



Çölyak Hastalığı Konusunda Hekimlerin Farkındalığı ve Eğitimin Etkisi Awareness of Physicians on Celiac Disease and the Effect of Education

Ayşe Sümeyra KARAOĞLU¹ [ID], Tuğba YILMAZ¹ [ID], İrfan ŞENCAN¹ [ID]

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği, Ankara, Türkiye [Department of Family Medicine, Ankara Bilkent City Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye].

Article Info: Received; 28.03.2023. Accepted; 13.04.2023. Published; 24.04.2023.

Correspondence: İrfan Şencan; Assoc.Prof., Department of Family Medicine, Ankara Bilkent City Hospital, University of Health Sciences, Ankara, Türkiye. E-mail: isencan@gmail.com

Özet

Çölyak hastalığı yaşamın her döneminde görülebilen genetik zeminli, sistemik otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkışı, gluten prolaminlerini içeren buğday, arpa ve çavdarın diyetle alımıyla tetiklenmektedir. Hastalığın prevalansı %1 civarında olup, farkındalığın artmasıyla bu oranın artması beklenmektedir. Çölyak hastalığının diğer hastalıkların belirtilerini taklit etmesi ve nadir görülen bir hastalık olarak bilinmesi nedeniyle tanı oranı düşük olup hastalara sıklıkla geç tanı konulmaktadır. Bu çalışmayla hekimlerin farkındalık oranlarını değerlendirip, verilen çölyak eğitiminin farkındalık oranına katkısını araştırmak amaçlanmaktadır. Araştırmamız kesitsel tarzda hazırlanmış bir ön test-son test uyumluluk çalışmasıdır. Çalışmamıza 9 Mayıs 2019 Çölyak Günü kapsamında yapılan panel ve eğitim etkinliğine katılan aile hekimleri dahil edildi. Hekimlere toplantının hemen öncesinde ön test dağıtıldı. Katılımcılara çölyak hastalığı hakkında bir eğitim modülü sunuldu ve sonrasında son test uygulandı. Ön test ve son test eşleştirildiğinde 88 hekimin anketleri incelemeye alındı. Ön test ve son test yanıtları arasındaki analizlerde nominal ölçekli bilgiler için kappa katsayısı, ordinal ölçekli sorular için Kendall'stau-b uyum değerleri hesaplandı. Çalışma ortamında çölyak hastaları ile karşılaşma durumuna göre ikili lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Çalışmanın tamamında tip-I hata değeri %5 alınarak $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 30.91 ± 6.69 yılıdır. Bir ay içerisinde ortalama 767 hasta gördüklerini beyan eden katılımcıların çölyak hastalığından şüphelendikleri hasta sayısı ortalama 3.13 olarak hesaplandı. Son bir yıl içerisinde çölyak tanısı koydukları hasta ortalaması ise 1.56 idi. Çölyakla ilişkili durumlar değerlendirildiğinde, farkındalığın en yüksek olduğu durumlar sırasıyla kronik diyare (%100), kilo kaybı (%98.9) ve anemi (%96.6) olurken, en az olduğu durumlar genetik sendromlar (%14.8-20.5) ile jinekolojik sorunlar ve infertilite (%39.8-42) olarak bulundu. Eğitim sonrası yapılan son testte hemen hemen tüm ilişkili durumların farkındalık oranlarının %90 civarına çıktığı görüldü. Ön test ve son test arasındaki değişim birçok parametrede anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Hekimlere sunulan takip ve tedavide kendini yeterli görme skalasında ön test ve son test arasında karşılaştırmaları yapıldığında her ikisinde de farkın anlamlı olduğu gözlemlendi (Wilcoxon test, $p < 0.001$). Çalışmamızda sorulan çölyak hastalığı ile ilişkisi olan durumların en iyi bilinenleri kronik diyare, kilo kaybı, anemi ve dispepsi iken, jinekolojik problemler ve genetik sendromların en az bilindiği görüldü. Tipik çölyak hastalığının daha çok bilindiği, atipik çölyak hastalığının daha az bilindiği tespit edildi. Eğitim sonunda tüm bulgularda farkındalık oranının arttığı görüldü. Çalışma sonuçları hem asistanlık eğitiminde hem de birinci basamakta verilen hizmet içi eğitimlerle çölyak hastalığının hatırlatılmasının tanı oranlarını arttırabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, Farkındalık, Aile hekimliği, Birinci basamak.

Abstract

Celiac disease is a genetic in origin, systemic autoimmune disease that can be occur at any stage of life. The onset of the disease is triggered by dietary intake of wheat, barley and rye containing gluten prolamins. The prevalence of the disease is around 1% and this rate is expected to increase as awareness increases. Due to celiac disease mimicking the symptoms of other diseases and being known as a rare disease, the diagnosis rate is low, and patients are often diagnosed late. In this study, we evaluated the awareness rates of physicians and investigated the effect of celiac training on awareness rate. Our research is a pre-test and post-test compatibility study prepared in cross-sectional style. Family physicians who participated in the meeting on May 9, 2019, Celiac Day were included in our study. The pre-test was distributed to physicians just before the meeting. A training module on celiac disease was presented to the participants and a final test was performed afterwards. When the pre-test and post-test were matched, the questionnaires of 88 physicians were analyzed. Kappa coefficient was calculated for nominal scale information and Kendall's tau-b correlation coefficient for ordinal scale questions were calculated. A binary logistic regression model was created according to the situation of encountering celiac patients in the study environment. In the whole study, type-I error value was taken as 5% and $p < 0.05$ value was accepted as statistically significant. The mean age of the participants was 30.91 ± 6.69 years. The mean number of patients suspected of celiac disease was 3.13 in the participants who stated that they had seen 767 patients in a month. The mean for patients diagnosed with celiac disease was 1.56 in the last year. When celiac-related conditions are evaluated, the states with the highest awareness are chronic diarrhea (100%), weight loss (98.9%), and anemia (96.6%), respectively, while the least common conditions were genetic syndromes (14.8-20.5%) and gynecological problems and infertility (39.8-42%). In the last test after the training, it was found that almost all the awareness was around 90%. The change between pre-test and post-test was significant for most statements ($p < 0.001$). When the comparisons between the pre-test and post-test on the self-sufficient visual scale provided to the physicians were made, the difference was observed as significant in both (Wilcoxon test, $p < 0.001$). Chronic diarrhea, weight loss, anemia, and dyspepsia were the most well-known conditions related to celiac disease in our study, while gynecological problems and genetic syndromes were the least known. It was determined that typical celiac disease is known more, and atypical celiac disease is less known. At the end of the training, it was observed that the awareness rate increased in all findings. The results of the study support that reminding of celiac disease with in-service training given both in residency training and in primary care can increase the diagnosis rates.

