

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

ÇÖLYAK HASTASI TÜRK ÇOCUKLARINDA
HLA GRUPLARI VE HLA GRUPLARININ HASTALIĞIN
PREZENTASYONU, AİLEDE ÇÖLYAK HASTALIĞI VARLIĞI, DİĞER
OTOİMMÜN HASTALIKLARLA BİRLİKTELİĞİ VE HİSTOPATOLOJİK
HASAR İLE İLİŞKİSİ

Dr. NECATİ BALAMTEKİN

ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ HEPATOLOJİ VE BESLENME
YANDAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2010

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

ÇÖLYAK HASTASI TÜRK ÇOCUKLARINDA
HLA GRUPLARI VE HLA GRUPLARININ HASTALIĞIN
PREZENTASYONU, AİLEDE ÇÖLYAK HASTALIĞI VARLIĞI, DİĞER
OTOİMMÜN HASTALIKLARLA BİRLİKTELİĞİ VE HİSTOPATOLOJİK
HASAR İLE İLİŞKİSİ

Dr. NECATİ BALAMTEKİN

ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ HEPATOLOJİ VE BESLENME
YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. FİGEN GÜRAKAN

ANKARA
2010

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasındaki değerli katkıları nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Gülsev KALE'ye, Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Ünitesi Başkanı Prof Dr. Aysel YÜCE'ye, Tez Danışmanım Prof. Dr. Figen GÜRAKAN'a ve bu ünite görevli diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Hasan ÖZEN'e, Doç. Dr. İnci Nur SALTİK TEMİZEL'e, Doç. Dr. Hülya DEMİR'e, birlikte uzmanlık eğitimi aldığım Uzm. Dr. Nuray USLU'ya, Doç. Dr. Gökhan BAYSOY'a, Uzm. Dr. Gülin HIZAL'a, birlikte çalıştığım diğer görevli ve çalışanlarına,

Başta Prof. Dr. İlhan TEZCAN ve Dr. Çağman TAN olmak üzere “Pediatrik İmmünoloji Laboratuvarı” çalışanlarına kıymetli destekleri için içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Dr. Necati Balamtekin, Çölyak hastası Türk çocuklarında HLA grupları ve HLA gruplarının hastalığın prezentasyonu, ailede çölyak hastalığı varlığı, diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği ve histopatolojik hasar ile ilişkisi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2010.

Çölyak hastalığı, oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı otoimmün bir hastalıktır. Genetik faktörler içerisinde en önemlisi insan doku uygunluk antijenleri (HLA) olup tip-1 diyabet, otoimmün tiroidit, Sjörger sendromu gibi diğer otoimmün hastalıkların oluşmasında da rol almaktadır. HLA DQ2, DQ8, DR3, B8 gibi bazı allellerin çölyak hastalığına ve diğer otoimmün hastalıklara yatkınlığı arttırdığı; HLA DQ*0602 gibi bazı allellerin ise bu hastalıklara karşı koruyucu rolü olabileceği bildirilmektedir.

Bu çalışmanın amacı çölyak hastası Türk çocuklarında HLA gruplarının belirlenmesi, HLA antijenleriyle hastalığın prezentasyon şekli, diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği, ailede çölyak hastalığı varlığı ve histopatolojik hasarın şiddeti arasındaki ilişkinin belirlenmesi; çölyak hastalığının oluşumunda ve çölyak hastalığıyla diğer otoimmün hastalıkların birlikteliğinde HLA DQ*0602 allelinin koruyuculuk rolünün olup/olmadığının belirlenmesidir.

Çalışmamızda Modifiye ESPGHAN kriterlerine göre çölyak hastalığı tanısı konulan 73(50 kız; 23 erkek) hastadan çalışma grubu oluşturuldu. Çalışma grubuna alınan hastaların demografik özellikleri, başvuru anındaki belirti ve bulguları, eşlik eden diğer otoimmün hastalıklar, ailesinde çölyak hastalığı varlığı, tanı anında saptanan ince bağırsak mukozasında hasarın derecesi belirlendi. Çölyak hastalarının, çölyak hastası olmayan kardeşlerinden oluşturulan 22 (15 kız; 8 erkek) kişilik grup

kontrol grubu 1, normal popülasyondan aralarında akrabalık olmayan bireyler arasından rastgele seçilerek oluşturulan 66 (40 kadın; 26 erkek) kişilik grup kontrol grubu-2 olarak isimlendirildi.

Hastalar tanı anındaki prezentasyon bakımından tipik, atipik ve sessiz hastalık olarak üç gruba ayrıldı. Barsak mukozasında oluşan hasar modifiye Marsh sınıflaması temel alınarak Marsh 0, 1, 2, 3a, 3b ve 3c olarak derecelendirildi.

Hasta grubunda HLA B8, B50, C6, C7, DR3, DR7, DQ2, allelleri, ve DR3 homozigotluğunun her iki kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. HLA DQ2 pozitifliği hasta grubunda %89, Hasta yakınlarında %73.9, genel popülasyonda % 45.5 olarak saptandı ($p<0.0001$).

HLA A30, C14, DR11, DQ3 hasta grubunda her iki kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük sıklıkta saptandı. HLA DR15 alleli hasta ve kontrol 1 grubunda genel popülasyona oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı ($p<0.05$).

Hastaların 30 (%41.1)'unda tipik, 43 (%58.9)'ünde atipik prezentasyon görüldü. HLA DQ6 allelinin tipik prezentasyonla ilişkili olduğu, bunun dışında prezentasyon şekliyle HLA antijenleri arasında ilişki saptanmadı.

Hastaların yedisinde tip-1 DM, altısında otoimmün tiroidit olmak üzere toplam 13 (%17.8) hastada çölyak hastalığıyla birlikte başka bir otoimmün hastalık da bulunmaktaydı. Hastalarda diğer otoimmün hastalığın eşlik etmesiyle HLA grupları arasında ilişki saptanmadı.

Çalışma grubunu oluşturan hastaların 15'inin (%20.5) yakınlarında çölyak hastalığı bulunduğu belirlendi. HLA A69, B41 ve HLA C12 alleli taşıyan hastaların

ailesinde çölyak hastalığı bulunması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).

Hastaların 5 (%6.8)'inde Marsh 2, 25 (%34.3) 'inde Marsh 3a, 28 (%38.4)'inde Marsh 3b, 15 (%20.5)'inde Marsh 3c şiddetinde bağırsak mukozası hasarı olduğu görüldü. HLA DR15 alleli taşıyan hastaların bağırsak mukozalarında Marsh 3a lezyon daha sık saptandı ($p<0.05$). Hasta ve kontrol grupları arasında HLA DQ*0602 alleli sıklığı bakımından farklılık saptanmadı. HLA DQ*0602 alleli ile hastalığın prezentasyon şekli, diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği, ailede çölyak hastalığı varlığı ve histopatolojik hasarın şiddeti arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak Türk toplumunda HLA B8, B50, C6, C7, DR3, DR7, DR3/DR3, ve DQ2 allellerinin çölyak hastalığı için risk faktörü olabileceği, HLA A30, C14, DR11, DR15, DQ3 allellerinin ise çölyak hastalığında koruyucu rolleri olabileceği düşünüldü.

ABSTRACT

Necati Balamtekin, The HLA groups and their relationship with the presentation types, positive family history for CD, coincidence with other autoimmune diseases and the degree of histopathologic injury in Turkish children with celiac disease. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2010.

Celiac is an autoimmune disease in which genetic and environmental factors both play role for its occurrence. Human leucocyte antigens (HLA) are the most important genetic factors both for celiac disease and other autoimmune diseases such as type-1 diabetes, autoimmune thyroiditis and Sjögren syndrome. Some alleles including HLA DQ2, DQ8, DR3, and B8 increase susceptibility to autoimmune diseases but others such as HLA DQ*0602 alleles may have a protective role against these diseases.

The aim of this study is to evaluate the relationship between the HLA-groups of Turkish children with celiac disease to presentation mode, association of other autoimmune diseases, family history, degree of the histopathological injury, and also the protective role of HLA DQ*0602 allele in this study population.

Study groups included 73 (50 female, 23 male) children diagnosed with celiac disease according to modified ESPGHAN criteria. Demographic characteristics, initial symptoms and signs, accompanying autoimmune diseases, the presence of celiac disease in the family, degree of damage in small intestinal mucosa obtained at the time of diagnosis were determined. Twenty-two siblings of celiac patients without celiac disease (15 female, 8 male) consisted control group 1 and 66 (40 female, 26 male) people from normal population consisted control group-2.

The presentation types were defined as typical, atypical and silent one. Intestinal mucosal damage was graded according to Marsh classification as 0, 1, 2, 3a, 3b and 3c.

The allele frequencies of HLA B8, B50, C6, C7, DR3, DR7, DQ2, and DR3 homozygosity were higher in patient group than both of the control groups. HLA DQ2 positivity was 89% in patient group, 73.9% in siblings of patients, and 45.5% in general population respectively ($p < 0.0001$).

HLA A30, C14, DR11, DQ3 frequency were lower in patients compared to both control groups and this difference was statistically significant. HLA-DR15 alleles in patient and control group 1 was statistically significantly lower when compared to the general population ($p < 0.05$). Thirty patients (41.1%) had typical, 43 (58.9%) of the cases had atypical presentation. DQ6 HLA alleles were associated with typical presentation, but there was no association between clinical presentation and the other HLA antigens. A total of 13 (17.8%) patients with celiac disease had other autoimmune diseases, seven of the patients had type-1 diabetes mellitus and six of them were diagnosed as autoimmune thyroiditis. There was no association between accompanying autoimmune disease and the HLA antigens. A total of 15 patients (20.5%) had a positive family history for celiac disease. Patients with HLA A69, B41 and C12 alleles had a statistically significant higher positive family history for celiac disease ($p < 0.05$). Intestinal mucosal damage was observed as follows, 5 of the patients (6.8%) had Marsh 2, 25 (34.3%) Marsh 3a, 28 (38.4%) Marsh 3b, 15 (20.5%) Marsh 3c. Patients with HLA-DR15 alleles had more frequent Marsh 3a lesions ($p < 0.05$). HLA-DQ*0602 allele frequency did not show any difference between the study and control groups. There was no relation between the presence of

HLA DQ*0602 and the presentation mode of the disease, accompanying autoimmune diseases, family history and the severity of histological damage.

