



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

PEDİATRİK ÇÖLYAK HASTALARINDA HLA-DQ SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem ARACI ÖZKAN

Antalya 2022



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP

FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

PEDİATRİK ÇÖLYAK HASTALARINDA HLA-DQ SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem ARACI ÖZKAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aygen YILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya 2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran değerli hocalarıma,

Tezimin hazırlanması sırasında çalışmalarında bana yol gösteren, akademik anlamda destekleyen ve teşvik eden, sabrı ve hoşgörüsü ile bana destek veren tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Aygen YILMAZ'a,

Tezimin hazırlanma sürecinde bütün sorularıma bıkmadan cevap veren, desteklerini esirgemeyen değerli ablalarım Arzu ARAS ve Nurel İNAN'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden son gününe kadar her anımda yanımda olan can arkadaşlarım Pelin ÜRKÜT ÖZDEMİR'e, Nurefşan BİLGİN'e, Hatice Burcu ULUÇAY'a, Hilmi BAYIRLI'ya, Melisa Hürrem OMAÇ'a,

Hayatıma yön veren, hayatımdaki tüm zorlukları benimle göğüsleyen annem Zeynep ARACI, babam Nusret ARACI, ablam Ayça ARACI ve beni dünyanın en şanslı teyzesi yapan yeğenim Deniz UYAN'a,

Asistanlık sürecini benim için kolaylaştıran, her zorlukta yüzümü güldüren ve desteğini bir an olsun eksik etmeyen değerli eşim İsmail Cem ÖZKAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER, GRAFİKLER VE RESİMLER DİZİNİ	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Epidemiyoloji.....	2
2.2 Tarihçe	2
2.3 Patofizyoloji.....	3
2.4 Klinik	5
2.4.1 Gastrointestinal Semptomlar	5
2.4.2 Ekstra-gastrointestinal Semptomlar	6
2.5 Sınıflandırma	9
2.5.1 Klasik Çölyak Hastalığı	9
2.5.2 Gastrointestinal Olmayan Çölyak Hastalığı	9
2.5.3 Sessiz Çölyak Hastalığı.....	9
2.5.4 Potansiyel Çölyak Hastalığı.....	10
2.5.5 Latent çölyak hastalığı.....	10
2.5.6 Çölyak Dışı Gluten Duyarlılığı.....	10
2.6 Tanı	11
2.6.1 Serolojik Değerlendirme	16
2.6.2 Genetik Değerlendirme.....	18
2.6.3 Histopatolojik Değerlendirme	25
2.7 Tedavi	27
2.7.1 Diyet Dışı Tedaviler	29
3-GEREÇ VE YÖNTEM	30
4-VERİ ANALİZİ	30
5-BULGULAR	31
5.1-Demografik Özellikler	31
5.2-Başvuru Yakınmaları	32

5.3-Laboratuar Değerleri ve Biyopsi Sonuçları.....	33
5.4-Eşlik Eden Hastalıklar.....	36
5.5-Bulguların Karşılaştırılması.....	37
6-TARTIŞMA	42
7-SONUÇ.....	51
8-ÖZET	52
9-ABSTRACT	53
10-KAYNAKLAR.....	54

SİMGELER KISALTMALAR DİZİNİ

ÇH	Çölyak Hastalığı
HLA	Human Leukocyte Antigen
YY	Yüzyıl
IL-15	İnterlökin-15
GÖRH	Gastroözefagial Reflü Hastalığı
PBS	Primer Bilier Siroz
OH	Otoimmun Hepatit
PSK	Primer Sklerozan Kolanjit
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
DHEB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
OSB	Otizm Spektrum Bozukluğu
TTG	Doku Transglutaminaz
AGA	Anti Gangliosid Antikor
GİS	Gastrointestinal Sistem
ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği
EMA	Endomisyal Antikor
NASPGHAN	Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği

ARA	Anti Retikülin Antikor
DGP	Deamid Gliadin Peptid
MHC	Doku Uyumluluk Kompleksi
APC	Antijen Sunan Hücre
TCR	T hücre Antijen Reseptörü
P	Fosfor
IEL	İntraepitelial Lenfosit
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi
DM	Diabetes Mellitus

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
2.1	Çölyak hastalarında görülen gastrointestinal semptomlar	6
2.2	Çölyak hastalarında görülen ektragastrintestinal semptomlar	7
2.3	Yıllara göre ESPGHAN tanı kriterlerinin karşılaştırılması	15
2.4	Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik testler	17
2.5	Serolojik testlerin duyarlılık ve özgüllükleri	17
2.6	Çölyak hastalığında sık saptanan insan lökosit antijenleri	23
2.7	Yıllara göre histopatolojik sınıflandırma	26
5.1	Demografik özellikler	31
5.2	Başvuru yakınmaları	32
5.3	Laboratuvar değerleri	34
5.4	Çölyak tanısı olan hastalarda HLA DQ dağılımı	34
5.5	Biyopsi sonuçları	35
5.6	Çölyak tanılı hastalarda biyopsi sonuçları	36
5.7	Eşlik eden otoimmün hastalıklar	37
5.8	Tanı	37
5.9	Çölyak tanısı varlığına göre demografik özelliklerin karşılaştırılması	38
5.10	Çölyak tanısı varlığına göre laboratuvar değerleri	39
5.11	Çölyak tanısı varlığına göre eşlik eden otoimmün hastalıklar	40
5.12	Çölyak tanısı olan hastalarda HLA DQ dağılımına göre demografik ve klinik özellikler	41

ŞEKİLLER, GRAFİKLER VE RESİMLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1	Çölyak hastalığı patofizyolojisi	4
2.2	ESPGHAN 2020 tanı algoritması - A	12
2.3	ESPGHAN 2020 tanı algoritması - B	13
2.4	ESPGHAN 2020 tanı algoritması – B (Uzman değerlendirmesi)	13
2.5	ESPGHAN 2020 tanı algoritması – C	14
2.6	MHC gen yapısı	18
2.7	MHC sınıf I ve II moleküllerin şematik yapısı	21
2.8	HLA adlandırma	21
2.9	Cis ve trans olarak kodlanmış DQ üniteleri	22
2.10	Modifiye MARSH histopatolojik sınıflaması	27
2.11	Çölyak hastalığında izin verilen ve yasaklı yiyecekler	28
<u>Grafik</u>		
5.1	Demografik özellikler	31
5.2	Başvuru yakınmaları	32
5.3	Çölyak tanısı alan hastalarda HLA DQ dağılımı	35
5.4	Biyopsi sonuçları	36
<u>Resim</u>		
2.1	Dermatitis herpetiformis	8
2.2	Dermatitis herpetiformis	8

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı(ÇH), genetik olarak duyarlı kişilerde gluten içeren tahılların tüketilmesiyle tetiklenen bağışıklık aracılı bir enteropatidir. Çölyak hastalığının tahılların alkolde çözünen fraksiyonlarını temsil eden ve gliadinler (buğday), hordeinler (arpa), sekalinler (çavdar) ve aveninler (yulaf) olarak adlandırılan prolaminlere karşı oral toleransın başarısızlığından kaynaklandığı düşünülmektedir. HLA DQ2 ve DQ8 ile ilişkilidir ve sürekli gluten varlığında hastalık devamlılık arz eder. Hastalığın tek ve mutlak tedavisi yaşam boyu diyetten glutenin çıkarılmasıdır. HLA DQ2 ve DQ8, lamina proprianın dendritik hücreleri tarafından toksik tahıl peptitlerinin gluten duyarlı mukozal T hücrelerine antijen sunumuna aracılık eder. Spesifik HLA DQ genotipleri, çölyak hastalığının insidansı için farklı riskler tanımlar.

Son dönemde teknik alandaki ilerlemeler kolaylıkla farklı yolları etkileyen çok sayıda genetik değişikliğin değerlendirilmesine imkân vermiştir. Teknik gelişmeler genetik testlerin önceki yıllara göre kolaylıkla yapılmasını sağlamaktadır. Çölyak hastalığı düşünülen çocuklarda da daha önce tanımlanmış olan birçok genetik özellik toplu olarak panel şeklinde çalışılabilmektedir. Bu araştırmada klinik izlemi sırasında çölyak hastalığı ön tanısı ile genetik inceleme yapılan ve HLA DQ allelleri saptanan çocukların klinik bulgularının değerlendirilmesi ve genetik özelliklerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji

Coğrafi bölgeye göre yaygınlıktaki geniş bir değişime rağmen, pediatrik ÇH'nin şu anda dünya çapında genel nüfusun neredeyse %1'ini etkilediği düşünülmektedir. Buğday tüketiminin yoğun olduğu Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika, Avustralya, Güney-Batı Asya ve Kuzey Afrika'da sık görülür. Buna karşılık, Uzak Doğu Asya'da ve buğday ve diğer gluten tahıllarının temel gıda olmadığı sahra altı Afrika'da son derece nadirdir (1). Abadie ve ark.'nın yaptığı araştırmada Finlandiya'daki ÇH görülme sıklığı %1-2,4 arasında bildirilirken, Rusya'nın Karelia bölgesinde daha düşük olarak %0,2 olduğu bildirilmiştir (2).

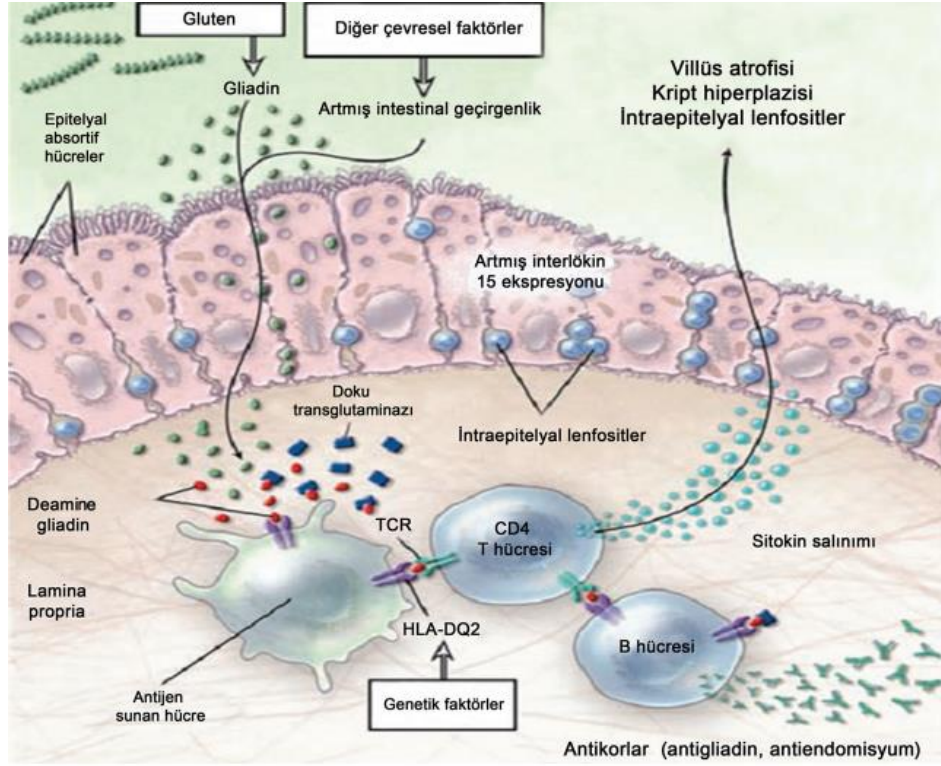
2.2 Tarihçe

Ulaşılabilen kaynaklar buğdayın ilk kez Mezopotamya'da üretilip tüketildiğini, buradan Anadolu'ya ve dünyaya yayıldığını düşündürmektedir. Çağlar boyunca pek çok farklı uygarlığın harmanlandığı Anadolu'da buğday günlük beslenmede önemli yer tutmuştur ve halen bu önemi devam etmektedir. Çağımızda buğday ile ilişkisi iyi anlaşılmış olan bu hastalıktan “çölyak hastalığı” ismiyle ilk kez Anadolu'da Kapadokyalı Aretaeus tarafından 2. yy'da bahsedildiği görülmektedir. Ancak hastalığın günümüzde bilinen formu ilk olarak bir pediatrist olan Samuel Gee tarafından 1888 yılında Kuzey Avrupa'da çocuk hastalarda tanımlanmıştır (3). Amerikalı bir doktor olan Christian Archibald Herter, 1908'de çölyak hastalığı olan çocuklar hakkında "intestinal infantilizm " adını verdiği bir kitap yazmıştır. Bir süre çölyak hastalığı, her iki bilim insanının adıyla Gee-Herter Hastalığı olarak anılmıştır (4). Karbonhidratların rolünden şüphelenilse de, buğdayla olan bağlantı 1940'larda Hollandalı pediatrist Dr. Willem Karel Dicke tarafından kurulmuştur (5). 1944 yılında Hollanda'da kıtlık zamanlarında unun tüketilmediği zamanlarda hastalarının klinik iyileşmesinin keşfe katkıda bulunmuş olması muhtemeldir (6). Buğdayın

gluten ile olan bağlantısı ilk kez 1952'de Birmingham'dan bir ekip tarafından tanımlanmıştır (7) . Villöz atrofi, 1954'te İngiliz doktor John W. Paulley tarafından tanımlanmıştır (8). 1960'lar boyunca çölyak hastalığının diğer özellikleri aydınlatılarak kalıtsal karakteri 1965'te kabul edilmiştir (9).

2.3 Patofizyoloji

Çölyak hastalığı, buğday, çavdar, arpa ve yulaftan elde edilen gluten proteinlerine karşı gelişen bir enteropatidir. Buğday gluteni, gliadin ve glutenin fraksiyonlarına ayrılabilir. Buğday gluteninin gliadin fraksiyonunun çölyak hastalığının alevlenmesindeki rolü uzun zamandır bilinmektedir (10). Buğday, arpa, çavdar ve daha az oranda yulafta, suda erimeyen yüksek molekül ağırlıklı prolaminler bulunmaktadır. Buğday prolamini olan gliadin immunpatogeneze başlıca sorumludur. Ayrıca arpa, çavdar, yulaf yapısında bulunan prolaminler de toksiktir. Buğday yapısındaki glutenin alkol ile reaksiyonu sonucu ince barsak mukozası için toksik olan gliadin oluşur. Gliadin epitel hücrelerinde yıkıma yol açarak IL-15 ekspresyonunu artırır. Artmış IL-15 ekspresyonu ise intraepitelyal lenfositleri aktive eder. Enfeksiyonlar sırasında veya değişen geçirgenlik sonucunda, gliadin lamina propriada doku transglutaminazı tarafından deamine olarak antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA DQ2 veya HLA DQ8 ile etkileşime girer. Gliadin, T hücre reseptörü aracılığı ile CD4+ T hücrelerine sunulur, bu durum sitokin salınımına neden olarak doku hasarına neden olur. Böylece villüs atrofi ve kript hiperplazisi meydana gelir (11) (Şekil 2.1).



Şekil-2.1 Çölyak Hastalığı Patofizyolojisi

Hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin önemli rolü olmakla beraber çevresel faktörlerin de önemi büyüktür. Diyetle gluten girmediği sürece hastalık görülmez. Anne sütünün uzun süre verilmesi, anne sütü alırken ek gıdaların başlanması pek çok çalışmada yararlı bulunurken, viral enfeksiyonlar, sigara gibi çevresel etmenlerin hastalığın oluşumunda olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir (12).

Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında %10-20 arası, monozigot ikizlerde %70, benzer HLA doku yapıya sahip kardeşlerde %30 oranında ÇH görülmesi hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (13).

Çölyak hastalığı ile insan lökosit antijenleri (HLA) sınıf II D grubu arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. HLA DQ2 toplumda %20-30 sıklıkta saptanırken, çölyak hastalarında bu oran %86-100'e ulaşmaktadır. Çölyak hastalarının yaklaşık %95'i DQ2, %5'i ise DQ8 doku grubuna sahiptir. Ancak HLA tam uyumlu kardeşlerin %30-50'sinde hastalığın

çıkması HLA dışı faktörlerin de genetik yatkınlıkta katkısı olabileceğini düşündürmektedir (14) .

Barsak geçirgenliği, ÇH'nin gelişiminde rol oynayan başka bir faktördür. Sindirilmemiş gluten partiküllerinin bağırsak lümeninden lamina propriaya geçişine sebep olan "geçirgen barsak" doğuştan gelen bağışıklık aktivasyonunun erken aşamalarını tetikleyebilir.

Ek olarak, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, çölyak hastalığı dahil olmak üzere çeşitli gastrointestinal hastalıklarda incelenmiş ve araştırılmıştır. İnsan gastrointestinal sistemi, çok çeşitli ortak bakterilere ev sahipliği yapan karmaşık ve dinamik bir habitatır. Bu iyi dengelenmiş mikro ekosistem, hastalık istilasına karşı doğal bir bariyer görevi görür. Mikrobiyotanın ÇH patofizyolojisine dahil olması son zamanlarda çok fazla ilgi görmüştür.

Literatürde mikrobiyota ile ÇH ilişkisini inceleyen pek çok çalışma mevcuttur. Daha sonraki araştırmalarda çölyak hastalığının birçok özelliği tanımlanmıştır ve hastalığın etiyojisi ve patofizyolojisi tam olarak anlaşılmamakla birlikte genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin bir kombinasyonunun neden olduğu düşünülmektedir(14).

2.4 Klinik

Çölyak hastalığı, gastrointestinal veya gastrointestinal olmayan belirtilerle ortaya çıkma eğilimindedir (15).

2.4.1 Gastrointestinal Semptomlar

Klasik olarak, glutenin diyetle dahil edilmesinden sonra 6 ile 24 aylıkken ortaya çıkan çölyak hastalığı olan çocuklarda kronik ishal, iştahsızlık, karında şişkinlik, karın ağrısı, kilo kaybı şikayetleri mevcuttur. Bazı hastalarda kusma da olabilir. Ciddi derecede etkilenmiş hastalarda çölyak krizi ve dehidrasyonun hemodinamik ve metabolik sonuçları ortaya çıkabilir (11, 16) (Tablo 2.1).