Keywords: Celiac disease, Awareness, Family medicine, Primary care.

Bu çalışma 21 Eylül 2019 tarihinde Ankara'da düzenlenen AYBÜ Ankara Aile Hekimliği Günleri'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (Bildiri No: S-18. Ankara Med J, Special Issue 1, 2019; sayfa: 25).

Giriş

Çölyak hastalığı, gluten içeren tahılların tüketimiyle tetiklenen, genetik temeli olan sistemik, otoimmün bir hastalıktır [1]. Hastalığın oluşmasında gluten prolaminlerini içeren buğday, arpa ve çavdar ana etkenler iken, yulafın rolü ise hala tartışmalıdır. Çölyak hastalığının dünya genelindeki yaklaşık prevalansı %1 oranındadır. Çölyak hastalığı, Avrupa, Amerika ve Ortadoğu'da daha sık görülürken, buğday tüketiminin az olduğu Uzak Doğu Asya'da daha az karşımıza çıkmaktadır [2]. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise sıklığı yaklaşık %1 oranında bildirilmektedir [3]. Türkiye'de yapılan bir çölyak hastalığı tarama projesinde sağlıklı görünen okul çocuklarında

çölyak hastalığı sıklığı %0.47 (1/212) olarak saptanmıştır [4].

Çölyak hastalığı yaşamın her döneminde karşılaşılabileceğimiz bir hastalıktır. Çocukluk döneminde daha çok gastrointestinal sistem (GİS) belirtileri (diyare, abdominal distansiyon vb.) görülürken, daha sonraki dönemlerde GİS dışı bulgular (osteoporoz, infertilite, anemi gibi) daha sık görülmektedir. Çölyak hastalığının kesin tanısı seroloji ve biyopsi ile konulmaktadır. Serolojik bulgular yaşamın herhangi bir döneminde pozitifleşebilmekte ve hastalık progresyonu uzun dönem sürebilmektedir [5]. Hastalığın tek tedavisi ömür boyu glutensiz diyetdir. Bu nedenle hastalık için kesin tanı konulması önemlidir. Tanı

konulamayan vakalarda kemik ve karaciğer hastalıklarına, nörolojik bozukluklara hatta intestinal T hücreli lenfoması gibi malignitelere sebep olabilmektedir [6]. Çölyak hastalığını atlama hem komplikasyonların önlenmesinde hem de yaşam kalitesinin artırılmasında büyük önem taşımaktadır [5]. Türkiye’de 250 bin ile 750 bin arasında çölyak hastası bulunduğu tahmin edilmekte iken sadece yüzde 10’u tanı alabilmiştir [7]. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığının Sağlık Bilgi Sistemlerinde çölyak hastalığı raporu alan hasta sayısı 2022 yılı sonu itibari ile 154.027 olarak yer almakta ve yaklaşık 100 bin ile 600 bin hastanın tanı almayı beklediği tahmin edilmektedir [7]. Hastaların tanı alma süresi yıllar alabilmekte, bazı olgularda 10 yılı bulabilmektedir [8]. Bu durum, hekimlerin, özellikle birinci basamak hekimlerinin çölyak hastalığı farkındalığının az olması ve şüphe yetersizliği, GİS dışı belirtilerin daha az bilinmesi, çölyak hastalığının diğer hastalıklar ile karışabilmesi gibi çeşitli sebeplerden kaynaklanmaktadır [8–10]. Türkiye’de yürütülen Çölyak Hastalığı Meclis Araştırması Komisyon Raporu sonuçlarında da hekimlerde çölyak farkındalığını arttıracak eğitimlerin çölyak tanısını kolaylaştırmada etkili olacağına vurgu yapılmıştır [11]. Özellikle birinci basamakta görev yapan hekimler, hastalarla ilk karşılaşan hekimler oldukları ve hastalarını uzun süre takip ettikleri için çölyak hastalığı tespitinde önemli bir konumdadır. Ek olarak, Sağlık Bakanlığı bünyesinde yapılan Çölyak Çalışmayı [12] ile aile hekimleri için Çölyak Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi de geliştirilmiştir [13].

Bu çalışmayla birinci basamak hekimlerinde çölyak hastalığı farkındalığının değerlendirilmesi, eğitim ile farkındalık oranlarının artırılması, hastayla ilk karşılaşmada ayırıcı tanıda çölyak hastalığının da akla gelmesine ve hastalarda çölyak hastalığı belirtileri varsa bu hastaların atlanmamasına katkı sunulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmamız kesitsel tarzda hazırlanmış bir ön test-son test uyumluluk çalışmasıdır. Araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (ANEAH) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 07.03.2019 tarihinde 2568/2019 nolu karar ile onay alınmıştır.

