



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇÖLYAK HASTALIĞI ÖN TANISI İLE ENDOSKOPİ YAPILAN
HASTALARIN DOKU TRANSGLUTAMİNAZ ANTİKOR
DÜZEYLERİNİN ENDOSKOPİK VE PATOLOJİK BULGULARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Hüseyin Serkan KÖSEK
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Danışman
Doç. Dr. Ahmet BAŞTÜRK**

GAZİANTEP – 2020

T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇÖLYAK HASTALIĞI ÖN TANISI İLE ENDOSKOPİ YAPILAN
HASTALARIN DOKU TRANSGLUTAMİNAZ ANTİKOR
DÜZEYLERİNİN ENDOSKOPİK VE PATOLOJİK BULGULARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hüseyin Serkan KÖSEK
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Ahmet BAŞTÜRK

GAZİANTEP – 2020

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZİN ADI

Çölyak hastalığı ön tanısı ile endoskopi
yapılan hastaların doku transglutaminaz antikor düzeylerinin endoskopik ve patolojik bulgularla
karşılaştırılması

Dr.Hüseyin Serkan KÖSEK

TARİHİ

23.07.2020

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(imza).....
Prof.Dr.Can DEMİREL
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(imza).....
Prof.Dr.Metin KILINÇ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur

(imza).....
Doç. Dr. Ahmet BAŞTÜRK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Ahmet BAŞTÜRK (imza)
2. Prof.Dr.Mehmet KESKİN (imza)
3. Doç. Dr. Ünal SARIKABADAYI (imza)

.....
.....
.....

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, sürekli olarak tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük emeği geçen başta anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Metin KILINÇ olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez çalışmam süresince ve eğitimimin her safhasında rehberlik yapan engin bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet BAŞTÜRK'e,

Tez savunma komitesinde yer alarak görüş ve önerileri ile bu araştırmaya önemli katkılarda bulunan, tezime yol gösterici olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mehmet KESKİN'e ve Doç. Dr. Ünal SARIKABADAYI'ya,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde görev yapan hemşire ve personellere,

Hayatımın her alanında yanımda olan, beni hiç yalnız bırakmayıp desteklerini her zaman hissettiren anne ve babama,

Mutluluk kaynağım, hayat arkadaşım, sevgili eşim Uzm. Fzt. Kerime Canser KARA KÖSEK'e, dünyadaki en değerli varlığım sevgili oğlum Can'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin Serkan KÖSEK

Gaziantep - 2020

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR.....	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VIII
VIII. RESİM LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Patogenez.....	6
2.5. Klinik.....	9
2.5.1. Klinik Belirtiler.....	9
2.5.2. Klinik Sınıflama.....	12
2.5.3. Çölyak Hastalığı ile Birliktelik Gösteren Sendromlar ve Hastalıklar.....	14
2.5.4. Çölyak Dışı Gluten Duyarlılığı.....	15
2.6. Tanı.....	16
2.6.1. Serolojik Testler.....	16
2.6.2. Endoskopik Biyopsi ve Histoloji	20
2.7. Tarama	25
2.8. Tedavi	26
2.9. Önleme	28
2.10. İzlem.....	29
2.11. Prognoz ve Komplikasyonlar	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	35

5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	59
7. KAYNAKLAR.....	60



III. ÖZET

ÇÖLYAK HASTALIĞI ÖN TANISI İLE ENDOSKOPİ YAPILAN HASTALARIN DOKU TRANSGLUTAMİNAZ ANTİKOR DÜZEYLERİNİN ENDOSKOPİK VE PATOLOJİK BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hüseyin Serkan KÖSEK

Uzmanlık Tezi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet BAŞTÜRK

Temmuz - 2020, 87 sayfa

Amaç: Çölyak hastalığı tanısında altın standart ince bağırsak biyopsisidir ancak çölyak hastalığı tanısı için serolojik incelemelerin önemli bir yeri vardır. Doku transglutaminaz IgA antikoru, çölyak hastalığı tanısında yüksek duyarlılığa sahip özgül bir belirteçtir. Doku transglutaminaz IgA antikor düzeyi artışı ile villöz atrofinin şiddeti artmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, çölyak hastalığı tanısında kullanılan doku transglutaminaz antikor düzeylerini endoskopik ve histopatolojik bulgularla karşılaştırıp, çölyak hastalığındaki anlamlı doku transglutaminaz antikor düzeylerini belirleyerek bu hastalarda tanısal amaçlı endoskopi yapmak ve endoskopi yapmadan izlenebilecek hastaların antikor düzeylerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları Polikliniklerine Eylül 2018- Mart 2020 tarihleri arasında başvurmuş, çölyak hastalığı şüphesi nedeniyle doku transglutaminaz antikoru düzeyi bakılmış ve gastroskopi yapılmış 211 olgu ile retrospektif yapıldı. Hastaların cinsiyeti, yaşı, kilo ve boy ölçümleri, yakınmaları, ek hastalık varlığı, gastroskopi ve histopatoloji raporları, laboratuvar sonuçları kaydedildi. Hastaların doku transglutaminaz IgA antikor düzeyi referans aralığı; <20 RU/ml negatif, >20 RU/ml pozitif ve <20 RU/ml birinci grup, 20-50 RU/ml arası ikinci grup, 50-100 RU/ml arası üçüncü grup, 100-200 RU/ml dördüncü grup, >200 RU/ml beşinci grup olarak belirlendi. Çölyak hastalığı tanısı ESPGHAN ölçütlerine göre Modifiye Marsh evre2 ve üzeri çölyak hastalığı için anlamlı kabul edildi. Gastroskopi bulguları, spesifik endoskopi bulgularına göre patolojik olanlar ve normal olanlar olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Olguların 123'ü (%58,3) kız, 88'i (%41,7) erkekti. Marsh evrelerine göre; olguların 81'i evre 0 (%38,4), 9'u evre 1 (%4,3), 5'i evre 2 (%2,3), 28'i evre 3a (%13,3), 33'ü evre 3b (%15,6), 55 'i evre 3c (%26,1) ile uyumluydu. Çölyak hastalığı tanısı alan 121 olgunun 103'ünde (%85,1) doku transglutaminaz IgA düzeyi 200 üzeriydi. Doku transglutaminaz IgA düzeyi ile Marsh evresi arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Sonuçlar: Doku transglutaminaz antikor düzeyinin referans değerine göre 10 kattan fazla artışı %85,1 oranında çölyak hastalığı ile uyumlu bulundu ve tanısal amaçlı endoskopi yapmak için uygun grup olarak saptandı. Ancak doku transglutaminaz IgA düzeyi 200 altında olan diğer gruplarda hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandı. Doku transglutaminaz IgA düzeyi 100 üzeri saptanan olgularda karında şişlik, demir eksikliği anemisi, iştahsızlık ve boy kısalığı gibi şikayetlerin çölyak hastalığı riskini artırdığı sonucuna ulaşıldı. Bu nedenle endoskopi kararı vermede serolojik incelemelerle birlikte başvuru şikayetleri de çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak Hastalığı, Doku Transglutaminaz IgA, Endoskopi, Marsh Evreleri, Antikor düzeyi

IV. ABSTRACT

THE COMPARISON BETWEEN ENDOSCOPIC AND PATHOLOGIC RESULTS WITH THE TISSUE TRANSGLUTAMINASE ANTIBODY LEVEL OF PATIENTS DONE ENDOSCOPY BY THE PRE DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE

Dr. Hüseyin Serkan KÖSEK
 Recidency Thesis, Department of Pediatrics
 Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet BAŞTÜRK
 July - 2020, 87 pages

Aim: The small intestine biopsy is the golden standard in the diagnosis of celiac disease. However, serological examination plays an important role for the diagnosis of celiac disease. A tissue transglutaminase IgA antibody is a specific high affinity indicator to diagnose celiac disease. The severity of villous atrophy increases with the rise of tissue transglutaminase IgA antibody level. The aim of this study is to compare the levels of tissue transglutaminase IgA antibody in the diagnosis of celiac disease with the findings of endoscopy and histopathologic, do diagnostic endoscopy in the patients by determining the level of significant tissue transglutaminase antibody in celiac disease and determine the antibody levels of patients who will be followed without doing endoscopy.

Methods: The retrospective interviews were carried out in 211 cases admitted to Gaziantep University Medical Faculty Hospital Polyclinics of Paediatric Gastroenterology and Child Health Diseases between September 2018- March 2020, the levels of tissue transglutaminase antibody were checked owing to suspicion of celiac disease and gastroscopy was done. The gender, age, weight, height, complaint, presence of additional disease, the report of gastroscopy and histopathology, and laboratory results are recorded. The reference range of tissue transglutaminase IgA antibody level of patients: <20 RU/ml negative, > 20 RU/ ml positive and < 20 RU/ml first group, 20-50 RU/ml second group, 50-100 RU/ ml third group, 100-200 RU/ ml fourth group, > 200 RU/ml fifth group were determined. According to ESPGHAN standard, the diagnosis of celiac disease was regarded as significant for modified Marsh stage 2 and above. Gastroscopy results was classified as pathologic and normal in accordance with specific endoscopy results

Findings: The cases were conducted with 123 (58,3%) female, 88 (41,7%) male. According to Marsh stages, 81 cases conform with stage 0 (38,4%), 9 cases conform with stage 1 (4,3%), 28 cases conform with stage 3a (13,3 %), 33 cases conform with stage 3b (15,6%), 55 cases conform with stage 3c (26,1%). The tissue transglutaminase IgA level is above 200 in 103 of 121 cases which celiac disease was diagnosed. The positive statistically significant connection is between the tissue transglutaminase IgA level and Marsh stage

Conclusions : The tissue transglutaminase antibody level increased more than 10 times in accordance with reference value, which correspond to 85.1 % of celiac disease and the group is suitable to do diagnostic endoscopy. However, the study has been limited owing to the low number of patients in other groups which have the tissue transglutaminase IgA level below 200. It has been obtained that complaints such as abdominal distention, iron deficiency anaemia, inappetence and short stature increase the risk of celiac disease in the celiac disease in the tissue transglutaminase IgA level of cases above 100. Thus, the complaints are important apart from serologic examinations for the endoscopy decision.

Keywords: Celiac Disease, Tissue Transglutaminase IgA, Endoscopy, Marsh Stages, Antibody Level

V. KISALTMALAR

AGA	: Antigliadin Antikorlar
AGAI	: Amerikan Gastroenteroloji Derneği Enstitüsü
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CVID	: Yaygın Değişkenli İmmün Yetmezlikler
ÇDGD	: Çölyak Dışı Gluten Duyarlılığı
ÇH	: Çölyak Hastalığı
DGP	: Deamide Gliadin Peptid
DGP-IgA	: Deamide Gliadin Peptid İmmunglobulin A
DTG	: Doku Transglutaminaz
dTG-IgA	: Doku Transglutaminaz İmmunglobulin A
EMA	: Endomisyum Antikoru
EMA-IgA	: Endomisyum Antikoru İmmunglobulin A
ESPGHAN	: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji-Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu
H&E	: Hemotoksilen Eozin
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
İg	: İmmunglobulin
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
NHANES-II	: İkinci Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
Tip 1 DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
YBU	: Yaşa Göre Boy Uzunluğu
YVA	: Yaşa Göre Vücut Ağırlığı

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Dünyadaki Çölyak Hastalığı Prevalansı	5
Tablo 2. Tahılların Prolamin İçerikleri ve Toksisiteleri.....	6
Tablo 3. Çölyak Hastalığı ile Birliktelik Gösteren Hastalıklar ve Sendromların Sıklığı	15
Tablo 4. Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Testler ve Güvenilirlikleri .	20
Tablo 5. Çölyak Hastalığına Benzer Histopatolojik Bulgulara Yol Açan Durumlar.....	21
Tablo 6. Modifiye Marsh-Oberhuber Sınıflaması.....	23
Tablo 7. ESPGHAN’a Göre Çölyak İçin Riskli Semptomatik ve Asemptomatik Gruplar	26
Tablo 8. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları.....	36
Tablo 9. Klinik Özelliklerin Dağılımları.....	37
Tablo 10. Patoloji Sonuçlarına Göre Eşlik Eden Hastalıkların Dağılımı.....	39
Tablo 11. Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımları	42
Tablo 12. Demografik Özellikler ile Patolojide Çölyak Saptama Durumunun İlişkisi .	43
Tablo 13. Yaş Grupları ve dTG-IgA Düzeyleri İlişkisi	44
Tablo 14. Patoloji Gruplarına Göre Boy ve Kilo Z Skorlarının Değerlendirmesi	44
Tablo 15. Başvuru Şikayeti ile Patolojide Çölyak Saptama Durumunun İlişkisi	45
Tablo 16. Patoloji Sonucu Çölyak Olanlarda Başvuru Şikayetlerinin Değerlendirmeleri	46
Tablo 17. dTG-IgA Sonucu ile Patolojide Çölyak Saptama Durumunun İlişkisi.....	46
Tablo 18. dTG-IgA Sonucu ile Endoskopide Çölyak Saptama Durumunun İlişkisi	48
Tablo 19. Patoloji Sonucu ile Endoskopi Sonucu Arasındaki Uyumun Değerlendirmesi.....	48
Tablo 20. Laboratuvar Sonuçları ile Patolojide Çölyak Saptama Durumunun İlişkisi..	50

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Villus Atrofisi, Kript Hiperplazisi Ve İntraepitelyal Lenfositoz.....	8
Şekil 2. Çölyak Hastalığı Buzdağı Modeli	12
Şekil 3. Semptomatik Hasta Tanı Algoritması	18
Şekil 4. Asemptomatik Hasta Tanı Algoritması.....	19
Şekil 5. Çölyak Hastalığında Marsh Sınıflaması.....	24
Şekil 6. Başvuru Şikayetlerinin Dağılımları.....	38
Şekil 7. Çölyak Hastalığı Saptanan Hastaların Başvuru Şikayetlerine Göre Sınıflandırması.....	39
Şekil 8. dTG-IgA Düzeylerinin Dağılımları.....	40
Şekil 9. Marsh Evresi Dağılımı	41
Şekil 10. Patoloji ve Endoskopi Sonuçlarının Dağılımları.....	41
Şekil 11. dTG-IgA Düzeylerine Göre Çölyak Oranları Dağılımı	47
Şekil 12. Patoloji Sonucu ile Endoskopi Sonucunun Uyumu	49

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Çölyak Hastalığında İnce Bağırsakların Endoskopik Görünümü	22
Resim 2. Çölyak Hastalığında İnce Bağırsak Histolojik Görünümü.....	24
Resim 3. Hastaların Gastroskopi Görüntülerinden Bazıları	32



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı dünyada yaygın olarak görülen genetik ile ilişkili olan buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten proteinine karşı gelişmiş gıda intoleransıdır. Glutamin ve prolinden zengin bir protein olan glutenin alımı ile tetiklenen multifaktöryel otoimmün bir enteropatidir (1). Patogenezde çevresel faktör olarak glutenle birlikte immünolojik ve genetik faktörler de rol almaktadır (2). Hastalar asemptomatik olabileceği gibi, hastalarda malabsorbsiyon ve ekstraintestinal bulgular da eşlik edebilir. Demir eksikliği anemisi, karaciğer enzim yükseklikleri, tip1 diyabetes mellitus, otoimmün tiroidit, sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar, osteopeni, osteoporoz ve down sendromu, turner sendromu gibi genetik hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Çölyak hastalığı bu nedenlerden dolayı toplum sağlığı için oldukça önemli bir sorunu oluşturmaktadır (3).

Çölyak hastalığı çocuklarda ve erişkin yaş grubunda görülen ve yaşam boyu devam eden bir hastalıktır (4). Hastalık nedeni belli olmamakla birlikte kızlarda erkeklerden daha sık görülür. Kolay ve hızlı tanı yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte çölyak hastalığı sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. Hastalığın insidansı bölgeler arası farklılık göstermekle birlikte dünyada sıklığı % 0,05-0,1 olarak bildirilmiştir (5). Çölyak hastalığı primer olarak ince bağırsak mukozasını etkilemekte ve mukozada ilerleyici bir atrofiye yol açmakta olup, yağda emilen vitaminler, demir, vitamin B12 ve folik asit gibi vitamin ve minerallerin emilimini bozmaktadır (6).

Çölyak hastalığında çeşitli komplikasyonlar gelişmekte olup, çocuklarda vitamin ve mineral eksiklikleri, osteopeni, büyüme ve gelişme geriliği, puberte problemleri gibi önemli sorunlara yol açmaktadır. Çölyak hastalığının şu an için bilinen tek tedavisi glutensiz diyetdir.

Glutenden zengin bir diyet ile beslenme sonrasında ince bağırsakta bulunan CD4+ gluten duyarlı T hücrelerinin aktive olduğu görülür. İmmün sistem aktivasyonu ile birlikte ince bağırsak yüzey epitelinin zarar gördüğü, villus atrofi ve kript hiperplazisi

ile sonuçlanan bir tablo ortaya çıkmaktadır. Bu tablo özellikle proksimal ince bağırsakta en üst düzeyde olup distale kadar ilerleyebilir. Glutene bağlı olarak gelişen enteropati sonucunda ince bağırsak fonksiyonlarında ciddi bozulma ve epitelyal hücrelerde belirgin artış olmaktadır.

Çölyak hastalığı ile birlikte tip 1 diyabet, otoimmün tiroid hastalıkları, kollajen doku hastalıkları, nefropati, primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit gibi karaciğer hastalıkları ve bazı sendromlar görülebilmektedir (7).

Hastaların çoğunda doku transglutaminaz (DTG) ve endomisyum antikorları pozitifdir (8). Tanı serolojik testlerde pozitiflik ve endoskopik incelemelerdeki tipik bulgular ve ince bağırsak biyopsilerinin histopatolojik incelemelerindeki bazı belirteçlerin olması ile konur. Çölyak hastalığı tanısında altın standart ince bağırsak biyopsisidir ancak çölyak hastalığı tanısı için serolojik incelemelerin de önemli bir yeri vardır. Doku transglutaminaz IgA (dTG-IgA), çölyak hastalığı tanısında yüksek duyarlılığa sahip özgül bir belirteçtir (9). Yapılan çalışmalarda güçlü pozitif dTG-IgA (≥ 100 U/A) düzeylerinin kuvvetle villöz atrofiye işaret ettiği gösterilmiştir (9).

Çalışmamızdaki amacımız, çölyak hastalığı tanısında kullanılan doku transglutaminaz antikor düzeylerini endoskopik ve histopatolojik bulgularla karşılaştırıp, çölyak hastalığındaki anlamlı doku transglutaminaz antikor düzeylerini belirleyerek, bu hastalarda tanısal amaçlı endoskopi yapmak ve endoskopi yapmadan izlenebilecek hastaların antikor düzeylerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Çölyak hastalığı (ÇH) buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten proteinine karşı duyarlı olan kişilerde glutene maruz kalma sonucu ince bağırsak mukozasında intraepitelyal lenfosit artışı, villöz atrofi ve kript hiperplazisi ile karakterize gastrointestinal sistem ve gastrointestinal sistem dışı organ belirtileri olan kronik otoimmün bir hastalıktır (9).

2.2. Tarihçe

Hastalığın ortaya çıkması asıl olarak insanlık tarihi ile birlikte zamanımızdan yaklaşık 10.000 yıl önce, bereketli topraklar olarak tanımlanan insanoğlunun ıslah edilmiş tahıl ekimi ile ilk defa tarıma başladığı Orta Doğu, Mezopotamya ve Anadolu topraklarında olmuştur. İlk defa M.Ö 2. YY.'da Anadolu'da Kapadokyalı hekim Aretaeus tarafından Yunanca karın anlamına gelen "koelia" kelimesinden türetilerek "koiliakos" olarak adlandırılmış olup yetişkinlerin bir malabsorbsiyon sendromu olarak tanımlanmıştır (10). Konya Çatalhöyük'deki kalıntılarda bu hastalık ile ilişkili bulgulara rastlanmıştır. ÇH, insanoğlunun toplayıcılık ve avcılıktan yerleşik tarım düzenine geçtikten sonra tarihsel sürecini tamamlamakta ve özellikle beslenme temeli buğdaya dayanan unlu gıdalardan zengin olan toplumlarda yüksek sıklıklarda saptanmaktadır (11, 12).

1887-1888'de İngiliz patolog Samuel Gee hastalığın bugünkü bilinen şeklini tanımlamıştır (13). Dr. Samuel Gee yalnızca midye yemeyi önermiştir (14). 1932 yılında da Dr. Sidney Haas tarafından muz diyeti ile kısmen fayda gören hastalar olduğu bilinmektedir (14). Hollandalı bir çocuk doktoru olan Dr. Willem Karel Dicke, II. Dünya Savaşı sırasında besin ve tahıl yokluğunda ishal, sindirim bozukluğu ve gelişme

geriliği olan bazı çocukların düzeldiğini, savaş sonunda kıtlık sona erince şikayetlerinin tekrarladığını fark etmiştir. Dicke 1950’de hastalığın patogenezinde çavdarın da rolü olduğunu göstermiştir (15). Dr. Paulley 1954 yılında ÇH’ye spesifik olan intestinal bulguları tanımlamıştır (16).

ÇH’nin 1972 yılında Falchuk ve Stokes tarafından HLA (insan lökosit antijeni) ile ilişkili olduğu ve genetik temelinin olduğu belirlenmiştir (17, 18). İntestinal mukoza dokusunda gliadine karşı hücrel immün reaksiyon olduğu 1978 yılında gösterilmiştir (19). ÇH’de 1992 yılında Marsh histolojik sınıflama sistemi geliştirilmiştir (20). Hastalığın tanı kriterleri ise ilk defa 1969 yılında Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından belirlenmiş, 2012, 2016 ve 2019 yılında ise bu kriterler yeniden güncellenmiştir (21).

2.3. Epidemiyoloji

ÇH’nin prevalansı coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte, diyet ile alınan gluten alımına paralel olarak hastalık görülme sıklığı bölgeler arasında değişiklik göstermektedir. Bu yüzden İngiltere, Avustralya, Avrupa, Kuzey Amerika gibi buğdayın beslenmede önemli yer tuttuğu bölgelerde ÇH sıklığı artarken; buğdayın daha az tüketildiği Çin ve Japonya gibi Uzakdoğu bölgelerinde nadir görülmektedir. ÇH sıklığı, giderek artan bir grafik çizmekte olup dünya genelinde farklı toplumlarda ortalama % 0,3-1 arasında değişmektedir (22).

İlk yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ÇH’nin beyaz ırkta sık olduğu tespit edilmiş olsa da daha sonra dünya genelinde yapılan çalışmalarda diğer birçok ırkta da sık olarak gözüktüğü tespit edilmiştir. ÇH’nin kadınlarda erkeklerden yaklaşık olarak 1-3 kat arasında daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (23). Son 20 yıl içerisinde hastalığın etiyopatogenezinin anlaşılmasıyla beraber tanısında ve tedaviye yanıtı değerlendirmede çok yardımcı olan Endomisyal Antikor (EMA) ve DTG gibi duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testler geliştirilmiş ve yaygın olarak klinik kullanıma girmiştir. Bu testlerin klinik kullanıma girmesiyle birlikte hastalığın düşünülen aksine oldukça sık olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da dünyanın her yerinde benzer sıklıklarda görüldüğü (Avrupa ülkeleri, Rusya, Kuzey ve Güney

Amerika, Akdeniz ülkeleri, Güney Afrika, Hindistan, İran, Sahra Afrika'sı, Avustralya ve Yeni Zelanda) dikkati çekmektedir (Tablo 1) (24).