Daha büyük çocuklarda ve yetişkinlerde gastrointestinal semptomlar benzerdir ancak genellikle daha az dramatiktir. Paradoksal olarak, hastalık

kabızlığa ya da ishale neden olabilir. Bu semptomlara kilo kaybı, büyüme geriliği, şiddetli anemi, B vitamini eksikliklerinden kaynaklanan nörolojik bozukluklar ve D vitamini ve kalsiyum eksikliklerinden kaynaklanan osteopeni gibi malabsorbsiyonun sonuçları eşlik edebilir (17).

Tablo-2.1 Çölyak Hastalarında Görülen Gastrointestinal Semptomlar

Karın ağrısı
Kabızlık veya ishal
Şişkinlik
Kilo kaybı
Bulantı, kusma
Oral : Aftöz stomatit
Özefagus: Tekrarlayan GÖRH, eozinofilik özefajit
Karaciğer: OH, transaminaz yüksekliği, PBS, PSK
Pankreas : Rekürren pankreatit
Barsak : İBH, çölyak krizi

2.4.2 Ekstra-gastrointestinal Semptomlar

Çölyak hastalığında çok sayıda gastrointestinal olmayan belirtiler saptanmıştır. Bazı hastalarda, gastrointestinal olmayan semptomlar birincil başvuru şikayetidir (18) (Tablo 2.2).

İdiyopatik boy kısalığı olan çocukların yüzde 8 ile 10'unda çölyak hastalığının serolojik kanıtı vardır (16). Büyüme gecikmesi, boy ve ağırlık nispeten normal olduğunda ve gastrointestinal semptomların yokluğunda bile ortaya çıkabilir (19). Bu nedenle, büyüme zayıflaması muhtemelen tamamen yetersiz beslenmeye bağlanamaz. Öte yandan, çölyak spesifik antikorları kalıcı olarak pozitif olan ancak semptomları olmayan küçük çocuklar genellikle normal büyüme gösterirler. Bu durum semptomların süresi ve şiddetinin büyüme geriliğindeki önemini gösterir (20).

Çocuklukta başlayan çölyak hastalığı olan bireylerin uzun süreli takiplerinde kaygı, yeme ve davranış bozuklukları, DEHB, OSB gibi nörodavranışsal veya psikiyatrik bozukluk geliştirme riskinin 1,4 kat arttığı saptanmıştır (21).

Tablo-2.2 Çölyak hastalarında görülen ektragastrintestinal semptomlar

Büyüme Gelişme
Gecikmiş puberte
Boy kısalığı
Nörolojik semptomlar
Hipotoni
Öğrenme güçlüğü
Baş ağrısı
Serebellar ataksi
Epilepsi
Karaciğer hastalığı
Demir eksikliği
Cilt tutulumu
Dermatitis herpetiformis
Diş minesini kusurları
Metabolik kemik hastalığı
Kardiyomiopati
Artrit

Nörolojik semptomların patogenezi belirsizdir. İnfanıl hipotoni ve gelişim geriliği gibi durumlar belirli mikro besin eksiklikleri dahil olmak üzere yetersiz beslenmeden kaynaklanabilir. Bu problemler glutensiz bir diyetle çözölme eğilimindedir. Bununla birlikte, bu nörolojik anormalliklerin bir kısmının veya tamamının otoimmün mekanizmalardan kaynaklandığına dair artan kanıtlar vardır. Örnek olarak, serebellumdaki kan damarları çevresinde yaygın tTG-IgA birikimi tarif edilmiştir (22). İlgili çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiş olmakla birlikte, özellikle AGA antikorları nörolojik semptomların patogenezinde rol oynayabilir (23). Bu bulgular, immün aracılı bir sürecin gluten ataksisine ve/veya periferik nöropatiye yol açabileceğini düşündürmektedir (22).

Çölyak hastalığının bir takım cilt belirtileri vardır. Dermatitis herpetiformis en yaygın olanıdır ve çölyak hastalığı olan yetişkin hastaların yüzde 24'üne varan oranda görülür (24, 25).

Dermatitis herpetiformisli erişkin hastaların yaklaşık yüzde 85'inde barsak biyopsisinde çölyak hastalığının karakteristik değişiklikleri görülür.

Ancak çoğunda gastrointestinal semptom yoktur. Dermatitis herpetiformis ergenlikten önce daha az yaygındır (26) .

Dermatitis herpetiformis, genellikle dirsek, diz, kalça, sakrum, yüz, boyun, gövde ve bazen de ağız içinde simetrik olarak yerleşen kaşıntılı papülo-veziküler döküntü ile karakterizedir (Resim 2.1, Resim 2.2) (27, 28).



Resim-2.1 Dermatitis Herpetiformis



Resim-2.2 Dermatitis Herpetiformis

2.5 Sınıflandırma

2.5.1 Klasik Çölyak Hastalığı

Daha çok yaşamın 6-24. aylarında, diyetle glutenin girmesiyle ortaya çıkan, tipik olarak büyüme gelişme geriliği, kronik ishal, karın şişliği, karın ağrısı, kusma, iştahsızlık, kas güçsüzlüğü ve hipotoni gibi GİS bulguları ile karakterizedir (29). İnce barsak biyopsisinde karakteristik histolojik değişikliklerin varlığı ile gluten içeren gıdaların kesilmesiyle mukozal lezyonların ve semptomların genellikle birkaç hafta ila aylar içinde gerilemesi tanıya yönlendiren diğer durumlardır. Glutensiz bir diyetle iyileşme başarısızlığı genellikle diyetle yetersiz uyumdan veya altta yatan diğer malabsorbtif bozukluklardan kaynaklanabilir. Bununla birlikte, nadir durumlarda diyetle dirençli çölyak hastalığı ile ilişkili olabilir (30).

2.5.2 Gastrointestinal Olmayan Çölyak Hastalığı

Genellikle büyük çocuk ve erişkinlerde görülür. Malabsorpsiyon bulguları yoktur. Boy kısalığı, puberte gecikmesi, dermatitis herpetiformis, diş mine tabaka bozukluğu, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, osteoporoz, artrit, aftöz stomatit, açıklanamayan transaminaz yüksekliği, nörolojik bozukluklar gibi belirti ve bulguların yanı sıra, irritabl bağırsak hastalığını düşündüren dispeptik yakınmalar ve kabızlık gibi atipik gastrointestinal belirtiler ile karakterizedir (29).

2.5.3 Sessiz Çölyak Hastalığı

Bu hastalarda çölyak hastalığının belirgin semptomları yoktur, ancak çölyak hastalığı için pozitif spesifik serolojik test ve biyopsi kanıtı vardır. Bu vakalar genellikle yüksek risk gruplarının taranmasıyla tespit edilir. "Sessiz" terimi yanlış bir adlandırma olabilir. Glutensiz bir diyetle tedavi edildikten sonra, bu hastaların çoğu geriye dönük olarak daha önce anormal olarak kabul etmedikleri subklinik semptomları tanır (31, 32).

Son yıllarda sessiz çölyak hastalarının çoğunda hafif, gözden kaçabilen hastalık bulgularının olduğu ve glutensiz diyet sonrası

fiziksel ve psikolojik açıdan kendilerini daha iyi hissettikleri gösterilmiştir (29).

2.5.4 Potansiyel Çölyak Hastalığı

Çölyak spesifik antikorlarında pozitiflik saptanan ancak çölyak hastalığı ile uyumlu bir biyopsi bulgusu olmayan hastalar "potansiyel" çölyak hastalığı olarak takip edilir. Bu hastalar, çölyak hastalığı için yüksek risk taşıyan bir grubun üyeleri olduklarından (Çölyak hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabaları), genellikle yapılan rutin testler sırasında tanımlanırlar (33).

2.5.5 Latent Çölyak Hastalığı

Latent çölyak hastalığı, hayatının bir döneminde çölyak hastalığı için tüm tanı kriterlerini karşılayan, ancak daha sonra bulguları gerileyen, endoskopide normal duodenal/jejunal mukoza bulguları olan ve gluten içeren bir diyet sırasında çok az semptomu olan veya hiç semptom göstermeyen bireyleri tanımlar. Bu tür vakaların çoğunda, çölyak hastalığı ilk olarak çocukluk çağında teşhis edilmiş ve glutensiz bir diyetle tedavi edilmiştir. Tedavi sonrası hastalarda, gluten içeren diyetle yeniden başlanılmasına rağmen hastalık bulguları izlenmemiştir (34, 35).

2.5.6 Çölyak Dışı Gluten Duyarlılığı

Çölyak dışı gluten duyarlılığı, serolojik veya histolojik çölyak hastalığı kanıtı olmayan hastalarda gluten alımına semptomatik yanıt sendromunu tanımlar. En yaygın şikayetler karın ağrısı, şişkinlik ve/veya bağırsak düzeninde değişiktir. Ancak bazı hastalar ekstraintestinal semptomlardan şikâyet eder. Başlangıç tipik olarak gluteni aldıktan birkaç saat veya birkaç gün sonradır (33).

2.6 Tanı

Çölyak hastalığı tanısı, günümüzde Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneğinin (ESPGHAN) önerileri doğrultusunda konulmaktadır. Dernek 2020 yılında gözden geçirilmiş yeni tanı kılavuzunu yayınlamıştır. Tipik ve atipik bulguları ÇH'yi düşündüren olgularda tanı için ilk aşamada serolojik testler yapılmalıdır. Serolojik testler tarama amaçlı kullanılan en değerli yöntemlerdir ve alınan besinlerdeki proteinlere ve barsak mukozasında var olan yapısal proteinlere (Endomisyum, retikülin, transglutaminaz) karşı oluşmuş antikorlar aranmaktadır. Yanlış negatiflikleri engellemek için ÇH taraması sadece gluten içeren diyet altında yapılmalıdır.

1969'da ESPGHAN pediatrik popülasyonda ÇH tanısı için ilk tanı kriterlerini belirlemiştir. Hasta gluten içeren diyet ile beslenirken barsak biyopsisinde villöz atrofi saptanması, gluten eliminasyonundan sonra histolojik iyileşme olması ve gluten yeniden diyetle dahil edildikten sonra lezyonun tekrarlaması ÇH için zorunlu kriterler olarak belirlenmiştir (36).

1980'lerin başında ÇH'nin bir belirteci olan anti gliadin antikor (AGA) 'un keşfi, 1990 ESPGHAN kriterlerinin oluşturulmasına neden olmuştur. Gluten içeren diyet altında yapılan tek biyopside spesifik olmasa bile karakteristik anormal mukozal histolojiye sahip, ÇH düşündüren semptomları olan daha büyük çocuklarda tanı koymayı sağlamıştır (37).

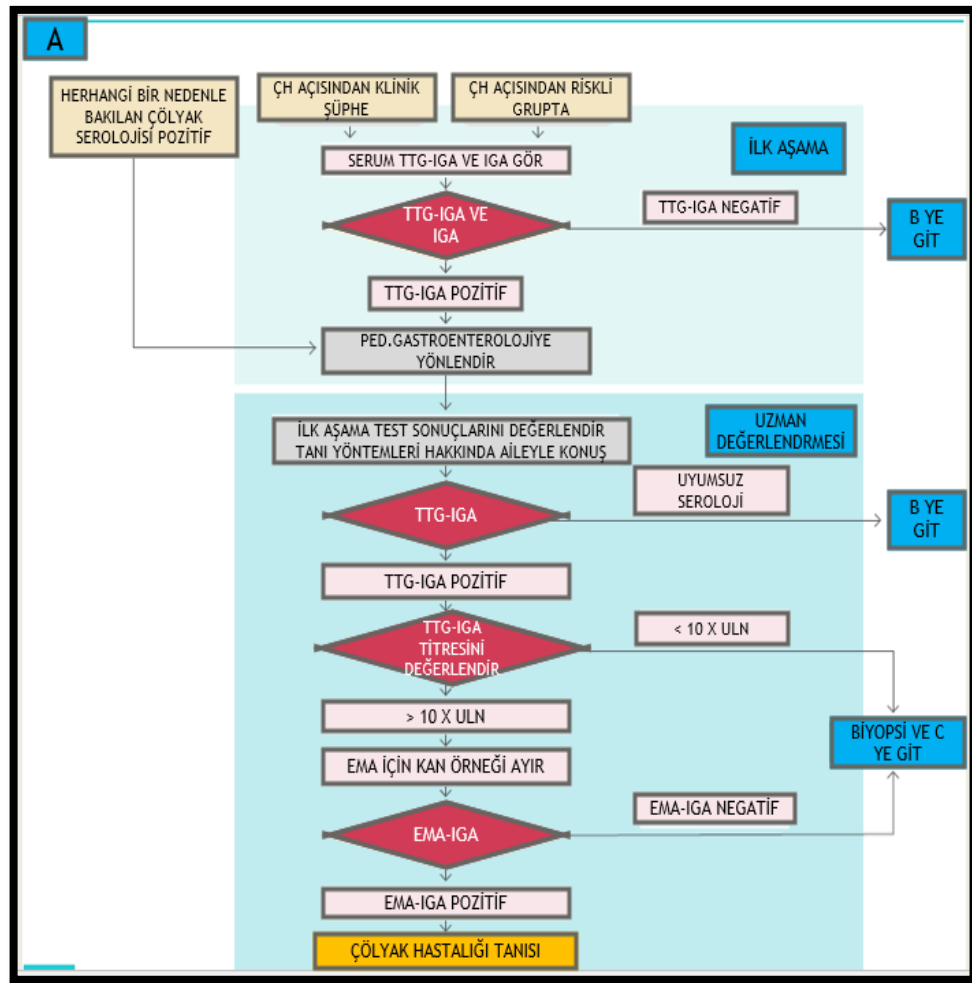
Endomisyal antikorlar (EMA) 1980'lerin ortalarında keşfedilmiştir. Doku transglutaminaz (tTG) antikorları, 1997'de ÇH'nin otoantijeni olarak tanımlanmıştır. Ardından dolaşımdaki anti-tTG tip-2 antikorları keşfedilmiştir (38). Her iki antikor türü de benzer bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olarak hastalık belirteçleri olarak AGA'dan daha iyi performans göstermişlerdir (39).

2012 yılı ESPGHAN Kılavuzunda, enteropatinin tanıda dikkate alınması gereken unsurlardan sadece biri olduğu ve kanıta dayalı bir yaklaşım ile biyopsi olmadan da tanı koymayı mümkün kılacak bir yaklaşım

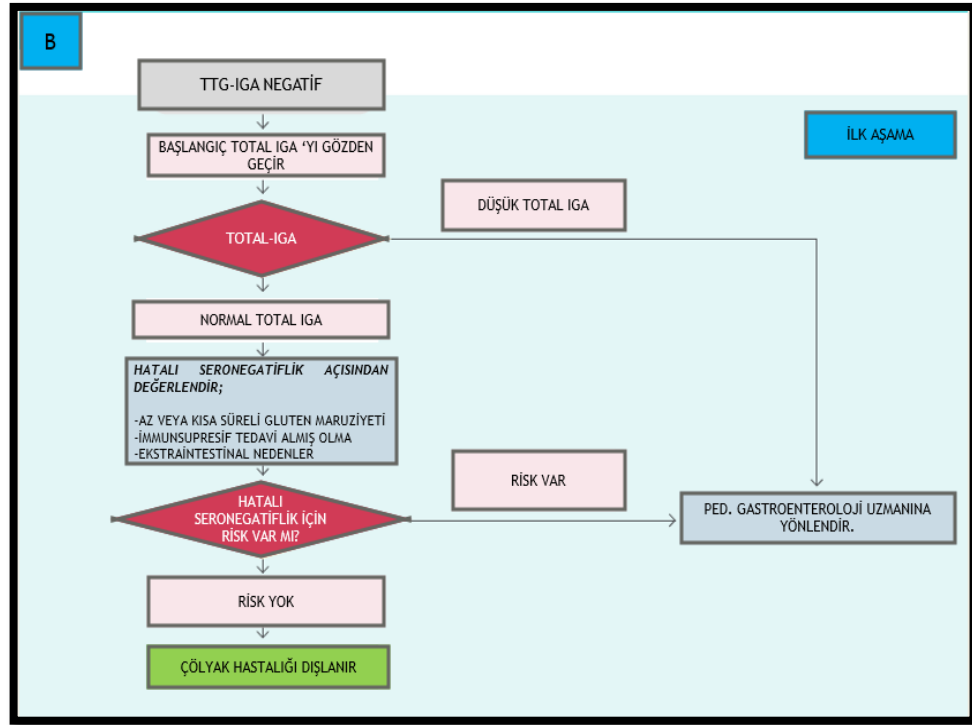
yayınlanmıştır. Takip eden yıllardan elde edilen kanıtlar, bu vakalarda biyopsisiz tanının güvenli olduğunu doğrulamıştır (40, 41).

2020'de yayınlanan 2012 kılavuzlarının en son güncellemesi, HLA'nın rolü, asemptomatik hastaların teşhisi ve serolojik belirteçlerin etkinliği gibi ÇH'nin belirli yönleri hakkında yeni kanıtlar ortaya koymuştur (42, 43) (Tablo 2.3).

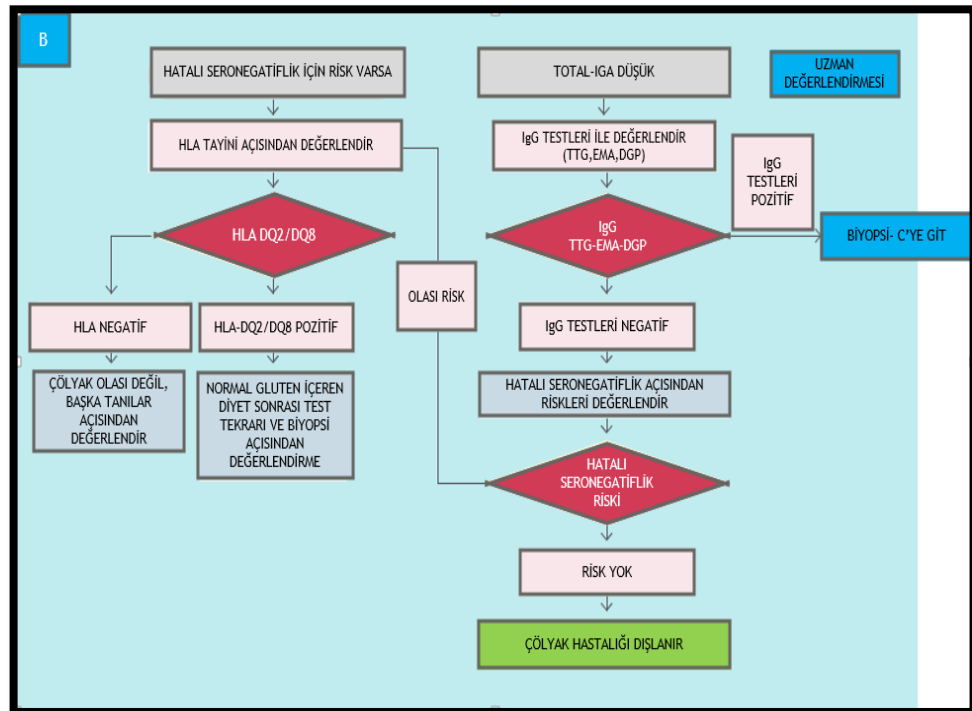
2020 yılı güncellemesi, başlangıç için tTG-IgA ve IgA sınıfı antikorların tetkik edilmesini önermektedir (Şekil 2.2, Şekil 2.3, Şekil 2.4, Şekil2.5).



