

Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2018 Yılları Arasında Tanı Alan Erişkin Çölyak Hastalarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Adult Celiac Patients Diagnosed in Erzincan Mengücek Gazi Training
and Research Hospital Between 2010 and 2018

Mahir Tayfur

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Erzincan, Türkiye

Yazışma Adresi / Correspondence:

Mahir Tayfur

Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Başbağlar Mh., Hacı Ali Akın Cd. No:32, 24100, Erzincan, Türkiye

T: +90 505 210 40 75 E-mail: : drmahirtayfur@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 16.10.2019 Kabul Tarihi / Accepted : 24.01.2020

Orcid :

Mahir Tayfur <https://orcid.org/0000-0001-7137-5465>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2020, 10(1):37-43) Doi: Doi: 10.31832/smj.634047

Öz

Amaç	Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2018 yılları arasında tanı alan 18 yaş üstü erişkin Çölyak hastalarını değerlendirmek.
Gereç ve Yöntemler	Klinik endikasyon sebebiyle hastanede duodenum biyopsisi yapılan 652 hastadan Çölyak hastalığı bulguları izlenen ve hastaneden Çölyak hastalığı raporu alan 54 erişkin hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Patoloji laboratuvarımızın arşivinde bulunan doku gömülü parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler Hematoksilin-Eozin boyası ile boyanarak patoloji preparatları hazırlandı ve Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflaması kullanılarak değerlendirildi.
Bulgular	Çalışmamızda 54 hastanın 36'sı (%66,66) kadın, 18'i (%33,33) erkekti. Yaş aralığı 18-65 idi. Bu aralık kadınlarda 18-59, erkeklerde 18-65 idi. Yaş ortalaması 39,48 olup kadınlarda 36,80, erkeklerde 44,83 idi. Hastaların 2'sinde (%3,70) evre 1, 5'inde (%9,25) evre 2, 9'unda (%16,66) evre 3a, 34'ünde (%62,90) evre 3b ve 4'ünde (%7,40) evre 3c izlendi. Hastalarda evre 4 izlenmedi.
Sonuç	Çölyak hastalığının erken teşhisinin ve uygun tedavisinin hayat kalitesini artıracığından dolayı, özellikle sebebi belirlenemeyen malabsorbsiyon bulguları gibi gastrointestinal sistem ve ağrı başta olmak üzere gastrointestinal sistem dışı şikayetleri olan hastalarda bu şikayetlerin arkasında Çölyak hastalığının bulunabileceğinin göz ardı edilmemesi gerekir.
Anahtar Kelimeler	Çölyak Hastalığı; Gluten Enteropati; Duodenum

Abstract

Objective	The aim of this study was to evaluate adult Celiac patients diagnosed in Erzincan Mengücek Gazi Training and Research Hospital between 2010-2018.
Materials and Methods	Fifty-four adult patients who had Celiac disease findings from 652 patients who underwent duodenal biopsy in the hospital for clinical indication and who received a Celiac disease report from the hospital were included in the study retrospectively. 4 micron thick sections were taken from tissue embedded paraffin blocks in the archives of our pathology laboratory. These sections were stained with Hematoxylin-Eosin stain and pathology preparations were prepared and evaluated using Modified Marsh-Oberhuber classification.
Results	In this study, 36 (66.66%) of the 54 patients were female and 18 (33.33%) were male. The age range was 18-65 years. This range was 18-59 in women and 18-65 in men. The mean age was 39.48 and it was 36.80 in women and 44.83 in men. Type 1 was observed in 2 patients (3.70%), type 2 was observed in 5 patients (9.25%), type 3a was observed in 9 patients (16.66%), type 3b was observed in 34 patients (62.90%), and type 3c was observed in 4 patients (7.40%). Type 4 was not observed in the patients.
Conclusion	Because of early diagnosis and appropriate treatment of Celiac disease will improve quality of life, it should not be ignored that Celiac disease may be present behind these complaints, especially in patients with gastrointestinal complaints such as malabsorption symptoms and non-gastrointestinal complaints such as pain of unknown cause.
Keywords	Celiac Disease; Gluten Enteropathy; Duodenum

