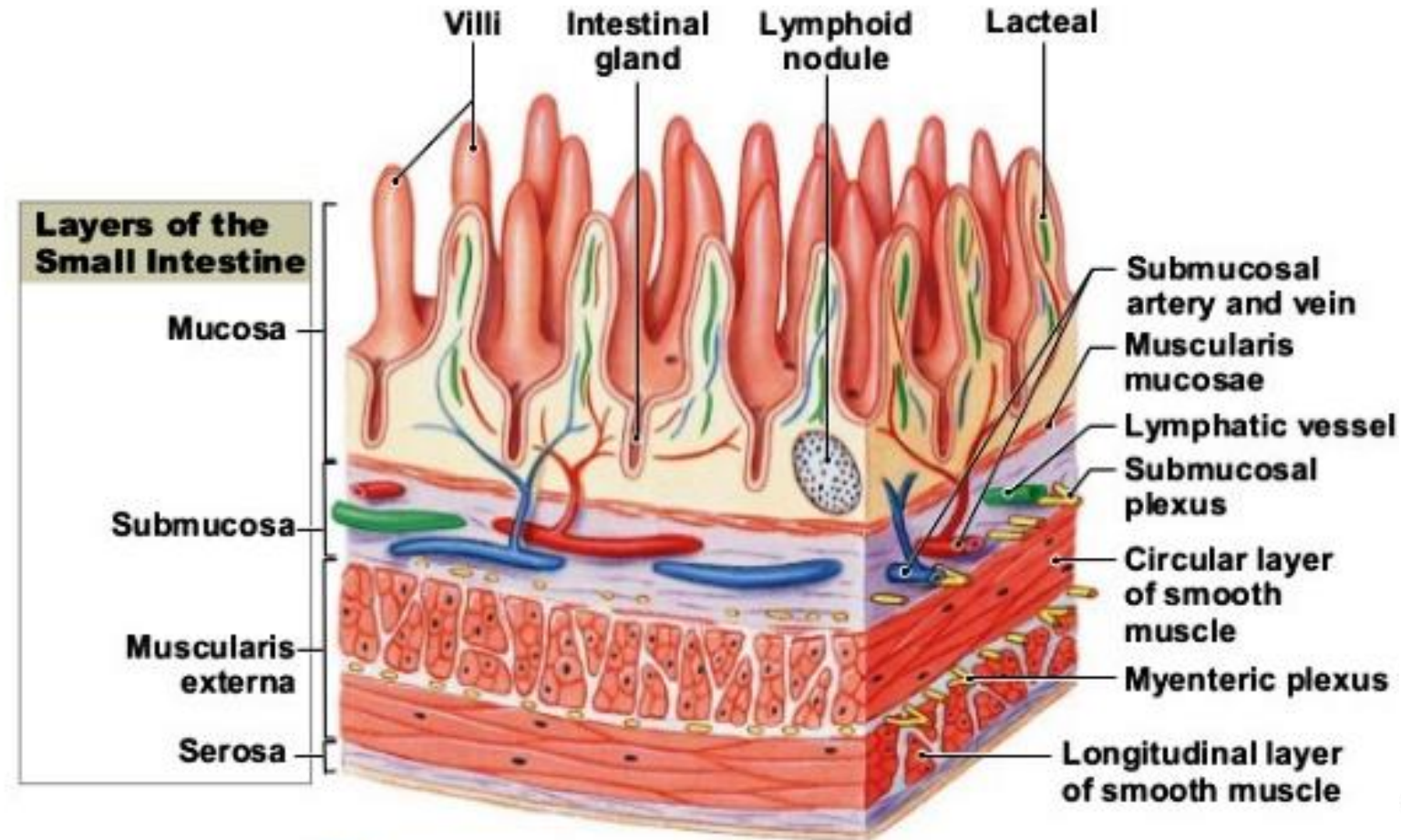




Gluten Enteropatisi

- Hastalık ince barsak (İB) mukozasında **intraepitelyal lenfosit (İEL) artışı**, **kript hiperplazisi** ve **villus atrofisi** bulguları ile tanı alır.
- Ancak İB biyopsisi yapılmadan önce tanıda ilk basamak;
- Antigliadin antikor (AGA)
- Anti-doku transglutaminaz antikor (anti-dTG)
- Anti-endomisyum antikor (EMA)

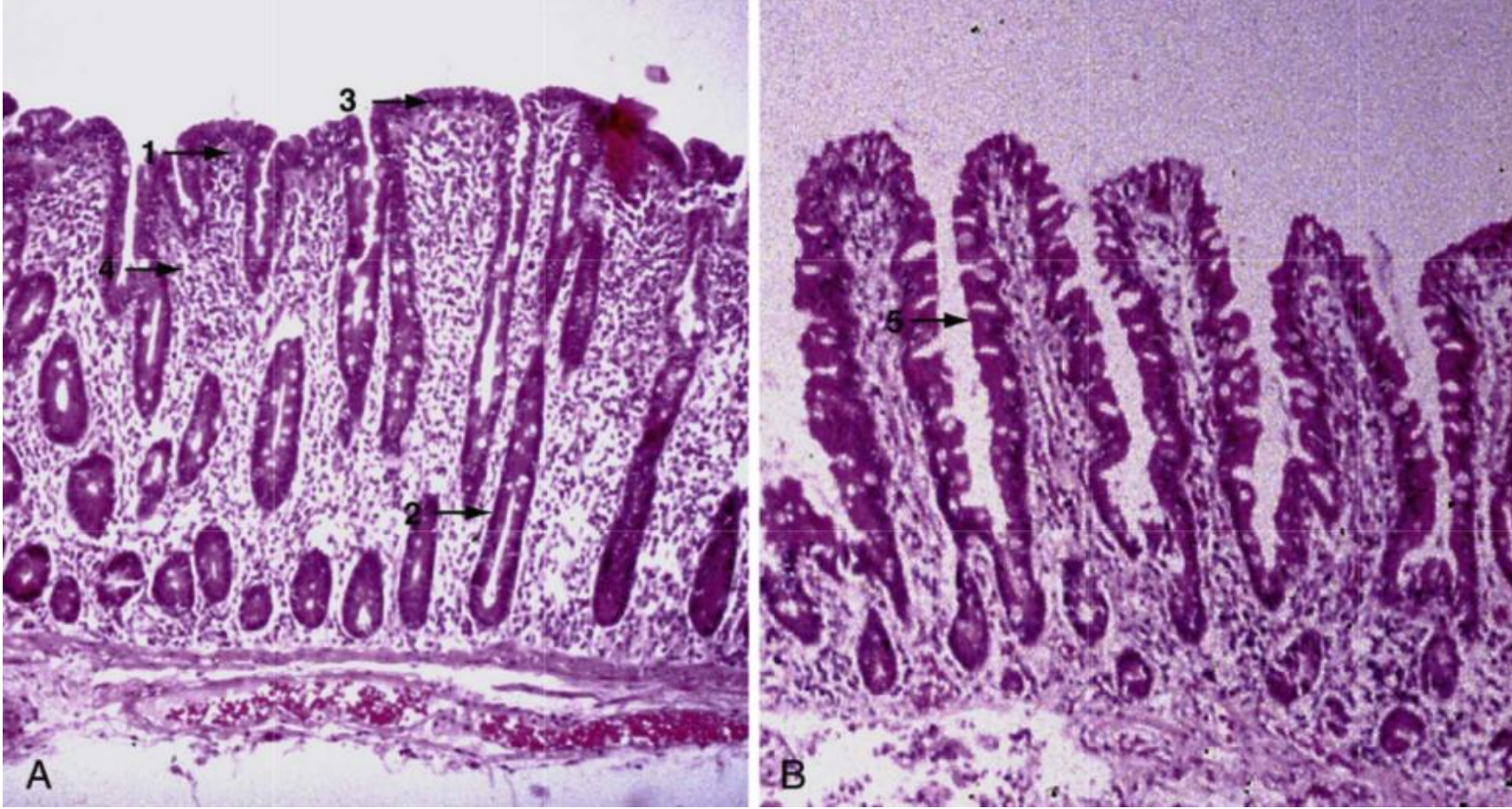
PATOGENEZ



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

b The organization of the intestinal wall

PATOGENEZ



A) Villus atrofisi, kript hiperplazisi ve İB yüzey epitelinin hasarı

B) Glutenden fakir diyet sonrası mukozanın görünümü

PATOGENEZ

- Bu reaksiyonu en fazla gösteren doku grupları HLA-DQ2 ve DQ8'dir.
- Gliadin molekülü tümüyle toksiktir



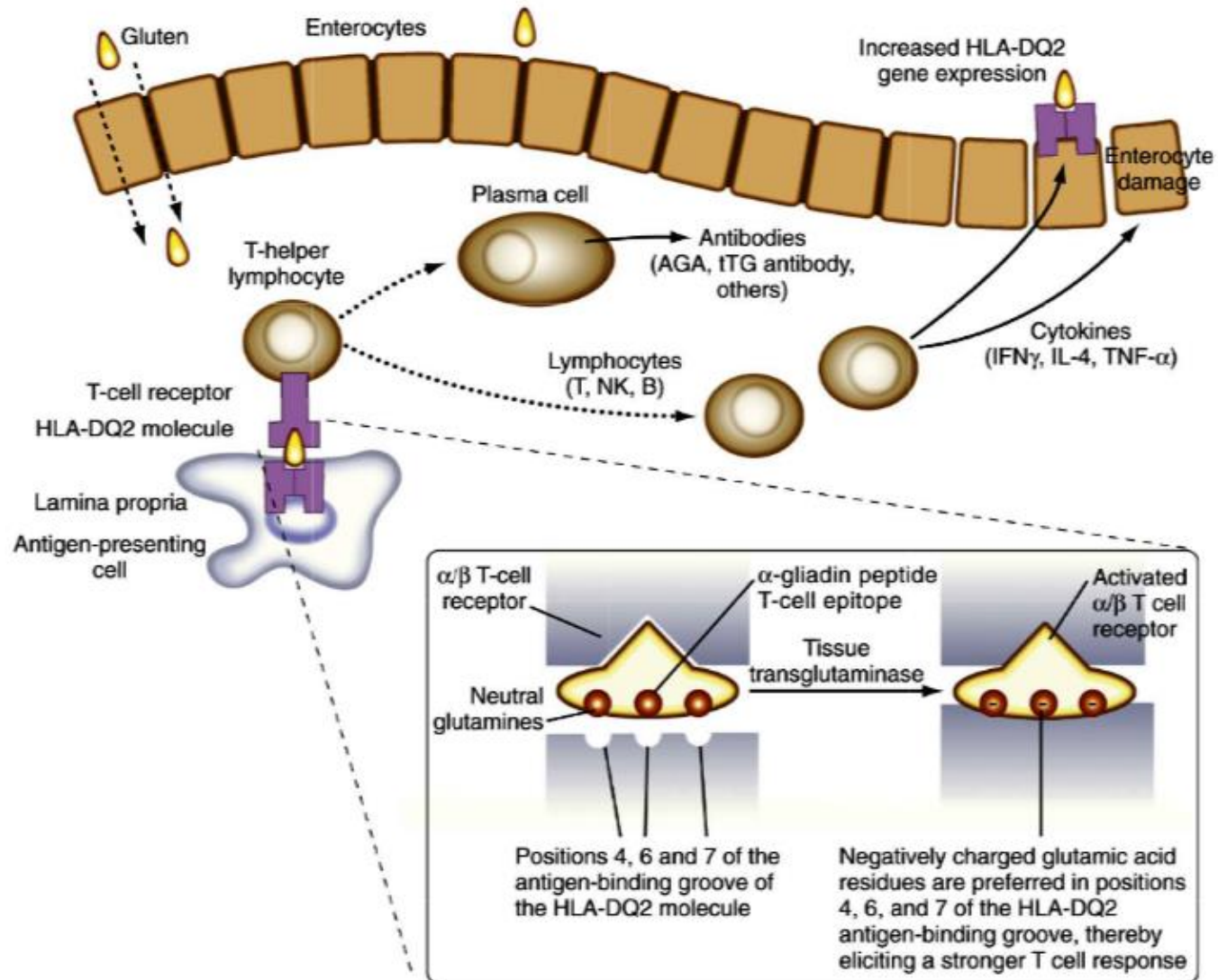
Osbourne fractionation (early 20th century)
according to solubility



