

# ÇÖLYAK HASTALIĞINDA GENETİK YATKINLIK VE KLİNİK UYUM

## Genetic Predisposition and Clinical Concordance in Celiac Disease

Tunca ÖZER<sup>1</sup> Alper Faruk TOPAKTAŞ<sup>1</sup> Enes BEKTAŞ<sup>1</sup> Furkan Ege ÇETİN<sup>1</sup>  
Gökтуğ GÜVENÇ<sup>1</sup> Tuba AKSOY<sup>1</sup> Derya Beyza SAYIN KOCAKAP<sup>2</sup>  
Hacer Fulya GÜLERMAN<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE

<sup>3</sup> Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Gastroenteroloji BD; KIRIKKALE, TÜRKİYE

### ÖZ

**Amaç:** Çölyak hastalığı (ÇH) glutene karşı intolerans nedeniyle oluşan, sistemik inflamatuvar ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Gelişiminde genetik ve çevresel faktörler etkilidir. Genetik faktörlerde en önemli rolü HLA-DQB1\*0201 ve HLA-DQA1\*0501 alellerinin oluşturduğu HLA-DQ2.5 heterodimeri ile HLA-DQB1\*0302 ve HLA-DQA1\*03 alellerinin oluşturduğu HLA-DQ8 heterodimeri oynamaktadır. Çalışmamızda Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1 Ocak 2018-31 Aralık 2023 tarihleri arasında ÇH genetik yatkınlık paneli çalışılan çocuk hastalardaki ÇH yatkınlık aleli dağılımı ile ÇH tanısı konma oranının saptanması, ayrıca ÇH tanısı alanlarda HLA-DQ2/DQ8 dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntemler:** Çalışma kapsamında 161 çocuk hasta (71 erkek/90 kız) değerlendirilmiştir. Ayrıca ÇH tanısı çalışma periyodunda alan ama yatkınlık paneli, çalışma süresinden önce çalışılan 5 çocuk hastanın da genetik sonucu sunulmuştur.

**Bulgular:** ÇH genetik yatkınlık paneli bakılan çocuk hastaların 139'unda (%86,34) genetik yatkınlık saptanırken, 22'sinde (%13,66) herhangi bir yatkınlık aleli saptanmamıştır. Yatkınlık saptanan hastaların genotipleriyle ÇH tanısı değerlendirildiğinde; sadece HLA-DQ2 pozitif saptanan 62 hastanın 16'sı (%25,8), sadece HLA-DQ8 pozitif saptanan 22 hastanın 2'si (%9,09), HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 pozitif saptanan 7 hastanın 1'i (%14,3), HLA-DQ2 ve HLA-DQB1\*0302 pozitif saptanan 2 hastanın 1'i (%50), HLA-DQ2 ve HLA-DQB1\*03 pozitif saptanan tek hasta (%100) ile HLA-DQ8 ve HLA-DQA1\*05 pozitif saptanan 6 hastanın 2'si (%33,3) ÇH tanısı almıştır. 161 hastanın ÇH tanısı alma oranları değerlendirildiğinde ise HLA-DQ2 ve veya HLA-DQ8 saptanan 103 hastanın 23'ü (%22,3) ile sadece HLA-DQA1\*05 pozitif ve sadece HLA-DQA1\*03 pozitif saptanan iki hasta olmak üzere toplam 25 hasta ÇH tanısı almıştır.

**Sonuç:** Test yapılan 161 hastadan 25'ine (%15,53) ÇH tanısı konmuş ve ÇH tanısı konan hastaların %93,3'ünde HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 saptanmıştır. Elde ettiğimiz veriler, HLA-DQ2/DQ8 pozitifliğinin ÇH için gerekli bir yatkınlık olduğunu, ancak asıl klinik değerinin genetik yatkınlık saptanmayan hastalarda hastalığı dışlamadaki (negatif prediktif değer) yüksek gücünden kaynaklandığını istatistiksel olarak doğrulamıştır.

### ABSTRACT

**Objective:** Celiac disease (CD) is a systemic inflammatory and multifactorial disease caused by intolerance to gluten. Genetic and environmental factors play a role in its development. The most important role in genetic factors is played by the HLA-DQ2.5 heterodimer formed by the HLA-DQB1\*0201 and HLA-DQA1\*0501 alleles and the HLA-DQ8 heterodimer formed by the HLA-DQB1\*0302 and HLA-DQA1\*03 alleles. Our study aimed to determine the distribution of celiac disease susceptibility alleles and the diagnosis rate of celiac disease, in pediatric patients who underwent a genetic predisposition panel at Kırıkkale University Faculty of Medicine Hospital between January 1, 2018, and December 31, 2023, and also the distribution of HLA-DQ2/DQ8 in patients diagnosed with CD during this period.

**Material and Methods:** Our study included 161 pediatric patients (71 male/90 female) In addition, genetic results were provided for 5 pediatric patients who were diagnosed with CD during the study period but were tested before the study process.

**Results:** Among the pediatric patients who underwent CD panel testing, genetic susceptibility was detected in 139 (86.34%) patients; no susceptibility allele was detected in 22 (13.66%) patients. When the CD diagnosis was evaluated based on the genotypes of patients with detected susceptibility, 16 out of 62 patients (25.8%) with only HLA-DQ2 positivity, 2 out of 22 patients (9.09%) with only HLA-DQ8 positivity, 1 out of 7 patients (14.3%) with both HLA-DQ2 and HLA-DQ8 positivity, 1 out of 2 patients (50%) with HLA-DQ2 and HLA-DQB1\*0302 positivity, a patient with HLA-DQ2 and HLA-DQB1\*03 positivity (%100) and 2 out of 6 patients (33.3%) with HLA-DQ8 and HLA-DQA1\*05 positivity received a diagnosis of CD. When the CD susceptibilities of the 161 patients were evaluated, 23 out of 103 patients (22.3%) with HLA-DQ2 and/or HLA-DQ8 positivity, and one patient with only HLA-DQA1\*05 positivity and one patient with only HLA-DQA1\*03 positivity, in total 25 patients were diagnosed with CD.

