

# Çölyak Hastası Çocuklarda Duodenal Histopatoloji ve Güçlü Pozitif Doku Transglutaminaz Antikorları Arasındaki İlişki

## Relationship Between Duodenal Histopathology and Strong Positive Tissue Transglutaminase Antibodies in Children with Celiac Disease

Güzide Doğan, Semin Ayhan\*, Bilge Yılmaz, Yeliz Çağan Appak, Pınar Erbay Dünder\*\*, Talat Ecemiş\*\*\*, Fatih Ünal\*\*\*\*, Erhun Kasırga

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

\*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

\*\*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

\*\*\*Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

\*\*\*\*Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Gastroenteroloji ve Beslenme Kliniği, Bursa, Türkiye



### Anahtar kelimeler

Çölyak hastalığı, doku transglutaminaz antikorları, duodenum, histopatoloji

### Keywords

Celiac disease, tissue transglutaminase antibody, duodenum, histopathology

Geliş Tarihi/Received : 25.06.2014

Kabul Tarihi/Accepted : 19.08.2015

DOI:10.4274/jcp.81994

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Fatih Ünal, Dörtçelik Çocuk Hastanesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Bursa, Türkiye

Tel.: +90 532 442 08 99

E-posta: drunalfa@yahoo.com.tr

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

### Öz

**Giriş:** Çölyak hastalığında (ÇH) güçlü pozitif doku transglutaminaz antikor (DTGA) düzeylerinin ( $\geq 100$  U/A) hemen daima villöz atrofiye işaret ettiği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı  $\geq 100$  U/A immüno globulin (Ig) A tipi DTGA düzeylerinin ÇH tanısındaki yeterliliğini ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** DTGA pozitifliği nedeniyle endoskopik duodenum biyopsisi yapılan 197 çocuk retrospektif olarak incelendi. IgA DTGA düzeylerinin pozitif değeri  $>18$  U/A idi. Bu eşik değerinin 5 kat veya daha üzerindeki artışlar ( $\geq 100$  U/A) güçlü pozitiflik olarak kabul edildi. ÇH tanısı ESPGHAN ölçütlerine göre konuldu. Modifiye Marsh evre  $\geq 2$  ÇH için anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Olguların 129'u (%65,5) kız, 68'i (%34,5) erkekti. Duodenum histopatolojisi; olguların 1'inde (%0,5) Marsh 0, 17'sinde (%8,6) Marsh 2, 41'inde (%20,8) Marsh 3a, 81'inde (%41,1) Marsh 3b ve 57'sinde (%28,9) Marsh 3c ile uyumluydu. Yüz doksan yedi olgunun 64'ünde (%32,5) DTGA  $\geq 100$  U/ml idi. Güçlü DTGA pozitifliği saptanan olguların duodenum histolojisi 63'ünde Marsh 3 (villöz atrofi) ve birinde (tip 1 diyabetli ve ÇH açısından asemptomatik) Marsh 0 (normal histoloji) ile uyumluydu. DTGA  $\geq 100$  U/A olmasının Marsh 3c'nin varlığı için duyarlılığı %85,96 (%95 CI: %74,2-%93,7). Özgüllüğü %89,29 (%95 CI: %82,9-%93,8), pozitif tahmin değeri %76,56 (%95 CI: %64,3-%86,2) ve negatif tahmin değeri %93,9 (%95 CI: %88,4-%97,3) idi.

**Sonuç:** Bu çalışma güçlü pozitif Ig A DTGA düzeylerinin ( $\geq 100$  U/A) neredeyse her zaman Marsh 3 duodenal histopatolojik değişikliklerle beraber olduğunu göstermiştir. Biyopsi yapılmadan ÇH tanısının konulması ÇH'ye eşlik eden bazı hastalıkların atlanmasına neden olabilir; fakat ileri tetkik edilmiş seçilmiş bazı olgularda çocuk gastroenteroloji uzmanları tarafından endoskopi yapılmadan da ÇH tanısı konulabilir.

### Abstract

**Introduction:** In celiac disease (CD) strong positive tissue transglutaminase antibody (TTGA) levels ( $\geq 100$  U/A) have been shown to almost always indicate villous atrophy. The aim of this study is to determine the sufficiency of  $\geq 100$  U/A Ig A type TTGA levels for diagnosis of CD.

