

## Çölyak Olmayan Gluten Duyarlılığı

### *Non-Celiac Gluten Sensitivity*

Neslihan Sürmeli<sup>1</sup>, Efsun Karabudak<sup>2</sup>

Geliş tarihi/Received: 09.01.2019 • Kabul tarihi/Accepted: 02.04.2019

#### ÖZET

Çölyak olmayan gluten duyarlılığı, son birkaç yılda, bilim topluluğu tarafından büyük ilgi görmektedir. Çölyak hastalığı veya buğday alerjisinin tanı kriterlerine uymayan hastaların gluteni diyetten çıkarması ile yanıt veren gastrointestinal veya ekstraintestinal semptomlarla karakterizedir. İrritabl Bağırsak Sendromu ile benzer belirgin belirtiler vermektedir. Prevalansın çölyak hastalığından biraz daha yaygın olduğu belirtilmiştir. Çoğunlukla yetişkinlerde, özellikle 30-50 yaş grubunda ve ağırlıklı kadın cinsiyetinde sık görülmekle birlikte pediatrik hastalarda da bildirilmiştir. Çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastalarına glutensiz diyet tedavisi tavsiye edilmektedir ancak hastaları etkileyen gluten miktarı bireylere göre farklılık göstermektedir. Hastaların büyük bir kısmında glutensiz diyet tedavisi sonrasında semptomlar ortadan kalkmaktadır. Bu makalede çölyak olmayan gluten duyarlılığı konusundaki güncel bilgiler gözden geçirilmiş, çölyak hastalığı ile farklılıklarına değinilmiş ve bu yeni durumun patofizyolojisi konusunda olası mekanizmalardan bahsedilmiştir.

*Anahtar kelimeler: Gluten, gluten hassasiyeti, buğday, çölyak hastalığı*

#### ABSTRACT

In the last few years, non-celiac gluten sensitivity has received great interest from the scientific community. The disease is characterized by gastrointestinal or extraintestinal symptoms that respond with the extraction of gluten from the diet of patients not diagnosed with celiac disease or wheat allergy. It gives similar symptoms like irritable bowel syndrome. Prevalence is reported to be slightly more common than celiac disease. It has been reported mostly in adults, especially in the 30-50 age group and female gender, but has also been reported in pediatric patients. Gluten free diet therapy is recommended for patients with non celiac gluten sensitivity but the amount of gluten that affects patients varies according to individuals. Symptoms disappear after a gluten free diet. In this article, current information about non-celiac gluten sensitivity and the differences from celiac disease are reviewed. Possible mechanisms for the pathophysiology of this new condition are discussed.

*Keywords: Gluten, gluten sensitivity, wheat, celiac disease*

1. **İletişim/Correspondence:** Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Van, Türkiye • E-posta: neslihan\_surmeli@hotmail.com  
https://orcid.org/0000-0001-6476-7209

2. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye  
https://orcid.org/0000-0002-4210-1657

## GİRİŞ

Çölyak hastalığı, gluten alımı sonrasında ortaya çıkan otoimmün bir enteropatidir (1). Asemptomatik olabildiği gibi, tanı gecikmesi durumunda ölüm ile sonuçlanabilen geniş bir klinik tablo ortaya çıkmaktadır. Çölyak hastalığı insan lökosit antijen (HLA) II genine özgüdür. HLA DQ-2 ve HLA DQ-8, çölyak hastalığı için duyarlı, ince bağırsaktaki gluten spesifik T hücrelerine özgü gluten peptidlerin ortaya çıkmasında rol almaktadır (1).