**Conclusion:** Of 161 patients, 25 (15.53%) were diagnosed with CD, with 93.3% being HLA-DQ2/DQ8 positive. Results confirm these alleles are a necessary predisposition, but their primary clinical utility is their high negative predictive value for disease exclusion.

**Anahtar Kelimeler:** Çölyak hastalığı, çocuk hasta, genetik yatkınlık, HLA

**Keywords:** Celiac disease, pediatric patient, genetic susceptibility, HLA



Yazışma Adresi/Correspondence:  
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik ABD, KIRIKKALE, TÜRKİYE  
Tel/Phone: +905326685899  
Geliş Tarihi/Received: 18.03.2026

Dr. Derya Beyza SAYIN KOCAKAP  
E-posta/E-mail: dsayin@yahoo.com  
Kabul Tarihi/Accepted: 10.04.2026

## GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH); buğday, arpa, çavdar ve yulaf gibi tahıllardaki glutene karşı intoleransın olduğu genetik yatkınlığa sahip bireylerde görülen, ince bağırsağın hasarlanması ile gelişen mukozal yapı bozukluğuna bağlı malabsorbsiyon sonucunda gelişen yaygın sistemik, inflamatuvar ve multifaktöriyel bir hastalıktır.<sup>1</sup> Hayat kalitesini etkileyecek şekilde, çevresel ve genetik faktörlerin birleşimi ile oluşan immün yanıt sonucunda ortaya çıkar.<sup>2</sup>

Genel popülasyondaki ÇH prevalansı yaklaşık %0.6-1 aralığında bildirilmiştir.<sup>3</sup> Ülkemizde ÇH sıklığı 2-18 yaş grubunda 1000 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada %0,9 olarak verilirken, 7-18 yaş grubundaki 20190 sağlıklı çocukta yapılan bir başka çalışmada ise %0,47 olduğu saptanmıştır.<sup>4,5</sup> Nedeni bilinmemekle birlikte kadınlarda daha fazla gözleendiği belirtilmiş olmakla birlikte, bu fazlalığın nedeni otoimmün hastalıkların kadınlarda daha fazla gözlenmesi olabilir.<sup>2</sup>

Çölyak hastalığının klinik belirtileri oldukça geniştir, her yaşta klasik, atipik, sessiz ve latent formlarda karşımıza çıkabilir.<sup>6</sup> İnce bağırsağı etkilemesine bağlı olarak ishal, bulantı, kusma, karın şişliği gibi gastrointestinal bulgular görülmektedir. Karaciğer de dâhil olmak üzere pek çok ekstraintestinal organ ve sistemi etkilemesinin sonucu olarak demir eksikliği anemisi, büyüme gelişme geriliği, rikets, osteoporoz, diş-mine tabakası bozuklukları, artrit ve artralji, hipotoni, transaminaz enzim yüksekliği gibi belirtiler ÇH'de görülebilmektedir. Ayrıca ÇH'ye tip 1 diyabetes mellitus, otoimmün hepatit, otoimmün tiroidit, Sjögren sendromu, Addison hastalığı, selektif IG-A eksikliğinin eşlik ettiği vakalar görülmüş; Down, Turner, Williams sendromlu bireylerde de saptanmıştır.<sup>7-12</sup> Otoimmün, genetik hastalıklara sahip veya ailesinde ÇH bulunan bireylerin ÇH için risk grubunda olduğu da bildirilmiştir.<sup>12</sup>

Çölyak hastalığının multifaktöriyel bir etiyojisi vardır. Yapılan çalışmalarda kalıtılabilirliğinin %75 olduğu ve 6p21'de bulunan majör histokompatibilite kompleksi [*major histocompatibility complex* (MHC)] lokusunun ÇH gelişiminde rol oynayan genetik riskin %25 kadarından sorumlu olduğu ortaya konmuştur.<sup>12,13</sup> MHC tüm omurgalılarda bulunan immün sistem ile ilişkili bir gendir, insandaki karşılığı insan lökosit antijenidir (HLA, *human leukocyte antigen*). HLA antijenleri yapı ve işlevlerine göre sınıf I, II ve III olmak üzere üç grupta toplanır. ÇH gelişiminde etkili olan HLA-DQA ve HLA-DQB genleri MHC sınıf II'ye aittir.<sup>14</sup> ÇH gelişimi genetik yatkınlığa, gluten tüketimine ve çeşitli çevresel faktörlerin katkısına bağlıdır. Bağırsak mikrobiyotasında veya bağırsak mukozasının

geçirgenliğinde bir değişiklik ya da moleküler benzerlik mekanizması ile tetikleyici faktör olabilen enfeksiyonlar gibi diğer olası çevresel faktörler etiyojide olası ortak unsur olarak incelenmektedir.