As a result B8, B50, C6, C7, DR3, DR7, DR3/DR3, DQ2 alleles were risk factors for celiac disease in Turkish population. HLA A30, C14, DR11, DR15, DQ3 alleles were thought to have a protective role in the same population.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	ix
TABLolar	x
RESİMLER	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. GENEL BİLGİLER	3
1.1 Tanım	3
1.2 Tarihçe	3
1.3 Sıklık	4
1.4 Patogenez	7
1.5 Klinik Bulgular	11
1.6 Laboratuvar Bulguları	14
1.7 Tanı	15
1.8 Tedavi	16
1.9 Prognoz	19
HASTALAR VE YÖNTEMLER	20
BULGULAR	29
TARTIŞMA	52
SONUÇLAR	62
KAYNAKLAR	63
HASTA LİSTESİ	72

KISALTMALAR

1.	AGA	Antigliadin antikor
2.	C2	Kompleman 2
3.	C4	Kompleman 4
4.	DM	Diyabet
5.	EC	100 enterosit
6.	ESPGHAN	Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği
7.	EMA	Antiendomisyum antikor
8.	HLA	İnsan lökosit antijen
9.	IEL	İntraepitelyal lenfosit
10.	MHC	Majör doku uygunluk antijeni
11.	PBS	“Phosphate buffered salin”
12.	RU	Relatif ünite
11.	SSO	Sekansa spesifik oligonükleotid
12.	SSP	Sekansa spesifik Primerleri
13.	TTG	Doku transglutaminaz antikor

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 1. Prevalans Çalışmaların Kısa Sonuçları	7
Tablo 2. Glutensiz Beslenmede Tüketilecek/Tüketilmeyecek Besinler	18
Tablo 3. Marsh ve Modifiye Marsh (Oberhuber) Sınıflaması	24
Tablo 4. Çölyak Hastaları ve Kontrol gruplarında HLA A Dağılımı	28
Tablo 5. Çölyak Hastaları ve Kontrol gruplarında HLA B Dağılımı	30
Tablo 6. Çölyak Hastaları ve Kontrol gruplarında HLA C Dağılımı	31
Tablo 7. Çölyak Hastaları ve Kontrol gruplarında HLA DR Dağılımı	32
Tablo 8. Çölyak Hastaları ve Kontrol gruplarında HLA DQ Dağılımı	33
Tablo 9. Hasta ve Kontrol Gruplarında HLA DQ2/B8, DQ2/DR3, DR3/B8 Birliktelikleri	33
Tablo 10 Riskli HLA Antijenleri ve Herbirinin Varlığında Hastalık Oluşma Riskinde Artış Oranları	34
Tablo 11 Hastalığın Prezantasyon Şekliyle HLA A İlişkisi	35
Tablo 12 Hastalığın Prezantasyon Şekliyle HLA B İlişkisi	36
Tablo 13 Hastalığın Prezantasyon Şekliyle HLA C İlişkisi	37
Tablo 14. Hastalığın Prezantasyon Şekliyle HLA DR İlişkisi	37
Tablo 15. Hastalığın Prezantasyon Şekliyle HLA DQ İlişkisi	38
Tablo 16. Diğer Otoimmün Hastalık Varlığı ile HLA A İlişkisi	39
Tablo 17. Diğer Otoimmün Hastalık Varlığı ile HLA B İlişkisi	40
Tablo 18. Diğer Otoimmün Hastalık Varlığı ile HLA C İlişkisi	41
Tablo 19. Diğer Otoimmün Hastalık Varlığı ile HLA DR İlişkisi	42
Tablo 20. Diğer Otoimmün Hastalık Varlığı ile HLA DQ İlişkisi	42

Tablo 21. Ailede Çölyak Hastalığı Varlığı ile HLA A İlişkisi	43
Tablo 22. Ailede Çölyak Hastalığı Varlığı ile HLA B İlişkisi	44
Tablo 23. Ailede Çölyak Hastalığı Varlığı ile HLA C İlişkisi	45
Tablo 24. Ailede Çölyak Hastalığı Varlığı ile HLA DR İlişkisi	46
Tablo 25. Ailede Çölyak Hastalığı Varlığı ile HLA DQ İlişkisi	46
Tablo 26. Histopatolojik Hasarlanma İle HLA A İlişkisi	47
Tablo 27. Histopatolojik Hasarlanma İle HLA B İlişkisi	48
Tablo 28. Histopatolojik Hasarlanma İle HLA C İlişkisi	49
Tablo 29. Histopatolojik Hasarlanma İle HLA DR İlişkisi	50
Tablo 30. Histopatolojik Hasarlanma İle HLA DQ İlişkisi	50
Tablo 31. Hasta ve kontrol gruplarının DQ0602 Allel dağılımı	51
Tablo 32. Ülkemizde Yapılan Çalışmalarda Çölyak Hastalığı ve HLA Antijenleri İlişkisi	56

RESİMLER

- Resim 1:** Villuslarda subtotal atrofinin gözlendiği Marsh 3b çölyak hastalığı 25
- Resim 2:** İntraepitelyal lenfosit artışı ve lamina propriada lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu gözlenen çölyak hastalığı 25

GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı buğday, arpa, yulaf gibi tahıl ürünlerinde bulunan glutene karşı duyarlı bireylerde, gluten alımının tetiklediği immün aracılı, ince bağırsak mukozasının hasar görmesiyle sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır. Çölyak hastalığı etiyolojisi, fizyopatolojisi, tanısı ve tedavisi dökümente edilmiş, en iyi tanımlanmış otoimmün hastalıktır.

Çölyak hastalığı asemptomatik hastalıktan (sessiz hastalık) çölyak krizine kadar uzanan geniş bir yelpazede değişiklik göstermektedir. Çölyak hastalığı çocukluk yaş grubunda tipik prezentasyon, atipik prezentasyon ve sessiz hastalık olmak üzere üç farklı şekilde ortaya çıkabilmektedir. Malabsorbsiyona bağlı ishal, karın şişliği gibi gastrointestinal bulguların ve büyüme geriliğinin ön planda olduğu ve nispeten daha küçük yaşlarda ortaya çıkan formu **tipik prezentasyon** olarak isimlendirilir. Boy kısalığı, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, alopesi, dermatitis herpetiformis gibi gastrointestinal sistem dışı bulgularla ve/veya karın ağrısı, kabızlık, dispepsi gibi özgün olmayan gastrointestinal sistem bulgularıyla ortaya çıkan formu **atipik prezentasyon** olarak isimlendirilir. Hastalığın herhangi bir şikayet ve bulgu olmaksızın sadece çölyak hastalığı bakımından risk grubunda (ailede çölyak hastalığı öyküsü, tip-1 diyabetes mellitus (DM), tiroidit gibi bir otoimmün hastalığın bulunması, Down sendromu, Turner sendromu vb. çölyak hastalığıyla birlikte bulunabilen durumlarda) bulunan bireylerin incelenmesi sonucu saptanan olgular **sessiz hastalık** olarak isimlendirilmektedir (1). Çölyak hastalığında, klinik farklılığın nedeni henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Hastalığın ortaya çıkmasında genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. Ailesinde çölyak hastası bulunanlarda yaklaşık %10, tek yumurta

ikizlerinde %70 risk bildirilmektedir (2). Günümüzde hastalığın ortaya çıkmasında en önemli genetik faktörün doku uygunluk antijenleri olduğu bilinmektedir. Hastaların neredeyse tamamında insan lökosit antijen (HLA) DQ2/DQ8 pozitifdir. Oysa HLA DQ2/DQ8 pozitifliği toplumda yaklaşık %30-40'tır (3). Bu grup HLA antijenlerine sahip olup da çölyak hastalığının oluşmaması da bilinmezliğini koruyan bir başka noktadır. Çölyak hastalığının tip-1 DM, otoimmün tiroidit, Sjörger sendromu gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği sıktır (4). Ancak bu birlikteliğin nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Bu konudaki çalışmalar ağırlıklı olarak doku uygunluk antijenleri üzerine yoğunlaşmaktadır. Çalışmalar bu grup hastalıkların oluşum mekanizmasının benzerliğini ortaya koymuştur. Örneğin HLA DQ*0602 allelinin tip-1 DM'ten koruyucu rolü gösterilmiştir. Ayrıca HLA DQ*0602 alleli pozitif olan annelerde gebelik diyabetinin daha az görüldüğü bildirilmiştir (5).

