

ÇÖLYAK HASTALIĞI DİYET UYUMUNDA YENİ BİR BELİRTEÇ: DELTA NÖTROFİL İNDEKSİ?

A NEW MARKER IN CELIAC DISEASE DIET ADAPTATION: DELTA NEUTROPHIL INDEX?

Nilgün EROĞLU¹, Gülseren ŞAHİN², Ferda ÖZBAY HOŞNUT², Gürses ŞAHİN¹

¹Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

²Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Pediatrik Gastroenteroloji Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Çölyak Hastalığı, gluten içeren yiyeceklerin tüketilmesi ile oluşan ve ince bağırsakta otoimmün olaylarla karakterize bir enteropatidir. Çalışmamızda, çölyak hastalığında diyet uyumsuzluğu ile artış gösteren aktivasyon kriterleri ile delta nötrofil indeksi arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada, Ocak 2019 ve Aralık 2019 tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi pediatrik gastroenteroloji polikliniğine başvuran önceden çölyak hastalığı tanısı almış olan 99 çocuk ve ergen (18 yaş altı) dahil edildi.

BULGULAR: Çalışmaya 45'i kız (% 45.5), 54'ü erkek (% 54.5) olmak üzere 3 - 17 yaş arası toplam 99 çölyak hastası dahil edildi. Delta Nötrofil İndeksi (DNI) ile tanı süresi arasında ($p=0,094$ $r=0,169$), dTGA ile ($p=0,256$ $r=0,115$), dTGG ile ($p=0,359$ $r=-0,094$) ve IgA ile anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,259$ $r=0,115$).

SONUÇ: Çölyak hastalığının erken tanınip tedavi edilmesi çok önemlidir çünkü glutensiz diyet sonrası hem semptomlar gerilemekte hem de daha ciddi çölyak ilişkili hasarların gelişmesi önlenmektedir. Hastaların takipte diyet uyumunu belirlemek için kullanılan serolojik testler, bir çok inflamatuvar durumda kullanılan ve rutin hemogram parametrelerinden biri olan DNI düzeyi ile karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çölyak hastalarının takibinde diyet uyumu ileri çalışmalar ile belirlenebilir.

ANAHTAR KELİMELER: Çölyak hastalığı, Delta nötrofil indeksi, Doku transglutaminaz Ig A, Doku transglutaminaz Ig G.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Celiac Disease is an enteropathy caused by the consumption of foods containing gluten and characterized by autoimmune events in the small intestine. In our study, we aimed to show the relationship between the activation criteria that increased with dietary incompatibility and the delta neutrophil index in celiac disease.

MATERIAL AND METHODS: In this study, between January 2019 and December 2019, 99 children and adolescents (under the age of 18) who were admitted to the Sami Ulus Maternity and Children's Hospital pediatric gastroenterology outpatient clinic and previously diagnosed with celiac disease were included.

RESULTS: A total of 99 celiac patients between the ages of 3 - 17, 45 girls (45.5%) and 54 boys (54.5%), were included in the study. There was no significant relationship between Delta Neutrophil Index (DNI) and duration of diagnosis ($p = 0.094$ $r = 0.169$), dTGA ($p = 0.256$ $r = 0.115$), dTGG ($p = 0.359$ $r = -0.094$) and IgA ($p = 0.259$ $r = 0.115$).

CONCLUSIONS: Early diagnosis and treatment of celiac disease are very important because after a gluten-free diet, both symptoms regress and the development of more severe celiac-related damage can be prevented. The serological tests used to determine the dietary compliance of the patients during the follow-up were compared with the DNI level, which is one of the routine hemogram parameters used in many inflammatory conditions, but no statistically significant relationship was found. Dietary compliance can be determined by further studies in the follow-up of celiac patients.

KEYWORDS: Celiac disease, Delta neutrophil index, Tissue transglutaminase Ig A, Tissue transglutaminase Ig G.