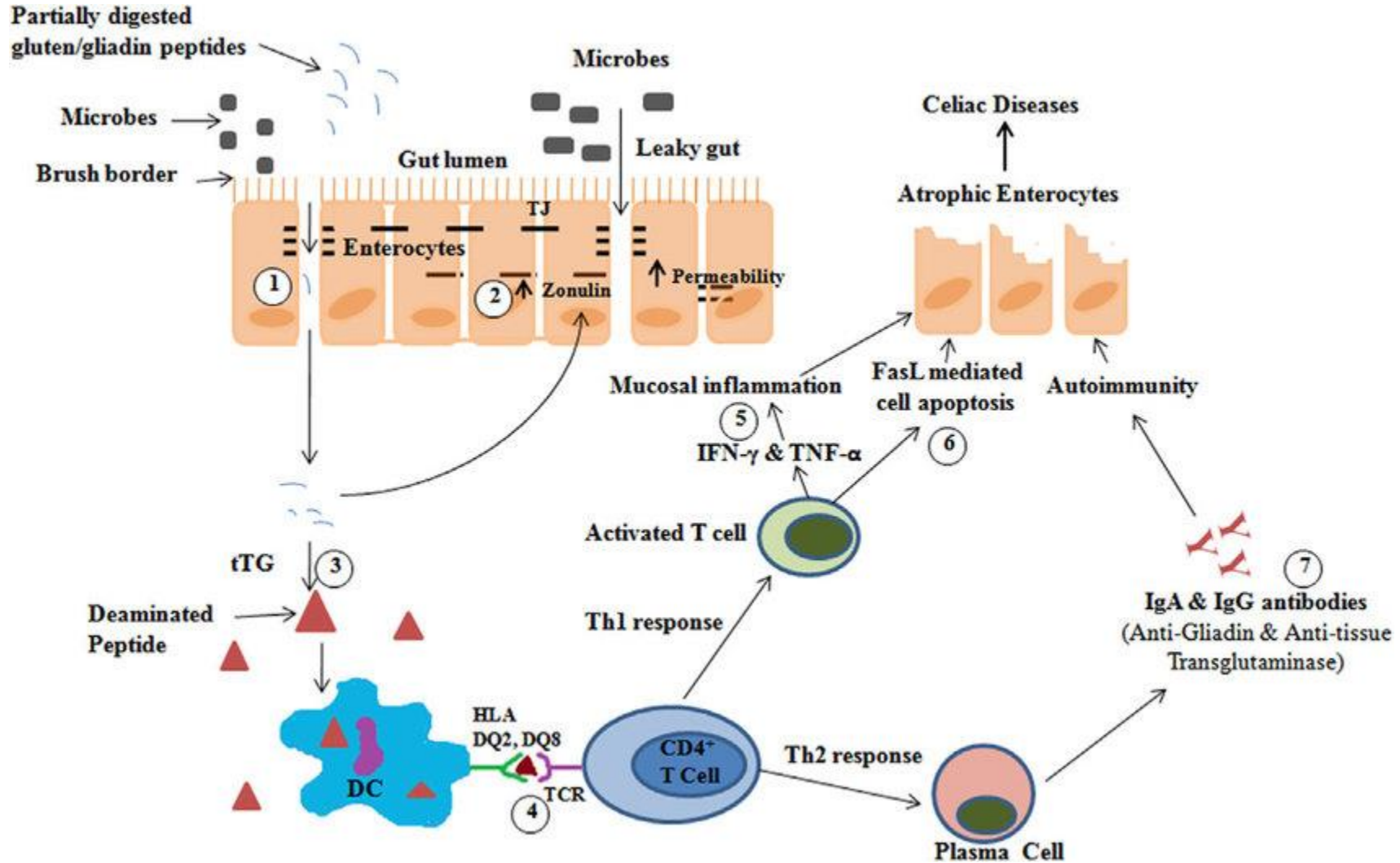
80 % of the proteins in wheat are gluten



PATOGENEZ



PATOGENEZ





1. Klasik / Semptomatik ÇH

- Tipik olarak büyüme-gelişme geriliği, kronik ishal veya cıvık dışkılama, kusma, karın ağrısı, karın şişliği, kas zayıflığı, hipotoni, iştahsızlık gibi gastrointestinal bulgular ve malabsorbsiyonla karakterli formdur.
- Diyetteki gluten miktarına ve bireyin immünolojik yanıtına göre haftalar, aylar içerisinde ortaya çıkabilir.
- İshal halen en sık görülen bulgudur, akut veya sinsi başlayabilir.
- Dışkı karakteristik olarak soluk, açık renkli, cıvık ve kötü kokuludur.
- Tekrarlayan şiddetli ishal atakları olabilir.
- Hatta bazen çok sulu bir ishal de görülebilir.



ÇH'nda klinik belirtiler

Gastrointestinal:

Erken başlangıç

- 2 yaş altı
- Kronik ishal/yağlı dışkı
- İştahsızlık
- Kilo alamama
- Karn şişliği (abdominal distansiyon)
- Kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması,
- Apati (donukluk)/huzursuzluk,
- Hipotoni

Geç başlangıç

- Çocukluktan erişkin döneme kadar her yaş
- İshal veya cıvık dışkı (değişken/aralıklı)
- Bulantı/kusma
- Karnı rahatsızlık hissi/şişkinlik (dispepsi)
- Tekrarlayan karn ağrısı
- Kilo kaybı
- Kabızlık

Gastrointestinal sistem dışı:

Kas-iskelet sistemi belirtileri

- Kısa boy
- Rikets
- Osteoporoz
- Diş mine tabakası bozuklukları
- Artrit ve artralji
- Myopati

Mukoza-deri belirtileri

- Dermatitis herpetiformis
- Tekrarlayan aftöz stomatit
- Vaskulit

Hematolojik belirtiler

- Anemi (demir/folat/B₁₂ eksikliği)
- Lökopeni
- Trombositopeni
- Vitamin E veya vitamin K eksikliği

Üreme sistemi belirtileri

- Gecikmiş ergenlik
- Adet düzensizlikleri/amenore
- Tekrarlayan düşükler ve/veya infertilite

Nöro-psikiyatrik belirtiler

- Serebral kalsifikasyonla birlikte olan epilepsi
- Serebellar ataksi
- Periferik nöropati
- Anksiyete, depresyon, demans, şizofreni, dikkat eksikliği, algı bozuklukları
- Baş ağrısı

Diğer belirtiler

- Karaciğer enzim yüksekliği ve kronik hepatit
- Açıklanamayan kilo kaybı
- Yorgunluk, zayıflık
- Saç dökülmesi
- İntestinal lenfoma



2. Klasik olmayan / Gastrointestinal sistem dışı bulgularla seyreden, atipik ÇH

- Çoğunlukla 5-7 yaş üstü büyük çocuklar ve erişkinlerde görülür.
- Boy kısalığı,
- Pubertede gecikme,
- Diş mine tabakası bozuklukları,
- Aftöz stomatit,
- Tedaviye cevap vermeyen veya nedeni kesin belli olmayan demir eksikliği anemisi,
- Osteoporoz veya osteopenik kemik hastalıkları,
- Kronik artrit,
- Kardiyomyopati gibi kalp kası bozuklukları,
- Karaciğer fonksiyonlarında bozukluk,
- Nörolojik bozukluklar gibi bulgular yanında,
- Tekrarlayan karın ağrısı,
- Bulantı-kusma, şişkinlik gibi irritabl barsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar,
- Gastroözefageal reflü
- Kabızlık gibi atipik intestinal yakınmalar ile saptanır



2. Klasik olmayan / Gastrointestinal sistem dışı bulgularla seyreden, atipik ÇH

- Dermatitis herpetiformis
- Linear IgA dermatozu
- Ürtiker
- Herediter anjionörotik ödem
- Kutanöz vaskulit
- Psöriazis
- Eritema nodozum
- Viitiligo
- Alopesi areata gibi yanı sıra yetersizlikle ilgili mukokutanöz bulgular
- (demir, çinko, vitamin B12 ve folik asit eksikliklerine bağlı)





3. Sessiz (silent) ÇH

- Sağlam görünen bir çocuk veya erişkinde tesadüfen, örneğin 1. derece yakınında ÇH olması nedeni ile tarama yapılırken tipik çölyak enteropatisinin saptanmasıdır.
- **Bu vakalar aynı zamanda asemptomatiktirler.**
- Bu nedenle risk grubu denilen, 1. derece akrabalarında ÇH saptanmış ya da ÇH ile birlikte görülebilen diğer hastalıkları olan bireyler belli aralıklarla araştırılmalıdırlar.
- Bu grupta ÇH **%4-5** sıklıkta bildirilmektedir



3. Sessiz (silent) ÇH

- Son yıllarda sessiz çölyaklıların da çoğunda hafif, gözden kaçabilen hastalık bulgularının olduğu ve bazı psikiyatrik değişikliklerin olduğu gösterilmiştir.
- Tamamen asemptomatik demek doğru olmayacaktır.
- Semptomatik 1 olguya karşılık 7 asemptomatik ya da sessiz olgu olduğu öngörülmektedir



4. Potansiyel ÇH

- EMA ve/veya Anti-dTG pozitif olduğu halde, ince bağırsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik gösteren (İEL artışı = İELosis gibi) olgulardır.
- Bu olguların genotipleri de DQ-2 veya DQ-8 gibi çölyak ile uyumlu doku gruplarındandır.
- Önceleri hiçbir bulguları olmamasına karşın sonraki yıllarda tipik gluten enteropatisi olma riski taşırlar.
- Bu nedenle izlenmeleri gerekir



Kimlere test yapılmalıdır?