ÇH'nin gelişmesi multigenik olarak tanımlansa da 6. kromozomun kısa kolunda (6p21'de) bulunan HLA-DQB1\*0201 ve HLA-DQA1\*0501 alellerinin oluşturduğu HLA-DQ2.5 ile HLA-DQB1\*0302 ve HLA-DQA1\*03 alellerinin oluşturduğu HLA-DQ8 heterodimerleri esas sorumlu tutulan genetik faktörlerdir.<sup>4,15</sup> HLA-DQA1 HLA heterodimerinin alfa alelini kodlarken, HLA-DQB1 ise beta alelini kodlar. Hem HLA-DQ2 hem de HLA-DQ8 molekülü bir alfa bir beta zinciri taşıyan heterodimerlerdir ve antijen sunan hücrelerin yüzeyinde yer alır.<sup>2</sup> ÇH'nin HLA moleküllerine gluten peptitlerinin bağlanması ve T hücreleri tarafından tanınmasıyla başlayan bir immünolojik reaksiyonla ilişkilendirildiği belirtilmiştir. Gluten, temel olarak glutenin ve gliadin isimli iki ana bileşenden oluşur ve immünopatenezden sorumlu molekülün gliadin olduğu kabul edilir.<sup>6</sup> Gliadin, lamina propriadaki transglutaminaz enzimi aracılığıyla, antijen sunan hücrelerin yüzeyindeki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 ile etkileşime girer. T hücre reseptörleri aracılığı ile CD4+ T hücrelerine bağlanır, bu bağlanma ile sitokin salınımı, doku hasarı ve ardından villüs atrofisii ile kript hiperplazisi oluşur.<sup>3</sup> Ayrıca epitel dokudaki T hücre infiltrasyonu da tüm gastrointestinal sistemi etkiler. Çölyak hastalarında hücre immünitenin yanı sıra salgısal immünitenin de etkilendiği, tedavi edilmeyen hastaların bağırsak mukozasında immünoglobulin A (IgA) ekspresyon eden plazma hücreleri olduğu saptanmıştır.<sup>2</sup> ÇH belli HLA grupları taşıyan bireylerde daha sık görülmekle birlikte; başta diğer otoimmün hastalıklar ile de bağlantısı ortaya konan; *REL* genini barındıran 2p16 ve *OLIG3-TNFAIP3*'ün bulunduğu 6q23 bölgeleri ile gene immün sistem üzerinde etkili olan *CTLA4*, *CCR3*, *IL12A*, *AH2B3* ve *TAGAP* genleri olmak üzere, HLA bağımlı olmayan başka genetik faktörlerin de hastalığın patogeneğinde etkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>16,17</sup> Toplumlarda HLA-DQ2 pozitifliğinin yüksek olmasına karşın, hastalığın aktif olarak ortaya çıkma sıklığının bire bir örtüşmemesi ÇH gelişiminde farklı genetik faktörlerin, hatta aynı doku grubuna ait polimorfizmlerin de etkili olduğu görüşünü destekler. Çalışmamızda Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji bölümünden yönlendirilerek Tıbbi Genetik ABD laboratuvarında ÇH ön tanısı ile HLA-DQ2/DQ8 heterodimer varlığı araştırılan hastalarda ÇH tanısı konma oranları ile, ÇH tanısı alan hastalardaki HLA-DQ2/DQ8 dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### *Hasta Popülasyonu*

Bu çalışmaya KÜTF Hastanesinde 1 Ocak 2018-31 Aralık 2023 tarihleri arasında ÇH ön tanısı almış ve KÜTF Tıbbi Genetik ABD Laboratuvarında ÇH genetik yatkınlık paneli çalışılan 161 çocuk hasta dâhil edilmiştir. Hastaların klinik tanısı KÜTF Çocuk Gastroenteroloji BD tarafından verilen algoritma izlenerek konmuştur: ÇH klinik şüphesi saptanan hastalarda serolojik inceleme ile doku transglutaminaz antikoları (dTG) olan IgA/IgG düzeyleri ile gerekli görülmesi durumunda endomisyum antikoları (EMA) IgA/IgG düzeyleri incelenmiştir. Antikor pozitifliği olan hastalara histopatolojik tanı için endoskopik ince bağırsak biyopsisi yapılmış, gerek görülen veya şüpheli hastalara HLA DQ2/DQ8 bakılarak pozitifliği saptanan, antikor titresi  $>x10$  olan ve biyopsi ile doku tanısı doğrulanan hastalara ÇH tanısı konmuştur.

Ek olarak genetik yatkınlık paneli çalışılmasından bağımsız olarak bu tarihlerde ÇH tanısı alan çocuk hastalar da hastane otomasyon sisteminden taranarak, çalışma tarihleri arasında tanı almalarına karşılık genetik yatkınlık panelinin daha önceki dönemlerde çalışıldığı saptanan 5 çocuk hastanın da genetik sonuçları sunulmuştur. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 31.01.2024 tarih ve 2024.01.30 numara ile etik kurul onamı alınmıştır.

### *Değerlendirilen Klinik Parametreler*

ÇH genetik yatkınlık paneli çalışılan çocuk hastalardan ÇH yatkınlığına sahip olduğu belirlenen ve genetik yatkınlık paneli çalışılmasından bağımsız olarak bu tarihlerde ÇH tanısı alan çocuk hastaların hasta öyküleri, doku transglutaminaz immüno globülin sonuçları ve patoloji raporları hastane otomasyon sisteminden taranmıştır.

### *Genotipleme*

Hastaların ailelerinin yazılı onamı alındıktan sonra, hastalardan EDTA'lı tüpe 1-2 ml periferik kan örneği alınmış, kanlar DNA izolasyonuna kadar +4 °C'da saklanmıştır. DNA izolasyonu spin kolon yöntemi ile üreticinin direktifi doğrultusunda yapılmıştır (*SNP Pure DNA isolation kit*, SNP Biyoteknoloji Ankara, TÜRKİYE). Elde edilen DNA, genotiplemeye kadar -20 °C'de saklanmıştır. Genotipleme, kullanıma hazır mütipleks RT-PCR kiti (Çölyak *Real-Time PCR* kiti (katalog nu: 111R-20-04), SNP Biyoteknoloji, Ankara, TÜRKİYE) ile Taq DNA polimerazın 5'-3' egzonükleaz aktivitesine dayanarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapılmıştır. Kit prosedürüne göre miks 1'de FAM boyası HLA-DQB1\*02, *texas red* boyası HLA-DQA1\*05 alelini gösterirken, miks 2'de FAM boyası HLA DQB1\*0302, *texas red* boyası HLA-DQA1\*03 alelini göstermektedir. Her iki mikste HEX boyası ile internal kontrol kullanılmıştır. Miks 1'de

FAM ve *texas red* boyası ile pik görülmesi durumunda HLA-DQ2 pozitifliği, Miks 2'de FAM ve *texas red* boyası ile pik görülmesi durumunda ise HLA-DQ8 pozitifliği saptanmıştır.