Giriş

Çölyak hastalığı (gluten duyarlı enteropati, çölyak sprue), gluten adlı proteine karşı, genetik hassasiyeti olan kişilerin ince bağırsak mukozasında görülen otoimmün bir bozukluktur. Bu kişilerde ömür boyu süren ve kronikleşen inflamatuvar bir hasar meydana gelir. Gluten özellikle arpa, buğday, çavdar, yulaf gibi tahıllarda bulunurken mısır, pirinç, soya, bezelye gibi besin maddelerinde bulunmaz. Gluten otoimmün reaksiyon sonucu yıllar içerisinde ince bağırsakta villus atrofisine sebebiyet verir. Bunun sonucunda mukozada emilim yüzeyi zamanla azalır. Vücuda alınan besinler atrofik villuslar tarafından yeterince emilemez ve beslenme bozukluğu görülür.¹⁻⁴ Duodenumda normalde, mukozada villus/kript oranı 3-5/1 dir. Çölyak hastalığında bu oran, hastalığın evresi ilerledikçe, gelişen villus atrofisine bağlı olarak belirgin derecede azalır.⁵ Ayrıca evre ilerledikçe özellikle primer olarak barsakta yerleşimli non-Hodgkin lenfoma gibi malignitelerin görülmesi artış göstermektedir.⁶ Çölyak hastalığı genellikle diyare, yağlı dışkı, kilo kaybı, şişkinlik, karın ağrısı gibi gastrointestinal sistem belirtileri ile ortaya çıkar.^{2,7} Gastrointestinal sistem dışı belirtiler de görülür. Bunların arasında karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik, demir eksikliği anemisi, kemik hastalıkları, otoimmün tiriodit, dermatitis herpetiformis gibi cilt hastalıkları, nörolojik bozukluklar vb. bulunur.²

Çölyak hastalığı insanların cinsiyetine, yaşına, genetik özelliklerine, yaşadıkları bölgeye ve çevre faktörlerine bağlı olduğundan hastalığın sıklığında toplumlara ve bölgelere göre değişiklikler görülür.^{8,9} Kadın erkek oranı 2,80:1'dir.¹⁰ 20-25 yaş grubu için kadın erkek oranı 5,60: 1'dir. Bu oran, hayat boyu 35-40 yaşları için 2,53: 1 ve 85-90 bantları için 1.25: 1 olarak düşmektedir. Kadınlarda en fazla sayıda teşhis 35-45 yaş arasında konulur.¹¹

Çölyak hastalığında prevalans dünya genelinde % 0,50-1 olup son zamanlarda artış göstermektedir.^{2,9,12} Batı toplumlarındaki prevalansı 0,40-1,30 arasında olup Türkiye'deki prevalansı ise %1,30 olarak bulunmuştur.^{13,14} Preva-

lans, akrabalarda daha yüksek olarak görülmekte olup kız kardeşlerde %17,60, erkek kardeşlerde %10,80 ve ebeveynlerde % 3,40 daha fazla görülmektedir.¹²

Çölyak hastalığı olan birçok kişide klinik belirti görülme-yebilir. Çölyak hastalığında klinik kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Belirtilerin atipik olmasından dolayı genelde Çölyak hastalığı akla getirilmez ve öncelikle diğer hastalıklar düşünülür. Bu da gereksiz araştırmaya, yanlış teşhise, uygun olmayan ve gereksiz tedavilere sebep olur. Çölyak hastalığında belirtilerin başlamasından teşhis anına kadar geçen süre ortalaması 2,5 yıl olarak bulunmuştur.^{2,3}

Diyette gluten mevcut olmadığı sürece Çölyak hastalığı ortaya çıkmaz. Çölyak hastalığı özellikle Avusturalya, Yeni Zelanda ve Ortadoğu gibi fazla tahıl tüketilen bölgelerde sık görülürken, Uzakdoğu gibi tahıl tüketiminin neredeyse olmadığı bölgelerde görülmediği varsayılır.¹⁵ Çölyak hastalığının buralarda görülmemesinin sebebi bu bölgelerde tahıl tüketiminin olmaması olup Çölyak hastalığına yatkın olan kişiler tahıl ürünlerinin kullanıldığı bölgelere gittiklerinde Çölyak hastalığı şikayetleri görülmeye başlar. Amerika Birleşik Devletlerinde ise ilginç olarak beyaz halkın fazlalığına rağmen göreceli olarak çok daha az olarak görülür.¹⁶