- Henüz **asemptomatik - ya da atipik belirtileri olan-** çölyak hastalarını saptamak için tarama yapmanın kanıta dayalı ölçütleri belirlenmemiştir.
- Ancak aşağıdaki durumlarda ÇH saptamak amacıyla **serolojik tarama testleri mutlaka uygulanmalıdır:**
- İştahsızlık
- Kronik, inatçı ishal
- Kronik kabızlık
- Tekrarlayan karın ağrısı veya kusma
- Diş mine hipoplazisi (kalıcı dişlerde)
- İdyopatik kısa boy
- Tedaviye yanıt vermeyen demir eksikliği anemisi
- Osteoporoz



Kimlere test yapılmalıdır?

- Ayrıca yüksek riskli gruplarda da ÇH taraması belli aralıklarla yapılmalıdır.

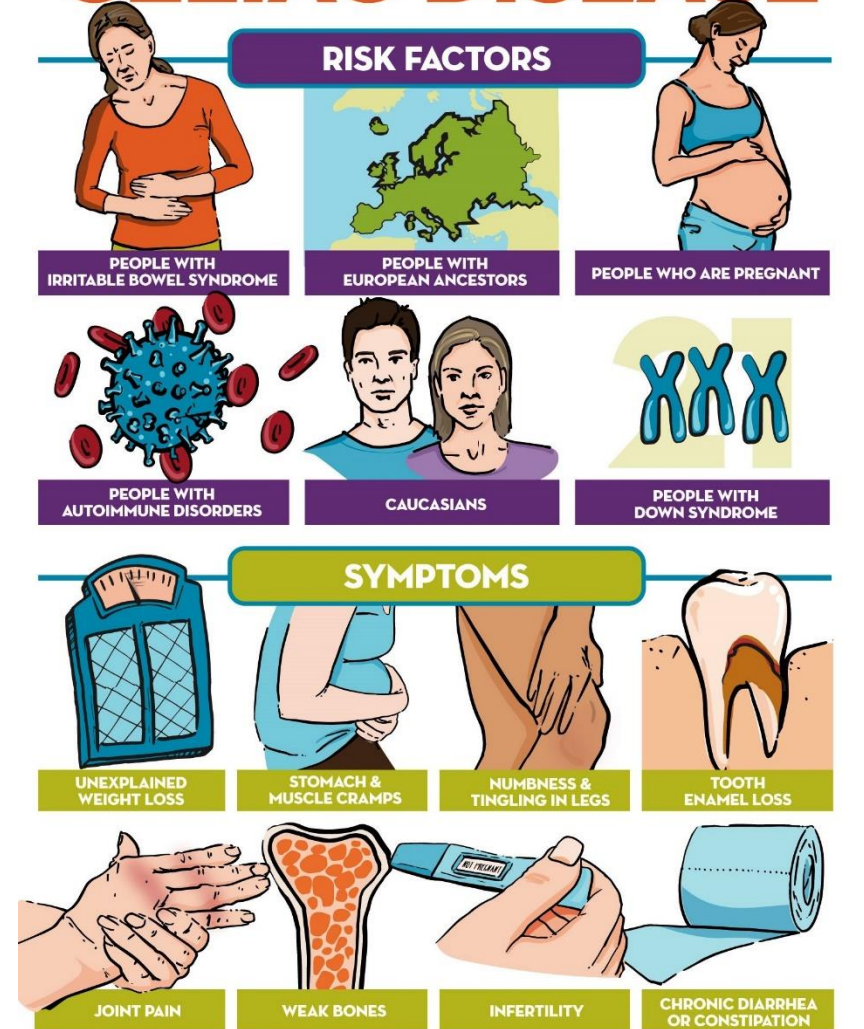
Bu gruplar:

- ÇH tanısı konmuş hastaların birinci derece akrabaları
- Otoimmün tiroidit
- Tip 1 diyabet
- Down sendromu
- Turner sendromu
- Williams sendromu
- Seçici immünglobulin A (IgA) eksikliği

TANI

- ÇH tanısı kesin olmalıdır!
- Çünkü bir ömür boyu devam edecek bir hastalıktır ve tedavisi de yaşam boyudur.

SYMPTOMS OF CELIAC DISEASE



CEASING THE INTAKE OF GLUTEN IS THE ONLY TREATMENT FOR CELIAC DISEASE



TANI

IgA-TTG testing is the
recommended **first-line**
approach.

Total IgA concentration should be measured in conjunction with serology. For patients with IgA deficiency, IgG-TTG, IgG-EMA, and IgG-deamidated gliadin peptide can be tested instead.

Coeliac testing recommended

- Persistent unexplained abdominal or gastrointestinal symptoms
- Faltering growth
- Prolonged fatigue
- Unexpected weight loss
- Severe or persistent mouth ulcers
- Unexplained iron, vitamin B12, or folate deficiency
- Type 1 diabetes
- Autoimmune thyroid disease
- Irritable bowel syndrome
- First degree relatives of people with coeliac disease

Coeliac testing should be considered

- Metabolic bone disorders (reduced bone mineral density or osteomalacia)
- Unexplained neurological symptoms (particularly peripheral neuropathy or ataxia)
- Unexplained subfertility or recurrent miscarriage
- Persistently increased concentrations of liver enzymes with unknown cause
- Dental enamel defects
- Down's syndrome
- Turner syndrome



AYIRICI TANI



CELIAC DISEASE	NON-CELIAC GLUTEN SENSITIVITY
Genetic autoimmune disease where wheat triggers antibodies to attack the small intestine.	Cause not fully understood. Not an autoimmune disorder or an allergy.
Diagnosed with a blood test or biopsy during a scope to detect antibodies produced in autoimmune response.	Diagnosed by ruling out celiac disease and wheat allergies with a blood test.
Prevalence: 1% of the U.S. population.	Prevalence: 6% of the U.S. population.
PREVALENCE OF BOTH IS INCREASING, PARTIALLY BECAUSE SCREENING FREQUENCY IS INCREASING.	
<p>38% of the population carries genes for celiac disease, but only a small percentage develops it.</p> <p>Current research suggests those with the gene may develop celiac disease after overexposure to viruses.</p>	No genetic component identified.
<p>GI symptoms include bloating, difficulty with bowel movements, diarrhea and abdominal pain.</p> <p>Can also come with many symptoms outside of the GI tract, including:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Fatigue • Headaches • Cavities • Joint pain • Low vitamin D and vitamin B12 • Psychiatric disorders 	<p>Symptoms limited to the GI tract and include bloating, difficulty with bowel movements, diarrhea and abdominal pain.</p>
<p>One crumb of gluten (20 parts gluten per million) will produce symptoms.</p> <p>Symptoms can last hours or days.</p> <p>Autoimmune markers will remain elevated in blood for weeks.</p>	<p>Wide range of gluten tolerance, depending on the individual, and on the frequency and amount of gluten consumed.</p> <p>Symptom intensity and duration varies.</p>
<p>Treatment: Complete and lifelong avoidance of gluten.</p>	<p>Treatment: Reducing gluten or carbohydrates in diet has been shown to help symptoms.</p>



TANI

- “H Interlaken tanı kriterleri” içinde yer alan “gluten challenge” (GC)’in yeri artık ok sınırlıdır.
- Bu test bir gluten ykleme ve uyarı testi olup, tanıyı kesinleştiren bir ltt.
- H tanısı konmuş hastada glutensiz diyet sonrası iyi yanıt alındıktan sonra tekrar normal diyete geçilip yeniden barsak mukozasındaki histolojik bozulmanın gösterilmesi koşuluna dayanıyordu.



TANI

low-dose gluten-challenge

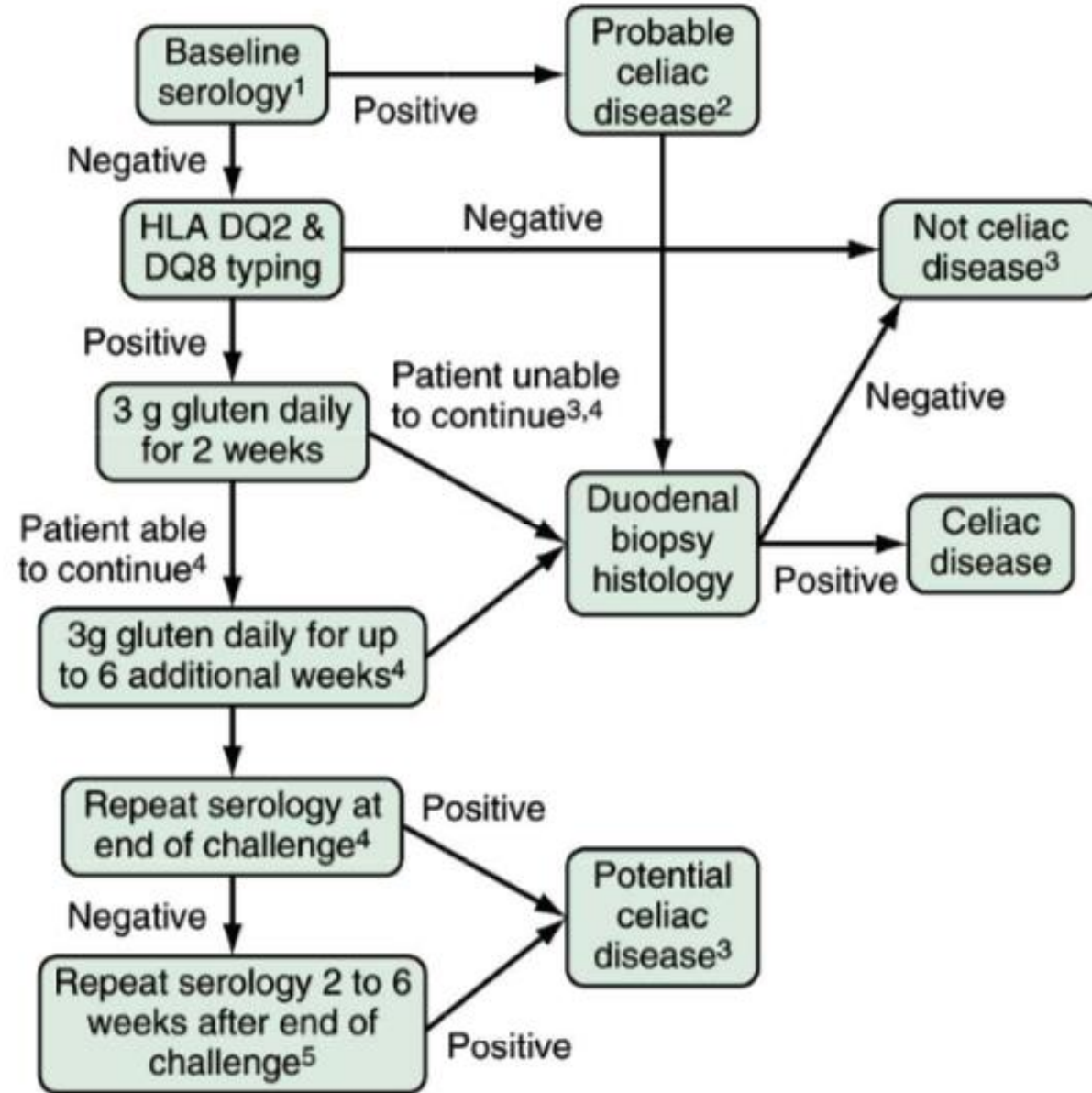
	Day 14	Day 28
Villous atrophy	68.4%	--
Increased tissue transglutaminase IgA, deamidated gliadin peptide IgA, or deamidated gliadin peptide IgG	50.0%	89.5%