**Materials and Methods:** Results from duodenum biopsy performed due to positive TTGA in 197 children were retrospectively examined. IgA TTGA levels had a positive value of  $>18$  U/A. Increases of 5 times or more than this threshold value ( $\geq 100$  U/A) are accepted as strong positivity. CD diagnosis was made according to ESPGHAN criteria. A modified Marsh stage  $\geq 2$  was accepted as significant for CD.

**Results:** Of the cases, 129 were female (65.5%) and 68 were male (34.5%). Duodenum histopathology was compatible with Marsh 0 for 1 case (0.5%), Marsh 2 for 17 cases (8.6%), Marsh 3a for 41 (20.8%), Marsh 3b for 81 (41.4%) and Marsh 3c for 57 (28.9%). The TTGA levels of 64 of the 197 cases (32.5%) were  $\geq 100$  U/A. In cases with strong positivity for TTGA the duodenum histology was compatible with Marsh 3 (villous atrophy) for 63 and Marsh 0 (normal histology) for 1 case (type 1 diabetic and asymptomatic for CD). For Marsh 3c TTGA levels  $\geq 100$  U/A had a sensitivity of 85.96% (95% CI: 74.2-93.7%), specificity of 89.29% (95% CI: 82.9-93.8%), positive predictive value of 76.56% (95% CI: 64.3-86.2%) and negative predictive value of 93.9% (95% CI: 88.4-97.3%).

**Conclusions:** This study showed that positive IgA TTGA levels ( $\geq 100$  U/A) were almost always accompanied by Marsh 3 duodenal histopathological changes. Diagnosis of CD without biopsy may miss certain accompanying diseases, however in some cases with advanced examinations CD may be diagnosed by pediatric gastroenterology specialists without endoscopy.

## Giriş

Çölyak hastalığı (ÇH) buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten proteinine karşı duyarlı olan kişilerde ince barsak mukozasında intraepitelial lenfosit artışı, villöz atrofi ve kript hiperplazisi ile karakterize olan otoimmün bir hastalıktır (1,2). Hastaların çoğunda doku transglutaminaz (DTGA) ve endomisyum antikorları pozitifdir (1,3). ÇH tanısında altın standart ince barsak biyopsisidir. Serolojik incelemelerin tanıda önemli bir yeri vardır. İmmünooglobulin (Ig) A tipi DTGA, ÇH tanısında ileri derecede duyarlı ve özgül bir belirteçtir (2,4). Literatürde güçlü pozitif DTGA düzeylerinin ( $\geq 100$  U/A) hemen daima villöz atrofiye işaret ettiği gösterilmiştir (2).

Bu çalışmanın amacı  $\geq 100$  U/A Ig A tipi DTGA düzeylerinin ÇH tanısında yeterli olup olmadığını ortaya koymaktır.

## Gereç ve Yöntem

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı ve Bursa Dörtçelik Çocuk Hastanesi Çocuk Hastalıkları Gastroenteroloji ve Beslenme Kliniği, DTGA pozitifliği nedeniyle endoskopik duodenum biyopsisi yapılan 197 çocuk retrospektif olarak incelenmiştir. Serum IgA eksikliği olan veya dış merkezde çölyak antikor titrelerinde pozitiflik olması sebebiyle, glutensiz diyet başlandıktan sonra tarafımıza başvuran hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Serum IgA DTGA düzeyleri ticari bir ELISA kiti (Diesse Diagnostics, Siena, Italy) kullanılarak ölçülmüş, referans aralıkları;  $<12$  U/A negatif, 12-18 U/A kuşkulu pozitif ve  $>18$  U/A pozitif

olarak kabul edilmiş, bu eşik değerinin 5 kat veya daha üzerindeki artışlar ( $\geq 100$  U/A) güçlü pozitiflik olarak kabul edilmiştir. Örnekler forseps biyopsi ile üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisi sırasında bulbustan (en az 1 biyopsi) ve distal duodenumdan (en az 4 adet) alınmıştır. Hemotoksilen eosin ile boyanmış ve uzman patoloğlar tarafından incelenmiştir. Biyopsi örnekleri modifiye Marsh evrelemesine göre 0 normal; 1 intraepitelyal lenfosit artışı; 2 intraepitelyal lenfosit artışı ve kript hiperplazisi; 3a parsiyel villöz atrofi; 3b subtotal villöz atrofi; 3c total villöz atrofi olarak kabul edilmiştir. ÇH tanısı Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ölçütlerine göre konulmuştur (5). Modifiye Marsh evre  $\geq 2$  ÇH için anlamlı kabul edilmiştir.