Geliş Tarihi / Received: 19.01.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 12.04.2021

Yazışma Adresi / Correspondence: Uzm.Dr.Nilgün EROĞLU

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

E-mail: drnilguner23@gmail.com

Orcid No (Sırasıyla): 0000-0002-9956-4054, 0000-0001-6146-3509, 0000-0002-4549-7474, 0000-0003-0959-1655

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH); gluten içeren arpa, buğday, yulaf gibi yiyeceklerin tüketilmesi ile ortaya çıkan, immünolojik olayların da eşlik ettiği bir enteropatidir. Klasik çölyak hastalığı, küçük yaşlarda ortaya çıkabilirken, atipik hastalık adolesan çağda ortaya çıkma eğilimindedir. Farklı tanı - tarama yöntemlerinin artması ile çölyak hastası çocukların erken tanı ve müdahalesi mümkün olmuştur. Serolojik testler daha güvenilir hale gelmesine rağmen, özellikle 2 yaş altındaki çocuklarda testlerle ilgili sorunlar devam etmektedir (1, 2).

Sindirim sistemine gluten girişi ile ince bağırsak mukozası ile etkileşim olur ve bazı immünolojik olaylar görülmeye başlar. CD4+ gluten duyarlı T hücrelerinin Th1/Th0 tipi bir enflamatuvar cevabı aktive etmesi ile immünolojik yanıt başlar.

Doku transglutaminaz (dTG) mekanik irritasyon veya enflamasyona yanıt olarak enflamatuvar ve endotelial hücrelerden ve fibroblastlardan salgılanan intrasellüler bir enzimdir. Arpa, buğday gibi yiyeceklerdeki gluten, glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağlantı oluşturur. Aynı zamanda, glutenin içerisinde yer alan glutamin artıkları glutamine deamide olur. İnsan Lökosit Antijeni (HLA); DQ2 ve DQ8'e bağlanmayı arttıran özellik, gluten peptitlerinde deamidasyon ile oluşan negatif yüküdür. Bu da T hücrelerinin uyarıcı kapasitesini artırır. Gluten peptidlerinin HLADQ2 ve DQ8 pozitif hücrelere sunulması ile immünolojik yanıt tetiklenir. Oluşan immün yanıt ile ince bağırsaklarda villus atrofi, kript hipertrofi görülür ve yüzey epitelinin hasarı ile sonuçlanır (3, 4).

Son zamanlarda, serum delta nötrofil indeksi (DNI) yeni bir enflamatuvar belirteç olarak kullanılmaktadır. Dolaşımdaki olgunlaşmamış granülositlerin fraksiyonunu yansıtan DNI'yi belirlemek için özel otomatik kan hücresi analizörleri geliştirilmiştir. Enfeksiyon, stres ve sistemik inflamasyon; olgunlaşmamış / toplam granülosit oranını veya nötrofil bant sayısını artırır, bunun sonucunda DNI olgunlaşmamış granülositlerin varlığının bir ölçüsü olarak ve sola doğru bir granülosit kaymasının göstergesi olarak kullanılabilir (5, 6). Bu çalışmada, çölyak hastalığındaki aktivite belirteçlerini, özellikle de

DNI'nin önemini değerlendirmeyi amaçladık. Pozitif kan kültürü, septik şok, yaygın intravasküler koagülasyon ve sepsis ile ilişkili çeşitli çalışmalarda da DNI indeksi kullanılmıştır (7, 8).

