



Çocuklarda çölyak hastalığının tanı ve takibinde doku transglutaminaz-IgA antikorunun yeri

Seda Geylani Güleç¹, Nafiye Urgancı², Filiz Gül¹, Merve Emecen¹, Ela Erdem¹

ÖZET:

Çocuklarda çölyak hastalığının tanı ve takibinde doku transglutaminaz-IgA antikorunun yeri

Amaç: Pediatrik çölyak hastalarında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, maliyeti daha düşük, uygulanımı kolay bir tanı algoritması geliştirilmeye çalışılmaktadır. Çalışmamızda hızlı ve pratik olarak parmak ucundan uygulanan çölyak hastalığı testinin diğer testler ile ilişkisi ve diyet monitorizasyonundaki etkinliğinin saptanmasını amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Olguların 33 (%64.7)'ü kız, 18 (%35.3)'ü erkek ve yaşları 1-17 (6.59±4.51) yıl arasındaydı. Tüm olgular üst gastrointestinal sistem endoskopisi ile çölyak hastalığı tanısı almışlardı. Selektif IgA eksikliği hiçbir olguda yoktu. Hastaların 36 (%70.6)'sı diyetle uyumluken, 15 (%29.4)'ü diyetle uyumsuzdu. Doku transglutaminaz (tTG) IgA antikorunu, "Biocard Celiac Test" (AniBiotech, Vantaa, Finland) ile immunokromatografik yöntemle belirlendi. İstatistiksel analizler NCSS 2007 programı ile yapıldı.

Bulgular: tTG IgA testi 24 hastada pozitif, 27 hastada negatifti. Tanı koymada tTG IgA antikor pozitifliği ile anti gliadin (AGA) IgG ve anti endomisyum (EMA) IgA antikor düzeyleri arasında uyum olduğu saptandı. Diyetle uymayan grubun %100'ünde tTG IgA testi pozitif iken diyetle uyan grubun %75 (n=27)'inde test negatif bulundu (p=0.002). Diyetle uyan ve uymayan olgular arasında AGA IgA, AGA IgG ve EMA IgA antikor düzeyleri açısından anlamlı fark gözlemedi (p=0.119, p=0.083, p=0.419). AGA IgA ile AGA IgG düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p=0.241). AGA IgA ile EMA IgA arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlemedi (p=0.001). AGA IgG ile EMA IgA arasında anlamlı ilişki yoktu (p=0.098).

Sonuç: Kolay uygulanan ve ucuz bir test olan doku transglutaminaz IgA antikorunun kromatografik tespiti, çölyak hastalığı tanısı koymada duyarlı ve spesifik bir test olan EMA IgA ile uyumluluk göstermektedir. tTG IgA testi, diyetle uymayan olguları iyi tespit ederken, diyetle uyan olgularda yanlış pozitiflik verebilmektedir. Bu durumda hastalar klinik ve laboratuvar bulgularıyla tekrar değerlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, çocuk, doku transglutaminaz antikorunu, diyet

ABSTRACT:

Evaluation of tissue transglutaminase IgA antibody in diagnosis and following up of celiac disease in children

Aim: It is studied to challenge a costeffective, easy applicable, diagnostic algorithm that has high spesivity an sensitivity in pediatric patients with celiac disease. In our study we aimed to determine the relationship between a quick and easy finger tip celiac disease test and the other tests in addition to effective of diet monitorization.

Patients and Method: 33 (64.7%) of the cases was girl and 18 (35.3%) was boy and the patients were 1-17 (6.59±4.51) years old. All of the patients were diagnosed as celiac disease by upper gastrointestinal endoscopy. There is no patient detected with selective IgA deficiency. 36% of patients were adapted to diet and 15% was not. Tissue transglutaminase (tTG) IgA was performed by immuno-cromatographic method called Biocard Celiac test (AniBiotech, Vantaa, Finland). Statistical analysis were done with NCSS 2007 programme.