Veri analizleri SPSS 15.0 (Chicago, IL) istatistik programında; ki kare testi, Spearman korelasyon testi, ve receiver operating curve (ROC) analizi uygulanarak yapılmıştır.

## Bulgular

Olguların 129'u (%65,5) kız, 68'i (%34,5) erkekti. Yaşları 1-18 yıl (ortalama  $\pm$  standart sapma,  $9,12 \pm 5$  yıl) arasında değişiyordu. Duodenum histopatolojisi; olguların 1'inde (%0,5) Marsh 0, 17'sinde (%8,6) Marsh 2, 41'inde (%20,8) Marsh 3a, 81'inde (%41,1) Marsh 3b ve 57'sinde (%28,9) Marsh 3c ile uyumluydu (Tablo 1). Yüz doksan yedi olgunun 64'ünde (%32,5) DTGA  $\geq 100$  U/A idi. Güçlü DTGA pozitifliği saptanan olguların duodenum histolojisi 63'ünde Marsh 3 (villöz atrofi) ve 1'inde (tip 1 diyabetli ve ÇH açısından asemptomatik) Marsh 0 (normal histoloji) ile uyumluydu. Hastaların Marsh evrelemesine göre

demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, semptom ve bulguları Tablo 2’de verilmiştir. Karın şişliği ( $p=0,028$ ), ishal ( $p=0,021$ ), karın ağrısı ( $p=0,007$ ) ve kusma ( $p=0,048$ ), Marsh 3 lezyonu olan olgularda diğerlerine göre anlamlı şekilde daha fazlaydı (Tablo 3). DTGA  $\geq 100$  U/A olmasının Marsh 3c’nin varlığı için duyarlılığı %85,96 (%95 CI: %74,2-%93,7). Özgüllüğü %89,29 (%95 CI: %82,9-%93,8), pozitif tahmin değeri %76,56 (%95 CI: %64,3-%86,2) ve negatif tahmin değeri %93,9 (%95 CI: %88,4-%97,3) idi (Tablo 4). Şekil 1’de DTGA düzeyi pozitifliği  $\geq 100$

U/A olarak seçildiğinde Marsh 3c eğrisi altında kalan maksimum alan verilmiştir. Marsh 2, Marsh 3a ve 3b için yapılan ROC eğrileri tanı koyma performansı açısından başarılı bulunmamıştır. Marsh 3c ile güçlü pozitif TTGA arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif yönde, güçlü ve istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç bulunmuştur ( $r=0,729$ ;  $p=0,000$ ). TTGA ile Marsh 3b, 3a ve Marsh 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı olmakla beraber, zayıf ve negatif yönde bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla,  $r=-0,359$ ,  $p=0,000$ ;  $r=-0,249$ ,  $p=0,000$ ;  $r=-0,213$ ,  $p=0,003$ ).

Tablo 1. Yüz doksan yedi hastanın histopatolojik değerlendirilmesi

| Histoloji | Hasta Sayısı (%) |
|-----------|------------------|
| Marsh 0   | 1 (0,5)*         |
| Marsh 2   | 17 (8,6)         |
| Marsh 3   | 179 (90,9)       |
| Marsh 3a  | 41 (20,8)        |
| Marsh 3b  | 81 (41,1)        |
| Marsh 3c  | 57 (28,9)        |

\*Tip 1 diyabetes mellitus ve Çölyak hastalığı açısından asemptomatik bir erkek çocukta duodenum biyopsisi Marsh 0 (normal histoloji) olarak saptandı