Çölyak hastalığı genellikle Çölyak spesifik antikorların serolojik testi ile tespit edilir. Doku transglutaminaz IgA ve antiendomisyum IgA testleri yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir.^{2,17,18} Kalıcı pozitif seroloji genellikle devam eden bağırsak hasarını ve glutene maruz kalmayı gösterir. Serolojik testler teşhisten 6 ve 12 ay sonra yapılmalıdır.¹⁹ Kesin teşhis ise duodenum mukozasından yapılan biyopsi ile konur.²

Çölyak hastalığı, esas olarak DQ2 ve DQ8 sınıflarından HLA-II antijenlerini kodlayan genlerle yakından ilişkilidir. Genel popülasyonun yaklaşık %40'ı HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 markerlerine sahip olmasına rağmen, Çölyak hastalarında bu oran %90-95'lerdedir.^{20,21}

Glutenin diyetten çıkarılması tedavi sürecindeki en önemli basamağı oluşturur. Buğday, arpa, çavdar ve yulaf yerine mısır, pirinç, karabuğday ile beslenme sağlanır. Hastaların düzgün şekilde eğitimi, psikolojik destek verilmesi ve diyetle uyum sağlamalarının düzenli takibi gereklidir. Gluten içermeyen diyet uygulanmasıyla atrofiye uğramış ince bağırsak mukozası tekrar normal şekline döner ve normal fonksiyonunu geri kazanır.^{2,22} Histolojik remisyon genellikle çocuklarda komplettir, ancak erişkinlerde iyileşme daha yavaş ve sıklıkla inkomplettir.²³

Çölyak hastalığında farklı histopatolojik sınıflamalar kullanılır. Bunlar Marsh (1992), Modifiye Marsh-Oberhuber (1999), Corazza-Villanacci (2005), Ensari (2012), Taavela (2013) sınıflamalarıdır.²⁴⁻²⁸ Son zamanlarda Marsh ve ark. yıllar içerisinde kendi sınıflamalarının daha anlaşılır hale gelmesi için güncelleme çalışmalarını devam ettirmektedirler.²⁹

Bu çalışma, Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01/01/2010-31/12/2018 tarihleri arasında erişkin Çölyak hastalarını değerlendirip histopatolojik sınıflamasını ortaya koymak amacıyla yapılmış olup bu alanda yapılacak çalışmalara da katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntemler

Yapılacak çalışma için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığının 26/03/2019 tarih ve 01 sayılı oturumunda 01/16 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. 2010-2018 yılları arasında Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve klinik endikasyon sebebiyle duodenum biyopsisi yapılan 652 hastanın duodenum biyopsileri incelendi. Çölyak spesifik antikorları yüksek olan, duodenum biyopsileri sonucu Çölyak hastalığı bulguları izlenen ve hastaneden Çölyak hastalığı raporu alan 54 erişkin hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Patoloji laboratuvarımızın arşivinde bulunan doku gömülü

parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Bu kesitler Hematoksilen-Eozin boyası ile boyanarak patoloji preparatları hazırlandı ve Olympus Cx41 ışık mikroskobu ile incelendi. Duodenuma ait biyopsi örnekleri, Çölyak hastalığında farklı sınıflamalar kullanılmakla birlikte, özellikle 3. evrede histopatolojik olarak daha ayrıntılı incelemeye imkan verdiği için Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflaması kullanılarak değerlendirildi.²⁵

Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre Evre 0: İntraepitelyal lenfosit (İEL) artışı, <30/100 Epitelyal hücre (EH); Evre 1: >30/100 EH İEL, normal villus ve kriptler; Evre 2: >30/100 EH İEL, kript hiperplazisi, normal villuslar; Evre 3a: >30/100 EH İEL, villuslarda hafif düzleşme, kript hiperplazisi; Evre 3b: >30/100 EH İEL, villuslarda orta düzeyde düzleşme, kript hiperplazisi; Evre 3c: >30/100 EH İEL, total villus düzleşmesi, kript hiperplazisi; Evre 4: Hipoplazi'yi içerir. İntraepitelyal lenfosit sayısında artış için kriter duodenum için 30, jejunum için 40 olarak uygulanır.^{3,25}

