



ÇÖLYAK HASTALIĞININ GENETİK ALLEL DAĞILIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE TÜRKİYE LİTERATÜR TARAMASI

EVALUATION OF THE CELIAC DISEASE GENETIC ALLEL DISTRIBUTION AND LITERATURE REVIEW OF TURKEY

Fatma Demirbaş^{1*}, Aslıhan Sanrı², Gönül Dinler Çaltepe¹, Atakan Comba¹, Ayhan Gazi Kalaycı¹

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Çocuk Genetik Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

ORCID iD: Fatma Demirbaş: 0000-0003-1788-2559; Aslıhan Sanrı: 0000-0003-1898-0898; Gönül Dinler Çaltepe: 0000-0001-8525-6352; Atakan Comba: 0000-0002-8576-9550; Ayhan Gazi Kalaycı: 0000-0003-2104-6801

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Fatma Demirbaş, e-posta / e-mail: fatmademirbas81@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 13.05.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 25.11.2020

Yayın Tarihi / Published: 05.01.2021

Öz

Amaç: Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde, glutene kalıcı duyarlılık sonucu gelişen, otoimmün, sistemik hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, ÇH'nin klinik, laboratuvar özellikleri ve HLA doku tiplerinin geriye dönük değerlendirilmesidir. Ayrıca literatür taramasıyla HLA doku tipleri açısından Türkiye'de bölgelere göre farklılık ve benzerliklerin incelenmesidir.

Yöntem: Çalışmaya, Temmuz 2017- Ekim 2018 tarihleri arasında ÇH tanısıyla izlenen ve genetik çalışması uygulanan 104 çocuk alındı. Google Scholar'da Türkiye'de ÇH ve HLA genotiplendirme ile yapılan çalışmalar tarandı (n=11 çalışma) ve bölgelere ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 104 hastanın 67'si kız (%64,4) ve ortalama tanı yaşı 7,9±2,38 yıl (10ay-17,2yıl) idi. Hastalarımızın HLA grupları %59,6 DQ2, %26,9 DQ8 ve %13,4 DQ2+DQ8 saptandı. Literatürdeki çalışmalar bölgelere göre değerlendirildiğinde bizim de içinde bulunduğumuz Karadeniz bölgesinde HLADQ2 %63,7 ve HLADQ8 %21,1 sıklıkla görülürken, bölgemize benzer oranlarda genotip sıklığı Akdeniz ve Doğu Anadolu bölgelerinde görülmektedir. İç Anadolu HLADQ2 %87,4 ve Marmara bölgesinde %83,6 ile daha yüksek frekansta görülmektedir. Çalışmamızda, DQA1*05 %65,4 ve DQB1*02 %12,5 oranında bulundu. Türkiye'deki diğer çalışmalarda (Marmara, Karadeniz, İç, Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgeleri) görülme sıklığı DQA1*05%69,8 ve DQB1*02 %27,7 idi.

Çalışmamızda HLA DQB1*02 homozigot olan hastalarda (%12,5) boy kısalığı, ishal, demir eksikliği anemisi, Marsh3 evre ve akrabalarında ÇH daha yüksekti.

Sonuç: Çölyak hastalığında HLA-DQ analizi bölgesel sıklığın belirlenmesi genetik analiz maliyetini azaltmak ve bölgesel dağılıma göre özellikle semptomsuz tarama hastalarında genotiplenme yapılması erken tanı kolaylığı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, genotiplendirme, HLA, Türkiye

Abstract

Objective: Celiac disease (CD) is a systemic autoimmune disease that develops as a result of permanent sensitivity to gluten in individuals with a genetic predisposition. The aim of this study is to retrospectively evaluate the clinical, laboratory features and HLA tissue types of patients followed up with the diagnosis of CD. In addition, to examine the differences and similarities between patients with HLA types by region in Turkey.

Methods: Totally 104 children, diagnosed as CD and genetically studied, were followed up between July 2017-October 2018. The studies of CD and HLA genotyping were scanned from Google Scholar (n=11) and divided into regions.