Hekimlerin çalışmaya katılımı 9 Mayıs 2019 Dünya Çölyak Günü’nde Ankara Şehir Hastanesi İdari Bina konferans salonunda sağlanmıştır.

Çalışma öncesinde güç (*power*) analizi yapılarak örneklem büyüklüğü belirlenmiştir. Bununla ilgili olarak hekimler ile yapılan ön görüşme bilgileri kullanılmış ve hekimlerin çölyak hastalığı ile ilgili tanı ve takip bilgileri 1 ile 10 arasında bir puan verdirmek suretiyle değerlendirilmiştir. Eğitim öncesi ortalama bilgi düzeyi 4.0 ve sonrası 7.0 kabul edilerek Wilcoxon İşaretli Sıra Sayıları testi ile ön test ve son test karşılaştırması için hata değeri %5, etki büyüklüğü 0.62 ve güç=0.95 alınarak G Power programı ile analiz gerçekleştirilerek anket uygulamak üzere belirlenen minimum örneklem büyüklüğü 78 katılımcı olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza 9 Mayıs 2019 Çölyak Günü kapsamındaki toplantıya iştirak eden aile hekimleri ve diğer hekimler dahil edilmiştir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi’ne bağlı ANEAH Aile Hekimliği Kliniği, Ankara Gülhane EAH Aile Hekimliği Kliniği, Ankara Dışkapı EAH Aile Hekimliği Kliniği, Ankara Keçiören EAH Aile Hekimliği Kliniği, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk EAH Aile hekimliği Kliniği aile hekimliği asistanlarından oluşan toplamda yaklaşık 250 kişi ilgili panele önceden davet edilmiş ancak toplantıya 120 hekim katılabildiği. Katılım sağlayan 88 hekimin anketleri eşleşmiş ve onlar üzerinden ileri istatistiksel analizler yapılmıştır.

Veri toplama araçları

Anket soruları ACG’nin (*American College of Gastroenterology*) çölyak kılavuzundan ve çölyak farkındalığı hakkındaki makalelerden örnek alınarak, bir çocuk gastroenteroloji profesörü, bir pediatrist ve ANEAH Aile Hekimliği Kliniği bünyesinde bilimsel çalışmaları değerlendirmek için oluşturulan akademik konseyde tartışılarak hazırlandı ve valide edilerek son hali verildi. Testlerin anlaşılabilirlik ve zorluk derecesini değerlendirmek için ayrıca 5 hekime gönderilerek testler tekrar gözden geçirilerek revize edildi.

İstatistiksel analizler

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı ölçütler hesaplandı ve

kategorik değişkenler frekans (yüzde oranı), sayısal değişkenler ise ortalama±standart sapma veya medyan (Ç1-Ç3) şeklinde tablolar yardımıyla sunuldu. Ön test ve son test yanıtları arasındaki analizler için nominal ölçekli bilgiler için Kappa katsayısı, ordinal ölçekli sorular için Kendall'stau-b uyumu değerleri hesaplandı. Demografik özellikler ile verilen yanıtlar arasındaki ilişkilerin tespit edilmesi için Monte Carlo düzeltilmiş ki-kare analizi kullanıldı. Çalışma ortamında çölyak hastaları ile karşılaşma durumuna göre ikili (*binary*) lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Çalışmada tip-I hata değeri %5 alınarak $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada toplam 88 hekimden elde edilen veriler değerlendirmeye alındı. Katılımcıların yaş ortalaması 30.91 ± 6.69 idi. Mesleklerindeki toplam çalışma süresi medyan değeri 3 yıl olarak hesaplandı. Katılımcılar bir ay içerisinde ortalama 767 (766.94; medyan 700) hasta gördüklerini beyan ettiler. Katılımcılara son bir ay içerisinde çölyak hastalığından şüphelendikleri hasta sayıları soruldu ve ortalama 3.13 ± 5.98 hasta olarak hesaplandı. Son bir yıl içerisinde çölyak tanısı alan hasta ortalaması ise 1.56 ± 3.82 bulundu. Katılımcıların demografik bulguları **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Katılımcıların demografik bilgileri.		
Demografik bilgiler	Kategoriler	n (%)
Cinsiyet	Erkek	31 (35.2)
	Kadın	57 (64.8)
Uzmanlık branşı	Aile hekimliği	87 (98.9)
	Pediyatri	1 (1.1)
Mesleki unvanı	Asistan	82 (93.2)
	Uzman	6 (6.8)
Çölyak hastalığı ile karşılaşma	Evet	63 (71.6)
	Hayır	25 (28.4)
Ailede çölyak hastalığının varlığı	Evet	6 (6.8)
	Hayır	82 (93.2)
Ailede çölyak tanısı olan kişinin akrabalık derecesi	Yok	82 (93.2)
	Birinci derece	1 (1.1)
	Diğer	5 (5.7)
Seroloji	Merkez	65 (75.6)
	Özel laboratuvar	2 (2.3)
	Sevk	19 (22.1)
	Diğer	2 (2.3)