## Tartışma

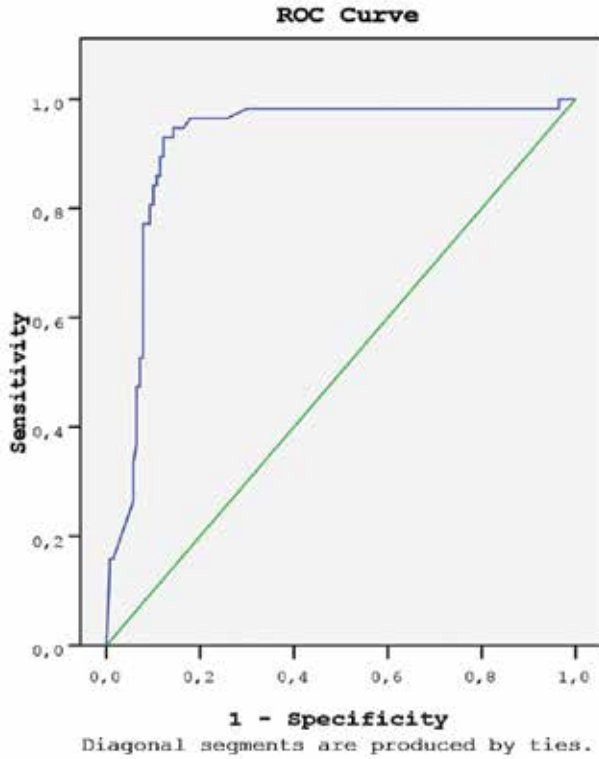
ÇH tanısında histolojik incelemede saptanan mukozal hasar ve atrofiyle karakterize olan ince barsak değişiklikleri esastır (1). Histopatolojik inceleme için duodenumdan en az dört adet endoskopik biyopsi örneği alınır (6,7). Yakın zamana kadar kullanılan ÇH tanı kılavuzları serolojik tarama testlerinin pozitiflik titresi ne olursa olsun tüm hastalara biyopsi ve histopatolojik doğrulama yapmayı önermekteydi. Diğer taraftan duodenum biyopsisi invaziv bir incelemedir ve bazı hastaların özofagogastroduodenoskopi için pediatrik

Tablo 2. Hastaların Marsh evrelemesine göre demografik verileri, eşlik eden hastalıkları, semptom ve bulguları

|                               | Marsh 2        | Marsh 3a      | Marsh 3b      | Marsh 3c      |
|-------------------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| Sayı                          | 17             | 41            | 81            | 57            |
| Kız/Erkek                     | 13/4           | 25/16         | 52/29         | 39/18         |
| Yaş (yıl) (ortalama $\pm$ SS) | 12,2 $\pm$ 5,4 | 8,0 $\pm$ 4,4 | 9,1 $\pm$ 5,0 | 8,7 $\pm$ 5,0 |
| Ailede ÇH öyküsü              | 2 (%11,8)      | 5 (%12,2)     | 6 (%7,4)      | 1 (%1,8)      |
| Tip 1 diyabet                 | 0              | 0             | 2 (%2,5)      | 4 (%7,0)      |
| İshal                         | 6 (%35,3)      | 26 (%63,4)    | 49 (%60,5)    | 33 (%57,9)    |
| Kusma                         | 3 (%17,6)      | 16 (%39)      | 42 (%51,9)    | 26 (%45,6)    |
| Karın ağrısı                  | 6 (%35,3)      | 28 (%68,3)    | 58 (%71,6)    | 39 (%68,4)    |
| Kabızlık                      | 1 (%5,9)       | 5 (%12,2)     | 9 (%11,1)     | 10 (%17,5)    |
| Distansiyon                   | 6 (%35,3)      | 24 (%58,5)    | 50 (%61,7)    | 32 (%56,1)    |
| Ödem                          | 1 (%5,9)       | 2 (%4,9)      | 2 (%2,5)      | 3 (%5,3)      |
| Aftöz ülserler                | 1 (%5,9)       | 3 (%7,3)      | 6 (%7,4)      | 3 (%5,3)      |
| Rikets                        | 0              | 4/26 (%15,4)  | 5/55 (%9,1)   | 0             |
| Osteoporoz                    | 1/3 (%33,3)    | 7/17 (%41,2)  | 18/41 (%43,9) | 11/31 (%35,5) |
| Pubertede gecikme             | 2/14 (%14,3)   | 1/41 (%2,5)   | 9/81 (%11,3)  | 4/57 (%7)     |
| Boy kısalığı                  | 2 (%11,8)      | 4 (%9,8)      | 20 (%24,7)    | 16 (%28,1)    |
| Demir eksikliği anemisi       | 5 (%29,4)      | 21 (%51,2)    | 41 (%50,6)    | 27 (%47,4)    |
| Trombositoz                   | 2 (%11,8)      | 6 (%14,6)     | 18 (%22,2)    | 9 (%15,8)     |