ÇH'nin geniş bir klinik yelpazeye sahip olduğu; ciddi malabsorbsiyona bağlı klasik semptomları olan hastalardan, daha fazla sayıda asemptomatik veya hafif semptomu olan hastaların mevcut olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hastalığın prevelansı buzula benzetilmekte ve sadece su üzerinde kalan kısmı kadar hastanın tanı aldığı varsayılmaktadır. Buzul iddiası 1991 yılında Richard Logan tarafından ileri sürülmüş olup, tanısız olguların tanı konulan olgulardan çok daha fazla olduğu öngörülmektedir. Buzulun görülebilen çok az kısmını klasik çölyak hastaları oluştururken, asıl önemli kısmı tanı alamayan atipik hastalardan oluşmaktadır. Avrupa'da tanı alan gluten sensitif olguların tanı alamayanlara oranı 1/5-1/13 arasında değişmektedir (25). Sdepanian ve arkadaşlarının yaptığı derlemede bu oran 1/7 olarak saptanmıştır (26).

Tablo 1. Dünyadaki Çölyak Hastalığı Prevalansı (24)

Ülke	Yıl	Çalışma grubu	Sayı	Sıklık
Türkiye	2011	Sağlıklı okul çocukları	20190	1/212
ABD	2012	Çocuk-Erişkin	7798	1/141
Brezilya	2012	Erişkin (Kan Vericiler)	4000	1/286
Belçika	2012	Çocuk-Adult (1-19 Yaş)	1159	1/114
Hindistan	2012	Erişkin (Kan Vericiler)	1610	1/179
K. Amerika	2011	Erişkin	3850	1/126
İran	2012	Çocuk (Okul Çağı)	634	1/200
Libya	2011	Çocuk (Okul Çağı)	2920	1/127
Avrupa	2010	Çocuk-Erişkin	29212	1/100
Yunanistan	2007	Erişkin	2230	1/558
Tunus	2007	Çocuk (6-12 Yaş)	6286	1/157
Meksika	2006	Erişkin (Kan Vericiler)	1009	1/137
Rusya	2006	Erişkin (Kan Vericiler)	1740	1/142
Portekiz	2006	Sağlıklı Çocuklar	536	1/134

2.4. Patogenez

ÇH proksimal ince bağırsığı tutan ve glutene kalıcı intolerans ile karakterize T hücre kaynaklı, otoimmün komponentli kronik inflamatuvar bir enteropati olup, patofizyolojisinde mukozal immunité, genetik faktörler ve çevresel faktörler önemlidir. Diyetle gluten içeren besin girmedığı sürece hastalık görülmez.

ÇH arpa, çavdar ve buğdayın içeriğindeki proteinlerin tüketilmesi ile tetiklenir ve aktive olur. Hastalığı aktive eden proteinler çok yaygın bir şekilde “gluten” olarak bilinse de gluten sadece buğdaydaki aktive edici proteini kapsar. Gluten, gliadin ve glutenin isimli hastalığın aktive olmasında rol oynayan 2 tip proteini içerir (27, 28). Diğer tahıl ürünlerinden olan arpa ve çavdardaki hastalığı aktive edici proteinler ise sırasıyla hordein ve sekalindir. Yulaf; arpa, buğday ve çavdardan farklı olarak yüksek glutamin düşük prolamin içerir, toksik etkisi tartışmalıdır ve halen tam güvenli kabul edilmemektedir. Pirinç ve mısır ise toksik prolamin içermeyen düşük glutamin düzeyi ile ÇH için tamamen güvenli ve rahatlıkla tüketebilecek tahıl ürünleridir (Tablo 2) (29).

Tablo 2. Tahılların Prolamin İçerikleri ve Toksisiteleri

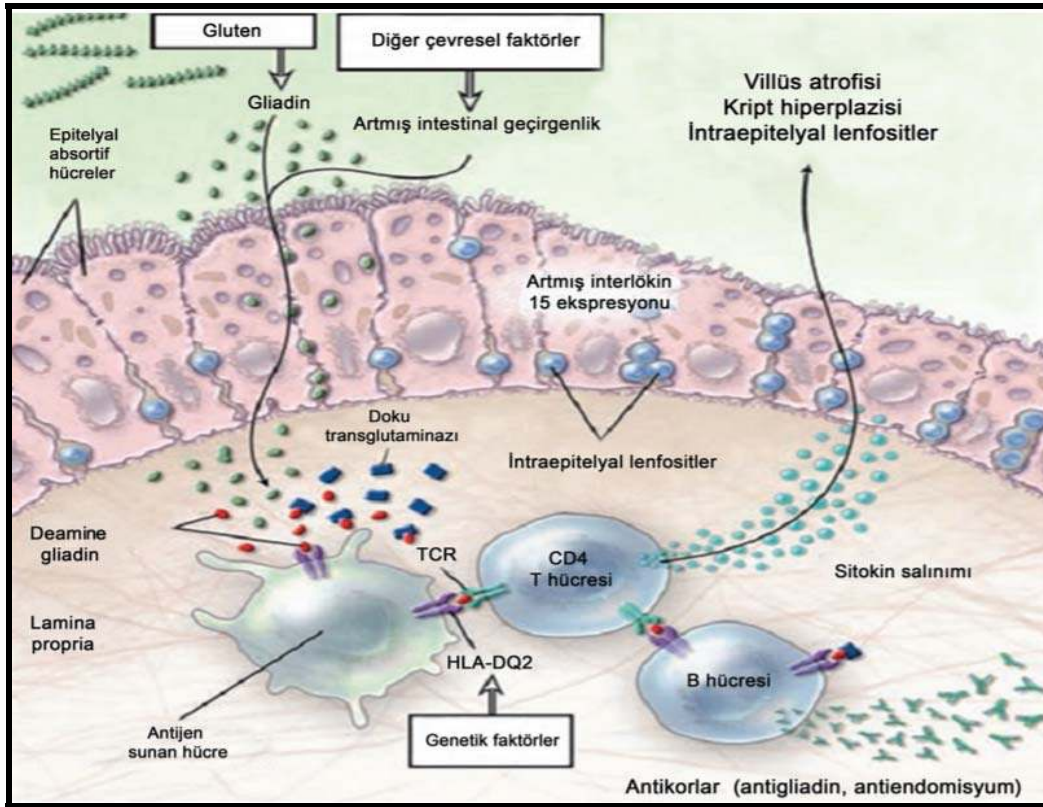
Tahıl	Prolamin	İçerik	Toksisite
Buğday	Gliadin	%36 Glutamin, %17-23 Prolamin	+++
Arpa	Hordein	%36 Glutamin, %17-23 Prolamin	++
Çavdar	Sekalin	%36 Glutamin, %17-23 Prolamin	++
Yulaf	Avenin	Yüksek Glutamin, Düşük Prolamin	?
Mısır	Zein	Düşük Glutamin, Prolamin -	-
Pirinç	Orzenin	Düşük Glutamin, Prolamin -	-

Gliadinler, gluteninler, hordeinler ve sekalinler yüksek prolin ve glutamin içeriğine sahiptir. Yüksek prolin içeriği; bu proteinleri gastrik, pankreatik ve bağırsak fırçamsı

kenar enzimleri tarafından proteolitik sindirime karşı dirençli yapar; çünkü bu enzimlerin prolin endopeptidaz aktivitesi eksiktir. Bunun sonucunda aminoasit içeren prolin ve glutaminden zengin büyük peptid fragmanları ince bağırsakta birikir. Bu peptidler bağırsağın epitel bariyerinden geçerek lamina propriada bulunan antijen sunan hücrelerle etkileşime girer (30, 31).

ÇH'de tetikleyici faktör gliadin peptitlerdir. Gliadin molekülü tamamıyla toksik olup, yapısındaki 33-mer peptid olarak adlandırılan molekülün genetik olarak yatkın kişilerde inflamatuvar yanıtı başlatan molekül olduğu gösterilmiştir (32). Gliadin epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak interlökin-15 ekspresyonunu artırır, artmış interlökin-15 ekspresyonu ise intraepitelyal lenfositleri aktive eder. Enfeksiyonlar sırasında veya değişen geçirgenlik sonucunda, bağırsak submukozasında yer alan doku transglutaminaz enzimi gliadin peptitlerini deamide ederek glutaminin glutamik aside dönüşümünü sağlar. Bu şekilde ortaya çıkan ve proteolize dirençli deamide 33-mer peptitler, antijen sunan hücrelerce alınarak uygun HLA moleküllerine bağlanırlar. Gluten peptidleri ile en fazla reaksiyon gösteren doku grupları HLA DQ2 ve DQ8'dir (33). Bu epitoplar ve doku transglutaminaz kompleksi HLA-DQ2/DQ8 molekülleri yoluyla T hücrelerine sunulur ve sonuçta güçlü bir CD4+T hücre cevabı oluşturur. T hücreleri, bu kompleks proteini T hücre reseptörleri (TCR) ile tanır ve böylece aktive olan CD4+T hücreleri de interlökin IL-2, IL-4, IL-8, IL-1 β , interferon (IFN)- γ , tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi sitokinler salgılar. Bu sitokinlerin etkisi sonucu fibroblastların dokuda toplanması sağlanır ve fibroblastlardan salınan matriks metalloproteinazları da bağırsak hasarına yol açar (10). Sonuç olarak intraepitelyal lenfositoz, villus atrofisi ve kript hiperplazisi meydana gelir (34) (Şekil 1).

Ayrıca otoreaktif B hücreleri çoğalır ve plazma hücrelerine farklılaşarak otoantikörlerin salgılanmasına neden olur. Bunlar doku transglutaminaza ve gliadine karşı gelişen IgA yapısındaki antikörlerdir (10).



Şekil 1. Villus Atrofisi, Kript Hiperplazisi ve İntraepitelyal Lenfositoz

ÇH'nin patofizyolojisinde immünolojik, çevresel faktörlerin yanı sıra genetik yatkınlıkta önemli rol almaktadır.

Genetik yatkınlık monozygotik ikizlerde hemen daima % 100'dür. ÇH'nin birinci derece yakınlarında semptomatik ÇH % 2-5 oranında görülmekte olup, bu yakınların %10'unda da ince bağırsak mukozasında ÇH ile uyumlu asemptomatik hasar mevcuttur. ÇH'nin birlikte olduğu majör doku uygunluk grupları olan sınıf II DQA1*0501 ve DQB1*0201 allelleri 6. kromozom kısa kolunda olup, Kuzey Avrupa kaynaklı çölyak hastalarının % 98'inde bulunmuş ve Güney Avrupa'da ise bu oran % 92 olarak bulunmuştur (35). Baştürk ve ark. tarafından Türk çocukları üzerinde 2010-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada, ÇH tanısı alan hastaların % 76'sında HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 pozitif, % 67'sinde HLA-DQ2 pozitif ve % 25'inde HLA-DQ8 pozitif olarak bulunmuştur (36). HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatif olan ÇH tanısı alan hastaların sıklığı farklı popülasyonlar arasında önemli değişiklikler göstermektedir. Bu nedenle, ÇH'nin patogenezinde HLA-DQ'nun yanı sıra, son yıllarda önemi artan diğer doku grupları ve HLA dışı genlerin de etkin olabileceği düşünülmektedir (36). HLA

uyumluluğu % 100 olan kardeşlerin ancak % 30-50'sinde hastalığın ortaya çıkması bunun önemli bir göstergesidir. Toplumlarda DQ2- pozitifliğinin yüksek olmasına karşın, hastalığın aktif olarak ortaya çıkma sıklığının bire bir örtüşmemesi farklı genetik etkilenişlerin, hatta aynı doku grubuna ait polimorfizmlerin olduğunu destekler. Buna ilişkin başka gen lokuslarının varlığı da (kromozom 15q26, 5q ve olası 11q) ÇH ile birliktelik olarak bildirilmiştir (37, 38). ÇH gelişmesi multigenik olarak tanımlansa dahi hastalık için büyük oranda sorumlu yapı DQ2 ve DQ8'dir. ÇH'ye ait serolojik testlerin pozitif birlikteliği ile olan tip 1 diyabet hastalarında HLA DQ2 veya DQ8 genotipi baskındır (39).

2.5. Klinik

2.5.1. Klinik Belirtiler

ÇH çok geniş bir yelpazede klinik bulgularla karakterizedir. ÇH daha çok gastrointestinal bulgular ile karşımıza çıkar ancak gastrointestinal sistem dışı belirtiler ile de karşımıza çıkabilmektedir. Gastrointestinal sistem dışı belirtiler büyük oranda proksimal emilim bozukluğuna bağlı oluşmaktadır. Günümüzde ishal, karın şişliği, iştahsızlık gibi hastalık belirtileri gittikçe daha az görülmektedir (40).

ÇH'de klinik belirtiler (10, 41-43);

Gastrointestinal Belirtiler:

- Erken Başlangıçlı (2 yaş altı)
 - Kronik ishal/steatore
 - Kilo alamama
 - İştahsızlık
 - Karın şişliği (Abdominal distansiyon)
 - Kas dokusu kaybı, cilt altı yağ dokusunun kaybolması
 - Apati ve huzursuzluk
 - Hipotoni

- Geç Başlangıçlı
- İshal veya sulu dışkılama
- Bulantı-Kusma
- Karında rahatsızlık hissi/şişkinlik (dispepsi)
- Siklik karın ağrısı
- Kabızlık
- Kilo kaybı

Gastrointestinal Sistem Dışı Belirtiler:

- Kas ve iskelet sistemi belirtileri
 - Boy kısalığı
 - Rikets
 - Diş mine tabakası bozuklukları
 - Osteopeni, osteoporoz
 - Artrit ve Artralji
 - Miyopati
- Mukoza-deri belirtileri
 - Dermatitis Herpetiformis
 - Tekrarlayan Aftöz stomatit
 - Vaskulit
- Hematolojik belirtiler
 - Anemi (demir/folat/vitamin B12 eksikliği)
 - Lökopeni
 - Trombositopeni
 - Vitamin E veya vitamin K eksikliği
- Üreme sistemi belirtileri
 - Puberte tarda
 - 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
- Alopesi
- İntestinal lenfoma

ÇH’de serolojik testlerin kullanıma girmesiyle çok hafif bulguları olan hastalara bile tanı konulabilmektedir. Semptomu olan olgulara göre asemptomatik olguların daha fazla sayıda tanı alması hastalığın “buz dağı” modelleme fikrini ortaya çıkarmıştır (Şekil 2) (44).



Şekil 2. Çölyak Hastalığı Buzdağı Modeli (45)

2.5.2. Klinik Sınıflama

ÇH beş klinik kategoriye ayrılabilir(10).

1. Tipik (Klasik) ÇH
2. Atipik ÇH
3. Sessiz ÇH
4. Potansiyel ÇH
5. Latent ÇH

Tipik (Klasik) ÇH: Daha çok süt çocukluğu döneminde ve küçük çocuklarda, 6 ay ile 2 yaş arasında, diyetle glutenin girmesiyle ortaya çıkan, tipik olarak büyüme-gelişme geriliği, kronik ishal, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık gibi gastrointestinal sistem bulguları ile karakterizedir. Diyetle alınmış gluten miktarına göre ve bireyin immünolojik yanıtına göre haftalar, aylar sonra klinik semptomlar ortaya çıkabilir. Hastaların gaitası tipik olarak cıvık, yağlı görünümde ve pis kokuludur. Nörolojik

bulgular da eşlik edebilen bu çocuklar emosyonel olarak çekimser, huzursuz, mutsuz ve huysuz olabilirler (40, 44, 46). Malabsorbsiyon ve/veya iştah azalmasına bağlı olarak kilo alımı ve boy uzaması yaşına göre geri kalır. Bu çocuklar kalsiyum ile vitamin D eksikliğine bağlı olarak sıklıkla rikets tablosu şeklinde de başvurabilirler.

Atipik ÇH: Atipik veya gastrointestinal sistem dışı bulgularla giden ÇH'ye geçmiş dönemlere oranla günümüzde daha sık rastlandığı bildirilmektedir. Bu çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı, bulantı-kusma gibi irritabl bağırsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar, şişkinlik, kabızlık ve gastroözofageal reflü gibi atipik intestinal yakınmalar veya boy kısalığı, ergenlikte gecikme, dental enamel defektleri, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk, kardiyomyopati gibi kalp kası bozuklukları ve tedaviye cevap vermeyen veya nedeni kesin belli olmayan demir eksikliği anemisi, kronik artrit, osteoporoz veya osteopenik kemik hastalıkları gibi gastrointestinal sistem dışı bulgular gözlenebilir (47, 48).

Yedi yaşından sonra hastaların yarısından fazlası atipik prezentasyon olarak da bilinen hastalığın bu formu ile tanı almaktadırlar. Çocukluk çağında izole boy kısalığı olgularının % 8-10'unun ÇH olduğu bildirilmektedir. İzole tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi hastalığın sık görülen başka bir atipik formudur (49). Karaciğer, ÇH atipik klinik formunda sık etkilenen diğer bir organdır. ÇH'de karaciğer asemptomatik hipertransaminazemiden siroza kadar değişen yelpazede etkilenebilir (50). Dermatitis herpetiformis ekstremitelerin dış yüzlerinde simetrik olarak oluşan yoğun kaşıntılı papüloveziküler lezyonlarla giden bir cilt problemi olup çölyak hastalarında görülebilmektedir. ÇH'de görülebilen bir diğer cilt bulgusu alopesidir. Osteoporoz özellikle erken yaşlarda başladığında ÇH'nin bulgusu olabilir (51). ÇH olan çocuklarda, erişkinlerden daha az sıklıkta olmak üzere, % 1-3 oranında Juvenil Romatoid Artrit geliştiği bildirilmiştir. Akut ve erozif olmayan karakterde artrit mevcuttur ve genelde glutensiz diyetle geriler (52).

Dış minesini hipoplazisi, epilepsi ve nonspesifik nörolojik bulgular (ataksi, periferik mononörit, miyopati, miyelopati vb.), anksiyete, depresyon, otizm, hiperaktivite gibi nöropsikiyatrik bozukluklar, artrit, artralji, tekrarlayan aftöz stomatit, intestinal obstrüksiyon, puberte tarda, nedeni bilinmeyen infertilite, hatta obezite bile hastalığın tanı bulgusu olabilir (53).

Sessiz ÇH: Sessiz ÇH herhangi bir yakınması olmayan, sağlam görünümlü bir çocukta veya erişkinde ÇH'yi destekleyen yeterli klinik belirti ile bulgu olmadan tarama sırasında ÇH'ye özgül antikorların, doku grubunun ve ince bağırsak biyopsi bulgularının saptanmasıdır (40). Bu olgular asemptomatikler, bu nedenle risk grubunda bulunan, 1. derece akrabalarında ÇH saptanmış ya da ÇH ile birlikte görülebilen diğer hastalıkları olan bireyler aralıklı olarak taranmalıdır. Bu grupta ÇH % 4-5 sıklıkta bildirilmektedir (10, 54). Son yıllarda sessiz çölyak hastalarının çoğunda hafif, gözden kaçabilen hastalık bulgularının olduğu ve glutensiz diyet sonrası fiziksel ve psikolojik açıdan kendilerini daha iyi hissettikleri gösterilmiştir (42).

Potansiyel ÇH: Potansiyel ÇH; DTG ve/veya EMA antikor pozitifliği olmasına rağmen duodenal biyopsilerde histopatolojik değişikliklerin gösterilememesi olarak tanımlanır. Bu hastalar HLA DQ2 veya HLA DQ8 gibi ÇH ile ilişkili doku gruplarına sahiptirler ve bu olgular ilerleyen yıllarda ÇH olma riski taşırlar. Bundan dolayı bu olguların izlenmesi gerekmektedir. 3 yıl süresince 106 potansiyel çölyak hastasının izlendiği bir çalışmada hastaların % 32'sinde antikor dalgalanması, % 30,8'inde ise villus atrofini olduğu gösterilmiştir (55). Bu olgularda sonradan oluşan mukozal atrofinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Düşük miktarda gluten alımının ya da mukozal tutulumun dağınık olmasının ve mukozal biyopsilerin rastgele alınmış olmasının bu durumda etkili olabileceği düşünülmektedir.

Latent ÇH: ÇH ile ilişkili HLA doku grubuna sahip, ancak ince bağırsak biyopsileri normal veya minimal değişiklik gösteren (intraepitelyal lenfosit artışı gibi), hayatlarının bir döneminde gluten duyarlı enteropati gelişen kişilerdir. Bu hastalarda ÇH klinik belirtileri olabilir veya olmayabilir. Aynı şekilde serolojik açıdan ÇH antikorları pozitif veya negatif olabilir (56).

2.5.3. Çölyak Hastalığı ile Birliktelik Gösteren Sendromlar ve Hastalıklar

Otoimmün hastalıklar (Tip 1 Diabetes Mellitus, Otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi), Sjögren sendromu), IgA eksikliği, Down, Turner, Williams Sendromu gibi genetik hastalıklar ve bazı hastalıklarla ÇH'nin birlikteliği bilinmektedir. Tip 1 Diabetes mellituslu çocuklarda % 4.5-7.4 oranında ÇH olduğu bildirilmiştir (57). Otoimmün tiroidit olan hastalarda ÇH görülme sıklığı normal popülasyona göre 6-7 kat oranda

artmış olduğu gösterilmiştir (58). Down sendromu ÇH ile bir arada görülebilen birçok genetik sendromdan en iyi araştırılan genetik sendromdur. Down sendromunda % 3,2-10,3 oranında ÇH bildirilmiştir (59). ÇH ile birliktelik gösteren hastalıklar ve sendromların sıklığı Tablo'da gösterilmiştir (60) (Tablo 3).

Tablo 3. Çölyak Hastalığı ile Birliktelik Gösteren Hastalıklar ve Sendromların Sıklığı

	Sıklık (%)
Otoimmün hastalıklar	
❖ Tip 1DM	4,5-7,4
❖ Otoimmün hepatit	12-13
❖ Sjögren sendromu	4-12
❖ Addison hastalığı	5
Selektif IgA eksikliği	2-8
Genetik sendromlar	
❖ Down sendromu	3.2-10.3
❖ Turner sendromu	6,4
❖ Williams sendromu	9,5

Klinik tabloya göre değişen fizik muayene bulguları mevcuttur ancak genel olarak klasik tablo malabsorbsiyon bulguları ile uyumludur. Açıklanamayan her tür klinik bulgu ve yakınmada ayrıntı tanıda ÇH düşünülmesi yanlış olmayacaktır (61).