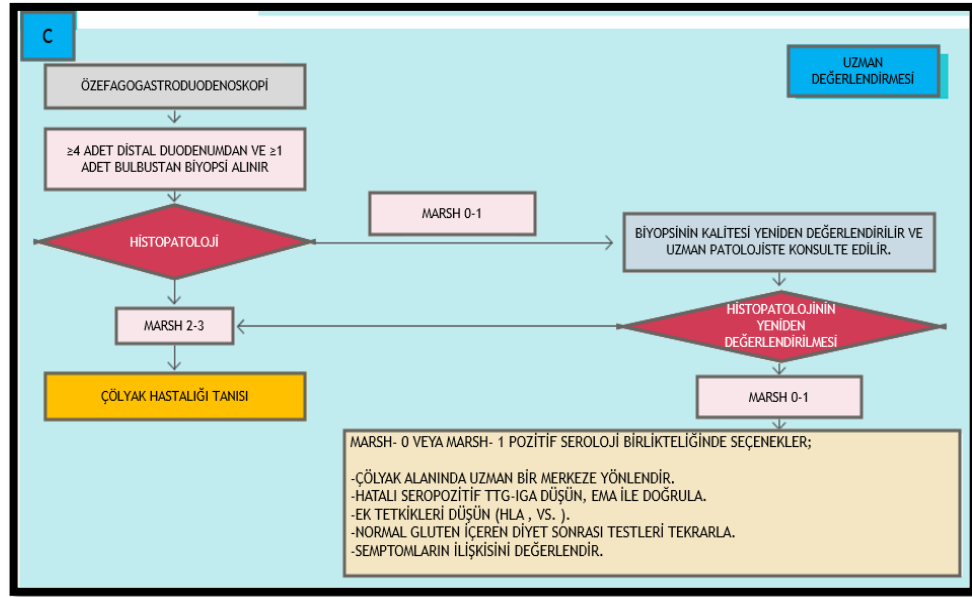
Şekil-2.2 ESPGHAN 2020 tanı algoritması-A



Şekil-2.3 ESPGHAN 2020 tanı algoritması-B



Şekil-2.4 ESPGHAN 2020 tanı algoritması-B (Uzman değerlendirmesi)



Şekil-2.5 ESPGHAN 2020 tanı algoritması-C

Biyopsi olmadan tanı konulabileceği 2012 (42) yılında ESPGHAN güncellemesinde ilk kez gündeme gelmiştir. Güncellemeye göre tanı için tüm kriterlerin karşılanması gerektiği belirtilmiştir.

1. ÇH'yi düşündürülen semptomların varlığı,
2. TTG IgA ≥ 10 kat serum seviyesinde olması,
3. İkinci serum kontrolünde pozitif EMA-IgA saptanması,
4. HLA DQ2/8 de pozitiflik saptanması,
5. ÇH tanısının ve takibinin uzman çocuk gastroenterolog veya çocuk doktoru tarafından yapılması gerekmektedir.

2020 güncellemesinde (44); ÇH tanısı için biyopsisiz yaklaşımın, ikinci kez doğrulanmış EMA-IgA ve tTG-IgA değerlerinin normalin üst sınırının ≥ 10 katı olan çocuklarda güvenli olduğu doğrulanmıştır. Titrelevi daha düşük olan çocuklara yanlış pozitif tanı riskini azaltmak için biyopsi yapılmalıdır. HLA testi ve semptomların varlığı biyopsisiz seroloji temelli tanı için zorunlu kriterler değildir.

Tablo-2.3 Yıllara göre ESPGHAN tanı kriterlerinin karşılaştırılması

		NASPGHAN	ESPGHAN	ESPGHAN GÜNCELLEME
Yayınlanma Yılı		2005	2012	2020
Uygulanabilir populasyon		Semptomatik olanlar ve asemptomatik olup risk faktörü mevcut olanlar		
Primer serolojik test		TTG-IgA		
Önerilen başlangıç testleri	Asemptomatik	TTG-IgA	HLA tipleri	TTG-IgA ve Total IgA
	Semptomatik	TTG-IgA ve Total IgA	TTG-IgA ve Total IgA	
Önerilen takip testleri	Asemptomatik	Belirtilmemiş	TTG-IgA ve Total IgA	Anti-EMA
	Semptomatik		Anti-EMA ve HLA tipleri	
Biyopsisiz tanı şartları	Asemptomatik	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	TTG-IgA 10 kattan fazla pozitif ve Anti-EMA pozitif
	Semptomatik		TTG-IgA> 10 kat pozitif ve Anti-EMA pozitifliği ile beraber HLADQ2/8 pozitif	
Ne zaman biyopsi gerekir?	Asemptomatik	TTG pozitif	1-TTG-IgA> 3 kat pozitif 2-TTG-IgA <3 kat pozitif ve Anti-EMA pozitif	1-TTG-IgA <10 kat pozitif 2-TTG-Ig-A >10 kat pozitif ve Anti-EMA negatif
	Semptomatik		1-TTG-IgA<10 kat pozitif 2-TTG-IgA >10 kat pozitif, Anti-EMA negatif ve HLA DQ2/8 pozitif	3-Selektif IgA eksikliği olan hastalarda herhangi bir antikorda Ig G pozitifliği olması

2.6.1 Serolojik Değerlendirme

Serolojik testler, antigliadin antikorları (AGA), antiendomisyum antikorları (EMA), doku transglutaminaz antikorları (tTG), deamide gliadin peptid antikorları (DGP) ve anti retikülin antikorlarıdır (ARA) (29) (Tablo 4). Doku transglutaminaz (tTG), translasyon sonrası protein modifikasyonunu katalize eden ve inflamasyon sırasında hücreler tarafından üretilen kalsiyuma bağımlı bir enzimdir. tTG'nin çölyak hastalığında glütenin immün sistemi uyarıcı etkisini artıran bir deamidasyon enzimi ve immün yanıtı tetikleyen antijen olarak iki önemli işlevi olduğu düşünülmektedir (14).

AGA, 1970'lerin sonlarında çölyak hastalığını taramak için mevcut ilk serolojik testti ve bu durum çölyak hastalığını immün aracılı bir bozukluk olarak tanımaya yönelik ilk adımdı. AGA IgG ve IgA, gliadin adı verilen gluten proteininin küçük bir antijenik kısmını tanıyan antikorlardır (45). Duyarlılığı ve özgüllüğü EMA'ya göre daha düşüktür. Normal bireylerde ve çölyak dışı gastrointestinal enflamasyonlarda da pozitif sonuç verebilir.

EMA, primatların gastrointestinal kanalının düz kas hücrelerinde miyofibriller arasında bulunan bir bağ dokusu proteini olan endomisyuma karşı antikordur (46). Duyarlılığı %100'e yakın, özgüllüğü %98 civarındadır. Antigliadin ve antiendomisyum antikorlarının ÇH taramasında birlikte kullanımı %100'e varan negatif ve pozitif prediktif değer verir (47).

ARA, heterojen bir antikor grubudur. Beş farklı reaktivite modeli tarif edilmiştir; R1, R2, Rs, R3 ve R4. Bunlardan sadece ARA-R1 çölyak hastalığı ile yakından ilişkili olduğundan tanısal bir role sahiptir. ARA-R1 pozitifliğinden sorumlu otoantijenin, tip 2 doku transglutaminaz olduğu yönündeki son bulgu, bu antikorların tanısal rolünü azaltmıştır (48).

DGP, çölyak hastalarının serumlarında sentetik deamidatlı gliadin peptitlerine karşı gelişen antikordur. DGP, ELISA yöntemi kullanılarak çalışılmaktadır (49).

TTG, EMA'nın antijenik bir determinantıdır. Doku transglutaminazının rekombinant insan doku transglutaminazı ve kobay doku transglutaminazı olmak üzere iki tipi vardır. tTG IgA, erişkin ve çocuklarda benzer oranlarda yüksek duyarlılık (%92-100) ve özgüllük (%91-100) taşıdığından günümüzün en etkin serolojik işaretleyicisidir. Ayrıca EMA'dan farklı olarak ELISA bazlı bir testtir ve çalışandan kaynaklanan hata payı yoktur (50). EMA ve tTG antikorlarının birlikte pozitif olmasının ince barsak intestinal biyopsisi gerekliliğini azaltabileceği yönünde görüşler bildirilmektedir (47) (Tablo 2.4, Tablo 2.5).

Tablo-2.4 Çölyak Hastalığı Tanısında Kullanılan Serolojik Testler

SEROLOJİK TESTLER	YÖNTEM
Antigliadin Antikor (AGA) IgA/IgG	ELISA
Anti Endomisyum Antikor (EMA) IgA/IgG	IFA, ELISA
Antiretikülin Antikor (ARA) IgA/IgG	IFA
Doku Transglutaminaz Antikor (dTG) IgA/IgG	ELISA, İKY
Deamide Gliadin Peptid (DGP) Antikor IgA/IgG	ELISA
<i>ELISA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay, IFA: Immuno Fluorescence Assay, İKY: Immuno Kromatografik Yöntem</i>	

Tablo-2.5 Serolojik Testlerin Duyarlılık ve Özgüllükleri

ÇH ANTİKORLARI	DUYARLILIK (%)	ÖZGÜLLÜK (%)
AGA IgG	75-100	42-98
AGA IgA	53-100	65-100
EMA IgA	75-98	96-100
dTG IgA	98.5	98
DGP IgA	97	93

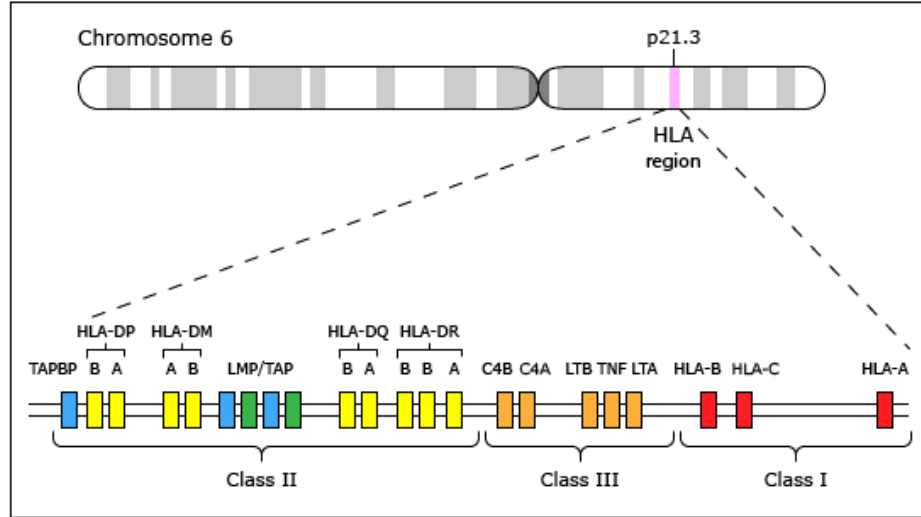
2.6.2 Genetik Değerlendirme

2.6.2.1 İnsan Lökosit Antijenleri (HLA)

Genetik olarak çölyak hastalığı ile en güçlü bağlantı, insan lökosit antijenleri (HLA) olarak tanımlanmıştır.

Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (MHC), omurgalılarda bulunan, bağışıklıkla ilgili işlevi olan bir gen grubudur. 6. kromozomun kısa kolunda sentromere yakın bölgede bulunur (6p21.31). MHC, bağışıklığı denetlemekte ve doku uygunluğunda rol oynamaktadır. İnsanda , İnsan Lökosit Antijenleri (HLA) olarak adlandırılır (51).

Günümüzde insan MHC gen bölgesi 3.673.800 nükleotit, 224 gen ve 10.533 farklı allel içermektedir. Dünya sağlık örgütü kontrolü altındaki HLA nomenklatür komitesi tarafından üç alt gruba ayrılmaktadır. MHC sınıf 1 antijenleri, HLA A, B, C, E, F, G'den; MHC sınıf 2 antijenleri, HLA DR, DP, DQ, DO, DN'den ve MHC sınıf 3 antijenleri de HLA C2, C4A, C4B, PF, TNF-alfa ve β 'dan oluşmaktadır (51-53) (Şekil 2.6).



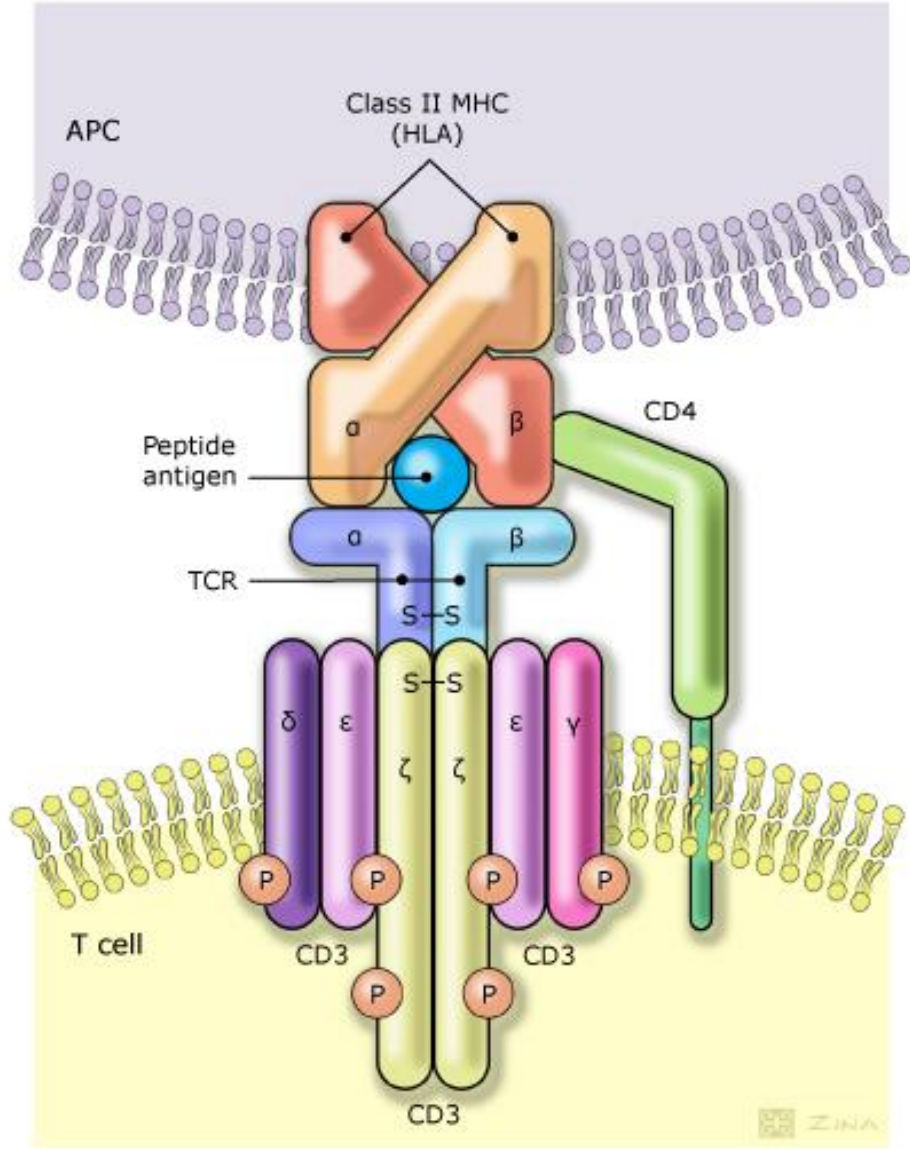
Şekil-2.6 MHC Gen Yapısı (HLA: insan lökosit antijeni; TAP: antijen işleme ile ilişkili taşıyıcı; TAPBP: TAP bağlayıcı protein; LMP: düşük moleküler ağırlıklı protein (proteazom alt birimi); C4B: tamamlayıcı faktör C4B; C4A: tamamlayıcı faktör C4A; LTB: lenfotoksin beta; TNF: tümör nekroz faktörü-alfa; LTA: lenfotoksin alfa; MHC: ana doku uyumluluk kompleksi).

2.6.2.2 Antijen Sunumu

HLA lokusunda sınıf I bölgesinden kodlanan HLA sınıf I molekülleri endojen antijenleri CD8 + T hücrelerine sunarak özellikle sitotoksik bir yanıtı aktive eder. HLA lokusundaki sınıf II bölgesinden kodlanan HLA sınıf II heterodimerleri ise HLA DR, DQ, DP molekülleridir ve eksojen antijenleri sunar. Makrofaj, B lenfositleri, dentritik hücre, langerhans hücreleri, endotel hücreleri ve aktif T hücrelerde bulunurlar (54).