SS: Standart sapma, ÇH: Çölyak hastalığı

gastroenteroloji uzmanına ulaşımında sorunlar olabilir. Ayrıca biyopsi örneğinin hazırlanması ile ilgili hatalar veya yetersiz biyopsi örnekleri nedeniyle ÇH tanısının konulmasında bazı sorunlar ortaya çıkabilir



**Şekil 1.** ROC eğrisi yöntemiyle DTGA testinin performansının değerlendirilmesi (eğri altında kalan alan değeri 0,915; p=0,000) ROC: Receiver operating curve (alıcı işletim eğrisi), DTGA: Doku transglutaminaz

Tablo 3. Marsh 3 lezyonuna göre anlamlı bulunan semptom ve bulgular

|               | Marsh 3 sayı (%) | Marsh 2 sayı (%) | p*    |
|---------------|------------------|------------------|-------|
| Karın şişliği |                  |                  |       |
| Var           | 106 (94,6)       | 6 (5,4)          | 0,028 |
| Yok           | 63 (85,1)        | 11 (14,9)        |       |
| Karın ağrısı  |                  |                  |       |
| Var           | 125 (94,7)       | 7 (5,3)          | 0,007 |
| Yok           | 44 (81,5)        | 10 (18,5)        |       |
| İshal         |                  |                  |       |
| Var           | 108 (94,7)       | 6 (5,3)          | 0,021 |
| Yok           | 61 (84,7)        | 11 (15,3)        |       |
| Kusma         |                  |                  |       |
| Var           | 84 (96,6)        | 3 (8,4)          | 0,048 |
| Yok           | 82 (86,3)        | 13 (13,7)        |       |

\*Ki kare testi

(8-10). Bazen Marsh değişikliklerinin ortaya çıkması yıllar alabilir ve bu değişiklikler yama tarzında olabilir (10,11). Yama tarzındaki değişiklikler veya yetersiz biyopsi örnekleri biyopsinin güvenilirliğini azaltabileceğinden, optimize edilmiş özgüllükteki bir serolojik eşik değeri ÇH tanısına büyük oranda yardımcı olabilir. Semptomları ÇH'yi düşündüren çocuk ve ergenlerde, 10 kat ve üzerinde DTGA pozitifliğinin villöz atrofiye işaret ettiğini destekleyen çalışmalar literatürde vardır. Bu nedenle serolojik ölçümler hem hastalığın tanısında hem de biyopsi kararı verilirken önemlidir (12-14).

Pek çok çalışmada mukozal hasar ve antikor seviyeleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (15-18). Ciddi intestinal hasarla yüksek DTGA seviyeleri arasında bağlantı olduğu bildirilmiştir (16). Hansson ve ark. (17) ÇH tanılı 57 çocukta yaptığı çalışmada, Tursi ve ark. (18) erişkinlerde yaptıkları çalışmada DTGA düzeyleri ile mukozal hasar arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Scoglio ve ark. (19) yüksek DTGA ve endomisyum antikorları (EMA) düzeyleri ile kliniği uyumlu hastalarda biyopsi yapılmadan ÇH tanısı konulabileceğini ileri sürmüşlerdir. Diamanti ve ark. (20) DTGA'nın eşik değerinin beş kat üstünde olmasının mukozal atrofiyle uyumlu olduğunu göstermişlerdir (20).

Duodenal biyopsi örneklerinde Marsh evre 2, 3a ve 3b değişiklikler saptanması ÇH tanısında önemli olmasına karşın çalışmamızda güçlü pozitif DTGA düzeylerinin yalnızca total villöz atrofiye işaret eden Marsh evre 3c için anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu sonuç ÇH tanısında biyopsinin çok önemli olduğunu göstermektedir.