### *İstatistiksel Analiz*

Bu çalışmadaki veriler retrospektif olarak değerlendirilmiş olup, verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Windows 32.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Ancak beklenen frekansı 5'ten küçük hücre oranının %20'yi aştığı Tablo 1 verilerinde, genel analizler Monte Carlo simülasyonu (10.000 örneklem) kullanılarak Fisher-Freeman-Halton Kesin Testi ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca belirli genotip alt gruplarının tanı alma durumları üzerindeki etkisini ayrı ayrı belirlemek amacıyla yapılan 2x2'lik çapraz tablo analizlerinde, beklenen değeri 5'in altında olan hücrelerin varlığı göz önüne alınarak Fisher'in Kesin Testi (Fisher's Exact Test) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Retrospektif çalışmamızda; ÇH genetik yatkınlık paneli bakılan 161 (71 erkek/90 kız) çocuk hasta ve ÇH genetik yatkınlık paneline çalışma süresinden önce bakılan, ancak ÇH tanısı çalışma periyodunda alan 5 çocuk hasta olmak üzere toplam 166 çocuk hasta değerlendirilmiştir. Test yapılan 161 çocuk hastadan 25'i (%15,53) ÇH tanısı almıştır. ÇH tanısı alan 25 hastanın 15'i kız (%60), 10'u erkek (%40) olup, tanı yaşı 2-16 yaş aralığında, ortalama  $9,24 \pm 3,85$  yıl bulunmuştur. En çok tanı, 6-13 yaş aralığında konmuş, (17 hasta, %68) en az tanı 0-2 yaş aralığında (1 hasta, %4) konmuştur. Yüzde oranlarında sapma olmaması açısından yalnızca genotipleme temel alınarak saptanan hastalar üzerinden çalışma sunulmuş, söz konusu 5 hastanın verisi ise ayrıca verilmiştir. Test yapılan 161 hastanın genotip dağılımları ile ÇH tanısı konma oranları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmamızda belirtilen tarihler arasında ÇH genetik yatkınlık paneli bakılan ve yatkınlık saptanan 139 çocuk hastanın 25'i (%17,99) ÇH tanısı almıştır; genotiplerinin ÇH tanısına olan etkisi değerlendirildiğinde; sadece HLA-DQ2 pozitifliği saptanan 62 hastanın 16'sı (%25,81); sadece HLA-DQ8 pozitifliği saptanan 22 hastanın 2'si (%9,09); hem HLA-DQ2 hem HLA-DQ8 pozitifliği saptanan 7 hastanın biri (%14,26); HLA-DQ2 ile HLA-DQ8'in bir aleli pozitif saptanan 3 hastanın ikisi (%66,67); HLA-DQ8 ile HLA-DQ2'nin bir aleli pozitif saptanan 9 hastanın 2'si (%22,22); yalnızca HLA-DQ2'nin bir aleli saptanan 31 hastanın biri (%3,23); yalnızca HLA-DQ8'in bir aleli saptanan 4

hastadan biri (%25) ÇH tanısı alırken, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'in birer aleli pozitif saptanan bir hasta ÇH tanısı almadı.

Genetik yatkınlık paneli bakılan 161 hastanın 139'unda HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 ya da HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'in bir aleli; HLA-DQ8 ve HLA-DQ2'nin bir aleli, HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8'in bir aleli veya birer aleli pozitif olarak saptandı, bu hastalardan; 103 (103/139, %74,10) hastada HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 pozitifliği saptandı ve bunların sadece 23'ü (%22,33) ÇH tanısı aldı. HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8 heterodimerlerini oluşturacak alellerden yalnızca biri saptanan 36 kişiden yalnızca ikisine (2/36, %5,56) ÇH tanısı kondu.

ÇH genetik yatkınlık paneli bakılan ve tanısı olan 25 hastanın yatkınlıkları değerlendirildiğinde; 16 hastada (%64) sadece HLA-DQ2, 2 hastada (%8) sadece HLA-DQ8, 1 hastada (%4) HLA-DQ2 ve HLA-DQ8, 1 hastada (%4) HLA-DQ2 ve HLA-DQB1\*0302, 1 hastada (%4) HLA-DQ2 ve HLA-DQA1\*03, 2 hastada (%8) HLA-DQ8 ve HLA-DQA1\*05 pozitif saptanmış olup 25 hastanın 23'ü (%92) HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 heterodimeri taşımaktadır. HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 heterodimeri taşımayan 2 (%8) hastanın sadece birinin HLA-DQA1\*03, diğerinin ise sadece HLA-DQA1\*05 alellerini taşıdığı görüldü (Tablo 2).

Sadece HLA-DQ2 pozitifliğine sahip olan hastaların ÇH tanısı alma oranları, diğer genotiplere sahip hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,007).

Sadece HLA-DQ8 pozitifliğine sahip olan hastaların ÇH tanısı alma oranları ile diğer genotiplere sahip hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,532). Hem HLA-DQ2 hem de HLA-DQ8 pozitifliğini birlikte taşıyan hastaların ÇH tanısı alma oranları ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır

(Fisher'in Kesin Testi, p=1,000).

Çalışmamızda hem HLA-DQ2 hem de HLA-DQ8 heterodimerini birlikte taşıyan hastalarda tanı alma oranı açısından istatistiksel bir anlamlılık gösterilememiştir (p=1,000). Ancak bu durumun, söz konusu genotipe sahip vaka sayısının (n=7) azlığına bağlı istatistiksel güç (statistical power) yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu alt grubun risk profilini daha net ortaya koyabilmek için daha geniş katımlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Genetik yatkınlık panelinde herhangi bir yatkınlık aleli saptanmayan hastaların tanı alma oranının (0/22), yatkınlık saptanan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (Fisher'in Kesin Testi, p=0,026). Bu bulgu, testin hastalığı dışlamadaki yüksek negatif prediktif değerini doğrudan desteklemektedir.

Çalışma aralığı süresince ÇH tanısı alan hastalar, hastane otomasyon sisteminden araştırıldığında, genetik değerlendirmeden bağımsız olarak toplam 37 hastanın bu aralıkta ÇH tanısı aldığı saptanmıştır. Bunların 25'i genetik incelemesi yapılmış olan ve zaten çalışma kapsamında değerlendirilmiş olan hastalardır. Yedisinde ise, ÇH genetik yatkınlık paneli bakılmadığı ve ÇH tanısının klinik ve/veya patoloji sonuçlarına göre konduğu belirlenmiştir. Kalan 5 hastada ise aynı kit ile ÇH genetik yatkınlık paneline çalışma sürecinden önce bakılmış ve bu hastaların tamamında HLA-DQ2 pozitifliği saptanmıştır.