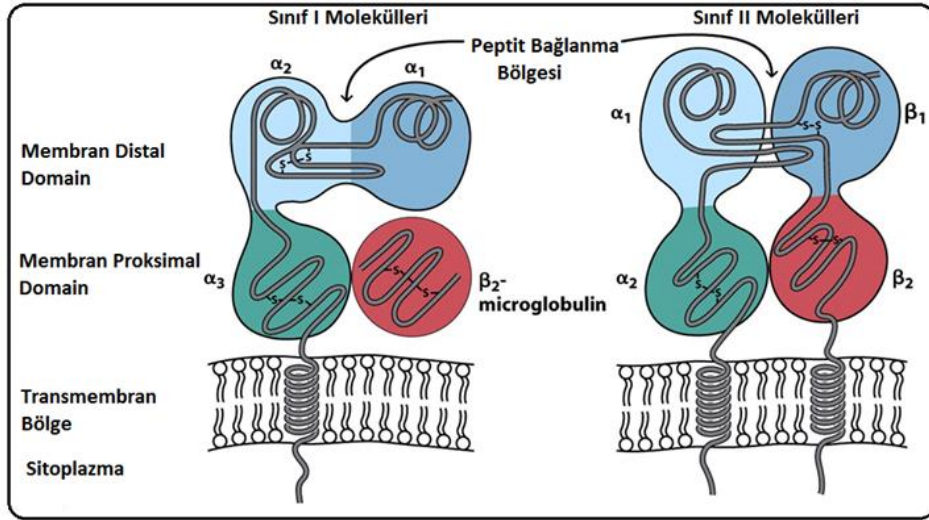
Bir antijenin adaptif bir bağışıklık tepkisini tetiklediği mekanizma birkaç adımı içerir. Potansiyel olarak antijenik partiküller yakalanmalı, işlenmeli ve uygun eşlik eden sinyallerle T hücrelerine tanınabilir biçimde sunulmalıdır. Bu işlevleri yerine getiren hücreler, antijen sunan hücrelerdir (55, 56) (Şekil 2.6).

T hücre antijen reseptörü (TCR), disülfid bağları (SS) ile bağlanan bir alfa ve bir beta zincirinden (veya gama ve delta) oluşur. CD3 kompleksi, her biri bir gama ve delta, iki epsilon ve iki zeta zincirinden (veya zeta ve eta'nın bir heterodimeri) disülfid bağlarıyla bir homodimer şeklinde oluşur. TCR/CD3 kompleksinin devreye girmesi üzerine sinyalleme basamakları etkinleştirilir. TCR, MHC (CD8'e bağlanan HLA sınıf I veya CD4'e bağlanan HLA sınıf II) bağlamında sunulan işlenmiş peptit antijenini tanır ve onunla etkileşime girer. CD3, bir T hücre aktivasyonu ve farklılaşma yolunu başlatan sinyalin iletilmesinde önemlidir (56).



Şekil-2.6 Antijen sunumu (APC: antijen sunan hücre; MHC: ana doku uyumluluk kompleksi; HLA: insan lökosit antijeni; TCR: T hücre antijen reseptörü; P: fosfat.)

Sınıf II DR, DQ ve DP molekülleri, alfa zinciri ve beta zinciri olan iki glikoprotein zincirinin oluşturduğu bir heterodimer yapıdadır ve bu zincirler non kovalent bağlanmışlardır (57) (Şekil 2.7).



Şekil-2.7 MHC Sınıf I ve II moleküllerin şematik yapısı

2.6.2.3 Adlandırma

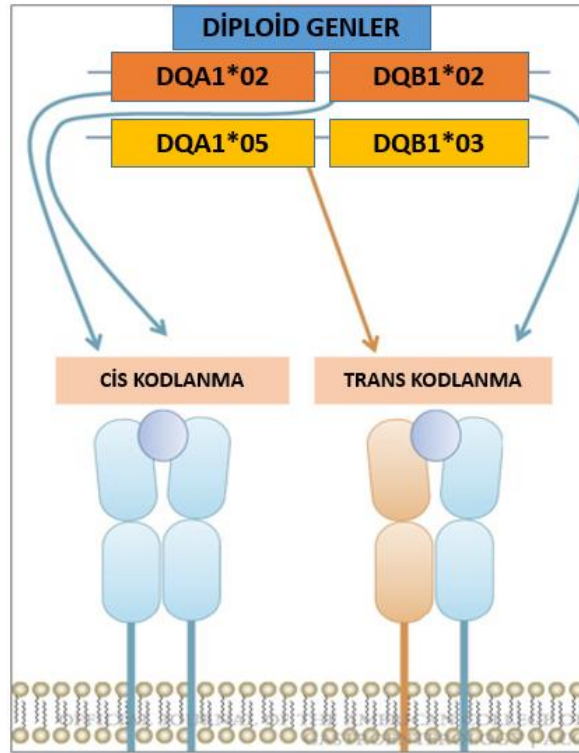
HLA DQ2/DQ8 tiplendirme sonuçları, HLA tiplendirmesine yönelik kullanılan yöntemlerden serolojik sonuçları yansıtmaktadır. HLA isimlendirme komisyonunun Nisan 2010'da yayınladığı isimlendirme sistemi halen kullanılan HLA tiplendirme sonuçlarının ifade şeklidir. Buna göre düşük çözünürlük moleküler çalışmalarda lokustan sonra asteriks ve iki basamaklı allel grubu yazılır. Yüksek çözünürlük tiplendirmede ise lokustan sonra en az 4 basamak olacak şekilde yazılır (58) (Şekil 2.8).



Şekil-2.8 HLA adlandırma

2.6.2.4 HLA Çölyak Hastalığı İlişkisi

Aynı kromozom üzerinde DQA1 ve DQB1 alelleri tarafından kodlanan bir heterodimerin cis olarak kodlandığı söylenir. Tersine, farklı kromozomlardaki alellerden oluşan bir heterodimerin trans olarak kodlandığı söylenir (Şekil 2.9). Bu nedenle çölyak hastalığı, basit Mendelian kalıtım ile aktarılmaz, çünkü çölyak hastalığına izin veren bir heterodimerin yarısı, ebeveynlerden herhangi biri tam heterodimeri kodlamadan her bir ebeveyninden kalıtılabilir (59).



Şekil-2.9 Cis ve trans olarak kodlanmış HLA molekülleri

DQA1 ve DQB1 alellerinin sayısı ve konfigürasyonu çölyak hastalığı riskini belirlediğinden, çölyak hastalığını destekleyen çeşitli HLA tiplerinin genetiği karmaşıktır (60) (Tablo 2.6). DQ2 molekülünün bir varyantı olan HLA DQ2.5 heterodimer, ÇH'li hastaların yaklaşık %90'ı tarafından kodlanır. HLA DQ2.5, DQB1*02 ve DQA1*05 alelleri tarafından kodlanır (61).

HLA DQ2.2 heterodimer, DQ alfa zincirinin DQA1*05 aleli yerine DQA1*02 aleli tarafından kodlanması dışında DQ2.5 heterodimerine benzemektedir (62).

HLA DQ8, DQB1*03:02 ve DQA1*03 alelleri tarafından kodlanır. DQ3 grubu sırasıyla DQB1*03:01, 03:02 ve 03:03 alelleri tarafından kodlanan DQ7, DQ8 ve DQ9 proteinlerine "bölünmüştür". Önemli olarak, yalnızca DQB1*03:02 aleli tarafından kodlanan DQ8 proteini çölyak hastalığına izin verir ve ÇH'li hastaların yaklaşık %20'sinde bulunur (63).

Tablo-2.6 Çölyak hastalığında sık saptanan insan lökosit antijenleri

	DQA1	DQB1
DQ2.5	05: XX ^a	02: XX ^b
DQ8	03: XX ^c	03:02
DQ2.2	02: XX ^d	02: XX ^b

^a : DQA1*05:01, DQA1*05:03, DQA1*05:05

^b : DQB1*02:01, DQB1*02:02

^c : DQA1*03:01, DQA1*03:02, DQA1*03:03

^d : DQA1*02:01

Çölyak hastalığında çoğunlukla HLA DQ2 (HLA-DQA1*05, DQB1*02 allellerince kodlanan) pozitifliği görülürken, kalan hastaların çoğu HLA DQ8 (DQA1*03, DQB1*03:02) pozitifliğine sahiptirler. ÇH ile ilişkili olduğu düşünülen söz konusu HLA heterodimerlerinin alfa zinciri, HLA DQA1 genleri tarafından kodlanırken, beta zinciri ise HLA DQB1 genleri tarafından kodlanmaktadır (64). Belirlenen güçlü ilişki nedeniyle çoğu merkezde HLA tipleme, çölyak hastalığı için genetik bir test olarak rutin olarak kullanılmaktadır. HLA gruplarının prevalansı farklı populasyonlarda önemli ölçüde farklı olması nedeniyle bu genlerin tanıdaki

kullanımı da populasyonlar arasında değişiklik gösterebilir. HLA testinin tanı koymadaki öneminin tam olarak belli olmaması gerçeğine rağmen genellikle kesin olarak belirlenmemiş vakaların tanımlanmasına yardımcı olabileceği düşünölmektedir (65, 66).

2.6.2.5 HLA Tiplendirme Yöntemleri

HLA tiplendirmesi için serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Serolojik yöntemlerde HLA'ya spesifik antikorlar kullanılmaktadır. Serolojik testlerin avantajı hızlı sonuç vermesidir. Dezavantajı ise HLA proteinlerindeki küçük aminoasit farklılıklarının belirlenememesidir. Moleküler tiplendirme yöntemlerinden spesifik primer polimeraz zincir reaksiyonu (SSP-PCR), direkt DNA sekanslaması ve sekans spesifik oligonökleotid problemleri (SSOP) kullanılmaktadır. Sekanslama, araştırılan gendeki nükleotidlerin tam sıralamasını belirler. Spesifik moleküler metodlar, alıcı ve vericinin HLA antijenleri arasındaki farkı genellikle aminoasit seviyesinde net bir şekilde ortaya çıkartır (67).

2.5.2.6 HLA Dışı Genler

HLA DQ2 haplotipi çölyakla ilişkili çok önemli bir lokustur. Ancak bu lokusun hastalığın ortaya çıkmasında rol oynayan tek lokus olmadığı, hastaların sadece %40'ında sorumlu olduğu ve başka lokusların da etkiye bulunduğu düşünölmektedir (68). HLA temelli olmayan genler çölyak hastalığına genetik olarak yatkınlık açısından HLA genlerinden daha fazla katkıda bulunmaktadır. Günümüze dek çölyak hastalığı ile ilişkili çok farklı lokus bulunmuştur. CELIAC1'den CELIAC13'e kadar olan lokuslar mevcuttur. Bunlardan CELIAC1 HLA lokusu iken, geri kalan 12'si HLA'ya bağlı olmayan ve halen üzerinde çalışılan gen bölgeleridir (69).

2.6.3 Histopatolojik Değerlendirme

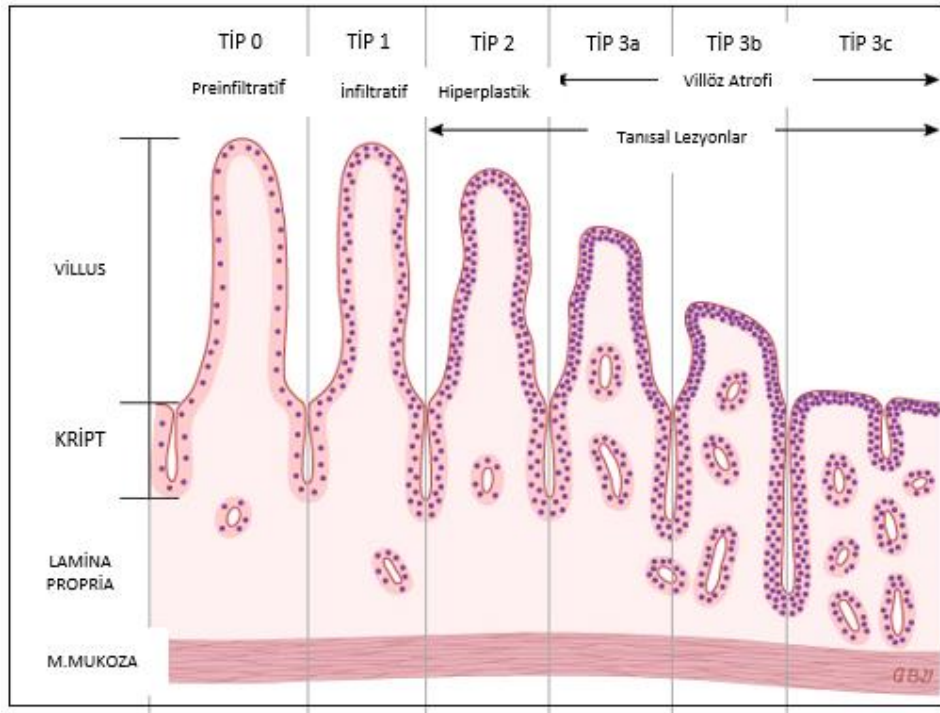
Barsak biyopsisi, tTG-IgA veya EMA antikorları pozitif olan bireylerde çölyak hastalığı tanısını koymak için gerekir. Seçilmiş hastalarda biyopsi yapılmaksızın da tanıya gidilebilmektedir. Biyopsi, hastanın diyeti gluten içermektedirken yapılmalıdır. Hastalık yamalı bir dağılıma sahip olabileceğinden veya başlangıçta duodenal bulbusla sınırlı olabileceğinden, 4'ü distal duodenumdan ve en az 1'i duodenal bulbustan olmak üzere çoklu biyopsiler alınmalıdır (70).

Çok yüksek tTG antikorları olanlar da dahil olmak üzere tüm hastalar için barsak biyopsisinin tanı sürecinin bir parçası olarak dahil edilmesinin potansiyel değerinin bilinmesi önemlidir. Biyopsi çölyak hastalığı dışındaki eş zamanlı mukozal inflamasyonun değerlendirilmesine izin verir. Serolojik testler arasında niceliksel değişkenlik ve standardizasyon eksikliği hakkında endişeler vardır. Glutensiz diyetle başlamadan önce tanıyı doğrulamak için barsak biyopsisi yapıp yapılmaması konusunda hasta yakını detaylıca bilgilendirilerek tartışılmalıdır (71, 72).

Tipik histopatolojik özellikler tanı koyulmasında yardımcıdır. Bu özellikler intraepitelial lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofisidir (73) (Şekil 2.10). Histopatolojik tanı için Marsh sınıflaması esas alınmakla birlikte son yıllarda modifiye Marsh sınıflaması söz konusudur (74). Marsh sınıflaması çölyak hastalığı üzerine yapılan ilk histopatolojik sınıflandırma olmakla beraber, günümüzde uluslararası düzeyde en yaygın kullanılmakta olan sınıflandırma modifiye Marsh (Marsh-Oberhuber) sınıflamasıdır (75) (Tablo 2.7).

Tablo-2.7: Yıllara göre histopatolojik sınıflandırma

Marsh 1992	Rostami ve ark. 1998, 1999	Oberhuber ve ark. 1999 (Modifiye Marsh Sınıflaması)	Corazza & Villanacci 2005	Ensar 2010
Tip 0: Mikroskobik enterit; T lenfositlerinde patolojik artış, enterositlerde değişiklik, mikrovillilerde kısalma ve $\alpha/\beta/\gamma/\delta$ T hücre reseptörlerinde artış ile normal villus	Marsh I: normal villöz epitel > 100 enterosit başına 30 IEL	Tip 1: İnfiltratif lezyon	Derece A: Atrofi yok, kript hiperplazisi olan veya olmayan normal villöz yapı ve ≥ 25 IEL/100 enterosit	Tip 1: IE lenfositözlu Normal villus
Tip 1: Mikroskobik enterit; Artan IEL sayısı (> 20 IEL/100 enterosit)	Marsh II: genişlemiş kriptalar ve inflamatuvar hücre artışı	Tip 2: Kript hiperplazisi		
Tip 2: Mikroskopik enterit; Artmış IEL sayısı (>20, IEL/100 enterosit) ve kript hiperplazisi	Marsh IIIa: (kısmi VA) kısaltılmış künt villus, infiltrasyon IEL ve hiperplastik kriptalar	Tip 3A: Kısmi villöz atrofi	Derece B1: Villöz-kript oranı <3:1 IEL sayısı >25/100 enterosit **	Tip 2: Kısaltılmış villus (bulbusta <3:1 veya <2:1), IE lenfositozu ve kript hiperplazisi
Tip 3: Villus silinmesi ve kript hiperplazisi	Marsh IIIb: (subtotal VA) Tanınabilir atrofik villus, inflamatuvar hücreler ve genişlemiş kriptler	Tip 3B: Subtotal villöz atrofi		
	Marsh IIIc: Total villöz atrofi, şiddetli atrofik, hiperplastik kriptalar	Tip 3C: Total villöz atrofi	Derece B2: Tamamen düz atrofik mukoza, gözlemlenebilir villus yok ve ≥ 25 IEL/100 enterosit	Tip 3: IE lenfositozu ve kript hiperplazisi olan tamamen düz mukoza
Tip 4: Destrüktif lezyon		Tip 4: Destrüktif lezyon		



Şekil-2.10 Modifiye Marsh (Marsh-Oberhuber) histopatolojik sınıflaması

2.7 Tedavi

Çölyak hastalığının tedavisi, tanının serolojik ve histolojik olarak doğrulanıp doğrulanmadığına ve hastanın hastalığa bağlı semptomları olup olmadığına bağlıdır. Serolojik ve histolojik olarak doğrulanmış çölyak hastalığı olan hastalar tedavi edilmelidir. Ek olarak, deri biyopsisi ile doğrulanmış dermatitis herpetiformisli hastalarda, ilişkili ince bağırsak mukoza patolojisi olsun veya olmasın glutensiz bir diyetle tedavi önerilir (76).

Potansiyel çölyak hastalığı, pozitif tTG-IgA veya EMA antikoru olan ancak normal ince bağırsak biyopsisi olan hastaları ifade eder. Bu hastalar çölyak hastalığı için yüksek risk altındadır. Bu hastalar için yönetim kararları semptomların varlığına ve hasta tercihine bağlıdır (77).

Günümüzde çölyak hastalığının tek tedavisi glutensiz diyet uygulamasıdır. Katı glutensiz diyet uygulaması, günlük gluten alımının 20 mg'dan daha az alınması anlamı taşımakta ve bu miktar yaklaşık olarak bir ince dilim ekmeğin %1'ine karşılık gelmektedir (78). Buğday, çavdar ve

arpa içeren tüm yiyeceklerden kaçınılmalıdır. Hazır gıdalar, ilaçlar ve çeşniler üzerindeki etiketleri dikkatlice okumak ve gluten içerebilecek stabilizatörler veya emülgatörler gibi katkı maddelerine özellikle dikkat etmek gerekmektedir. Pirinç, mısır, karabuğday ve patates içeren alternatif nişastalar veya soya fasülyesi gibi gıdaların tüketimi güvenlidir (70, 78) (Şekil 2.11).