Çölyak olmayan gluten duyarlılığı, çölyak hastalığına özgü antikorların, çölyak villus atrofisinin ve HLA değişikliğinin olmadığı durumda gluten alımı ile semptomların ortaya çıktığı bir tablodur (1). Çölyak olmayan gluten duyarlılığı gluten içeren besinlerin alınmasıyla ilişkili bağırsak belirtileri veya semptomları, ekstraintestinal belirti veya semptomlar veya her ikisi de olan bireyleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Yaklaşık 40 yıl önce farklı bir klinik durum olarak tanımlanmıştır. Hemen hemen tüm çölyak hastalarında bulunan HLA DQ-2 ve HLA DQ-8, çölyak olmayan gluten duyarlılığı vakalarının sadece %50'sinde bulunur ve bu genel popülasyondaki prevalanstan biraz daha yüksektir. Yapılan bazı çalışmalar çölyak olmayan gluten duyarlılığı prevalansının çölyak hastalığından biraz daha yaygın olduğunu öne sürmektedir (2,3). Çölyak olmayan gluten duyarlılığı çoğunlukla yetişkinlerde, özellikle 30-50 yaş grubunda ve ağırlıklı kadın cinsiyetinde sık görülmekle birlikte pediatrik hastalarda da bildirilmiştir (4,5).

Bu makalede çölyak olmayan gluten duyarlılığı konusundaki güncel bilgiler gözden geçirilmiş, çölyak hastalığı ile farklılıklarına değinilmiş ve bu yeni durumun patofizyolojisi konusunda olası mekanizmalardan bahsedilmiştir.

### Çölyak Olmayan Gluten Duyarlılığında Klinik Belirtiler

Çölyak olmayan gluten duyarlılığında, klinik belirtiler bağırsak epiteli, immün aracılı ve/veya

immün olmayan yanıtlara yol açan besinlere maruz kaldığında başlamaktadır (6). Gluten duyarlılığının klinik gastrointestinal belirtileri, karın ağrısı, şişkinlik, diyare, konstipasyon veya her ikisinin de görüldüğü bağırsak düzensizliğidir. Ekstraintestinal bulgular arasında, “yavaş düşünme” olarak tanımlanan “sisli beyin”, baş ağrısı, eklem ve kas ağrısı, yorgunluk, depresyon, bacaklarda uyuşma hissi, dermatit ve anemi yer almaktadır (7). Uzmanlar tüm bu durumların gluten tarafından tetiklendiğinden hala tam olarak emin olmamakla birlikte buğday ve diğer gluten içerikli tanelerin diğer bileşenlerinin de sorumlu olabileceğini düşünmektedirler (7,8). Bu hastalığa karşı farkındalığın düşük olması nedeniyle, çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastaları genellikle İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS) hastaları gibi psikolojik bir rahatsızlığa sahip olduğu gerekçesi ile psikiyatlara yönlendirilmektedirler (9). Son yıllarda, gluten içeren besinlerin tüketilmesi ile ataksi, periferik nöropati, şizofreni, otizm, depresyon, anksiyete gibi nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların ve semptomların ortaya çıkışı arasındaki ilişki de araştırmacıların dikkatini çekmiştir (6). Serebellar ataksi gibi daha ciddi nörolojik hastalıklarla birlikte görüldüğü de savunulmaktadır (6,10).

### Patogenez

Çölyak olmayan gluten duyarlılığı patobiyolojisi henüz net olarak anlaşılamamıştır. Birçok çalışmada, adaptif bağışıklığın tersine, gluten duyarlılığının altında yatan mekanizmanın doğal bağışıklık cevabının gelişimi olduğu düşünülmektedir (4,11,12). Gluten ve bununla bağlantılı peptidlerin, doğuştan gelen bağışıklık tepkisini indükleyen ve dendritik hücreleri uyararak, lökositlerin infiltrasyonu ve bağırsak mukozasında enfeksiyon ile sonuçlanan tetikleyiciler olabileceği hipotezi ileri sürülmektedir (7).

