

ÇÖLYAK'LI TÜRK ÇOCUKLARINDA HLA İLE HİPERTRANSAMİNAZEMİ VE ANTİGLİADİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ*

Tülay ERKAN, Tufan KUTLU, Erkan YILMAZ,
Fügen ÇULLU, Güngör T. TÜMAY

▼	<u>Giriş</u>
▼	<u>Yöntem-Gereç</u>
▼	<u>Bulgular</u>
▼	<u>Tartışma</u>
▼	<u>Özet</u>
▼	<u>Kaynaklar</u>

Background and Design.- We aimed to study the relation between liver injury or gliadin antibodies and human leukocyte antigens. The 30 celiac disease patients were included in our study. The mean age of study population was 5.8 years; 20 being female. The HLA-A, -B, -DR and -DQ antigens were studied by the lymphocytotoxic reaction.

Results.- The children aged 2 years and below with gliadin antibodies above 50 AU, were not positive for HLA-A32, -B 16, -B5, -DQ4, -DQ6(1) and -DR14(6) antigens. HLA-B4 antigen was more frequent and HLA-DR7 was significantly absent among the children older than 2 years who also had gliadin IgA antibodies above 50 AU. Similarly, among the children above 2 years with IgG gliadin antibodies above 50 AU, HLA-A1, -A9, -B17, -B37, -B73 and -DR9 had highly significant negative association with celiac disease. The celiac patients who had HLA A11; -B18, -B40 and -DQ1 did not show aspartate aminotransferase elevation.

Conclusion.- We conclude that there is a relation between human leukocyte antigens and aminotransferases and gliadin antibody levels.

Erkan T, Kutlu T, Yılmaz E, Çullu F, Tümay GT. The association of hypertransaminasemia and anti gliadin antibodies with human leukocyte antigens in the Turkish pediatric celiac patients. Cerrahpaşa J Med 1998; 29 (1): 38-42.

GİRİŞ ▲

Çölyak hastalığı (ÇH) çocuklukta en fazla görülen malabsorbsiyon nedenlerinden biridir. Hastalığın etyolojisinde genetik, çevresel ve immün sistem ile ilgili faktörler rol oynamaktadır.¹⁻³ Çölyak hastalığının ilk kez 1972'de "human leucocyte antigens" (HLA)-B8, daha sonra da 1983'de HLA-DQ2 ile ilişkisi gösterilmiştir.⁴⁻⁶ HLA-DR3 veya DR7 ile "linkage disequilibrium" (dengesiz bağlantı) ÇH olasılığını çok daha fazla arttırmaktadır.⁶

Belli HLA antijenleri ile belli klinik görüntüler birlikte olmaktadır. HLA-DR3 fenotipinin özellikle diş enamel defektleri olan çölyaklı hastalarda arttığı bildirilmiştir.⁷ Biz de bu nedenle karaciğer tutulumu olan çölyaklı hastaların belli bir HLA fenotipi gösterip göstermediğini ve anti gliadin antikor (AGA) düzeyi ile HLA fenotipi arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

Daha önce Türkiye'de bu konuda yapılmış bir çalışma olmadığı için çalışmamızın özgün olduğunu düşünüyoruz.

YÖNTEM VE GEREÇLER ▲

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı'nda izlenmekte olan ÇH tanısı almış 30 hasta alındı. Hastaların 20'si kız, 10'u erkekti. Yaş dağılımları 11 ay - 15 yaş. ortalama \pm standart deviasyon (ort \pm SD) 5,8 \pm 4,3 yaş idi. Olguların 25'inde AGA IgG, 29'unda AGA IgA bakılmış ve tümünün ince barsak biyopsisi yapılmıştı. Her olgudan alınan 20 cc heparinli kan örneği bekletilmeden çalışıldı.