Çölyak hastalığı ile ilgili yapılan eğitimlerde hastalık farkındalığı ile ilgili ön test ve son test uygulaması yapıldı. İlk soruda çölyak hastalığı ile ilgili çeşitli bulgu, şikayetler, eşlik eden hastalıklar ve komplikasyonları da içeren durumların çölyak hastalığıyla ilişkisi soruldu. Bu 20 durum bilgisi için "Evet", "Hayır" ve "Bilmiyorum" seçeneklerini işaretlemeleri istendi. Verilen yanıtlar arasındaki değişimler (uyuşumlar) incelendi. **Tablo 2**'de ayrıntılı olarak verilen yanıtların bulguları gösterilmiştir. Katılımcılardan çölyak hastalığı tanısı hakkında kendilerini ne kadar yeterli

hissettiklerinin düzeyi hakkında bilgi alındı. Sıfırdan ona kadar sıralı ölçek düzeyinde kendilerini değerlendirmeleri istendi. Ön test sonucunda 1'den 9'a kadar her düzeyden değerlendirme yapılırken son testte 4'ten 10'a kadar değerlendirme yapıldı. Ön testte en yüksek katılım oranı 5. düzey (%25), en düşük katılım oranı 1. seviye (%1.1) oldu. Son test sonucuna göre en yüksek değerlendirme oranlarının 9. (%26.1) ve 7. (%25) seviyeler olduğu bulundu. Ön test ve son test sonuçlarına göre uyumu değeri Kendall'stau-b=0.446 olarak bulundu.

Tablo 2. Çölyak hastalığı ile ilişkili olan hastalık, semptom veya klinik durumlar için ön test ve son test karşılaştırması.

	Son test n (%)	Ön test n (%)			Kappa
		Evet	Hayır	Bilmiyorum	
Kronik diyare	Evet	88 (100.0)	-	-	
	Hayır	-	-	-	
Kabızlık	Evet	54 (96.4)	17 (94.4)	14 (100.0)	0.009
	Hayır	2 (3.6)	1 (5.6)	0 (0.0)	
Kilo kaybı	Evet	87 (100.0)	-	1 (100.0)	-
Düzelmeyen dispepsi	Evet	76 (98.7)	1 (33.3)	7 (87.5)	0.298
	Hayır	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	
	Bilmiyorum	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (12.5)	
Tekrarlayan oral aft	Evet	46 (93.9)	14 (77.8)	17 (81.0)	0.136
	Hayır	3 (6.1)	4 (22.2)	3 (14.3)	
	Bilmiyorum	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	
İzole boy kısalığı	Evet	74 (97.4)	3 (100.0)	8 (88.9)	0.025
	Hayır	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	
	Bilmiyorum	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Nedensiz gecikmiş puberte	Evet	64 (94.1)	1 (100.0)	18 (94.7)	0.035
	Hayır	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (5.3)	
	Bilmiyorum	3 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Diş mine defekti	Evet	48 (100.0)	5 (100.0)	34 (100.0)	-
Nedensiz osteoporoz	Evet	57 (96.6)	2 (100.0)	27 (100.0)	0.033
	Hayır	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Bilmiyorum	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Demir eksikliği anemisi	Evet	85 (100.0)	-	3 (100.0)	-
Açıklanamayan transaminaz artışı	Evet	50 (100.0)	4 (100.0)	32 (94.1)	0.044
	Hayır	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	
	Bilmiyorum	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	
Sık abortus	Evet	35 (100.0)	10 (90.9)	40 (95.2)	0.046
	Hayır	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (2.4)	
	Bilmiyorum	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	
İnfertilite	Evet	36 (97.3)	13 (100.0)	37 (97.4)	0.005
	Hayır	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Bilmiyorum	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	
Tip I diyabet	Evet	67 (100.0)	7 (100.0)	14 (100.0)	-
Otoimmün tiroidit	Evet	77 (98.7)	2 (100.0)	7 (87.5)	0.062
	Hayır	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (2.5)	
Otoimmün hepatit	Evet	67 (97.1)	4 (100.0)	13 (86.7)	0.038
	Hayır	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (13.3)	
	Bilmiyorum	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Dermatitis herpetiformis	Evet	62 (100.0)	4 (100.0)	18 (81.8)	0.150
	Hayır	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	
	Bilmiyorum	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	
Turner sendromu	Evet	13 (100.0)	22 (91.7)	49 (96.1)	0.039
	Hayır	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	
	Bilmiyorum	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	
Down sendromu	Evet	18 (100.0)	22 (91.7)	43 (93.5)	0.046
	Hayır	0 (0.0)	2 (8.3)	1 (2.2)	
	Bilmiyorum	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.3)	
İntestinal T hücreli lenfoma	Evet	54 (91.5)	3 (100.0)	20 (76.9)	0.158
	Hayır	4 (6.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	
	Bilmiyorum	1 (1.7)	0 (0.0)	5 (19.2)	

Katılımcılara, çölyak hastaları takip konusunda kendilerini yeterli görme derecesi ayrıca soruldu. Ön testte 1'den 9'a kadar değerlendirme yapılırken son testte 2'den 10'a kadar değerlendirme yapıldı. Ön test sonucuna göre en yüksek değerlendirme seviyesi 3. seviye (%22.7) olurken son testte en yüksek kendini yeterli bulma oranı 6. (%26.1) ve 9. (%25) seviye oldu (Kendall'stau-b=0.372)

Tartışma

Çölyak hastalığı, diğer hastalıklara benzer bulgular verebilmekte olup az görülen bir hastalık olarak değerlendirildiği için hastalar geç tanı alabilmektedir. Hastaları birçok yönden etkileyebilen çölyak hastalığı için hekimlerde farkındalık oluşturmak önemlidir. Çalışmamızda, katılımcıların çalışmaya katılımı 9 Mayıs 2019 Dünya Çölyak Günü'nde düzenlenen konferansta sağlanmıştır. Katılımcılara konferans öncesinde ve sonrasında test uygulanmıştır.