Bu çalışmanın amacı çölyak hastası Türk çocuklarının HLA gruplarının belirlenmesi, hastalığın prezentasyon şekli, diğer otoimmün hastalıklarla birlikteliği, ailede çölyak öyküsü varlığı ve histopatolojik ağırlığı ile HLA antijen grupları arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve çölyak çölyak hastalığının oluşumunda HLA DQ*0602 allelinin koruyuculuk özelliğinin olup/olmadığının belirlenmesidir. Özellikle HLA DQ*0602 allelinin çölyaklı çocuk hastalarda diğer otoimmün hastalıkların (tip-1 DM, otoimmün tiroidit, Sjörger sendromu, Addison hastalığı vb) birlikteliğine etkisini araştırmaktır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Tanım:

Çölyak hastalığı, buğday, arpa ve çavdar gibi tahıllarda bulunan gluten bileşenine karşı hassas bireylerde, gluten alımının tetiklediği bir dizi immünolojik süreç sonrası, bağırsak mukozasının zedelenmesi ve malabsorbsiyonla sonuçlanan otoimmün bir hastalıktır. Çölyak hastalığı, gluten sensitif enteropati, gluten enteropatisi, çölyak sprue olarak da isimlendirilmektedir. Bu hastalıkta glutene karşı kalıcı bir intolerans olup, bu intolerans yaşam boyu devam etmektedir. Çölyak hastalığı çocukluk çağında en sık görülen malabsorbsiyon nedenlerinden bir tanesidir

1.2 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 ikinci yüzyılda bahsedildiği görülmektedir. Ancak hastalığın günümüzde bilinen formu ilk olarak bir pediatrist olan Samuel Gee tarafından 1888 yılında Kuzey Avrupa’da (İngiltere) çocuk hastalarda tanımlanmıştır (6). Daha sonraki yıllarda (1908) Amerikalı doktor Christian Archibald Herter hastalığı “intestinal infantilism” ismiyle tanımlayıp bir kitap yazmıştır. Bu hastaların yağları karbonhidratlardan iyi tolere ettiklerini ortaya koymuştur (7). Bir başka pediatrist Sydney V. Haas 1924 yılında muz diyetinin yararlı etkilerini göstermiştir (7).

Hollanda’lı doktor Dicke 1950 yılında hastalığın patogenezinde buğdayda bulunan gluten isimli proteinin rolünü tanımlamıştır (7,8).

Çölyak hastalığının başlangıçta seyrek görülen bir hastalık olduğu düşünülüyordu. Ancak hastalıkla ilgili bilgilerin çoğalması, özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek, kolay ulaşılabilir, ucuz testlerin geliştirilmesi, rutin klinik kullanıma girmesi ve endoskopi alanındaki yeniliklerle birlikte çölyak hastalığının düşünülenin aksine sık görülen bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Hastalığın çok sık görüldüğü anlaşıldıktan sonra tanı için bir standardizasyon ihtiyacı doğmuştur. Bunu sağlayabilmek amacıyla çölyak hastalığının tanısında 1969 yılında Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) tarafından tanı kriterleri belirlenmiş, yine aynı dernek tarafından 1990 yılında ise bu kriterler tekrar gözden geçirilerek revize edilmiştir (9). Günümüzde çölyak hastalığı tanısında modifiye ESPGHAN kriterleri kullanılmaktadır. Hastalıkla ilgili araştırmalar günümüzde de yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bugün için, çölyak hastalığı bir çok yönüyle en iyi bilinen otoimmün hastalıktır.

1.3 Sıklık:

Çölyak hastalığının oluşması bireylerin genetik özellikleri ve çevresel faktörler –özellikle buğday tüketimi- ile ilişkili olduğundan hastalığın sıklığı toplumlar ve bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. Buğday tüketiminin çok olduğu Avrupa, Amerika ve Ortadoğu’da hastalık çok sık görülürken, buğday tüketiminin az olduğu Uzak Doğu Asya’da çok az görülmektedir (10). Çölyak hastalığı, nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, kızlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir. Diğer taraftan aile bireylerinde çölyak ve/veya başka bir otoimmün hastalık bulunanlarda daha sık görülmektedir. Hastalığın oluşmasında genetik

faktörlerin yanı sıra viral enfeksiyonlar, sigara içimi gibi bazı çevresel faktörlerin de etkili olabileceği öne sürülmektedir. İlk 4-6 ayda yalnızca anne sütünün kullanımı ve anne sütüne devam ederken ek besinlerin de 4-6 aylarda başlanmasıyla hastalığın sıklığı arasında ters orantılı ilişki bildirilmektedir (11).

Son 20-25 yıl içerisinde hastalığın etiopatogenezinin anlaşılmasıyla beraber tanısında ve tedaviye yanıtı değerlendirmede çok yardımcı olan anti endomisyum antikor (EMA) ve anti doku transglutaminaz antikorlar (TTG IgA ve IgG) gibi özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek testler geliştirilmiş ve yaygın olarak klinik kullanıma girmiştir. Bu testlerin klinik kullanıma girmesiyle birlikte hastalığın düşünülenin aksine oldukça sık görüldüğü, geniş bir klinik spektruma sahip olduğu anlaşılmıştır. Bunun da ötesinde hastalığın herhangi bir gastrointestinal bulgu olmaksızın tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, alopesi ve izole boy kısalığı, hatta obesite gibi çok farklı klinik bulgularla ortaya çıkabileceği anlaşılmıştır (12,13). Günümüzde değişik ülkelerde yapılan çalışmalar sıklığının 1:100-300 arasında olduğunu göstermektedir (14-19). Çölyak hastalığının ortaya çıkmasında rolü olabilecek genetik faktörler (akraba evliliğinin sık olması gibi) ve çevresel faktörler (buğdayın ana besin maddesi olarak kullanımı, unlu mamülinin ek gıdaya geçişle birlikte verilmeye başlanması) değerlendirildiğinde, hastalığın ülkemizde de sık görüleceğini tahmin etmek zor olmayacaktır. Ülkemizde yapılmış olan çalışmalar çölyak hastalığının toplumumuzda da sık görülen bir durum olduğunu ortaya koymaktadır. Veriler, sıklığının batı toplumlarında bildirilen sıklıkla benzer olduğunu ortaya koymaktadır (20, 21). Tablo 1’de dünyanın değişik bölgelerinde ve ülkemizde yapılmış prevalans çalışmalarından bir bölümünün sonuçları görülmektedir.

Halen populusyonda bulunan hastaların büyük bir kısmının tanı almadığı, tanı konulan kısmın toplam hastaların yaklaşık %10'u olduğu tahmin edilmektedir. Bu durum klinik bulgular kısmında ayrıntılarıyla verilecek olan “atipik ve sessiz” olgulardan kaynaklanmaktadır.

Tablo 1: Çölyak Hastalığının Prevalansını Araştıran Çalışmaların Kısa Sonuçları

Araştırmacı	Ülke	Yıl	Prevalans	Kaynak
Swinson CM ve ark.	İsveç	1980	1:6500	14
Maki ve ark.	Finlandiya	2003	1:99	15
Rutz ve ark.	İsviçre	2002	1:132	16
Antunes ve ark.	Portekiz	2002	1:500	17
Fasano ve ark.	ABD	2003	1:133	18
Shahbazkhani ve ark.	Iran	2003	1:166	19
<i>Ülkemizde yapılmış prevalans çalışmaları</i>				
	Şehir	Yıl	Prevalans	
Demirçeken ve ark.	Ankara	2004	1:111	20
Ertekin ve ark.	Erzurum	2005	1:158	21
Gürsoy ve ark.	Kayseri	2005	1:100	22
Dalgiç ve ark.	Ankara	2010	1:212	23

1.4 Patogenezi:

Çölyak hastalığının oluş mekanizmasını ortaya koyabilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Sonuçlar, çölyak hastalığının poligenik (çok genli) ve multifaktöriyel bir hastalık olduğunu ortaya koymaktadır. Gerçekten de hastalığın oluşmasında en önemli genetik temelini antijen prezentasyonu ve işlemi ile ilgili sistem olan insan majör doku uygunluk antijenleri (MHC) olduğu gösterilmiştir. Hastaların %90'ından fazlasında HLA DQ2 (yaklaşık %90) ve HLA DQ8 (yaklaşık %10) den bir tanesi bulunmaktadır. Az sayıda hastada bu iki doku tipi de

bulunmamaktadır (3). Diğer taraftan bu iki doku tipi toplumda yaklaşık %30-40 oranında bulunmaktadır ve bu bireylerin hepsi çölyak hastası değildirler. Özetle çölyak hastalığına genetik yatkınlığı sağlayan bu doku tiplerine sahip bireyler ancak bazı çevresel faktörlere maruz kaldıklarında çölyak hastalığı oluşturabilirler.

İnsan lökosit antijenleri hücrelerin yüzeyinde bulunurlar ve yabancı antijenleri tanıyıp bağlarlar. Daha sonra bu antijenleri immün sistemin efektör hücrelerine sunarak immün yanıtın başlamasında yaşamsal rol oynarlar. HLA antijenleri oldukça polimorfik moleküller olup farklı topluluklarda farklı formlarda bulunabilir. HLA A antijenlerinin 25, HLA-B antijenlerinin 50, HLA-DR antijenlerinin 15 den fazla formu tanımlanmıştır. Bu farklı formlar proteinleri oluşturan amino asit dizilerindeki küçük farklılıklardan kaynaklanmaktadır. İnsanda 6. kromozom üzerinde lokalize olan bu genler, proteinleri oluşturacak amino asit dizisinin genetik bilgisini hücreye verir. Mendeliyan kalıtımla aktarılırlar. Anne ve baba her genden iki kopya taşımaları nedeniyle çocuklarına olası dört gen kombinasyonundan birini geçirirler. Bundan ötürü, ailedeki çocuklar birbirleriyle tam uyumlu olmayacaktır. Ailedeki tek bir bireyin diğer kardeşlerle tam uyumlu olma şansı sadece % 25 dir.