2.5.4. Çölyak Dışı Gluten Duyarlılığı

Çölyak dışı gluten duyarlılığı (ÇDGD), ÇH için serolojik veya histolojik pozitifliği bulunmayan hastalarda gluten alımına sekonder gelişen semptomatik yanıt sendromunu tanımlar. Yaygın görülen şikayetler; karın ağrısı, şişkinlik ve/veya bağırsak modellerinde değişikliklerdir. Az da olsa bazı hastalar bağırsak dışı semptomlar ile başvurabilir. Semptomların başlangıcı tipik olarak glutenin alınmasından saatler veya birkaç gün sonra gerçekleşir. Bu zaman süreci, buğday alerjisinde semptomların hızlı başlamasından dolayı (dakikalar ile saatler) ÇDGD'den ayırır ama ÇDGD, ÇH ile semptomların geç başlaması nedeniyle (günler ile haftalar) karışabilir (62).

2.6. Tanı

ÇH tanısı için altın standart ince bağırsak biyopsisidir. Serolojik incelemelerin de tanıda önemli bir yeri vardır ve tanıda ilk basamak olarak kullanılırlar.

ÇH'ye özgü serolojik testler ve yapılan bağırsak biyopsisinin sonuçları anormal ise, ÇH'nin tanısı konur. Teşhis, semptomlar daha sonra glutensiz bir diyetle çözüldüğünde doğrulanır. Glutensiz bir diyetle pozitiften negatife dönüşen serolojik testler tanının destekleyici kanıtı olarak kullanılabilir ve minimal semptomları olan kişilerde özellikle değerlidir (63).

2.6.1. Serolojik Testler

Serolojik testlerin sonuçları ve klinik şüphe düzeyi tanı için bir ileri aşama olan endoskopik biyopsiye geçilip geçilmeyeceğini belirler. Serolojik testler ile diyetle alınan besinlerdeki proteinlere (gluten) ve bağırsak mukozasında bulunan yapısal proteinlere (endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı gelişmiş antikorlar aranmaktadır.

ÇH'de serolojik testler tarama için önemlidir ve teşhiste birinci basamakta önemli bir adımdır.

Endomisyal antikor (EMA): İlk kez Chorzelski tarafından 1983 yılında tanımlanmıştır. Lamina propria CD4+ T lenfosit aktivasyonu ve “mukozal remodeling” sonucu oluşmaktadır. EMA, düz kas bağ dokusunun bir yapısı olan endomisyuma karşı IgA antikorlarına bakmak için kullanılan bir testtir (64). ÇH tanısı için bakılan en duyarlı test immüno Floresan yöntemi ile bakılan EMA testidir (43). Ancak uygulanma zorluğu, daha yüksek maliyet olması ve özel eğitimli laboratuvar elemanlarına gereksinim duyulmasından dolayı çok gerekli olmadıkça tercih edilmemektedir.

Doku transglutaminaz (DTG): Diterich tarafından 1997 yılında tanımlanmıştır. EMA'nın antijenik bir determinantıdır (59). DTG antikorları ELİSA yöntemi ile birlikte immünokromatografi yöntemi gibi farklı yöntemlerle çok daha hızlı ve daha kolay sonuç vermesi, ucuz olması ve güvenilirliğinin yüksek olmasından dolayı taramada veya şüpheli olguların belirlenmesinde kullanılması önerilen ilk basamak testtir (56).

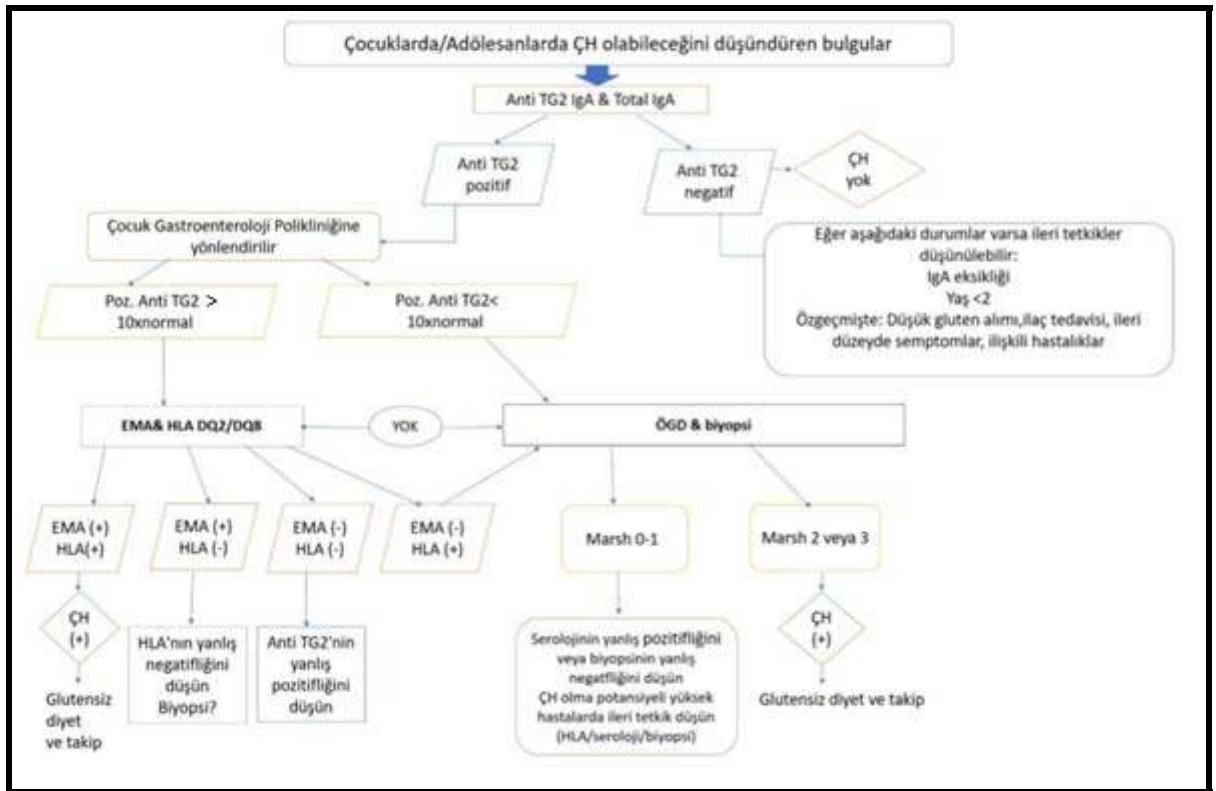
DTG antikor düzeyi yüksek olması, özellikle normalin 10 katını aşan durumlarda villöz atrofiyi daha düşük değerlere göre daha iyi gösterdiği belirlenmiştir. Testin titresi ile villüs atrofisinin şiddeti arasında korelasyon mevcuttur (65, 66). Literatürde güçlü pozitif DTG antikor düzeylerinin (≥ 100 U/A) hemen daima villöz atrofiye işaret ettiği gösterilmiştir (9). Buna rağmen, ÇH riski düşük olan popülasyonlarda yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir. Gluten içeren bir diyetten yapılmamalıdır. Önceden test yapılmadan glutensiz bir diyetle başlamış olan bireyler, antikor testinden önce en az altı hafta boyunca ideal olarak en az 3 g gluten / gün (günde yaklaşık bir dilim ekmeğe eşdeğer) içeren bir diyetle devam etmelidir. Tanısal doğruluk için gerekli gluten miktarı tam olarak aydınlatılmamıştır (67).

Anti Gliadin Antikorları (AGA): 1958 yılında ilk kez Berger tarafından tanımlanmıştır. Antigliadin antikor IgA ve IgG düşük özgünlük ve duyarlılık göstermeleri nedeni ile günümüzde artık kullanırlılığını yitirmiştir. ESPGHAN'ın son rehberinde de artık bahsi geçmemektedir. Ancak hastalıkta ilk ortaya çıkan antikorlardan biridir. 2 yaş altı çocuklar için tanısal değer taşıyabilirler (66).

Anti Deamide Gliadin Peptid (DGP): Diğer serolojik testlere göre iki yaş altı hasta grubunda, daha iyi bir teşhis doğruluğuna sahip olduğu düşünülmektedir (68). İkinci kuşak bir antigliadin antikor testidir. DGP'nin 2 yaş altı için DTG antikorlarından daha duyarlı olup olmadığına dair kanıtlar çelişkilidir. Daha önceleri yapılan bazı çalışmalar DGP'nin bu yaş grubunda DTG antikorlarından daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (68, 69). Ancak daha sonra yapılan iki yaşın altındaki 348 ÇH olan çocuğu içeren bir çalışma, DTG antikorlarının bu yaş grubunda da oldukça duyarlı ve spesifik olduğunu; DGP'den de daha iyi olduğunu bulmuştur (70). Yine de diğer ÇH özgün antikorları negatif olan ancak ÇH açısından ciddi şüphe duyulan 2 yaş altındaki çocuklarda DGP antikorlarının ek tetkik olarak kullanılabileceği önerilmektedir (5).

2019 yılında yayınlanan güncel ESPGHAN kılavuzunda; ÇH şüphesi halinde ilk olarak serum IgA düzeyi ve dTG-IgA düzeyi birlikte bakılmasının, diğer antikor kombinasyonlarına göre daha uygun olduğu belirtilmiştir (71). IgG grubu antikorların, yalnızca serum IgA düzeyinde yaşa göre düşüklük saptanması halinde test edilmesi önerilmiştir. Kılavuzda önemli değişiklik olarak bulguları ÇH düşündüren, serum dTG - IgA değeri referans aralığın üst sınırının 10 katında ve daha üzerinde olan, ikinci bir serum örneğinde EMA-IgA testi pozitif olan ve ÇH için HLA DQ2 ve/veya DQ8

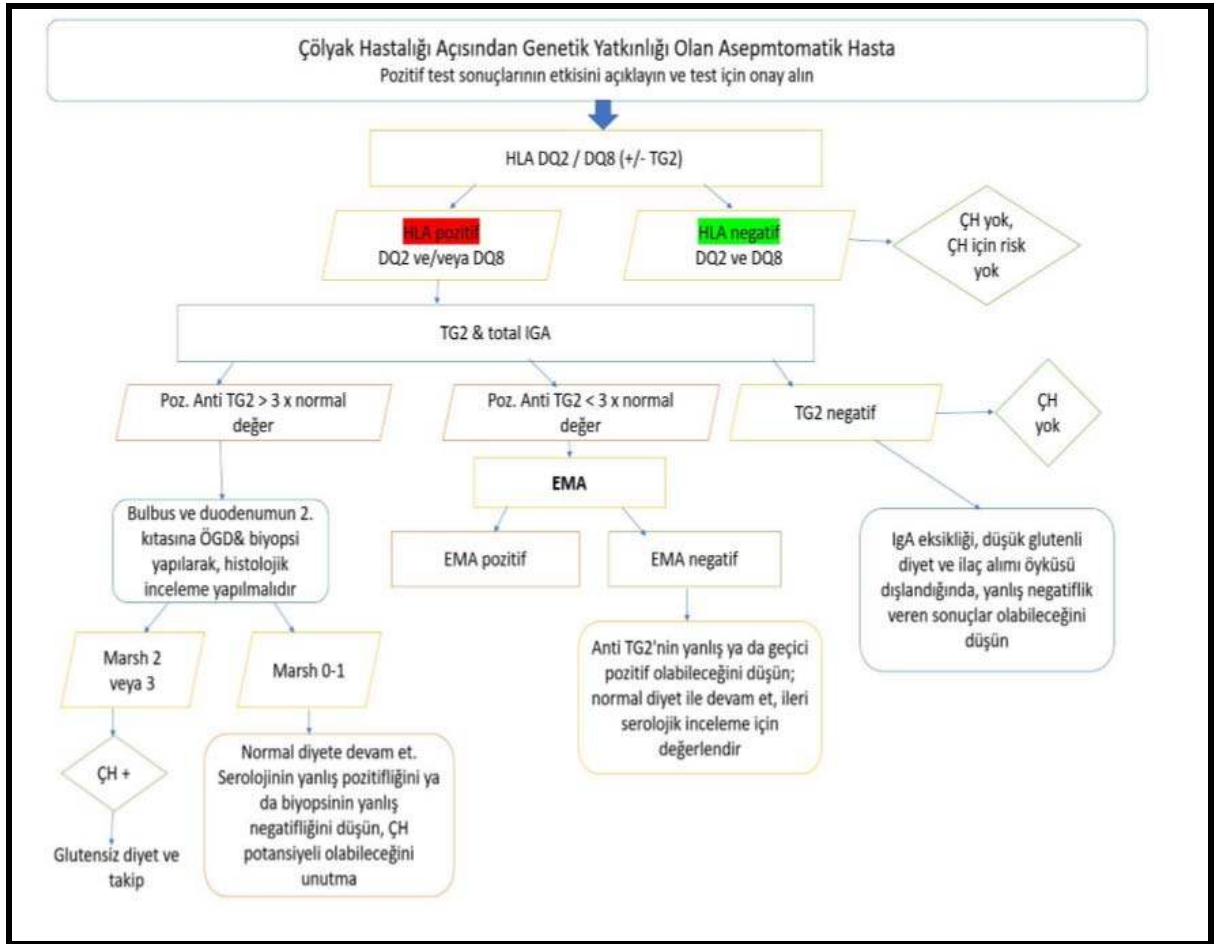
sonucu pozitif olan hastaların biyopsi yapılmaksızın ÇH kabul edilerek glutensiz diyetle yönlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, seroloji ile biyopsi olmadan tanı alan hastalar için HLA testleri ve bulguların devamlılığı mutlak kriter olarak kabul edilmemiştir. dTG-IgA düzeyi üst sınırın 10 katının altında tespit edilen hastalar için yanlış pozitif tanıları dışlamak amacıyla, distal duodenumdan en az 4 adet ve ampulladan en az 1 adet olmak üzere endoskopik biyopsi yapılması önerilmiştir.



*ÇH: Çölyak Hastalığı; Anti TG2: Doku Transglutaminaz antikor; IgA: İmünglobulin A; ÖGD=Özefagogastroduodenoskopi; EMA: Endomisyum antikor; HLA: İnsan lökosit antijeni

Şekil 3. Semptomatik Hasta Tanı Algoritması

Bu algoritmaya göre ÇH'ye özgü yakınmaları olan hastalardan öncelikli olarak serum total IgA ve dTG-IgA antikorları alınır. dTG-IgA normalin 10 katından fazla ise EMA ve HLA DQ2/DQ8 için doku gruplarına bakılır. Her iki test sonucu pozitif olması durumunda hastaya endoskopik ince bağırsak biyopsisi yapılmadan glutensiz diyet başlanabilir (56).



*ÇH=Çölyak Hastalığı; TG2=Doku transglutaminaz antikor; IgA=İmmünglobulin A; ÖGD=Özefagogastroduodenoskopi; EMA= Endomisyum antkoru; HLA= İnsan lökosit antijeni

Şekil 4. Aseptomatik Hasta Tanı Algoritması

Sonuç olarak ÇH'nin tanısında ve tarama amacıyla en yaygın kullanılan en uygun serolojik test, hızlı sonuç vermesi, yüksek duyarlılığı ve özgünlüğünün olması ve ucuz olmasından dolayı DTG'ye karşı gelişen antikorların analizidir. Tanısal testleri seçimi ve analizi aşamasında IgA eksikliği unutulmamalıdır. Serum total IgA düzeylerine bakılarak IgA eksikliğini ekarte etmek gerekmektedir. İmmünglobulin A eksikliğinde (serum IgA düzeyi <0,2 g/l) tercihen IgG sınıfı antikorların bakılması özellikle önerilmektedir (72). IgA sınıfı ÇH antikorları negatif ise, IgA eksikliği olmayan bir olguda belirtilere ÇH'nin neden olma ihtimali düşüktür. 2 yaş altı çocuk, sınırlı gluten alımı, ağır belirtiler, ailevi yatkınlık, risk arttıran durum varlığı, immünsüpresif ilaç kullanımı gibi özel bir durumlardan birisi yoksa bu durumda ileri tetkik gerekli değildir. ÇH'de yapılan serolojik testlerin duyarlılığı ve özgünlüğü Tablo 4'te belirtilmiştir (73).

Tablo 4. Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Testler ve Güvenilirlikleri

Antijen	Antikor tipi	Duyarlılık %	Özgüllük %
Gliadin	IgA	85 (57-100)	90 (47-94)
	IgG	80 (42-100)	80 (50-94)
Endomisyum	IgA	95 (86-100)	99 (97-100)
	IgG	80 (70-90)	97 (95-100)
Doku transglutaminaz	IgA	98 (78-100)	98 (90-100)
	IgG	70 (45-95)	95 (94-100)
Deamined gliadin peptid	IgA	88 (74-100)	90 (80-95)
	IgG	80 (70-95)	98 (95-100)

2.6.2. Endoskopik Biyopsi ve Histoloji

Bağırsak biyopsilerinde görülen villöz anormalliklerin bir kombinasyonu, pozitif serolojik bir test ile birlikte, ÇH için altın standart tanı kriteridir. ÇH tanısında pozitif seroloji varsa veya serolojik testler negatif, ancak klinik kuvvetle ÇH ile uyumluysa ince bağırsak biyopsi yapılması önerilmektedir (56). Dikkat edilmesi gereken durum hasta gluten içeren diyet alırken biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi alırken yamalı tutulum olabileceği göz önüne alınarak bulbus ve distal duodenumdan birden fazla örnek gönderilmelir. Endoskopik tanıda; duodenum 2. segmentten alınan 2 biyopsi örneği % 90, 3 biyopsi % 95, 4 biyopsi ise % 100 tanı koydurur. Amerikan Gastroenteroloji Derneği Enstitüsü (AGAI) ÇH tanısı için gerekli ideal biyopsi sayısının 6 olması gerektiğini belirtmiştir (74). ÇH’de görülen tipik biyopsi bulguları genellikle sırasıyla gelişen intraepitelyal lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve total villus atrofisidir (32). Ancak bu bulgular ÇH için patognomik değildir. İnek sütü protein alerjisi, infantların inatçı diyaresi, giardiazis, primer immün yetmezlikler, rotavirüs enfeksiyonu gibi diğer birçok bağırsak inflamasyonu ile giden hastalıklarda da ortaya çıkabilir (75). ÇH ile benzer histopatolojik değişikliklere yol açan durumlar Tablo 5’de verilmiştir (56, 76).

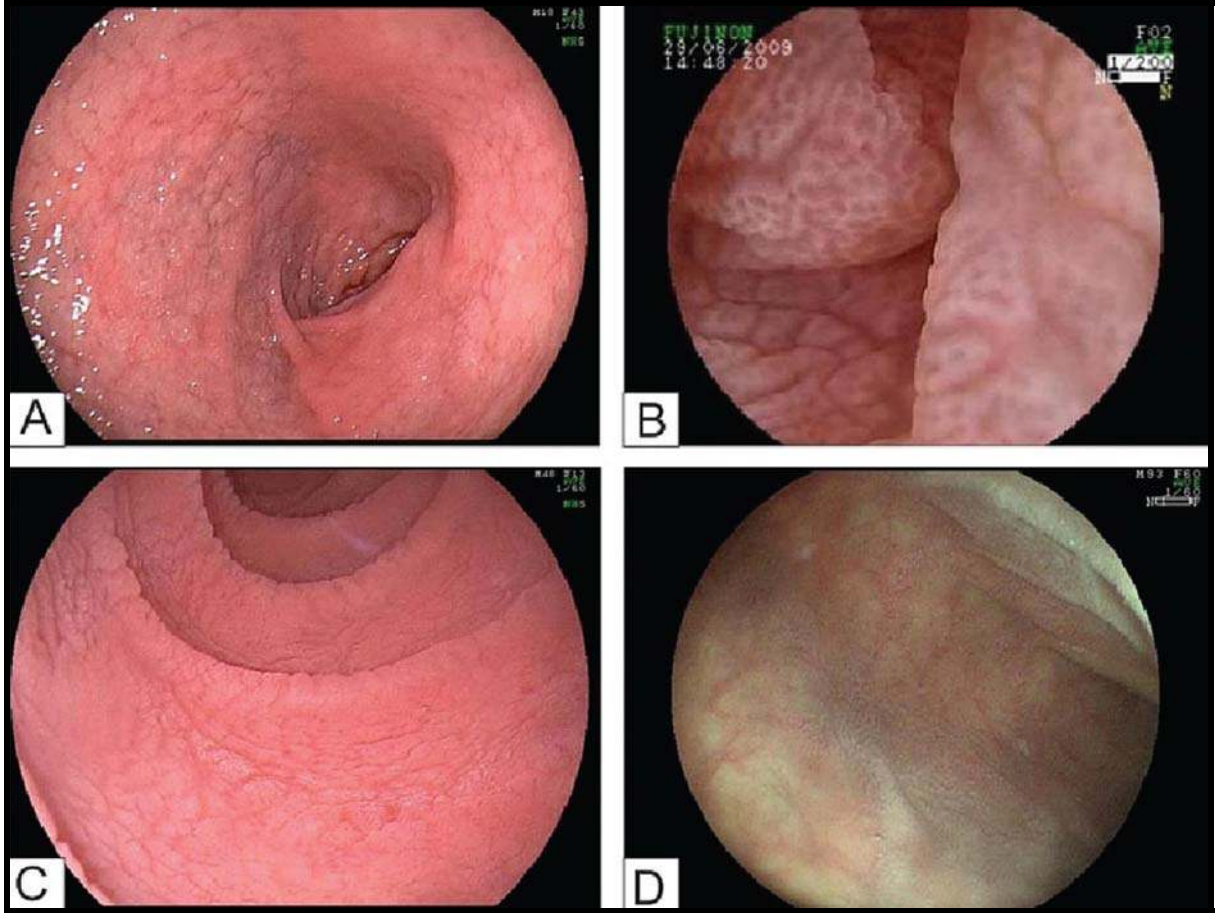
Tablo 5. Çölyak Hastalığına Benzer Histopatolojik Bulgulara Yol Açan Durumlar

İntraepitelyal lenfositozise neden olan durumlar ❖ Helicobacter Pylori ile birlikte olan gastroduodenitis ❖ Besin alerjisi (Gluten ile olmayan) ❖ Enfeksiyonlar (Giardia, cryptosporidium, CMV vb) ❖ Otoimmün enteropati ❖ Crohn hastalığı ❖ Bakteriyel aşırı çoğalma ❖ Başta nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar olmak üzere bazı ilaçlar ❖ IgA eksikliği ❖ Yaygın değişkenli immün yetmezlikler (CVID) ❖ İnce bağırsak allogreft rejeksiyonu
Villöz kısalma / küntleşmeye neden olan durumlar ❖ Mikrovillus inklüzyon hastalığı ❖ Otoimmün enteropati ❖ Tropikal sprue ❖ Refrakter sprue ❖ Kollajenöz sprue ❖ Radyo-kemoterapi ❖ Graft-versus-host hastalığı ❖ Nütrisyonel eksiklikler ❖ Enteropatinin indüklediği T hücreli lenfoma

ÇH tanısı koymak için endoskopinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (77). Ancak endoskopide aşağıdaki bulgular (78) şüphe uyandırmalıdır:

- Duodenum kıvrımlarının taraklanması
- Kıvrımlar ve mukozada bir mozaik desen üzerinde çatlama
- Kıvrımların düzleşmesi
- Büyütmede villus yokluğu
- Duodenal ampulün granüler görünümü

Bu bulgulardan herhangi biri endoskopi ile gözlendiğinde her zaman mukozal biyopsileri alınmalıdır. Endoskopik biyopsiler, ÇH olan birçok kişide normal kıvrımlar olabileceğinden klinik olarak şüpheli her hastadan biyopsi alınmalıdır. Endoskopik bulguların olmaması, düşük riskli popülasyonlarda ÇH olmadığını kanıtlamak için düşük bir öngörü değerine sahiptir (77, 79).