Çalışmamızda, çölyak hastalığıyla ilgili durumlardan ilk sorulanı kronik diyare idi. Hem ön hem de son testte tüm katılımcılar "evet" cevabı verdiler. Diyare ilgili farkındalığın %100 olduğu görüldü. Kronik diyare bilgisi, yapılan diğer çalışmalarla da benzer şekilde bulunmuştur. Zipser ve ark.'nın yaptığı ve 132 aile hekiminin katıldığı bir çalışmada hekimlerin %90'ının diyareyi çölyak hastalığının bir semptomu olarak bildiği görülürken [8], bu oran Jinga ve ark. tarafından yapılan ve 153 hekimin katıldığı bir ankette %94.1 [10], Shergill ve ark.'nın yaptığı ve her alandan 102 hekimin katıldığı ankette ise %97.7 olarak bulunmuştur [14]. Vieira ve ark.'nın yaptığı ve 632 pediatristin katıldığı diğer bir anket çalışmasında ise diyare ile ilgili farkındalık %91.1 olarak tespit edilmiştir [15]. Bu çalışma verilerine göre çölyak hastalığının kronik diyare ile özdeşleşmiş olduğu söylenebilir.

Çölyak hastalığında kabızlık, diyarenin tam aksine akla kolay gelmemekte ve tanı gecikmesine neden olabilmektedir. Pelleboer ve ark. fonksiyonel kabızlığı olan 370 çocuk üzerinde yürüttükleri çalışmalarında vakaların %1.89'unda biyopsiyle kanıtlanmış çölyak hastalığı olduğunu buldular [16]. Jinga ve ark. kabızlık farkındalığını %10'dan az bulurken [10], Vieira ve ark. %24.4 olarak bildirmektedir [15]. Bizim çalışmamızda ise

kabızlığı çölyak hastalığı ile ilişkili bulan hekimlerin oranı %63.6 idi ve bu oran yapılan çalışmalardan daha yüksekti. Ayrıca ön testte kabızlık ile çölyak arasındaki ilişkiyi bilmediğini ifade eden katılımcıların tamamı son testte "evet" cevabı verdi. Ön test ve son test arasında değişim anlamlı bulundu.

Çölyak hastalığında gelişen klinik bulgulardan biri de kilo kaybıdır [17]. Jinga ve ark. bu konudaki farkındalığı %76.5 [10], Vieira ve ark. %83.7 [15] olarak bildirirken, çalışmamızda kilo kaybı konusunda ön testte yalnızca bir katılımcı bilmediğini, son testte ise tüm katılımcılar ilişkili olduğunu ifade ettiler. Kilo kaybının da kronik diyare kadar iyi bilindiği gözlemlendi.

Düzelmeyen veya tekrarlayan dispepsi çölyak hastalığı ile ilişkilidir ve glutensiz diyetle yanıtı iyidir [18]. Çalışmamızda bu bilgiyi de sorguladık. Ön testte ilişkili olduğu ifade eden katılımcı oranı %87.5 idi ve ilginç bir şekilde kabızlık farkındalığından yüksekti. Son testte bu oranın %95.5'e yükseldiği tespit edildi.

Aftöz stomatit çölyak hastalığının atipik bulgusu olarak bilinmektedir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çölyak hastalarının %26'sında bu bulguya rastlandığını belirten çalışmalar bulunmaktadır [19]. Çölyak ile ilişkili olmasına rağmen yine diğer hastalıklarla karışabilecek bulgulardan biridir. Vieira ve ark. bu konudaki farkındalığı %19.3 belirtirken [15], çalışmamızda ön test sonucunda ilişkili olduğunu belirten katılımcı oranı %55.7 olarak daha yüksek bulundu. Son test sonucunda ise "evet" yanıtını verenlerin oranı %87.5'e yükselmiştir.

İzole boy kısalığı çoğu zaman çölyak hastalığının geç tanısı nedeniyle bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmakta, erken tanı ve glutensiz diyetle maksimum erişkin boya ulaşabilmektedir. Çocuklukta erken yakalanmış çölyak tanısıyla 2-3 yılda sağlıklı çocuklarla benzer boya ulaşıldığı görülmüştür. Kısa boydaki endokrin olmayan nedenlerin yaklaşık %19-59'u çölyak hastalığı ile ilişkili bulunmuştur [20]. Diyetle düzelebilecek bir komplikasyon olması açısından bu konudaki farkındalık birinci basamak hekimlerince önem arz etmektedir. Bu konudaki farkındalık oranlarını Shergill ve ark. %82.2 [14], Vieira ve ark. %77.4 olarak bildirmiştir [15]. Çalışmamızda farkındalık

oranları da benzer bulunmuştur. İzole boy kısalığı için ön test sonucunda "evet" cevabı verenlerin oranı %86.4 iken son test sonucu bu oranın %96.6'ya yükseldiği tespit edildi.

Yine adolesanlarda çölyak hastalığının bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkan bir diğer durum da gecikmiş pubertedir. Vieira ve ark. farkındalığı %38.1 olarak bildirirken [15], çalışmamızda ön testte ilişkilidir diyenlerin oranı %77.3, son testte ise %94.3 olarak bulunmuştur.