Results: Of the 104 patients included in the study, 67 were female (64.4%) and the mean age of diagnosis was 7.9±2.38 years (10months-17.2years). HLA groups of our patients were 59.6% DQ2, 26.9% DQ8 and 13.4% DQ2+DQ8. When the studies of literature evaluated according to the regions, frequency of HLA DQ2 and HLA DQ8 in the Black Sea region, where our study located too, are found to be 63.7% and 12.8%, respectively. The genotype frequency at rates similar to our region are observed in the Mediterranean and Eastern, Anatolian regions. In the Central Anatolian HLA DQ2 was seen 87.4% and Marmara region, HLA DQ2 was seen with a higher frequency of 83.6%. In our study, the frequency is inferred 65.4% for DQA1*05, and 12.5% for DQB1*02 allele. According to the studies in Turkey (Marmara, Black Sea, Central, Eastern, and Southeastern Anatolia Regions), the average frequencies of DQA1*05 and DQB1*02 are 69.8% and 27.7%, respectively.

In our study, patients with HLA DQB1*02 homozygous alleles (12.5%) had a higher rate of occurrence of shorter height, diarrhea, iron deficiency anemia, Marsh stage 3, and the risk of CD in their relatives.

Conclusion: Determining the regional frequency of HLA-DQ analysis in CD reduces the cost of genetic analysis and provides the convenience of early diagnosis especially in screening patients without symptoms, according to the regional distribution.

Keywords: Celiac disease, genotyping, HLA, Turkey

Giriş

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkın bireylerde diyetdeki glutene karşı kalıcı duyarlılık sonucu gelişen otoimmün ve sistemik bir hastalıktır.¹ Dünya genelinde çocuklarda yaklaşık %0,5-1 arasında görüldüğü tahmin edilmektedir.² Ülkemizde, Dalgıç ve ark.'nın³ yaptığı çok merkezli bir çalışmada ÇH sıklığı %0,47 olarak bulunmuştur

Çölyak hastalığı olanlarda gluten maruziyeti ile birlikte enteropati ve farklı klinik belirtiler görülebilmektedir.^{4,5} Gluten absorbe edildikten sonra HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 eksprese eden lamina proprianın antijen sunucu hücreleri gliadin peptidlerini α/β heterodimer antijen sunucu bölgelerinde taşıyarak α/β T-hücre reseptörü içeren sensitize olmuş T lenfositlerine sunarlar. Bu sitokinler sadece enterosit hasarını uyarmakla kalmaz, aynı zamanda sensitize lenfositlere doğrudan antijen sunumunu hızlandıran enterositlerin luminal yüzlerindeki aberan HLA klas II hücre yüzey antijenlerinin ekspresyonunu da uyarırlar.⁶

Çölyak hastalarının %90'ından fazlasında ve genel beyaz popülasyonun %35'inde HLA klas II molekülü olan ve kromozom 6p21'de yer alan DQ2 pozitifdir. DQ2 ya A1*0501 (DQ2.5) veya daha az oranda A1*0201 (DQ2.2) ile β 1*02 içeren bir heterodimer yapıya sahiptir. Aynı zamanda HLA-DQ8 olarak da bilinen DQ α 1*0301, β 1*0302 heterodimeri de geri kalan (%10'a yakın) hastalarda bulunur. HLA-genotipleme, serolojik veya histolojik sonuçların yorumlanmasının zor olduğu vakalarda, akrabalar arasında ÇH sıklığının belirlenmesinde ve özellikle de ÇH taraması gereken hastalarda DQ2 ve DQ8 saptama dışında hastalığın dışlanması anlamında çok yararlıdır.^{6,7}

Çölyak hastalığının sıklığının genetik faktörlere, coğrafik bölgelere ve etnik kökene göre farklılık gösterdiği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı ÇH tanısı ile takip edilen hastaların geriye dönük olarak incelenmesi yoluyla, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, doku tipleriyle değerlendirilmesi ve literatür taramasıyla Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla birlikte coğrafî dağılımının belirlenmesidir.

Yöntem

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bölümünde Temmuz 2017- Ekim 2018 tarihleri arasında ÇH tanısıyla izlenen ve genetik çalışma yapılan 104 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Çölyak hastalığı tanısı Avrupa Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) 2012 kriterlerine göre konuldu.⁵

Çölyak hastaları başvuru bulgularına göre tipik ve atipik olarak sınıflandırıldı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Doku transglutaminaz IgA ve IgG antikoru (TTG) mikro ELISA (Euroimmun, Germany) ile antiendomysium antikoru (EMA) indirekt immunfloresan (Euroimmun, Germany) yöntemi ile çalışıldı. Antikorları pozitif bulunan hastalara endoskopi (Fujinon - EG-580NW2 Japan) yapıldı, duodenum 2. kısım ve bulbustan çoklu biyopsiler alındı. Biyopsilerde, histopatolojik sınıflandırması için Modifiye Marsh (Oberhuber) klasifikasyonu kullanıldı.⁸