Antigliadin antikorları, aspartat aminotrasferaz (AST) ve alanin aminotransferaza (ALT) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Laboratuvarında bakıldı. Antigliadin antikorlar ELİSA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemiyle hastaların serumunda ölçüldü (Labmaster Diagnostics, Turku, Finland). Antigliadin antikorlar 25 AU ("*arbitrary units*") ve üzerinde bulunursa pozitif, AST ve ALT için ise 20 IU/L'nin üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edildi. İnce barsak biyopsisi tüm olgulara en az sekiz saatlik açlık döneminden sonra Watson pediatrik biyopsi kapsülü veya endoskopik olarak (Olympus GIF XP 20 pediatrik gastroskop) biyopsi pensi yardımıyla yapıldı. Hastalara girişimden yarım saat önce 0,5 mg/kg midazolam rektal ve 0,01 mg/kg atropin sublingual yolla premedikasyon amacıyla uygulandı. Alınan biyopsiler % 10 formaldehit içine konuldu. Biyopsiler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Hematoksileneozin ile boyanan biyopsilerde total veya subtotal villus atrofi bulunması, intraepitelyal lenfosit artışı (sayılan 100 enterositte 40'ın üzerinde olması) yanında glutensiz diyetle başvuru semptomlarının kaybolması; laboratuvar bulgularında ve kontrol biyopsisi yapılan olgularda histolojik düzelme saptanması ile çölyak hastalığı tanısı konuldu.

Olguların HLA doku tipleri Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi HLA doku tayini laboratuvarında araştırıldı. Araştırılan doku tipleri HLA-AB,-DR, -DQ idi. Heparinli kan örnekleri ficol üzerine yayılıp santrifüj edilerek lenfositler ayrıldı.⁸ Bu lenfositler MN-kwik (Lymphokwik MN cell; Oditaş AŞ/one lambda america) ile yabancı hücrelerden arındırıldı. Geriye kalan bu T ve B lenfositlerinden oluşan karışım sınıf I HLA antijenlerini tespit için HLA-ABC plağına (HLA ABC doku plağı; Oditaş AŞ) ekildi. B1 ve B2 kwikle (Lymphokwik B1 cell ve lymphokwik B2 cell; Oditaş AŞ) sadece B lenfositleri ayrılıp bunların HLA-DR plağına (HLA DR doku plağı; Oditaş AŞ) ekimi yapılarak sınıf II antijenleri (HLA DR ve DQ) saptandı. Plaklar invert ışık mikroskopunda değerlendirildi. Her plakta ilk iki çukur pozitif ve negatif kontrolden oluşturuldu. Değerlendirme çukurlardaki ölü hücre oranına bakarak yapıldı.⁹ %0-10 skor bir (-), % 11-20 skor ile şüpheli, % 21-50 skor dört zayıf pozitif, %51-80 skor altı pozitif, %81-100 skor sekiz güçlü pozitif olarak kabul edildi. Skor dörtten sonrakiler değerlendirmeye alındı.

İstatistiklerde Mann-Whitney U testi ve korelasyon yöntemlerinden yararlanıldı.

BULGULAR ▲

Çölyak hastalığından şüphelenilen 30 olgunun 24'ü ishal, 11'i karın şişliği, beşi halsizlik, beşi zayıflık, altısı kısa boy ve biri de kabızlık yakınması ile başvurmuştu. Bu olguların 25'inde AGA IgG, 29'unda AGA IgA bakılabildi. Antigliadin antikor bakılan hastalarda AGA IgG ort \pm SD'u 101.1 \pm 38.1 AU, AGA IgA ort \pm SD'u 105 \pm 65 AU olarak bulundu. Antigliadin IgG ve AGA IgA değerleri kızlarda sırasıyla 92.6 \pm 30.2 AU ve 105.3 \pm 65.8 AU, erkeklerde sırasıyla 116.1 \pm 47.4 AU ve 104.5 \pm 67 AU idi.

Hasta grubunun doku grupları Tablo I'de görülmektedir:

Tablo I. Çölyaklı Hastaların Doku Grupları

Adı Soyadı	HLA-AB	HLA-DR	HLA-DQ
S.Y	A3, A10, B6, B8	DR4, DR10, DR52, DR53	DQ2, DQ7(3)
G.Ç	A1, A2, B4, B13, B52(5)	DR7, DR11(5), DR52, DR53	DQ4, DQ7(3)
D.K	A1, A9, B6, B8, B73	DR8, DR9, DR52, DR53	DQ4, DQ6(1)
Ş.K	A25(10), B6, B8, B65(14)	DR7, DR15(2), DR52, DR53	DQ4
M.Y	A2, A25(10), B4, B6, B35, B51(5)	DR10, DR15(2), DR52, DR53	DQ2, DQ4
N.Ç	A1, A24(9), B4, B6, B8, B35	DR13(6), DR18(3), DR52	DQ2, DQ6(1)
S.K	A2, A11, B4, B6, B27, B35	DR1, DR4, DR52, DR53	DQ1, DQ3
N.B	A1, A19, B4, B17, B37	DR1, DR11(5), DR52, DR53	DQ1, DQ4
D.S	A2, A11, B4, B40, B51(5)	DR8, DR14(6), DR52, DR53	DQ3, DQ4
Ş.E	A10, A11, B4, B6, B8, B44(12)	DR18(3), DR52,	DQ6(1)
Z.O	A11, A24(9), B6, B8, B40	DR15(2), DR18(3), DR52, DR53	DQ1, DQ2
N.G	A1, A11, B6, B8, B18	DR7, DR11(5), DR52, DR53	DQ2, DQ4
G.A	A2, A3, B6, B22	DR1, DR12(5), DR52, DR53	DQ4, DQ7
H.Ş	A2, A66, B4, B27, B51(5)	DR4, DR15(2), DR52, DR53	DQ2, DQ7(37)
F.U	A1, A26(10), B4, B26, B35, B62(15)	DR11(15), DR13(6), DR52	DQ2, DQ7
U.B	A2- A24(9), B6, B8, B35	DR1, DR11(5), DR52, DR53	DQ7(3)
T.S	A1, A25(10), B6, B8	DR8, DR14(6), DR52	DQ1, DQ7(3)
M.Ö	A28, A36, B4, B6, B8, B12	DR4, DR18(3), DR52, DR53	DQ7(3)
E.M	A2, A3, B4, B6, B44(12), B51(5)	DR8, DR11(5), DR52, DR53	DQ6(1), DQ7(3)
D.E	A19, A28, B4, B6, B51(5), B78	DR1, DR11(5), DR52, DR53	DQ1, DQ2
A.K	A2, A30(19), B4, B51(5)	DR11(5), DR14(6), DR52	DQ6(1), DQ7(3)
C.K	A1, A3, B13, B35	DR7, DR15(2), DR52, DR53	DQ2, DQ7(3)
A.T	A2, A3, B14, B17	DR7, DR15(2), DR52, DR53	DQ6(1), DQ7(3)
Y.G	A2, A32(19), B5, B16	DR14(6), DR16(3), DR52, DR53	DQ4, DQ6(1)
K.E	A2, A10, B27, B60(40)	DR8, DR11(5), DR52, DR53	DQ6(1), DQ7(3)
C.G	A3, A25(10), B22, B27	DR10, DR11(5), DR52, DR53	DQ6(1), DQ7(3)
Z.Ç	A19, A24(9), B13, B51(5)	DR7, DR11(5), DR52, DR53	DQ6(1), DQ7(3)
B.Y	A2, A25(10), B13, B60(40)	DR11(5), DR18(3), DR52, DR53	DQ2, DQ7(3)
M.S	A10, A11, B44(12), B62(15)	DR7, DR18(3), DR52, DR53	DQ2, DQ6(1)
E.Y	A9, A24, B8, B15, B62	DR3, DR4, DR52, DR53	DQ2