Data are from 19 patients who are undergoing gluten challenge. Adapted from Leffler and colleagues.⁸⁰

Table: Development of abnormalities during gluten challenge

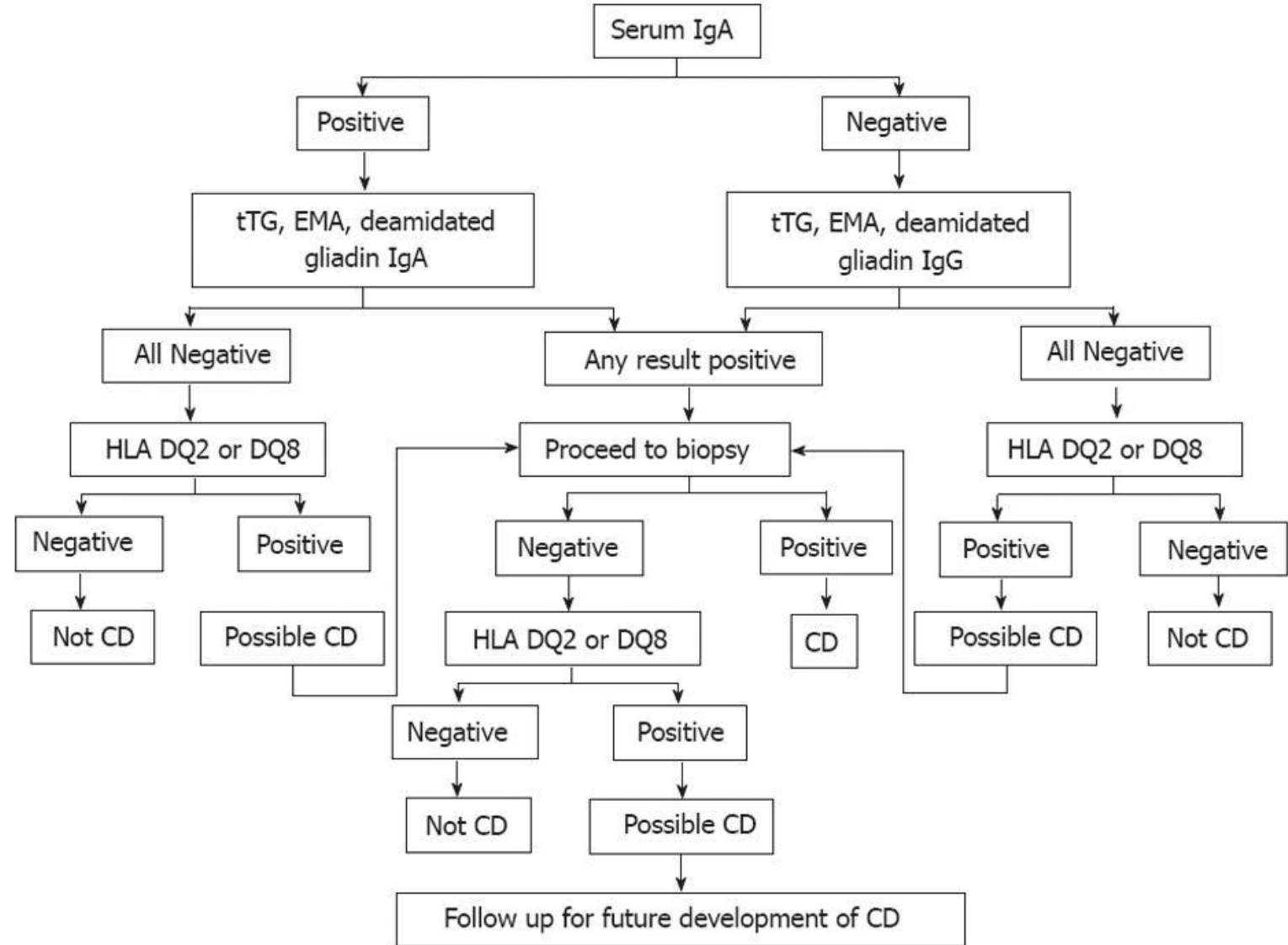


TANI





ÇH tanısında kullanılan serolojik testlerin güvenilirliği



Duyarlılık (Sensitivite) (%)
Özgünlük (Spesifite) (%)

Doku transglutaminaz (IgA, insan)	90-100	95-100
Anti-endomisyal antikor (IgA)	93-100	98-100
Anti-gliadin antikor IgA	52-100	72-100
Anti-gliadin antikor IgG	83-100	47-94



Tanıda biyopsiyi ne zaman önerelim veya yapalım?

Bu konuda da yeni uzlaşi kararları vardır:

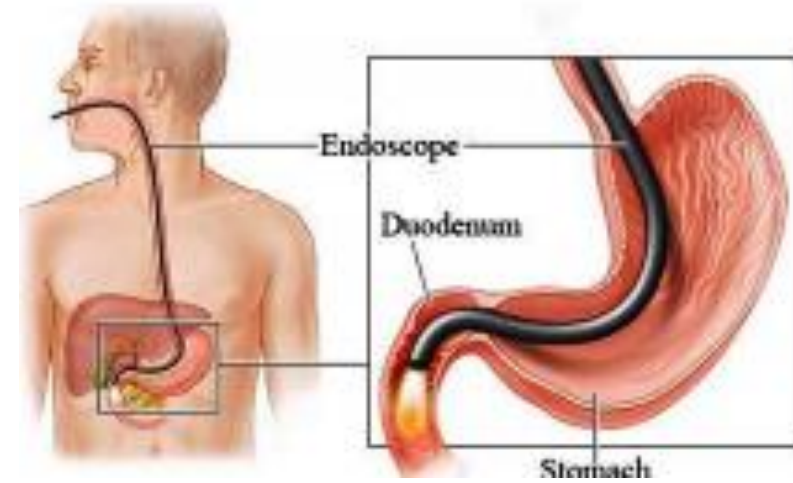
- **1.** Amerikan Gastroenteroloji Derneği “**şüphelenilen**” bütün olgularda biyopsi yapılmasını önermektedir.
- **2.** A.B.D Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health = NIH) “pozitif seroloji varsa” veya “serolojik sonuçlar açık olarak tanısal değilse, ama klinik şüpheli varsa”





TANI

- Sonuç olarak anti dTG ve/veya anti endomisyum antikorları pozitif bulunan bütün olgulardan ÇH tanısını **kesinleştirmek için İB biyopsisi alınmalıdır.**
- Biyopsi glutenli diyet alırken yapılmalı ve yamalı tutulum olabileceği de göz önünde bulundurularak bulbus, distal duodenumu da kapsayacak şekilde **çoklu örnek** alınmalıdır





Subklinik veya asemptomatik ÇH'nda tanıyı koymak neden bu kadar önemlidir diye bir soru akla gelebilir?

Buna yanıt olarak potansiyel önemi olan dört neden sıralanabilir:

- **1.** Henüz tam olarak ortaya çıkmamış, ancak bazı bozuklukların nedeni olabilecek besinsel eksikliklerin ortaya konması
- **2.** Etkilenmiş annelerin düşük doğum ağırlıklı bebek doğurması
- **3.** Malignensi riski
- **4.** Otoimmün hastalık gelişme riski



Nonresponsive Celiac Disease (NRCD)

- Tipik ÇH'nın klinik, serolojik ve patolojik bulgularını taşımasına rağmen 6-12 aylık glutenden fakir diyetle rağmen semptomlarda düzelme olmamaktadır.
- Primer NRCD %10 (CEVAPSIZ)
- Sekonder NRCD (TEDAVİNİN BAŞINDA KISMEN CEVAP SONRA CEVAPSIZ)
- IBS (22%)
- SIBO (6%)
- Gıda allerjileri ve intoleransı(1%)
- Pankreatik yetmezlikler
- Çölyak benzeri enteropatiler (Otoimmün enteropatiler gibi...)