Results: tTG IgA test was positive in 24 and negative in 27 patients. tTG IgA, anti gliadin antibody (AGA IgG) and anti endomisyum antibody (EMA IgA) were consistent as diagnosing methods. tTG IgA test was 100% positive in diet non adapted group where as 75% was negative in diet adapted group (p=0.002). There is no statistical difference in terms of AGA IgA, AGA IgG and EMA IgA in diet adapted or non adapted gruops (p=0.119, p=0.083, p=0.419). There is no difference between AGA IgA and AGA IgG (p=0.241). There is statistical difference between AGA IgA and EMA IgA (p=0.001) and no statistical difference was detected between AGA IgA and IgG (p=0.098).

Discussion: Cromatographic detection of tissue transglutaminase which is an easy applicable and cheap test is consistent with EMA IgA test which is spesific and sensitive at diagnosing. tTG IgA test is sensitive in diet adapted group however could be assessed as false positive in diet adapted group. In this case patients should be reassessed with their clinical and laboratory findings.

Key words: Celiac disease, child, tissue transglutaminase antibody, diet

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2011;45(4):119-123

¹Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, İstanbul-Türkiye

²Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji Bölümü, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Seda Geylani Güleç, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Klinikleri, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-535-279-0799

E-posta / E-mail: sedagulec73@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
26 Aralık 2011 / December 26, 2011

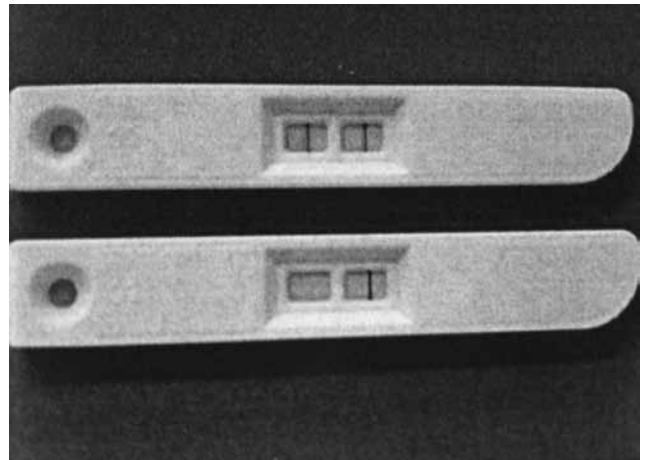
Kabul tarihi / Date of acceptance:
30 Aralık 2011 / December 30, 2011