YASAKLI BESİNLER	İZİN VERİLEN BESİNLER	RİSKLİ BESİNLER
Buğday ve türevleri (Bulgur, makarna, kuskus, ırmik, şehriye vb.)	Pirinç, mısır	Dekstrin
Arpa	Minör tahıllar	Aroma vericiler
Malt	Psödo-tahıllar (Karabuğday, kinoa)	Hidrolize bitkisel protein
Çavdar	Meyve ve sebzeler	Hidrolize sebze proteini
Spelt	Kurubaklagiller	Modifiye besin nişastası
Tritikale	Kuruyemişler	Yulaf
Kamut (Horasan buğdayı)	Bitkisel yağlar	Soslar
	Süt ve türevleri	Baharatlar
	Et, tavuk, balık	
	Yumurta	
	Tereyağı	

Şekil-2.11 Çölyak hastalığında izin verilen ve yasaklı yiyecekler

Glutensiz diyeteye yanıtın hızı değişkendir. Hastaların yaklaşık %70'i iki hafta içinde gözle görülür klinik iyileşmeye sahiptir. Çölyak hastalığı aktivitesini ve glutensiz diyeteye yanıtı izlemeye yönelik klinik araçlar oldukça sınırlıdır. Semptom izleme ve otoantikör takibi yaygın olarak kullanılır. Diyeteye uyumu ölçmek için yetenekli bir diyetisyen tarafından periyodik değerlendirme de gereklidir (79).

Çölyak hastalığı olan hastaların çoğu, glutensiz bir diyeteye yanıt verir. Yanlışlıkla gluten alımı, benzer semptomlara neden olan eş zamanlı gastrointestinal bozukluklar veya refrakter çölyak hastalığı yanıtı olmayan hastalarda düşünülmelidir (80).

2.7.1 Diyet Dışı Tedaviler

Glutensiz diyetin pek çok açıdan yetersiz bir tedavi şekli olduğu kanıtlanmıştır. Kalıcı semptomları, akut semptomatik reaksiyonları önlemek ve hastaların diyetlerine belirli bir miktarda gluten eklemesine izin vererek hastalık yükünü azaltmak için diyet ile kombinasyon şeklinde ek terapötik seçenekler yararlı olabilir (81).

Klinik çalışmalarda incelenen tedavilerden en yaygın olarak kullanılan iki tanesi; Çeşitli gliadin endopeptidazları ve interlökin-15 antikorlarıdır. Her iki sınıf da mukozal bariyeri geçmeden önce in vitro olarak parçalama ve gluten tüketiminden kaynaklanan immünojenik yanıtı bloke etme yetenekleri nedeniyle şu anda üzerinde çalışılan popüler tedavi biçimleridir (82).

Henüz FDA onaylı bir ilaç yoktur ÇH'nı tedavi etmek için farmakolojik yaklaşımları aktif olarak geliştiren ve test eden ileri düzey klinik deneylerden ikisi, AT-1001 (Larazotide asetat) ve IMGX-003 (Latiglutenase) terapilerini içerir. AT-1001, villusun sıkı bağlantılarını kapatmayı amaçlarken, IMGX-003 gluten endopeptidaz görevi görür (82).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğinde, Çölyak Hastalığı ön tanısı ile HLA incelemesi yapılmış olan 18 yaşından küçük çocuk hastaların hastane tıbbi kayıtlarının geriye dönük olarak değerlendirilmesi ile yapılmıştır.

4-VERİ ANALİZİ

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) ile sürekli değişkenler ortalama, standart sapma ($\text{Ort} \pm \text{SS}$), medyan (IQR: 25-75. persentil) değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates düzeltmesi, Fisher Exact, Fisher Freeman Halton Exact Test ve post hoc Bonferroni düzeltmesi, iki grup ortalama karşılaştırmalarında ise parametrik test varsayımları sağlanmadığı için Mann Whitney U testi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

5-BULGULAR

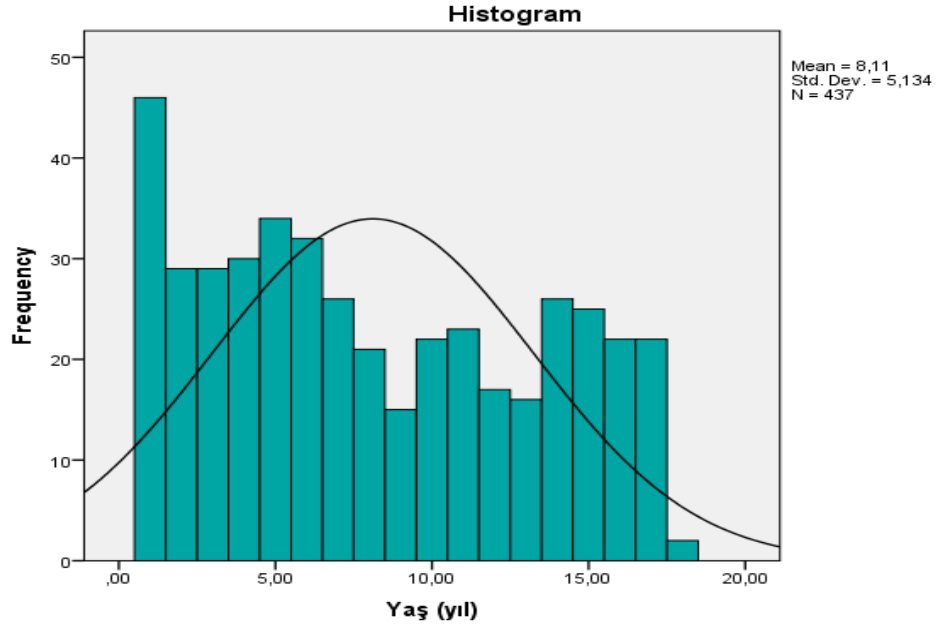
Çölyak hastalığı şüphesiyle takip edilen ve HLA çalışılan 657 hastanın 173'ü veri yetersizliği, 47'si HLA negatifliği sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya HLA pozitif saptanan 433 hasta ve çölyak tanısıyla izlenen HLA negatif saptanan 4 hasta dahil edildi. 437 hastanın 239'u (%54,7) çölyak tanısı ile takip edilmekteyken bu hastaların 89'u (%20,4) dış merkezde tanı almıştı.

5.1-Demografik Özellikler

437 hastanın 239'u (%54,7) kız, 198'i (%45,3) erkektir. Yaş ortalamaları $8,11 \pm 5,13$ yıl olarak hesaplanmıştır (Grafik-5.1). 34 (%8,9) hastada akraba evliliği öyküsü, 47 (%12,4) hastada ise ailede çölyak hastalığı öyküsü bulunmaktadır (Tablo-5.1).

Tablo-5.1 Demografik özellikler

Değişkenler		n(%)
Cinsiyet (n=437)	Kız	239(54,7)
	Erkek	198(45,3)
Yaş (yıl) (n=437)	Ort $\pm$ SS	8,11 $\pm$ 5,13
	Medyan (IQR)	7(4-13)
Akraba evliliği öyküsü (n=380)	Var	34(8,9)
	Yok	346(91,1)
Ailede Çölyak varlığı (n=380)	Var	47(12,4)
	Yok	333(87,6)



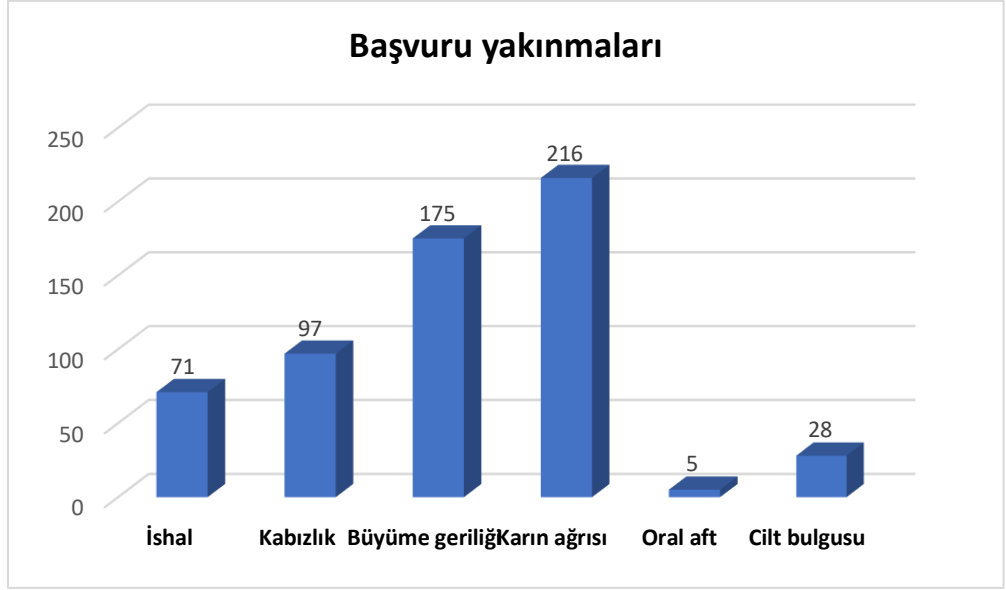
Grafik-5.1 Yaş histogramları

5.2-Başvuru Yakınmaları

Hastaların başvuru yakınmaları tablo 5.2 ve grafik 5.2 ile gösterilmiştir. Yapılan analizlere göre hastaların %16,3'ünde ishal, %22,2'sinde kabızlık, %40,1'inde büyüme geriliği, %49,5'inde karın ağrısı, %1,1'inde oral aft, %6,4'ünde cilt bulgusu gözlenmiştir.

Tablo-5.2 Başvuru yakınmaları

Değişkenler		n(%)
İshal (n=437)	Var	72(16,3)
	Yok	365(83,7)
Kabızlık (n=437)	Var	97(22,2)
	Yok	340(77,8)
Büyüme geriliği (n=437)	Var	176(40,1)
	Yok	261(59,9)
Karın ağrısı (n=437)	Var	217(49,5)
	Yok	220(50,5)
Oral aft (n=437)	Var	5(1,1)
	Yok	432(98,9)
Cilt bulgusu (n=437)	Var	28(6,4)
	Yok	409(93,6)



Grafik 5.2. Başvuru yakınmaları

5.3-Laboratuvar Değerleri ve Biyopsi Sonuçları

Laboratuvar değerleri analiz sonuçları ise tablo 5.3'te sunulmuştur. Hastaların %93,6'sının ALT değeri normal iken ALT değeri 5 kattan az olan 18 (%4,6), 5 kattan fazla olan 7 (%1,8) hasta olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %70,4'ünün ise AST değeri normal iken AST değeri 5 kattan az olan 101 (%27,9), 5 kattan fazla olan 6 (%1,7) hasta olduğu tespit edilmiştir. EMA-Ig A pozitif olanların oranı %30,1, doku transglutaminaz Ig A pozitif olanların oranı %44,7, doku transglutaminaz Ig G pozitif olanların oranı %21,3, Ig A düşük olanların oranı %0,7, HLA DQ 8 pozitif olanların oranı %62,5, HLA DQ 2 pozitif olanların oranı %69,6'dır.

239 hastanın 99'unda (%41,4) HLA DQ 2, 50'sinde (%20,9) HLA DQ 8, 86'sında (%36) HLA DQ 2 ve HLA DQ 8 birlikte pozitifdir. 4 (%1,7) hastada ise HLA DQ pozitifliği yoktur (Tablo 5.4) (Grafik 5.3).

Tablo-5.3 Laboratuvar değerleri

Değişkenler		n(%)
ALT (n=388)	Normal	363(93,6)
	<5 kat	18(4,6)
	>5 kat	7(1,8)
AST (n=362)	Normal	255(70,4)
	<5 kat	101(27,9)
	>5 kat	6(1,7)
EMA-Ig A (n=346)	Pozitif	104(30,1)
	Negatif	242(69,9)
Doku transglutaminaz Ig A (n=434)	Pozitif	194(44,7)
	Negatif	240(55,3)
Doku transglutaminaz Ig G (n=436)	Pozitif	93(21,3)
	Negatif	343(78,7)
Ig A (n=417)	Normal	414(99,3)
	Düşük	3(0,7)
HLA DQ 8 (n=437)	Var	273(62,5)
	Yok	164(37,5)
HLA DQ 2 (n=437)	Var	304(69,6)
	Yok	133(30,4)

Tablo-5.4 Çölyak tanısı olan hastalarda HLA DQ dağılımı

Değişkenler		n(%)
HLA DQ8 (n=239)	Var	136(56,9)
	Yok	113(43,1)
HLA DQ2 (n=239)	Var	185(77,4)
	Yok	54 (22,6)
HLA DQ2 + HLA DQ8 (n=239)	Var	86 (36,4)
	Yok	153 (63,6)

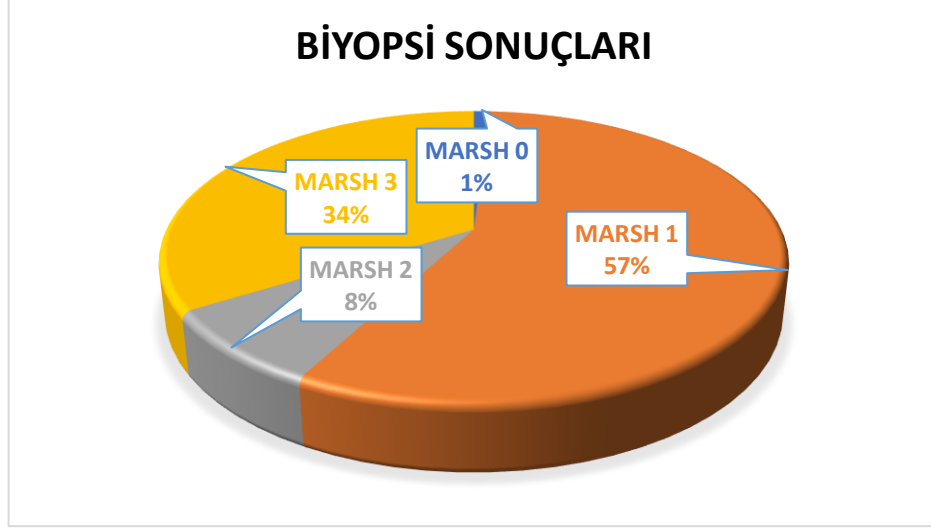


Grafik-5.3 Çölyak tanısı alan hastalarda HLA DQ dağılımı

Hastaların biyopsi sonuçlarının dağılımı şu şekildedir; %1 (n=2) MARSH 0, %56,9 (n=116) MARSH 1, %8,3 (n=17) MARSH 2, %33,8 (n=69) MARSH 3 (Tablo 5.5) (Grafik 5.4).

Tablo-5.5 Biyopsi sonuçları

Değişkenler		n(%)
Biyopsi sonucu (n=204)	MARSH 0	2(1)
	MARSH 1	116(56,9)
	MARSH 2	17(8,3)
	MARSH 3	69(33,8)



Grafik-5.4 Biyopsi sonuçları

Çölyak tanısı olan 150 hastanın %1,3'ünün biyopsi sonucu MARSH 0, %41,3'ünün biyopsi sonucu MARSH 1, %11,3'ünün biyopsi sonucu MARSH 2 ve %46'sının biyopsi sonucu MARSH 3'tür (Tablo 5.6).

Tablo-5.6 Çölyak tanılı hastalarda biyopsi sonuçları

Değişkenler		n(%)
Biyopsi sonucu (n=150)	MARSH 0	2(1,3)
	MARSH 1	62(41,3)
	MARSH 2	17(11,3)
	MARSH 3	69(46)

5.4-Eşlik Eden Hastalıklar

Hastaların %1,8'inde (n=8) otoimmün hepatit, %11,2'sinde (n=49) tip 1 DM, %6'sında (n=26) Hashimoto hastalığı eşlik eden hastalık olarak bulunmaktadır (Tablo 5.7).

Tablo-5.7 Eşlik eden otoimmün hastalıklar

Değişkenler		n(%)
Otoimmün hepatit (n=436)	Var	8(1,8)
	Yok	428(98,2)
Tip 1 DM (n=436)	Var	49(11,2)
	Yok	387(88,8)
Hashimoto (n=436)	Var	26(6)
	Yok	410(94)

5.5-Bulguların Karşılaştırılması

437 hastanın 239'unda (%54,7) çölyak tanısı vardır,198'inde (%45,3) çölyak dışlanmıştır. Çölyak tanılı hastaların 89'u (%20,4) ise dış merkezde tanı almıştır (Tablo 5.8).