Genomik DNA, üretici talimatlarına (QIAamp® DNA kan mini kiti, Qiagen, Hilden, Almanya) göre ticari kitler kullanılarak periferik kandan ekstrakte edildi. Çölyak hastalığı ile ilişkili HLA sınıf II aleli, Real Time PCR

teknolojisi ile tanımlanmıştır. HLA sisteminin DQB1 * 02, DQB1 * 03: 02 ve DQA1 * 05 alellerinin saptanması için ticari HLA Çölyak kiti (GENVINSET®, İspanya) kullanıldı. Genotipler DQB1 * 02, DQB1 * 03: 02 ve DQA1 * 05 alel durumuna göre belirlendi. Genotipler HLA-DQ2.5 (DQA1 * 05 + DQB1 * 02 +), HLA-DQ8 (DQB1 * 03: 02 +), HLA-DQ2.2 (DQB1 * 02 +), HLA-DQA1 * 05 (DQA1 * 05 +) olarak yorumlandı.

Bölgesel değerlendirme yapabilmek için Google scholar ve Pubmed'den Türkiye'den çölyak hastalığı ve HLA doku tiplendirilmesi alleller ve genotiplendirme ile ilgili yapılan çalışmalar tarandı. Mevcut olan çalışmalar illere ve bölgelere göre ayrıldı.

Çalışma için Etik Kurulu'ndan onay alındı (KAEEK karar numarası 2019/214).

Verilerin Analizi

Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm standart deviasyon; normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (en küçük- en büyük) olarak verildi. İki grup arası ortalama değerler karşılaştırılırken önce Kolmogorov-Smirnov normallik testi yapıldı. Normal dağılım gösteren bağımsız ikili gruplar t testi ile karşılaştırıldı, ikili karşılaştırmalarda Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerde ikili gruplar Mann- Whitney U testi yapıldı. Nitel veriler için yüzdeler karşılaştırılırken pearson ki-kare testi ve z testi yapıldı, $p < 0,05$ ise anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 104 hastanın 67'si kız (%64,4) ve ortalama tanı yaşı $7,9 \pm 2,38$ yıl (10 ay-17,2 yıl) idi. Hastaların başvuru anında bakılan boy z-skoru, vücut ağırlığı z-skoru, BMI z skoru ortalama değerleri sırasıyla, $-1,2 \pm 0,3$; $-1,1 \pm 0,4$ ve $-0,48 \pm 0,1$ idi.

Hastaların 54'ü (%49,1) atipik ÇH 38'i (%36,3), tipik ÇH ve 15'i (%14,4) sessiz ÇH idi. Atipik ÇH'lerin boy kısalığı 23 (%22,1) hasta, demir eksiliği anemisi 39 (%37,5) hasta, büyüme gelişme geriliği olan 22 (%21,2) hastada vardı. Tipik ÇH'lerin ishal 16 (%20,3) hastada, kabızlık 21 (%27,3) hastada, karın ağrısı 33 (%46,5) hasta ve karın şişliği 12 (%18,2) hastada vardı.

Hastalarımızın genotiplendirilmesi değerlendirildiğinde 62 (%59,6) hastada HLA DQ2, 28 hastada (%26,9) HLA DQ 8 ve 14 (%13,4) hastada HLA DQ2+/DQ8+ pozitif saptandı. HLA DQ2 ve DQ8 pozitif olan hastaların demografik ve laboratuvar bulguların karşılaştırması Çizelge 1' de verildi.

Çölyak hastaların allel frekansı değerlendirildiğinde ise; DQA1*05 68 (%65,4) DQB1*02 heterozigot 65 (%62,5), homozigot 13 (%12,5), DQB1*0302 39 (%37,5), DQ2.5 homozigot 11 (%10,6), DQ2.5 heterozigot 57 (%54,8), DQ2.2 homozigot 5(4,8), DQ2.2 heterozigot 15 (14,4) hastada pozitif saptandı (Çizelge 2).