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH); genetiği yatkın olan kişilerde buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten isimli bitkisel proteine karşı duyarlılık sonucu gelişen bir dizi immünolojik süreç sonrası, bağırsak mukozasının zedelenmesi ve malabsorbsiyonla sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır (12). ÇH; Gluten sensitif enteropati, gluten enteropatisi, çölyak sprue olarak da isimlendirilmektedir. Bu hastalıkta glutene karşı kalıcı bir intolerans olup, bu intolerans ömür boyu devam etmektedir. Çölyak hastalığı çocukluk çağında en sık görülen malabsorbsiyon nedenlerinden biridir. Hastalığın tanısında klinik, serolojik testler, ince bağırsak biyopsisi ve glutensiz diyetle cevap en önemli belirteçlerdir (3). Çalışmalar, ÇH'nin poligenik ve mutifaktöriyel bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır. Hastaların %90'undan fazlasında HLA DQ2 ve HLA DQ8 doku gruplarından bir tanesinde pozitiflik bulunmaktadır (4-6). Malabsorbsiyon, vitamin veya mineral eksikliği, osteoporoz/osteopeni, infertilite gibi bulguların olduğu, çölyak hastalığından şüphelenilen kişilerde tarama amacıyla serolojik testler uygulanmalıdır. Ayrıca Tip 1 DM ve çölyak hastalarının birinci derece akrabaları gibi çölyak hastalığı için yüksek riske sahip kişilerin taramasında ve tedaviye yanıtın izleminde de bu testler kullanılabilir (7). Serolojik testler; gliadin, retikülin, endomisyum ve doku transglutaminaz antikorlarını içerir. Antigliadin antikor (AGA), normal bireylerde ve başka sebeple oluşan gastrointestinal enflamasyonlarda pozitif sonuç verebilir. İki yaşından küçük ve hastalığın klinik bulgularını gösteren çocuklarda, serolojik belirteç olarak kullanılması faydalıdır (1). Duyarlılığı ve özgüllüğü Antiendomisyum antikoruna (EMA) göre daha düşüktür. EMA duyarlılığı %100'e yakın, özgüllüğü %98 civarındadır. Doku transglutaminaz antikorlarının (anti tTG IgA) duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Klasik çölyak belirtisi gösteren olgularda EMA ve tTG antikorlarının birlikte pozitif olmasının ince barsak intestinal biyopsisi gerekliliğini azaltabileceği yönünde görüşler bildirilmektedir (8-10). Çalışmamızda çölyak hastalığı tanısı alan olgularımızın tTG IgA antikorunu ile AGA IgA-IgG, EMA IgA antikorlarını karşılaştırıp buna göre duyarlılığı, özgüllüğü ve diyetle-uymayan olgulardaki testin etkinliğini araştırdık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastanemiz çocuk gastroenteroloji polikliniğinden takipli 51 olgu çalışmaya alındı. Olguların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların hepsine üst gastrointestinal sistem endoskopisi (Olympus GIF type p30, Japan) yapıldı ve duodenum 2. parçasından biyopsi alındı. Biyopsi materyali bu konuda uzman tek bir patolog tarafından Marsh kriterlerine göre değerlendirildi (11). Tüm olgularda ÇH'nin klasik lezyonu olan destrüktif tip lezyon (Marsh Tip III) tespit edildi. Artmış intra epitelyal lenfosit sayısı, kript hiperplazisi ve villus atrofisi ile karakterizedir. Doku transglutaminaz antikorları (anti tTG IgA) bakılmış olan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların AGA IgA ve IgG, EMA IgA antikorları ELİSA yöntemiyle bakıldı. 20 U/L üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. tTG IgA antikorunu "Biocard Celiac Test" (AniBiotech, Vantaa, Finland) ile immunokromatografik yöntemle bakıldı. Endojen doku transglutaminazı, eritrositlerde bulunmaktadır. Parmak delinince kan hemolize olup doku transglutaminaz kompleksi ortaya çıkmaktadır (12). Biocard Celiac Testte; parmaktan 1 damla (10µl) kan (kapiller kan) alınıp, 2-5 dakika içinde değerlendirilmektedir. Kontrol alanında kırmızı kontrol çizgisi ve test alanında açıktan koyuya doğru bir kırmızı çizgi oluşursa test sonucu pozitifdir (Şekil 1). Kontrol alanında kırmızı



Şekil 1: Doku transglutaminaz IgA antikorunun hızlı test ile belirlenmesini sağlayan kartlar. Üst test kartında sağda kontrol çizgisi, solda pozitif sonuç çizgisi, test pozitif. Alt test kartında sağda kontrol çizgisi var, solda çizgi yok, test negatif.

Tablo 1: Olguların anti- tTG testinin diğer antikorlarla karşılaştırmasının özellikleri

	Duyarlılık	Özgüllük	PKD	NKD	Doğruluk	LR(+)	LR (-)
AGA IgA/tTG IgA	0.29	0.59	0.18	0.72	0.52	0.70	1.21
AGA IgG/tTG IgA	0.55	0.72	0.55	0.72	0.66	1.96	0.63
EMA IgA/tTG IgA	0.50	0.77	0.73	0.56	0.62	2.17	0.65

Tablo 2: Olguların diyetle uyum durumuyla AGA ve EMA serolojik testlerinin karşılaştırması

	Diyet (-)	Diyet (+)	p
AGA IgA	54.66±62.98	32.1±43.2	0.119
AGA IgG	105.9±80.04	51.33±70.95	0.083
EMA IgA	98.42±116.55	49.3±45.29	0.419

kontrol çizgisi görünür ve test alanında görünmezse test sonucu negatiftir. Hiçbir kontrol çizgisinin görünmemesi ya talimatları doğru izlemediğiniz ya da test ünitesinin hasarlı olduğu anlamına gelmektedir. tTG IgA ile AGA IgA-IgG, EMA IgA duyarlılık ve özgüllük açısından karşılaştırıldı. Hastalar diyetle uyumlarına göre iki gruba ayrıldı. Diyetle uyum ve uyumayan hasta grubu arasında, bu antikorların diyetle ilişkisi araştırıldı.