Doğal bağışıklık çölyak hastalığının başlatılmasında ve olasılıkla çölyak olmayan gluten duyarlılığında kritik bir rol oynamaktadır. Toll benzeri reseptörler (Toll Like Receptor, TLR), genellikle sentinel

hücrelerde (makrofajlar ve dendritik hücreler gibi) eksprese olan tek, membran kapsayan reseptörlerdir. Toll benzeri reseptörler, mikroorganizmalardan kaynaklanan yapısal olarak korunmuş molekülleri deri veya bağırsak mukozası gibi fiziksel bariyeri aştığında bu molekülleri tanıyan ve immün hücre tepkilerini aktive eden reseptörlerin bir sınıfıdır. İnce bağırsakta TLR-2'nin (daha düşük bir oranda TLR-1 ve TLR-4) ekspresyonu, çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastalarında çölyak hastalarına göre daha fazladır (11,13). Bununla birlikte çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastaları, kontrol hastaları ve çölyak hastalığı olan bireylerle karşılaştırıldığında T regülatör hücre belirteçlerinde önemli bir azalma olmuştur. Aynı zamanda intraepitelyal lenfositlerin  $\alpha$  ve  $\beta$  sınıflarında artış olmasına karşılık, bağışıklık ile ilgili bağırsak mukozal gen ekspresyonunda bir değişiklik bulunmamıştır (12).

Zonulin, bakteriler ya da gluten alımı gibi uyaranlardan sonra ince bağırsak mukozası tarafından salınan önemli bir proteindir ve bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. Gliadin alımında zonulin salınımı sindirilmemiş peptidlerin geçişine yol açmakta ve epitel bariyerini geçtiğinde, IL8 üretimi ile genetik olarak duyarlı bireylerde glutene tolerans kaybına neden olmaktadır (14).

Gluten ile ilgili bozukluklarda  $\alpha$ -amilaz/tripsin inhibitörlerinin önemli rol oynadıkları belirtilmektedir (12). Amilaz tripsin inhibitörlerinin, çölyak hastalarında proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olduğu belirlenmiştir. In vitro ve in vivo çalışmalar, buğday amilaz-tripsin inhibitörlerinin bağırsak monositlerinde, makrofajlarda çölyak olmayan gluten duyarlılığına yol açan doğal immün yanıtın tetikleyicileri olarak önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (12,15). Gluten içeren tahılların yüksek miktarda amilaz tripsin inhibitörlerini içerdiği ve miyeloid hücrelerin TLR-4'ü aktive etmesi ile, amilaz tripsin inhibitörlerinin bağırsak inflamasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Tüm bu gözlemler, amilaz tripsin inhibitörlerinin çölyak hastalığı ve çölyak olmayan gluten duyarlılığı

gibi hastalıklar ve diğer bağışıklık bozukluklarında inflamasyonu ve bağışıklık tepkilerini tetikleyebileceği hipotezine yol açmaktadır (8,16).

Çölyak olmayan gluten duyarlılığı semptomlarının aynı zamanda bağırsak mukozasında meydana gelen bozulmalardan kaynaklanabileceği öne sürülmektedir. Gluten proteininin çeşitli besin öğelerinin emilim yetersizliğine ve sistemik eksikliklere yol açtığı düşünülmektedir (13,14,17). Çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastalarında doğal gliadine karşı geliştirilmiş antikör cevabın bağırsak epitel bariyerinde devam eden defektlerin bir sonucu olabileceği hipotezi çalışılmıştır. Bu defektlerin bağırsak mikrobiyotası ile sistemik dolaşım arasındaki etkileşimin yetersiz bir şekilde düzenlenmesine ve sonuçta çevresel immün aktivasyona neden olduğu belirtilmiştir (17).