Antigliadin antikor düzeyleri ve HLA doku grupları karşılaştırıldığında iki yaşından küçük olup, AGA (=> 50 olan hastalarda HLA-A32 (p=0.0003), HLA-B 16 (p=0.00037, HLA-B5 (p=0.0003) HLA-DQ4 (p=0.05), HLA-DQ6(1) (p=0, 05) ve HLA-DR 14 (6) (p=0.01) doku gruplarının olmadığı dikkati çekti. İki yaşından büyük olup, AGA Ig (=>50 AU olan hastalarda HLA-B4 doku grubu daha sıkı (p=0,02), ancak HLA-DR7 oldukça azdı (p=0.007). İki yaşından büyük olup, AGA IgG (=>50 AU olan hastalarda ise HLA-A1 (p=0,005), HLA-A9 (p=0.05), HLA-B 17 (p=0.05, HLA-B37 (p=0.05), HLA-B73 (p=0.05), HLA-DR9 (p=0.05) doku gruplarına hiç rastlanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların 19'unda karaciğer mikrozomal enzimlerine bakılmış ve 16'sında AST, 14'ünde ALT yüksek bulunmuştu. Diyet öncesi AST ort±SD'u 43±28, IU ALT ort±SD'u 34, 3±27 IU iken, daha sonraki diyet tedavisiyle bu değerler normal düzeye indi. Başlangıçtaki karaciğer enzimlerinin yüksek olması ile belli HLA grupları arasında ilişki bulunup bulunamayacağı araştırıldı. Aspartat aminotransferaz ve ALT'nin 20 IU'nun üzerinde olması kriter alındığında, belli doku gruplarının olmamasının karaciğer enzim yüksekliği ile birlikte olduğu dikkati çekti. Aspartat aminotransferaz HLA-A 11- -B18,- B40 ve -DQ1 içermeyenlerde anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0.003; p=0.002; p=0.002 ve p=0,05). Aynı şekilde ALT yüksekliğinin ise HLA-A19, -B 18 ve -B44 (12) içermeyenlerde anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptandı (sırasıyla p=0.04; p=0.04 ve p=0, 003).

TARTIŞMA ▲

Çölyak hastalığının oldukça geniş bir klinik yelpazesi vardır. HLA'ya bağlı veya HLA ile bağlantısı olmayan birden fazla genle ilişkisi gösterilmiştir.¹⁰

HLA antijenlerinin ırklara göre rastlanma sıklığı da değişiklik göstermekte ve aynı hastalık için bir ırkta anlamlı olarak sık rastlanan bir antijene, başka bir ırkta aynı sıklıkla rastlanmamaktadır.¹¹

Erkan ve ark.'larının¹² yaptıkları çalışmada da Türk toplumundaki çölyaklı çocuklarda HLA-B8, -DR1 B(3)- -A25(10) ve -DQ2 sıklığının hastalık ile anlamlı ilişkili olduğu bulunmuştur. Literatürdeki diğer çalışmalarda ÇH ile HLA-A25(10) birlikteliğine rastlanmadığı için bu HLA doku grubu bizim toplumumuzdaki çölyaklı hastalara özgü olarak yorumlanmıştır.

HLA ile ÇH'nın kliniği ve AGA düzeyi arasında da ilişki arayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır.^{7,13-20} HLA-DR3 veya -DR7'si olmayan çölyaklı hastalarda -DR3 ve/veya -DR7 içerenlere göre AGA düzeyi daha düşük bulunmuştur. DeMarchi ve ark.'a¹⁹ göre HLA-DR7 intestinal lezyonlardan sorumludur. Buna göre yüksek AGA değerlerinin koruyucu rolü olabilir, çünkü düşük AGA değerleri olanlarda hastalık daha ağır seyretmektedir.

İspanya'dan Mearin ve ark.²⁰ yaptığı bir çalışmada sadece HLA-DR7 (+) olan hastalarda glutenli diyet altında AGA'da belirgin bir yükseklik gözlenmiş, ancak -DR3 (+) olup -DR7 (-) olanlarda bu olay gözlemlenmemiştir. Aynı şekilde HLA-DR3 / -DR7 veya -DR5 /-DR7 olanlarda da yüksek AGA bulunmuştur. Bunun sonucunda DR bölgesindeki genetik özelliklerin ÇH'nda gliadine karşı immün yanıtı etkilediği belirtilmiştir. Glutensiz diyet altında ise sadece IgG ağır zincir allotip göstergesi G2m(n) olanlarda yüksek AGA bulunmuştur.²¹ Bizim yaptığımız çalışmada ise HLA-B4 doku grubunda anlamlı olarak AGA düzeyi yüksek bulunmuştur (p=0.02). Literatürde bildirilenin aksine AGA düzeyi yüksek olanlarda HLA-DR7'e anlamlı olarak daha az rastlanmıştır. İki yaşından küçük ve AGA IgA (=> 50 AU olan olgularda HLA-A32, -B5,-B 16, DR14(6), -DQ4 ve -DQ6 (1) doku gruplarına anlamlı olarak az rastlanmıştır. Aynı şekilde iki yaşından büyük ve AGA IgG (=> 50 AU olan olgularda da HLA-A 1, -A9, -B 17, -B37,-B73, -DR9 doku gruplarına anlamlı olarak az rastlanması dikkati çekmekle birlikte, sayının artırılması daha sağlıklı bir yorum getirecektir.