Donaldson ve ark. (21) 117 hastayı retrospektif olarak inceledikleri çalışmalarında DTGA >100 U/A olan hastaların Marsh 3a ve üstündeki lezyonlarla

Tablo 4. IgA DTGA ≥100 U/A pozitif olarak kabul edildiğinde Marsh evre 2, 3a, 3b ve 3c için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri

|                       | Marsh 2 | Marsh 3a | Marsh 3b | Marsh 3c |
|-----------------------|---------|----------|----------|----------|
| Duyarlılık            | 0       | 9,75     | 12,34    | 85,96    |
| Özgüllük              | 64,44   | 61,53    | 53,40    | 89,29    |
| Pozitif tahmin değeri | 0       | 6,25     | 15,62    | 76,56    |
| Negatif tahmin değeri | 87,20   | 72,18    | 46,61    | 93,98    |

IgA: İmmüoglobulin A tip, DTGA: Doku transglutaminaz

uyumlu olduğunu, DTGA özgüllüğünün %98'den büyük olduğunu göstermişlerdir. Mubarak ve ark. (22) DTGA düzeyi >100 U/A olan hastalarda biyopsi yapılmasının gerekli olmadığını savunmuşlardır. Bir başka çalışmada da DTGA düzeyleri >100 U/A olan 49 hastadan 48'inde Marsh 2 ve üstünde lezyonlar olduğu bulunmuştur (23). Alessio ve ark. (24) ÇH için risk faktörü ve destekleyici semptomları olan hastalarda DTGA düzeyi eşik değerin 20 kat üstündeyse %99,8 oranla lezyonların Marsh 3a, Marsh 3b ya da Marsh 3c'den biri ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir.

ESPGHAN, 2012 yılında yayınladığı kılavuzunda ÇH'yi destekleyen semptomu olan ve DTGA düzeyi eşik değerin 10 kat ve üstünde olan hastalarda EMA ve insan lökosit antijeni (İLA) (HLADQ 2 ve DQ 8) pozitif ise endoskopik biyopsi alınmadan ÇH tanısı konulup glutensiz diyet başlanabileceğini belirtmiştir (5). Yine de ÇH'yi değerlendirmede duodenum biyopsisini atlamayı öneren algoritmalara kuşku ile bakılmaktadır. Eozinofilik özofajit ve ÇH birlikteliği 2007 yılından itibaren literatürde bildirilmiştir (25). Bu yüzden tek başına serolojik kanıtların kullanılması, eozinofilik özofajit gibi ilave hastalıkların gözden kaçmasına neden olabilir. Karaciğer hastalıkları, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı gibi bazı durumlarda da yalancı DTGA yüksekliği görülebilir (26-28). Yanlış tanı nedeniyle hastalara gereksiz yere verilecek glutensiz diyet önemli bir morbidite nedeni olarak sıkıntı yaratacaktır (29,30). Ayrıca pek çok merkezde hala İLA doku tipleri çalışılmamaktadır. Doku tiplemesinin bakılmadığı merkezlerde ESPGHAN özofagogastroduodenoskopi ve biyopsi yapılmasını önermektedir (5). Bu çalışmada kullanılan ELISA kiti için >18 U/A pozitiflik eşik değeridir. Bu eşik değerinin 5 kat veya daha üzerindeki artışlar ( $\geq 100$  U/A) güçlü pozitiflik olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızda tip 1 diyabetli bir hasta dışında güçlü DTGA pozitifliği olan hastaların tümünde Marsh 3 tipi lezyon tespit edilmiştir. Buna göre güçlü pozitif DTGA düzeyleri semptomatik ve/veya ÇH riski taşıyan çocuklarda tanının konulmasında, ek serolojik tetkiklerle birlikte çoğu zaman yeterli olabilir. Ancak ÇH tanısının üst GİS endoskopisi yapılmadan ve biyopsi alınmadan konulması ÇH'ye eşlik eden bazı hastalıkların atlanmasına da neden olabilir. Ayrıca bazı hastalıklarda da ÇH histolojisi bulunmadan DTGA pozitifliği görülebileceği ve bu

hastalara hatalı olarak ÇH tanısı konularak, gereksiz şekilde glutensiz diyet tedavisinin başlanabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak semptomatik çocuklarda güçlü pozitif doku DTGA düzeylerinin ÇH tanısının konulmasında yeterli olabileceği düşünülmüştür.