Fermente edilebilir oligo-, di- ve mono-sakkaritler ve polioller (FODMAP) küçük moleküler boyutları ve hızlı fermantasyon özellikleri nedeniyle bağırsak lümeninin distansiyonuna neden olan, kısa zincirli karbonhidratlardır. FODMAP'ler, laktoz, fruktoz, fruktanlar, galaktanlar ve polioller (sorbitol, manitol ve ksilitol) içeren yiyecekler de dahil olmak üzere çeşitli besinlerde bulunmaktadır. Bu karbonhidratlar lümen distansiyonunu indükleyerek ozmotik etkilerin kombinasyonu ve gaz üretimi ile işlevsel gastrointestinal semptomları tetikleyebilmektedir (7). Çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastalarında FODMAP'lerden düşük diyetin (örneğin badem ve pirinç sütü, pirinç, yulaf ve kinoa içeren diyetler) gastrointestinal semptomları (karın ağrısı, şişkinlik, gaz ve diyare gibi) iyileştirdiği gözlenmiştir (9).

Yapılan son çalışmalarda, glukoz, fruktoz intoleransı/emilim bozukluğu olan hastalarda yaygın olarak serum diamin oksidaz değerlerinin düşük olduğu bildirilmiştir (18,19). Histamin vücutta çoğunlukla gastrointestinal sistem içerisinde dağılmaktadır. Diamin oksidaz alınan histaminin yıkımı için birincil enzim olarak bilinmektedir (18). Diamin oksidaz üst bağırsak villüsünde bulunan olgun apikal enterositler tarafından sentezlenmekte ve bağırsak mukozasından

sindirime ve kan dolaşımına salınmaktadır (20). Örneğin gastroenterit, kısa bağırsak sendromu, gastrointestinal cerrahi ve çeşitli ilaçların neden olduğu ince bağırsaktaki mukozal hasar diamin oksidaz aktivitesini de azaltabilmektedir (21). Histamin intoleransının klinikte tanı alması zordur ve histamin intoleransı testi için in vitro tanısal testler hala eksiktir, ancak serumda diamin oksidaz ölçümü ile histamin intoleransı tanısı konulabilmektedir. Bu nedenle tanı almış çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastalarında serum diamin oksidaz belirlenmesi, diamin oksidaz aktivitesinin azalıp azalmadığının değerlendirilmesine yardımcı olabilmektedir (19). Gastrointestinal şikayetlerin bireye özel olarak değerlendirilmesi ve fruktoz, laktoz, gluten, histamin ve Helicobacter pylori enfeksiyonu dahil olmak üzere tüm etiyolojik etmenlerin ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir (19).

### **Çölyak Olmayan Gluten Duyarlılığında Tanı**

Çölyak olmayan gluten duyarlılığının klinikte tanı alması oldukça zordur. Gluten alımından hemen sonra ortaya çıkan ve glutenin diyetten çıkarılması üzerine kaybolan semptomların başlangıcı ile karakterizedir. Bildirilen semptomlar spesifik değildir ve İBS benzeri semptomlar ile yorgunluk, baş ağrısı veya kas ağrısı gibi sistemik bulguları içermektedir (12,20). Glutenle ilgili rahatsızlıklar konusunda teşhis protokolünün standardizasyonu, bir grup uzman tarafından kısa süre önce yayınlanmış ve "Salerno Kriterleri" olarak adlandırılmıştır (22). Çölyak olmayan gluten duyarlılığı tanısı, çölyak hastalığı teşhisinden çok daha kapsamlı ve uzun süreli bir değerlendirmeyi gerektirmektedir (23).

Çölyak olmayan gluten duyarlılığı için belirgin biyolojik belirteçler henüz tanımlanmamıştır ve geçerlilik kazanmamıştır. Tanı için bireylerde endomisyal antikor (EMA) ve anti doku transglutaminaz (anti-tTG) antikorları negatif olmalıdır. İnce bağırsak biyopsisinde mukoza değişikliği yoktur ya da Marsch 0/1 düzeyindedir. Ayrıca buğday alerjisini dışlamak için spesifik immunoglobulin E (Ig E) testi ve Prick testi de yapılmış