A: Duodenal ampul, mukozal nodülerlik / mozaik deseni; B: Total villöz atrofi; C: Oniki parmak bağırsağının ikinci kısmı; mukozal çatlaklar ve kıvrımların taraklanması; D: Kısmi villöz atrofi (düzensiz villöz atrofi) alanları ile serpiştirilmiş total villöz atrofi alanları (80)

Resim 1. Çölyak Hastalığında İnce Bağırsakların Endoskopik Görünümü

Biyopsiyi Ne zaman yapalım?

1. Amerikan Gastroenteroloji Derneği “şüphe duyulan” tüm olgularda biyopsi yapılmasını önermektedir (81).

2. A.B.D Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health = NIH) “seroloji pozitifse” veya “serolojik sonuçlar net olarak tanı için yeterli değilse, ama klinik şüphe varsa” (82).

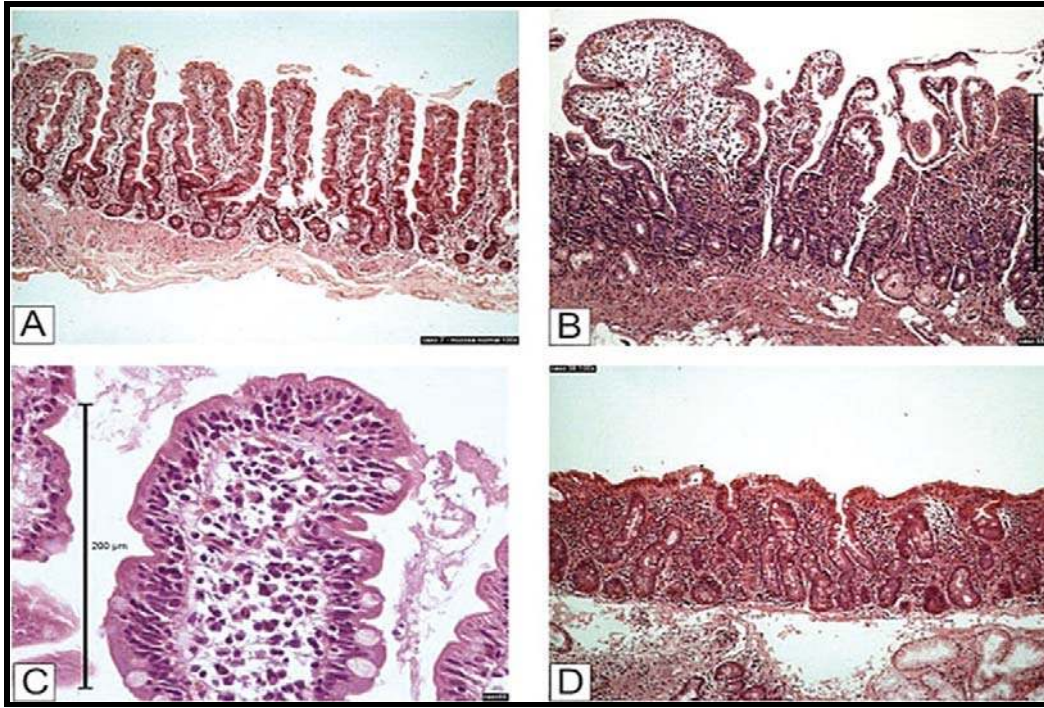
3. ESPGHAN ise “pozitif seroloji veya kuvvetli klinik şüphe varsa” biyopsi yapılmasını önermektedir (83).

MARSH kriterleri: Histopatolojik tanı için MARSH kriterleri esas alınmakta ve son yıllarda yapılan bazı değişikliklerle birlikte modifiye Marsh kriterleri kullanılmaktadır (84, 85). ÇH’da histolojik bulgular Marsh tarafından sınıflandırılmıştır ve Oberhuber, Corazza tarafından bu sınıflandırma modifiye edilmiş ve 5 evre de sınıflandırılmıştır (86) (Tablo 6). Histopatolojik değişikliklerin en ciddi hali bile hastalık için özgü değildir ve her zaman klinik ve seroloji ile birlikte değerlendirilmelidir.

Tablo 6. Modifiye Marsh-Oberhuber Sınıflaması

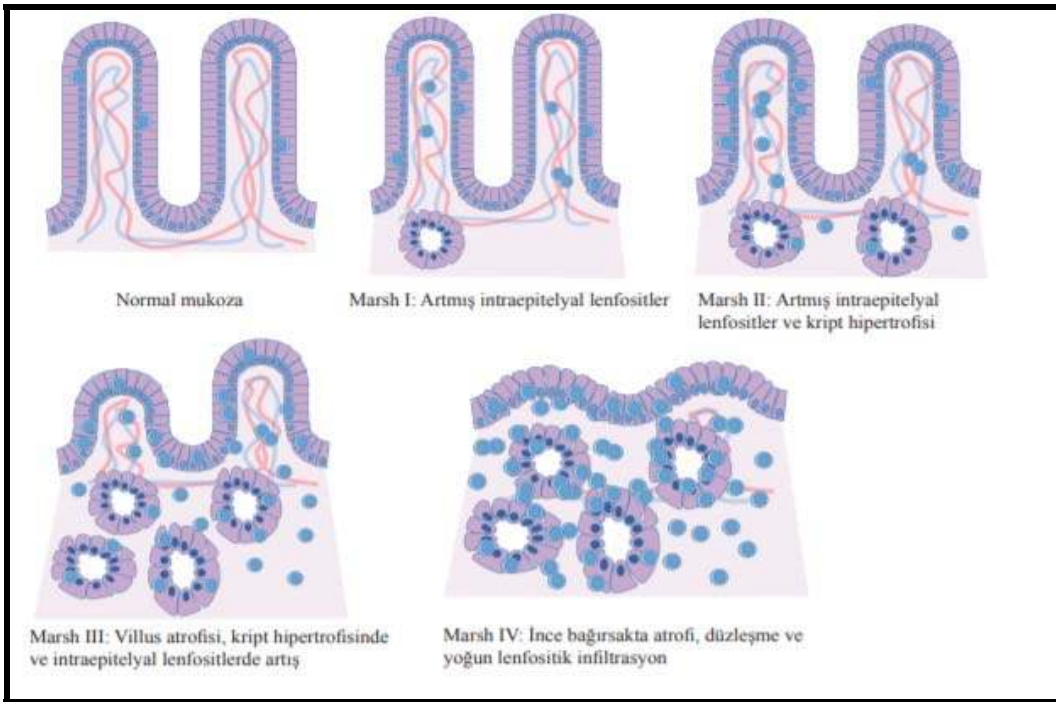
Marsh modifiye (Oberhuber)	İntraepitelyal lenfositoz*	Kript hiperplazisi	Villöz atrofi	Corazza
0	Hayır	Hayır	Hayır	Yok
Evre 1	Evet	Hayır	Hayır	A
Evre 2	Evet	Evet	Hayır	
Evre 3a	Evet	Evet	Kısmi	B1
Evre 3b	Evet	Evet	Subtotal	
Evre 3c	Evet	Evet	Total	B2

*Her 100 enterosit için >40 intraepitelyal lenfosit olması (Oberhuber); Corazza için 100 enterosit için 25 intraepitelyal lenfosit olması.



A: Villuslu normal mukoza: kript oranı korunur ve intraepitelyal lenfositoz yoktur. Hemotoksilen eozin boyası, 100X; B: Villusun azalması: kısmi villöz atrofi, kript hiperplazisi ve artan intraepitelyal lenfosit sayısı. Yıkıcı model, kısmi atrofi., 100X; C: İnflamatuar infiltrasyon ve artmış intraepitelyal lenfosit sayısı, hemotoksilen eozin boyası, 400X; D: total villöz atrofi, kript hiperplazisi ve artan intraepitelyal lenfosit sayısı. Total atrofi (düz mukoza). Hemotoksilen eozin boyası, 100X (80)

Resim 2. Çölyak Hastalığında İnce Bağırsak Histolojik Görünümü



Şekil 5. Çölyak Hastalığında Marsh Sınıflaması (29)

Marsh evre I lenfositik enterit olarak adlandırılır ve intraepiteliyal lenfositoz ile karakterizedir, her 100 enterosite karşın 40'tan fazla lenfosit varlığı ile belirlenir. Villüs boyları normaldir. Marsh evre 2'de lenfositik enteritle beraber kript hiperplazisi de vardır. Villüsler hafif kısalmış ve küntleşmiştir. Kriptler bu kaybı kompanse etmek için hipertrofiye uğramıştır. Marsh evre 3a'da kısmi villöz atrofi, Marsh evre 3b'de subtotal villöz atrofi ve Marsh evre 3c'de total villöz atrofi mevcuttur. Bu bulgularla birlikte lamina propriada lenfosit, plazma hücresi, goblet hücre kaybı ve enterositlerde mitotik aktivitenin artışı gibi bulgular da beraberinde görülür (87).

ÇH tanısı için doku gruplarının yeri gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. ÇH için HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 düşük özgüllüğe (ortalama % 54) sahip olup, ÇH için tanısında öngörü değeri zayıftır. Ancak yapılan çalışmalarda ÇH için HLA DQ2 ve DQ8'in duyarlılığının yüksek olduğu (ortalama % 96,2), her iki allel açısından negatif olan bireyin ÇH olma ihtimalinin son derece zayıf olduğu bildirilmiştir (88, 89). Bu nedenle HLA-DQ tiplendirmesinin asıl kullanım amacı ÇH'nin dışlanmasıdır. Doku tiplendirmesi ÇH'nin dışlanması için faydalı bir yol olarak kabul görmektedir. HLA tiplendirmesi kuvvetli klinik şüphe durumunda, serolojik testleri negatif veya ince bağırsak biyopsisinde hafif infiltratif değişiklikler gösteren bireylerde ya da ÇH için risk taşıyan hasta gruplarında serolojik izlem gerekliliğini belirlemek amacıyla da kullanılmalıdır. Negatif çıkan sonuçlar bu olgularda ÇH ihtimalinin düşük olduğunu, dolayısı ile ÇH antikor izleminin gerekli olmadığını gösterir (56).

2.7. Tarama

Serolojik taramadaki gelişmeler, sessiz tip ÇH olan olguların, semptomatik olguların sayısını geçtiğini göstermiş ve buzdağı modellemesinin doğruluğunu ispatlamıştır. Yapılan yeni çalışmalarda, Birleşik Krallık'ta gerçekleştirilen geniş bir nüfus tabanlı çalışmada, asemptomatik çocuklarda ki ÇH'nin % 90'dan fazlasının tanı almadığı belirtilmiştir (90). Erken tanı ile birlikte hastalığa bağlı komplikasyonların gelişmesi engellenebilir. Bu yüzden tarama ÇH için önemlidir. ÇH belirti ve bulguları çok geniş bir yelpazeye sahiptir ve spesifik olmayan şikayetlerle de tanı konulmaktadır. Bundan dolayı sadece spesifik gastrointestinal sistem semptomları ile başvuran çocuklar değil, daha silik semptomları sahip nonspesifik belirti ve bulgularla başvuran

çocuklarda ÇH yönünden taranmalıdır. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek oranda olan serolojik testler ve diğer testler sayesinde kesin tanı mümkün olmaktadır. Test sonuçlarının yorumlanması semptomu olan ve semptomsuz bireyler arasında farklılık göstermektedir. ÇH açısından ESPGHAN'a göre tarama grupları şu şekildedir (Tablo 7) (56).

Tablo 7. ESPGHAN'a Göre Çölyak İçin Riskli Semptomatik ve Asemptomatik Gruplar

Grup 1 (semptomatik grup)	Grup 2 (asemptomatik, riskli grup)
Kronik veya aralıklı ishali olan ve başka nedenle açıklanamayan çocuk ve adolosanlar	Tip 1 Diabetes mellitus
Gelişme geriliği, kilo kaybı, büyümede duraklama	Down sendromu
Gecikmiş puberte, amenore	Otoimmün tiroid hastalıkları
Demir eksikliği anemisi	Turner sendromu
Bulantı veya kusma	Williams sendromu
Kronik karın ağrısı, kramplar veya distansiyon	Selektif Ig A eksikliği
Kronik kabızlık	Otoimmün karaciğer hastalıkları
Kronik yorgunluk	Çölyak hastasının birinci derece akrabaları
Tekrarlayan aftöz ülserler	
Rash benzeri dermatitif herpetiformis	
Hafif travma sonrası fraktür, osteopeni, osteoporoz	
Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk	
Alopesi, diş minesi hipoplazisi	

2.8. Tedavi

Şu anda ÇH için tek tedavi yöntemi, hayat boyu glutensiz diyetdir (29, 81, 91, 92). Buğday, çavdar ve arpadan tamamen arındırılmış bir diyet ve gluten içeren hiçbir yiyecek veya ilaç tüketilmemelidir, çünkü az miktarda gluten bile hastalar açısından

zararlı olabilir. ÇH olan hastaların diyetinden glutenin (günde 20 mg'ın altında gluten alımı) çıkarılması çoğu hastada semptomatik, serolojik ve histolojik bulgulara iyileşmeyi sağlayacaktır (93, 94).

- Hastaların yaklaşık % 70'inde glutensiz diyetle başladıktan sonraki 2 hafta içinde semptomlarda iyileşme bildirilmektedir (94).
- Çocuklarda büyüme ve gelişme, glutensiz diyet ile birlikte normale dönmeye başlar. Hastalığın birçok komplikasyonu glutensiz diyetle önlenabilir (95, 96).
- Diyet düzenli bir şekilde uygulandığında ÇH'ye özgü antikorların titresi normalleşir.
- Glutensiz diyetle başladıktan sonraki aylar içinde villöz değişiklikler düzelmeye başlasa bile, tam histolojik düzelme uzun yıllar alabilir ve bu düzelme her hastada elde edilemeyebilir (97, 98). Tam histolojik düzelmenin sağlanamamasının nedeni olarak glutensiz diyetle uyumdaki sorunlar düşünülmektedir (79).
- Gluten alımının güvenli limiti hastadan hastaya değişir ve 10-100 mg / gün olarak kabul edilir, ancak son yapılan çalışmalarda üst sınırın 50 mg / günden fazla olmaması gerektiği bildirilmiştir (99).
- Saf, diğer tahıllardan arındırılmış yulaf, ÇH olan hastaların % 95'inden fazlasında toksik değildir. Yetişkinlerde ve çocuklarda 15 yıldan uzun süredir enteropati riski olmadan bazı ülkelerde (Finlandiya gibi) glutensiz diyetin bir parçası olarak kullanılmaktadır (100, 101). Yulafın güvenli olmadığı çok küçük bir alt grup (< %5) vardır. Bazı ülkelerde, piyasada bulunan yulafın diğer tahıllardan tam arınmış olmasını garanti etmedeki zorluklar nedeniyle yulafın tedavide evrensel kullanımını önerme konusunda çekimserlikler vardır. Bundan dolayı, en azından tedavinin ilk aylarında, yulaf içermeyen bir diyet önerilmektedir.
- Pirinç ve mısır glutensiz bir diyetle dahil edilebilir.

Hastaların genelinde glutensiz diyetle hızlı bir klinik yanıt olmasına rağmen, yanıt oranı hastalar arasında değişkendir. Çölyak krizi olarak adlandırabileceğimiz genel durumu stabil olmayan ağır elektrolit bozukluğu ve enteropatisi olan hastalarda; hastaneye yatış ve sıvı ve elektrolitlerin düzeltilmesi, intravenöz beslenme, demir ve vitamin takviyesi, bazen de steroidler gerekebilir (102).

Eksikliği olan vitamin ve diğer besin öğeleri destekleyici tedavi olarak akut dönemde glutensiz diyet ile birlikte hastaya verilir. Hastalara demir, folik asit, çinko, B12 vitamini, kalsiyum ve D vitamini desteği ile diğer vitamin, eser element destekleri gerekebilir. Bağırsak epitelinin hasarına bağlı oluşan sekonder disakkaridaz eksiklikleri için de bağırsak epiteli yenilenip emilim sağlanıncaya kadar, ilk haftalarda, süt ve süt ürünleri, meyve ve meyve sularından kaçınılır (39).

Genel olarak diyet rejimleri veya diyet modifikasyonları, herhangi bir patolojiyi gidermek için kullanılan mevcut tüm tıbbi tedaviler arasında hastalar tarafından en az tercih edilen ve en az uyum gösterilen tedavi seçeneklerindendir (103). Glutensiz diyetle uyumu araştıran çalışmalarda uzun dönem uyumun, yetişkinler arasında % 17-45 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (104). Hayat boyu glutensiz diyetin uygulanması, sürekli yiyecekleri yanında taşımalarını ve ev dışında yemek yemekten kaçınmalarını gerektireceğinden pek çok çölyak hastası için zorlayıcı bir tedavi seçeneğidir (105). Glutensiz ürünlere ulaşmadaki zorluklar, etiket bilgilerinin eksikliği ve yüksek maliyetler hastaların zorlanmasına ve olumsuz sağlık sorunlarına neden olmaktadır (79). Bundan dolayı yeni tedavi seçenekleri araştırılmaktadır. ÇH'nin immünopatogenezinde yer alan adımlar yavaş yavaş çözüldüğünden, günümüzde glutenin intralüminal sindirimi, bariyer fonksiyonlarında iyileşme ve immünomodulatorler gibi birçok immünopatogenetik hedef araştırılmaktadır. Yeni seçeneklerin birçoğu klinik araştırma aşamasına ulaşmış, ancak bu tedavi seçenekleri şu anda klinik kullanım için onaylanmış değildir.

ÇH'nin yönetiminde önerilenler; deneyimli bir diyetisyen ile birlikte takip, hastalık hakkında hastaların ayrıntılı bilgilendirilmesi, yaşam boyunca glutenin diyetten çıkarılması, nutrisyonel eksikliklerin tanımlanması ve replasmanı, ilgili hasta gruplarına katılma, ilgili bölümlerle birlikte uzun süreli takipte multidisipliner yaklaşım şeklindedir (106).

2.9. Önleme

Şu anda, ÇH'nin önlenmesi için, ek gıdaya geçiş döneminde gluten girişinin zamanlamasına veya emzirme süresine bağlı olarak çalışmalar devam etmektedir ancak kesin olarak önlemeye yönelik kanıtlanmış bir öneri yoktur. Randomize kontrollü

çalışmalar az miktarda gluten ile besleyerek veya 12 aylıktan sonrasına kadar gluten girişini geciktirerek tolerans sağlanmasını amaçlamış ancak başarılı bulunmamıştır (79, 107). Gluten miktarının önemli olup olmadığı hala tartışma konusudur (108-110). Erken teşhis ve tedavi, ÇH'ye bağlı komplikasyonlardan korunma da en geçerli yöntemdir (111).

2.10. İzlem

ÇH'nin takip sıklığı klinisyenin kanaatine ve gözlemine dayanarak belirlenmelidir. İzlem de çölyak serolojisi yararlıdır. Çölyak spesifik antikorların, düşen konsantrasyonları diyetle gluten alımının azaldığını gösterir. Antikorlar normalleştikten sonra, tekrardan yükselmesi, gluten alımının iyi bir göstergesi olarak kabul edilir. Uyumun gerçek göstergesi, bağırsak iyileşmesinin gösterilmesidir ancak bu durum sıkı diyet yapan hastalarda bile bazen ortaya çıkmayabilir.

Takip sıklığı; anormal başlangıç serolojik testler düzelinceye kadar veya klinik stabilizasyona kadar her 3-6 ayda bir, daha sonrasında ise her 1-2 yılda bir şeklinde yapılabilir.

- Çalışmalar, dTG-IgA veya DGP-IgA serolojik testlerinin diyet uygunluğu izlemek için tercih edilen yöntemler olduğunu göstermektedir.
- Bu testler küçük diyetsel kararsızlıkları tanımlamaz. Serum konsantrasyonlarında sürekli bir azalma diyetle uyumu değerlendirme de önemli bir belirteçtir.
- Yüksek titrelerde devamlılık gösteren veya artmış serolojik test titreleri önemli gluten maruziyetine işaret eder (79).

2.11. Prognoz ve Komplikasyonlar

ÇH prognoz doğrudan glutensiz diyetle bağlıdır. Diyetle uyum ile prognoz mükemmeldir. Glutensiz diyetle ömür boyu uyumu iyi olan hastalarda yaşam beklentisi sağlıklı popülasyondan farklı değildir.

Gray ve ark.'nın (30) yaptığı çalışmada, tanı almamış semptomatik ÇH olan hastalarda genel popülasyona göre yaşam kalitesi düşük izlenmektedir. Tanı ve tedavi

sonrası yaşam kalitesinde ciddi yükselme olduğu belirtilmiştir. Yaşam kalitesindeki düşüklük, inme hastaları gibi ciddi durumlardakine benzer bulunmuştur.

Tanı konulmuş çölyak hastalarının en önemli komplikasyonları ilerleyen yaşla birlikte diğer otoimmün hastalıkların eşlik etmesi, osteoporoz, ülseratif jejunoleitis ve T hücreli intestinal lenfoma gibi hastalıkların ortaya çıkmasıdır. Ayrıca çok az olguda da ÇH krizi gelişebilir. ÇH’de klasik komplikasyonlar daha çok nutrisyonel komplikasyonlar olmak üzere anemi, rikets, osteopeni, osteoporoz, karaciğer bozuklukları, epilepsi ve oksipital kalsifikasyon, ataksi, nöropati, otoimmün miyokardit ve kardiyomiyopati, böbrek hastalıkları, adrenal yetmezlik, üreme sistemi bozuklukları, infertilite, işitme sorunları, psikolojik bozukluklar ve malignite (İnce Bağırsak lenfoması ve diğer sindirim kanalı kanserleri) olarak sayılabilir (10, 41-43, 112).

ÇH krizi günümüzde nadir görülen ancak ağır seyreden; şiddetli sulu ishal, elektrolit bozukluğu, dehidratasyon, ağır abdominal distansiyon, hipotansiyon ve letarji tablosu ile hipoproteinemi ve hipoprotrombineminin eşlik ettiği klinik bir tablodur (113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları Polikliniklerine Eylül 2018- Mart 2020 tarihleri arasında ayaktan başvurmuş çölyak şüphesi nedeni ile doku transglutaminaz antikoru düzeyi bakılmış ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış 211 hasta ile retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışma öncesi, Gaziantep Üniversitesi Etik Kurul Komisyonunun 2020-128 no'lu etik kurul kararı ile onay alınmıştır.