Hekimleri ve aynı zamanda dış hekimlerini ilgilendiren bir diğer bulgu dış minesini defektidir. Tedaviye rağmen düzelmeyen ve tekrarlayan dış minesini defektinde çölyak hastalığı akla gelmelidir. Avşar ve Kalaycı [21], çölyaklı hastalarda bu defektin %42 ye kadar çıktığını bildirmiştir. Vieira ve ark. bu bulgunun farkındalığını %23.4 olarak belirtirken [15], çalışmamızda dış minesini defekti ile çölyak hastalığının ilişkili olduğunu ön testte belirtenlerin sayısı %54.5 olarak bulunmuş, son test sonucunda ise katılımcıların tamamı ilişkili olduğunu ifade etmiştir.

Biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığının prevalansı, osteoporotik popülasyonda %3.4, osteoporotik olmayan popülasyonda ise %0.2 olarak bulunmuştur [22]. Nedeni bulunamayan osteoporozda çölyak hastalığı mutlaka akla gelmelidir. Jinga ve ark. %13.1 [10], Shergill ve ark. %55.5 [14], Vieira ve ark. ise %36.4 oranında bu durumun hekimlerce bilindiğini ifade etmiştir [15]. Çalışmamızda osteoporozun bilinme oranı diğer çalışmalara oranla daha yüksekti. Farkındalık oranı %67 iken, herhangi bir bilgisi olmayanların oranı da oldukça yüksek (%30.7) bulundu. Ayrıca son testte bu oranlar ilişkilidir diyenler için %97.7'ye yükselmiştir.

Çölyak ile ilişkili olduğu bilinen bir başka durum da malabsorbsiyona bağlı gelişen demir eksikliği anemidir. Çölyak hastalığında sıklığı %46'ya varan oranlarda görülebilmekte, bazen de tek bulgu olarak karşımıza çıkabilmektedir [23]. Özellikle tedaviye yanıt vermeyen, açıklanamayan demir eksikliği anemisinde malabsorbsiyon ve dolayısıyla çölyak hastalığı tanıda ilk akla gelecekler arasında olmalıdır [23]. Çalışmamızda 88 hekimin 85'i anemiyi çölyak hastalığı ile ilişkili buldu. Son testte ise katılımcıların tamamı ilişkili olduğunu söyledi. Anemi bilgisini Jinga ve ark.

%61.4 [10], Vieira ve ark. %73.6 olarak belirtirken [15], Shergill ve ark.'nın yaptığı ankette farkındalık oranı çalışmamız ile benzerdi (%94.4) [14].

Açıklanamayan transaminaz artışı çölyak hastalığında görülen atipik bir durumdur. Yeni tanı almış hastaların yaklaşık %40.6'sında transaminaz artışı görülebilmekte ve genellikle normalleşmeleri uygun bir glutensiz diyet altında olmaktadır [24]. Açıklanamayan transaminaz artışı ile çölyak arasındaki farkındalığı Jinga ve ark. %17 olarak belirtirken [10], bizim çalışmamızda %56.8 oranında katılımcı ilişkili olduğunu ifade etti. Ön test ile son test (%97.7) arasındaki değişim anlamlı bulundu.

Atipik çölyak hastalığının jinekolojik bulguları arasında, gecikmiş menarş, erken menopoz, amenore veya infertilite; gebelik komplikasyonları arasında rekürren abortus, intrauterin büyüme geriliği, düşük ağırlıklı doğum ve preterm eylem yer almaktadır [25]. Bu komplikasyonlar birinci basamak hekimlerini ilgilendirdiği kadar, kadın hastalıkları ve doğum doktorlarını da ilgilendirmesi nedeniyle ayrıca önemlidir [25]. Çalışmamızda sık abortus ve düşük ağırlıklı doğum komplikasyonunun çölyak ilişkisini hekimlerimiz sorduğumuzda ön test sonucunda yalnızca %39.8 oranında "evet" yanıtı verildi. Son test sonucunda ise "evet" oranlarının anlamlı düzeyde yükseldiği gözlemlendi (%96.6). Sık abortus ve düşük ağırlıklı doğumun diğer komplikasyonlar kadar sık bilinmediği gözlemlendi. Yine diğer bir atipik semptom olan infertilite ve çölyak hastalığı arasındaki ilişki konusuna ön test sonucunda düşük oranda (%42) "evet" yanıtı verilirken, son testte bu oran %97.7'ye yükselmiştir. İlişkili olmadığını söyleyenlerin tamamı son testte "evet" dediler. Jinga ve ark. bu konudaki farkındalığı %19 [10], Shergill ve ark. ise %42.2 olarak bizim çalışmamızla benzer bulmuştur [14].

Tip I diabetes mellitus (DM), tiroid hastalığı, Sjögren sendromu, Addison hastalığı, otoimmün karaciğer hastalığı, kardiyomyopati ve nörolojik hastalıklar dahil, genel popülasyona kıyasla çölyak hastalığı olan kişilerde otoimmün bozukluklar 10 kez daha sık görülür. Çölyak hastalığında görülen endokrinolojik patolojilerin en yaygın iki şekli tip I DM ve tiroidit hastalığıdır. Otoimmün tiroidit

hastalarında %26.2 ve tip I DM'li hastalarda %3-12 oranında çölyak hastalığına rastlanmaktadır [26,27]. Tip I DM'li hastalarda, hastalık riski yüksek olduğundan tarama grubundadırlar ve bu hastalarda çölyak tanısı yakalanmışsa diyetle kan şekeri regülasyonunun daha iyi sağlandığı bildirilmektedir [28]. Birinci basamak hekimlerinin sıkça rastladığı bir hastalık olan tip I DM ve çölyak hastalığı ilişkisine baktığımızda ilişkili olduğunu ifade eden katılımcıların oranı %76.1 iken, son testte tüm katılımcıların ilişkili olduğunu beyan ettikleri görüldü. Farkındalığı Jinga ve ark. %18.3 [10], Vieira ve ark. ise %17.1 olarak belirtmişlerdir [15]. Çalışmamızda tip I DM ve çölyak hastalığı ilişkisinin bilinme oranının diğer çalışmalara oranla daha yüksek olduğu görüldü.