Tüm bağımsız ve sonuç değişkenleri için tanımlayıcı özet istatistikler elde edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olan p değerinin 0,05'den küçük olduğu kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS istatistik yazılımı (Windows için IBM SPSS Statistic, Sürüm 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

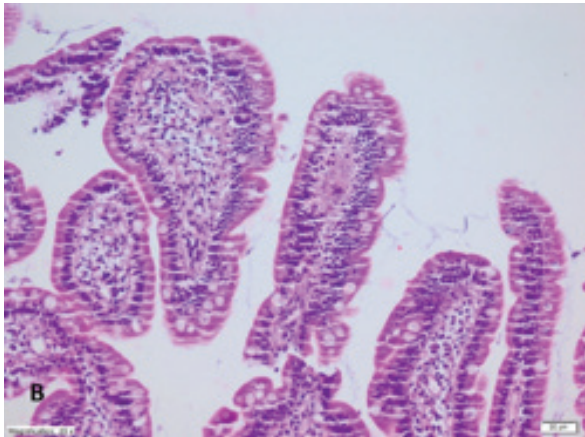
Bulgular

Çalışmamızda 54 hastanın 36'sı (%66,66) kadın, 18'i (%33,33) erkekti. Yaş aralığı 18-65 idi. Bu aralık kadınlar da 18-59, erkeklerde 18-65 idi. Yaş ortalaması 39,48 olup kadınlarda 36,80, erkeklerde 44,83 idi. Çölyak hastalığı incelemesinde, hastaların duodenumundan alınan doku örnekleri, sağlıklı bir kişinin duodenum mukozasındaki villuslar ve kriptler ile kıyaslanarak değerlendirildi. (Şekil 1A). Bu çalışmada, hastaların 2'sinde (%3,70) evre 1 (Şekil 1B), 5'inde (%9,25) evre 2 (Şekil 2A), 9'unda (%16,66) evre 3a (Şekil 2B), 34'ünde (%62,90) evre 3b (Şekil 3A), 4'ünde (%7,40) evre 3c (Şekil 3B) izlendi. Hastalarda evre

4 izlenmedi.



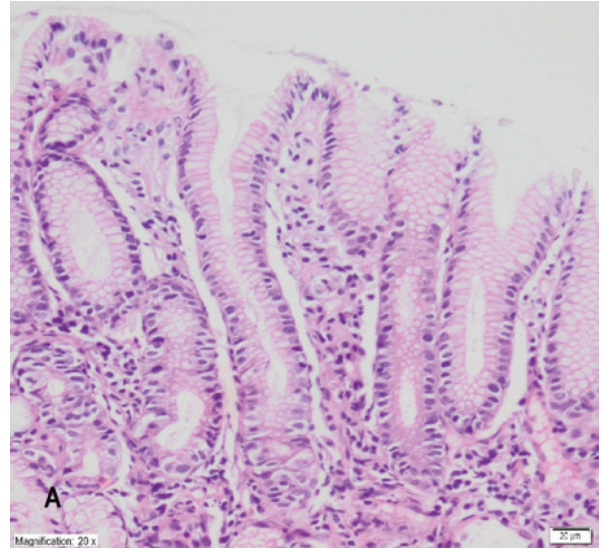
Şekil1A. ModifiyeMarsh-Oberhuber sınıflaması Evre 0. Sağlıklı bir kişinin duodenum mukozasında izlenen normal yapıdaki villus ve kriptler. İntraepitelyal lenfosit sayısı (İEL) $30 > /100$.



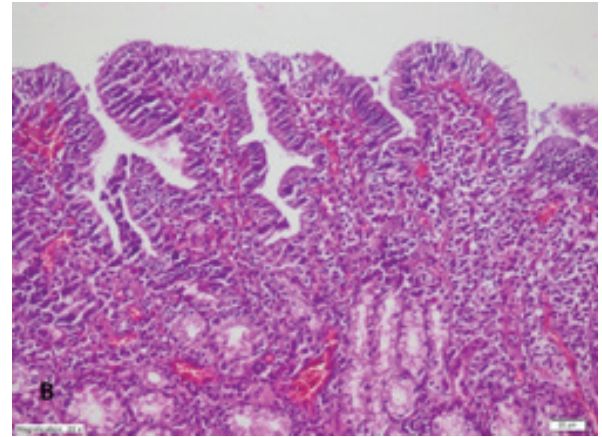
Şekil1B. Evre 1. Normal villus ve kriptler. İEL $30 < /100$. (HEx200)