HLA antijenleri Klas I, Klas II ve Klas III olarak sınıflanırlar. Gen bölgelerinde Klas I, II ve III MHC molekülleri kodlanmaktadır. MHC Klas I gen bölgesi HLA A, HLA-B ve HLA C genlerini içermekte ve HLA A, B ve C moleküllerini kodlamaktadır. Bu gen bölgesinde HLA E, F ve G lokuslarının da bulunduğu bilinmektedir, ancak fonksiyonları hakkında bilgiler henüz gelişme düzeyindedir. Tüm çekirdekli hücrelerde ve trombositlerde eksprese olan Klas I

molekülleri üç alfa (α -1, α -2 ve α -3) polipeptidi ve beta-2 mikroglobulinden oluşmaktadır. Klas I'in antijen bağlayan bölgesi α -1 ve α -2 arasında yer alır.

MHC Klas II gen bölgesi HLA DR, DP ve DQ genlerini içermekte ve HLA DR, DP ve DQ moleküllerini kodlamaktadır. MHC Klas III gen bölgesi, Klas I ve Klas II gen bölgeleri arasında bulunur ve HLA dışında bazı proteinleri kodlamaktadır. Bunlar kompleman komponentleri (C2, C4 ve faktör B) sitokinler (interferon, tümör nekrozis faktör) ve enzimler (21 hidroksilaz koenzim) dir. Doku uygunluk antijenleri ile otoimmün hastalıklara yatkınlık arasındaki ilişki ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, tip 1 DM, romatoid artrit gibi birçok hastalıkta tanımlanmıştır. Klas II molekülleri B lenfosit, aktive T lenfosit, makrofaj, dendritik hücre ve langerhans hücrelerinde eksprese olurlar. Birbirine non-kovalan bağlarla bağlanmış iki polipeptid zincirinden (α ve β) oluşur, antijen bağlayan bölge, α -1 ve β -1 arasında yer alır. Bu bölgede amino asit dizileri bireyler arasında çeşitlilik (polimorfizm) gösterir (24).

Çölyak hastalığının temelinde yatan immünolojik mekanizmayı ortaya koyabilmek için farklı görüşler öne sürülmektedir. Kompleks bir protein olan glutenin normal sindirim sürecinde tümüyle amino asitlere kadar parçalanamamakta ve yetersiz sindirildiği için 30 amino asitten daha uzun peptitler de oluşabilmektedir. Oluşan bu peptidler ince bağırsak hücrelerine geçmekte ve doku transglutaminazı adı verilen enzim tarafından 'deamidasyon' işlemine tabii tutmaktadır. Gluten peptidleri burada dendritik hücreler tarafından yakalanıp bağırsaktaki bağışıklıkla ilgili CD4+ T hücrelerine sunulmakta ve böylece villüs atrofisiyle sonlanacak olan bağırsak mukozasındaki kronik inflamatuvar süreci başlatmaktadır.

Bir başka teoriye göre bağırsak boşluğuna bakan hücre yüzeyinde bulunan ‘deamine gluten’ bazı bakteriler tarafından besin kaynağı olarak kullanılmaktadırlar. Bazı özel durumlarda (antibiyotik kullanılması ve unlu şekerli gıdaların aşırı yenmesi, klasik fermente gıdaların az yenilmesi vb) bu bakteriler aşırı çoğaldıklarında dendritik hücreler uyarılmakta ve lümen içine geçip bakterileri öldürmektedirler. Bakteriler öldüğünde parçalanmamış olan bu gluten derivesi peptidler HLA DQ2 ve DQ8 moleküllerine bağlanırlar. CD4+ T hücreleri bakteri ortadan kalkmış bile olsa, parçalanmamış gluten derivesi peptitleri bakteri olarak kabul edip onlarla savaşa girerler. Bu süregelen savaş ince bağırsakta kronik iltihabi bir süreç oluşturur. Bu teoriye göre, eğer bu bakteriler kontrol altına alınabilir ve üremeleri engellenirse, yani normal bağırsak florası korunursa gluten intoleransı tümüyle düzelebilir (25).

Aynı kromozom veya haplotipde A1 ile B8, A2 ile B12, A3 ile B7 gibi bazı allellerin birbirleri ile birlikte görülme sıklıkları daha yüksektir. Bu durum **‘linkage disequilibrium’** olarak ifade edilir. Farklı toplumlarda bu beraberlikler değişiklikler gösterir.

MHC/HLA moleküllerinin immün yanıtta rolü:

İmmün sistemin antijeni tanımasında Klas I ve Klas II MHC molekülleri ana rolü oynarlar. MHC molekülleri bağlı antijeni T lenfositlerinin farklı alt gruplarına sunulur. Şöyle ki CD4+ T hücreler Klas II moleküllerine, CD8+ hücreler ise Klas I moleküllerinin bağladığı antijenleri tanır. İnsan vücudundaki antijenler -örneğin enfekte hücrede oluşan viral peptidler gibi- Klas I molekülüne bağlanarak hücre yüzeyinde eksprese olurlar. Burada CD8+ T hücreler bu peptidi tanır ve immün

yanıtı başlatırlar sonuçta sürecin diğer basamaklarıda gerçekleşerek virus ile enfekte hücre öldürülür. Ekzojen antijenler MHC Klas II molekülüne bağlanıp CD4+ T hücreler tarafından tanınır ve bu hücrelerin aktivasyonu ve proliferasyonu ile immün yanıt gerçekleşir.

1.5 Klinik Bulgular

Çölyak hastalığı klinik olarak asemptomatikten şiddetli ishal, karın şişliği, dehidratasyon, hipotansiyon, letarji, elektrolit imbalansı (özellikle hipokalemi) değişiklikleri ile karakterize çölyak krizi olarak isimlendirilen ve yoğun bakım şartlarında acil müdahaleyi gerektirecek tabloya kadar değişebilen bir spektrumu içerir. Hastalık birincil olarak proksimal ince bağırsak mukozasını etkilediğinden emilimi bu bağırsak alanında olan besinlerin (demir, folik asit, kalsiyum, yağda eriyen vitaminler) yetersizliği ve bununla ilişkili klinik bulgular görülecektir.

Hastalık önceleri günümüzde “tipik form” olarak isimlendirilen, ilk iki yaşta ortaya çıkan ishal, karın şişliği, iştahsızlık ve büyüme duraklaması ile karakterize tablo olarak bilinmekteydi (3). Ancak zamanla hastalığın çok farklı klinik bulgularla prezente olabileceği anlaşılmış ve “atipik form” tanımlanmış, hatta herhangi bir klinik bulgu olmaksızın olabileceği ve hastalık açısından risk grubundaki bireylerin taranmasıyla saptanan “sessiz form” tanımlanmıştır.

İshal çölyak hastalığının en sık görülen bulgusu olup malabsorbsiyon nedeniyle oluşmaktadır. Çölyak hastalarında ishal günde 2-5 kez, sarı renkli, pis kokulu, yağlı niteliktedir. Çölyak hastalığının çocuklarda kronik ishalin başta gelen nedenlerinden bir tanesi olduğu unutulmamalıdır. Ünitimizde yapılan 104 ve 220 hastanın prezentasyon şikayetlerinin incelendiği iki ayrı çalışmanın her ikisinde de en sık başvuru semptomu ishal olarak saptanmıştır (12,13). İshalin olmaması

hastalığı dışlamaz, bu durum proksimaldeki hasarlı bağırsak bölgesinin yetersizliğini distal bağırsak bölümünün hipertrofiye olarak kompanze etmesiyle açıklanmaktadır.

Karın şişliği küçük çocuklarda sık görülen bir diğer bulgudur. Malnütrisyon nedeniyle gövde ve ekstremiteleri zayıf, cilt altı yağ dokusu azalmış hastalarda karın öne doğru çıkık görünmektedir. Glutenin diyetten girmesinden önce normal kilo alımı olan süt çocuğunun ek besinler devreye girdikten bir müddet sonra büyümesinin duraklaması çölyak hastalığı için önemli bir bulgudur. Böyle bir öykü varlığında ilk araştırılacak çölyak hastalığı olmalıdır.

Gluten alınmaya başlanması ile hastalığın bulgularının görülmesi arasında standart bir zaman dilimi yoktur. Bu durumun nedeni günümüzde hastalıkla ilişkili önemli bir bilinmeyendir. Bu zaman dilimi bazen on yılları bulabilmektedir, altmış yaşından sonra tanı alan hastalar bildirilmiştir (26). Hastalığın prezentasyon yaşı geciktikçe klinik bulgular değişmektedir. Büyük çocuklar, ishalin dışında karın ağrısı, dispeptik şikayetler, kabızlık, kilo kaybı gibi atipik gastrointestinal şikayetlerle karşımıza çıkabilmektedir (13).

Bir diğer önemli nokta çocukların herhangi bir gastrointestinal yakınma olmaksızın boy kısalığı, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, alopesi gibi gastrointestinal sistem dışı bulgularla gelebilmeleridir. Yedi yaşından sonra hastaların yarısından fazlası atipik prezentasyon olarak bilinen hastalığın bu formu ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar (27). Çocukluk çağında izole boy kısalığı olgularının %8-10'unun çölyak hastası olduğu bildirilmektedir (3). Tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi hastalığın sık görülen bir başka atipik formudur. Hastaların bir kısmı yalnızca tedaviye dirençli anemi ile prezente olabilir (28). Dermatitis herpetiformis ekstremitelerin dış yüzlerinde simetrik olarak oluşan yoğun kaşıntılı

papüloveziküler lezyonlarla giden bir cilt problemi olup çölyak hastalarında görülmektedir. Çölyak hastalığında görülebilen bir diğer cilt bulgusu alopesidir (28,29). Karaciğer bozuklukları çölyak hastalığında sık görülen diğer bir bulgudur. Çölyak hastalarında karaciğer asemptomatik hipertransaminazemiden siroza kadar değişen yelpazede etkilenebilir (3,30). Özellikle erken yaşlarda başlayan osteoporoz çölyak hastalığının bulgusu olabilir (31-33) Diş minesini hipoplazisi, epilepsi ve non-spesifik nörolojik bulgular (ataksi, periferik mononörit, miyopati, miyelopati vb.), ankisiyete, depresyon, otizm, hiperaktivite gibi nöropsikiyatrik bozukluklar, artrit, artralji, tekrarlayan aftöz stomatit, intestinal obstrüksiyon, puberte gecikmesi, nedeni bilinmeyen infertilite, hatta obezite hastalığının prezentasyon bulgusu olabilir (13,28,34). Çölyak hastalığında görülen bulgular besinlerin tam malabsorbsiyonu yanında folik asit, B12 vitamini, demir, esansiyel yağ asidi gibi bazı besinlerin izole eksiklikleriyle de ilişkili olabilirler. Çölyak hastalığının tedavisiyle birlikte bu bulgular iyileşir.