olması gerekmektedir (1). Çölyak olmayan gluten duyarlılığı tanısı konmadan önce çölyak hastalığı için uygun bir tarama yapılmasının çok önemli olduğu düşünülmektedir (6). Çölyak olmayan gluten duyarlılığı teşhisi konulmuş hastalarda anti gliadin antikor IgG pozitifliği prevalansı yüksek titrede bulunmuş olup, çölyak hastalığı olanlardan daha düşüktür. Anti gliadin antikor IgA pozitifliği prevalansı çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastalarında oldukça düşük bulunmuştur. Çölyak hastalığı için en iyi belirteçler olan deamine gliadin peptit Ig G, doku transglutaminaz IgA ve anti endomisyum IgA çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastalarında her zaman negatiftir, sadece deamine gliadin peptit, IgG çok düşük titrede pozitif saptanabilmektedir (9). Çölyak hastalarında olan HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genotipleri, çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastalarında %50 oranında bulunmuş olup, çölyak hastalarından daha düşük (%95), genel popülasyondan biraz yüksektir (%30). Çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastalarının ince bağırsak biyopsilerinde normal veya hafif enfekte mukoza görülmektedir (10).

### **Glutensiz Diyet Tedavisi**

Gluten ile ilgili bozukluklar için mevcut tek tedavi şekli olan glutensiz diyet günümüzde halen devam etmektedir (11). Ayrıca sağlıklı besinler ile ilgili pazarlama stratejileri ve eğilimleri ile birlikte, gluten/buğday ile ilgili bozuklukların kendi kendine teşhisi ile gelişmiş ülkelerdeki nüfusun önemli bir bölümü glutensiz diyet uygulamaktadır (24). Glutensiz diyet, düşük karbonhidratlı ve yağsız diyetlerle birlikte dünyanın en popüler üç diyet türünden biri haline gelmiştir (20,24).

Çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastalarının beslenme alışkanlıklarında gerekli değişiklikleri yapmaları ve diyetin günde 10 mg'dan az gluten içermesi tavsiye edilmektedir. Glutensiz ürünler, bu hastaların glutensiz diyetlerine ek destek sağlamaktadır. Bununla birlikte et, balık, yumurta, meyve ve sebze gibi doğal olarak gluten içermeyen besinler dengeli beslenme için diyetlerinde mutlaka bulunmalıdır (7,14). Gluten tolerans düzeyinin

bireyler arasında değiştiği belirtilmektedir. Çölyak olmayan gluten duyarlılığı hastalarının bir kısmında en az miktarda glutene bile tolerans yokken hastaların bazıları daha yüksek miktarda gluteni tolere edebilmektedir. Hastaların büyük bir kısmında glutensiz diyet ile birlikte semptomlar tamamen ortadan kalkar (7). Tedavi edilmeyen ölyak olmayan gluten duyarlılığı olgularında temel bir komplikasyon bildirilmemektedir (25). Glutensiz diyetin 12-24 ay gibi uzun bir süre boyunca izlenmesi gerekmektedir, bu nedenle glutene bağlı bir bozukluk tanısı alan hastaların, bir gastroenterolog ve tecrübeli bir diyetisyen tarafından, glutensiz diyet süresince izlenmesi önerilmektedir (14). Gluten ile ilişkili rahatsızlıklarda nütrisyonel göstergeler tanıda mutlaka değerlendirilmeli ve glutensiz diyetin bir yıl sonrasında bulgular yeniden değerlendirilmelidir (26). Yapılan çalışmalarda ölyak hastası olan çocuklarda ve yetişkinlerde demir, folat, B<sub>12</sub> vitamini ve D vitamini gibi vitamin, mineral eksiklikleri gözlenmiştir (26,27). Avrupa ocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN)'ın yayınladığı rehberde çocuklarda ve yetişkinlerde glutensiz diyet uyumunu değerlendirmek ve mukozal iyileşmenin göstergesi olarak serolojik testler önerilmektedir (28).