Evre 1 izlenen hastalardan 2 hastanın 2'si de (%100) kadın olup yaş ortalaması 46 idi. Evre 2 izlenen hastalarda erkek oranı 3/5 (%60) ve kadın oranı 2/5 (%40) olup yaş ortalaması sırasıyla 42,3 ve 26 idi. Evre 3a izlenen hastalarda erkek oranı 5/9 (%55,60) ve kadın oranı 4/9 (%44,40) olup yaş ortalaması sırasıyla 57,2 ve 28,25 idi. Evre 3b izlenen hastalarda erkek oranı 8/34 (%23,50) ve kadın oranı 26/34 (%66) olup yaş ortalaması sırasıyla 26,86 ve 39,42 idi. Evre

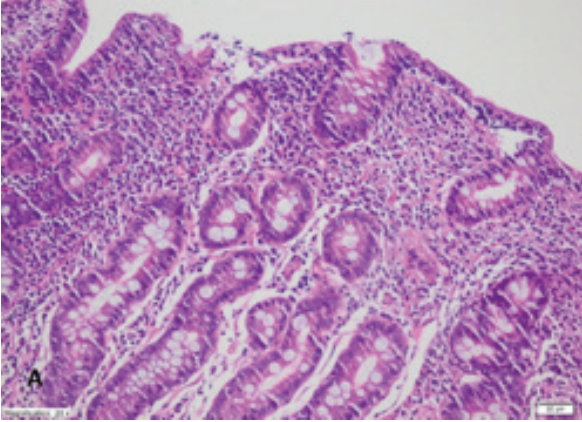
3c izlenen hastalarda erkek oranı 2/4 (%50) ve kadın oranı 2/4 (%50) olup yaş ortalaması sırasıyla 49,5 ve 34,5 idi. (Grafik 1,2)



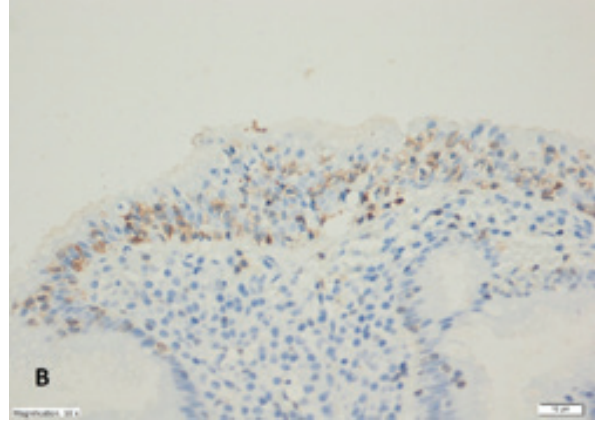
Şekil 2A. Evre 2. Normal villuslar, hiperplazik kriptler. İEL $30 < /100$. (HEx200)



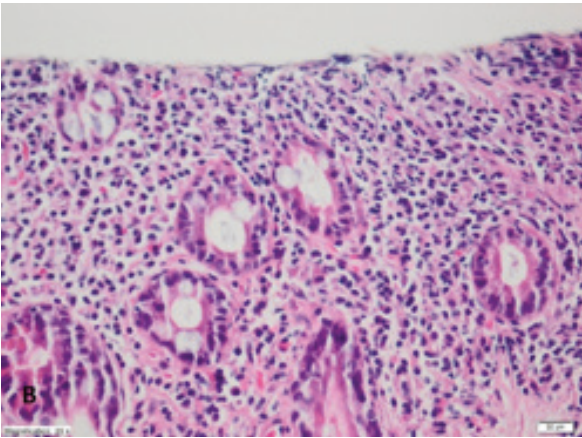
Şekil2B.Evre 3A. Villuslarda hafif düzleşme ve genişleme, hiperplazik kriptler. İEL $30 < /100$. (HEx200)