Tablo-5.8 Tanı

Değişkenler		n(%)
Çölyak tanısı (n=437)	Var	239(54,7)
	Yok	198(45,3)
Dış merkezde tanı (n=437)	Evet	89(20,4)
	Hayır	348(79,6)

Tablo 5.9'da Çölyak tanısı varlığına göre hastaların demografik ve klinik özelliklerinin analiz sonuçları sunulmuştur. Çölyak tanısı olan hastaların %56,5'i, olmayan hastaların %52,5'i kızdır (p=0,408). Ortanca yaş her iki grupta da 7 yıl olarak belirlenmiştir (p=0,250). Akraba evliliği öyküsü oranı tanısı olanlarda %9,1, olmayanlarda %8,8'dir (p=0,999). Ailede Çölyak hastalığı olma oranı tanısı olanlarda %11, olmayanlarda %14,1'dir (p=0,351). Tüm bu demografik özellikler gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (p>0,05). Başvuru şikayetleri incelendiğinde ise ishal (%13,9 ve %19,2; p=0,134), kabızlık (%23,4 ve %20,7; p=0,495), oral aft (%0,8 ve %1,5; p=0,662), cilt bulgusu (%5,9 ve %7,1; p=0,134) gruplara arasında benzer oranlarda gözlenir iken büyüme

geriliği ve karın ağrısının istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edilmiştir. Büyüme geriliği Çölyak tanısı olan hastaların %44,8’inde, tanısı olmayanların ise %34,5’inde ($p=0,030$), karın ağrısı Çölyak tanısı olan hastaların %42,7’sinde, tanısı olmayanların ise %57,9’unda ($p=0,002$) gözlenmiştir. Büyüme geriliği Çölyak tanısı olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla iken, karın ağrısı ise Çölyak tanısı olmayan hastalarda anlamlı olarak daha fazladır

Tablo-5.9 Çölyak tanısı varlığına göre demografik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler		Çölyak tanısı, n(%)		P
		Var	Yok	
Cinsiyet (n=437)	Kız	135(56,5)	104(52,5)	0,408
	Erkek	104(43,5)	94(47,5)	
Yaş (yıl), Medyan (IQR)		7(4-12)	7(4-14)	0,250
Akraba evliliği öyküsü (n=380)	Var	19(9,1)	15(8,8)	0,999
	Yok	190(90,9)	156(91,2)	
Ailede Çölyak varlığı (n=380)	Var	23(11)	24(14,1)	0,351
	Yok	187(89)	146(85,9)	
İshal (n=436)	Var	33(13,9)	38(19,2)	0,134
	Yok	205(86,1)	160(80,8)	
Kabızlık (n=437)	Var	56(23,4)	41(20,7)	0,495
	Yok	183(76,6)	157(79,3)	
Büyüme geriliği (n=436)	Var	107(44,8)	68(34,5)	0,030
	Yok	132(55,2)	129(65,5)	
Karın ağrısı (n=436)	Var	102(42,7)	114(57,9)	0,002
	Yok	137(57,3)	83(42,1)	
Oral aft (n=437)	Var	2(0,8)	3(1,5)	0,662
	Yok	237(99,2)	195(98,5)	
Cilt bulgusu (n=437)	Var	14(5,9)	14(7,1)	0,750
	Yok	225(94,1)	184(92,9)	

EMA-Ig A pozitiflik oranı Çölyak tanısı olan hastalarda %47,8 iken Çölyak tanısı olmayan hastalarda %4,3’tür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Doku transglutaminaz Ig A pozitiflik oranı Çölyak tanısı olan hastalarda %81,2 iken Çölyak tanısı olmayan hastalarda hiç pozitiflik gözlenmemiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur ($p<0,001$). Doku transglutaminaz Ig G pozitiflik oranı Çölyak tanısı olan hastalarda %38,9 iken Çölyak tanısı olmayan hastalarda hiç pozitiflik gözlenmemiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). HLA DQ 8 oranı Çölyak tanısı olan hastalarda %56,9 iken Çölyak tanısı olmayan hastalarda %69,2'dir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,008$). HLA DQ 2 oranı Çölyak tanısı olan hastalarda %77,4 iken Çölyak tanısı olmayan hastalarda %60,1'dir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Grafik 6). Hastalardaki ALT ($p=0,798$), AST ($p=0,391$) ve Ig A ($p=0,590$) değerleri ise gruplara arasında benzer bulunmuştur (Tablo 5.10).

Tablo-5.10 Çölyak tanısı varlığına göre laboratuvar değerleri

Değişkenler		Çölyak tanısı, n(%)		P
		Var	Yok	
ALT (n=388)	Normal	190(92,7)	173(94,5)	0,798
	<5 kat	11(5,4)	7(3,8)	
	>5 kat	4(2)	3(1,6)	
AST (n=362)	Normal	126(67,4)	129(73,7)	0,391
	<5 kat	58(31)	43(24,6)	
	>5 kat	3(1,6)	3(1,7)	
EMA-Ig A (n=346)	Pozitif	98(47,8)	6(4,3)	<0,001
	Negatif	107(52,2)	135(95,7)	
Doku transglutaminaz Ig A (n=434)	Pozitif	194(81,2)	0(0)	<0,001
	Negatif	45(18,8)	195(100)	
Doku transglutaminaz Ig G (n=436)	Pozitif	93(38,9)	0(0)	<0,001
	Negatif	146(61,1)	197(100)	
Ig A (n=417)	Normal	229(99,6)	185(98,9)	0,590
	Düşük	1(0,4)	2(1,1)	
HLA DQ 8 (n=437)	Var	136(56,9)	137(69,2)	0,008
	Yok	103(43,1)	61(30,8)	
HLA DQ 2 (n=437)	Var	185(77,4)	119(60,1)	<0,001
	Yok	54(22,6)	79(39,9)	

Çölyak tanısı olan hastaların %1,3'ünde, olmayan hastaların %2,5'inde otoimmün hepatit tespit edilmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,477$). Çölyak tanısı olan hastaların %16,3'ünde, olmayan hastaların %5,1'inde Tip 1 DM tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Çölyak tanısı olan hastaların %9,2'sinde, olmayan hastaların %2'sinde Hashimoto hastalığı tespit edilmiştir ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). Tip 1 DM ve Hashimoto hastalıklarının Çölyak tanısı olan hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir (Tablo 5.11).

Tablo-5.11 Çölyak tanısı varlığına göre eşlik eden otoimmün hastalıklar

Değişkenler (n=436)		Çölyak tanısı, n(%)		p
		Var (n=239)	Yok (n=197)	
Otoimmün hepatit	Var	3(1,3)	5(2,5)	0,477
	Yok	236(98,7)	192(97,5)	
Tip 1 DM	Var	39(16,3)	10(5,1)	<0,001
	Yok	200(83,7)	187(94,9)	
Hashimoto	Var	22(9,2)	4(2)	0,003
	Yok	217(90,8)	193(98)	

Tablo 5.12'de ise Çölyak tanısı olan hastalarda HLA DQ dağılımlarına göre demografik ve klinik özelliklerin analizi sunulmuştur. HLA DQ pozitifliği olmayan hastaların ortalama yaş değeri 14,5 yıl ile diğer gruplardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p=0,065$). HLA DQ 8 pozitif olan hastalarda ishal ($p=0,112$), HLA DQ pozitifliği olmayan hastalarda kabızlık ($p=0,554$), büyüme geriliği ($p=0,447$), karın ağrısı ($p=0,494$) oran olarak daha çok görülmekle birlikte bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca oral aft olan hastaların 2'sinde de HLA DQ 2 ve 8 birlikte pozitif ve HLA DQ pozitifliği olmayan hastaların hiçbirinde cilt

bulgusu gözlenmemiştir. Demografik ve klinik özellikler bakımından gruplar benzer bulunmuştur.

Tablo-5.12 Çölyak tanısı olan hastalarda HLA DQ dağılımına göre demografik ve klinik özellikler

Değişkenler		HLA DQ, n(%)				p
		Yok	HLA DQ 2	HLA DQ 8	HLA DQ 2 ve 8	
Cinsiyet (n=239)	Kız	3(75)	53(53,5)	22(44)	57(66,3)	0,051
	Erkek	1(25)	46(46,5)	28(56)	29(33,7)	
Yaş (yıl), <i>Medyan (IQR)</i> (n=239)		14,5(13-16,5)	6(4-13)	6(3-12)	7(4-11)	0,065
Akraba evliliği öyküsü (n=209)	Var	0(0)	10(11)	2(4,5)	7(9,9)	0,664
	Yok	3(100)	81(89)	42(95,5)	64(90,1)	
Ailede Çölyak varlığı (n=380)	Var	1(33,3)	9(9,8)	4(9,1)	9(12,7)	0,475
	Yok	2(66,7)	83(90,2)	40(90,9)	62(87,3)	
İshal (n=238)	Var	0(0)	13(13,3)	12(24)	8(9,3)	0,112
	Yok	4(100)	85(86,7)	38(76)	78(90,7)	
Kabızlık (n=239)	Var	2(50)	24(24,2)	10(20)	20(23,3)	0,554
	Yok	2(50)	75(75,8)	40(80)	66(76,7)	
Büyüme geriliği (n=239)	Var	3(75)	48(48,5)	21(42)	35(40,7)	0,447
	Yok	1(25)	51(51,5)	29(58)	51(59,3)	
Karın ağrısı (n=239)	Var	3(75)	43(43,4)	23(46)	33(38,4)	0,494
	Yok	1(25)	56(56,6)	27(54)	53(61,6)	
Oral aft (n=239)	Var	0(0)	0(0)	0(0)	2(2,3)	0,205
	Yok	4(100)	99(100)	50(100)	84(97,7)	
Cilt bulgusu (n=239)	Var	0(0)	6(6,1)	3(6)	5(5,8)	0,999
	Yok	4(100)	93(93,9)	47(94)	81(94,2)	

6-TARTIŞMA

Çölyak hastalığı genetik olarak duyarlı bireylerde buğday, arpa ve çavdar gliadini ve bazı prolaminlerin besinler yolu ile alınması sonucu ortaya çıkan immün aracılı bir sistemik bozukluktur (83). Son yıllarda, çölyak hastalığı hakkında bildiklerimiz patojenik, epidemiyolojik, klinik ve tanısal yönleri hakkındaki önemli gelişmeler nedeniyle hızla artmaktadır (84). Çalışmamızda bu gelişmelerin kliniğimizdeki yansımaları özetlemeyi amaçladık. Çalışmaya HLA pozitif saptanan 433 hasta ve çölyak tanısıyla izlenen HLA negatif saptanan 4 hasta dahil edildi. 437 hastanın 239'u (%54,7) çölyak tanısı ile takip edilmekteyken bu hastaların 89'u (%20,4) dış merkezde tanı almıştı.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamıza dahil edilen çölyak tanısı olan hastaların %56,5'i, çölyak tanısı olmayan hastaların %52,5'i kızdı. ($p=0,408$). Çölyak hastalığı kız cinsiyette erkek cinsiyete oranla daha sık görülmekteydi (85, 86). Hastalığın kızlarda daha fazla görülmesinin, babadan köken alan HLA DQ allellerinin henüz aydınlatılamayan epigenetik modifikasyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (87).

Çalışmamızda yaş ortalamaları $8,11\pm 5,13$ yıl olarak hesaplandı. Ortanca yaş çölyak hastalığı olan ve olmayan her iki grupta da 7 yıl olarak belirlendi ($p=0,250$). Çalışmamız ile benzer olarak Khatib, Maan ve ark.'nın çalışmasında yaş ortalamaları $8,5\pm 4,5$ yıl olarak bulunmuştur. Villanueva ve ark.larının 2020'de yayımlanan 155 hasta üzerinde yaptığı incelemede de tanı yaşının zamanla arttığı (1994-2001 periyodunda $1,9\pm 1,2$; 2002-2009 periyodunda $5,1\pm 3,8$; 2010-2017 periyodunda ise $5,7\pm 4,3$) belirtilmiştir (88). Çalışmamızın bulguları literatürle uyumlu idi.

Bugün için ÇH'nin basit bir malabsorbsiyondan çok daha kompleks bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Son çalışmalarda GİS dışı bulguların klasik malabsorbsiyon semptomlarından daha sık görüldüğü ve tanı alan atipik vakaların giderek artmakta olduğu bildirilmektedir. GİS dışı ÇH 'nın çocuk ve ergenlerde daha sık görülüyor olmasına bağlı olarak tanı yaşının ileri yaşlara kaydığı söylenebilir (89).

Çölyak hastalığı, diyetle alınan gluten alımının tipik olarak ince barsak mukozasında iltihaplanmaya ve morfolojik hasara neden olduğu kronik, bağışıklık aracılı bir hastalıktır. Topluma dayalı tarama çalışmalarına göre ailesinde çölyak hastalığı olanlarda prevalans artmaktadır (90). 2011 yılında yapılan Dalgıç ve ark. 'nın çalışmasında çölyak tanılı çocuklarda aile öyküsü %2,2 olarak bulunmuştur ve aile öyküsünün varlığı hastalığın ortaya çıkmasında etkili bir etmen olarak bulunmamıştır (91). Emiroğlu ve ark. 'nın 2017 yılındaki çalışmasında çölyak tanılı hastaların % 33.8'inin ebeveynleri arasında akrabalık ve % 7.5'inin ailesinde ise ÇH öyküsü saptanmıştır (83). Çalışmamızda akraba evliliği öyküsü oranı çölyak tanısı olanlarda %9,1, olmayanlarda %8,8'dir (p=0,999). Ailede çölyak hastalığı olma oranı, çölyak tanısı olanlarda %11, olmayanlarda %14,1 olarak bulunmuştur (p=0,351).

Tüm bu demografik özellikler gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Aile öyküsü olan hastaların sayısının artmasına yıllar geçtikçe tanı yöntemlerinin gelişmesi ve aile taramalarının sıklığının artmış olması ve akraba evliliği olan hasta sayısındaki düşüklüğe ise yıllar geçtikçe artan sosyoekonomik düzey ve akraba evliliğine karşı artan bilinç düzeyi neden olmuş olabilir.

Klinik bulgular ishal, karın ağrısı, karın şişliği, büyüme geriliğinin ön planda olduğu klasik tip çölyak hastalığı ile uyumlu veya büyük çocuklarda bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal, kabızlık şeklinde olabilir.

Gastrointestinal dışı semptomlar da görülebilmektedir. Literatürde pek çok çalışmada başvuru şikayetlerinde farklılıklar görülmektedir. 2013 yılında 37 çocuk hastada yapılan bir çalışmada olguların başvuru şikayetleri kronik ishal (%22), karın şişliği (%22), karın ağrısı (%23) ve büyüme geriliği (%18) şeklinde idi (92). 2016 yılında Baştürk ve ark. 'ının yürüttüğü çalışmada en sık başvuru yakınmasının ishal (% 78), karın ağrısı (% 36), büyüme geriliği (% 39), karın distansiyonu (% 38) ve boy kısalığı (% 16), olduğu gözlemlendi (93).

Çalışmamızdaki hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde ise

ishal %13,9 (p=0,134), kabızlık %23,4 (p=0,495), karın ağrısı %42,7'sinde (p=0,002) gözlenmiştir. Karın ağrısı çölyak tanısı olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bunun sebebi karın ağrısı etyolojisinde çok çeşitli hastalıkların olması olabilir. Karın ağrısı olan hastalarda çölyak hastalığının düşünülmesi gerektiği ancak etyolojide var olan diğer tanılarının da atlanmaması gerektiği unutulmamalıdır.

Büyüme geriliği çölyak tanısı olan hastaların %44,8'inde, tanısı olmayanların ise %34,5'inde (p=0,030) saptandı. Literatürle uyumlu olarak büyüme geriliği çölyak tanısı olan hastalarda anlamlı olarak daha fazla idi.

Bulgular hastalarda ön planda gastrointestinal dışı çölyak bulgularıyla başvurunun daha sık olduğunu göstermektedir. Buna neden olarak hasta popülasyonunun yaş grubunun yıllar içerisinde ileri yaşlara kaymış olması gösterilebilir.

Acar ve ark.'nın çölyak tanılı hastalarda ağız bulgularını değerlendirdikleri bir çalışmada %37,1 oranında tekrarlayan oral aft olduğu bulunmuştur (94). Başka bir çalışmada tekrarlayan oral aft oranı (%40.38), kontrol grubuna (%17.31) kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti (95).

Literatürden farklı olarak çalışmamızdaki hastaların oral aft oranı %0,8 (p=0,662) olarak bulundu. Seyhan ve ark.'nın 2007'de yaptığı çölyak hastalığında mukokutanöz bulguları inceleyen bir çalışmada %74,5 oranında cilt bulgusu pozitifliği saptadı (96). Çalışmamızda cilt bulgusu %5,9 (p=0,134) olarak bulundu. Her iki bulgu da çölyak tanısı olanlar ve olmayanlar arasında benzer oranlarda gözlemlendi.

Çölyak hastalığı, açıklanamayan hipertransaminazeminin ve hatta karaciğer yetmezliğinin altında yatan nedeni olabilir. Daha önceki çalışmalar, tedavi edilmemiş çölyak hastalarının %40-50'sinin transaminaz düzeylerinin yükseldiğini göstermektedir. Korpimaki ve ark.'nın 2011 yılı çalışmasında tedavi edilmemiş çölyak hastalığı grubunda %11 oranında transaminaz yüksekliği saptamıştır (97).

Çalışmamızda hastaların %92,7'sinin ALT değeri normal iken ALT değeri 5 kattan az olan %5,4, 5 kattan fazla olan %2 hasta olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %67,4'ünün ise AST değeri normal iken AST değeri

5 kattan az olan %31, 5 kattan fazla olan %1,6 hasta olduğu tespit edildi. Hastalardaki ALT ($p=0,798$), AST ($p=0,391$) ve Ig A ($p=0,590$) değerleri çölyak olan ve olmayan hastalar arasında benzer bulundu.

Çölyak hastalığında semptomlardaki çeşitlilik tanıyı doğrulamak için güvenilir belirteçler gerektirir. Klinik rutinde en sık kullanılan serolojik belirteçler, gliadin (AGA-IgA), doku transglutaminaz (tTG-IgA) ve endomisyum (EMA-IgA)'a karşı immünoglobulin (Ig) A antikorlarıdır (98). Lagerqvist ve ark.'nın 2008 yılında çölyak tanılı çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada 428 hastanın 385'inde (%90) tTG-IgA ve 428 vakanın 383'ünde (%89) EMA-IgA yüksek bulundu (98). 428 vakanın 364'ünde (%85) 3 antikorun hepsinin yüksek seviyeleri bulunurken, 428 vakanın 4'ünde (%1) test edilen tüm antikorların normal seviyedeydiler.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak EMA-IgA pozitiflik oranı Çölyak tanısı olan hastalarda %47,8 iken çölyak tanısı olmayan hastalarda %4,3'tür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Doku transglutaminaz IgA pozitiflik oranı Çölyak tanısı olan hastalarda %81,2 iken Çölyak tanısı olmayan hastalarda hiç pozitiflik gözlenmedi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Doku transglutaminaz Ig G pozitiflik oranı Çölyak tanısı olan hastalarda %38,9 iken Çölyak tanısı olmayan hastalarda hiç pozitiflik gözlenmedi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

tTG-IgA veya EMA antikorları pozitif olan bireylere çölyak hastalığı tanısını koymak için barsak biyopsisi yapmak gerekir. Seçilmiş hastalarda biyopsi yapılmaksızın da tanıya gidilebilmektedir. Biyopsi, hastanın diyeti gluten içermekteyken yapılmalıdır. Tipik histopatolojik özellikler tanı koyulmasında yardımcıdır. Bu özellikler intraepitelial lenfosit artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofisidir (73). Son yıllarda histopatolojik tanı için Marsh kriterleri esas alınmakla birlikte modifiye Marsh tanı kriterleri söz konusudur (74). 2008 yılında erişkin ve pediatrik hastalarda yapılan tTGA-IgA testi bakılan 1882 denekten oluşan bir havuzdan 208'inde tTGA-IgA pozitif bulundu. Bunların 28'i çocuk ve 48'i yetişkin olmak üzere 76'sında duodenum biyopsisi vardı. Bu olguların

73'ünde (%96) biyopside villöz atrofi (Marsh 3 histopatolojisi) bulunmuştur (99). 2009 yılında EMA-IgA pozitifliği olan 70 çölyak tanılı biyopsisi olan hastada yapılan başka bir çalışmada, %32 oranında Marsh 1-2, %67 oranında Marsh 3 histopatolojisi ile uyumlu bulundu (100). Baştürk ve ark.'nın çalışmasında ise çölyak tanılı çocuk hastaların % 61,2'sini Marsh 3, %26,7'sini Marsh 2 ve % 12,1'ini de Marsh 1 grubu oluşturmaktaydı (93).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, 150 hastanın %1,3'ünün biyopsi sonucu Marsh 0, %41,3'ünün biyopsi sonucu Marsh 1, %11,3'ünün biyopsi sonucu Marsh 2 ve %46'sının biyopsi sonucu Marsh 3 olarak bulundu.