Çölyaklı hastaların bazılarında karaciğer enzim yüksekliği bilinen bir durumdur. Bu enzim yüksekliğinin herhangi bir HLA seçiciliği olup olmadığını araştırdık. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmaya rastlamadık. HLA-A11- -B18, -B40 ve -DQ1 içeren çölyak hastalarında anlamlı olarak AST yüksekliğine, HLA-A19, -B18 ve -B44(12) içeren hastalarda ise anlamlı ALT yüksekliğine rastlanmadığını saptadık. Ancak bu doku gruplarının hastalığın karaciğer bulgusunun ortaya çıkmasında koruyucu olduğunu söyleyebilmek için olgu sayımız yeterli değildir.

HLA doku tipini belirlemek ÇH için diagnostik bir yaklaşım değildir. Buna karşın ince barsak biyopsisi için daha kuvvetli bir dayanak oluşturmak, çölyaklı hastaların birinci derece akrabalarında yüksek risk grubundakileri belirlemek, hastalığın klinik heterojenitesini anlamak için yararlı olabilir. Çünkü çölyaklı hasta yakınları incelendiğinde, ince barsak biyopsisi yapıllığı anda normal olsa bile ileri bir tarihte hastalığın ortaya çıkabildiği görülmüştür.²²

ÖZET ▲

Bu çalışma, toplumumuzdaki çölyaklı çocuklarda karaciğer tutulumu ve antigliadin antikor düzeyi ile doku grupları arasındaki ilişkiyi araştırmak için planlandı. Araştırmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı'nda izlenmekte olan çölyak hastalığı tanılı 30 hasta alındı. Hastaların 20'si kız, 10'u erkek olup yaş ortalaması 5.8 yaş idi. Doku tipi olarak HLA-AB, -DR, -DQ antijenleri lenfositotoksosite yöntemi ile araştırıldı.

Tanı konma yaşı iki yaşın altında olup antigliadin Ig => 50 AU olan hastalarda HLA-A32, -B16, -B5, -DQ4, -DQ6(1) ve -DR14(6) doku gruplarına rastlanmadı. İki yaşın üzerinde olup antigliadin Ig > 50 AU olan hastalarda ise HLA-B4'ün daha sık, HLA-DR7'nin ise daha az olması anlamlı bulundu. İki yaşın üzerinde olup antigliadin IgG>50 AU olan hastalarda ise HLA-A1, -A9, -B17, -B37, -B73 ve -DR9 doku gruplarının olmaması dikkat çekici bulundu. HLA-A11, -B 18, -B40 ve -DQ1 içeren çölyaklı hastalarda anlamlı olarak aspartat aminotransferaz yüksekliğine, HLA-A19, -B18 ve -B44(12) içeren hastalarda ise anlamlı olarak alanin aminotransferaz yüksekliğine rastlanmadı.

Sonuç olarak doku grupları ile transaminazlar ve antigliadin düzeyleri arasında bir ilişki bulunmakla beraber, bu sonuçların başka prospektif çalışmalarla da desteklenmesinin yararlı olacağı düşünüldü.

KAYNAKLAR ▲

1. Walker-Smith JA. Celiac disease. Pediatric Gastrointestinal Disease. (Eds.) Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. Philadelphia, BC Decker Inc, 1991; 700-718.
2. Troncone R, Auricchio S. Celiac disease. Pediatric gastrointestinal disease. (Eds.) Wyllie R, Hyams JS. Philadelphia, Saunders Company, 1993; 544-554.
3. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Pediatric clinical gastroenterology. Fourth edition. St. Louis, Mosby-Year book, Inc, 1975; 318-336.
4. Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HL-A8 in patients with gluten-sensitive enteropathy. J Clin 1972; 51: 1602-1605.
5. Stokes PL, Asquith P, Holmes GKT, MacKintosh P, Cooke WT. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease. Lancet 1972; 11: 162-164.
6. Tosi R, Vismara D, Tanigaki N, et al. Evidence that coeliac disease is primarily with a DC locus allelic specificity. Clin Immunopathol 1983; 28: 395-404.
7. Mariani P, Mazzilli MC, Margutti G, et al. Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. Acta Pediatr 1994; 83: 1272-1275.
8. Terasaki PI, Mc Clelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature 1964; 204: 998-1000.
9. Colombe BW. Histocompatibility Testing. In: Basic and Clinical Immunology. Stites DP, Terr AI, Parslow TG (Eds.) Lebarion, Lange Medical