Sonuç olarak ÇH tanısı alan ve ÇH genetik yatkınlık paneli çalışılan 30 hastanın 23'ünde (%76,67) HLA-DQ2, 4'ünde (%13,33) HLA-DQ8, 1'inde (%3,33) HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 olmak üzere toplam 28'inde (%93,33) HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 pozitifliği, 2'sinde ise (%6,67) HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 heterodimerlerini oluşturan alellerden yalnızca birisi saptanmıştır.

**Tablo 1:** Çölyak hastalığı genetik yatkınlık paneli çalışılan hastaların genotip dağılımları ve çölyak hastalığı tanı oranları

Genetik Sonuçlar	Tanı Almamış, n(%)	Tanı Almış, n (%)	Toplam, n(%)	P
Sadece HLA-DQ2 +	46 (28,57)	16 (9,94)	62 (38,51)	<b>P = 0,007</b>
Sadece HLA-DQ8 +	20 (12,42)	2 (1,24)	22 (13,66)	P=0,532
HLA-DQ2+ & HLA-DQ8+	6 (3,73)	1 (0,62)	7 (4,35)	P=1,000
HLA-DQ2+ & DQB1*0302+	1 (0,62)	1 (0,62)	2 (1,24)	P = 0,287
HLA-DQ2+ & DQA1*03+	0 (0,00)	1 (0,62)	1 (0,62)	P=0,155
HLA-DQ8+ & DQB1*02+	3 (1,86)	0 (0,00)	3 (1,86)	P = 1,000
HLA-DQ8+ & DQA1*05+	4 (2,48)	2 (1,24)	6 (3,73)	P = 0,234
HLA-DQA1*05+ & HLA-DQB1*03+	1 (0,62)	0 (0,00)	1 (0,62)	P = 1,000
HLA-DQB1*02+ (Tek Alel)	7 (4,35)	0 (0,00)	7 (4,35)	P = 0,597
HLA-DQA1*05+ (Tek Alel)	23 (14,29)	1 (0,62)	24 (14,91)	P = 0,129
HLA-DQB1*0302+ (Tek Alel)	2 (1,24)	0 (0,00)	2 (1,24)	P = 1,000
HLA-DQA1*03+ (Tek Alel)	1 (0,62)	1 (0,62)	2 (1,24)	P = 0,287
Yatkınlık Saptanmayan	22 (13,66)	0 (0,00)	22 (13,66)	<b>P = 0,026</b>
Toplam	136 (84,47)	25 (15,53)	161 (100,0)	

ÇH: Çölyak hastalığı

**Tablo 2:** Yatkınlık alellerinde çölyak hastalığı tanısı koyma oranları

HLA Genotipi	ÇH Tanısı Alan Hasta Sayısı, n(%)
HLA-DQ2+	16 (64)
HLA-DQ8+	2 (8)
HLA-DQ2+ & HLA-DQ8+	1 (4)
HLA-DQ2+ & DQB1*0302+	1 (4)
HLA-DQ2+ & DQA1*03+	1 (4)
HLA-DQ8+ & DQA1*05+	2 (8)
HLA-DQA1*05+ (Tek Alel)	1 (4)
HLA-DQA1*03+ (Tek Alel)	1 (4)
<b>TOPLAM</b>	<b>25 (100)</b>

ÇH: Çölyak hastalığı

ÇH için genetik yatkınlığa sahip, ÇH tanısını klinik olarak almış ve elimizde klinik verisi bulunan 20 hastanın klinik tablosu incelendiğinde; başlıca şikâyetlerinin karın ağrısı, ishal, kabızlık ve ishal ile kabızlık arasında değişen defekasyon rutini, erken doyumluk hissi, kilo alımında azalma, boy kısalığı gibi malabsorbsiyon belirtileri ile nadiren ağza acı su gelmesi olduğu; ayrıca tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi de görüldüğü saptanmıştır. Ancak çalışmanın retrospektif doğası gereği her hastada incelenen her parametreye ait değerler bulunamaması nedeni ile kesin bir oran çıkarmak mümkün olmamış; bununla birlikte çalışmamızda saptanan klinik bulguların ÇH'nin bilinen klinik prezantasyonu ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Genetik yatkınlık paneli bakılıp ÇH tanısı alan çocukların ince bağırsak biyopsisi sonuçlarında ÇH (Marsh Klasifikasyon çoğunluğu Tip3c olmak üzere Tip3b ve Tip3a) ile uyumlu oldukları, villuslarda küntleşme, intraepitelyal lenfosit sayısında artış (>40) gibi ÇH ile uyumlu bulguları olduğu görülmüştür.

Genetik yatkınlığı bulunup ÇH tanısı alan ve doku transglutaminaz düzeylerine ulaşılabilen çocuk hastalarda; doku transglutaminaz IgA 20 hastadan 7'sinde (%35) pozitif; doku transglutaminaz IgG ise 20 hastadan 2'sinde (%10) pozitif saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Güncel klinik uygulamalarda genetik testlerin ÇH tanısında yararlı olduğu kanıtlanmıştır. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 heterodimerleri, hastalığın görülme riskiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 heterodimer varlığı ÇH'de genetik yatkınlığı göstermektedir. Çölyak hastalarında HLA-DQ2 pozitifliği %90, HLA-DQ8 pozitifliği %5 oranında görülürken hastaların %5 kadarının da HLA-DQ2 alellerinden en az birini (sıklıkla DQB1\*0201) taşıdığı bildirilmiştir.<sup>18,19</sup> Ayrıca HLA-DQB1\*0201 alelini homozigot taşıyan bireylerde dirençli ÇH gelişme ve histolojik olarak daha ağır bir seyir beklendiği bildirilmiştir.<sup>19</sup> Ancak rutinde kullanılan testlerin çoğu, bizim kullandığımız test de dâhil olmak üzere, homozigotluğu saptayamamaktadır. Ek olarak ÇH olan