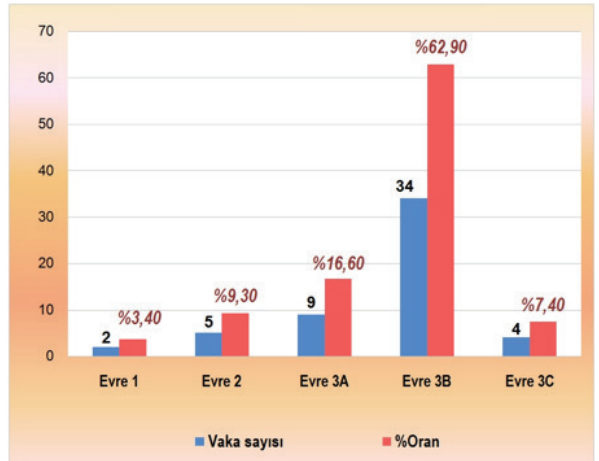
Şekil 3A. Evre 3B. Villuslarda orta düzeyde düzleşme, hiperplazik kriptler. İEL 30</math>/100.(HEx200)



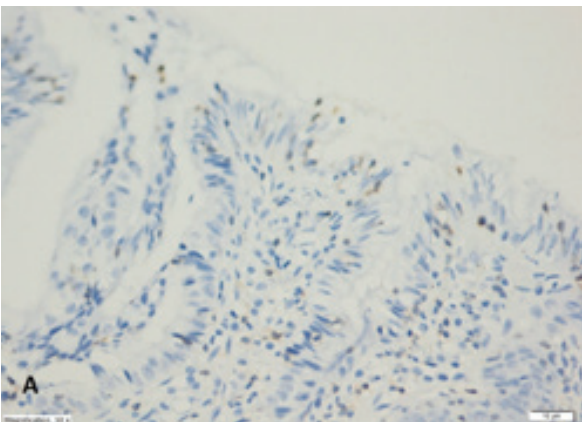
Şekil4B. Çölyak Evre 3B'de %30'un üzerinde intraepitelyal lenfosit. (x400)



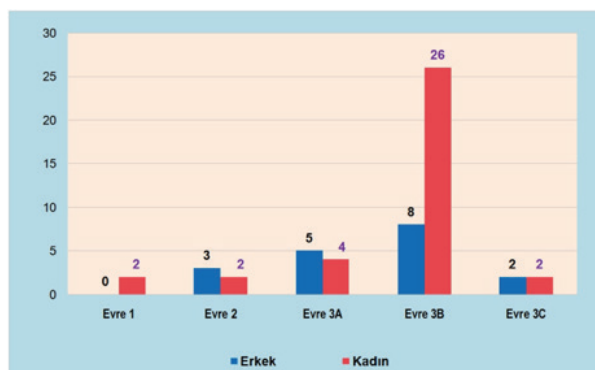
Şekil 3B. Evre 3C. Total villus düzleşmesi, hiperplazik kriptler. İEL 30</math>/100. (HEx200)



Grafik 1. Modifiye Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre Çölyak hastalarının evrelere göre dağılımı.



Şekil 4A. CD3 uygulamasının karşılaştırılması. Normal duodenum mukozasında seyrek lenfosit (Evre0). (x400)



Grafik 2. Çölyak hastalarında evrelere göre cinsiyet dağılımı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda hastaların 36'sı (%66,66) kadın, 18'i (%33,33) erkekti. Yaş aralığı 18-65 idi. Bu aralık kadınlarda 18-59, erkeklerde 18-65 idi. Yaş ortalaması 39,48 olup kadınlarda 36,80, erkeklerde 44,83 olarak bulundu. Karaahmet'in 113 vakalık çalışmasında hasta yaş aralığı 16-73 idi. Yaş ortalaması 36,83 olup kadınlarda 34,9, erkeklerde 40,8 idi. Hastaların 77'si (%68,14) kadın, 36'sı (%31,86) erkek olup yaş ortalaması 36,83 idi.³ Çakmak'ın 159 vakalık çalışmasında hasta yaş aralığı 19-65 idi. 159 hastanın 116'sı (%73) kadın, 43'ü (%27) erkek idi. Yaş ortalaması 32,74 olup bu oran erkeklerde 32,73, kadınlarda 32,74 idi.³⁰ Prasad ve ark.'ın çocuklar üzerinde yaptığı 67 vakalık çalışmada hasta-ların 42'si (%62,70) erkek ve 25'i (%37,30) kadın idi.³¹ Çalışmamızda hem hasta yaş aralığı, hem de hasta cinsiyet oranları Karaahmet'in yaptığı çalışmadaki sonuca çok yakındı.