Bölgelere göre HLA genotiplendirilmesi değerlendirildiğinde çalışmamızın da dahil olduğu Karadeniz bölgesinde %63,7 DQ2, DQ8 %12,8 sıklıkla görülmektedir. Doğu Anadolu bölgesinde; DQ2 %52,5, DQ8 %14,8, Güney Doğu Anadolu bölgesinde; DQ2 %100, Akdeniz bölgesinde; DQ2 %66,6, DQ8 %27,4, Marmara bölgesinde; DQ2 %83,6 DQ8 %16,3 İç Anadolu bölgesinde; DQ2 %87,4 DQ8 %9,68 oranında görülmektedir. Bölgelere ve illere göre allel ve genotip sıklığı Çizelge 3'te ve Çizim 1-2' de gösterildi.

Hastaların tipik- atipik semptomları ve histopatolojik bulguları değerlendirildiğinde HLA DQB1*02 homozigot pozitif alleleri olan hastaların (%12,5) başvuru anında boy

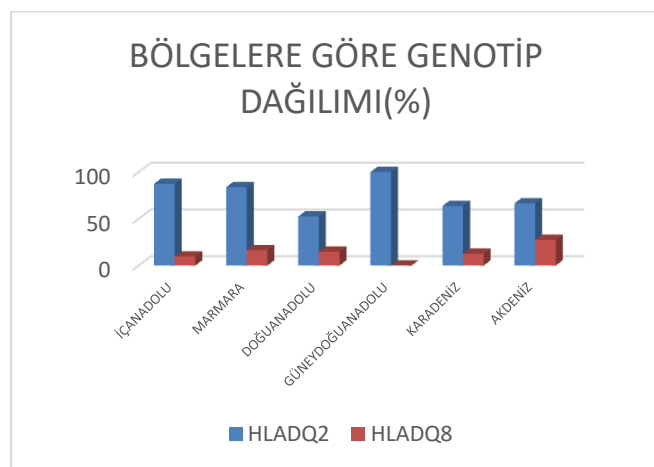
kısıtlılığı, ishal, demir eksikliği anemisi, histopatolojik sınıflandırmada Marsh 3 evre ve akrabalarında benzer hastalık oranı daha yüksekti ($p=0,004$, $p=0,021$, $p=0,034$, $p=0,023$, $p=0,031$, sırasıyla).

Çizelge 1. Çölyak hastaların HLA genotiplendirilmesiyle demografik bulgularının karşılaştırılması

Toplam (n = 104)	HLADQ2 (n=62)	HLADQ8 (n=28)	p değeri
Yaş (yıl)	7,5±0,6	8,4 ±62	0,155
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	42 /20	18 /10	0,278
Aile öyküsü (%)	%15,6	%12,5	0,168
Boy Z skoru	-1,46 ± 0,25	-0,97 ± 0,23	0,428
Ağırlık Z Skoru	-1,37 ± 0,3	-0,69 ± 0,2	0,710
VKİ Z Skoru	-0,69 ± 0,23	-0,16 ± 0,24	0,040
Marsh 3 evre	23 (%37)	11(%39,2)	0,214
Tipik/atipik semptom	25/39	11/17	0,051
Boy kısalığı	14 (%22,5)	8 (%28,5)	0,428
Büyüme gelişme geriliği	11 (%17,8)	10 (%35,7)	0,424
Hemoglobin(g/dL)	11,9 ± 0,2	12,1 ± 0,15	0,054
Ferritin (ng/mL)	15,2 ± 3,0	14,7 ± 2,34	0,09
Albumin (gr/dL)	4,3 ± 0,12	4,4±0,13	0,215
B12 vitamin.(mg/dl)	154,6 ± 16,3	188±22,3	0,040
D vitamini (ng/mL)	17,02 ± 1,8	17,04 ± 2,6	0,811
TSH (µIU/mL)	3,2 ± 0,33	3,2 ± 0,36	0,997
ST4(ng/dL)	1,31 ± 0,04	1,39±0,06	0,672
Tanı süresi (ay)	2,6 ± 1,6	2,8 ± 2,1	0,736