Çölyak hastalığında HLA sistemi ile ilişkili genetik yatkınlık anlaşıldıktan sonra hasta yakınlarında da hastalığın daha sık görüldüğü saptanmıştır (3,35). Bunun yanında tip 1 DM, otoimmün tiroidit gibi diğer otoimmün kökenli hastalıkların da HLA sistemi ile ilişkisi olduğu ve bu hastalıklara sahip bireylerde çölyak hastalığının daha sık görüldüğü anlaşılmıştır. (36). Ayrıca selektif IgA eksikliği olan bireylerde de çölyak hastalığı oluşma riskinin 20 kat arttığı gösterilmiştir. Bazı sendromik hastalıklarda (Down sendromu, Turner sendromu vb) çölyak hastalığının topluma oranla daha sık görüldüğü bilinmektedir (3,28). Bu nedenle yukarıdaki durumlardan herhangi birine sahip olan bireylerin çölyak hastalığı açısından araştırılmaları gereklidir. Bu durumlarda olduğu gibi hastalık bulgusu olmaksızın

taramalarla antikor pozitifliği saptanıp, ince bağırsak biyopsisi ile çölyak hastalığı tanısı konulan hastalar “sessiz hastalık” olarak isimlendirilmektedir.

1.6 Laboratuvar Bulguları

Günümüzde hastalığın tanısında otoantikorları saptamaya yönelik olarak geliştirilmiş özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek olan testler kullanılmaktadır. Bunlar Antigliadin antikor (AGA) IgG, AGA IgA , EMA ve anti TTG IgA ve IgG ölçümü testleridir. Antigliadin antikor ölçümü testleri geçmişte kullanılmış ancak özgüllüğü ve duyarlılığı az (%50-70) olduğu için günümüzde kullanımı sınırlıdır (3). Tarihsel süreçte hastalığın tanısı için kullanılmış olan D-ksiloz yükleme testi, serum B12 düzeyleri gibi malabsorbsiyon testleri özgüllüğü ve duyarlılığı düşük olduğundan günümüzde kullanılmamaktadırlar.

Antiendomisyum antikorları (EMA):

EMA IgA özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek (%90-97) bir testtir ve hastalığın tanısında rutin olarak kullanılmaktadır (34). Bu test immunofloresans yöntemiyle çalışılmakta ve substrat olarak maymun özefagusu kullanılmaktadır. Test sonucunu değerlendirmenin bakan kişi ile ilişkili olarak subjektif olması; hayvan dokusunun substrat olarak kullanılması bilimsel ve etik sakıncalar taşımaktadır.

Anti doku transglutaminaz antikorları (TTG):

Duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek testler olup (%95-98) ELISA yöntemi ile bakılmaktadır (3). Hastalığın tanısında günümüzde en geçerli olan testler insan

rekombinant teknolojisiyle üretilen kitlerle yapılan (duyarlılık ve özgüllük artar) anti doku transglutaminaz testleridir.

Selektif IgA eksikliği bulunan kişilerde çölyak hastalığı görülme sıklığı normal popülasyona göre artmış olduğundan bu testleri değerlendirirken serum IgA eksikliğinin dışlanması önemli bir noktadır. Selektif IgA eksikliği olan hastalarda doku transglutaminaz IgG ölçümü kullanılır.

1.7 Tanı

Çölyak hastalığının kesin tanısı halen ince bağırsak biyopsisi ile konulmaktadır. İnce bağırsak biyopsisi için invazif bir girişim olan üst endoskopi yapılmakta, duodenum bulbus ve daha distalde uygun biyopsi örnekleri alınmaktadır. Bu nedenle çölyak hastalığında hastayı üst endoskopi ve ince bağırsak biyopsisine götüren süreci iyi yöneterek doğru yaklaşımlarla hastaların belirlenmesi önemlidir. Biyopsi materyallerinin deneyimli patologlar tarafından Marsh sınıflaması temel alınarak derecelendirilmesi tanı için altın standarttır (37).

Klinik bulgular kısmında ayrıntılarıyla vurgulandığı gibi belirtilen klinik durumlardan bir veya birkaçına sahip, çölyak antikoru pozitif ve histopatolojik olarak bağırsak mukoza hasarı saptanan bireylere çölyak hastalığı tanısı konulmaktadır.

Çölyak hastalığında glutensiz diyet tedavisi sonrasında yakınmaların iyileşmesi ve serolojik testlerin negatifleşmesi de tanıyı doğrulayan önemli bir noktadır. İki yaş altında geçici gluten intoleransı olabildiğinden iki yaşından önce çölyak hastalığı tanısı almış hastalarda yedi yaşından sonra diyetinin açılarak hastalığın olup/olmadığının kontrolü önerilmektedir (38).

1.8 Tedavi

Çölyak hastalığının tedavisinde ömür boyu sürecek eliminasyon diyeti (glutensiz beslenme) uygulanmaktadır. Mevcut bilgiler ışığında değerlendirildiğinde optimal yaşam kalitesine ulaşmanın tek yolu budur (39). Biyopsi yapılmadan asla glutensiz diyet başlanmamalıdır. Hastalığın klinik, serolojik ve histopatolojik olarak iyileşmesi glutensiz diyetle tam uyumla bağlıdır. Diyet tedavisine uyulduğunda %70’inde iki haftada klinik bulgulara düzelme görülmekte, serolojik olarak ortalama altıncı ayda EMA ve TTG antikorları negatifleşmekte, histopatolojik düzelme gözlenmektedir. Hastalığın neden olduğu büyüme geriliği gibi malabsorbsiyonla ilişkili sorunlar ilk 1-3 yılda gerilemekte ve hastalar kendi yaş gruplarının normal vücut ağırlığı ve boy persentillerine ulaşmaktadırlar. (40).

Yaşam boyu sürekli bir diyet altında olmak hem hastalar hem aileler için zorlu bir tedavi yöntemidir. Bu nedenle diyetle uyumsuzluk oranları oldukça yüksektir (41). Bu zorluklar nedeniyle hastalığın medikal tedavisi için yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Hastalığın medikal tedavisi için geliştirilen yöntemler (oral enzim ilave edilmesi, doku transglutaminaz inhibisyonu, HLA DQ allelinin prezentasyonunun blokajı gibi) ne yazık ki henüz sonuç vermemiş deneysel düzeyde çalışmalar niteliğindedir (42)

Buğday temelli bir beslenme şeklinin olması, hastalığın komplikasyonlarının farkında olunmaması, tanı yaşının büyük olması, yiyeceklerin buğday ile kontaminasyonu, glutensiz ürünlere ulaşabilme güçlüğü diyetle uyumsuzluk nedenleri olarak öne çıkmaktadırlar (43). Erken tanı, glutensiz ürünlere kolay ulaşma, etiketlerin daha görülebilir olması, diyet eğitiminin hasta ve aileye verilmesi, doktor ve diyetisyenlere diyetin öneminin öğretilmesinin hastaların yaşam kalitesini

artıracağı değerlendirilmektedir (41). Bütün bunların ötesinde çölyaklılar çölyak hastalığıyla yaşamayı öğrenmelidirler. Çölyak hastaları glutensiz ürünlerden ekmek ve yemek yapmayı öğrenmelidirler. Bir diğer nokta, dışardan bir yiyecek veya içecek tükettiklerinde gıda teknolojisinde koruyucu, koyulaştırıcı, yapıştırıcı özellikleri nedeni ile buğdayın çok kullanıldığını bilerek her türlü market ürününün etiketini dikkatle okumalıdır. Şüpheli yiyecek ve içecekleri tüketmemelidirler.

Çölyak krizindeki hastaların tedavisinde yoğun bakım koşullarında hızla sıvı elektrolit dengesini sağlamaya yönelik replasman tedavisi uygulanmalıdır. Bu hastalarda steroid tedavisi verilebilir. Bunun dışında diyet tedavisine hızlı yanıt alınamayan anoreksik ve şiddetli malabsorbsiyonu olan hastalarda da kısa süreli steroid tedavisi verilebilir (prednizon her 24 saatte bir 2 mg/kg, 1–2 hafta) (44).

Alternatif yiyecekler:

Mısır unu, soya unu, pirinç unu, mercimek unu gibi unlar buğday unu yerine hastanın beslenmesinde kullanılabilecek unlardır. Bölgenin koşullarına göre belirlenir. Ülkemizde en çok mısır unu kullanılmakta ve önerilmektedir. Ancak gluten içeren tahılların işlenmediği bir değirmende işlenmesi kontaminasyonun önlenmesi bakımından hayati öneme haizdir. Et ürünleri, meyve, sebze ve yumurta yenmesinde tıbbi açıdan sakınca yoktur ancak kontaminasyon mutlaka sorgulanmalıdır.