Türk çocuklarında sık görülen doku gruplarının sıklığının farklılık gösterebildiği ve farklı genotip özelliklerinin hastalığın klinik tablosu üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>6</sup> Risk aleli taşıyanlarda ÇH gelişme riski kabaca %36-53 aralığındadır.<sup>17</sup> HLA-DQ2 ve DQ8, ÇH için yaklaşık %54'lük bir özgülüğe sahiptir ve hastalık gelişimi için öngörülse belirleyiciliği düşüktür.<sup>14</sup> HLA-DQ2 ve DQ8 sıklığının tahıl tüketiminin yüksek olduğu toplumlarda daha fazla olduğu ve tarihsel olarak tarımın gelişmesine paralel olarak popülasyon sıklığının arttığı saptanmıştır.<sup>20</sup> Çölyak hastalığına genetik yatkınlık yaratan HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 pozitifliğinin toplumda yaygın (%30-40) olması, yatkınlık saptanan bireylerin yaklaşık yarısında ÇH olması ve ayrıca ÇH hastalarının neredeyse tümünde HLA-DQ2/DQ8 saptanması nedeniyle, genetik testlendirme, esas olarak negatif öngörülse (prediktif) değeri açısından büyük önem taşımaktadır ve pozitif öngörülse değerini düşük olması nedeni ile de toplum genelinde ÇH taraması için kullanımı önerilmez.<sup>12</sup> Ancak, ÇH tanılı bireylerin birinci derece akrabalarında da ÇH görülme riski, aynı HLA haplotipine sahip olma olasılıklarına bağlı olarak yüksektir, bu nedenle HLA-DQ2/DQ8 tayini birinci derece akrabalarda ÇH taraması için önemli bir araçtır.<sup>3,21</sup>

Çalışmamızda ÇH genetik yatkınlık paneli çalışılmış olup genetik yatkınlık saptanan (139/161, %86,34) hastaların %44,6'sında (62/139) sadece HLA-DQ2, %15,8'inde (22/139) sadece HLA-DQ8, %5,04'ünde (7/139) HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 pozitifliği birlikte saptanmıştır. Toplamda 103 (103/139, %74,10) hastada HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 pozitifliği tespit edilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan çocuk hastaların gastrointestinal sistem şikâyetleri veya bulguları nedeni ile başvuruları sonrası ÇH genetik yatkınlık paneli istenmiş olduğu göz önüne alındığında, test yapılan grupta yaklaşık %86 oranında HLA-DQ2/8 heterodimerleri ya da bunları oluşturan alellerden birinin saptanması, risk aleli taşıyanlarda, ÇH gelişme bile hasta popülasyonumuzda gözlenen başlıca bulgular olan karın ağrısı, ishal, kabızlık ve ishal ile kabızlık arasında değişen defekasyon rutini, erken doyumluk hissi gibi gastrointestinal sistem bulgularının görülebileceğini, hastalarda bir oranda gluten duyarlılığı ile seyrettiğini düşündürebilir. Son yıllarda çölyak olmayan gluten duyarlılığı (ÇOGD) standart tanı kriterleri çok net olmayan, belirti ve bulguları huzursuz bağırsak sendromu ile çakışan ve daha çok kişinin kendi beyanına dayalı belirtilerle gözlenen ve tanınan bir durumdur. Yapılan çalışmalarda ÇOGD'de hastaların yaklaşık %50'sinde HLA-DQ2/DQ8 pozitifliği olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup> Bu oran genel popülasyondan yüksek, ÇH'den ise düşüktür ve düşüncemizi destekler niteliktedir.

HLA-DQ2±HLA-DQ8'in bir alelini taşıyan 65 hastadan 18'i (%27,69); HLA-DQ8±HLA-DQ2'nin bir alelini taşıyan 31 hastadan 4'ü (%12,9); HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 heterodimerlerinin ikisini de taşıyan 7 hastadan 1'i (%14,28) ÇH tanısı almıştır. Literatürde HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 alellerini taşıyan bireylerde ÇH görülme riski ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Taylor ve arkadaşlarının sunduğu derlemede tek başına HLA-DQ2.5 taşıyanlarda 1/30-1/47 aralığında (%3,33-2,13), tek başına HLA-DQ8 taşıyanlarda 1/85-1/289 (%1,18-%0,34), hem HLA-DQ2.5 hem de HLA-DQ8 taşıyanlarda 1/7-1/41 (%14,28-%2,45) ÇH riski bulunduğu bildirilmiştir.<sup>23</sup> Bizim çalışmamızda saptadığımız oranlar HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 için bu oranlardan daha yüksek olmakla birlikte; her ikisini de taşıyanlarda, belirtilen 1/7 üst sınırı ile uyumludur. Ancak bizim çalışmamız genel popülasyon çalışması olmayıp ÇH ön tanılı çocukları kapsadığı için hastalık saptama oranının beklenenden yüksek olması doğaldır. Yalnızca HLA-DQ2/DQ8 alellerinden birini taşıyanlarda HLA-DQB1\*02 için 1/75-1/550 (%1,33-%0,18) ÇH riski verilmişken bizim çalışmamızda 7 hastada bu alel saptanmış, hiçbiri tanı almamıştır. HLA-DQA1\*05 için ise 1/1594-1/1842 (%0,063-0,054) ÇH tanı oranı verilmişken bu aleli saptadığımız 24 hastadan biri (%4,17) ÇH tanısı almıştır.<sup>23</sup> Her iki heterodimer için de yalnızca tek alel taşıyanlar arasında HLA-DQ2'nin HLA-DQB1\*0201 alelini taşıyanlarda ÇH gelişme oranının daha fazla olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, bizim hasta grubumuzda HLA-DQ8'in DQA1\*03 alelini taşıyan iki çocuktan birinde (%50) ve benzer şekilde HLA-DQ2'nin yalnızca DQA1\*05 alelini taşıyan 24 çocuktan birinde (%4,17) ÇH tanısı konması dikkat çekicidir.<sup>19</sup> Özellikle HLA-DQ8'in bir alelini taşıyan bir çocuğun tanı alması, literatürde altı çizilmemiş ender bir yatkınlığın göz ardı edilmesini önleyecek bir bulgudur.