Hasta yaş ortalaması bizim çalışmamızda Karaahmet'in çalışmasındakinden biraz fazla olup Çakmak'ın çalışmasına göre ise yüksekti.³ Çalışmamızda hasta yaş aralığı Çakmak'ın çalışmasındaki değere çok yakındı.³⁰

Dünyada Çölyak hastalığında kadın/erkek oranı 2,8:1'dir.¹⁰ Çalışmamızda da kadın üstünlüğü görülmekte olup 54 vakalık çalışmamızda bu oran 2:1 olarak bulundu. Kadınların lehine olmak üzere bu oran Prasad ve ark.'nın 67 vakalık çalışmasında 1,68:1, Karaahmet'in 113 vakalık çalışmasında 2,14:1, Çakmak'ın 159 vakalık çalışmasında 2,7:1 olarak bulunmuş olup daha fazla hasta sayısı olan çalışmalarda dünyadaki orana daha çok yaklaşıldığı görülmüştür.^{3,30,31}

Çalışmamızda hastaların 2'sinde (%3,70) evre 1, 5'inde (%9,25) evre 2,9'unda (%16,66) evre 3a, 34'ünde (%62,90) evre 3b, 4'ünde (%7,40) evre 3c izlendi. Hastalarda evre 0 ve 4 izlenmedi. Karaahmet'in çalışmasında 113 vakanın 13'ünde (%11,50) evre 0, 27'inde (%23,80) evre 1, 5'inde (%4,50) evre 2, 14'ünde (%12,40) evre 3a, 38'inde (%33,60) evre 3b, 16'sında (%14,20) evre 3c izlendi.³ Pra-

sad ve ark.'nın 67 vakalık bir araştırmasında hastalarda 1., 2. ve 4. evre izlenmeyip hepsinde 3. evre izlendi. Bunlardan 6'sında (%9) evre 3a, 12'sinde (%17,90) evre 3b ve 49'unda (%73,10) evre 3c izlendi.³¹ Gupta ve ark.'nın bir çalışmasında 87 hastanın 13'ünde (%15) evre 1, 10'unda (%11,50) evre 2, 36'sında (%41,40) evre 3a, 16'sında (%18,40) evre 3b, 10'unda (%11,50) evre 3c, 2'sinde (%0,23) evre 4 izlendi. Gupta ve ark.'nın çalışmasında en çok evre 3a izlenirken, çalışmamızda ve Karaahmet'in çalışmasında benzer şekilde en çok evre 3b, Prasad ve ark.'nın çalışmasında ise en çok evre 3c izlendi.^{3,31,32} Bu sonuçlara göre Çölyak hastalığının en çok 3. evrede teşhis edildiği görülmektedir.

Çölyak hastalığının erken teşhisinin ve uygun tedavisinin hayat kalitesini artıracığından dolayı, özellikle sebebi belirlenemeyen malabsorbsiyon bulguları gibi gastrointestinal sistem ve ağrı başta olmak üzere gastrointestinal sistem dışı şikayetleri olan hastalarda bu şikayetlerin arkasında Çölyak hastalığının bulunabileceğinin göz ardı edilmemesi gerekir.