Tablo2: Glutensiz Beslenmede Tüketilecek/Tüketilmeyecek Besinler

<i>Glutensiz Besinler</i>	<i>Dikkat edilecek Besinler</i>	<i>Kesinlikle tüketilmeyecek besinler</i>
Mısır	Hazır patates ürünleri, glutensiz ibaresi olmayan mısır cipsleri	Buğday, arpa, çavdar ve – bunlardan yapılmış ekmek, kek, gevrek, bisküvi vb.
Pirinç	Hazır köfte ve hamburger	Makarna, şehriye, irmik vb.
Et ve kümes hayvanları	İşlenmiş etler	Börek, poğaça
Süt ve süt ürünleri	Soslu et ve balık	Sosis
Patates	İşlenmiş süt ürünleri	Una veya galeta ununa bulanmış balık, köfte vs.
Balık	Kavrulmuş/kaplı kuruyemişler	
Yumurta	Hazır yemekler	
Meyve-sebze, meyve suları (evde yapılan)	İşlenmiş gıdalar	
Çay-kahve	İlaçlar	
Glutensiz olduğu belirtilmiş ürünler (glutensiz un, makarna vs.)	Gazlı içecekler	
	Bitkisel çaylar	
	Dondurma	
	İşlenmiş meyve suları	

1.9 Prognoz:

Hastalığın prognozu, doğrudan glutensiz diyetle uyumla ilişkilidir. Glutensiz diyet tedavisine hayat boyu uyan hastalarda yaşam süresi sağlıklı bireyler kadardır. Diyet tedavisine uyumsuz hastalarda erken yaşta başlayan osteoporoz, infertilite, malnütrisyon gibi sorunlar görülmektedir. Ayrıca diyetle uyumsuz hastalarda başta intestinal lenfoma olmak üzere özefagus, mide kanserleri riskinin genel popülasyona göre 10–15 kat arttığı bildirilmektedir (45).

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ocak 2009–Mart 2010 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Ünitesinde yapılmıştır. Çalışmamızda Modifiye ESPGHAN kriterlerine (9) göre çölyak hastalığı tanısı konulmuş ve/veya konulan, halen periyodik aralıklarla izlemleri yapılan 73 hasta çalışma grubu olarak belirlendi.

Çalışma grubuna alınan hastaların demografik özellikleri, aile öyküsü, eşlik eden tip 1 DM, otoimmün tiroidit, Addison hastalığı, Sjörger sendromu, otoimmün hepatit gibi diğer otoimmün hastalıkların varlığı, Down sendromu, Turner sendromu gibi kromozomal hastalıkların varlığı, başvuru anındaki yakınmaları, antikor titreleri, ince bağırsak mukozasındaki hasarın derecesi gibi parametrelere ulaşmak amacıyla ayrıntılı olarak dosya kayıtları incelenip gerekli veriler toplanarak istatistiksel çalışmaların yapılacağı elektronik ortama aktarıldı.

Bu çalışmada verileri daha sağlıklı yorumlayabilmek için iki kontrol grubu oluşturuldu. Çölyak hastalarının, bilinen bir sağlık problemi olmayan, serum IgA düzeyleri normal, çölyak antikorları negatif saptanan kardeşlerinden oluşturulan 23 kişilik grup kontrol grubu 1 olarak belirlendi. Genel popülasyonu örneklendirmek amacıyla normal popülasyondan aralarında akrabalık olmayan bireyler arasından rastgele seçilerek oluşturulan ve HLA gruplaması yapılan 66 birey ise kontrol grubu 2 olarak isimlendirildi.

Hastalığın prezentasyonunun belirlenmesi:

Hastalar, hastalığın tanı anındaki prezentasyon şekli temel alınarak üç kategoriye ayrıldı. Çölyak hastalığının ishal, karın şişliği, büyüme geriliği gibi hastalığın klasik bulgularıyla prezente olan formu **tipik** olarak isimlendirildi. Boy

kısıtlılığı, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi gibi gastrointestinal sistem dışı bulgularla veya kabızlık, karın ağrısı gibi gastrointestinal atipik bulgularla prezente olan formu **atipik** olarak kabul edildi. Çölyak hastalığı bulguları olmamasına rağmen ailesinde çölyak hastalığı bulunması; otoimmün tiroidit, tip 1 diyabet, diğer otoimmün hastalıklar, Down sendromu, Turner sendromu gibi çölyak hastalığıyla ilişkili hastalıklar ve durumlar olması nedeniyle incelenerek tanı konulan hastalar **sessiz hastalık** olarak belirlendi.

Antikor titrelerinin belirlenmesi:

Antigliadin antikor (AGA) IgA ve IgG ölçümü

Hastaların AGA IgA ve AGA IgG ölçümleri ELİSA yöntemi ile yapıldı. Uygun koşullarda Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarına ulaştırılan ve seyreltilmiş olan hasta serumları ilk aşamada gliadin ile kaplanmış mikrotitrasyon kuyucuklarına (Euroimmun GmbH, Lübeck, Germany) konulup, oda ısısında 30 dakika inkübe edildikten sonra özel yıkama solüsyonlarında yıkandı. Daha sonra kuyucuklardaki gliadine bağlanan pozitif hasta serumlarındaki spesifik IgA ve IgG AGA'larını göstermek için ortama peroksidaz enzimiyle işaretlenmiş "anti-human" IgA ve IgG eklenerek inkübe edildi. Son aşamada enzimin substratı ortama eklenip açığa çıkan renk değişimi temel alınarak AGA değerleri ölçüldü. Değerler relatif ünite (RU) olarak ifade edildi. Hem AGA IgA hem AGA IgG için 25 RU/ml üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

Antiendomisyum Antikor (EMA) ölçümü

Hastaların EMA ölçümleri, maymun karaciğer dokusu (Euroimmun GmbH, Lübeck, Germany) substrat olarak kullanılarak indirekt immüno Floresan yöntemi ile

yapıldı. Hasta serumları ile substrat oda ısısında 30 dakika inkübe edildikten sonra PBS (phosphate buffered saline) ile yıkanarak, floresan işaretli “anti human globulin” IgA antikorlarıyla güneş ışınlarında koruyarak, oda ısısında 30 dakika tekrar inkübe edildi. İnkübasyondan sonra PBS ile yeniden yıkayıp “polystyrene” ile tamponlanmış preparat immünofloresan mikroskopta incelendi. Test sonucu floresanın şiddetine göre pozitif veya negatif olarak ifade edildi.

Dokutransglutaminaz Antikor (TTG) IgA ve IgG ölçümü

Hastaların IgA ve IgG özelliğindeki TTG antikorların varlığı ELİSA (Euroimmune Lubeck, Germany). Bölünebilir stiplerden oluşan ELISA plaklarının kuyucukları rekombinant insan doku transglutaminazı (substrat) ile kaplıydı. Hasta örnekleri 1/201 oranında seyreltildi ve önceden hazırlanmış olan kalibratör ve kontrollerle (pozitif ve negatif) birlikte oda ısısında 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklar, kit muhteviyatındaki tampon çözelti ile 3 kez yıkandı. Bu işlem ile bağlanmayan antikorlar uzaklaştırıldıktan sonra kuyucuklara 100’er µl peroksidaz enzimi ile işaretli anti-insan IgG antikoru (konjugat) ilave edildi ve 30 dakika süre ile inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında 3 kez yıkama işlemi yapıldı ve kuyucuklara 100’er µl kromojen/substrat çözeltisi pipetlendi. ELISA plakları ışıktan korunarak oda ısısında 15 dakika inkübe edildi ve bu sürenin sonunda kuyucuklara 100’er µl durdurucu çözelti ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Meydana gelen renk reaksiyonu de ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

Endoskopik bulguların değerlendirilmesi:

Çalışmaya alınan tüm hastalara çölyak hastalığının kesin tanısı ince bağırsak biyopsinde villöz atrofinin gösterilmesiyle konuldu. Hastalara üst gastrointestinal

sistem endoskopisi bir gecelik açlığı takiben Olympus Q260 veya Olympus GIF P30 fiberoptik endoskopları kullanılarak yapıldı. Ondört yaşından büyük hastalarda ksilokain ile gargara yaptırılarak, faringeal hipoestezi sonrası endoskopik işleme başlandı. Daha küçük hastalarda ise midazolam 0.1 mg/kg/doz (maksimum 0.3 mg/kg/doz) ve pethidine 1 mg/kg/doz (maksimum 3 mg/kg/doz) birer dakika aralarla sedasyon sağlanıncaya kadar verildi. Sedasyon sırasında oluşabilecek tıbbi sorunlara karşı sedatif ajanların antidotları olan sırasıyla flumazenil ve naloksan; bunların yanında antihistaminik, kortikosteroid ve atropin gibi ihtiyaç duyulabilecek ilaçlar ve oksijen, ambu, laringoskopi seti gibi olası acil durumlarda ihtiyaç duyulabilecek tıbbi malzemeler hazır bulunduruldu. Her işlemten sonra endoskop uzman teknik personel tarafından %2'lik gluteraldehit solusyonu kullanılarak dezenfekte edildi.

Her hastada üst endoskopi işlemi sırasında özefagus, mide fundus, korpus, antrum, pilor, bulbus ve duodenum titizlikle incelenerek görülen makroskopik bulgular kaydedildi. Her hastadan forseps yardımıyla bulbusta en az iki örnek olmak üzere duodenumda toplam altı tane biyopsi örneği alındı.