BULGULAR

Olguların 33 (%64.7)'ü kız, 18 (%35.3)'i erkekti ve yaşları 1-17 (6.59±4.51) yıl arasındaydı. Selektif IgA eksikliği hiçbir olguda yoktu. Hastaların 36 (%70.6)'sı diyetle uyumluyken, 15 (%29.4)'i diyetle uyumsuzdu. tTG IgA testi 24 hastada pozitif, 27 hastada negatifti. AGA IgA ile AGA IgG düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu (p=0.241). AGA IgA ile EMA IgA düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlemlendi (p=0.001). AGA IgG ile EMA IgA arasında anlamlı ilişki gözlenmedi (p=0.098). tTG IgA pozitifliği ile EMA IgA arasında tanı koymada uyum gözlemlendi (LR: 2.17). Olguların anti- tTG testinin diğer antikorlarla karşılaştırması Tablo 1'de görülmektedir. Diyet (-) ve diyet (+) grupların AGA IgA, AGA IgG ve EMA IgA ortalamaları arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 2). tTG IgA testi diyetle uyumayan olguların tümünde pozitif iken, diyetle uyum olgulardan 9 (%25)'unda pozitif, 27 (%75)'sinde negatif bulunmuştur (p=0.002).

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) ve ikili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. AGA IgA, AGA IgG, EMA IgA ile tTG antikorlarının pozitifliğinin duyarlılık, özgüllük, PKD (pozitif prediktif indeks), NKD (negatif prediktif indeks), doğruluk, LR (Likelihood Ratio) değerleri hesaplandı. Sonuçlar değerlendirilirken p<0.05 ise anlamlı kabul edildi.

TARTIŞMA

Çölyak hastalığı (ÇH) buğday, arpa ve çavdarda bulunan glutene karşı aşırı duyarlılık sonucu gelişen, ince barsak mukozasında ve submukozasında inflamasyon ile karakterize, sıklıkla malabsorbsiyon ile seyreden, glutenin diyetten uzaklaştırılması ile klinik bulguları düzelen primer bir ince barsak hastalığıdır (1). ÇH, çocukluk döneminde en sık görülen malabsorbsiyon nedenlerinden biridir (13). Bulgular gluten alınmasından hemen sonra çıkmayabilir, aylar hatta yıllar sonra olabilir. Histolojik olarak jejunal villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelial lenfositlerde artış ile karakterizedir (1). Asemptomatik yada sessiz formdan daha ciddi klinik bulgularla seyreden formlara kadar değişebilir. Erken yaş grubunda ishal, karın şişliği, büyüme ve gelişme geriliği gibi tipik belirtiler ön planda iken, yaş ilerledikçe osteoporoz, malignite, epilepsi vs. gibi gastrointestinal sistem dışı belirtiler ön plana geçer (13,14). Klinik tanı ile elde edilen ÇH görülme sıklığı Avrupa'da 1:1000, Amerika'da 1:10000 oranında iken taramayla elde edilen görülme sıklığı Avrupa'da 1:250, Amerika'da 1:111 oranında bulunmuştur (13). Toplum taramaları ile semptomatik vakalardan