Literatür değerlendirildiği zaman; bu çalışma, klinik bir ortamda DNI ve çölyak hastalığı şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışmadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2019 ve Aralık 2019, tarihleri arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi pediatrik gastroenteroloji polikliniğine başvuran önceden çölyak hastalığı tanısı almış olan 99 çocuk ve ergen (18 yaş altı) çalışmaya dahil edildi. Çölyak hastalığı tanısı; anti doku transglutaminaz ve endoskopik duodenal biyopsi sonuçlarına göre konuldu. Çölyak tanısı ile izlenen hastaların aktivasyon kriterleri açısından; yaş, cinsiyet, tanı süresi, beyaz küre (BK), absolu nötrofil sayısı (ANS), hemoglobin (HB), MCV, trombosit, DNI, anti doku transglutaminaz Ig A (dTGA), anti doku transglutaminaz Ig G (dTGG) ve selektif immünglobulin A (IgA) eksikliği açısından IgA düzeyleri kaydedildi. Normal aralıklar; d TGA ve d TGG için Euroimmun, ELISA metodu negatif: <20 RU/mL, pozitif: ≥20 RU/mL, Ig A düzeyi için yaş aralığına göre normal aralık referans alındı. Ig A düzeyleri düşük olan hastalarda, d TGG değeri dikkate alındı. Delta nötrofil indeksi, beyaz kan hücreleri, hemoglobin ve trombositler dahil olmak üzere tam kan sayım değerleri, otomatik bir kan hücresi analizörü (ADVIA 2120; Siemens, Forchheim, Almanya) kullanılarak değerlendirildi. Akış sitometrik ilkelerine dayanan özel otomatik kan hücresi analizörleri, iki bağımsız BK analiz yöntemini içerir. Bunlar; sitokimyasal reaksiyon içeren miyeloperoksidaz (MPO) kanalı ve ışık demeti içeren nükleer lobülerlik kanalıdır. DNI, belirli bir hematolojik analizörde iki bağımsız kanaldan elde edilen lökosit diferansiyellerini kullanmak için tasarlanmıştır. Delta nötrofil indeks değerleri, olgunlaşmamış nötrofiller olarak kabul edilen polimorfonükleer miyeloid türevi baskılayıcı hücreleri (PMN-MDSC) ve nükleer lobülerlikten yoksun MPO-reaktif hücreleri yansıtır. Lökosit alt fraksiyonu olarak, dolaşımdaki olgunlaşmamış granülositleri tespit eder. MPO tungsten-halogen kanalına dayalı optik sistem kullanılarak; boyut ve MPO içeriği boyama yoğunluğuna göre

granülosit, lenfosit ve monosit ölçümleri yapıldı. Sonrasında, lobülerlik / nükleer yoğunluk kanal lazer diyotuna dayalı optik sistem, hücre tiplerini lobülerlik / nükleer yoğunluk ve boyuta göre hesaplayıp ve sınıflandırdı. DNI, olgun PMN lökositlerinin fraksiyonunun MPO reaktif hücrelerin toplamından çıkarılmasıyla hesaplandı. Diğer bir deyişle, formül kullanılarak elde edilen DNI: (nötrofil alt fraksiyonu + miyeloperoksidaz kanalında ölçülen eozinofil alt fraksiyonu) - (nükleer lobülerlik kanalında ölçülen polimorfonükleer alt fraksiyon) ile ölçüldü (9).

Çölyak hastalığı aktivasyon kriterleri arasında yer alan dTGA, dTGG, Ig A değerleri ile inflamasyon belirteci olan DNI karşılaştırıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS 25.0 paket programı ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için betimsel istatistikler kullanılmıştır.

Değişkenler arasındaki korelasyonların çıkarılmasında önce Kolmogorov Smirnov normallik testi daha sonra Spearman Korelasyon analizi yapılmıştır. Tüm istatistiksel hesaplamalar %95 güven aralığında $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

ETİK KURUL

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (No: 012019/2029).

BULGULAR

Çalışmaya 45'i kız (% 45,5), 54'ü erkek (% 54,5) olmak üzere 3 - 17 yaş arası toplam 99 çölyak hastası dahil edildi (**Tablo 1**).

Tablo 1: Hastaların Demografik Özellikleri

Değişkenler	n=99 (%)
Yaş grupları, n (%)	
Okul öncesi (3-5 yaş)	9 (9,1)
Okul çağı (6-9 yaş)	24 (24,2)
Adolesan (10-17 yaş)	66 (66,7)
Cinsiyet, n(%)	
Kız	45 (45,5)
Erkek	54 (54,5)

Araştırmaya katılan 99 hastanın laboratuvar ve tanı sonuçları incelendiğinde tanı süreleri ortalama (ort) \pm Standart Sapma (SS): 3.2 ± 2.3 , BK değerleri $ort \pm SS$: 6483.63 ± 1742.01 , ANS değerleri