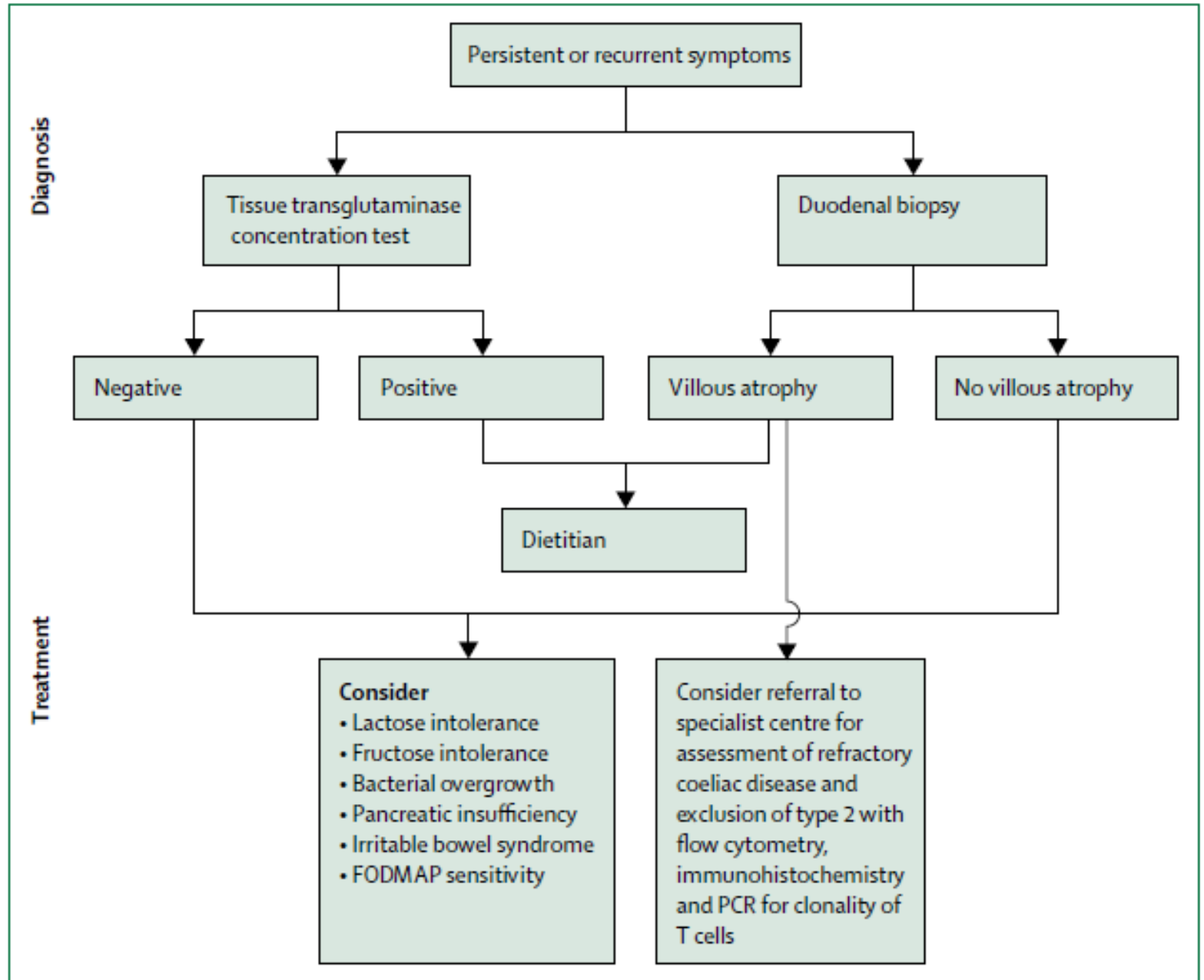
(Refractory Celiac Disease)

Tedaviye cevapsızlıkta aşağıdaki nedenler düşünölmelidir

1. Glutensiz diyete uyumsuzluk
2. İnce barsak villus atrofisi ile giden diğör hastalıklar
3. Eşlik eden diğör hastalıklar (Primer veya sekonder laktaz eksikliği, irritabl barsak sendromu, ince barsak bakteriyel aşırı gelişim, pankreas yetersizliği, mikroskopik kolit)
4. Refrakter çölyak hastalığı (Tip1, Tip 2)
5. Ülseratif jejunit veya intestinal lenfoma



TANI





Seronegatif Çölyak Hastalığı

- Seronegatif duodenal villus atrofini
- Çölyak popülasyonunun **2% and 15%**
- IgA eksikliği
- Yaygın immün yetmezlik sendromları
- İmmünosupresan ilaç kullanımı
- Çölyak Hastalığının erken dönem bulgusu

Collin P, Kaukinen K, Vogelsang H, et al. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; **17**: 85–91.

Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabó IR, et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006; **55**: 1746–53.

Volta U, Caio G, Boschetti E, et al. Seronegative celiac disease: shedding light on an obscure clinical entity. *Dig Liver Dis* 2016; **48**: 1018–22.

Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 888–94.



Seronegatif Çölyak Hastalığı

- >49 yaş (daha ileri yaşlarda)
- Ciddi villus atrofisi
- Otoimmün hastalıklar ile birliktelik
- Çölyak Hastalığının kronik ve daha ciddi formu



Seronegatif Çölyak Hastalığı

- Seronegatif villus atrofinin diğer nedenleri;
- Bazı spesifik ilaç kullanımları
(**mycophenolate mofetil ve olmesartan medoxomil**)
- Yaygın immün yetmezlik sendromları
- Crohn Hastalığı
- Tropical sprue
- Giardiasis
- Otoimmün enteropati



ÇH tanı ve izleminde kullanılan hematolojik, biyokimyasal ve radyolojik incelemeler

Tam kan sayımı

- Serum demir düzeyi, demir bağlama kapasitesi, ferritin
- Serum çinko düzeyi, çinko bağlama kapasitesi
- Serum B₁₂ ve folat düzeyleri
- PT, PTT
- Kalsiyum, fosfor, magnezyum
- Alkalen fosfataz
- Karaciğer enzimleri
- Total protein, albumin
- Elektrolitler
- Dışkı incelemeleri

- Parathormon düzeyi
- D vitamini düzeyi
- El-bilek grafisi
- Kemik mineral dansitometresi
- İmmünglobulin düzeyleri (IgA, G, M)
- Tiroid fonksiyon testleri ve tiroid antikoru (hTG, Anti-Tg, Anti-TPO)
- Diğer otoantikoru (ANA, Anti ds-DNA, AMA, ASMA, LKM-1)
- EEG
- Kafa grafileri

Marsh sınıflamasının yeni versiyonu ile histopatolojik sınıflama

- **Tip 1:** Normal villus yapısı ile birlikte artmış **İEL** (İELOzis)
- **Tip 2:** İELOzis ve kript hiperplazisine eşlik eden kısalmış villus yapısı
- **Tip 3:** İELOzis ve kript hiperplazisi ile hafif **A**/belirgin **B**/tamamen **C**/düzleşmiş mukozaya
- **Tip 4:** Atrofik mukozaya (Kript hipoplazisi ve hafif inflamasyonla olan düz mukozaya.)

(1) Marsh system (2) Marsh-Oberhuber system (3) New grading system

Type I
Type II

Type 1
Type 2

→

Grade A

Type III

Type 3a
Type 3b

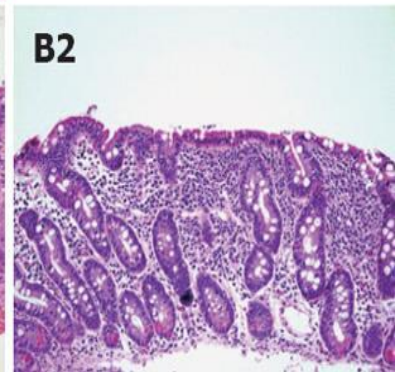
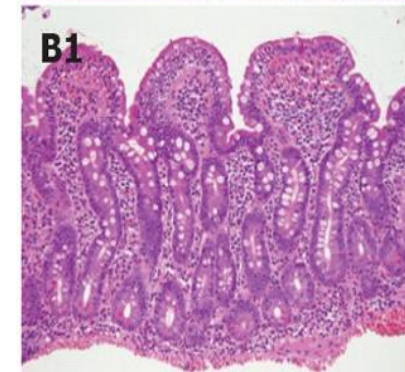
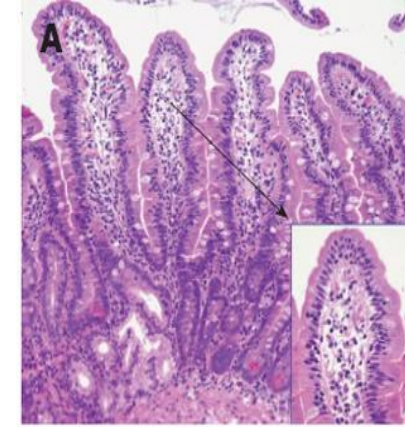
→