Kaynaklar

1. Theethira TG, Dennis M. Celiac Disease and the Gluten-Free Diet: Consequences and Recommendations for Improvement. *Dig Dis* 2015;33(2):175-182.
2. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2018;108(5):656-676.
3. Karaahmet F. Çölyak Hastalığında Teşhis Süresi. *Length of Diagnosis in Celiac Disease. Ege Tıp Dergisi/Ege Journal of Medicine* 2018;57(4):228-231.
4. İşleroğlu H, Dirim SN, Ertekin FK. Gluten İçermeyen Hububat Esaslı Alternatif Ürün Formülasyonları ve Üretim Teknolojileri. *Derleme / Review. GIDA*2009;34(1):29-36.
5. Serra S, Jani PA. An Approach to Duodenal Biopsies. *J Clin Pathol* 2006;59(11):1133-1150.
6. Catassi C, Fabiani E, Corrao G, Renzo A, Carella AM, Gabrielli A et al. Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in Celiac Disease. *JAMA The Journal of the American Medical Association* 2002;287(11):1413-1419.
7. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac Disease: Clinical, Endoscopic, and Histopathologic Review. *Gastrointest Endosc* 2012;76(3):625-640.
8. Farell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *New England Journal of Medicine* 2002;346(3):180-188.
9. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G. HLA-DQ and Risk Gradient for Celiac Disease. *Hum Immunol* 2009;70(1):55-59.
10. Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac Disease in Primary Care: Case Finding Study. *BMJ* 1999;318(7177):164-167.
11. Holmes GKT, Moor F. To Determine The Age and Gender of Patients With Coeliac Disease 1958-2008 in a Single Centre. *Gut* 2011;60: Issue Suppl 1.<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2011.239301.175>
12. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac Disease: Prevalence, Diagnosis, Pathogenesis and Treatment. *World J Gastroenterol* 2012;18(42):6036-6059.
13. Daniel A, Leffler, Ciaran P. Kelly. Çölyak Hastalığının Değerlendirilmesi Ve Tamsı İle İlgili Bir Güncelleme. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2006;1(2):69-77.
14. Elsurer R, Tatar G, Şimşek H, Balaban YH, Aydınli M, Sokmensuer C. Celiac Disease in the Turkish Population. *Dig Dis Sci* 2005;50(1):136-142.
15. Cummins AG, Roberts-Thomson, IC. Prevalence of Celiac Disease in the Asia-Pacific region. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009;24(8):1347-1351.
16. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (eds). *Bockus Gastroenterology*, 5th. ed. Philadelphia: WB Saunders;1995. Chapter 59.p.1027-1046.
17. Bürgin-Wolff A, Gaze H, Hadziselimovic F, Huber H, Lentze MJ, Nusslé D, et al. Antigliadin and Antiendomysium Antibody Determination for Coeliac Disease. *Arch Dis Child* 1991;66(8):941-947.
18. Sulkanen S, Halttunen T, Laurila K, Kolho KL, Korponay-Szabó IR, Sarnesto A, et al. Tissue Transglutaminase Autoantibody Enzyme-linked Immunosorbent Assay in Detecting Celiac Disease. *Gastroenterology* 1998;115(6):1322-1328.
19. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease: Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review. *Gastroenterology* 2019;156(4):885-889.
20. Dewar D, Pereira SP, Ciclitira PJ. The Pathogenesis of Coeliac Disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(1):17-24.
21. Rodrigo L. Celiac Disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(41):6577-6584.
22. Dogan IS, Yildiz O, Meral R. Optimization of Corn, Rice and Buck wheat Formulations for Gluten-Free Wafer Production. *Food Sci Technol Int* 2016;22(5):410-419.
23. Husby S, Bai JC. Follow-up of Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48(1):127-136.
24. 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(1):330-354.
25. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The Histopathology of Coeliac Disease: Time for a Standardized Report Scheme for Pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185-1194.
26. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac Disease. *J Clin Pathol* 2005;58(6):573-574.
27. Ensari A. Gluten-Sensitive Enteropathy (Celiac Disease): Controversies in Diagnosis and Classification. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(6):826-836.
28. Taavela J, Kurppa K, Collin P, Lähdeaho ML, Salmi T, Saavalainen P, et al. Degree of Damage to the Small Bowel and Serum Antibody Titers Correlate with Clinical Presentation of Patients with Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(2):166-171.
29. Marsh MN, Heal CJ. Review Evolutionary Developments in Interpreting the Gluten-Induced Mucosal Celiac Lesion: An Archimedean Heuristic. *Nutrients* 2017;9(3):213.
30. Çakmak A. Ankara'da Yaşayan 19-65 Yaş Arası Çölyak Hastalarının Beslenme Durumlarının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyetetik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara,2013.s.46-47.
31. Prasad KK, Thapa BR, Nain CK, Singh K. The Frequency of Histologic Lesion Variability of The Duodenal Mucosa in Children With Celiac Disease. *World J Pediatr* 2010;6(1):60-64.
32. Gupta P, Chhabra S, Singh S, Malhotra P, Sen R. A Study of Clinical, Serological and Histopathological Profile in Celiac Disease. *International Journal of Current Research* 2016;8(9):39403-39408.