### **Etik**

*Etik Kurul Onayı: Çalışma yapılmadan önce etik kurul onayı alınmıştır, Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarımızdan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.*

*Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.*

### **Yazarlık Katkıları**

*Cerrahi ve Medikal Uygulama: Güzide Doğan, Fatih Ünal, Erhun Kasırga, Konsept: Semin Ayhan, Dizayn: Bilge Yılmaz, Yeliz Çağan Appak, Veri Toplama veya İşleme: Talat Ecemiş, Analiz veya Yorumlama: Pınar Erbay Dünder, Literatür Arama: Fatih Ünal, Güzide Doğan, Yazan: Fatih Ünal.*

*Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.*

*Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.*

### **Kaynaklar**

1. Green PH, Jabri B. Celiac disease. Annu Rev Med 2006;57:207-21.
2. Alaedini A, Green PH. Narrative review: Celiac disease: Understanding a complex autoimmune disorder. Ann Intern Med 2005;142:289-98.
3. 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. J Postgrad Med 2003;49:21-4.
4. Güleç SG, Urgancı N, Gül F, Emecen M, Erdem E. Çocuklarda çölyak hastalığının tanı ve takibinde doku transglutaminaz-IgA antikorunun yeri. Ş.E.E.A.H Tıp Bülteni 2011;45:119-23.
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:136-60.
6. Weir DC, Glickman JN, Roiff T, Valim C, Leichtner AM. Variability of histopathological changes in childhood celiac disease. Am J Gastroenterol 2010;105:207-12.
7. Perera DR, Weinstein WM, Rubin CE. Symposium on pathology of the gastrointestinal tract-Part II. Small intestinal biopsy. Hum Pathol 1975;6:157-217.

8. Rubin CE, Brandborg LL, Phelps PC, Taylor HC Jr. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology* 1960;38:28-49.
9. Shidrawi RG, Przemioslo R, Davies DR, Tighe MR, Ciclitira PJ. Pitfalls in diagnosing coeliac disease. *J Clin Pathol* 1994;47:693-4.
10. Bonamico M, Mariani P, Thanasi E, Ferri M, Nenna R, Tiberti C, et al. Patchy villous atrophy of the duodenum in childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:204-7.
11. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, Villanacci V. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:177-85.
12. 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. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:256-60.
13. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1-19.
14. 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. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1507-10.
15. Hoffenberg EJ, Bao F, Eisenbarth GS, Uhlhorn C, Haas JE, Sokol RJ, et al. Transglutaminase antibodies in children with a genetic risk for celiac disease. *J Pediatr* 2000;137:356-60.
16. Fabiani E, Catassi C; International Working Group on the serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of coeliac disease. Results of an international multi-centre study. International Working Group on Eu-tTG. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:659-65.
17. Hansson T, Dahlbohm I, Rogberg S, Dannaeus A, Hopfl P, Gut H, et al. Recombinant human tissue transglutaminase for diagnosis and follow up of childhood celiac disease. *Pediatr Res* 2002;51:700-5.
18. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM. Prevalence of antitissue antitransglutaminase antibodies in different degrees of intestinal damage in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:219-21.
19. Scoglio R, Di Pasquale G, Pagano G, Lucanto MC, Magazzù G, Sferlazzas C. Is intestinal biopsy always needed for diagnosis of celiac disease? *Am J Gastroenterol* 2004;98:1325-31.
20. 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;118:1696-700.
21. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:567-73.
22. 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 J Gastroenterol* 2012;18:4399-403.
23. 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;115:1341-6.
24. 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:44-9.
25. Pellicano R, De Angelis C, Ribaldone DG, Fagoonee S, Astegiano M. 2013 update on celiac, disease and eosinophilic esophagitis. *Nutrients* 2013;5:3329-36.
26. Bizzaro N, Villalta D, Tonutti E, Doria A, Tampona M, Bassetti D, et al. IgA and IgG tissue transglutaminase antibody prevalence and clinical significance in connective tissue disease, inflammatory bowel disease, and primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2003;48:2360-5.
27. Clemente MG, Musu MP, Frau F, Lucia C, De Virgiliis S. Antitissue transglutaminase antibodies outside celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:31-4.
28. Di Tola M, Sabbatella L, Anania MC, Viscido A, Caprilli R, Pica R, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in inflammatory bowel disease: New evidence. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1092-7.
29. Carroccio A, Di Prima L, Falci C, Le Moli C, Soresi M, Montalto G, et al. Predictive value of serological tests in the diagnosis of celiac disease. *Ann Ital Med Intern* 2002;17:102-7.
30. Rashid M. Diagnosing celiac disease with a positive serological test and without an intestinal biopsy. *Pediatrics* 2005;116:1054-5.