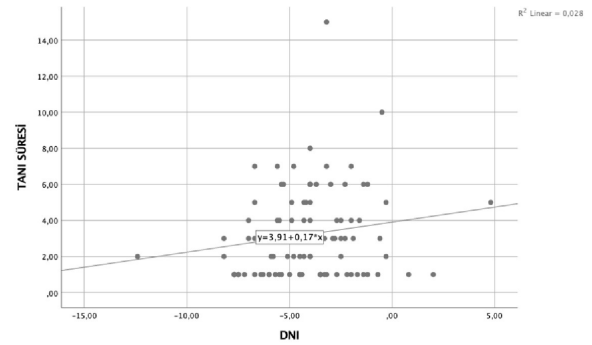
$ort \pm SS$: 3478.68 ± 1505.64 , HB değerleri $ort \pm SS$: 13.30 ± 1.24 , MCV değerleri $ort \pm SS$: 82.27 ± 6.08 , PLT değerleri $ort \pm SS$: 313181.81 ± 85987.34 , DNI değerleri $ort \pm SS$: -4.11 ± 2.40 , d TGA değerleri $ort \pm SS$: 55.10 ± 94.81 , Ig A değerleri $ort \pm SS$: 139.37 ± 79.05 ve d TGG değerleri $ort \pm SS$: 19.78 ± 35.86 olarak saptandı (**Tablo 2**).

Tablo 2: Hastaların Laboratuvar ve Tanı Sonuçları

Değişkenler	Ort \pm Std.sapma
Beyaz Küre	6483,63 \pm 1742,01
ANS	3478,68 \pm 1505,64
Hemoglobin	13,30 \pm 1,24
MCV	82,27 \pm 6,08
Trombosit	313181,81 \pm 85987,34
DNI	-4,11 \pm 2,40
d TGA	55,10 \pm 94,81
Ig A	139,37 \pm 79,05
d TGG	19,78 \pm 35,86

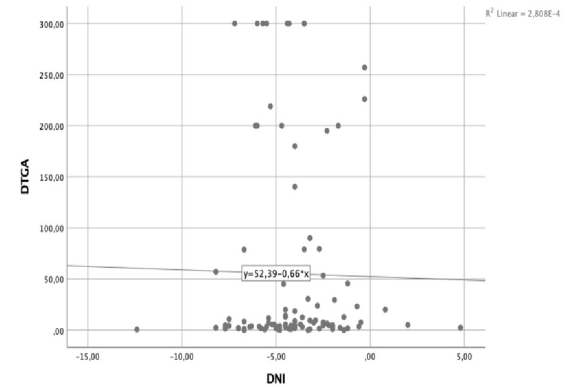
ANS: Absolü nötrofil sayısı, DNI: Delta nötrofil indeksi, d TGA: Anti doku transglutaminaz Ig A antikorü, Ig A: İmmünglobülin A, d TGG: Anti doku transglutaminaz Ig G antikorü.

Delta Nötrofil İndeksi (DNI) ile tanı süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,094$ $r=0,169$), (**Şekil 1**).



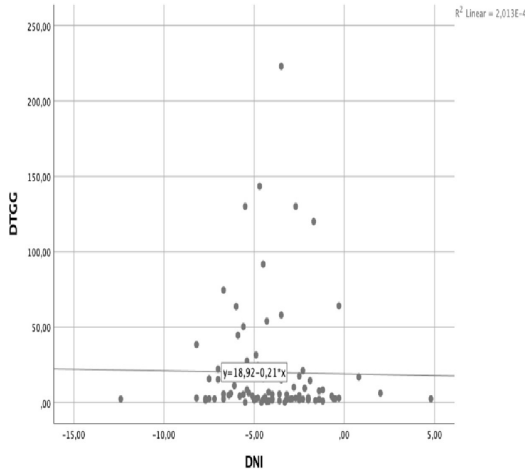
Şekil 1: Delta nötrofil indeksi (DNI) ile tanı süresi arasındaki korelasyon eğrisi

Delta Nötrofil İndeksi ile dTGA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,256$ $r=0,115$), (**Şekil 2**).



Şekil 2: Delta nötrofil indeksi (DNI) ile dTGA arasındaki korelasyon eğrisi

Delta Nötrofil İndeksi ile dTGG arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,359$ $r=-0,094$), (**Şekil 3**).



Şekil 3: Delta nötrofil indeksi (DNI) ile DTGG arasındaki korelasyon eğrisi

Delta Nötrofil İndeksi ile IgA arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,259$ $r=0,115$).

TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda, hasta grubunun % 66.7'nin adolesan grupta olması nedeni ile ve glutensiz diyet uyumu yeterli olmadığından, takipte kullanılan serolojik testlerin yanında, rutin hemogramda yer alan DNI'nin kullanılabilmesi düşünüldü. Akut inflamasyonda kullanılan DNI değerleri ile çölyak hastalığında kullanılan diğer aktivasyon kriterleri karşılaştırıldı ancak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çölyak hastalığı tanısı almış hastaların tanı süreleri ile DNI arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

DNI, akım sitometriye dayalı bir hematolojik analizörle hesaplanan yeni bir enflamatuar belirteçtir (9). DNI değeri, akut apandisit, bakteriyel peritonit ve sepsis gibi birçok farklı durumda çalışılmıştır ve sonuçlar; komplike akut apandisitte önemli ölçüde arttığını, spontan bakteriyel peritonitte 30 günlük mortalitenin belirlenmesi için yararlı bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir ve sepsisli hastalarının erken teşhisi ve prognostik değerlendirmesi için yararlı bir belirteçtir (9). Çölyak hastalığı ve DNI korelasyonu arasında literatürde bilgi yoktur.

Çölyak hastalığında; ince bağırsakta oluşan hasar, bağırsak mukozasında yer alan proteolere karşı hastanın lokal ve sistemik antijen üretiminden kaynaklanır (10). Bu nedenlerle intestinal immünitinin bozulması ile bağırsak geçirgenliğinde artış olur (11). Sonuç olarak, diyet antijenleri ve bakteriyel antijenler bozulmuş

olan mukoza bütünlüğünden geçerek lenfatik dokuyu uyarır. Sonuç olarak, çeşitli proinflamatuar sitokinler, tümör nekrozis faktör (TNF), interlekin (IL) 1 ve IL-6 gibi, kemokinler ve eikazonoidlerin salınımını artırır. Çölyak hastalığındaki immunolojik ve enflamatuar süreçler nedeni ile günümüzde çeşitli çalışmalarda da kullanılan enflamatuar bir belirteç olan DNI bu çalışmada çölyak hastalığındaki aktivasyon belirteçleri korelasyon açısından değerlendirildi. Ancak inflamasyonda mutlak değeri artan DNI ile d TGA, d TGG arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çölyak hastalığı tanısında en duyarlı testlerden biri olan ve immünofloresan yöntemi ile bakılan Anti - endomisyal antikor (EMA) testi uygulanma zorluğu, maliyet yüksekliği ve nedeniyle çok gerekli olmadıkça tercih edilmemektedir (12).

Hastanemizde EMA testi çalışılmadığı için çalışmaya dahil edilemedi. dTGG antikorları ELİSA, immünokromatografi yöntemi gibi farklı yöntemlerle çok hızlı ve kolay sonuç vermesi, ucuz olması ve güvenilirliğinin yüksek olması nedeniyle taramada veya şüpheli olguların saptanmasında kullanılması önerilen ilk testtir (13).

Testin titresi villüs atrofinin şiddeti ile korelasyon gösterir. Yüksek, özellikle normalin 10 katını aşan dTGG antikor düzeyinin villöz atrofiyi düşük ya da sınır değerlerden daha iyi gösterdiği saptanmıştır (14 - 16). Gerek EMA gerek dTGG, IgA yapısındaki antikorların 2 yaş altındaki çocuklarda güvenilirliği düşüktür ve yalancı negatif sonuç alma olasılığı yüksektir. Çölyak hastalığı başka hastalıklarla da ilişkilendirilebilir, örneğin; serum IgA eksikliği, tip 1 diyabetes mellitus, alopesi areata veya vitiligo. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda çölyak hastalığı 10 kat daha sıktır (17). Çalışmamızda, 6 hastada selektif (% 6.06) IgA eksikliği saptandı. Selektif Ig A eksikliği genel popülasyonda 1: 300 ile 1: 3000 arasında değişir (18). Tanısal testlerin seçimi ve değerlendirilmesi aşamasında bu nedenle IgA eksikliği de akılda tutulmalıdır. Serum total IgA düzeylerine bakılarak IgA eksikliğin dışlanması gereklidir. Çalışmamızda bu nedenle Ig A değerleri de değerlendirilmiş olup, IgA eksikliğinde (serum Ig A düzeyi <0.2 g/L) özellikle Ig G sınıfı antikorların bakılması tercih edilmelidir. Bu nedenle çalışmada d TGA yanında, d TGG de değerleri de çalışmaya dahil edildi. IgA eksikli-

ği olmayan bir bireyde IgA sınıfı çölyak hastalığı antikoları negatif ise belirtilere ÇH'nın yol açma olasılığı düşüktür ve 2 yaş altı çocuk, sınırlı gluten alımı, ağır belirtiler, ailevi yatkınlık, risk arttıran durum varlığı, immünsüpresif ilaç kullanımı gibi özel bir durum yoksa ileri tetkik gerekli değildir. Çölyak antikoları negatif, ancak klinik bulgular kuvvetli bir şekilde çölyak hastalığını düşündürüyorsa, ince bağırsak biyopsisi ve HLA-DQ taraması yapılması önerilmektedir.