Çizelge 2. Çölyak hastalarının allel ve genotip dağılımları

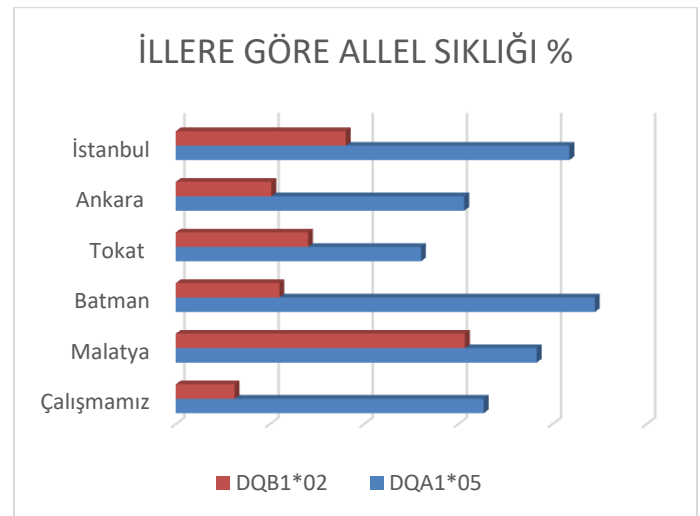
Allel ve genotip (HLA)	Total (n = 104)
DQB1*02+/ DQB1*02 -	65 (%62,5)
DQB1*02+/ DQB1*02+	13 (%12,5)
DQA1*05	68 (%65,4)
DQB1*0302	39 (%37,5)
DQ2.5 +/DQ2.5 +	11 (%10,6)
DQ2.5 +/DQ2.5 -	57 (%54,8)
DQ2.2 +/DQ2.2+	5 (4,8)
DQ2+/DQ2+	62 (%59,6)
DQ2+/DQ8+	14 (%13,4)
DQ8+/DQ8+	28 (%26,9)



Çizim 1. Çölyak hastalarının bölgeler göre genotip dağılımı

Çizelge 3. Çölyak hastalarında yayınlanmış çalışmalar ile genetik bulguların değerlendirilmesi

Çalışma	Çalışma periyodu	İl/bölge	Hasta DQ2 sayısı	DQ8	
Çalışmamız	2017-2018	Samsun/Karadeniz	104	62(%59,6)	28(%26,9)
Çakır ve ark. ⁹	2014	Trabzon/Karadeniz	78	40(%51,2)	9(%11,5)
Kurtoğlu ve ark. ¹⁰	2014-2016	Malatya/D.Anadolu	578	304(%52,5)	86(%14,8)
Akar ve ark. ¹¹	1990-2000	Batman/G.Anadolu	36	36(%100)	0
Baştürk ve ark. ¹²	2010-2015	Antalya/Akdeniz	102	68(%66,6)	28(%27,4)
Özyurt ve ark. ¹³	2009	Tokat/Karadeniz	195	154(%80,3)	0
Kara ve ark. ¹⁴	2007-2015	Eskişehir/İ.Anadolu	90	75(%83)	0
Kuloğlu ve ark. ¹⁵	2008	Ankara/İ.Anadolu	75	67(%84,7)	3(%2,8)
Tümer ve ark. ¹⁶	2000	Ankara/İ.Anadolu	33	17(%52)	0
Tüysüz ve ark. ¹⁷	2001	İstanbul/Marmara	55	46 (%83,6)	9 (%16,3)
Özgenel ve ark. ¹⁸	2016-2017	Eskişehir/İ.Anadolu	94	65 (%69,1)	4 (%4,3)
Ceylan ve ark. ¹⁹	2012-2013	Ankara/İ.Anadolu	40	21 (%65)	10 (%25)



Çizim 2. Çölyak hastalarının illere göre allel sıklığı (%)

Tartışma

Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın bireylerde gluten içeren tahılların alımı ve genetik faktörlerin (HLA) birleşmesiyle oluşan multifaktöriyel, otoimmün, sistemik bir hastalıktır. Hastaların % 99'unda HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8 antijenleri mevcuttur ve bu varyantlar birkaç anahtar allel kalıtımından kaynaklanır.¹ HLA-DQ2, gen ürünleri değiştirilmiş MHC II reseptörünü oluşturmak için bir araya gelen HLA-DQA1 * 0501 ve HLA-DQB1 * 02 olmak üzere iki alelin ekspresyonundan HLA-DQ8 ise HLA-DQB1 * 0302 varyantının ve HLA-DQB1 * 03 alellerinin ekspresyonundan kaynaklanır.²⁰ Çölyak hastalığında genotip belirlenmesi, hastalığa yatkınlığın ve hastalığın ilerleyişinin