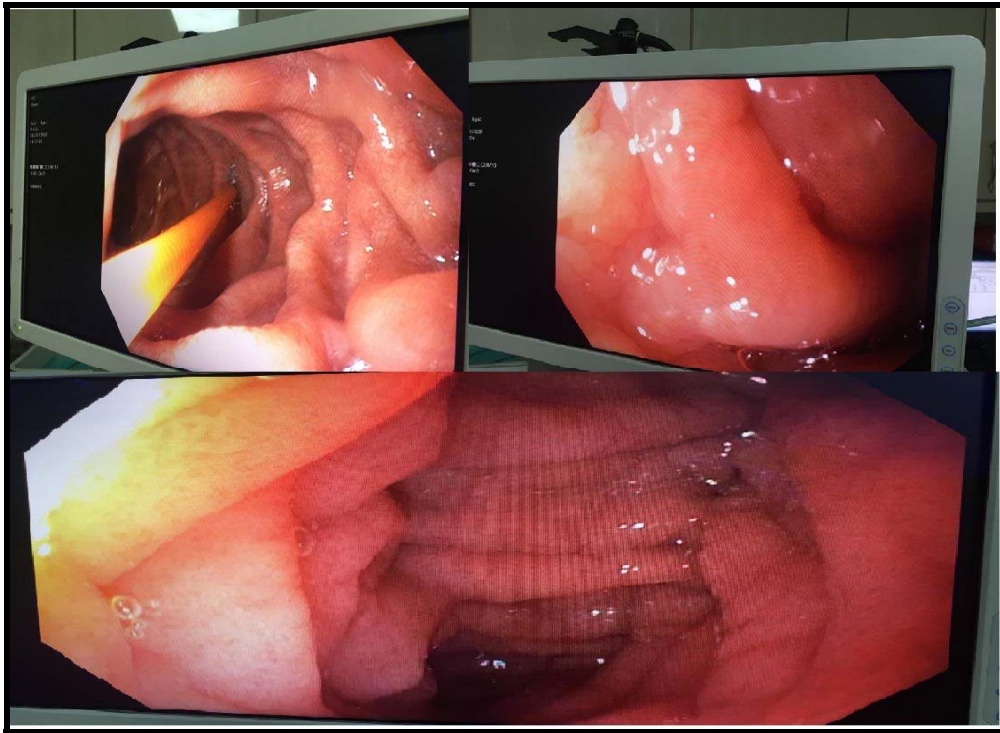
Hastaların cinsiyetleri, yaşları, başvuru yakınmaları, eşlik eden hastalıkları Enlil Hastane Bilgi Yönetim Sistemine kaydedilen verilerden alınmıştır. Başvuru anında alınan öykü, fizik muayene ve konsültasyon nedenleri ile en sık başvuru şekilleri belirlenmiştir. Burada hastaların en çok şikayet ettikleri belirtiler ve o anda mevcut olan tıbbi problemler kaydedildi ve hastaların başvuru şikayetleri tipik ÇH, atipik ÇH, sessiz ÇH düşündüren bulgular olarak gruplandırıldı (10).

Hastaların tanı esnasındaki ağırlık ve boy ölçümü verileri kaydedildi. Olguların ağırlık ve boy ölçümleri kayıt altına alınarak 'ölçülen değer - yaş ve cinsiyete göre ortalama değer/yaş ve cinsiyete göre standart sapma' formülüyle kilo ve boy Z skoru değerleri hesaplandı. Antropometrik ölçümlerin (Vücut ağırlığı, boy uzunluğu) yaşa göre vücut ağırlığı (YVA) Z skoru; -2 ile -3 arasında olanlar orta malnutrisyon, -3 ve altındaki skorlar ağır malnutrisyon, +2 ile -2 arasındaki skorlar normal, +2 ile +3 arası skorlar hafif şişman ve +3 ve üzerindeki skorlar şişman olarak sınıflandırılmıştır. Yaşa göre boy uzunluğu (YBU) Z skoru -3 ve altındaki skorlar ciddi bodur, -2 ile -3 arasındaki skorlar bodur, - 2 ile +2 arasındaki skorlar normal, +2 ile +3 arasındaki skorlar uzun ve +3 ve üzerindeki skorlar çok uzun olarak gruplandırıldı (114).

Hastanemiz laboratuvarında dTG-IgA düzeyleri ticari bir ELİSA kiti (Euroimmun, Lübeck, Almanya) kullanılarak ölçülmüştür. Referans aralığı; <20 RU/ml negatif, >20 RU/ml pozitif olarak belirlenmiş ve ölçüm yapabildiği değerlere göre <20 RU/ml birinci

grup, 20-50 RU/ml arası ikinci grup, 50-100 RU/ml arası üçüncü grup, 100-200 RU/ml dördüncü grup, >200 RU/ml beşinci grup olarak belirlenmiştir.

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi OLYMPUS marka (Olympus Medical Systems India Private Limited, Haryana, India) endoskopi cihazı kullanılarak tüm hastalara çocuk gastroenteroloji uzmanımız tarafından endoskopi ünitesinde yapılmış, endoskopi bulguları ÇH için spesifik endoskopi bulgularına göre (duodenum kıvrımlarının taraklanması, kıvrımlar ve mukozada bir mozaik desen üzerinde çatlama, kıvrımların düzleşmesi, duodenal ampulün granüler görünümü, atrofik görünüm) patolojik olanlar ve normal olanlar olarak sınıflandırılmıştır. Histopatoloji için örnekler forseps biyopsi ile bulbustan (en az 1 biyopsi) ve distal duodenumdan (en az 4 adet) alınmıştır. Biyopsi örnekleri hemotoksilen eosin (H&E) ile boyanmış ve uzman patologlar tarafından incelenmiştir. Biyopsi örnekleri modifiye Marsh evrelemesine göre evre 0 normal; evre 1 intraepitelyal lenfosit artışı; evre 2 intraepitelyal lenfosit artışı ve kript hiperplazisi; evre 3a parsiyel villöz atrofi; evre 3b subtotal villöz atrofi; evre 3c total villöz atrofi olarak kabul edilmiştir (84, 85). ÇH tanısı Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ölçütlerine göre konulmuştur (56). Modifiye Marsh evre ≥ 2 ÇH için anlamlı kabul edilmiştir.



Resim 3. Hastaların Gastroskopi Görüntülerinden Bazıları

Hasta dosyalarından serum glukoz, serum kreatin, serum albumin ALT, AST, hemoglobin, MCV, trombosit sayısı, beyaz küre sayısı, ferritin, vitamin D, vitamin B12, dTG-IgA, total IgA değerleri kaydedildi.

Amerikan Pediatri Akademisi Beslenme Komitesi ve 1976-1980'deki "Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-II)"ın demir eksikliği anemisinin tanısı için önerdiği hematolojik testler, sınır değerler baz alınmıştır (115).

Çalışma popülasyonumuzda yaş gruplarına göre hastaların hemoglobin ve MCV değerleri alt sınırın altında olanlar anemik kabul edildi. Serum ferritin değeri, demir eksikliği anemisini değerlendirmek için 5 yaş ve altında olanlarda $<12 \mu\text{g/dl}$, 5 yaş üstü çocuklarda $<15 \mu\text{g/dl}$, tüm yaş gruplarında enfeksiyon varlığında $<30 \mu\text{g/dl}$ olarak belirlenmiştir (116).

Vitamin B12 için 180 ng/L ve vitamin D için 20 ug/L değerleri hastanemiz referans değerlerinin alt sınırı olup, vitamin B12 ve vitamin D eksikliği, bu referans değerlere bakılarak değerlendirilmiştir.

Serum albümin, serum glukoz, serum kreatin, ALT ve AST düzeyleri için hastanemiz biyokimya laboratuvarında kullanılan Beckman Coulter AU5800 analiz cihazı (Beckman Coulter Ireland Inc. Mervue, Galway, İrlanda) kullanılmış ve referans değerleri kit prospektuslarına göre belirlenmiştir. Serum albumin düzeyi, rutin pratikte karaciğerin sentez gücünü araştırmak için en sık kullanılan test olup normal serum düzeyi hastanemiz laboratuvarının kullandığı referans değerlerine göre $3.5\text{-}5.2 \text{ g/dL}$, ALT ve AST değerleri erkekler için $<50 \text{ U/L}$ normal, kadınlar için $<35 \text{ U/L}$ normal değerler olarak kabul edilmiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanıldı. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınıandı. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi; normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında ise Mann Whitney

U testi kullanıldı. Niceliksel değişkenler arası ilişki değerlendirmesinde Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi, Fisher Exact test, Fisher Freeman Halton testi ve Mc Nemar uyum testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Korelasyon katsayısının (r) değerlendirilmesi aşağıdaki ölçüte göre yapılır (117):

- 0.0- 0,25 Çok zayıf
- 0,26-0,49 zayıf
- 0,50-0,69 orta
- 0,70-0,89 iyi
- 0,90-1,00 çok iyi

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji ve Çocuk Sağlığı Hastalıkları Polikliniklerine Eylül 2018- Mart 2020 tarihleri arasında başvurmuş olan çölyak ön tanılı hastalardan doku transglutaminaz antikoru bakılmış ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış 309 hastanın geriye dönük dosya taraması incelenmiştir. Gastroskopileri ve histopatolojik değerlendirmeleri hastanemizde yapılmayan ve sonuçları hasta dosyalarında kayıtlı olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamız kriterlere uyan; %41,7'si (n=88) erkek, %58,3'ü (n=123) kız olmak üzere 211 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların yaşları 1 ile 16,9 arasında değişmekte olup, ortalama $8,37 \pm 3,96$ yıldır.

Tablo 8. Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1-16,9 (8,2)
	<i>Ort±Ss</i>	8,37±3,96
Yaş grubu	<5 yaş	50 (23,7)
	5-12 yaş	116 (55,0)
	>12 yaş	45 (21,3)
Cinsiyet	Erkek	88 (41,7)
	Kız	123 (58,3)
Boy Z skoru	Normal	148 (70,1)
	Bodur	39 (18,5)
	Ciddi bodur	24 (11,4)
Tartı Z skoru	Ağır malnutrisyon	11 (5,2)
	Orta malnutrisyon	39 (18,5)
	Normal	159 (75,4)
	Şişman	2 (0,9)
Eşlik eden hastalık durumu	Var	32 (15,2)
	Yok	179 (84,8)
Eşlik eden hastalıklar (n=32)	Tip 1 DM	29 (90,7)
	Turner sendromu	1 (3,1)
	Talasemi taşıyıcılığı	1 (3,1)
	Glikojen depo hastalığı	1 (3,1)

DM: Diyabetes mellitus

Boy Z skorları incelendiğinde; %70,1 (n=148) normal, %18,5 (n=39) bodur ve %11,4 (n=24) ciddi bodur olduğu gözlenmiştir. Tartı Z skorlarına göre olguların %5,2'si (n=11) ağır malnutrisyonu olan olgular, %18,5'i (n=39) orta malnutrisyonu olan olgular, %75,4'ü (n=159) normal ve %0,9'u (n=2) hafif şişman olgular olarak saptanmıştır.

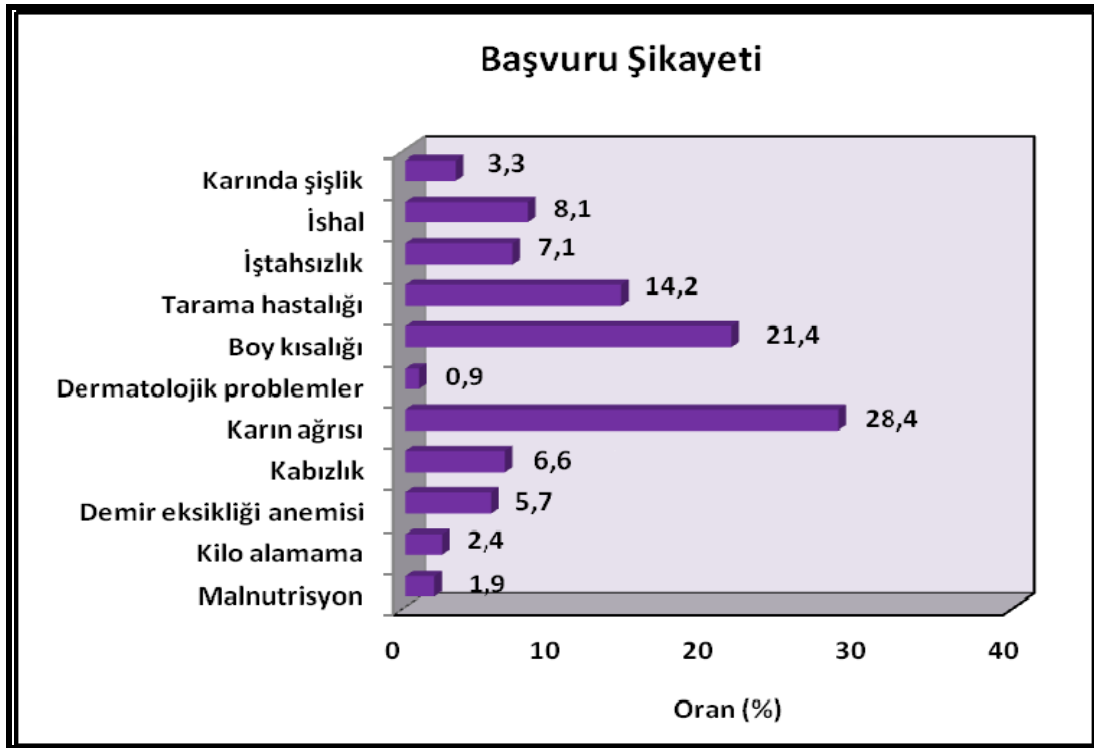
Eşlik eden hastalığı bulunan %15,2 (n=32) oranında olgu vardır. Bu olguların %90,7'sinde (n=29) tip 1 diyabet, %3,1'inde (n=1) turner sendromu, %3,1'inde (n=1) talasemi taşıyıcılığı ve %3,1'inde (n=1) glikojen depo hastalığı mevcuttur.

Tablo 9. Klinik Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Başvuru şikayeti	Karında şişlik	7 (3,3)
	İshal	17 (8,1)
	İştahsızlık	15 (7,1)
	Tarama yapılan olgular	30 (14,2)
	Boy kısalığı	45 (21,4)
	Dermatolojik problemler	2 (0,9)
	Karın ağrısı	60 (28,4)
	Kabızlık	14 (6,6)
	Demir eksikliği anemisi	12 (5,7)
	Kilo alamama	5 (2,4)
	Malnutrisyon	4 (1,9)
dTG-IgA düzeyi	<20	10 (4,7)
	20-50	11 (5,2)
	50-100	22 (10,4)
	100-200	27 (12,9)
	>200	141 (66,8)
Marsh evresi	Evre 0	81 (38,4)
	Evre 1	9 (4,3)
	Evre 2	5 (2,3)
	Evre 3a	28 (13,3)
	Evre 3b	33 (15,6)
	Evre 3c	55 (26,1)
Patoloji sonucu	Çölyak	121 (57,3)
	Çölyak değil	90 (42,7)
Endoskopi sonucu	Çölyak	154 (73)
	Çölyak değil	57 (27)

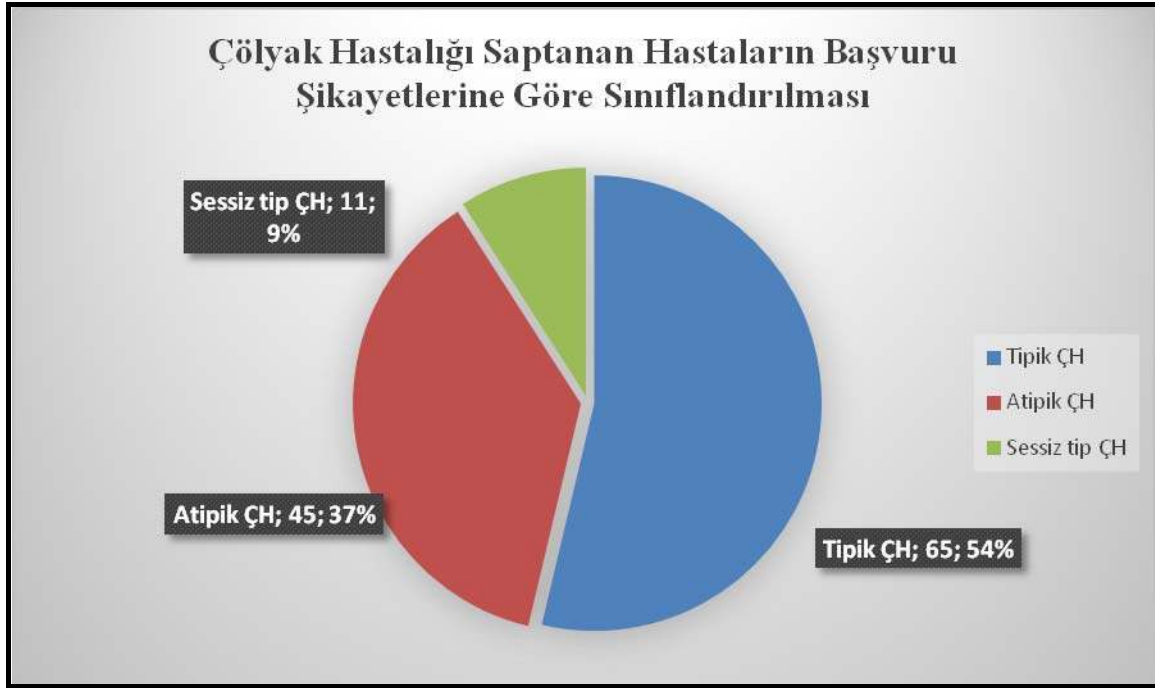
dTG-IgA: Doku transglutaminaz immunglobulin A

Başvuru şikayetleri incelendiğinde; % 28,4 (n=60) karın ağrısı, % 21,4 (n=45) boy kısalığı, % 14,2 (n=30) tarama yapılan olgular, % 8,1 (n=17) ishal, % 7,1 (n=15) iştahsızlık, % 6,6 (n=14) kabızlık, % 5,7 (n=12) demir eksikliği anemisi, % 3,3 (n=7) karında şişlik, % 2,4 (n=5) kilo alamama, % 1,9 (n=4) malnütrisyon ve % 0,9 (n=2) dermatolojik problemler saptanmıştır. Marsh evreleri incelendiğinde; evre 0 % 38,4 (n=81), evre 3c % 26,1 (n=55), evre 3b % 15,6 (n=33), evre 3a % 13,3 (n=28), evre 1 % 4,3 (n=9), evre 2 % 2,3 (n=5) olarak saptanmıştır.



Şekil 6. Başvuru Şikayetlerinin Dağılımları

ÇH saptanan hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde, klasik (tipik) ÇH olan olgular % 54 (n=65), atipik ÇH olan olgular % 37 (n=45), sessiz tip ÇH olan olgular ise % 9 (n=11) olarak saptanmıştır.



ÇH: Çölyak Hastalığı

Şekil 7. Çölyak Hastalığı Saptanan Hastaların Başvuru Şikayetlerine Göre Sınıflandırılması

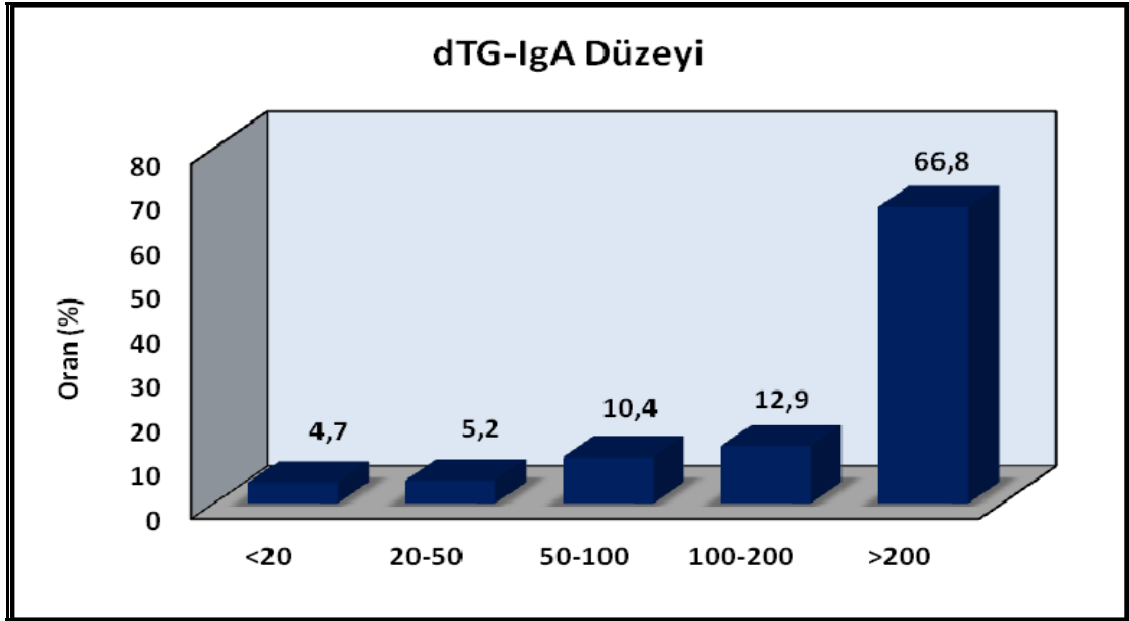
Tablo 10. Patoloji Sonuçlarına Göre Eşlik Eden Hastalıkların Dağılımı

		Patoloji sonucu	
		Çölyak (n=121)	Çölyak değil (n=90)
Eşlik eden hastalık durumu	Var	13 (10,7)	19 (21,1)
	Yok	108 (89,3)	71 (78,9)
Eşlik eden hastalıklar (n=32)	Turner sendromu	1 (0,8)	0 (0)
	Tip 1 DM	10 (8,2)	19 (21,1)
	Talasemi taşıyıcılığı	1 (0,8)	0 (0)
	Glikojen depo hastalığı	1 (0,8)	0 (0)

DM: Diyabetes mellitus

Çölyak şüphesi nedeniyle taramaya alınan olgularımızdan eşlik eden hastalığı olan olguların % 10,7'sinde (n=13) çölyak saptanmış ve çölyak saptanan olguların % 8,2'si tip 1 DM tanılı hastalardan oluşmaktadır.