Grade B1

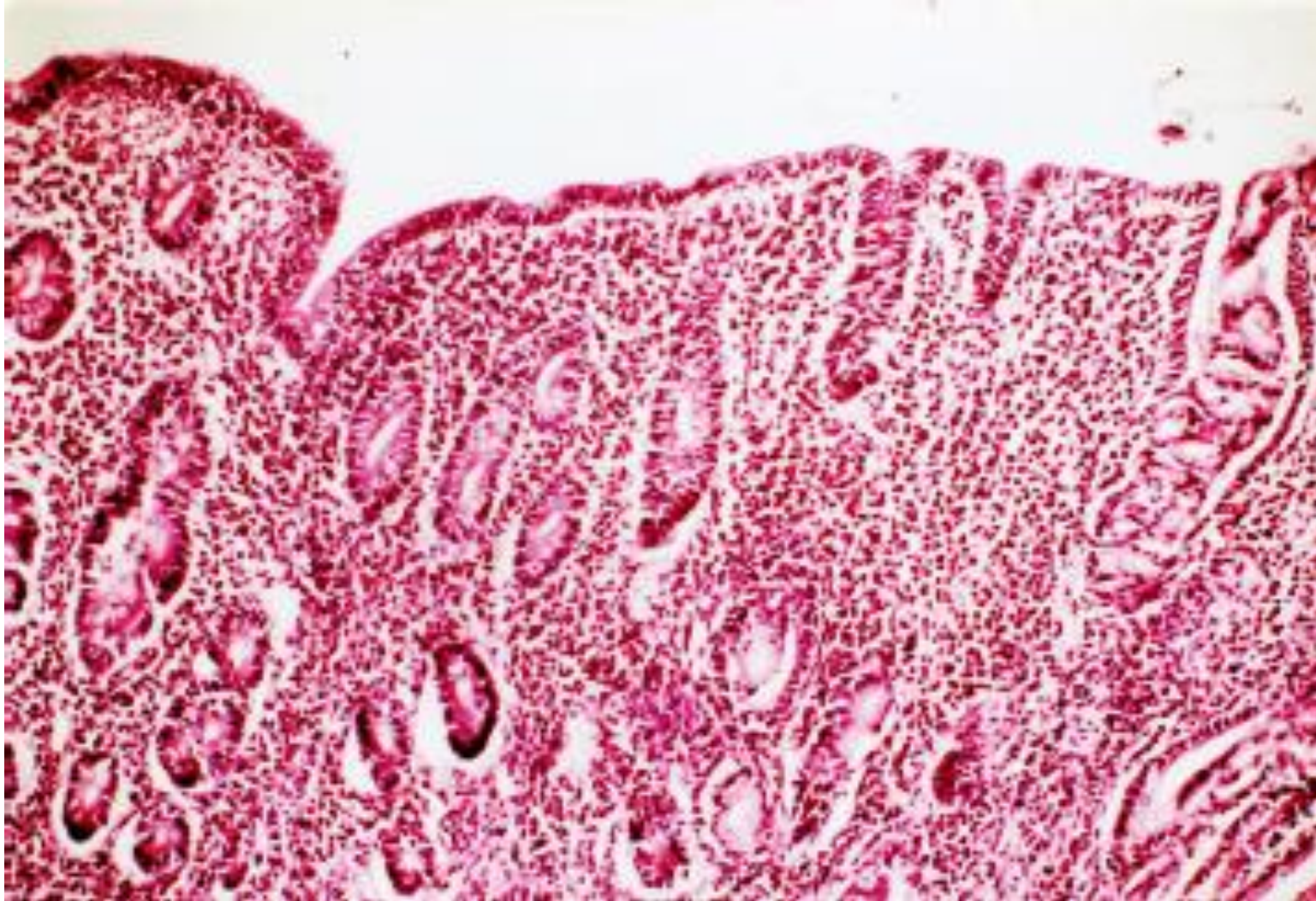
Type 3C

→

Grade B2

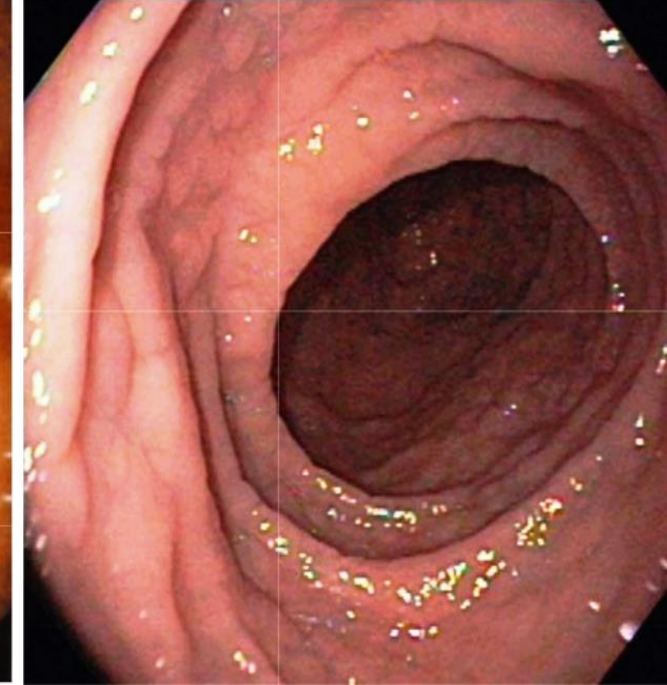
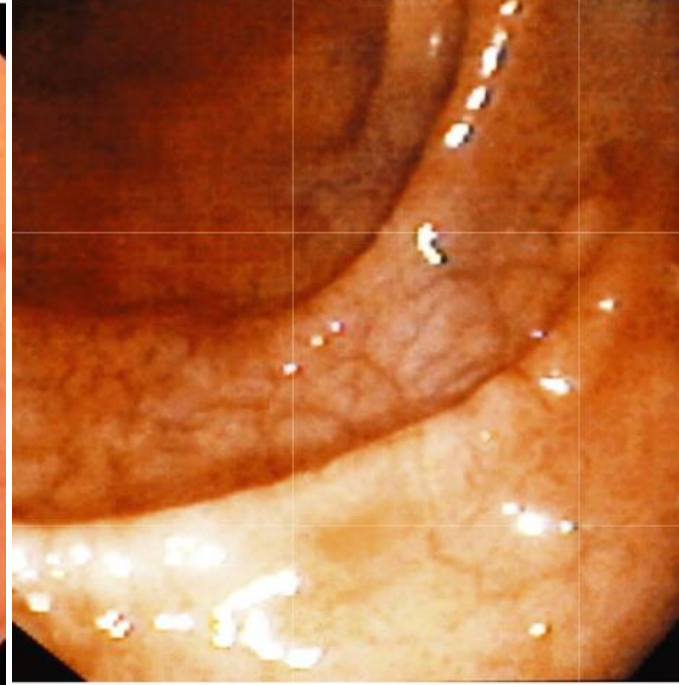
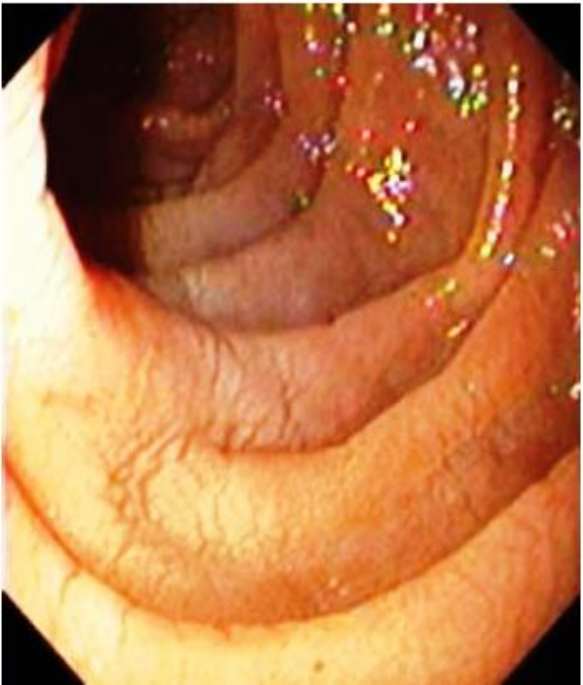


Marsh III, total villöz atrofi (düz mukoz)





Endoskopik ince barsak ÇH mukozal görünümü





AYIRICI TANI

IELozis

- HP ile birlikte olan gastroduodenitis
- Besin alerjisi (Gluten ile olmayan)
- İnfeksiyonlar (Giardia, cryptosporidium, CMV, vb)
- Otoimmün enteropati
- Crohn hastalığı
- Bakteriyel aşırı çoğalma
- Başta NSAİİ olmak üzere ilaçlar
- IgA eksikliği
- Sık değişkenli immün yetmezlik
- İnce barsak allograft rejeksiyonu

Villöz kısalma / düzleşme

- - Mikrovillus inklüzyon hastalığı
- - Otoimmün enteropati
- - Tropikal sprue
- - Refrakter sprue
- - Kollajenöz sprue
- - Radyokemoterapi
- - Graft-versus-host hastalığı
- - Nutrisyonel eksiklikler
- - EİTHL



KOMPLİKASYONLAR

- Uzun süre tanı almadan devam eden ÇH'nin en önemli komplikasyonları ilerleyen yaşla birlikte;
- Diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi
- Osteoporoz
- Ülseratif jejunointestinitis
- T hücreli intestinal lenfoma gibi malignansilerin ortaya çıkmasıdır.



KOMPLİKASYONLAR

- Anemi
- Rikets
- Osteopeni/osteoporoz
- Karaciğer bozuklukları
- Epilepsi ve oksipital kalsifikasyon
- Ataksi
- Nöropati
- Otoimmün myokardit
- Kardiyomyopati
- Böbrek hastalıkları
- Adrenal yetmezlik
- Üreme sistemi bozuklukları
- Kısırlık
- Psikolojik bozukluklar
- Malignite (İB lenfoması)
- Sindirim kanalı kanserleri



KOMPLİKASYONLAR

- olyak krizi ise günümüzde nadiren rastlanan
- Şiddetli sulu ishal
- Elektrolit bozukluğu
- Dehidratasyon
- Ağır abdominal distansiyon (karın Şişliği ve gerginliği)
- Hipotansiyon
- Letarji tablosu ile hipoproteinemi
- Hipoprotrombineminin eşlik ettiği ağır bir klinik tablo



TEDAVİ

- Tedavi, ömür boyu sürecektir glutensiz diyettir.
- Henüz alternatif tedavi yoktur.
- Sadece en az toksik prolamin içeren yulafın kararlı giden hastalarda diyete sokulması konusunda çalışmalar olmakla birlikte henüz kesin bir fikir birliği yoktur.
- Yine daha az immünojenik olan Etiyopya tahılı “tef”, “sorghum” (süpürge darısı), “millet” (akdarı), “Buck wheat” (kara buğday) gibi bölgesel tahılların üretilmesi ve diyete sokulması



TEDAVİ

- Başlıca demir, B12 vitamini, folik asit, çinko, kalsiyum ve D vitamini desteği ile diğer vitamin, eser element destekleri gerekebilir.
- -ilk haftalarda- süt, süt ürünleri, meyve ve meyve sularından kaçınılır.
- İleri dönem komplikasyon gelişmesi halinde steroid ve azatiopürin, siklosporin gibi immün supressif ilaçlarla tedavi yapılabilir.
- Yanıt alınamazsa total parenteral beslenme de uygulanır.



TEDAVİ (Refractory Celiac Disease)

- Enteric-coated (EC) budesonide, Entocort, 9 mg (3 mg - 3x1)
- (a drug of first choice for treatment of refractory celiac disease)
- Mesalamine
- Sistemik Kortikosteroid
- Azathioprine veya 6-mercaptopurine
- Oral siklosporin
- Infliximab (a chimeric antibody to TNF- α)





Tedavinin Takibi

- İlk yıl 3-6 ayda bir takip
- Yılda bir kez BMD ölçümü
- Gerekli görülürse iki yılda bir kontrol endoskopi ile biyopsi
- **Pneumococcal vaccination**



Çölyak Hastalığı ve Maligniteler

- GİS maligniteleri
- Non-Hodgkin lenfoma (NHL)
- Small intestinal lenfomalar
- *EATL* (enteropathy-associated T-cell lymphoma)
- Orofarinks, Özofagus ve İleal karsinomlar
- Primer Karaciğer Maligniteleri



Diyet olmayan tedaviler

- Bağırsak lümeninde toksik olan peptidlerin inaktivasyonu
- Gliadin'in bağırsak mukozasına geçişinin engellenmesi
- İmmün toleransın aktivasyonunun sağlanması
- Lamina propria da immün aktivasyonun engellenmesi
- Gluten-specific CD4-pozitif T hücrelerine karşı aşı alışmaları (Faz I)



Diyet olmayan tedaviler

- İki adet Faz II çalışması olan ilaç mevcut;
- **Larazotide acetate** (Gliadin'in mukozaya geçişinin engellenmesi)
- **Latiglutenase** (Gliadin'in mukozaya hasar vermeden parçalanması)

Leffler DA, Kelly CP, Green PH, et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2015; **148**: 1311–19.