tahmininde önemlidir.¹⁴ Çalışmamızın da dahil olduğu Karadeniz Bölgesi'nde genotiplendirme sıklığı değerlendirildiğinde HLA DQ2 %63,7 ve HLA DQ8 %12,8 sıklıkla olduğu görülmektedir. Akdeniz ve Doğu Anadolu bölgelerinde genotip dağılımı bölgemize benzerdi. İç Anadolu bölgesinde HLADQ 2 %87,4 iken Marmara Bölgesi'nde ise HLADQ 2 sıklığı %83,6 daha yüksek sıklıkla görülmekteydi. Genlerin frekansının coğrafi olarak değiştiği birçok çalışmada rapor edilmiştir.²¹⁻²³ Akdeniz Bölgesi'nde ve çalışmamızın da olduğu Karadeniz Bölgesi'nde diğer bölgelere oranla HLA DQ8 daha yüksek oranda idi. Bu farklılığın nedeni ÇH'den bağımsız olarak ekspresyonda bölgesel farklılıklardan kaynaklanabilir. Çölyak hastalarının %90'ından fazlasında bulunan HLA-DQ2 molekülü, HLA-DQA1 * 05 / HLA-DQB1 * tarafından kodlanmaktadır. HLA DQA1 ÇH ile ilişkili HLA heterodimerlerinin α zincirini kodlarken, HLADQB1 ÇH ile ilişkili HLA heterodimerlerinin β zincirini kodlamaktadır. Çalışmamızda DQA1*05 %65,4 ve DQB1*02 %12,5 oranında görülmektedir. Çalışmamıza benzer şekilde Ceylan ve ark.¹⁹ Ankara ilindeki çalışmasında DQA1*05 %52,4 ve DQB1*02 % 12,5 saptarken Tüysüz ve ark.¹⁷ çalışmasında İstanbul'da en yüksek prevalansa sahip allelleri DQA1*05-02 %83,6 ve DQB1*02 %36,4, Akar ve ark.¹¹ çalışmasında Batman'da DQA1*05 %89 ve DQB1*02 %22, Kurtoglu ve ark.¹⁰ çalışmasında Malatya'da DQA1*05 %76,64 DQB1*02 %61,41, Özyurt ve ark.¹³ Tokat ilindeki çalışmada DQA1*05 % 52,08, DQB1*02 %28,12, Tümer ve ark.¹⁶ Ankara'daki çalışmalarında ise DQA1*05 %70 DQB1*02 %21 bulmuştur. Türkiye'deki yapılan mevcut allel çalışmaları (Resim 2) toplamda değerlendirildiğinde Samsun iline benzer oranda DQA1*05 %69,8 oranında en sık görülmektedir. Türkiye genelinde DQB1*02 %27,7 oranındadır. Çalışmamızdaki %12,5 oranından daha yüksek olduğu görülmektedir.

Çölyak sıklığı, coğrafik bölgeler ve etnik-genetik faktörlere göre tüm dünyada farklılıklar göstermektedir. Genetik bir hastalık olan ÇH'de hastaların akrabalarında ÇH gelişmesi açısından risk altındadır.²⁴ Çalışmamızda birinci dereceden akrabalarında ÇH olma sıklığı %14,4 iken HLADQ 2 genotipine sahip olan hastalarda %15,6 ve HLA DQB1*02 alleleline sahip olan hastalarda ise %21,3 ile bu oran artmaktaydı. Özellikle DQB1*02 alleleline sahip hastaların diğer allellere oranla akrabalarında ÇH riski ile daha fazla görülmektedir.²⁵ İzmir ilindeki bir çalışmada ise akrabalarda ÇH prevalansı %5,96 ve HLA doku tiplerinden DQA1*05 ve/vaya DQB1*02 tüm akraba olan olgularında mevcuttu.²⁶ Özgenel ve ark.¹⁸ çalışmasında ise ÇH'ların birinci derece akrabalarında HLADQ2 görülme sıklığı %51,7 olarak saptandı. Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarının ÇH açısından değerlendirilmesi hastalığın genetik yatkınlığı nedeni ile önerilmektedir.²⁷