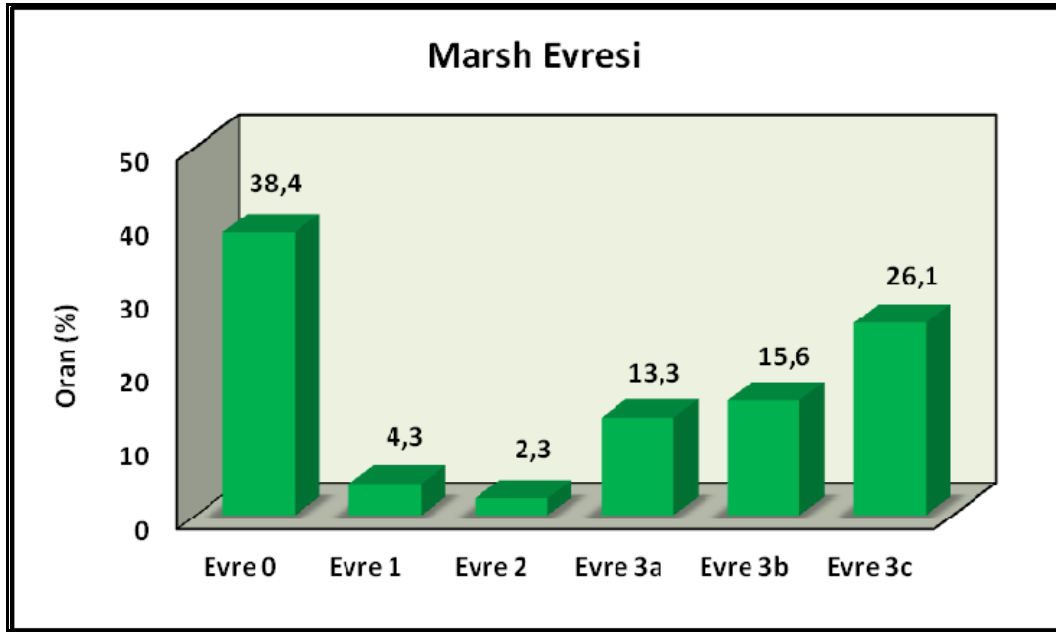
dTG-IgA düzeyi bakılan olguların % 4,7'si (n=10) 20'den düşük, % 5,2'si (n=11) 20-50 arasında, % 10,4'ü (n=22) 50-100 arasında, % 12,9'u (n=27) 100-200 arasında ve % 66,8'i (n=141) 200'ün üzerindedir.



dTG-IgA: Doku transglutaminaz immunglobulin A

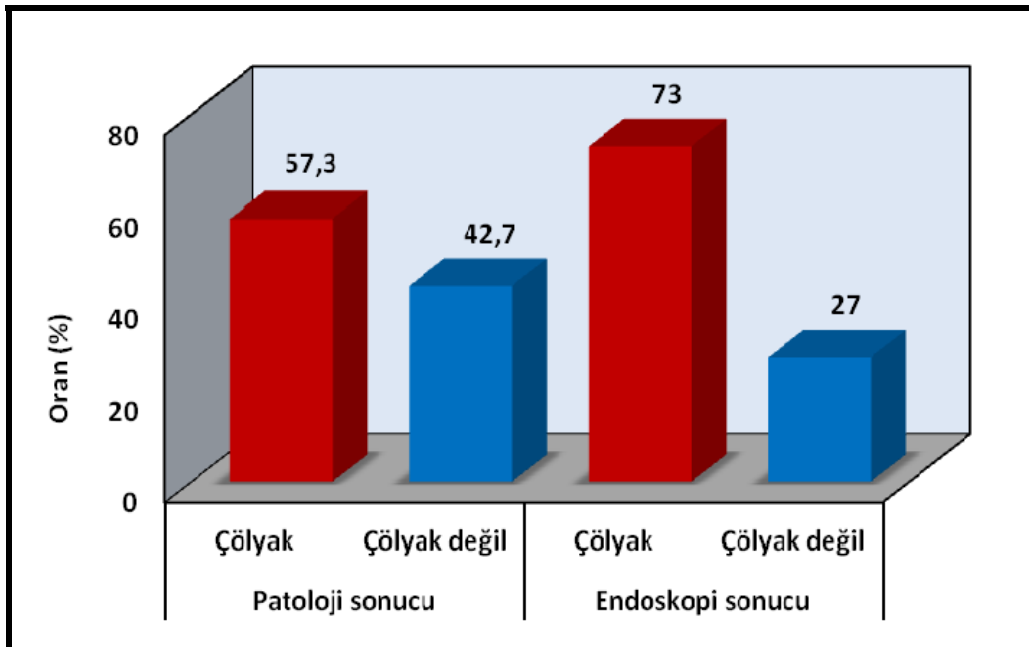
Şekil 8. dTG-IgA Düzeylerinin Dağılımları

Marsh evreleri incelendiğinde; % 38,4 (n=81) evre 0, % 4,3 (n=9) evre 1, % 2,3 (n=5) evre 2, % 13,3 (n=28) evre 3a, % 15,6 (n=33) evre 3b ve % 26,1 (n=55) evre 3c olgu olduğu gözlenmiştir.



Şekil 9. Marsh Evresi Dağılımı

Patoloji sonucuna göre olguların % 57,3'ünde (n=121) çölyak saptanırken, endoskopi sonucuna göre olguların % 73'ünün (n=154) çölyak olabileceği düşünülmüştür.



Şekil 10. Patoloji ve Endoskopi Sonuçlarının Dağılımları

Tablo 11. Laboratuvar Sonuçlarının Dağılımları

		n (%)
B12	Eksiklik var	62 (29,4)
	Eksiklik yok	149 (70,6)
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	70-805 (234)
	<i>Ort±Ss</i>	249,89±103,09
Vitamin D	Eksiklik var	117 (55,5)
	Eksiklik yok	94 (44,5)
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	9-65 (19)
	<i>Ort±Ss</i>	20,09±8,16
Hemoglobin	Düşük	34 (16,1)
	Normal	177 (83,9)
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6,5-16,6 (12,6)
	<i>Ort±Ss</i>	12,37±1,55
Ferritin	Düşük	110 (52,1)
	Normal	101 (47,9)
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,3-74,1 (12,4)
	<i>Ort±Ss</i>	15,96±13,05
MCV	Düşük	157 (74,4)
	Normal	54 (25,6)
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	55,1-91,8 (79,2)
	<i>Ort±Ss</i>	77,76±7,09
AST	Yüksek	9 (4,3)
	Normal	202 (95,7)
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	12-69 (30)
	<i>Ort±Ss</i>	31,36±9,49
ALT	Yüksek	34 (16,1)
	Normal	17 (83,9)
	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	6-65 (18)
	<i>Ort±Ss</i>	19,63±9,07
PLT	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	164000-680000 (345000)
	<i>Ort±Ss</i>	390957,35±32217,94
WBC	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	3980-18980 (7710)
	<i>Ort±Ss</i>	8368,88±3080,60
Kreatin	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-0,9 (0,4)
	<i>Ort±Ss</i>	0,40±0,11
Albumin	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	28-49 (43)
	<i>Ort±Ss</i>	42,43±2,79
Glikoz	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	60-527 (90)
	<i>Ort±Ss</i>	106,03±55,66
IgA	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,2-10,1 (1,7)
	<i>Ort±Ss</i>	1,77±1,43

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, IgA: İmmünglobulin A, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, WBC: Beyaz küre sayısı, PLT: Trombosit sayısı

B12 ölçümleri ortalama $249,89 \pm 103,09$ olup, olguların % 29,4'ünde (n=62) B12 eksikliği vardır. Vitamin D ölçümleri ortalama $20,09 \pm 8,16$ olup, olguların % 55,5'inde (n=117) Vitamin D eksikliği vardır.

Hemoglobin ölçümleri ortalama $12,37 \pm 1,55$ olup, olguların % 16,1'inde (n=34) Hemoglobin değeri düşüktür. Ferritin ölçümleri ortalama $15,96 \pm 13,05$ olup, olguların % 52,1'inde (n=110) Ferritin değeri düşüktür.

MCV ölçümleri ortalama $77,76 \pm 7,09$ olup, olguların % 74,4'ünde (n=157) MCV değeri düşüktür.

AST ölçümleri ortalama $31,36 \pm 9,49$ olup, olguların % 4,3'ünde (n=9) AST değeri yüksektir. ALT ölçümleri ortalama $19,63 \pm 9,07$ olup, olguların % 16,1'inde (n=34) ALT değeri yüksektir.

PLT ölçümleri ortalama $390957,35 \pm 32217,94$; WBC ölçümleri ortalama $8368,88 \pm 3080,60$; Kreatin ölçümleri ortalama $0,40 \pm 0,11$; Albumin ölçümleri ortalama $42,43 \pm 2,79$; Glikoz ölçümleri ortalama $106,03 \pm 55,66$; IgA ölçümleri ortalama $1,77 \pm 1,43$ 'tür.

Tablo 12. Demografik Özellikler ile Patolojide Çölyak Saptama Durumunun İlişkisi

		Patoloji sonucu		P
		Çölyak (n=121)	Çölyak değil (n=90)	
Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	1,1-16,4 (8,1)	1-16,9 (8,6)	0,621
	<i>Ort±Ss</i>	8,25±3,91	8,53±4,04	
Yaş grupları; n(%)	<5 yaş	28 (23,1)	22 (24,4)	0,976
	5-12 yaş	67 (55,4)	49 (54,4)	
	>12 yaş	26 (21,5)	19 (21,1)	
Cinsiyet; n(%)	Erkek	48 (54,5)	40 (45,5)	0,487
	Kız	73 (59,3)	50 (40,7)	

p<0,05

Çölyak olan ve olmayan olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Yaş gruplarına göre de Çölyak oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Cinsiyete göre patoloji sonucu istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Histopatoloji sonucuna göre ÇH saptanan erkeklerin oranı %54,5 (n=48), kızların oranı %59,3 (n=73), K/E oranı 1,52 olarak bulunmuştur.

Tablo 13. Yaş Grupları ve dTG-IgA Düzeyleri İlişkisi

dTG-IgA düzeyleri	Yaş Grupları			<i>P</i>
	0-5 yaş	5-12 yaş	>12 yaş	
20-50	2 (18,2)	8 (72,7)	1 (9,1)	0,543
50-100	5 (22,7)	12 (54,5)	5 (22,7)	
100-200	8 (29,6)	12 (44,4)	7 (25,9)	
>200	30 (21,3)	81 (57,4)	30 (21,3)	
<20	5 (50)	3 (30)	2 (20)	

dTG-IgA: Doku transglutaminaz immunglobulin A; $p<0,05$

dTG-IgA düzeyleri ile yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 14. Patoloji Gruplarına Göre Boy ve Kilo Z Skorlarının Değerlendirmesi

		Patoloji sonucu		<i>p</i>
		Çölyak (n=121)	Çölyak değil (n=90)	
Boy Z skoru	Normal	81 (66,9)	67 (74,4)	0,258
	Bodur	27 (22,3)	12 (13,3)	
	Ciddi bodur	13 (10,8)	11 (12,2)	
Tartı Z skoru	Ağır malnutrisyon	10 (8,3)	1 (1,1)	0,079
	Orta malnutrisyon	20 (16,5)	19 (21,1)	
	Normal	90 (74,4)	69 (76,7)	
	Hafif şişman	1 (0,8)	1 (1,1)	

$p<0,05$

Çölyak olan ve olmayan olguların boy Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çölyak olan ve olmayan olguların kilo Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,079$; $p>0,05$); çölyak olan grupta ağır malnutrisyonu olan olgu oranının çölyak olmayan gruptan yüksek olması dikkat çekicidir.

Tablo 15. Başvuru Şikayeti ile Patolojide Çölyak Saptama Durumunun İlişkisi

		Patoloji sonucu		<i>p</i>
		Çölyak (n=121)	Çölyak değil (n=90)	
Başvuru şikayeti	Karında şişlik	6 (5,0)	1 (1,1)	0,243
	İshal	9 (7,4)	8 (8,9)	0,702
	İştahsızlık	11 (9,1)	4 (4,4)	0,194
	Tarama olguları	11 (9,1)	19 (21,1)	0,053
	Boy kısalığı	28 (23,1)	17 (18,9)	0,456
	Dermatolojik problemler	1 (0,8)	1 (1,1)	1,000
	Karın ağrısı	32 (26,4)	28 (31,1)	0,458
	Kabızlık	7 (5,8)	7 (7,8)	0,565
	Demir eksikliği anemisi	9 (7,4)	3 (3,3)	0,203
	Kilo alamama	5 (4,1)	0 (0)	0,073
	Malnutrisyon	2 (1,7)	2 (2,2)	1,000

p<0,05

Başvuru şikayeti ile patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken ($p=0,090$; $p>0,05$); karın ağrısı ve boy kısalığı nedeniyle başvuran hasta sayısı diğer başvuru sayılarından fazla olup, kilo alamama nedeniyle başvuran hastaların tamamının çölyak tanısı alması dikkat çekici olarak gözlenmiştir.

Tablo 16. Patoloji Sonucu Çölyak Olanlarda Başvuru Şikayetlerinin Değerlendirmeleri

Başvuru şikayeti	Patoloji sonucu Çölyak (n=121)		
	Gözlenen	Beklenen	Fark
Karında şişlik	6	11,0	-5,0
İshal	9	11,0	-2,0
İştahsızlık	11	11,0	,0
Tarama olguları	11	11,0	,0
Boy kısalığı	28	11,0	17,0
Dermatolojik problemler	1	11,0	-10,0
Karın ağrısı	32	11,0	21,0
Kabızlık	7	11,0	-4,0
Demir eksikliği anemisi	9	11,0	-2,0
Kilo alamama	5	11,0	-6,0
Malnutrisyon	2	11,0	-9,0

p:0,001; p<0,05

Patoloji sonucu çölyak olan 121 olguda başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde; aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Karın ağrısı ve boy kısalığı görülme oranları diğer şikayetlerden anlamlı düzeyde yüksek oranda görülmektedir. Diğer şikayetler arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

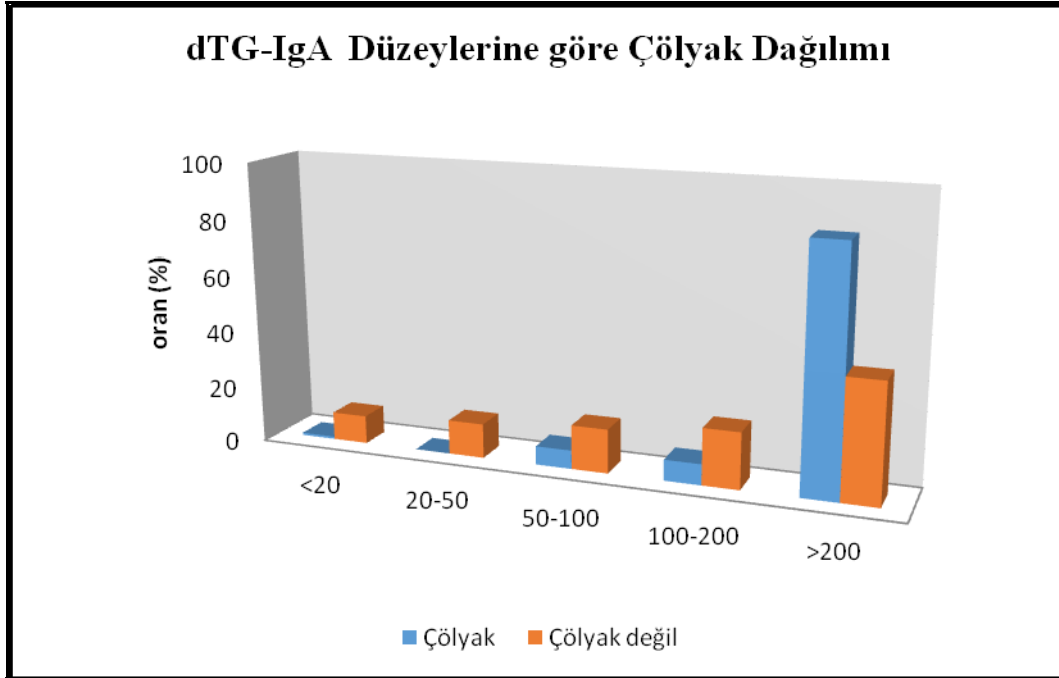
Tablo 17. dTG-IgA Düzeyi ile Patolojide Çölyak Saptama Durumunun İlişkisi

		Patoloji sonucu		<i>p</i>
		Çölyak (n=121)	Çölyak değil (n=90)	
dTG-IgA	<20	1 (10,0)	9 (90,0)	0,001
düzeyi	20-50	0 (0)	11 (100)	
	50-100	8 (36,4)	14 (63,6)	
	100-200	9 (33,3)	18 (66,7)	
	>200	103 (73,0)	38 (27,0)	

dTG-IgA: Doku transglutaminaz IgA, $p<0,05$

dTG-IgA ile patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$). dTG-IgA 200 üzerinde olan gruptaki çölyak oranı anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). dTG-IgA 200 üzerinde olan 141 hastanın 103'ünde (% 73) ÇH

uyumlu histopatolojik bulgular saptanmış olup ÇH tanısı alanların % 85,1'ini oluşturmaktadır. Diğer gruplar arasında homojen dağılım olmaması ve hasta sayısının gruplar içerisinde yeterince dağılım göstermemesi istatistiksel açıdan değerlendirme yapmamızı mümkün kılmamaktadır ve çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.



dTG-IgA: Doku transglutaminaz IgA

Şekil 11. dTG-IgA Düzeylerine Göre Çölyak Oranları Dağılımı

dTG-IgA düzeyi ile Marsh evresi arasında pozitif yönlü (dTG-IgA arttıkça evre artan) 0,483 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r:0,483$; $p=0,001$; $p<0,05$).

dTG-IgA sonucu 100 üzerinde olan olgularda:

Karında şişlik şikayeti ile başvurma durumu çölyak riskini diğer başvuru şekillerine göre **3,113** kat arttırıcı etkiye sahiptir (OR:3,113; % 95CI: 0,366-26,511).

İştahsızlık şikayeti ile başvurma durumu çölyak riskini diğer başvuru şekillerine göre **1,544** kat arttırıcı etkiye sahiptir (OR:1,544; % 95CI: 0,401-5,943).

Boy kısalığı şikayeti ile başvurma durumu çölyak riskini diğer başvuru şekillerine göre **1,391** kat arttırıcı etkiye sahiptir (OR:1,391; % 95CI: 0,617-3,314).

Demir eksikliği anemisi şikayeti ile başvurma durumu çölyak riskini diğer başvuru şekillerine göre **2,359** kat arttırıcı etkiye sahiptir (OR:2,359; % 95CI: 0,492-11,308).

Tablo 18. dTG-IgA Sonucu ile Endoskopide Çölyak Saptama Durumunun İlişkisi

		Endoskopi sonucu		<i>p</i>
		Çölyak (n=154)	Çölyak değil (n=57)	
dTG-IgA sonucu	<20	5 (3,2)	5 (8,8)	0,138
	20-50	3 (1,9)	8 (14,0)	0,002
	50-100	17 (11,0)	5 (8,8)	0,801
	100-200	16 (10,4)	11 (19,3)	0,085
	>200	113 (73,4)	28 (49,1)	0,001

dTG-IgA: Doku transglutaminaz İgA, p<0,05

dTG-IgA düzeyi ile endoskopi sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. dTG-IgA düzeyi 20'nin altı, 50-100 arası ve 100-200 arası grupların endoskopi sonucu çölyak oranları açısından anlamlı farklılık göstermezken (p>0,05); 200 üzerinde olan gruptaki çölyak oranı istatistiksel olarak yüksektir. (p<0,05).

Tablo 19: Patoloji Sonucu ile Endoskopi Sonucu Arasındaki Uyumun Değerlendirmesi

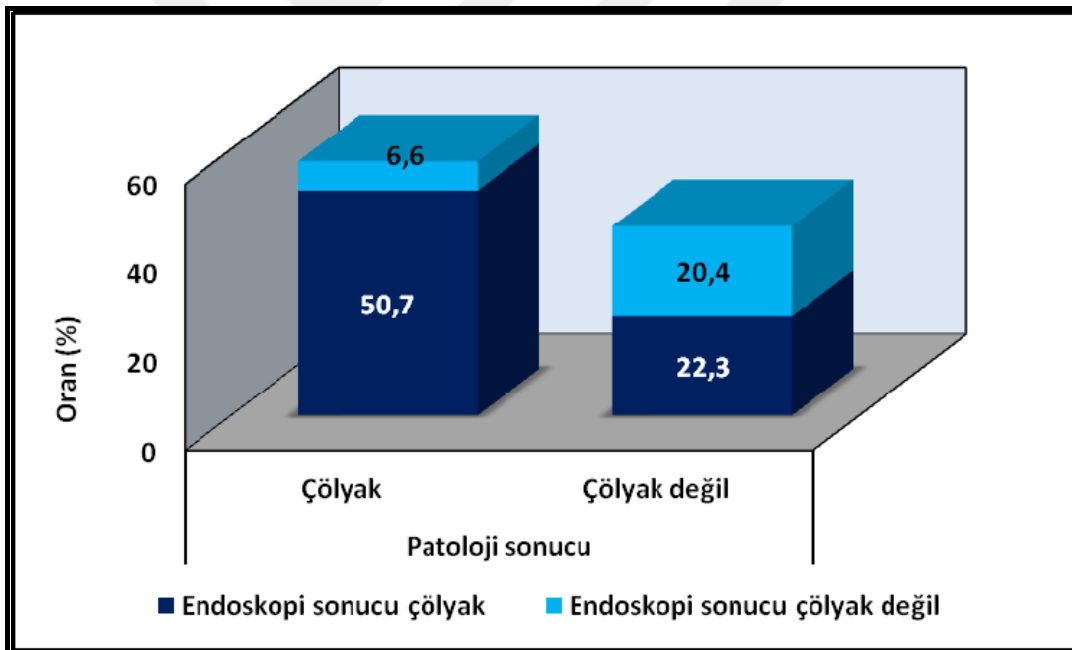
		Patoloji sonucu			<i>p</i>
		Çölyak	Çölyak değil	Toplam	
Endoskopi sonucu	Çölyak	107 (50,7)	47 (22,3)	154 (73,0)	0,001
	Çölyak değil	14 (6,6)	43 (20,4)	57 (27,0)	
	Toplam	121(57,3)	90 (42,7)	211 (100)	
<i>Duyarlılık</i>		88,43			
<i>Özgüllük</i>		47,78			
<i>Pozitif Kest. Değ.</i>		69,48			
<i>Negatif Kest. Değ.</i>		75,44			
<i>Doğruluk</i>		71,09			

p<0,05

Patoloji sonucuna göre olguların % 57,3'ünde (n=121) çölyak varken, % 42,7'sinde (n=90) çölyak yoktur. Endoskopi sonucuna göre olguların % 73'ünde (n=154) çölyak varken, % 27'sinde (n=57) çölyak yoktur.

Patoloji sonucuna göre çölyak olan 121 olgunun 107'si endoskopi sonucuna göre de çölyakken, 14'ü çölyak değildir. Patoloji sonucuna göre çölyak olmayan 90 olgunun 43'ünde endoskopi sonucuna göre çölyak düşündüren bulgular mevcut değilken, 47'sinde çölyak düşündüren bulgular mevcuttur.

Patoloji sonucu ile endoskopi sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum yoktur. Farklılık vardır ($p=0,001$; $p<0,05$). Buna göre duyarlılık % 88,43; özgüllük % 47,78; pozitif kestirim değeri % 69,48; negatif kestirim değeri % 75,44 ve doğruluk % 71,09 saptanmıştır.