Histolojik inceleme bulguları çölyak hastalığı ile uyumlu ancak HLA-DQ2/ DQ8 heterodimerlerinin negatifse çölyak hastalığı tanısı uzak bir olasılıktır ve diğer olası tanıları düşünmek gereklidir (3). Çölyak hastalığı saptanan olgularda anemi de sık görülen bir sorundur. Aneminin semptom gösteren indeks olup olmadığı, bu nedenle tüm çölyak hastalığı vakalarının demir eksikliği anemisi için değerlendirilmesi gerekir (19, 20). Doğanç ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tüm vakaların % 50'sinden fazlasında demir eksikliği anemisi saptanmıştır (20). Bizim çalışmamızda hastalarımızın % 11.1'inde demir eksikliği anemisi tespit ettik.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Hastanemizde çalışılmadığı için EMA düzeyi bakılamamıştır.

SONUÇ

Çölyak hastalığının erken tanı alıp tedavi edilmesi çok önemlidir. Glutensiz diyet sonrası semptomlar gerilemekte ve daha ciddi çölyak ilişkili hasarların gelişmesi önlenmektedir.

Hastaların takipte diyet uyumunu belirlemek için kullanılan serolojik testler, bir çok inflamatuvar durumda kullanılan ve rutin hemogram parametrelerinden biri olan DNI düzeyi ile karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çölyak hastalarının takibinde diyet uyumu ileri çalışmalar ile belirlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Moore JK, West SR, Robins G. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27(2):112-118.
2. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The pathogenesis of celiac disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36(1): 17-24.
3. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003; 362(9377): 30-37.

4. Salvati VM, Mac Donald TT, Blanco GV, et al. Enhanced expression of interferon regulatory factor-1 in the mucosa of children with celiac disease. *Pediatr Res* 2008; 54(3): 312-318.

5. Dotson JL, Crandall WV, Zhang P, et al. Feasibility and Validity of the Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index in Routine Clinical Practice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015 ; 60(2): 200-204.

6. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12(4) : 439-447.

7. Sydora MJ, Sydora BC, Fedorak RN. Validation of a point-of-care) desk top device to quantitate fecal calprotectin and distinguish inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *J Crohns Colitis* 2012; 6(2): 207-214.

8. Atkinson M, Leonard MB, Herskovitz R, Baldassano RN, Denburg MR. Changes in Hecpudin and Hemoglobin After anti-TNF-alpha Therapy in Children and Adolescents with Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66(1): 90-94.

9. Uysal NŞ, Eroğlu H, Özcan Ç, Sahin D, Yucel A. Is the serum delta neutrophil index level different in gestational diabetic women? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020 ;33(19):3349-3354.

10. Macdonald S (Editor). *Gastroenterology*. In: Shaw V, Lawson M. *Clinical Paediatric Dietetics*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing 2007: p. 100-3.

11. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, Ferenci P, Penner E, Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(3):283-288.

12. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1): 1-19.

13. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136-160.

14. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(2):140-146.

15. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: A biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(7):572-575.

16. Vivas S, Ruiz de Morales JG, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009;15(38):4775-4780.

17. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza GR. Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and 'Club del Tenue' Working Groups on Coeliac Disease. *Gut* 1998; 42(3): 362-365.

18. Hammarstrom L (Editor). Genetic approach to common variable immunodeficiency and IgA deficiency. In: Ochs H, Smith CIE, Puck J. *Primary Immunodeficiency Diseases, A Molecular and Genetic Approach*. 1st ed, Oxford, Oxford University Press 1999: pp. 250-262.

19. Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? *Gastroenterology* 2005; 128(1): 52-56.

20. Doganci T, Bozkurt S. Celiac disease with various presentations. *Pediatr Int* 2004; 46(6):693-696.