çok daha fazla sayıda asemptomatik olguların saptanması, olguların bir buzdüğünün tepesine benzetilmesine sebep olmuştur (15-17). Tanıda altın standart intastinal biyopsi olmakla birlikte serolojik testlerin önemi giderek artmaktadır. Serolojik testlerde antigliadin antikorları, antiendomisyum antikorları ve doku transglutaminaz antikorları bakılmaktadır. AGA, tahılların gliadin içeriğine karşı oluşur. Duyarlılığı ve özgüllüğü EMA'ya göre daha düşüktür. Normal bireylerde ve başka sebeple oluşan gastrointestinal enflamasyonlarda da pozitif sonuç verebilir. EMA, duyarlılığı %100'e yakın, özgüllüğü %98 civarındadır. Antigliadin ve antiendomisyum antikorlarının ÇH taramasında birlikte kullanımı %100'e varan negatif ve pozitif prediktif değer verir. İki testten herhangi birinin pozitif olması durumunda, hasta tanısız ince bağırsak biyopsisi için yönlendirilmelidir. İkisinin de negatif olması durumunda ise büyük olasılıkla birey çölyak hastası değildir (18,19). Doku transglutaminaz antioru, endomisyum dokusunu antijen olarak algılar. Gliadin peptitleri esas olarak tTG antikoruna tarafından deamine edilir ve özgül barsak T hücrelerinde artmaya yol açar (20). ELISA yöntemi ile tespit edilen tTG antikoruna için ya rekombinant ya da insan kırmızı hücrelerinden elde edilen insan doku transglutaminazı kullanılır. tTG duyarlılığı %90'dan fazladır, özgüllüğü EMA'dan daha düşüktür (13). Özellikle anti tTG IgA tipi antikorlarının duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Klasik çölyak belirtisi gösteren olgularda EMA ve tTG antikorlarının birlikte pozitif olmasının ince barsak intastinal biyopsisi gerekliliğini azaltabileceği yönünde görüşler bildirilmektedir (8-10). Rozenberg ve ark.nın çalışmasında tTG'nin çocukta duyarlılığı %98, özgüllüğü %93 bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda tüm hastaların kesin biyopsi tanılı ve total villöz atrofi çölyak hastalığı olması nedeniyle testin hasta olmayanlarla karşılaştırılması yapılamadı. Hastalarımızda tTG IgA antikoruna ile diğer antikorlar karşılaştırıldı. Tanı koymada tTG IgA antikoruna ile EMA IgA antikorları arasında uyum olduğu saptandı. Diyetle uymayan grubun tamamında test pozitif iken, diyetle uyan grubun %75'inde test negatif bulundu. Bu sonuca göre test diyetle uyumu istatis-