Çölyak ile ilişkili olduğu bilinen diğer bir sağlık sorunu da otoimmün tiroidittir. Jinga ve ark. %27.5 [10], Vieira ve ark. %13.3 olarak farkındalıktan bahsetmişlerdir [15]. Çalışmamızda ön testte ilişkili olduğu söyleyenler %88.6 iken, son testte bu oranın %97.7'ye anlamlı bir şekilde yükselme gösterdiği görüldü.

Çölyak hastalığı ile ilişkili diğer bir hastalık otoimmün hepatittir. Otoimmün hepatitli hastaların %4 ile %6'sında çölyak hastalığı raporlanmıştır [27]. Ayrıca, daha önce karaciğer transplantasyonu yapılan ve daha sonra çölyak hastalığı taraması yapılan 185 hastanın 8'inde (%4.3) çölyak hastalığı tespit edilmiştir [29]. Çalışmamızda ön testte ilişki olduğunu beyan edenlerin oranı %78.4 iken, son testte bu oran %95.5'e yükselmiştir.

Dermatitis herpetiformis, çölyak hastalığına sık eşlik eden hastalıklardan biridir. Yapılan geniş çaplı bir araştırmada çölyak hastalığı olan bireylerde %4 civarında görüldüğü bulunmuştur [30]. Çalışmamızda, dermatitis herpetiformis ile çölyak arasındaki ilişki için ön testte "evet" diyen katılımcıların oranı %70.5 iken, son test sonucunda bu oran %95.5'e yükselmiştir. Jinga ve ark. %20.3 [10], Vieira ve ark. %10.6 olarak düşük oranlarda bulmuşlardır [15].

Çalışmamızda en düşük oranlar genetik sendromlarda gözlemlendi. Turner sendromu ile ilişkili olduğu hakkında çok düşük oranda (%14.8) katılımcı "evet" cevabı verirken son testte "evet" oranı %95.5'e yükselmiştir. Jinga ve ark. %4.6

olarak farkındalık olduğunu belirtmiştir [10]. Çölyak ile Down sendromu arasında ilişki olduğuna katılma oranı ön testte %20.5 olurken, son testte "evet" oranı %94.3'e yükselmiştir. Vieira ve ark. bu farkındalığı %7.8 olarak bulmuştur [15].

İntestinal T hücreli lenfoma çölyak hastalığının en kötü komplikasyonudur. Tedavisiz çölyak hastalığında geç dönemde ortaya çıkar ve 5 yıllık sağ kalım oranı %20 civarındadır [31]. İntestinal T hücreli lenfoma ile çölyak hastalığı arasında ilişki olduğuna katılan kişi oranı %67 gibi daha yüksek bir oranda karşımıza çıktı. Son test sonucunda bu oran %87.5'e yükselmiştir.

Çalışmamızda sorulan çölyak hastalığı ile ilişkisi olan durumların en iyi bilinenleri kronik diyare, kilo kaybı, anemi ve dispepsi iken, jinekolojik problemler ve genetik sendromların en az bilindiği görüldü. Eğitim sonunda tüm bulgularda farkındalık oranlarının artarak yaklaşık %90'lara ulaştığı saptandı. Bu çalışmada da görülmüştür ki tipik çölyak hastalığı daha çok bilinmekte, atipik çölyak hastalığı ise daha az bilinmektedir ve eğitimle farkındalık belirgin oranda artırılmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Her ne kadar çölyak toplantısı için davet edilmiş ve anket yapılacağı haber verilmemiş olsa da, hekimler konuyu önceden okuyup gelmiş olabilirler. Bu durum farkındalık oranların yüksek çıkmasına yol açmış olabilir. Katılan hekimlerin tamamına yakınının asistan olması ve tıpta uzmanlık sınavından yeni çıkmış oldukları varsayıldığında bilgi oranları yüksek bulunmuş olabilir. Katılan hekimler tüm birinci basamak hekimlerinden sadece bir bölümünü temsil etmektedir, bu nedenle elde edilen sonuçlarla bir genelleme yapılamaz. Özellikle yapılacak saha çalışmaları bu konuyu daha geniş açıdan incelemeye yardımcı olacaktır.

Sonuç

Çölyak hastalığı ile ilgili klinik semptomlara ilişkin farkındalık yüksek oranlarda olsa da, hastalık tanısının; tanı eksikliği, şüphe eksikliği, pratik ve teorik bilgi eksikliği gibi nedenlere dayanarak düşük oranlarda konulduğu düşünülmektedir. Bu nedenle hem asistanlık eğitiminde hem de birinci basamakta verilen

hizmet içi eğitimlerde çölyak hastalığının hatırlatılması tanı oranlarını artırabilecektir. Özellikle eğitimlerin vaka ağırlıklı olmasının pratik bilgileri pekiştirmesi, glutenin ve gluten içeren

maddelerin gizli kaynaklarının ortaya çıkarılması ve hastalık takibinin detaylı olarak anlatılmasının bu konudaki temel eksiklikleri gidereceğini düşünmekteyiz.

Çıkar beyanı: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir. Makalenin içeriğinden ve yazılmasından tek başına yazarlar sorumludur. **Finansal destek:** Bu çalışmaya finansal destek verilmemiştir. **Teşekkür:** Yazarlar çalışmanın başlangıç aşamalarındaki katkılarından dolayı Dr. İsmail Kasım, Dr. Tarık Eren Yılmaz ve Dr. Adem Özkara'ya teşekkür ederler.