Şekil 12. Patoloji Sonucu ile Endoskopi Sonucunun Uyumu

Tablo 20. Laboratuvar Sonuçları ile Patolojide Çölyak Saptama Durumunun İlişkisi

		Patoloji sonucu		<i>P</i>
		Çölyak (n=121)	Çölyak değil (n=90)	
B12	Eksiklik var	43 (69,4)	19 (30,6)	0,023
	Eksiklik yok	78 (52,3)	71 (47,7)	
	<i>Ort±Ss</i>	241,95±112,00	260,56±89,23	
Vitamin D	Eksiklik var	73 (62,4)	44 (37,6)	0,098
	Eksiklik yok	48 (51,1)	46 (48,9)	
	<i>Ort±Ss</i>	19,29±8,36	21,17±7,80	
Hemoglobin	Düşük	27 (79,4)	7 (20,6)	0,005
	Normal	94 (53,1)	83 (46,9)	
	<i>Ort±Ss</i>	11,94±1,61	12,94±1,26	
Ferritin	Düşük	80 (72,7)	30 (27,3)	0,001
	Normal	41 (40,6)	60 (59,4)	
	<i>Ort±Ss</i>	12,80±12,79	20,20±12,24	
MCV	Düşük	94 (59,9)	63 (40,1)	0,264
	Normal	27 (50,0)	27 (50,0)	
	<i>Ort±Ss</i>	76,46±8,11	79,52±4,95	
AST	Yüksek	24 (70,6)	10 (29,4)	0,088
	Normal	97 (54,8)	80 (45,2)	
	<i>Ort±Ss</i>	32,51±9,85	29,82±8,81	
ALT	Yüksek	5 (55,6)	4 (44,4)	1,000
	Normal	116 (57,4)	86 (42,6)	
	<i>Ort±Ss</i>	19,95±8,65	19,20±9,63	
PLT	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	164000-685000 (351000)	198000-609000 (337000)	0,086
	<i>Ort±Ss</i>	400123,97±34288,59	378633,33±29348,26	
WBC	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	4440-18980 (7280)	3980-18250 (7890)	0,413
	<i>Ort±Ss</i>	8074,90±2884,72	8764,11±2851,56	

Kreatin	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,1-0,7 (0,4)	0,2-0,9 (0,4)	0,080
	<i>Ort±Ss</i>	0,38±0,10	0,42±0,12	
Albumin	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	28-49 (43)	36-48 (42)	0,109
	<i>Ort±Ss</i>	42,61±2,94	42,18±2,58	
Glikoz	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	62-320 (90)	60-527 (90)	0,708
	<i>Ort±Ss</i>	99,11±39,39	115,33±71,17	
IgA	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,6-10,1 (1,8)	0,2-3,6 (1,1)	0,003
	<i>Ort±Ss</i>	2,09±1,62	1,23±0,77	

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, IgA: İmmunglobulin A, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, WBC: Beyaz küre sayısı, PLT: Trombosit sayısı, p<0,05

B12 düzeyi ile patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,023). B12 eksikliği olan olgularda çölyak oranı, B12 eksikliği olmayanlardan yüksektir.

Vitamin D düzeyi ile patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Hemoglobin düzeyi ile patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,005). Hemoglobin değeri düşük olan olgularda çölyak oranı, Hemoglobin değeri normal olanlardan yüksektir.

Ferritin düzeyi ile patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,001). Ferritin değeri düşük olan olgularda çölyak oranı, Ferritin değeri normal olanlardan yüksektir.

MCV, AST ve ALT düzeyleri ile patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

PLT ve WBC ölçümleri ile patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

Kreatin, Albumin ve Glikoz ölçümleri ile patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).

IgA ölçümleri ile patoloji sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmış olup (p=0,003); çölyak olan grubun ölçümleri, çölyak olmayan gruptan yüksek bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

ÇH genetik olarak yatkın kişilerde glutene maruz kalma sonucu ince bağırsağın kronik otoimmün enteropatisi olarak tanımlanır (118). ÇH hem çocuklarda hem de erişkin yaş grubunda görülen ve yaşam boyu devam eden bir hastalıktır (4). ÇH çok geniş bir yelpazede klinik bulgularla ortaya çıkabilir. ÇH daha çok gastrointestinal bulgular ile karşımıza çıkmakta olup, gastrointestinal sistem dışı bulgular ile de karşımıza çıkabilmektedir. Klasik klinik bulgular malabsorpsiyon nedeniyle ortaya çıkan büyüme gelişme geriliği, ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama gibi klinik bulgulardır. Atipik klinik bulgular arasında boy kısalığı, puberte gecikmesi, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, aftöz stomatit, hipertransaminazemi, artrit, alopesi, dental enamel hipoplazisi, gastroözofageal reflü ve kabızlık gibi yakınmalar görülebilir (119).

ÇH, gelişiminde hem çevresel hem de genetik faktörlere ihtiyaç duyan hastalıklara en iyi örneklerden birisidir. Dicke, 1950 yılında yaptığı tanımlamalarda çevresel tetikleyici etmen olarak gliadini bildirmiş (15), son 20-30 yılda hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin en az çevresel faktörler kadar önem taşıdığıyla ilgili birçok veriye ulaşılmıştır (33).

Yapılan birçok çalışmada ÇH'nin kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü bildirilmiştir (120, 121). Bardella ve ark. (122) erkeklerin tanısının atlandığını ve aslında her iki cinsin eşit etkilendiğini ileri sürmüşlerdir. Balamtekin ve ark. (123) yapmış oldukları çalışmada kız cinsiyet oranını % 60,9 bulmuşlardır. Başka bir çalışmada Ertekin ve ark. (124) kız cinsiyet oranını % 53,6 olarak tespit etmişlerdir. Bastürk ve ark. (36) yaptığı bir çalışmada da kız/erkek oranı 1,5/1 olarak saptanmıştır. Hastalığın kızlarda daha fazla görülmesinin, baba kökenli HLA-DQ allellerinin tam bilinmeyen epigenetik modifikasyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (125). İnterlökin 174G/C gen polimorfiziminin kız cinsiyette ÇH yatkınlığını artırdığı öne

sürülmektedir (126). Literatürlerdeki belritilen değişik görüşlere rağmen çalışmaların çoğu ÇH'nin kız cinsiyette fazla olduğunu göstermekte olup bizim çalışmamızda da ÇH saptananlarda kız cinsiyeti % 59,3 bulunmuş ve çoğunluğun görüşünü desteklemektedir. Bu durum ülkemizde kız cinsiyetin genetik olarak ÇH'ye yatkın olabileceğini düşündürmektedir.

ÇH ile son yıllarda yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalarda çölyak hastalarının yaş ortalamasının arttığı tespit edilmiştir. Demir ve ark. (127) tarafından 2000 yılında yapılan çalışmada hastaların ortalama tanı yaşı 5.2 yıl iken, aynı merkezde 2010 yılında yapılan çalışmada hastaların ortalama 7.2 yıl olarak bulunmuştur. Maki ve ark. (35) okul çağı ve adölesan dönemde tanı alan hasta sayısının arttığını bildirmişlerdir. Demirçeken ve ark. (128) yapmış oldukları çalışmada hastaların % 45,5'nin okul çağı, % 31,6'sının ergenlik döneminde tanı aldığını bildirmişlerdir. Baştürk ve ark. (36) tarafından Türk çocukları üzerinde yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 7.42 yıl olarak bulunmuştur. Yapmış olduğumuz çalışmada, ÇH tanısı alan olguların yaşları 1,1 ile 16,4 arasında değişmekte olup, ortalama $8,25 \pm 3,91$ yıl olarak ortaya çıkmıştır. ÇH'nin tanı alma yaşının değişmesinin bebeklik dönemindeki beslenme farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda hastalık belirtilerinin geç yaşlarda ortaya çıkmasında, anne sütü alma süresinin uzaması ve diyetle glutenin geç girmesinin etkili olduğu bildirilmiştir (121, 129). Ayrıca bu duruma neden olarak, taramanın yaygınlaşması ve atipik vakaların da tanı sıklığının artışı rol oynamaktadır (123). Ancak bizim çalışmamız için tanı alma yaşının yüksek çıkmasında, bölgemizdeki ailelerin sosyoekonomik düzeyinin düşük olmasına bağlı hastaların sağlık kurumlarına geç başvurmasının ve tanılarının gecikmesinin önemli rolü olduğunu düşünmekteyiz.

Dünya genelinde ÇH tanısı alan çocuklarda gözlenen en sık semptomlar değerlendirildiğinde, Kanadalı çocuklarda karın ağrısı % 90 olarak bildirilmiş, ishal ve karın şişliği bunu takip ettiği saptanmış (130). Ülkemizde Kuloğlu ve ark. (131) tarafından yapılan bir çalışmada, ÇH bulunan 109 çocuğun retrospektif olarak başvuru şikayetleri değerlendirilmiş, ishal % 53,2, solukluk % 40,4 kilo azlığı % 34,8, boy kısalığı % 31,2 olarak tespit edilmiştir. Demir ve ark.'nın (127) yaptığı çalışmaya göre yaşları 10 ay-16 yaş arasında değişen 104 çölyak hastasında en yaygın semptom ishal % 81,7, karın şişkinliği % 60,6, boy kısalığı % 42,2 tespit edilmiştir. Türkiyede yapılan

diğer bir çalışmada, Bastürk ve ark. (36) 2010-2015 yılları arasında yaptığı yaptığı çalışmada ise en sık gözlenen şikayetler; ishal (% 83), karın ağrısı (% 40), büyüme geriliği (% 38) ve abdominal distansiyon (% 41) idi. Bizim çalışmamızda ÇH saptanan olgular içerisinde karın ağrısı en sık başvuru nedeni olarak saptanmış; bunu boy kısalığı, iştahsızlık, tarama nedeniyle başvuran hastalar (eşlik eden tip 1 DM veya 1. derece akrabalarında ÇH olanlar), ishal, kabızlık ve karında şişlik, kilo alamama ve malnutrisyon takip etmektedir. Bu çalışmalarda da görüldüğü gibi ÇH çok farklı başvuru şikayetleri ile gelebilir. Bundan dolayı tanı almış hastaların buzdüğının görünen yüzü olduğu unutulmamalı, bu semptomlarla başvuran hastalarda ÇH olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu semptomlar birçok gastrointestinal hastalığın başvuru semptomlarına birebir benzemektedir. Bizim çalışmamızda ve dünyanın birçok yerinde yapılan diğer çalışmalarda gösteriyor ki; bu semptomlarla başvuran hastaların ÇH olabileceği düşünölmeli ve hastalar bu açıdan da mutlaka değeriendirilmelidir.

ÇH tanısı ile takip edilen çocuklarda kronik inflamasyon nedeniyle ince bağırsak villuslarında oluşan hasar genellikle çeşitli mikrobelerin malabsorbsiyonuna yol açar. Thomas ve ark.'nın (132) 16 yaş üstü 384 çölyaklı hastanın değeriendirmesinde histolojik bulgulardaki ciddiyetin anemi, folat eksikliği ve demir eksikliği ile ilişkili olduğunu ancak diğer laboratuvar ve klinik özelliklerle ilişkisi olmadığını saptamışlardır. Çalışmamızda histopatolojiye göre ÇH tanısı alan ve ÇH tanısı almayan grup arasında laboratuvar bulguları karşılaştırılmıştır. Buna göre ÇH tanısı alan grupta hemoglobin, ferritin ve vitamin B12 değerieleri histopatolojisi normal olan ÇH tanısı almayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Histopatolojiye göre karşılaştırılma yapılan vitamin D düzeyi açısından anlamlı fark bulunmamaktadır. Ancak histopatolojisi ÇH ile uyumlu grupta vitamin D düzeyi ortalaması 19,29; histopatolojisi normal olan grupta ort. 21,17 olup; histopatolojisi ÇH ile uyumlu grupta daha düşüktür. Çalışmamızda değeriendirilen olguların Vitamin D ölçümleri ortalama 20,09 olup, olguların % 55,5'inde (n=117) Vitamin D eksikliği vardır.

Çölyak hastalarında malabsorbsiyona bağılı düşük D vitamini seviyeleri, metabolik kemik hastalığının gelişiminde bir diğer nedendir. Bu nedenle, vitamin D eksikliğinin erken teşhisi ve tedavisi, ÇH olan hastalarda metabolik kemik hastalığı gelişimini engelleyecektir. 2017'de Deora ve ark. (133) tarafından ÇH'li çocuklarda yapılan bir çalışmada % 69,4 oranıyla en fazla eksik olan mikrobesein D vitamini olarak

saptanmıştır. Kuloğlu ve ark.'nın (131) çalışmasında 109 çölyak hastasını incelemiş, demir eksikliği anemisi sıklığını % 81.6, çinko eksikliğini % 64.1, folik asit eksikliğini % 18.3, hipoalbuminemi % 9.5 ve hipokalsemi sıklığını % 0.9 olarak saptamıştır. Bizim çalışmamızda dTG-IgA düzeyi 100 RU/ml üzeri değerlerde demir eksikliği anemisi şikayeti ile başvurma durumu ÇH riskini diğer başvuru şekillerine göre 2,359 kat arttırıcı etkiye sahipti.

Kalhan ve ark.'nın (134) yaptıkları çalışmada 226 olgunun % 67,3'ünde klasik çölyak, % 31,4 ünde atipik çölyak ve % 1,3'ünde de sessiz çölyak saptamışlardır. Çalışmamızdaki klasik çölyak hastaları olguların % 54'ünü, atipik çölyak hastaları olguların %37'sini, sessiz çölyak hastaları da % 9'unu oluşturmaktaydı.

Boy kısalığının başvuru şikayetinde ÇH tanısında tek başına klinik bulgu olarak görülebildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (135). Boy kısalığı nedeniyle başvuran seçilmemiş vakalarda, ÇH sıklığı % 2,9 ile % 8,3 arasında değişmekte olup, ÇH büyüme hormonu eksikliği veya diğer organik nedenlerden daha sık görülmektedir. Boy kısalığına neden olan diğer nedenler dışlandığında bu oran % 59'a çıkmaktadır (136). ÇH'de gelişme geriliğinin ve boy kısalığının; nutrisyonel eksiklikler, serum somatomedin aktivitesinin düşüklüğü ve büyüme hormonu salınımındaki defektlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (137, 138). Ertekin ve ark.'nın (124) yaptıkları çalışmada en sık klinik bulgu olarak boy kısalığını (% 83,5) tespit etmişlerdir. Bunu destekleyen başka bir çalışmada Kondolat ve ark. (139) en sık ekstraintestinal bulgu olarak boy kısalığını % 44,5 göstermişlerdir. Başka bir çalışmada Demir ve ark.'nın (127) ÇH tanısı alan olgularda en sık klinik bulgu olarak karında distansiyon ve boy kısalığını % 45,2 göstermişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada boy kısalığı şikayetiyle başvuran hastaların oranı, ÇH şüphesi nedeniyle endoskopi yapılan ve histopatolojisi değerlendirilen grup içerisinde % 21, ÇH saptanan olgular içerisinde de % 23 ile en sık görülen ekstraintestinal bulgu olarak önemli yer tutmaktadır. Ayrıca çalışmamızda çölyak olan ve olmayan olguların boy Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumun, karşılaştırmada kontrol grubu olarak değerlendirdiğimiz hastaların da ÇH şüphesi nedeniyle başvuran hastalardan oluşmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Histopatoloji sonuçlarına göre ÇH saptanmayan gruptaki hastalarımızın %25,5'i bodur ve ciddi bodur hastalardan, ÇH saptanan gruptaki hastalarımızın %33,1'i bodur ve ciddi bodur hastalardan

oluşmaktaydı. Boy kısalığı çölyak hastalarında önemli bir ekstraintestinal bulgu olup, endokrinolojik patoloji olmayan boy kısalığı ile başvuran olgularda mutlaka ÇH ayırıcı tanı olarak düşünülmesi gerekmektedir.

ÇH'nın genel prevalansı ülkelere ve tanıda kullanılan yöntemlere göre değişmekle birlikte batı toplumunda tüm yaş grubunda % 0,3–% 1(140), Tip 1 DM olan pediatrik ve ergen hastalarda % 6,2-10,3 (141) ve hatta % 15'e kadar oranlarda bildiren çalışmalar vardır (142). Amerika'da 83090 çölyak hastasının dahil edildiği bir çalışmada 11,660 (% 14) hastada Tip 1 DM birlikteliği gösterilmiştir (143). Benzer şekilde Tip 1 DM hastalarında yapılan tarama çalışmalarında ÇH sıklığında artış bulunmuştur. 2014 yılında yapılan bir meta-analizde 26605 Tip 1 DM hastasının % 6'sında tanısı biyopsi ile doğrulanmış ÇH saptanmıştır (144). Collin ve ark.'nın (145) çocuklarda yapmış olduğu çalışmada çölyak hastalarında tip 1 DM sıklığı % 5,4 iken kontrol grubunda % 1,5 olarak bulunmuştur. Peretti ve ark.'nın (146) 284 tip 1 DM'li çocukta yaptıkları çalışmada; hastaların 11'inde dTG pozitifliği saptanmış. Antikor titresi yüksek olan hastalarda biyopsi sonuçları da ÇH tanısını doğrulamıştır. ÇH ve Tip 1 DM ortak HLA genotipi paylaşmaktadır. Tip 1 DM için en yüksek riske sahip HLA genotipleri DQ2 ve DQ8 çölyak hastalarında sırasıyla % 90 ve % 8-10'unda bulunmaktadır. Bundan dolayı iki hastalık arasındaki ilişki daha çok paylaşılan genetiğe bağlanmaktadır. DQ2 homozigot Tip 1 DM'lu hastaların % 33'ünde DTG antikor pozitifliği mevcuttur. Buna karşılık olarak, DQ2 ve DQ8 negatif Tip 1 DM'lu hastaların sadece % 1'inde çölyak antikorları mevcuttur (147, 148). Çalışmamızda ÇH saptanan hastaların arasında tip 1 DM tanılı hastaların oranı % 8,2 olarak bulunmuştur. Tip 1 DM'li hastaların ortak HLA genotipi taşımaları, bu hastalarda ÇH'nın rutin taranması gerektiğini göstermektedir. Bu taramalar semptomsuz ÇH'yi saptamada önemli bir adım olacaktır.

Semptomları ÇH'yi düşündüren çocuk ve ergenlerde, 10 kat ve üzerinde dTG-IgA pozitifliğinin villöz atrofiye işaret ettiğini destekleyen çalışmalar literatürde vardır. Bu nedenle serolojik testler hem hastalığın tanısında hem de biyopsi kararı verilirken önemlidir (43, 149, 150). Pek çok çalışmada ciddi intestinal hasarla yüksek dTG-IgA seviyeleri arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (151). Hansson ve ark.'nın (152) ÇH tanılı 57 çocukta yaptığı çalışmada, Tursi ve ark.'nın (153) erişkinlerde yaptıkları çalışmada dTG-IgA düzeyleri ile mukozal hasar arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Scoglio ve ark. (154) yüksek dTG-IgA ve endomisyum antikor (EMA)

düzeyleri ile kliniği uyumlu hastalarda biyopsi yapılmadan ÇH tanısı konulabileceğini ileri sürmüşlerdir. Diamanti ve ark. (155) dTG-IgA'nın eşik değerinin beş kat üstünde olmasının mukozal atrofiyle uyumlu olduğunu göstermişlerdir. Donaldson ve ark. (156) 117 hastayı retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında dTG-IgA >100 U/A olan hastaların Marsh 3a ve üstündeki lezyonlarla uyumlu olduğunu, dTG-IgA özgüllüğünün % 98'den büyük olduğunu göstermişlerdir. Mubarak ve ark. (46) dTG-IgA düzeyi >100 U/A olan hastalarda biyopsi yapılmasının gerekli olmadığını savunmuşlardır. Bir başka çalışmada da dTG-IgA düzeyleri >100 U/A olan 49 hastadan 48'inde Marsh 2 ve üstünde lezyonlar olduğu bulunmuştur (157). Alessio ve ark. (158) ÇH için risk faktörü ve destekleyici semptomları olan hastalarda dTG-IgA düzeyi eşik değerin 20 kat üstündeyse % 99,8 oranla lezyonların Marsh 3a, Marsh 3b ya da Marsh 3c'den biri ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da amacımız olan biyopsi için kararı vermede dTG-IgA düzeyi bu çalışmalara benzer şekilde referans değerinin 10 kat üzerinde istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda yapılan çalışmalara benzer olarak dTG-IgA antikor düzeyleri arttıkça olguların Marsh skorunun arttığı gösterilmiştir. Ancak çalışmamız için belirlediğimiz grupların içerdiği hasta sayısının daha fazla olması durumunda serolojik testlerin hastalığın tanısında ve biyopsi kararı verme de daha etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ince bağırsak biyopsi sonuçlarına göre olguların % 38,4 (n=81) marsh evre 0, % 4,3'ü (n=9) marsh evre 1, % 2,3'ü (n=5) marsh evre 2, % 13,3'ü (n=28) marsh evre 3a, % 15,6'sı (n=33) marsh evre 3b, % 26,1'i (n=55) marsh evre 3c ile uyumlu olarak saptandı. Çölyak hastalarının sunulduğu geniş serilerde de Marsh 2 ve 4 evrelerinde histopatolojik bulguya sahip hasta sayısına çok az rastlanmaktadır (127). Bizim çalışmamızın verileri de literatürdeki bu bilgiyi destekler nitelikteydi.

Brezilya'da 2014 yılında semptomatik 80 yetişkin hasta üzerinde yapılan endoskopi bulguları ile histopatolojinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ÇH'nin histolojik tanısına ilişkin endoskopik bulguların duyarlılığı % 60,9, özgüllük % 88,2, pozitif kestirim değeri % 87,5, negatif kestirim değeri % 62,5 olarak saptanmıştır (80). Bizim çalışmamızda endoskopi bulgularına göre ÇH ile uyumlu bulgular, histopatoloji ile karşılaştırılmış ve duyarlılık % 88,43; özgüllük % 47,78; pozitif kestirim değeri % 69,48; negatif kestirim değeri % 75,44 saptanmıştır. Çalışmamızda histopatoloji sonucu ile endoskopi sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir uyum yoktur ve bu durum

literatür ile uyumludur (77). Cammarota ve ark. (159, 160), total duodenal villöz atrofinin endoskopik görüntüsünün ÇH tanısında, zamandan tasarruf sağlayabileceğini ve maliyetleri azaltabileceğini düşünmüş ve ÇH riski yüksek olan hastalarda biyopsi ihtiyacını önlemek için endoskopik olarak gösterilen total villöz atrofinin yeterince spesifik olduğuna dair yeni bir tanı stratejisi önermişlerdir. Ancak bu teklif henüz onaylanmamıştır. Ayrıca ÇH'ye ek olarak diğer bağırsak hastalıklarında da villöz atrofi bulunabileceği bilinmekte ve bu yüzden ÇH tanısında histopatoloji altın standart olarak kabul edilmektedir (161).