Çölyak hastalarında HLA değerlendirilmesi hastalık riski açısından güvenilir olsa bile klinik seyir üzerine etkisi net değildir. Genotiplendirme değerlendirildiğinde çalışmamızda HLA DQ2 ve DQ8 arasında klinik, serolojik laboratuvar ve histolojik özellikler arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Ancak HLA DQB1*02 homozigot alleleri pozitif olan hastaların (%12,5) başvuru anında boy kısalığı, ishal, demir eksikliği anemisi, histopatolojik sınıflandırmada Marsh 3 evre ve akrabalarında ÇH oranı daha yüksekti. Bazı yayınlarda HLA DQB1*02 alleli yönünden homozigot bireylerin hemoglobin düzeylerinde düşüklüğün, patolojik olarak villöz atrofinin daha ciddi, ishal gibi semptomların daha ağır seyrettiği ve ağır komplikasyonların görüldüğü bildirilmiştir.²⁸⁻²⁹

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları mevcuttur. Bölgesel sıklığı belirlemek için yapılan taramada Ege Bölgesi'nden genetik çalışmaya ulaşılamamış olması, ulaşılan çalışmaların hepsinde allel tiplendirilmesinin olmayışı, çalışmaların hepsinde genotip-klinik ilişkisinin değerlendirilmemesi olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Çölyak hastalığı her ne kadar multifaktöryel hastalıkta olsa hastalığın riskinin temelini HLA bölgesindeki genetik yatkınlık oluşturmaktadır. Bu reseptörler, HLA genotiplendirmesinde yüksek negatif prediktif değere sahiptir. Çölyak hastalığı taraması için daha geniş veya kitlesel tarama stratejilerinin yerine, HLA-DQ analizinde bölgesel sıklığın belirlenmesi genetik analiz maliyetini azaltmak için ek bir katkı sağlaması açısından önemlidir. Ülkemizde çölyak hastalığı karşımıza önemli bir sorun olarak çıkmaktadır. Bölgesel gruplara göre genotiplenme ve allel dağılımının belirlenmesi hastaların erken tanısının konulup tedavinin erken başlanması, hastalığın prognozu açısından olduğu gibi riskli gruplarda genetik değerlendirme ve negatif sonuçlar yıllar süren takip maliyetinden kurtulması anlamında da önemlidir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır." şeklinde belirtilmelidir.

Etik Onay/Hasta Onamı

Çalışma için Etik Kurulu'ndan onay alındı (KAEEK karar numarası 2019/214).

Maddi Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Yazar Katkıları

FD AS: Fikir; FD AC: Tasarım; FD, AC, GÇ: Denetleme; GÇ AGK, FD AS: Kaynakların toplanması ve/veya işlemesi; FD AS: Analiz ve/veya yorum; FD, AC: Literatür taraması; FD, AS, FD, AS: Yazıyı yazan; GÇ, AGK: Eleştirel inceleme

Kaynaklar

1. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-celiac-disease-in-children?source=history_widget (24 Nisan 2020'de erişildi)
2. Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology*. 2005; 128: 68-73. doi: 10.1053/j.gastro.2005.02.015.
3. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2012; 18: 6036. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6036
4. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120:636-51. doi: 10.1053/gast.2001.22123.
5. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, ve ark. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:136-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
6. Bajor J, Szakács Z, Farkas N, Hegyi P, Illés A, ve ark. Classical celiac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1*02: A systematic review with meta-analysis.