Histopatolojik inceleme:

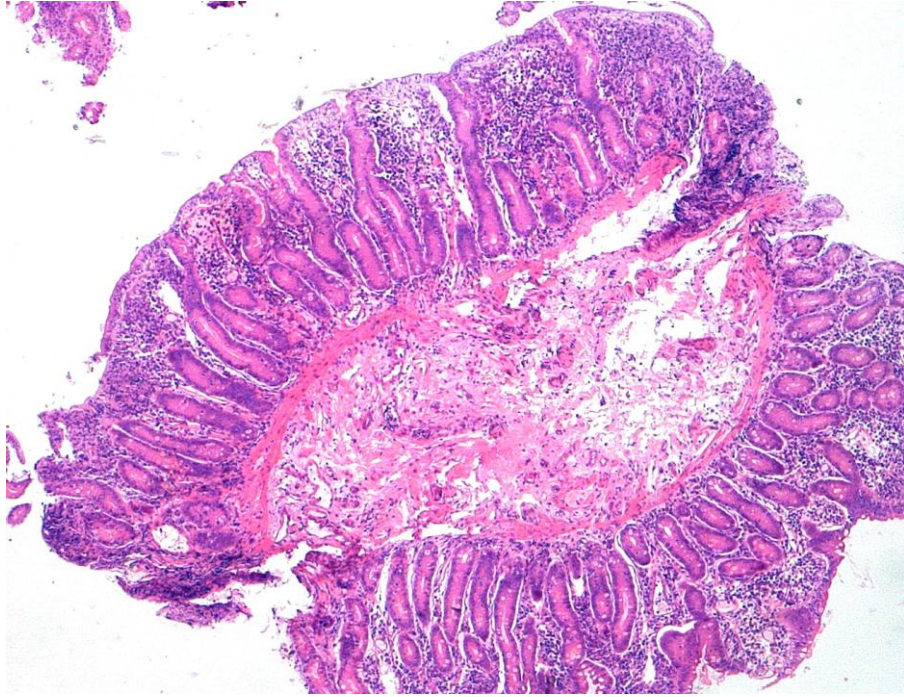
Hastalardan alınan biyopsi örnekleri %10'luk formaldehit içinde fikse edilerek Çocuk Patoloji Ünitesine gönderildi. Burada fikse edilmiş dokular parafine gömülerek 5 mikron kalınlığında yapılan kesitlere hematoxilen-eozin boyanıp ışık mikroskopunda mukozanın villüs yapısı, kript yapısı, lamina propriadaki inflamasyon, intraepitelyal lenfosit varlığı ve sayısı açısından değerlendirildi. Histopatolojik örnekler modifiye MARSH sınıflaması temel alınarak ince bağırsak mukozasında olan zedelenme Marsh 0, 1, 2, 3a, 3b ve 3c olarak derecelendirildi (46). (Tablo 2), (Resim 1,2).

Tablo 3: Marsh ve Modifiye Marsh (Oberhuber) Sınıflaması

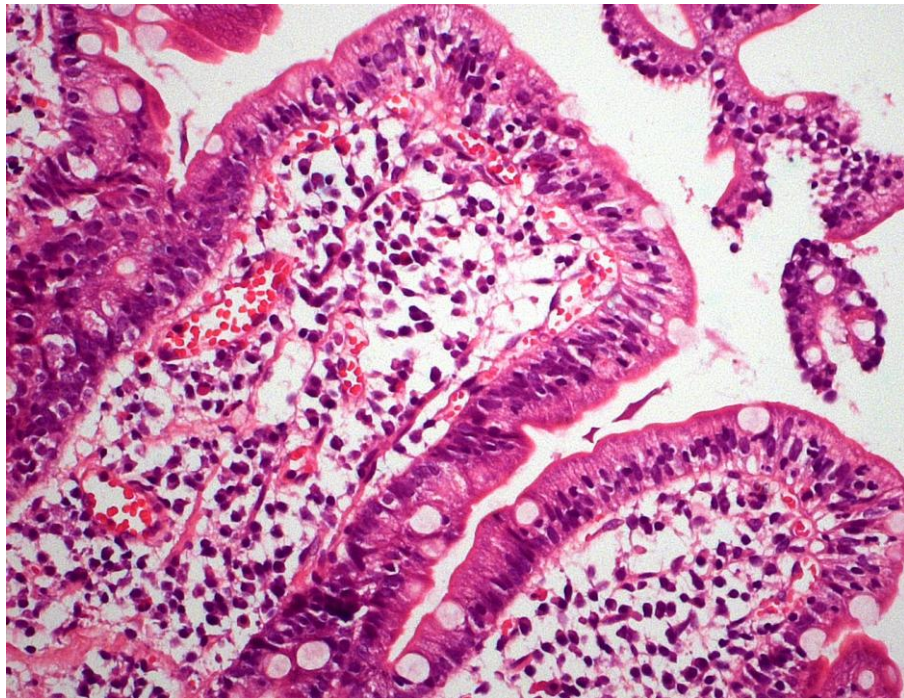
<i>Marsh Sınıflaması</i>	
Marsh 0 (Preinfiltratif dönem)	İnflamasyonda veya kript/villus yüksekliği oranında tespit edilebilir herhangi bir değişiklik yok.
Marsh 1 (İnfiltratif dönem)	IEL* sayısında artış mevcut.
Marsh 2 (Hiperplastik)	İnflamasyon, villus küntleşmesi ve artmış kript/villus yüksekliği oranı
Marsh 3 (Destruktif)	Şiddetli inflamasyon, düz villuslar; hiperplastik kriptler
<i>Modifiye Marsh(Oberhuber) Sınıflaması</i>	
Marsh 0	40'dan az IEL/EC ile birlikte normal mukoza
Marsh 1	Artmış IEL/EC; normal villöz yapı ve normal kript yüksekliği
Marsh 2	Normal villöz yapı, artmış IEL, kript hiperplazisi
Marsh 3	Değişen derecelerde villöz atrofi ile birlikte destrüktif tip; tüm alt tiplerde, artmış kript yüksekliği ve inflamatuvar hücre birikimi vardır.
Marsh 3a	Kısmi villöz atrofi; 1:1 villus/kript oranı ile birlikte villuslar küntleşmiş ve kısalmıştır.
Marsh 3b	Subtotal villöz atrofi; villuslar atrofik fakat hala ayrı ve fark edilebilir durumda.
Marsh 3c	Total villöz atrofi; villuslar rudimenter veya yok; mukoza kolon mukozasına benzemektedir
Tip 4	Atrofik hipoplastik lezyon; normal kript yüksekliği ile birlikte düz mukoza ve normal IEL sayısı ile birlikte herhangi bir önemli inflamasyon yok

IEL: İntraepitelyal lenfosit EC: 100 enterosit

*Clinical Gastroenterology ve Hepatology Türkçe Baskı 2006;1:237-244 (37).



Resim 1: Villuslarda subtotal atrofinin gözlendiği Marsh 3b çölyak hastalığı
(Hemotoksilen Eozin, x40)



Resim 2: İntraepitelyal lenfosit artışı ve lamina propriada lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu gözlenen çölyak hastalığı (Hematoksilen Eozin, x200)

Kan örneklerinin alınması:

Hasta ve kontrol grubuna ait venöz kan örnekleri çocuk ve/veya aileden onam alınıp, lokal saha temizliği yapıldıktan sonra görevli hekim/hemşire tarafından EDTA'lı tüpe 4 ml olarak alındı. Uygun koşullarda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünolojisi ve ilgili diğer laboratuvarlara gönderildi.

DNA eldesi:

Doku tiplendirmesi için alınan hasta ve kontrol grubu kanlarından Qiagen EZ 1 DNA Blood Kit (Qiagen Pty Ltd, Australia) kullanılarak DNA izole edildi. İzole edilen DNA örnekleri immünoloji laboratuvarına geldikten sonra HLA gruplandırma çalışması yapılınca kadar -80 derecede saklandı. DNA örnekleri Olerup SSPTM DQ-DR SSP Combi Tray (Olerup SSP AB, Sweden) ile Corbett Research SSKT 011 Thermal Cycler kullanılarak amplifiye edildi. PCR ürünlerine agaroz jel elektroforez uygulandı. PCR ürünleri pozitif olan bantlar seçilerek SCORE 97 3-301 T programında değerlendirildi. AchR antikoru düzeyleri "Radio Immune Assay" yöntemi ile çalışıldı ve 0,4 Nm üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edildi.

Sekansa spesifik oligonükleotid (SSO Yöntemi)

Bu metodda amaç hedeflenen dizilimdeki en değişken bölgeleri tiplendirmektir. Bu amaçla kısa (yaklaşık 18-22 baz) ve işaretli probalar kullanılır. Hibridizasyon öncesinde "thermal cycler" cihazında lokusa özgün primerler kullanılarak incelenecek HLA lokusu amplifiye edilir. DNA'nın amplifikasyonu sırasında biotin ile işaretlenmiş primerler kullanılır. Amplifikasyonu takiben oluşan amplikonlar kullanılarak yapılan hibridizasyon işlemi solid bir ortam üzerinde gerçekleşir. Oligonukleotid probalar, DNA'daki allele özgün ise membran üzerinde bu probalar ile amplifiye olmuş DNA arasında hibridleşme olur ve bir yıkama işlemini

takiben ortama enzim ile işaretlenmiş olan avidin eklenmesi biotin-avidin etkileşmesinden yararlanarak hibridizasyon sonucunda membrana bağlanan DNA'nın da enzim ile işaretlenmesini sağlar. Daha sonra ortama enzimin substratı eklenerek hangi oligonukleotid prob ile bağlanma olduğu -bireyin hangi HLA allelini taşıdığı- gösterilmiş olur. Solid ortama bağlı olanın amplifiye olmuş DNA değil de oligonukleotidler olması durumunda olay "Reverse" olarak tanımlanır.