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar bulunmaktaydı. Çalışmaya alınan hastaların dTG-IgA düzey aralıklarının sınıflandırıldığı gruplarda ve histopatolojik sonuçların marsh evrelemesine göre ayrıldığı gruplarda, hasta dağılımının yeterince homojen olmamasından dolayı istatistiksel analiz çalışmalarında yeterince başarılı olunamamıştır. Ayrıca alınan histopatolojik örneklerin aynı patolog tarafından incelenmemesi de çalışmamız için en önemli handikaplardan biridir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çok geniş bir klinik yelpazeye sahip olan ÇH’de gastroenteroloji, endokrinoloji, hematoloji, onkoloji, nöroloji klinikleri başta olmak üzere atipik ÇH hastaları için standart bir “tarama endikasyonları” listesi oluşturularak tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları poliklinik ve uygulamalarında standart bir yaklaşım sağlanmalıdır. Bu şekilde daha fazla hasta taranarak daha değişik klinik bulgular ve daha fazla hasta tanı alabilir.

ÇH’nin tanısının koyulmasında güncel gelişmelerin yakından takip edilmesi gerektiği, serolojik testler, başvuru şikayetleri, genetik sonuçların biyopsisiz tanı koymada önemli yer tuttuğu, gelecek yıllarda dTG-IgA düzeyinin referans değerine ve hastanın bulgularına göre biyopsi kararı vermede önemli rol oynayacağı düşünülmekte ve bu konudaki çalışmaların daha uzun zaman aralığı ve daha fazla hasta sayısı ile yapılması önerilmektedir.

Sonuç olarak dTG-IgA düzeyi, gastroskopi bulguları ve histopatolojik incelemeler ÇH tanısında çok önemlidir. dTG-IgA antikör düzeyinin referans değerine göre 10 kattan fazla artışı durumunda, ESPHGAN tarafından güncellenen son tanı algoritmasına göre biyopsisiz tanı koyma açısından ve gastroskopi kararı alınırken hastaların başvuru şikayetleri, laboratuvar bulguları, HLA doku grupları ve serolojik test sonuçlarının değerlendirilmesinin önemli rol oynadığı unutulmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Guandalini S, Setty M. Celiac disease. Current opinion in gastroenterology. 2008;24:707-712.
2. Green, P.H. and C. Cellier, Celiac disease. New england journal of medicine, 2007;357:1731-1743
3. Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? : Taylor & Francis; 2010.
4. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. Journal of internal medicine. 2011;269:582-590.
5. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. International reviews of immunology. 2011;30:219-231.
6. Reilly NR, Fasano A, Green PH. Presentation of celiac disease. Gastrointestinal Endoscopy Clinics. 2012;22:613-621.
7. Cataldo F, Marino V. Increased prevalence of autoimmune diseases in first-degree relatives of patients with celiac disease. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2003;36:470-473.
8. Ozgenc F, Aksu G, Aydogdu S, Akman S, Genel F, Kutukculer N, et al. Association between anti-endomysial antibody and total intestinal villous atrophy in children with coeliac disease. Journal of postgraduate medicine. 2003;49:21.
9. Alaedini A, Green PH. Narrative review: celiac disease: understanding a complex autoimmune disorder. Annals of internal medicine. 2005;142:289-298.
10. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. New England Journal of Medicine. 2002;346:180-188.

11. Catassi C, Ratsch I-M, Gandolfi L, Pratesi R, Fabiani E, El Asmar R, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *The Lancet*. 1999;354:647-648.
12. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131:1981-2002.
13. Gee S. On the coeliac affliction. *St Barth Hosp Rep*. 1888;24:17-20.
14. Haas SV. Celiac disease: its specific treatment and cure without nutritional relapse. *Journal of the American Medical Association*. 1932;99:448-452.
15. Dicke W. Coeliac disease. Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease. *Coeliac disease Investigation of the harmful effects of certain types of cereal on patients with coeliac disease*. 1950.
16. Paulley J. Observations on the aetiology of idiopathic steatorrhoea. *British medical journal*. 1954;2:1318.
17. Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. *The Journal of clinical investigation*. 1972;51:1602-1605.
18. Stokes P, Holmes G, Asquith P, Mackintosh P, Cooke W. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. *The Lancet*. 1972;300:162-164.
19. Ferguson A, McClure J, MacDonald T, Holden R. Cell-mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. *The Lancet*. 1975;305:895-897.
20. Marsh M. Mucosal pathology in gluten sensitivity. *Coeliac disease: Blackwell Scientific Publications, Oxford*; 1992:136-191.
21. Erdil A, Ateş Y. Gluten enteropatisinde son gelişmeler. *Güncel gastroenteroloji*. 2005;9:18-28.

22. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology*. 2005;128:47-51.
23. Ivarsson A, Persson LÅ, Nyström L, Hernell O. The Swedish coeliac disease epidemic with a prevailing twofold higher risk in girls compared to boys may reflect gender specific risk factors. *European journal of epidemiology*. 2003;18:677-684.
24. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106:1512-1517.
25. Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Current opinion in gastroenterology*. 2004;20:95-103.
26. Sdepanian V, Fagundes UN. Celiac disease: evolution in knowledge since its original centennial description up to the present day. *Arquivos de gastroenterologia*. 1999;36:244-257.
27. Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, Pollock EL, Gonzalez-Cinca N, Wieser H, et al. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2006;18:483-491.
28. van de Wal Y, Kooy YM, van Veelen P, Vader W, August SA, Drijfhout JW, et al. Glutenin is involved in the gluten-driven mucosal T cell response. *European journal of immunology*. 1999;29:3133-3139.
29. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992;102:330-354.
30. Hausch F, Shan L, Santiago NA, Gray GM, Khosla C. Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002;283:996-1003.
31. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*. 2002;297:2275-2279.

32. Molberg O, McAdam S, Lundin KE, Kristiansen C, Arentz-Hansen H, Kett K, et al. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *European journal of immunology*. 2001;31:1317-1323.
33. Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97:695-699.
34. Green PH. Celiac disease: how many biopsies for diagnosis? *Gastrointestinal endoscopy*. 2008;67:1088-1090.
35. Mäki M, Kallonen K, Lähdeaho ML, Visakorpi J. Changing pattern of childhood coeliac disease in Finland. *Acta Paediatrica*. 1988;77:408-412.
36. Basturk A, Artan R, Yilmaz A. The incidence of HLA-DQ2/DQ8 in Turkish children with celiac disease and a comparison of the geographical distribution of HLA-DQ. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2017;12:256-261.
37. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3:843-851.
38. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006;42:150-154.
39. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:2767-2777.
40. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Archives of disease in childhood*. 2006;91:969-971.
41. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2005;19:467-478.
42. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120:636-651.

43. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40:1-19.
44. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *International reviews of immunology*. 2011;30:185-196.
45. Evans KE, Sanders DS. Celiac disease. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2012;41:639.
46. Mubarak A, Wolters VM, Gmelig-Meyling FH, ten Kate FJ, Houwen RH. Tissue transglutaminase levels above 100 U/mL and celiac disease: a prospective study. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2012;18:4399.
47. Dossetor J, Gibson A, McNeish A. Childhood coeliac disease is disappearing. *The Lancet*. 1981;317:322-323.
48. Abenavoli L, Proietti I, Leggio L, Ferrulli A, Vonghia L, Capizzi R, et al. Cutaneous manifestations in celiac disease. *World journal of gastroenterology*:2006;12:843.
49. Reunala T, Kosnai I, Karpati S, Kuitunen P, Török E, Savilahti E. Dermatitis herpetiformis: jejunal findings and skin response to gluten free diet. *Archives of disease in childhood*. 1984;59:517-522.
50. Lee HC, Liu M, Ho AC. Report of Cases. Case 1. A 6-year. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:494-498.
51. Walters J. Bone mineral density in coeliac disease. *Gut*. 1994;35:150.
52. Troncone R, Disease SWGoLC. Latent coeliac disease in Italy. *Acta Paediatrica*. 1995;84:1252-1257.

53. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S, Bredberg A, Forslund M, Lindberg B, et al. Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 1998;101:272-275.
54. Fasano A, Catassi C. Celiac disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:2419-2426.
55. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, Maglio M, Borrelli M, Coruzzo A, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9:320-325.
56. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54:136-160.
57. Holmes G. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Archives of Disease in Childhood*. 2002;87:495-498.
58. Larizza D, Calcaterra V, De Giacomo C, De Silvestri A, Asti M, Badulli C, et al. Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *The Journal of pediatrics*. 2001;139:738-740.
59. Book L, Hart A, Black J, Feolo M, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down syndrome in a US study. *American journal of medical genetics*. 2001;98:70-74.
60. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, Koskinen O, Mäki M. Coeliac disease—a diagnostic and therapeutic challenge. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2010;48:1205-1216.
61. Ivarsson A, Persson L, Juto P, Peltonen M, Suhr O, Hernell O. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population-based study. *Journal of internal medicine*. 1999;245:63-68.
62. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, et al. NASPGHAN clinical report on the diagnosis and treatment of gluten-related disorders. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;63:156-165.

63. Bannister EG, Cameron DJ, Ng J, Chow CW, Oliver MR, Alex G, et al. Can celiac serology alone be used as a marker of duodenal mucosal recovery in children with celiac disease on a gluten-free diet? *American Journal of Gastroenterology*. 2014;109:1478-1483.
64. Pittschieler K, Ladinser B. Coeliac disease: screened by a new strategy. *Acta Pædiatrica*. 1996;85:42-45.
65. Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, Szalai Z, Mäki M, Hansson T. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50:140-146.
66. Vivas S, de Morales JGR, Riestra S, Arias L, Fuentes D, Alvarez N, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World journal of gastroenterology*:2009;15:4775.
67. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*. 2013;62:996-1004.
68. Barbato M, Maiella G, Di Camillo C, Guida S, Valitutti F, Lastrucci G, et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:465-469.
69. Mubarak A, Gmelig-Meyling F, Wolters V, Ten Kate F, Houwen R. Immunoglobulin G antibodies against deamidated-gliadin-peptides outperform anti-endomysium and tissue transglutaminase antibodies in children < 2 years age. *Apmis*. 2011;119:894-900.
70. Frulio G, Polimeno A, Palmieri D, Fumi M, Auricchio R, Piccolo E, et al. Evaluating diagnostic accuracy of anti-tissue Transglutaminase IgA antibodies as first screening for Celiac Disease in very young children. *Clinica Chimica Acta*. 2015;446:237-240.
71. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for diagnosing coeliac disease 2020. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020;70:141-156.

72. Kurppa K, Collin P, Lindfors K, Mäki M, Kaukinen K. Spontaneous negative seroconversion of endomysial antibodies does not exclude subsequent celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53:576-579.
73. Al-Toma A, Volta U, Auricchio R, Castillejo G, Sanders DS, Cellier C, et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. *United European gastroenterology journal*. 2019;7:583-613.
74. Kagnoff MF. AGA institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131:1977-1980.
75. Ensari A. Gluten-sensitive enteropathy (celiac disease): controversies in diagnosis and classification. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134:826-836.
76. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay 40 for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk Gastroenterol* 2008;19: 14-22.
77. Oxentenko AS, Grisolan SW, Murray JA, Burgart LJ, Dierkhising RA, Alexander JA. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97:933-938.
78. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, Pedreira S, Smecuol E, Vazquez H, et al. Usefulness of videoduodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointestinal endoscopy*. 1998;47:223-229.
79. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1175-1186.
80. Rosa Rm, Ferrari Mdla, Pedrosa Ms, Ribeiro Gm, Brasileiro-Filho G, Cunha Asd. Correlation Of Endoscopic and Histological Features in Adults With Suspected Celiac Disease in a Referral Center Of Minas Gerais, Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2014;51:290-296.

81. Ciclitira PJ. AGA technical review on celiac sprue. *Gastroenterology*. 2001;120:1526-1540.
82. James SP. National Institutes of Health consensus development conference statement on celiac disease, June 28–30, 2004. Elsevier; 2005.
83. Wahab PJ, Meijer JW, Mulder CJ. Histologic follow-up of people with celiac disease on a gluten-free diet: slow and incomplete recovery. *American journal of clinical pathology*. 2002;118:459-463.
84. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1999;11:1185-1194.
85. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Coeliac disease: the histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011;43:385-395.
86. See JA, Kaukinen K, Makharia GK, Gibson PR, Murray JA. Practical insights into gluten-free diets. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2015;12:580.
87. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, Vindigni C, Volta U. Gruppo Italiano Patologi Apparato Digerente (GIPAD); Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology, Italian division (SIAPEC/IAP). Coeliac disease: The histology report. *Dig Liver Dis*. 2011;43:385-395.
88. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1* 05-DQB1* 02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Human immunology*. 2003;64:469-477.
89. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sanchez MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Human immunology*. 2004;65:352-358.
90. Ravikumara M, Nootigattu V, Sandhu B. Ninety percent of celiac disease is being missed. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007;45:497-499.

91. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014;63:1210-1228.
92. Ciacci C, Ciclitira P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Ludvigsson JF, McGough N, et al. The gluten-free diet and its current application in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *United European gastroenterology journal*. 2015;3:121-135.
93. Nachman F, Sugai E, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Niveloni S, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2011;23:473-480.
94. Nachman F, del Campo MP, González A, Corzo L, Vázquez H, Sfoggia C, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42:685-691.
95. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? *Gastroenterology*. 2005;128:104-108.
96. Hoffenberg EJ. Should all children be screened for celiac disease? *Gastroenterology*. 2005;128:98-103.
97. Sugai E, Nachman F, Vázquez H, González A, Andrenacci P, Czech A, et al. Dynamics of celiac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Digestive and Liver Disease*. 2010;42:352-358.
98. Moreno Amador MdL, Cebolla Á, Muñoz Suano A, Carrillo Carrión C, Comino Montilla IM, Pizarro Á, et al. Detection of gluten immunogenic peptides in the urine of patients with coeliac disease reveals transgressions in the gluten-free diet and incomplete mucosal healing. *Gut*, 2017;66:250-257.
99. Forbes GM. If only my celiac patients and I knew that.... *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015;13:614-615.
100. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, Dubois S, Vavasour E, Rashid M, et al. Introduction of oats in the diet of individuals with celiac disease: a systematic review. *Advances in food and nutrition research*. 2009;57:235-285.

101. Akobeng A, Thomas A. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;27:1044-1052.
102. Ciacci C, Maiuri L, Russo I, Tortora R, Bucci C, Cappello C, et al. Efficacy of budesonide therapy in the early phase of treatment of adult coeliac disease patients with malabsorption: an in vivo/in vitro pilot study. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2009;36:1170-1176.
103. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Medical care*. 2004;200-209.
104. Leffler DA, Edwards-George J, Dennis M, Schuppan D, Cook F, Franko DL, et al. Factors that influence adherence to a gluten-free diet in adults with celiac disease. *Digestive diseases and sciences*. 2008;53:1573-1581.
105. Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Butzner JD, Rashid M, Warren R, et al. The Canadian celiac health survey. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52:1087-1095.
106. National Institutes of Health. "Consensus development conference statement on celiac disease, June 28–30, 2004." *Gastroenterology* 2005;128: 1-9.
107. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of gluten, HLA status, and the risk of celiac disease in children. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:1295-1303.
108. Aronsson CA, Lee H-S, Koletzko S, Uusitalo U, Yang J, Virtanen SM, et al. Effects of gluten intake on risk of celiac disease: a case-control study on a Swedish birth cohort. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14:403-409.
109. Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Szajewska H, Shamir R. Primary prevention of celiac disease: environmental factors with a focus on early nutrition. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;67:43-50.
110. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten introduction and the risk of coeliac disease: a position paper by the

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2016;62:507-513.

111. Mearin ML. The prevention of coeliac disease. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2015;29:493-501.

112. Aydoğdu S, Tümgör G. Çölyak hastalığı. Güncel Pediatri. 2005;3:47-53.

113. Reilly NR, Aguilar K, Hassid BG, Cheng J, DeFelice AR, Kazlow P, et al. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2011;53:528-531.

114. Tanner J, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. The Journal of pediatrics. 1985;107:317-329.

115. Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. New England journal of medicine. 1993;329:190-193.

116. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. The lancet. 2007;370:511-520.

117. Akgül A, Çevik O. İstatistiksel Analiz Teknikleri, Emek Ofset Ltd. Şti. Ankara, 2003.

118. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut. 2013;62:43-52.

119. Doğancı T. Çocuklarda Çölyak Hastalığının Klinik Bulguları. In: Selimoğlu MA (ed). Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos yayıncılık 2008:43-49

120. Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007; 357: 1731-1743.

121. Roma E, Panayiotou J, Karantana H, Constantinidou C, Siakavellas SI, Krini M, et al. Changing pattern in the clinical presentation of pediatric celiac disease: a 30-year study. Digestion. 2009;80:185-191.

122. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, Trovato C, Cesana BM, Quatrini M, et al. Gluten intolerance: gender-and age-related differences in symptoms. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2005;40:15-19.
123. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, Usta Y, Demir H, Saltik-Temizel IN, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *The Turkish journal of pediatrics*. 2010;52:239.
124. Ertekin V, Selimoglu MA, Altinkaynak S. Celiac disease in childhood: evaluation of 140 patients. *The Eurasian journal of medicine*. 2009;41:154.
125. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *Journal of biomedical science*. 2012;19:88.
126. Dema B, Martinez A, Fernandez-Arquero M, Maluenda C, Polanco I, Figueredo MA, et al. The IL6-174G/C polymorphism is associated with celiac disease susceptibility in girls. *Human immunology*. 2009;70:191-194.
127. Demir H, Yüce A, Koçak N, Özen H, Gürakan F. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. *Pediatrics International*. 2000;42:483-487.
128. Demirçeken F, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2008;19:14-21.
129. Stone ML, Bohane TD, Whitten KE, Tobias VH, Day AS. Age related clinical features of childhood coeliac disease in Australia. *BMC pediatrics*. 2005;5:11.
130. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics*. 2005;116:754-759.
131. Kuloglu Z, Klrşacloğlu CT, Kansu A, Ensari A, Girgin N. Celiac disease: presentation of 109 children. *Yonsei medical journal*. 2009;50:617-623.

132. Thomas HJ, Ahmad T, Rajaguru C, Barnardo M, Warren BF, Jewell DP. Contribution of histological, serological, and genetic factors to the clinical heterogeneity of adult-onset coeliac disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44:1076-1083.
133. Deora V, Aylward N, Sokoro A, El-Matary W. Serum vitamins and minerals at diagnosis and follow-up in children with celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65:185-189.
134. Kalhan S, Joseph P, Sharma S, Dubey S, Dudani S, Dixit M. Comparative study of histopathological Marsh grading with clinical and serological parameters in celiac iceberg of north India. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2011;54:279.
135. Iughetti L, Bulgarelli S, Forese S, Lorini R, Balli F, Bernasconi S. Endocrine aspects of coeliac disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2003;16:805-818.
136. Van Rijn J, Grote F, Oostdijk W, Wit J. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89:882-883.
137. Wolter R, Molla A, Eggermont E, Eeckels R. Plasma growth hormone in coeliac disease. *Helvetica paediatrica acta*. 1973;28:349.
138. Lecornu M, David L, Francois R. Low serum somatomedin activity in celiac disease. A misleading aspect in growth failure from asymptomatic celiac disease. *Helvetica paediatrica acta*. 1978;33:509-516.
139. Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. 52 Vaka İle Türk Çocuklarında Çölyak Hastalığı. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2009;3:10-17.
140. Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47:121-126.
141. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, Jönsson B, Neiderud J, Jonsson B, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2008;9:354-359.

142. Holmes G. Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus—the case for screening. *Diabetic Medicine*. 2001;18:169-177.
143. Karb DB, Mansoor E, Parasa S, Cooper GS. Prevalence of Diagnosed Celiac Disease and Associated Conditions in the United States between 2012-2017: Results from a National Electronic Patient Database. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Research*. 2019;8:2793-2799.
144. Elfström P, Sundström J, Ludvigsson JF. Systematic review with meta-analysis: associations between coeliac disease and type 1 diabetes. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2014;40:1123-1232.
145. Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease--associated disorders and survival. *Gut*. 1994;35:1215-1218.
146. Peretti N, Bienvenu F, Bouvet C, Fabien N, Tixier F, Thivolet C, et al. The temporal relationship between the onset of type 1 diabetes and celiac disease: a study based on immunoglobulin a antitransglutaminase screening. *Pediatrics*. 2004;113:418-422.
147. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Advances in pediatrics*. 2008;55:349-365.
148. Bao F, Yu L, Babu S, Wang T, Hoffenberg EJ, Rewers M, et al. One third of HLA DQ2 homozygous patients with type 1 diabetes express celiac disease-associated transglutaminase autoantibodies. *Journal of autoimmunity*. 1999;13:143-148.
149. Donaldson MR, Book LS, Leiferman KM, Zone JJ, Neuhausen SL. Strongly positive tissue transglutaminase antibodies are associated with Marsh 3 histopathology in adult and pediatric celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42:256-260.
150. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, Gigliobianco A, Lombardi D, Gasbarrini G. Low prevalence of antigliadin and anti-endomysium antibodies in subclinical/silent celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96:1507-1510.

151. Fabiani E, Catassi C. The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of coeliac disease. Results of an international multi-centre study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2001;13:659-665.
152. Hansson T, Dahlbom I, Rogberg S, Dannæus A, Höpfl P, Gut H, et al. Recombinant human tissue transglutaminase for diagnosis and follow-up of childhood coeliac disease. *Pediatric research*. 2002;51:700-705.
153. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue transglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;36:219-221.
154. Scoglio R, Di Pasquale G, Pagano G, Lucanto MC, Magazzù G, Sferlazzas C. Is intestinal biopsy always needed for diagnosis of celiac disease? *The American journal of gastroenterology*. 2003;98:1325-1331.
155. Diamanti A, Colistro F, Calce A, Devito R, Ferretti F, Minozzi A, et al. Clinical value of immunoglobulin A antitransglutaminase assay in the diagnosis of celiac disease. *Pediatrics*. 2006;118:1696-1700.
156. Donaldson MR, Firth SD, Wimpee H, Leiferman KM, Zone JJ, Horsley W, et al. Correlation of duodenal histology with tissue transglutaminase and endomysial antibody levels in pediatric celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5:567-573.
157. Barker CC, Mitton C, Jevon G, Mock T. Can tissue transglutaminase antibody titers replace small-bowel biopsy to diagnose celiac disease in select pediatric populations? *Pediatrics*. 2005;115:1341-1346.
158. Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, Radice A, Licini L, Sonzogni A, et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55:44-49.
159. Cammarota G, Cesaro P, Martino A, Zuccala G, Cianci R, Nista E, et al. High accuracy and cost-effectiveness of a biopsy-avoiding endoscopic approach in diagnosing coeliac disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23:61-69.

160. Cammarota G, Fedeli P, Gasbarrini A. Emerging technologies in upper gastrointestinal endoscopy and celiac disease. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2009;6:47-56.
161. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. *The Lancet*. 2009;373:1480-1493.