tiksel olarak anlamlı düzeyde göstermekte ancak diyetle uyan hastalarda yanlış pozitiflik verebilmektedir. Hastanın kontrollerinde diyetin monitorizasyonu açısından tTG bakılması önerilmektedir (12,22). Demirçeken ve ark. larının çalışmasında 2-18 yaş arası 1000 çocuk taranmış ve kromatografik olarak bakılan tTG IgA antikoruna ile ELISA ile bakılan EMA antikorları arasında korelasyon saptanmıştır (23). Hızlı ve ucuz olması nedeniyle özellikle geniş toplum taramalarında kullanılması önerilmiştir. Raivio T'nin çalışmasında 121 tedavi alınmış, 106 tedavi olmuş çölyak hastası ve 107 kontrol alınmıştır (12). Serum EMA ve tTG, hızlı testle bakılan tTG ile karşılaştırılmış ve sensitivite %96.7, spesifisite %93.5 bulunmuştur. Sonuçta, ÇH'na tanı koyma ve diyet monitorizasyonunda kullanılabileceği belirtilmiştir. Abrams ve arkadaşlarının çalışmasında tTG antikor testinin klinik uygulamadaki duyarlılığı %70.6, özgüllüğü %65 bulunmuş ve özellikle histopatolojik bulguların az olduğu vakalarda duyarlılığın daha da düştüğü belirtilmektedir (24). Korponay-Szabó ve arkadaşlarının çalışmasında, biyopsi ile çölyak tanısı alan 37 çocukta testin duyarlılığı %78, spesifisitesi %100 bulunmuştur (25). Bu çalışmada da basit ve hızlı testin özellikle okul çağı öncesi çocuklarda tarama için kullanılabileceği ve maliyetinin düşüklüğü belirtilmiştir. Panetta ve ark.larının çalışmasında 2 yaşından küçük 169 hasta alınmıştır (26). Testin duyarlılığı %96, özgüllüğü %91 bulunmuştur. Çölyak hastalığından şüphelenilen 2 yaş altı çocuklarda testin biyopsi yerine seçilebileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak; çalışmamız kolay uygulanan ve ucuz bir test olan doku transglutaminaz IgA antikoruna varlığının kromatografik tespitinin, çölyak hastalığı tanısı koymada duyarlı ve spesifik bir test olan EMA IgA ile uyumluluk gösterdiğini saptamıştır. Ttg IgA testi, diyetle uymayan olguları iyi tespit ederken, diyetle uyan olgularda yanlış pozitiflik verebilmektedir. Bu durumda hastalar klinik ve laboratuvar bulgularıyla tekrar değerlendirilmelidir. Çölyak hastalarının tanı ve izleminde bu testin kullanılabileceği, ancak daha kesin ifadeler kullanabilmek için daha fazla sayıda vaka ile çalışmaları tekrarlamak gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue and Refracter Sprue. Sleisenger and Fordtran's, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease 8 .edition Saunders Elseiver Chapter 101: 2277-306.*
2. NIH consensus statement on celiac disease. *NIH Consens State Sci StatementS 2004;21:1-1 23.*
3. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child 1990; 65: 909-11.*
4. Houlton RS, Ford D. Genetics of coeliac disease. *Q J Med 1996;89:737-43.*
5. Sollid LM, Thorsby A. HLA susceptibility genes in celiac disease: Genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology 1995;105:910-22.*
6. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for 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.*
7. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. *Adv Pediatr 2008; 55: 349-65.*
8. Mearin M.L. Celiac disease among children and adolescent. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2007; 37: 86-105.*
9. Mankai A, Sakly W, Landolsi H.et al.Tissue transglutaminase antibodies in celiac disease, comparison of an enzyme linked immunosorbent assay and a dot blot assay. *Pathol Biol (Paris). 2005; 53: 204-9.*
10. Scoglio R, Di Pasquale G, Pagano G, Lucanto MC, Magazzu G, Sferlazzas C. Is intestinal biopsy always needed for diagnosis of celiac disease? *Am J Gastroenterol 2003; 98: 1325-31.*
11. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity. *Gastroenterology 1992;102: 330-54*
12. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, et al. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther 2006;24:147-54.*
13. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology 2001; 120: 636-51.*
14. Gokoglu S. Çölyak Hastalığı olan çocuklarda EEG ve uyarılmış beyin sapı fonksiyonları. *Tıpta Uzmanlık Tezi 2007; 24-5.*
15. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology 2005; 128: 68-73.*
16. Hill ID. Celiac disease--a never-ending story? *J Pediatr 2003; 143: 289-91.*
17. Book LS. Diagnosing celiac disease in 2002: who, why, and how? *Pediatrics 2002; 109: 952-4.*
18. Özgenç F. Tanıda organ spesifik antikorların yeri. Selimoğlu MA (editor). *Çölyak Hastalığı. Logos yayıncılık, 2008: 132-7.*
19. Ciclitira PJ, Johnson MW, Dewar DH, Ellis HJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Mol Aspects Med 2005; 26: 421-58.*
20. Esteve M, Rosinach M, Fernandez-Banares F, Farre C, Salas A, Alsina M, et al. Spectrum of gluten-sensitive enteropathy in first-degree relatives of patients with coeliac disease: clinical relevance of lymphocytic enteritis. *Gut 2006; 55: 1739-45.*
21. Rozenberg O, Lerner A, Pacht A, et al. A new algorithm for the diagnosis of celiac disease. *Cell Mol Immunol 2011;8(2):146-9.*
22. Hill ID, 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.*
23. Demirçeken FG, 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 J Gastroenterol 2008;19(1):14-21.*
24. Abrams JA, Brar P, Diamond B, Rotterdam H, Green PH. Çölyak hastalığının tanısında İmmunglobulin A anti-doku transglutaminaz antikorunun klinik uygulamadaki yararı. *Clin Gastroenterol Hepatol Türkçe baskı 2006;1:149-54.*
25. Korponay-Szabó IR, Szabados K, Puztai J, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ 2007;1-9.*
26. Panetta F, Torre G, Colistro F, Ferretti F, Daniele A, Diamanti A. Clinical accuracy of anti-tissue transglutaminase as screening test for celiac disease under 2 years. *Acta Pediatr 2011;100(5):728-31.*