Çeşitli otoimmün hastalıklar tarihsel olarak çölyak hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu duruma çevresel antijenlere maruz kaldığında barsak mukozası düzeyinde anormal bağışıklık tepkilerinin sistemik otoimmün hastalıkların gelişmesine katkıda bulunması veya bu duruma altta yatan genetik bir yatkınlığın sebep olduğu düşünülmektedir (101). ÇH ile otoimmün hastalıkların birlikteliği dikkat çekicidir ve hastalığın tip 1 DM, Sjögren Sendromu, otoimmün tiroid bozuklukları, bağ dokusu hastalıkları ve IgA eksikliği ile ilişkisi vardır. HLA alelleri gibi otoimmüniteye yatkınlık oluşturan yaygın genler, hastalıkların bir arada bulunmasının nedeni olabilir (102). ÇH'li hastalarda uzun süreli gluten maruziyetinin otoimmün hastalıklara yakalanma riskini arttırdığı öne sürülmüştür. Ventura ve ark. tarafından 1999 yılında yapılan bir çalışma, 163 Crohn hastası ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmamasına rağmen, kontrollere kıyasla 909 çölyak hastasında otoimmün hastalık prevalansının arttığını göstermiştir (103).

Literatürde iki çalışma ÇH'li çocuklarda otoimmun hepatit hakkında veri sağlamıştır. De Biase ve ark. 'nın çalışmasında ÇH olan hastalarda OİH görülme oranı %2, Ventura ve ark.'nın çalışmasında ise %1.4 olarak saptanmıştır (102, 104). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda çölyak tanısı olan hastaların %1,3'ünde, olmayan hastaların %2,5'inde otoimmun hepatit tespit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,477).

ÇH ve diabetes mellitus arasındaki ilişkiyi inceleyen pek çok çalışma vardır. Coğu, pediatrik yaştaki hastalarda belirtilmiş olsa da, bazı eski klinik seriler de bu ilişkiye sahip yetişkinleri tanımlamıştır (105). Güven ve ark.'nın çalışmasında 0-18 yaş arasında ÇH ile takipli olan hastalar incelenmiş, tip 1 diabetes mellitus'u olan %4,1 hasta saptanmıştır (106). Baştürk ve ark.'nın çalışmalarında %13 oranında tip 1 DM saptanmıştır.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak çölyak tanısı olan hastaların %16,3'ünde, olmayan hastaların %5,1'inde Tip 1 DM tespit edilmiştir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). Çölyak hastalığı ve tip 1 DM ilişkisinin bilinmesi nedeniyle tip 1 DM hastalarında ÇH açısından kliniğimiz çocuk endokrinolojisinde rutin serolojik tarama yapılıyor olması, artan erken tanı oranını da beraberinde getirmektedir.

Hashimoto tiroiditinin etyopatogenezinde hücrel ve humoral immün yanıtın rol oynadığı ve diğer otoimmün hastalıklar ile birlikteliği bilinmektedir. Mainardi ve ark. özellikle çölyak hastalığı ile otoimmün tiroidit arasındaki ilişkiyi inceleyerek tiroiditi olan 100 hastada çölyak hastalığı prevalansını değerlendirmiştir. Otoimmün tiroid hastalığından etkilenen hastalarda çölyak hastalığı prevalansının %2 olduğunu ve çölyak hastalığı için serolojik belirteçlerin glutensiz diyetle başladıktan 6 ay sonra saptanamaz hale geldiğini, diyetin uygulanmasından sonra tiroid otoantikorlarının değişmediğini bulmuşlardır (107). Güven ve ark.'nın 0-18 yaş arasında ÇH ile takipli olan hastalarla yaptıkları çalışmada otoimmün tiroiditi olan %0.7 hasta saptanmıştır (106). Baştürk ve ark.'nın çalışmalarında % 7 oranında hipotiroidi saptanmıştır (93). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak çölyak tanısı olan hastaların %9,2'sinde, olmayan hastaların %2'sinde Hashimoto Tiroidit tespit edildi ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$).

Çölyak hastalığının pek çok nedeni vardır. Bunlardan genetik olarak hastalık ile en güçlü bağlantısı olan insan lökosit antijenleri (HLA) dir. Belirlenen güçlü ilişki nedeniyle çoğu merkezde HLA tipleme, çölyak hastalığı için genetik bir test olarak rutin olarak kullanılmaktadır. HLA

gruplarının prevalansı farklı populasyonlarda önemli ölçüde farklı olması nedeniyle bu genlerin tanıdaki kullanımı da populasyonlar arasında değişiklik gösterebilir. HLA testinin tanı koymadaki öneminin tam olarak belli olmaması gerçeğine rağmen genellikle kesin olarak belirlenmemiş vakaların tanımlanmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir (65, 66).

Çölyak hastalığında çoğunlukla HLA DQ2 (DQA1*05, DQB1*02 allellerince kodlanan) pozitifliği görülürken, kalan hastaların çoğu HLA-DQ8 (DQA1*03, DQB1*0302 allellerince kodlanan) pozitifliğine sahiptirler. ÇH ile ilişkili olduğu düşünülen söz konusu HLA heterodimerlerinin alfa zinciri, HLA DQA1 genleri tarafından kodlanırken, beta zinciri ise HLA DQB1 genleri tarafından kodlanmaktadır (64).

Literatürde çölyak hastalığı tanısı alan hastalarda HLA DQ insidansına odaklanan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Stankovic ve ark. 'nın 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada çölyak tanısıyla izlenen 73 çocuk hastanın HLA genotipleri değerlendirilmiştir. HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 pozitif saptanan %97,3 hastanın %94,5'i HLA DQ2, %2,7 HLA DQ8 pozitif. %2,7 'sinde HLA DQ2 veya HLA DQ8 negatif bulunmuştur (108).

HLA DQ çalışmalarından biri olan Karell ve ark. (109) tarafından Fransa, İtalya, Finlandiya, Norveç ve İngiltere'de yapılan çalışmada insidanslar HLA DQ2 için %87 ile %93,7 arasında, HLA DQ8 için %5 ile %8 arasında bulunmuştur.

Vidales ve ark. 'nın yaptıkları çalışmada belirlenen insidanslar HLA DQ2 için %93,4 idi. HLA DQ8 için %2,4 ve HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 için %95,6 olarak bulunmuştur (110). Delgado ve ark. 'nın çalışmasında ise HLA DQ2 için %96,7, HLA DQ8 için %4,4 ve HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 için %100 olarak bulunmuştur (111).

Ülkemizde çölyak hastaları üzerinde yapılan çalışmaların bir kısmında Kuloğlu ve ark. (112) HLA DQ2 insidansını %84.7 olarak bildirmiştir. Tümer ve ark. (113) HLA DQ2 insidansını %52 olarak bildirmiştir. Baştürk ve ark. 'nın çalışmasında HLA DQ2 insidansı %67, HLA DQ2 ve/veya HLA DQ8 insidansı %76 saptanmıştır (93).

İspanya’da Martinez ve ark. ‘nın 2018 yılı çalışmasında %96 oranında HLA DQ2.5, HLA DQ2.5 negatif saptanan grubun %52 ‘si HLA DQ8 ve %36,8’i HLA DQ2.2 pozitif saptanmıştır.

2018 yılında Murad, Hossam ve ark. ‘nın Suriye’li çölyak hastası çocuklarla yapmış oldukları çalışmada HLA DQ2 %77,6, HLA DQ8 %10,2 oranında pozitif bulunmuştur.

2021 yılında tip 1 DM ile takipli çölyak hastalığıyla takipli çocuklarda Siddiqui ve ark. ‘nın çalışmasında HLA tiplleme sonucu %85,7 HLA DQ2 ve %11,4 HLA DQ8’e sahip olduğunu göstermektedir (114).

Bahsi geçen çalışmalar HLA DQ2 pozitifliğinin daha yüksek insidanslarda bulunduğu çalışmalardır. Literatürde HLA DQ8 insidansının daha yüksek olduğunu bildiren yayınlanmış bazı çalışmalar vardır. Sumnik ve ark. (115) HLA DQ8 insidansı %67 ve Neuhausen ve ark. (116) HLA DQ8 insidansını %56.5 olarak bulmuştur. Literatürde HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatif yüzdesi %0 ile %10 arasındadır (115, 117, 118).

2021 yılında Demirbaş ve ark. ‘nın yaptıkları çalışmada Türkiye ‘de bölgelere göre HLA DQ dağılımı hakkında literatür taraması yapılmış, Karadeniz bölgesinde HLA DQ2 %63,7 ve HLA DQ8 %21,1 sıklıkla görülürken, Karadeniz’e benzer oranlarda genotip sıklığı Akdeniz ve Doğu Anadolu bölgelerinde görülmektedir. İç Anadolu HLA DQ2 %87,4 ve Marmara bölgesinde %83,6 ile daha yüksek frekansta görülmektedir. Aynı çalışmada HLA grupları %59,6 DQ2, %26,9 DQ8 ve %13,4 HLA DQ2 ve HLA DQ8 birlikte pozitif saptanmıştır (119). Literatür taramasında Türkiye’ de dahil olmak üzere HLA DQ2 pozitiflik insidansı baskındı. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak 239 hastanın 185’inde (%77,4) HLA DQ2, 136’sında (%56,9) HLA DQ8, 86’sında (%36) HLA DQ2 ve HLA DQ8 birlikte pozitifdir. Dört (%1,7) hastada ise HLA DQ pozitifliği yoktu.

HLA DQ allellerinin dağılımına göre hastaların demografik ve klinik özelliklerini karşılaştıran literatür çalışmaları bulunmaktadır. Mansouri M. ve ark. ‘nın çalışmasında karın ağrısı, kabızlık (Sırasıyla

%30,%22,5) HLA DQ2 allelinde ve ishal (%13,3) HLA DQ8 allelinde pozitiflik olan hastalarda daha sık bulundu (120).

Çalışmamızda HLA DQ pozitifliği olmayan hastaların ortalama yaş değeri 14,5 yıl ile diğer gruplardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p=0,065$). HLA DQ8 pozitif olan hastalarda literatürle uyumlu olarak ishal daha çok görülmekte ($p=0,112$), HLA DQ pozitifliği olmayan hastalarda kabızlık ($p=0,554$), büyüme geriliği ($p=0,447$), karın ağrısı ($p=0,494$) oran olarak daha çok görülmekle birlikte bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca oral aft olan hastaların 2'sinde de HLA DQ 2 ve 8 birlikte pozitifdir ve HLA DQ pozitifliği olmayan hastaların hiçbirinde cilt bulgusu gözlenmemiştir. Demografik ve klinik özellikler bakımından gruplar benzer bulunmuştur.

7-SONUÇ

Gluten duyarlı enteropati, çölyak sprue olarak da bilinen çölyak hastalığı, genetik duyarlılığı olan kişilerde, glutenli tahıllar olan buğday, çavdar ve arpanın neden olduğu GİS ve GİS dışı organ belirtileri olan otoimmün özellikler de taşıyan immünolojik kökenli sistemik bir hastalıktır. Bugün için çölyak hastalığının basit bir malabsorbsiyondan çok daha kompleks, tipik bir enteropatinin yanı sıra bütün sistemleri ilgilendiren bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Hastalar küçük yaşlarda ishal, karın şişliği gibi tipik GİS semptomları ile gelirken, GİS semptomları olmayan hastalarda daha ileri yaşlardaki ilk bulgu boy kısalığı, geçikmiş puberte, demir eksikliği anemisi veya osteoporoz olabilir. Yapılan çalışmalarda GİS dışı bulguların klasik malabsorbsiyon semptomlarından daha sık görüldüğü ve tanı alan atipik vakaların giderek artmakta olduğu bildirilmektedir

Patogeneizde çevresel faktör olarak glutenin yanı sıra immünolojik ve genetik faktörler rol alır. Spesifik HLA DQ genotipleri, çölyak hastalığının insidansı için farklı riskler tanımlar. Son dönemde teknik alandaki ilerlemeler kolaylıkla farklı yolları etkileyen çok sayıda genetik değişikliğin değerlendirilmesine imkân vermiştir. Bu araştırmada klinik izlemi sırasında çölyak hastalığı tanısı ile genetik inceleme yapılan ve HLA DQ alleleri saptanan çocukların klinik bulgularının değerlendirilmesi ve genetik özelliklerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bununla birlikte HLA DQ2 ve HLA DQ8 negatif olan ÇH tanısı alan hastaların insidansı değişiklik göstermektedir. Çölyak hastalığında HLA DQ'nun yanı sıra diğer doku grupları ve HLA dışı genlerin de önemi aşıkardır. Çölyak hastalığının tanı ve tedavisine yönelik yapılan çalışmalar umut vadetmekle birlikte kompleks tabiata sahip bu hastalık için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de bu yönde yaptığımız çalışmada bulgularımızı ortaya koyduk.

8-ÖZET

Pediatric Çölyak Hastalarında Hla-Dq Sıklığı

Gluten duyarlı enteropati, çölyak sprue olarak da bilinen çölyak hastalığı, genetik duyarlılığı olan kişilerde, glutenli tahıllar olan buğday, çavdar ve arpanın neden olduğu GİS ve GİS dışı organ belirtileri olan otoimmün özellikler de taşıyan immünolojik kökenli sistemik bir hastalıktır. Bugün için çölyak hastalığının basit bir malabsorbsiyondan çok daha kompleks, tipik bir enteropatinin yanı sıra bütün sistemleri ilgilendiren bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Patogeneizde çevresel faktör olarak glutenin yanı sıra immünolojik ve genetik faktörler rol alır. Spesifik HLA-DQ genotipleri, çölyak hastalığının insidansı için farklı riskler tanımlar. Bu araştırmada klinik izlemi sırasında çölyak hastalığı tanısı ile genetik inceleme yapılan ve HLA-DQ alleleri saptanan çocukların klinik bulgularının değerlendirilmesi ve genetik özelliklerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya HLA pozitif saptanan 433 hasta ve çölyak tanısıyla izlenen hla negatif saptanan 4 hasta dahil edildi. 437 hastanın 239'u (%54,7) çölyak tanısı ile takip edilmekteydi. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak 239 hastanın 185'inde (%77,4) HLA DQ2, 136'sında (%56,9) HLA DQ8, 86'sında (%36) HLA DQ2 ve HLA DQ8 birlikte pozitifdir. Dört (%1,7) hastada ise HLA DQ pozitifliği yoktu. Çölyak hastalığında HLA-DQ'nun yanı sıra diğer doku grupları ve HLA dışı genlerin de önemi aşikardır. Çölyak hastalığının tanı ve tedavisine yönelik yapılan çalışmalar umut vadetmekle birlikte kompleks tabiata sahip bu hastalık için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, insan lökosit antijen, HLA DQ2, HLA DQ8

9-ABSTRACT

Prevalence of Hla-Dq in Pediatric Celiac Patients

Celiac disease, also known as gluten-sensitive enteropathy, celiac sprue, is a systemic disease of immunological origin with autoimmune features, with GI and non-GI organs symptoms, caused by gluten grains wheat, rye and barley in genetically susceptible individuals. Today, it has been understood that celiac disease is much more complex than a simple malabsorption, a typical enteropathy as well as a disease involving all systems. In addition to gluten as an environmental factor, immunological and genetic factors play a role in the pathogenesis. Specific HLA-DQ genotypes define different risks for the incidence of celiac disease. In this study, it was aimed to evaluate the clinical findings of children who were diagnosed with celiac disease and had HLA-DQ alleles and were found to have celiac disease during their clinical follow-up, and to examine their relationship with genetic characteristics. A total of 433 HLA-positive patients and 4 hla-negative patients with celiac disease were included in the study. Of 437 patients, 239 (54.7%) were followed up with a diagnosis of celiac. In our study, HLA DQ2 was positive in 185 (77.4%) of 239 patients, HLA DQ8 was positive in 136 (56.9%) and HLA DQ2 and HLA DQ8 were positive together in 86 (36%) of 239 patients. Four (1.7%) patients did not have HLA DQ positivity. In celiac disease, besides HLA-DQ, the importance of other tissue groups and non-HLA genes is obvious. Although studies on the diagnosis and treatment of celiac disease are promising, more studies are needed for this disease with a complex nature.