- PLoS One.* 2019; 14:0212329. doi: 10.1371/journal.pone.0212329.
7. Kabatova J, Hustak R. The role of serological testing and HLA genotyping in the diagnosis of celiac disease in Slovak Cohort. Can duodenal biopsies be omitted? *Int J Celiac Dis.* 2017; 5:104-7. doi: 10.12691/ijcd-5-3-9
 8. 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: 1185-1194. doi: 10.1097/00042737-199910000-00019
 9. Cakir M, Baran M, Uçar F, Akbulut UE, Kaklıkkaya N ve ark. Accuracy of HLA-DQ genotyping in combination with IgA anti-tissue transglutaminase serology and a “scoring system” for the diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2014; 56:347-53.
 10. Kurtuluş EL, Tekedereli İ. Çölyak hastalığı ön tanısı almış bireylerde HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genotip sıklıkları. *J Contemp Med.* 2018;8:94-97
 11. Akar HH, Yıldız M, Sevinc E, Sokucu S. The influence of HLA-DQ2 heterodimers on the clinical features and laboratory of patients with celiac disease. *Nutr Hosp.* 2015;32:2594-2599. doi: 10.3305/nh.2015.32.6.9733.
 12. Başturk A, Artan R, Yılmaz A. The incidence of HLA-DQ2/DQ8 in Turkish children with celiac disease and a comparison of the geographical distribution of HLA-DQ. *Prz Gastroenterol.* 2017;12:256-261. doi: 10.5114/pg.2017.72099.
 13. Özyurt H, Şahin Ş, Özüğurlu AF, ve ark. Tokat Bölgesinde Çölyak Hastalığı önTanılı Kişilerde HLA Geninde Sık Görülen Mutasyonlar. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2009; 7: 75-80. doi: 10.16899/gopctd.418646
 14. Kara Y. Çölyak Hastaları Ve Kardeşlerinde II-15 Gen Polimorfizminin Araştırılması Tıpta uzmanlık tezi. 2015 Doç. Dr. Makbule EREN
 15. Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, ve ark. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Turk J Pediatr.* 2008; 50: 515-20.
 16. Tumer L, Altuntaş B, Hasanoglu A, Söylemezoglu O, Arinsoy T. ve ark. Pattern of human leukocyte antigens in Turkish children with celiac disease. *Pediatr Int.*2000; 42: 678-81. doi: 10.1046/j.1442-200x.2000.01311.x
 17. Tüysüz B, Dursun A, Kutlu T, Sökcü S, Cine N ve ark. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens.* 2001; 57:540-2. doi: 10.1034/j.1399-0039.2001.057006540.x
 18. Özgenel ŞM, Temel T, Üsküdar, Teke H, Yıldız P, ve ark. HLA DQ2/DQ8 frequency in adult patients with celiac disease, their first-degree relatives, and normal population in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2019; 30:321-325. doi: 10.5152/tjg.2019.18255.
 19. Ceylan GG, Kayaçetin S. HLA Typing and Histopathologic Features of Patients with Celiac Disease-A Retrospective Study. *J Clin Anal Med.* 2016; 7: 335-338. doi: 10.4328/JCAM.2790
 20. Rostami-Nejad M, Romanos J, Rostami K, Ganji A, Ehsani-Ardakani MJ, ve ark. Allele and haplotype frequencies for HLA-DQ in Iranian celiac disease patients. *World J Gastroenterol.* 2014; 20:6302-8. doi: 2014/05/31. 10.3748/wjg.v20.i20.6302
 21. Charlesworth RP. Diagnosing coeliac disease: Out with the old and in with the new? *World J Gastroenterol.* 2020 Jan 7; 26:1-10. doi: 10.3748/wjg.v26.i1.1.
 22. Michalski JP, McCombs CC, Arai T, Elston RC, Cao T, ve ark. HLA-DR, DQ genotypes of celiac disease patients and healthy subjects from the West of Ireland. *Tissue Antigens.* 1996; 47: 127-133. doi:10.1111/j.1399-0039.1996.tb02525.x
 23. Layrisse Z, Guedez Y, Domínguez E, ve ark. A. Extended HLA haplotypes in a Carib Amerindian population: the Yucpa of the Perija Range. *Hum Immunol.* 2001; 62: 992-1000. doi:10.1016/s0198-8859(01)00297-x
 24. Nellikkal SS, Hafed Y, Larson JJ, Paz N, Montagnani S, ve ark. High Prevalence of Celiac Disease Among Screened First-Degree Relatives. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94: 1807-1813. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.03.027
 25. Murray JA, Moore SB, Van Dyke CT, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, ve ark. HLA DQ gene dosage and risk and severity of celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.*2007; 5: 1406-12. doi:10.1016/j.cgh.2007.08.013
 26. Çağan Appak Y, Karakoyun M, Güneş S, Baran M . Çölyak hastalığında kardeş birlikteliği ve doku tiplerinin değerlendirilmesi. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi* 2018;8: 127-131. doi:10.5222/buchd.2018.127
 27. Chomeili B, Aminzadeh M, Hardani AK, ve ark. Prevalence of celiac disease in siblings of Iranian patients with celiac disease. *Arq Gastroenterol.* 2011; 48: 131-5. doi: 10.1590/S0004-28032011000200009
 28. Jores RD, Frau F, Cucca F ve ark. HLA-DQB1*0201 homozygosis predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2007; 42: 48-53. doi:10.1080/00365520600789859
 29. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28: 1042-66. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03820.x.