ÇH tanısı alan çocuk hastalardaki HLA-DQ2/DQ8 dağılımına bakıldığında ise değerlendirilen 30 hastanın 28'inde (%93,33) HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 pozitifliği, 2'sinde ise (%6,67) HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 heterodimerlerini oluşturan alellerden yalnızca birisi saptanmıştır. Literatürde ÇH vakalarının %90-95'inin HLA-DQ2, %5-10 kadarının ise HLA-DQ8 taşıdığı bildirilmiştir.<sup>23</sup> Bizim çalışmamızda da, her iki heterodimeri de taşıyan bir hasta dışlandığında vakaların %86,21'inde HLA-DQ2, %13,79'unda HLA-DQ8 saptanmıştır. ÇH tanısı alıp HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 taşımayanların oranı literatürde %1-11 aralığındadır ki bizim çalışmamızda saptadığımız %6,67 oranı bu aralıkta yer almaktadır.<sup>12</sup> Bizim çalışma grubumuzda HLA-DQ8 taşıyan ÇH tanılı birey sayısı görece yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda her iki heterodimer için bir ya da birer alel taşıyan 36 hastadan ikisi ÇH tanısı almıştır (2/36, %5,56). Şahin ve

arkadaşları ÇH'de HLA-DQ2 ve DQ8 testlendirmesinin öncelikle negatif öngörülmesi açısından birinci derece akrabalar gibi risk altındaki bireyleri saptamak açısından ön planda olduğunu vurgulamışlar, her ikisinden birinin ya da ikisinin varlığının çölyaka özgü antikorların bakılması gibi ileri testlerin yapılmasını gerektirdiğini belirtmişlerdir.<sup>21</sup> Bizim çalışmamızın sonucu da HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 heterodimerlerini oluşturan alellerden birisinin saptanmasının, hastanın klinik değerlendirmesinin ardından ileri tetkik erektirebileceğinin altını çizmektedir. Genetik testlendirme yorumlanırken her iki heterodimer için geçerli olmak üzere yalnızca bir alelin pozitif olması ÇH'yi dışlayıcı bir sonuç olarak değerlendirilmemeli ve hastada düşük bir oranda da olsa ÇH saptanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Literatürde ÇH'de HLA-DQ2/DQ8 dağılımı ile ilgili oranlar değişiklik göstermektedir. Kuloğlu ve ark. HLA dağılımındaki farklılıkların genetik heterojenite ve coğrafi bölge farklılıklarına paralel seyrediyor olabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>6</sup> Ayrıca Delgado ve ark. da farklı HLA doku gruplarını taşıyan çocuk çölyak hastalarında küçük klinik farklılıklar olduğunu bildirmişlerdir.<sup>24</sup>

Karadeniz Bölgesi'nde çocuk hastalarla yapılan bir çalışmada ÇH'de HLA-DQ dağılımını incelenmiş olup %63,7 oranında HLA-DQ2, %12,8 oranında HLA-DQ8 pozitifliği saptanmıştır. Aynı çalışmada Türkiye'de bölgelere göre dağılım da verilmiş olup; Doğu Anadolu Bölgesi'nde %52,5 oranında HLA-DQ2, %14,8 oranında HLA-DQ8; Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %100 oranında HLA-DQ2; Akdeniz Bölgesi'nde %66,6 oranında HLA-DQ2, %27,4 oranında HLA-DQ8; Marmara Bölgesi'nde %83,6 oranında HLA-DQ2, %16,3 oranında HLA-DQ8, İç Anadolu Bölgesi'nde %87,4 oranında HLA-DQ2, %9,68 oranında HLA-DQ8 görüldüğü bildirilmiştir.<sup>25</sup> Akdeniz Bölgesi'nde, Antalya'da gene çocuk hasta grubunda yapılan bir çalışmada, olguların %67'sinde HLA-DQ2, %25'inde de HLA-DQ8 pozitifliği bildirilmiştir.<sup>14</sup> Doğu Anadolu Bölgesi'nden Malatya'da yapılan bir çalışmada HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 tiplendirmesi sonucunda ulaşılan sonuçlara göre ÇH tanısı alan hastaların %52,59'u HLA-DQ2 pozitifken %14,87'si HLA-DQ8 pozitif tespit edilmiştir.<sup>26</sup> Bizim çalışmamız, %86,21 HLA-DQ2 sıklığı ile İç Anadolu Bölgesi, %13,79 HLA-DQ8 sıklığı ile Karadeniz Bölgesi'ndeki sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Avrupa popülasyonlarında, çölyak hastalarında HLA-DQ2 heterodimer yüzdesi %83-95, HLA-DQ8 heterodimeri %2-8, HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8 pozitifliği ise %89-99 aralığında verilmiştir.<sup>12</sup> Bizim çalışmamızda ÇH tanısı almış ve yatkınlık paneli uygulanmış 25 hastada HLA-DQ2 heterodimer sıklığı %76, HLA-DQ8 heterodimer sıklığı %20 olup Avrupa

ortalaması ile uyum göstermemektedir. Çalışmamızın sonucunda elde edilen verilerin önceki çalışmalardan farklı olması çalışılan popülasyonun farklı olmasına, genetik ve çevresel düzenleyici faktörlere bağlanabilir. Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır, bunlar arasında hasta sayısının sınırlı olması, hastaların klinik verilerine tam olarak ulaşılamamış olması, hasta popülasyonu ÇH ön tanısı ile ÇH yatkınlık paneli istenen ancak klinik homojenite göstermeyen bir grubun oluşturması sayılabilir. Buna rağmen literatür genelinde ÇH tanısı konan hastalardaki HLA-DQ2/DQ8 dağılımına odaklanan çalışmaların yoğunlukta olmasına karşın bizim çalışmamız, yatkınlık alelleri saptanan bireylerde ÇH tanısı koyma oranları hakkında fikir vermesi açısından önem taşımaktadır.