Murray JA, Kelly CP, Green PH, et al, for the CeliAction Study Group of Investigators. No difference between latiglutenase and placebo in reducing villous atrophy or improving symptoms in patients with symptomatic celiac disease. *Gastroenterology* 2017; **152**: 787–98.



ÖNERİLER / YENİ UFUKLAR

- Düşük pH'da aktivite gösterebilecek maya kaynaklı prolil endoproteazın (PEP) duodenumda T hücre aktivasyonunu önlediği
- Tedavide dTG'nı baskılayarak glutenin immünstimulan etkisini azaltmak da düşünülmüş, ancak **dTG'nın doku hasarı onarımında** ve başka sistemlerde de etkin olması nedeniyle bu tedavi şekli kabul görmemiştir



Am J Gastroenterol. 2018 Aug;113(8):1256. doi: 10.1038/s41395-018-0094-8. Epub 2018 Jun 8.

Celiac Disease and Fecal Microbiota Transplantation: A New Beginning?

Golfeyz S¹.

AJG The American Journal of
GASTROENTEROLOGY

Celiac Disease and Fecal Microbiota Transplantation: A New Beginning?

Shmuel Golfeyz, MD

Am J Gastroenterol <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0094-8>

To the Editor: I commend Lebwohl et al. [1] on the wonderful study looking at the risk of *Clostridium difficile* (*C. diff*) infection in patients with Celiac Disease (CeD). As described, patients with CeD are at increased risks for infection and this seems to be multifactorial. One explanation posited for the higher risk of *C. diff* in CeD patients is due to altered gut microbiota. To prove this point, the authors cited a study, which showed that patients without CeD who strictly upheld a gluten-free diet were found to have a reduction in *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* populations, which may be protective against *C. diff* [2]. Researchers have recently delved into the importance of the symbiosis with gut microbiota and human disease. In 2008, the Human Microbiome Project was introduced by the National Institutes of Health. The project allows researchers to explore how microbiota interacts with humans in much greater detail than ever before. A large applicability of this data

is the introduction of fecal microbiota transplantation (FMT) as treatment for patients with *C. diff*. FMT is a great tool to treat *C. diff* and has even been compacted into a pill form making administration much easier. Burgeoning research is also pointing to an alteration in gut microbiome as a risk factor in developing CeD. My question to the authors is, do you believe FMT is a viable option for patients with CeD in first preventing high-risk patients (i.e., patients with CeD who are taking antibiotics) from acquiring *C. diff* infection and second can FMT be attempted as a treatment for CeD? Since, CeD is developed by patients having a genetic predisposition and being exposed to an environmental insult, is it possible to change the gut microbiome thereby taking away the environmental insult and reverting CeD patients back to merely having a genetic predisposition? van Beurden et al. [3] reported a case where a patient with refractory CeD type II developed *C. diff* infection refractory to medical treatment and required FMT. At 6 month follow up, the patient was noted to have complete recovery of the villous atrophy. Another interesting case reported from Rebello et al. [4] noted that two patients with alopecia areata (also an autoimmune disease) experiencing hair regrowth after undergoing FMT for recurrent *C. diff*. These results are promising and warrant further investigation. Although, we do not know long-term effects of FMT, it seems to be relatively safe. One systematic review found an adverse event rate of 29%, most frequently abdominal discomfort [5]. However, 9.2% of serious adverse events

occurred, including death, infection, and relapse of inflammatory bowel disease. Nonetheless, such adverse events may not have been causally related the FMT treatment itself but possibly the disease process [5]. In conclusion, the potential for FMT use in treating diseases other than *C. diff* is exciting. Researchers have only begun to scratch the surface of the complexities of the microbiome and its interactions with human disease. Alteration of microbiomes will likely be utilized for disease prevention and treatment in the near future.

CONFLICT OF INTERESTS

Guarantor of the article: Shmuel Golfeyz, MD.

Specific author contributions: None.

Financial support: None.

Potential competing interests: None.

REFERENCES

1. Lebwohl B, Nobel YR, Green PHR, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection in patients with celiac disease: a population-based study. Am J Gast. 2017;112:1878–84.
2. De Palma G, Nadal I, Collado MC, et al. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. Br J Nutr. 2009;102:1154–60.
3. van Beurden YH, van Gils T, van Gils NA, et al. Serendipity in refractory celiac disease: full recovery of duodenal villi and clinical symptoms after fecal microbiota transfer. J Ga Li Dis. 2016;25:385–8.
4. Rebello D, Wang E, Yen E, et al. Hair growth in two alopecia patients after fecal microbiota transplant. ACG Case Rep J. 2017;4:e107.
5. Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation. PLoS ONE. 2016;11:e0161174.

Mount Sinai Beth Israel Department of Internal Medicine, 353 E 17TH ST FL 2, New York, NY, USA. **Correspondence:** S.G. (email: Shmuel.golfeyz@mountsinai.org)



CME

Risk of *Clostridium difficile* Infection in Patients With Celiac Disease: A Population-Based Study

Benjamin Lebwohl, MD, MS^{1,2}, Yael R. Nobel, MD¹, Peter H.R. Green, MD¹, Martin J. Blaser, MD³ and Jonas F. Ludvigsson, MD, PhD^{1,4,5}

- OBJECTIVES:** Patients with celiac disease are at increased risk for infections such as tuberculosis, influenza, and pneumococcal pneumonia. However, little is known about the incidence of *Clostridium difficile* infection (CDI) in patients with celiac disease.
- METHODS:** We identified patients with celiac disease based on intestinal biopsies submitted to all pathology departments in Sweden over a 39-year period (from July 1969 through February 2008). We compared risk of CDI (based on stratified Cox proportional hazards models) among patients with celiac disease vs. without celiac disease (controls) matched by age, sex, and calendar period.
- RESULTS:** We identified 28,339 patients with celiac disease and 141,588 controls; neither group had a history of CDI. The incidence of CDI was 56/100,000 person-years among patients with celiac disease and 26/100,000 person-years among controls, yielding an overall hazard ratio (HR) of 2.01 (95% confidence interval (CI), 1.64–2.47; $P < 0.0001$). The risk of CDI was highest in the first 12 months after diagnosis of celiac disease (HR, 5.20; 95% CI, 2.81–9.62; $P < 0.0001$), but remained high, compared to that of controls, 1–5 years after diagnosis (HR, 1.85; 95% CI, 1.22–2.81; $P = 0.004$). Among 493 patients with CDI, antibiotic data were available for 251; there were no significant differences in prior exposures to antibiotics between patients with celiac disease and controls.
- CONCLUSIONS:** In a large population-based cohort study, patients with celiac disease had significantly higher incidence of CDI than controls. This finding is consistent with prior findings of higher rates of other infections in patients with celiac disease, and suggests the possibility of altered gut immunity and/or microbial composition in patients with celiac disease.

Study Highlights

WHAT IS CURRENT KNOWLEDGE

- ✓ Patients with celiac disease are at increased risk of infections including influenza, pneumonia, and tuberculosis.
- ✓ Infection with *C. difficile* is increasingly common, and patients with inflammatory bowel disease have increased susceptibility to this infection, but the risk in celiac disease has not been quantified.

WHAT IS NEW HERE

- ✓ In this population-based study, patients with celiac disease had an increased risk of developing *C. difficile* infection.
- ✓ Among patients who developed *C. difficile*, exposure to antibiotics did not differ between CeD patients and controls.

Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects

British Journal of Nutrition (2009), 102, 1154–1160
© The Authors 2009

doi:10.1017/S0007114509371767

Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects

Giada De Palma, Inmaculada Nadal, Maria Carmen Collado and Yolanda Sanz*

Microbial Ecophysiology and Nutrition Group, Institute of Agrochemistry and Food Technology (IATA), Spanish National Research Council (CSIC), PO Box 73, 46100 Burjassot, Valencia, Spain

(Received 13 August 2008 – Revised 3 April 2009 – Accepted 6 April 2009 – First published online 18 May 2009)

Diet influences the composition of the gut microbiota and host's health, particularly in patients suffering from food-related diseases. Coeliac disease (CD) is a permanent intolerance to cereal gluten proteins and the only therapy for the patients is to adhere to a life-long gluten-free diet (GFD). In the present preliminary study, the effects of a GFD on the composition and immune function of the gut microbiota were analysed in ten healthy subjects (mean age 30.3 years) over 1 month. Faecal microbiota was analysed by fluorescence *in situ* hybridisation (FISH) and quantitative PCR (qPCR). The ability of faecal bacteria to stimulate cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) was determined by ELISA. No significant differences in dietary intake were found before and after the GFD except for reductions ($P=0.001$) in polysaccharides. *Bifidobacterium*, *Clostridium lituseburense* and *Faecalibacterium prausnitzii* proportions decreased ($P=0.007$, $P=0.031$ and $P=0.009$, respectively) as a result of the GFD analysed by FISH. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Bifidobacterium longum* counts decreased ($P=0.020$, $P=0.001$ and $P=0.017$, respectively), while *Enterobacteriaceae* and *Escherichia coli* counts increased ($P=0.005$ and $P=0.003$) after the GFD assessed by qPCR. TNF- α , interferon- γ , IL-10 and IL-8 production by PBMC stimulated with faecal samples was also reduced ($P=0.021$, $P=0.037$, $P=0.002$ and $P=0.007$, respectively) after the diet. Therefore, the GFD led to reductions in beneficial gut bacteria populations and the ability of faecal samples to stimulate the host's immunity. Thus, the GFD may constitute an environmental variable to be considered in treated CD patients for its possible effects on gut health.