Kaynaklar

1. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54(1): 136-60. [Crossref] [PubMed]
2. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(8): 1347-51. [Crossref] [PubMed]
3. 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. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19(1): 14-21. [PubMed]
4. Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, et al; Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(8): 1512-7. [Crossref] [PubMed]
5. Screening for Celiac Disease: Recommendation Statement. *Am Fam Physician* 2017; 96(6): Online. [PubMed]
6. Leibold B, Ludvigsson JF, Green PH. Celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *BMJ* 2015; 351: h4347. [Crossref] [PubMed]
7. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, Türkiye. Çölyak ve Görülme Sıklığı. Available at: <https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/tr/metabolizma-ve-colyak/%C3%A7%C3%B6lyak-ve-g%C3%B6r%C3%BClme-s%C4%B1kl%C4%B1%C4%9F%C4%B1.html> [Accessed February 26, 2023].
8. Zipser RD, Farid M, Baisch D, Patel B, Patel D. Physician awareness of celiac disease: a need for further education. *J Gen Intern Med* 2005; 20(7): 644-6. [PubMed]
9. Assiri AM, Saeed A, Saeed E, El-Mouzan MI, Alsarkhy AA, Al-Turaiki M, et al. Assessment of knowledge of celiac disease among health care professionals. *Saudi Med J* 2015; 36(6): 751-3. [Crossref] [PubMed]
10. Jinga M, Popp A, Balaban DV, Dima A, Jurcut C. Physicians' attitude and perception regarding celiac disease: A questionnaire-based study. *Turk J Gastroenterol* 2018; 29(4): 419-26. [Crossref] [PubMed]
11. Türkiye Büyük Millet Meclisi; Yasama Dönemi 26, Yasama Yılı 3, Sıra Sayısı: 554. Çölyak Hastalığının Teşhis Aşamasının, Sebeplerinin, Sonuçlarının ve Bu Hastalığa Maruz Kalanlara Sağlanabilecek Yardımların Araştırılarak Alınması Gereken Önlemlerin Belirlenmesine İlişkin Meclis Araştırması Komisyonu Raporu [Nisan 2018]. Available at: <https://acikerisim.tbmm.gov.tr/handle/11543/3119>
12. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, Türkiye. Çölyak Hastalığı (Materyal ve Eğitim Modülü Geliştirme) Çalıştay- 01-02 Mart 2018. Available at: <https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/tr/beslenmehareket-haberler/%C3%A7%C3%B6lyak-hastal%C4%B1%C4%9F%C4%B1-materyal-ve-e%C4%9Fitim-mod%C3%BCl%C3%BC-geli%C5%9Ftirme-%C3%A7al%C4%B1%C5%9Ftay%C4%B1-01-02-mart-2018.html> [Accessed February 26, 2023].
13. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara, Türkiye. Çölyak Hastalığında Aile Hekimleri İçin Tanı, Tedavi ve İzlem Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1111; Ankara, 2019. Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Yayinlarimiz/Rehberler/Collyak_Hastaliginda_Aile_Hekimleri_Icin_Tani_tedavi_Izlem_rehberi_07_02_2019.pdf [Accessed February 26, 2023].
14. Shergill S, Makharia GK. Awareness about celiac disease amongst physicians. *Indian J Gastroenterol* 2017; 36(4): 327-9. [Crossref] [PubMed]
15. Vieira C, Matos M, Quaresma T, de Oliveira J, Ferreira CD, Silva A, et al. What do Brazilian pediatricians know about celiac disease? *Dig Dis Sci* 2011; 56(3): 799-804. [Crossref] [PubMed]
16. Pelleboer RA, Janssen RL, Deckers-Kocken JM, Wouters E, Nissen AC, Bolz WE, et al. Celiac disease is overrepresented in patients with constipation. *J Pediatr (Rio J)* 2012; 88(2): 173-6. [PubMed]
17. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in

Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front Pediatr* 2019; 7: 56. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

18. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(5): 656-76; quiz 677. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

19. Procaccini M, Campisi G, Bufo P, Compilato D, Massaccesi C, Catassi C, et al. Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region. *Head Face Med* 2007; 3: 25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

20. Comba A, Çaltepe G, Yüce Ö, Erena E, Kalaycı AG. Effects of age of diagnosis and dietary compliance on growth parameters of patients with celiac disease. *Arch Argent Pediatr* 2018; 116(4): 248-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

21. Avşar A, Kalaycı AG. The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. *Turk J Pediatr* 2008; 50(1): 45-50. [[PubMed](#)]

22. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005; 165(4): 393-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

23. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109(2): 412-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

24. Castillo NE, Vanga RR, Theethira TG, Rubio-Tapia A, Murray JA, Villafuerte J, et al. Prevalence of abnormal liver function tests in celiac disease and the effect of a

gluten-free diet in the US population. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(8): 1216-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

25. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update* 2014; 20(4): 582-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

26. Ansaldi N, Palmas T, Corrias A, Barbato M, D'Altiglia MR, Campanozzi A, et al. Autoimmune thyroid disease and celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37(1): 63-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

27. Singh P, Makharia GK. Non-classical Celiac Disease: Often Missed. *Int J Celiac Dis* 2014; 2(3): 76-85. [[Crossref](#)]

28. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002; 87(6): 495-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

29. Kaukinen K, Halme L, Collin P, Färkkilä M, Mäki M, Vehmanen P, et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 881-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

30. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 194. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

31. Malamut G, Cellier C. Complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29(3): 451-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]