Elde ettiğimiz verileri değerlendirdiğimizde test yapılan grupta HLA-DQ2 pozitif olan toplam 72 bireyden 19'unun (%26,38), HLA-DQ8 pozitif saptanan toplam 38 bireyden 5'inin (%13,16) ÇH tanısı aldığı gözlenmiş ve ÇH tanısı alan gruptaki tüm hastalarda HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 heterodimerleri ya da onları oluşturan alellerden biri saptanmıştır. Çalışma grubunda ÇH için düşük risk oluşturan HLA-DQ8 heterodimerinin yalnızca HLA-DQA1\*03 alelini taşıyan bir çocuk hasta ile HLA-DQ2'nin gene düşük risk olarak düşünülen HLA-DQA1\*05 alelini taşıyan bir çocuk hastanın da ÇH tanısı almış olmaları dikkat çekicidir ve test yorumlanırken yalnızca heterodimeri oluşturan alellerden birini taşıyan bireylerde de ÇH gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda ÇH tanısı alan grupta serolojik pozitiflik oranlarının beklenenden düşük saptanmasının, hastaların tTG-IgA/IgG titrelerinin negatif olmasından ziyade; retrospektif tarama sırasında hastane bilgi yönetim sistemindeki eski dönem laboratuvar kayıtlarına tam olarak ulaşılamamasından (veri kaybı) kaynaklandığı düşünülebilir. Bu durum çalışmamızın retrospektif doğasına bağlı majör bir kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı:** Ana fikir/planlama: DBSK, HFG; Analiz/Yorum: TÖ, AFT, EB, FEÇ, GG, TA, DBSK, HFG; Veri Sağlama: TÖ, AFT, EB, FEÇ, GG, TA, DBSK, HFG; Yazım: TÖ, AFT, EB, FEÇ, GG, TA, DBSK, HFG; Gözden Geçirme ve Düzeltme: TÖ, DBSK, HFG; Onaylama: DBSK, HFG.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:** Çalışmaya ilişkin hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır. Hastane otomasyon sisteminden hasta verilerini derleyen Emre KURTOĞLU'na teşekkür ederiz.

**Etik Kurul Onamı:** Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan 31.01.2024

tarif ve 2024.01.30 numara ile etik kurul onamı alınmıştır.

Bu çalışma 20-22 Mayıs 2024 tarihleri arasında düzenlenen Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi II. Uluslararası Öğrenci Sempozyumunda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Troncone R, Jabri B. Coeliac disease and gluten sensitivity. *J Int Med.* 2011;269(6):582-590.
2. Balkan E, İşlek A, Yaşar E, Doğan H. Çölyak hastalığının tanısında HLA-DQ\*02, HLA-DQ\*08 genotiplemesinin rolü ve çölyak hastalığı olanlarda HLA-DQ\*02, HLA-DQ\*08'in sıklığı. *Türk J Immunol.* 2019;7(1):6-10.
3. Özgenel ŞM, Temel T, Üsküdar Teke H, Yıldız P, Korkmaz H, Özakyol A. HLA-DQ2/DQ8 frequency in adult patients with celiac disease, their first-degree relatives, and normal population in Turkey. *Türk J Gastroenterol.* 2019;30(4):321-325.
4. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turkish J Gastroenterol.* 2008;19(1):14-21.
5. Dalgıç B, Sarı S, Özcan B, Baştürk B ve ark. (2011). Türk çocuklarında çölyak hastalığı ile ilişkili olası etmen ve belirtilerin değerlendirilmesi. *Türk Pediatr Arş.* 2011;46(4):323-330.
6. Kuloğlu Z, Doğanç T, Kansu A, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Türk J Pediatr.* 2008;50(6):515-520.
7. Roy A, Laszkowska M, Sundström J, et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: A meta-analysis. *Thyroid.* 2016;26(7):880-890.
8. Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child.* 2006;91(12):969-971.
9. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: International comparison across three continents. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1034-1040.
10. Anania C, De Luca E, De Castro G, Chiesa C, Pacifico L. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(19):5813-5822.
11. Tolone C, Cirillo G, Papparella A, et al. A common CTLA4 polymorphism confers susceptibility to autoimmune thyroid disease in celiac children. *Dig Liver Dis.* 2009;41(6):385-389.
12. Espino L, Núñez C. The HLA complex and coeliac disease. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021;358:47-83.
13. Kuja-Halkola R, Lebowl B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PK, Ludvigsson JF. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: A population-based study in 107 000 twins. *Gut.* 2016;65(11):1793-1798.
14. Basturk 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(4):256-261.
15. Wolters VM, Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):190-195.
16. Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun.* 2015;64:26-41.
17. Sciurto M, Fornaroli F, Gaiani F, et al. Genetic susceptibility and celiac disease: What role do HLA haplotypes play?. *Acta Bio-medica.* 2018;89(9-S):17-21.

18. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol.* 2011;30(4):219-231.
19. Alarida K, Harown J, Di Pierro MR, Drago S, Catassi C. HLA-DQ2 and -DQ8 genotypes in celiac and healthy Libyan children. *Dig Liver Dis.* 2010;42(6):425-427.
20. Murad H, Jazairi B, Khansaa I, Olabi D, Khouri L. HLA-DQ2 and -DQ8 genotype frequency in Syrian celiac disease children: HLA-DQ relative risks evaluation. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):70.
21. Sahin Y, Mermer S. Frequency of celiac disease and distribution of HLA-DQ2/DQ8 haplotypes among siblings of children with celiac disease. *World J Clin Pediatr.* 2022;11(4):351-359.
22. Bektaş A. Non-celiac gluten sensitivity: A new clinical entity or growing controversy?. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2025;15(2):170-172.
23. Taylor AK, Lebowitz B, Snyder CL, et al. Celiac Disease. 2008 Jul 3 [Updated 2025 Dec 4]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1727/>
24. Delgado JF, Amengual MJ, Veraguas A, Rodríguez E, de Los Santos MM, Guallarte MP. Paediatric celiac patients carrying the HLA-DR7-DQ2 and HLA-DR3-DQ2 haplotypes display small clinical differences. *Acta Paediatr.* 2014;103(6):e238-e242.
25. Demirbaş F, Sanrı A, Dinler Çaltepe G, ve ark. Çölyak hastalığının genetik allel dağılımının değerlendirilmesi ve Türkiye literatür taraması. *Kocaeli Üni Sađl Bil Derg.* 2021;7(1):22-26.
26. Kurtuđlu EL, Tekedereli İ. Çölyak hastalığı ön tanısı almış bireylerde HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 genotip sıklıkları. *Çağdaş Tıp Derg.* 2018;8(2):94-97.