Intestinal microbiota: Gluten-free diet: Coeliac disease: Immunity

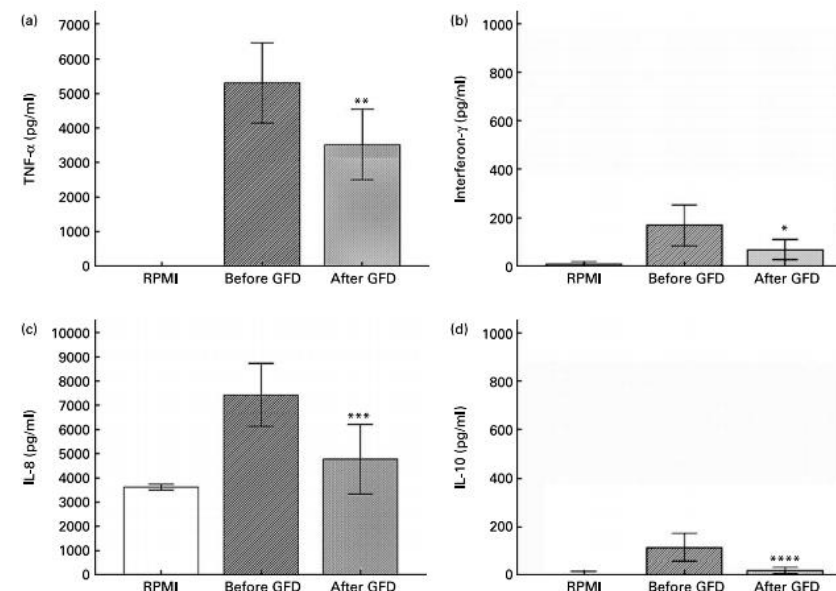


Fig. 1. Cytokine production (TNF- α (a), interferon- γ (b), IL-8 (c), IL-10 (d)) by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) stimulated with faecal samples from healthy volunteers before and after the gluten-free diet (GFD) and controls (non-stimulated PBMC). Results are expressed as means of duplicate measures determined in four independent experiments, with standard deviations represented by vertical bars. Statistically significant differences were established by applying Student's *t* test at $P < 0.050$. RPMI, Roswell Park Memorial Institute medium. Mean value was significantly different from that before the GFD: * $P < 0.037$, ** $P < 0.021$, *** $P < 0.007$, **** $P < 0.002$.

Serendipity in Refractory Celiac Disease: Full Recovery of Duodenal Villi and Clinical Symptoms after Fecal Microbiota Transfer

CASE REPORT

Available from: <http://www.jgld.ro/wp/archive/y2016/n3/a20>
DOI: <http://dx.doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.253.cel>

Serendipity in Refractory Celiac Disease: Full Recovery of Duodenal Villi and Clinical Symptoms after Fecal Microbiota Transfer

Yvette H. van Beurden^{1,2}, Tom van Gils¹, Nienke A. van Gils³, Zain Kassam^{4,5}, Chris J.J. Mulder¹, Nieves Aparicio-Pagés³

- 1) Dept. of Gastroenterology & Hepatology, and
- 2) Dept. of Medical Microbiology & Infection Control, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands
- 3) Dept. of Gastroenterology & Hepatology, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, The Netherlands
- 4) Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, USA;
- 5) OpenBiome, Medford,

ABSTRACT

Treatment of refractory celiac disease type II (RCD II) and preventing the development of an enteropathy associated T-cell lymphoma in these patients is still difficult. In this case report, we describe a patient with RCD II who received fecal microbiota transfer as treatment for a recurrent *Clostridium difficile* infection, and remarkably showed a full recovery of duodenal villi and disappearance of celiac symptoms. This case suggests that altering the gut microbiota may hold promise in improving the clinical and histological consequences of celiac disease and/or RCD II.

Key words: refractory celiac disease type II – *Clostridium difficile* infection – fecal microbiota transplantation

Abbreviations: CDI: *Clostridium difficile* infection; EATL : enteropathy associated T-cell lymphoma; FMT: fecal microbiota transfer; IEL: intraepithelial lymphocytes; RCD II: refractory celiac disease type II; TPN: total parenteral nutrition.

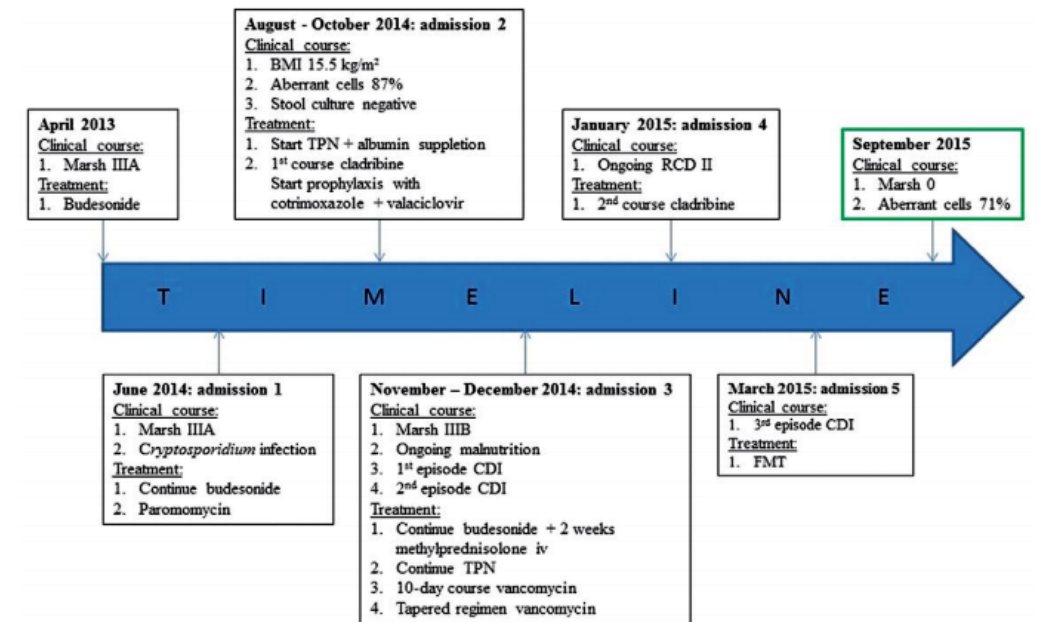


Fig. 1. Summary of clinical course. TPN: total parenteral nutrition CDI: *Clostridium difficile* infection FMT: fecal microbiota transfer.

Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms

e ORIGINAL ARTICLE

OPEN

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

Ruggiero Francavilla, MD, PhD,* Maria Piccolo, PhD,†
Antonio Francavilla, MD, PhD,‡ Lorenzo Polimeno, PhD,*

Francesco Semeraro, MD,§ Fernanda Cristofori, MD,*

Stefania Castellaneta, MD,|| Michele Barone, MD, PhD,¶ Flavia Indrio, MD,*

Marco Gobetti, PhD,# and Maria De Angelis, PhD†

Goals: The goals of this study were to evaluate the efficacy and safety of a probiotic mixture in patients with celiac disease (CD) with irritable bowel syndrome (IBS)-type symptoms despite a strict gluten-free diet (GFD).

Background: About 30% of patients with CD adherent to a GFD suffer from IBS-type symptoms; a possible cause resides in the imbalances of the intestinal microbiota in CD. Probiotics may represent a potential treatment.

Study: CD patients with IBS-type symptoms entered a prospective, double-blind, randomized placebo-controlled study. A 6-week treatment period was preceded by a 2-week run-in and followed by a 6-week follow-up phase. Clinical data were monitored throughout the study by validated questionnaires: IBS Severity Scoring System (IBS-SSS); Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS); Bristol Stool Form Scale (BSFS); and IBS Quality of Life Questionnaire (IBS-QOL). The fecal microbiota were assayed using plate counts

probiotics, as compared with placebo [$(-15.9\% \pm 14.8\%$ vs. $8.2\% \pm 25.9\%$; $P < 0.001$) and $(-19.8\% \pm 16.6\%$ vs. $12.9\% \pm 31.6\%$; $P < 0.001)$], respectively. Treatment success was significantly higher in patients receiving probiotics, as compared with placebo (15.3% vs. 3.8%; $P < 0.04$). Presumptive lactic acid bacteria, *Staphylococcus* and *Bifidobacterium*, increased in patients receiving probiotic treatment. No adverse events were reported.

Conclusions: A 6-week probiotic treatment is effective in improving the severity of IBS-type symptoms, in CD patients on strict GFD, and is associated with a modification of gut microbiota, characterized by an increase of bifidobacteria.

Key Words: probiotics, celiac disease, gluten-free diet, gut microbiota

(*J Clin Gastroenterol* 2019;53:e117–e125)

J Clin Gastroenterol • Volume 53, Number 3, March 2019

Probiotics in CD Patients With GI Symptoms

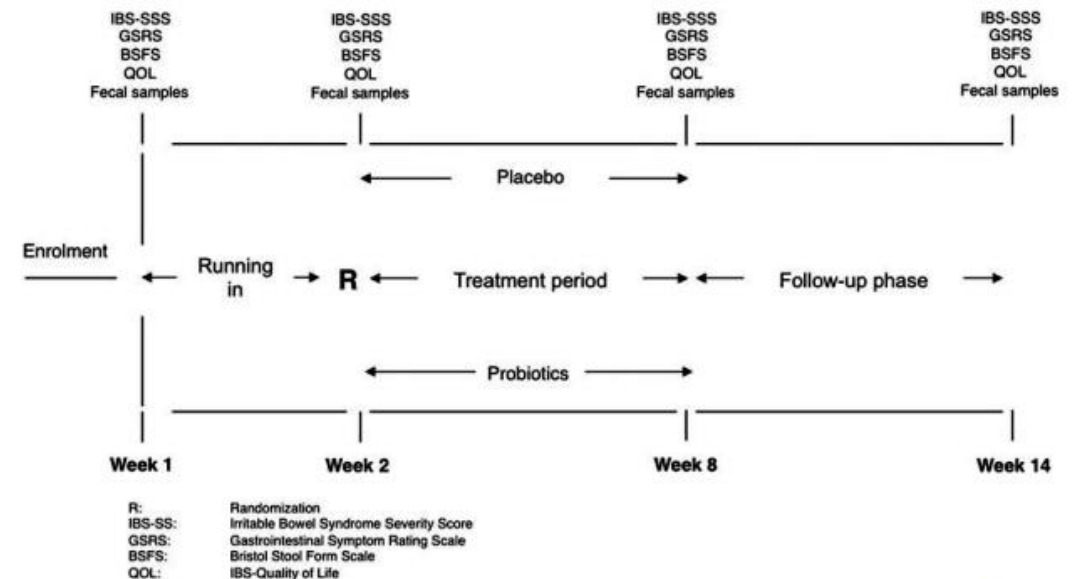


FIGURE 1. Study design. BSFS indicates Bristol Stool Form Scale; GSRS, Gastrointestinal Symptom Rating Scale; IBS-SSS, Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System; QOL, Quality of Life; R, randomization.



Gluten Enteropatisi

- Çocukluk çağının en yaygın malabsorbsiyon nedeni olan bu hastalık, çocukları ve erişkinleri yaşam boyu etkilemekte ve **her yaşta** ortaya çıkabilmektedir.
- Çoğu hastada atipik ya da sessiz bir klinik seyir söz konusudur



Doktor ben Çölyak hastası mıyım?

Cevap: Evet. Çölyak Hastası olabilirsiniz!

Sabrınız için teşekkürler...