Keywords: Celiac disease, human leucocyte antigen, HLA DQ2, HLA DQ8

10-KAYNAKLAR

1. Poddighe D, Rakhimzhanova M, Marchenko Y, Catassi C. Pediatric Celiac Disease in Central and East Asia: Current Knowledge and Prevalence. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(1).
2. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:493-525.
3. Paveley WF. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. *Bmj*. 1988;297(6664):1646-9.
4. A LG. On Infantilism from Chronic Intestinal Infection, characterised by the Overgrowth and Persistence of Flora of the Nursling Period. *Nature*. 1909;80(2056):92-3.
5. van Berge-Henegouwen GP, Mulder CJ. Pioneer in the gluten free diet: Willem-Karel Dicke 1905-1962, over 50 years of gluten free diet. *Gut*. 1993;34(11):1473-5.
6. Dicke WKMC. Coeliakie : een onderzoek naar de nadelige invloed van sommige graansoorten op de lijder aan coeliakie. Rijswijk: Astra Pharmaceutica; 1992.
7. Anderson C, Frazer AC, French JM, Gerrard JW, Sammons HG, Smellie JM. Celiac Disease : GASTRO-INTESTINAL STUDIES AND THE EFFECT OF DIETARY WHEAT FLOUR. *The Lancet*. 1952;259(6713):836-42.
8. Paulley JW. Observation on the aetiology of idiopathic steatorrhoea; jejunal and lymph-node biopsies. *Br Med J*. 1954;2(4900):1318-21.
9. Macdonald WC, Dobbins WO, 3rd, Rubin CE. STUDIES OF THE FAMILIAL NATURE OF CELIAC SPRUE USING BIOPSY OF THE SMALL INTESTINE. *N Engl J Med*. 1965;272:448-56.
10. Dewar DH, Amato M, Ellis HJ, Pollock EL, Gonzalez-Cinca N, Wieser H, et al. The toxicity of high molecular weight glutenin subunits of wheat to patients with coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2006;18(5):483-91.
11. Yönel O, Özdiş S. Çölyak hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18(1):93-100.
12. Ciclitira PJ, Johnson MW, Dewar DH, Ellis HJ. The pathogenesis of coeliac disease. *Mol Aspects Med*. 2005;26(6):421-58.
13. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, Vacca L, Raia V, Auricchio S, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet*. 2003;362(9377):30-7.
14. Aboulaghras S, Piancatelli D, Oumhani K, Balahbib A, Bouyahya A, Taghzouti K. Pathophysiology and immunogenetics of celiac disease. *Clinica Chimica Acta*. 2022.
15. Khatib M, Baker RD, Ly EK, Kozielski R, Baker SS. Presenting pattern of pediatric celiac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(1):60-3.
16. 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):1-19.
17. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics*. 2005;116(6):e754-9.
18. Holmes GK. Non-malignant complications of coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:68-75.

19. Saari A, Harju S, Mäkitie O, Saha MT, Dunkel L, Sankilampi U. Systematic growth monitoring for the early detection of celiac disease in children. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):e1525.
20. Agardh D, Lee HS, Kurppa K, Simell V, Aronsson CA, Jörneus O, et al. Clinical features of celiac disease: a prospective birth cohort. *Pediatrics.* 2015;135(4):627-34.
21. Butwicka A, Lichtenstein P, Frisén L, Almqvist C, Larsson H, Ludvigsson JF. Celiac Disease Is Associated with Childhood Psychiatric Disorders: A Population-Based Study. *J Pediatr.* 2017;184:87-93.e1.
22. Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, Williamson CA, Grünewald RA, Woodrooffe NM, et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology.* 2006;66(3):373-7.
23. Volta U, De Giorgio R, Granito A, Stanghellini V, Barbara G, Avoni P, et al. Anti-ganglioside antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Dig Liver Dis.* 2006;38(3):183-7.
24. Seissler J, Schott M, Boms S, Wohlrab U, Ostendorf B, Morgenthaler NG, et al. Autoantibodies to human tissue transglutaminase identify silent coeliac disease in Type I diabetes. *Diabetologia.* 1999;42(12):1440-1.
25. Collin P, Reunala T, Rasmussen M, Kyrönpalo S, Pehkonen E, Laippala P, et al. High incidence and prevalence of adult coeliac disease. Augmented diagnostic approach. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(11):1129-33.
26. Powell GR, Bruckner AL, Weston WL. Dermatitis herpetiformis presenting as chronic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2004;21(5):564-7.
27. Kárpáti S. Dermatitis herpetiformis. *Clinics in Dermatology.* 2012;30(1):56-9.
28. Weston WL, Morelli JG, Huff JC. Misdiagnosis, treatments, and outcomes in the immunobullous diseases in children. *Pediatr Dermatol.* 1997;14(4):264-72.
29. KULOĞLU Z. Çölyak hastalığı. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 2014;8(2):105-11.
30. 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.
31. Jansen MA, Kieft-de Jong JC, Gaillard R, Escher JC, Hofman A, Jaddoe VW, et al. Growth trajectories and bone mineral density in anti-tissue transglutaminase antibody-positive children: the Generation R Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(5):913-20.e5.
32. Auricchio R, Tosco A, Piccolo E, Galatola M, Izzo V, Maglio M, et al. Potential celiac children: 9-year follow-up on a gluten-containing diet. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(6):913-21.
33. Hill ID, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg E, Levy J, Reilly N, et al. NASPGHAN Clinical Report on the Diagnosis and Treatment of Gluten-related Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63(1):156-65.
34. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* 2006;131(6):1981-2002.
35. Troncone R, Greco L, Mayer M, Paparo F, Caputo N, Micillo M, et al. Latent and potential coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:10-4.
36. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Mearin M, Phillips A, Shamir R. for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. ESPGHAN guidelines for the diagnosis for Coeliac Disease in children and adolescents. An evidence-based approach. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:136-60.

37. Walker-Smith J. Revised criteria for diagnosis of celiac disease. *Arch Dis Child*. 1990;65:909-11.
38. Rossi T, Albin C, Kumar V. Incidence of celiac disease identified by the presence of serum endomysial antibodies in children with chronic diarrhea, short stature, or insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of pediatrics*. 1993;123(2):262-4.
39. 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(5):1341-6.
40. Klapp G, Masip E, Bolonio M, Donat E, Polo B, Ramos D, et al. Celiac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;56(3):251-6.
41. Donat E, Ramos JM, Sánchez-Valverde F, Moreno A, Martínez M-J, Leis R, et al. ESPGHAN 2012 guidelines for coeliac disease diagnosis: validation through a retrospective Spanish multicentric study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(2):284-91.
42. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin M, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;54(1):136-60.
43. Horton RK, Hagen CE, Snyder MR. Pediatric Celiac Disease: A Review of Diagnostic Testing and Guideline Recommendations. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*. 2022;7(1):294-304.
44. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020;70(1):141-56.
45. Troncone R, Ferguson A. Anti-gliadin Antibodies. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1991;12(2):150-8.
46. Kanthi Y, Persley KM. Endomysial and Related Antibodies. 2004.
47. Güleç SG, Urgancı N, Gül F, Emecen M, Erdem E. Çocuklarda çölyak hastalığının tanı ve takibinde doku transglutaminaz-IgA antikorunun yeri. *Ş EEAH Tıp Bülteni*. 2011;45:119-23.
48. Shoenfeld YMP-LGME. Autoantibodies. Amsterdam; Boston: Elsevier; 2007.
49. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, Murray JA. Comparative usefulness of deamidated gliadin antibodies in the diagnosis of celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008;6(4):426-32.
50. Aydoğdu S, Tümgör G. Çölyak hastalığı. *Güncel Pediatri*. 2005;3(1):47-53.
51. Özbolat G, Yenilmez ED, Abdullah T. İnsan Lökosit Antijenleri, Yapı ve İşlevleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2014;23(3):387-97.
52. Janeway C, Murphy KP, Travers P, Walport M. *Janeway's immuno biology* 2008.
53. MEMİŞOĞULLARI R, UÇGUN T, DEMİRİN H, ÖZCAN ME. Hla-G Ve Kanser ilişkisi. *Duzce Medical Journal*. 2012;14(2):70-4.
54. Etiz P. Bölgemizdeki HLA (Human Lökosit Antijenleri) dağılımı: Yüksek Lisans Tezi. Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü ...; 2009.
55. Pamer E, Cresswell P. Mechanisms of MHC class I--restricted antigen processing. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:323-58.
56. Krensky AM, Weiss A, Crabtree G, Davis MM, Parham P. T-lymphocyte-antigen interactions in transplant rejection. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(8):510-7.

57. Yakut T. HLA doku uygunluk kompleksi, genetik lokalizasyonları ve fonksiyonları. *Güncel Pediatri*. 2004;2(1):53-7.
58. YILMAZ M. Doku uygunluk antijenleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2014;23(1):8-13.
59. Brown NK, Guandalini S, Semrad C, Kupfer SS. A Clinician's Guide to Celiac Disease HLA Genetics. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2019;114(10):1587-92.
60. Brown NK, Guandalini S, Semrad C, Kupfer SS. A clinician's guide to celiac disease HLA genetics. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2019;114(10):1587-92.
61. Liu E, Lee H-S, Aronsson CA, Hagopian WA, Koletzko S, Rewers MJ, et al. Risk of pediatric celiac disease according to HLA haplotype and country. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(1):42-9.
62. Fallang L-E, Bergseng E, Hotta K, Berg-Larsen A, Kim C-Y, Sollid LM. Differences in the risk of celiac disease associated with HLA-DQ2. 5 or HLA-DQ2. 2 are related to sustained gluten antigen presentation. *Nature immunology*. 2009;10(10):1096-101.
63. Almeida LM, Gandolfi L, Pratesi R, Uenishi RH, Almeida FCd, Selleski N, et al. Presence of DQ2. 2 associated with DQ2. 5 increases the risk for celiac disease. *Autoimmune diseases*. 2016;2016.
64. Kurtoğlu EL, Tekedereli İ. Çölyak hastalığı ön tanısı almış bireylerde HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genotip sıklıkları. *Çağdaş Tıp Dergisi*. 2018;8(2):94-7.
65. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Nenna R, Maiella G, et al. HLA-DQ and risk gradient for celiac disease. *Hum Immunol*. 2009;70(1):55-9.
66. Castro-Antunes MM, Crovella S, Brandão LA, Guimaraes RL, Motta ME, Silva GA. Frequency distribution of HLA DQ2 and DQ8 in celiac patients and first-degree relatives in Recife, northeastern Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(2):227-31.
67. Hurley CK, Tang T, Ng J, Hartzman R. HLA typing by molecular methods. *Manual of Laboratory and Clinical Immunology 5th Ed American Society for Microbiology*. 1997:1098-111.
68. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. Gluten-free cereal products and beverages. 2008:1-l.
69. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(1):190-5.
70. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):656-76; quiz 77.
71. Stewart MJ, Shaffer E, Urbanski SJ, Beck PL, Storr MA. The association between celiac disease and eosinophilic esophagitis in children and adults. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:96.
72. Virta LJ, Kolho KL. The risk of contracting pediatric inflammatory bowel disease in children with celiac disease, epilepsy, juvenile arthritis and type 1 diabetes--a nationwide study. *J Crohns Colitis*. 2013;7(1):53-7.
73. 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):330-54.
74. 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):1185-94.
75. Peña AS. What is the best histopathological classification for celiac disease? Does it matter? *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(4):239-43.

76. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consens State Sci Statements. 2004;21(1):1-23.
77. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut. 2013;62(1):43-52.
78. SERİN Y, AKBULUT G. Çölyak hastalığı ve glutensiz diyet tedavisine güncel yaklaşım. Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;2(3):192-200.
79. Pink IJ, Creamer B. Response to a gluten-free diet of patients with the coeliac syndrome. Lancet. 1967;1(7485):300-4.
80. Comino I, Fernández-Bañares F, Esteve M, Ortigosa L, Castillejo G, Fambuena B, et al. Fecal Gluten Peptides Reveal Limitations of Serological Tests and Food Questionnaires for Monitoring Gluten-Free Diet in Celiac Disease Patients. Am J Gastroenterol. 2016;111(10):1456-65.
81. Lerner A, Freire de Carvalho J, Kotrova A, Shoenfeld Y. Gluten-free diet can ameliorate the symptoms of non-celiac autoimmune diseases. Nutrition reviews. 2022;80(3):525-43.
82. Kulkarni A, Patel S, Khanna D, Parmar MS. Current pharmacological approaches and potential future therapies for Celiac disease. European Journal of Pharmacology. 2021;909:174434.
83. Emiroğlu HH, Emiroğlu M, Akbulut H, ERYILMAZ A, Bayram RO, Yüksel A, et al. Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen çocuklarda klinik özellikler: tek merkez sonuçları. Çağdaş Tıp Dergisi. 2017;7(4):333-9.
84. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. Cellular & molecular immunology. 2011;8(2):96-102.
85. Bai D, Brar P, Holleran S, Ramakrishnan R, Green PH. Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. Scandinavian journal of gastroenterology. 2005;40(2):183-7.
86. Reilly NR, Green PH, editors. Epidemiology and clinical presentations of celiac disease. Seminars in immunopathology; 2012: Springer.
87. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F, et al. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. Am J Gastroenterol. 2008;103(4):997-1003.
88. Villanueva M, Oyarzún A, Leyton B, González M, Navarro E, Canales P, et al. Changes in Age at Diagnosis and Nutritional Course of Celiac Disease in the Last Two Decades. Nutrients. 2020;12(1).
89. Kondolot M, Demirçeken F, Ertan Ü. 52 Vaka İle Türk Çocuklarında Çölyak Hastalığı. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2009;3(1):10-7.
90. Airaksinen L, Myllymäki L, Kaukinen K, Saavalainen P, Huhtala H, Lindfors K, et al. Differences between familial and sporadic celiac disease. Digestive diseases and sciences. 2021;66(6):1981-8.
91. DALGIÇ B, Sinan S, Özcan B, Baştürk B, EĞRİTAŞ Ö, ENSARİ A, et al. Türk çocuklarında çölyak hastalığı ile ilişkili olası etmen ve belirtilerin değerlendirilmesi. Türk Pediatri Arşivi. 2011;46(4):323-30.
92. Soylu ÖB, ÖÇ E. Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen olguların klinik değerlendirmesi. İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi. 2013;3:38-43.
93. Basturk A, Artan R, Yilmaz A. The incidence of HLA-DQ2/DQ8 in Turkish children with celiac disease and a comparison of the geographical distribution of HLA-DQ. Przegląd Gastroenterologiczny. 2017;12(4):256.
94. Acar S, Yetkiner AA, Ersin N, Oncag O, Aydogdu S, Arıkan C. Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: a preliminary study. Medical Principles and Practice. 2012;21(2):129-33.

95. Patinen P. Oral findings in dermatitis herpetiformis and coeliac disease. 2004.
96. Seyhan M, Erdem T, Ertekin V, Selimoğlu MA. The mucocutaneous manifestations associated with celiac disease in childhood and adolescence. *Pediatric dermatology*. 2007;24(1):28-33.
97. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, Haapala AM, Holm P, Laurila K, et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1689-96.
98. Lagerqvist C, Dahlbom I, Hansson T, Jidell E, Juto P, Olcén P, et al. Antigliadin Immunoglobulin A Best in Finding Celiac Disease in Children Younger Than 18 Months of Age. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008;47(4):428-35.
99. 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. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2008;42(3):256-60.
100. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, Haimila K, Saavalainen P, Partanen J, et al. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology*. 2009;136(3):816-23.
101. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med*. 2002;346(3):180-8.
102. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 1999;117(2):297-303.
103. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease*. *Gastroenterology*. 1999;117(2):297-303.
104. Di Biase A, Colecchia A, Scafoli E, Berri R, Viola L, Vestito A, et al. Autoimmune liver diseases in a paediatric population with coeliac disease—a 10-year single-centre experience. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;31(2):253-60.
105. Walsh CH, Cooper BT, Wright AD, Malins JM, Cooke WT. Diabetes mellitus and coeliac disease: a clinical study. *Q J Med*. 1978;47(185):89-100.
106. GÜVEN B, SAĞ E, ÇAKIR M. Çocuklarda Çölyak Hastalığının Klinik Spektrumu Değişiyor mu? *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*. 2020;29(3):133-8.
107. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M, Nano R, Moscato G. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet? *J Clin Gastroenterol*. 2002;35(3):245-8.
108. Stanković B, Radlović N, Leković Z, Ristić D, Radlović V, Nikčević G, et al. HLA genotyping in pediatric celiac disease patients. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014;14(3):171-6.
109. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003;64(4):469-77.
110. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, Alfonso-Sánchez MA. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunol*. 2004;65(4):352-8.
111. Delgado JF, Amengual MJ, Veraguas A, Rodríguez E, de Los Santos MM, Gualarte MP. Paediatric celiac patients carrying the HLA-DR7-DQ2 and HLA-DR3-DQ2 haplotypes display small clinical differences. *Acta Paediatr*. 2014;103(6):e238-42.
112. Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, Demirçeken F, Duman M, Tutkak H, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Turk J Pediatr*. 2008;50(6):515-20.
113. Tümer L, Altuntaş B, Hasanoglu A, Söylemezoglu O, Arinsoy T. Pattern of human leukocyte antigens in Turkish children with celiac disease. *Pediatr Int*. 2000;42(6):678-81.

114. Siddiqui K, Uqaili AA, Rafiq M, Bhutto MA. Human leukocyte antigen (HLA)-DQ2 and -DQ8 haplotypes in celiac, celiac with type 1 diabetic, and celiac suspected pediatric cases. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(11):e24954.
115. Sumník Z, Koloušková S, Cinek O, Kotalová R, Vavrinec J, Snajderová M. HLA-DQA1*05-DQB1*0201 positivity predisposes to coeliac disease in Czech diabetic children. *Acta Paediatr*. 2000;89(12):1426-30.
116. Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, Elbedour K, Sheffield VC, Zane JJ, et al. HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Hum Immunol*. 2002;63(6):502-7.
117. Sanfilippo F, Vaughn WK, Spees EK, Light JA, LeFor WM. Benefits of HLA-A and HLA-B matching on graft and patient outcome after cadaveric-donor renal transplantation. *N Engl J Med*. 1984;311(6):358-64.
118. Pallav K, Kabbani T, Tariq S, Vanga R, Kelly CP, Leffler DA. Clinical utility of celiac disease-associated HLA testing. *Dig Dis Sci*. 2014;59(9):2199-206.
119. Demirbaş F, SANRI A, Çaltepe GD, Comba A, KALAYCI AG. Çölyak Hastalığının Genetik Allel Dağılımının Değerlendirilmesi ve Türkiye Literatür Taraması. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2021;7(1):22-6.
120. Mansouri M, Dadfar M, Rostami-Nejad M, Ekhlasi G, Shahbazkhani A, Shahbazkhani B. The frequency of HLA-DQ2/DQ8 haplotypes and celiac disease among the first-degree relatives of patients with celiac disease. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2021;14(1):36-43.