Glutensiz diyete hasta uyumluluğu sınırlıdır (24,28). Küçük miktarlarda gluten (50 mg/gün) alımı bile immünojenik olabildiğinden ve sadece 20 ppm'den daha az miktarda gluten içeren diyetler glutensiz olarak kabul edildiğinden glutensiz diyete sıkı sıkıya bağlı olmak hastalar için zorlayıcı olmaktadır (29,30). Ayrıca glutensiz diyet günlük yaşamda ciddi kısıtlamalara neden olmakta ve sosyal işlev skorlarını azaltabilmektedir. Dengeli beslenmeden uzak glutensiz diyetlere uzun süreli bağlı kalmak, obezite, insülin direnci ve metabolik sendroma neden olabilmektedir (7). 2015 yılında yayımlanan bir çalışmada ölyak olmayan gluten duyarlılığı yaygınlığının artmasının, özgün buğday tohumuna uygulanan giderek artan teknolojik işlemlerin kullanımıyla bağlantılı olduğu varsayılmıştır

(31,32). Özellikle tahıllara uygulanan rafine işlemleri, antioksidanların ve anti-inflamatuvar bileşiklerin kaybına yol açmaktadır. Ayrıca tahıl esaslı besinlerdeki vital glutenin kullanımı ve gluteni daha az sindirilebilir hale getirecek sert işleme süreçlerinin kısmen sorumlu olabileceği belirtilmiştir (31). Artan katkı maddeleri, vital gluten, katılan yağ, şeker ve tuz eklenmesinin, mayalanmayı hızlandıran ajanların kullanılmasının peptitlerin immünojenik olmasına neden olabileceği belirtilmiştir (33). Kişi başına düşen vital gluten alımı, tüketilen buğdayın miktarı ve türleri, buğday genetiği ve tarımsal uygulamaları (azotlu gübreleme gibi) gibi diğer etmenler ve bireysel diyetlerdeki çeşitlilikler gluten ile ilişkili rahatsızlıklara katkıda bulunmaktadır (32). Bu etmenler ile ölyak hastalığının aynı dönemde artması ilgi çekmiştir ancak bu olasılıkları test etmek için yıllara göre ölyak hastalığı insidansı konusunda veri eksiklikleri bulunmaktadır (32,33).

Ülkemizde en çok ekilen tahıl türü buğdaydır. Türkiye'nin ekmeklik ve makarnalık yerel buğday çeşitleri evrim süreci ile ve Triticum cinsi içinde seleksiyon sonucu geliştirilmiştir (34). Buğdayda ışlah çalışmaları ile buğday genetiği değiştirilmektedir (34). İşlah alışmaları ile kaliteli, verimi yüksek, hastalıklara ve zararlılara dayanıklı ve yetiştirildiği çevrenin koşullarına uyumlu çeşitler geliştirilmeye çalışılmaktadır (35). Buğdayın yapısı değiştirilirken kendi cinsi içinden yakın veya uzak akrabaları ile melezlenip yararlı genler buğdaya transfer edilmektedir (34). Ancak son yıllarda ölyak hastalığındaki artışın temel nedeninin, buğday üzerinde yapılan ışlah çalışmaları değil teşhis yöntemlerinin gelişmesi olduğu ve gliadinin tüm buğdaylarda her zaman bulunduğu ve hatta buğdayların bazı eski tiplerinin günümüz buğdaylarına göre daha fazla gliadin içerdiği belirtilmiştir (36,37).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Çölyak olmayan gluten duyarlılığının kısa bir geçmişi olmasına rağmen morbidite nedenlerinden biri olarak gösterilmesiyle birlikte araştırmacıların

dikkatini çekmektedir. Günümüzde, çölyak olmayan gluten duyarlılığı da dahil olmak üzere gluten ile ilgili bozukluklar için glutensiz diyet mevcut tek tedavi şekli olmaya devam etmektedir. Hastalara diyete uymadıkları takdirde oluşabilecek komplikasyonlar ve glutensiz diyet tedavisini hayat boyu sürdürmelerinin önemi vurgulanmalıdır. Ayrıca bu hastalara çölyak hastalarında olduğu gibi ana gluten kaynaklarının yanı sıra gizli gluten kaynakları anlatılmalı ve çapraz kontaminasyon konusunda bilgi verilmelidir.