- Publication 1994; 237-255.
10. Pena AS, Mann DL, Hague NE, et al. Genetic basis of gluten-sensitive enteropathy. *Gastroenterology*. 1978; 75: 230-235.
 11. Chamouard P, Duclos B, Baumann R, Weill JP. L'association maladie coeliaque -complexe majeur d'histocompatibilite et ses implications etiopathogeniques. *Gastroenterol Clin Biol* 1991; 15: 211-219.
 12. Erkan T, Kutlu T, Yılmaz E, Çullu F, Tümay GT. HLA types in Turkish coeliac pediatric patients. 1st Balkan and Southeastern European Congress on Histocompatibility and Immunogenetics, Thessaloniki, Hellas June 6-9, 1997: P32.
 13. Vertasalo M, Thlikainen A, Kuitunen P, Savilahti E, Backman A. HLA antigens and atopy in children with coeliac disease. *Gut* 1983; 24: 306-310.
 14. Ahmed AR, Yunis JJ, Marcus-Bagley D, et al. Major histocompatibility complex susceptibility genes for dermatitis herpetiformis compared with those for gluten-sensitive enteropathy. *J Exp Med* 1993; 178: 2067-2075.
 15. Barera G, Bianchi C, Calisti L, et al. Screening of diabetic children for coeliac disease with anti gliadin antibodies and HLA typing. *Arch Dis Child* 1991; 66: 491-494.
 16. Castro M, Crino A, Papadatou B, et al. Down's syndrome and celiac disease: The prevalence of high IgA-anti gliadin antibodies and HLA-DR and DQ antigens in trisomy 21. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 265-268.
 17. O'driscoll BRC, Stevens FM, O'gorman TA, et al. HLA type of patients with coeliac disease and malignancy in the west of Ireland. *Gut* 1982; 23: 662-665.
 18. Ellis A, Taylor CS, Dillon-Renny M, et al. HLA-DR typing in coeliac disease: Evidence for genetic heterogeneity. *Br Med J* 1984; 289: 1571-1573.
 19. De marchi M, Carbonara A, Ansaldo N, et al. HLA-DR3 and DR7 in coeliac disease: immunogenetic and clinical aspect. *Gut* 1983; 24: 706-712.
 20. Mearin ML, Biemond I, Pena AS, et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1983; 24: 532-537.
 21. Weiss JB, Austin RK, SChanfield MS, Kagnoff MF. Gluten-sensitive enteropathy. Immunoglobulin G heavy chain (Gm) allotypes and the immun response to wheat gliadins. *J Clin Invest* 1983; 72: 96-101.
 22. Maki M, Holm K, Koskimes S, Hallstrom O, Visakorpi SK. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1137-1141.

-
- **Anahtar Kelimeler:** Çölyak hastalığı, Aspartat aminotransferaz, Alanin aminotransferaz, HLA, Anti gliadin antikor; **Key Words:** Celiac disease, Aspartate aminotransferase, Alanine aminotransferase, Human leukocyte antigens, Gliadin antibodies; **Alındığı Tarih:** 16 Aralık 1997; Uzm. Dr. Tülay Erkan, Doç. Dr. Tufan Kutlu, Doç. Dr. Fügen Çullu, Prof. Dr. Güngör T. Tümay: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı; Yard. Doç. Dr. Erkan YILMAZ: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi, Eczacı; **Yazışma Adresi (Address):** Dr. T. Erkan, Vişnezade Mah. Kireçhane Sok. Türker Apt. 9/4 Beşiktaş. 80690, İstanbul.