Çölyak hastalığı ve gluten ile ilişkili diğer rahatsızlıkların nedenini buğdayla ilişkilendirmek doğru bir yaklaşım değildir. Buğday ürünlerinin tüketilmesinin bağımlılık yaptığı, çölyak hastalığı ya da gluten duyarlılığına neden olduğu gibi iddiaların daha çok bilimsel veri ve çalışmalarla kanıtlanmaya gerek vardır. Sonuç olarak çölyak olmayan gluten duyarlılığının toplumda yaygınlığını belirleyebilmek, tanısı için güvenilir biyolojik belirteçleri tanımlamak, hastalığın farklı alt gruplarını daha iyi anlayabilmek için gelecekte yapılacak çok daha ayrıntılı çalışmalara gerek vardır.

**Çıkar çatışması ▪ Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. ▪ *The authors declare that they have no conflict of interest.*

## KAYNAKLAR

1. Sümer SA, Harmandar F, Uyar S, Çekin AH. Non-Çölyak gluten duyarlılığı. Güncel Gastroenteroloji. 2015;19(2):91-7.
2. Lionetti E, Gatti S, Pulvirenti A, Catassi C. Celiac disease from a global perspective. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015;29(3):365-79.
3. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V, Sanders DS. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet. J Gastrointest Liver Dis 2011;20(1):27-31.
4. Francavilla R, Cristofori F, Castellaneta S, Polloni C, Albano V, Dellatte S, et al. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. J Pediatr 2014;164(3):463-7.
5. Feldman MF, Bird JA. Clinical, serologic, and histologic features of gluten sensitivity in children. Pediatrics. 2014;134(3):157-158.
6. Gabor-Harosa FM, Samasca G, Stan OP, Mocean F. The importance of a disease register for the patients with non-coeliac gluten sensitivity. IJCD 2015;3(4):136-8.
7. Henggeler JC, Verissimo M, Ramos F. Non-coeliac gluten sensitivity: a review of the literature. Trends Food Sci Technol. 2017;66:84-92.
8. Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, Rosella O, Muir JG, Gibson PR. No effects of gluten in patients with self-reported non-coeliac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. Gastroenterology 2013;145(2):320-8.
9. Denery-Papini S, Nicolas Y, Popineau Y. Efficiency and limitations of immunochemical assays for the testing of gluten-free foods. J Cereal Sci 1999;30(2):121-31.
10. Türksöy S, Özkaya B. Gluten ve çölyak hastalığı. Türkiye 9. Gıda Kongresi. 24-26 Mayıs, 2006, Bolu, Türkiye. Kongre Kitabı 2006; s.807-10.
11. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification BMC Med 2012;10(1):13-24.
12. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. Int Arch Allergy Immunol 2010;152(1):75-80.
13. de la Barca, AMC, Mejía-León, ME. Are gluten-free foods just for patients with a gluten-related disease? In: Rodrigo L, editor. Celiac Disease and Non-Celiac Gluten Sensitivity. InTechOpen; 2017. p. 60-72.
14. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. JAMA 2017;318(7):647-56.
15. Lionetti E, Pulvirenti A, Vallorani M, Catassi G, Verma AK, Gatti S, et al. Re-challenge studies in non-coeliac gluten sensitivity: a systematic review and meta-analysis. Front Physiol 2017;8:621-30.
16. Zevallos VF, Raker V, Tenzer S, Jimenez-Calvente C, Ashfaq-Khan M, Rüssel N, et al. Nutritional wheat amylase-trypsin inhibitors promote intestinal inflammation via activation of myeloid cells. Gastroenterology 2017;152(5):1100-13.
17. Uhde M, Ajamian M, Caio G, De Giorgio R, Indart A, Green PH, et al. Intestinal cell damage and systemic immune activation in individuals reporting sensitivity to wheat in the absence of coeliac disease. Gut, 2016:311964.
18. Ji Y, Sakata Y, Li X, Zhang C, Yang Q, Xu M, et al. Lymphatic diamine oxidase secretion stimulated by fat absorption is linked with histamine release. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2013;304(8):732-40.

19. Schnedl WJ, Lackner S, Enko D, Schenk M, Mangge H, Holasek SJ. Non-celiac gluten sensitivity: people without celiac disease avoiding gluten—is it due to histamine intolerance? *Inflamm Res* 2018;67(4):279-84.
20. Wollin A, Wang X, Tso P. Nutrients regulate diamine oxidase release from intestinal mucosa. *Am Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998;275(4):969-75.
21. Elsenhans B, Hunder G, Strugala G, Schümann K. Longitudinal pattern of enzymatic and absorptive functions in the small intestine of rats after short-term exposure to dietary cadmium chloride. *Arch Environ Contam Toxicol* 1999;36(3):341-6.
22. Catassi C. Gluten sensitivity. *Ann Nutr Metab* 2015;67(2):15-26.
23. Igbinedion SO, Ansari J, Vasikaran A, Gavins FN, Jordan P, Boktor M, et al. Non-celiac gluten sensitivity: All wheat attack is not celiac. *World J Gastroenterol* 2017;23(40):7201-10.
24. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, Trynka G, Cenit MC, Hrdlickova B, et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med* 2016;8(1):45-55.
25. Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJ, Bouma G. Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22(4):435-40.
26. Wessels MMS, Van Veen II, Vriezinga SL, Putter H, Rings EHHM, Mearin ML. Complementary serologic investigations in children with celiac disease is unnecessary during follow-up. *J Pediatr* 2016;169:55-60.
27. Wierdsma NJ, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Berkenpas M, Mulder CJ, van Bodegraven AA. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients* 2013;5(10):3975-92.
28. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54(1):136-60.
29. Catassi C, Fabiani E, Iacono G, D'agate C, Francavilla R, Biagi F, et al. A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):160-6.
30. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008;27(11):1044-52.
31. Fardet A. Wheat-based foods and non celiac gluten/wheat sensitivity: Is drastic processing the main key issue? *Med Hypotheses* 2015;85(6):934-9.
32. Kasarda DD. Can an increase in celiac disease be attributed to an increase in the gluten content of wheat as a consequence of wheat breeding?. *J Agric Food Chem* 2013;61(6):1155-9.
33. Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R, Camarca A, Silano M, Losito I, et al. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(14):4499-507.
34. Özberk F, Karagöz A, Özberk İ, Atlı A. Buğday genetik kaynaklarından yerel ve kültür çeşitlerine; Türkiye'de buğday ve ekmek. *TARM Dergisi* 2016;25(2):218-33.
35. Erkul A. Sulamalı koşullarda ileri ekmeklik buğday hatlarının tane verimi ve bazı kalite özelliklerinin belirlenmesi *triticum aestivum*. *ADÜ Ziraat Derg* 2006;3(1):27-32.
36. Goryunova SV, Salentijn EM, Chikida NN, Kochieva EZ, van der Meer IM, Gilissen LJ, et al. Expansion of the gamma-gliadin gene family in *Aegilops* and *Triticum*. *BMC Evol Biol* 2012;12(1):215-26.
37. Colomba MS, Gregorini A. Are ancient durum wheats less toxic to celiac patients? A study of  $\alpha$ -gliadin from Graziella Ra and Kamut. *Scientific World Journal* 2012;2012:837416.