Bu çalışmada ise aynı reaksiyon tüpünde bulunan 100 farklı renkli boncuk üzerine bağlanmış her biri farklı olan problemler kullanılarak yapılan çalışma kullanılmıştır (Luminex). Bu yöntemde tüplerdeki floresans ölçümüne dayalı bir değerlendirme sistemi kullanılır. HLA Klas II için genellikle en polimorfik olan ekson 2, Klas I için ise ekson 2 ve 3 e yönelik primer setleri kullanılmaktadır. Hibridizasyonu değerlendirme aşamasında elektroforez üzerinde oluşan bantlar, DNA ya bağlanan etidium bromür gibi bir boya kullanılarak ultraviyole ışık altında fotoğraflanır veya striplerde veya mikrokuyucuklu plaklarda kemoluminisansa dayalı olarak ortaya çıkarılıp görüntülenir. Komplimenter bölge mevcutsa pozitif reaksiyon saptanır aksi takdirde negatif reaksiyon gözlenir. Reaksiyonlar bilgisayar programlarıyla ölçülür.

Sekansa spesifik Primerleri (SSP) Yöntemi

Bu yöntemde hedef bölgeyi (allel) amplifiye edecek primerler kullanılır. Amplifikasyondan sonra oluşan ampliconların gösterilmesi için genellikle jel veya benzeri bir ortamda elektroforez işlemi kullanılır. PCR reaksiyonunun çalıştığından emin olmak için her reaksiyon tüpüne internal kontrol amacıyla polimorfik olmayan hücresel bir proteini kodlayan gene özgün bir primer seti daha eklenir . Böylece pozitif reaksiyon olan tüplerde iki adet PCR ürünü görünür hale gelirken, negatif

olarak değerlendirilen reaksiyonlarda sadece internal kontrol için kullanılan genin amplifiye olduğu görülür. Değerlendirme bu teste özel bilgisayar programlarıyla yapılır.

HLA A, HLA B, HLA C, HLA DR ve DQ ölçümü amacıyla SSO yöntemi, HLA DQ*0602 allel tespiti yüksek çözünürlük gerektirdiğinden SSP (Sekansa spesifik Primerleri) yöntemiyle çalışıldı. SSO yöntemiyle çalışıldığında DQ6 alleli varlığı saptanan bireylerde SSP yöntemiyle çalışılarak DQ*0602 allel tespiti yapıldı.

Yetmiş üç hastanın 1'inde HLA A alleli, 3'ünde HLA B alleli, hasta kardeşlerinden oluşturulan kontrol grubunda (kontrol 1) bir deneğin HLA A alleli teknik nedenlerle yeterli sonucu vermedi.

Etik Kurul Onamı:

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul'undan çalışmanın etik kuralara uygunluğu onamı alındı (16.07.2009/ HEK 09/179).

İstatistiksel Yöntem:

İstatistiksel analizler SPSS v.11,5 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Demografik özelliklerin sunumunda normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için medyan ve minimum maksimum değerleri kullanılmıştır. Nominal değişkenlerin özetlenmesi amacıyla sayı ve yüzdeler tablo halinde verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise " X^2 testi" veya "Fisher-exact X^2 testi" kullanılmıştır. Odds oranlarını elde etmek için "lojistik regresyon testi" kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık "p" değeri "<0.05" olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada yaş ortalaması $7.29 \pm 4,5$ yıl (minimum-maksimum: 0.71-17.4 yıl) olan 73 çölyak hastası (50 kız; 23 erkek) ve yaş ortalaması $8,91 \pm 3,7$ yıl (minimum-maksimum: 3-17 yıl) olan 23 (15 kız; 8 erkek) çölyak hastalığı bulunmadığı düşünülen hasta kardeşlerinden oluşturulan özel kontrol grubu (kontrol 1) ve yaş ortalaması 24.07 ± 1.5 yıl (minimum-maksimum: 2-61 yıl) olan 66 (40 kadın; 26 erkek) genel popülasyondan seçilmiş ve aralarında akrabalık bulunmayan sağlıklı kontrol (kontrol 2) kullanıldı.

Hasta ve kontrol gruplarına ait HLA A grubu dağılımı tablo 4’de görülmektedir. HLA A30 allelinin çölyak hastalarında diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük olduğu saptandı ($p=0.05$). Diğer alleller arasında hasta ve her iki kontrol grubu arasında fark bulunmadı.

Tablo 4. Çölyak Hastaları ve Kontrol Gruplarında HLA A Dağılımı

HLA- A	Hasta grubu (n;%)	Kontrol Grubu1 (n;%)	Kontrol Grubu 2 (n;%)	p
A1	12 (16.7)	4 (18.2)	10 (15.2)	0.938
A2	29 (40.3)	10 (45.5)	21 (31.8)	0.419
A3	16 (22.2)	9 (40.9)	24 (36.4)	0.105
A11	11 (15.5)	2 (9.1)	5 (8.3)	0.410
A23	2 (2.8)	2 (9.1)	6 (9.1)	0.257
A24	18 (25)	3 (13.6)	15 (22.7)	0.535
A25	1 (1.4)	0	0	1
A26	6 (8.3)	2 (9.1)	7 (10.6)	0.900
A29	4 (5.6)	0	5 (7.6)	0.470
A30	2 (2.8)	3 (13.6)	9 (13.8)	0.05
A31	0	0	1 (1.5)	0.550
A32	10 (13.9)	1 (4.5)	3 (4.5)	0.115
A33	4 (5.6)	2 (9.1)	3 (4.5)	0.798
A66	1 (1.4)	1(4.5)	1 (1.5)	0.751
A68	4 (5.6)	3 (13.6)	9 (13.6)	0.238
A69	2 (2.8)	0	0	0.626

Hasta ve kontrol gruplarına ait HLA B grubu dağılımı tablo 5’te görülmektedir. HLA B8 ve B50 alleli sıklığı hasta grubunda kontrol gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptandı (sırasıyla, $p=0.001$ ve $p=0.001$). HLA B27 alleli hasta yakınlarından oluşan sağlıklı kontrol grubunda diğer gruplara oranla yüksek olarak gözlemlendi ($p=0.002$).

Tablo 5. Çölyak Hastaları ve Kontrol Gruplarında HLA B Dağılımı

HLA- B	Hasta grubu (n;%)	Kontrol Grubu 1 (n;%)	Kontrol Grubu 2 (n;%)	p
B7	3 (4.3)	1 (4.3)	4 (6)	0.886
B8	27 (38.6)	3 (13)	8 (12.1)	0.001
B13	5 (7.1)	2 (8.6)	7 (10.6)	0.776
B14	3 (4.3)	1(4.3)	4 (6)	0.886
B15	1 (1.4)	0	3 (4.5)	0.840
B18	4 (5.7)	1 (4.3)	4 (6)	1
B27	0	4 (17.4)	3 (4.5)	0.002
B35	13 (18.3)	4(17.4)	18 (27.3)	0.382
B37	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1
B38	3 (4.3)	3 (13)	3(4.5)	0.253
B40	1 (1.4)	1 (4.3)	3 (4.5)	0.459
B41	2 (2.8)	3 (13)	4 (6)	0.162
B44	8 (11.4)	2 (8.6)	9 (13.6)	0.807
B45	2(3)	0	1 (1.5)	0.836
B49	5 (7.2)	1 (4.3)	9 (13.6)	0.296
B50	16 (22.9)	1(4.3)	2 (3)	0.001
B51	18 (25.7)	12 (52.2)	21 (31.8)	0.062
B52	2 (2.9)	0	2 (3.1)	0.855
B53	1 (1.4)	1 (4.2)	5 (7.6)	0.157
B55	8 (11.4)	1(4.3)	4 (6.1)	0.401
B57	0	0	1 (1.5)	0.554
B58	2 (3)	0	0	0.614
B78	1 (1.4)	0	1(1.5)	1

Hasta ve kontrol gruplarına ait HLA C grubu dağılımı tablo 6’da görülmektedir. HLA C6 ve C7 allellerinin hasta grubunda kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek sıklıkta olduğu saptandı (sırasıyla

p=0.024 ve p=0.021). HLA C14 alleli sıklığının hasta grubunda diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi (p<0.0001).

Tablo 6. Çölyak Hastaları ve Kontrol gruplarında HLA C Dağılımı

HLA- C	Hasta grubu (n;%)	Kontrol Grubu 1 (n;%)	Kontrol Grubu 2 (n;%)	p
C1	4 (5.5)	1 (4.3)	2 (3.1)	0.872
C2	1 (1.4)	2 (8.7)	6 (9.1)	0.089
C3	7 (9.6)	3 (13)	4 (6.1)	0.548
C4	14 (19.2)	5 (21.7)	23 (34.8)	0.096
C5	5 (6.8)	1 (4.3)	1 (1.5)	0.370
C6	26 (35.6)	4 (17.4)	11 (16.7)	0.024
C7	36 (49.3)	7 (30.4)	18 (27.3)	0.021
C8	2 (2.7)	1 (4.3)	1 (1.5)	1
C12	14 (19.2)	4 (17.4)	15 (22.7)	0.812
C14	1 (1.4)	7 (30.4)	12 (18.2)	0.0001
C15	9 (12.3)	4 (17.4)	11 (16.7)	0.720
C16	5 (6.8)	2 (8.7)	6 (9.1)	0.881
C17	0	2 (8.7)	2(3)	0.056

Hasta ve kontrol gruplarına ait HLA DR grubu dağılımı tablo 7’de görülmektedir. HLA DR3 alleli sıklığının hasta grubunda ve hasta yakınlarında genel popülasyona kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek sıklıkta olduğu görüldü (p<0.0001). DR7 allelinin hasta grubunda kontrol gruplarına oranla daha sık olarak görüldüğü saptandı (p=0.04). DR11 allelinin hasta grubunda her iki kontrol grubuna kıyasla düşük sıklıkta, DR15 allelinin hasta ve kontrol 1 grubunda genel popülasyona oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı. DR3

homozigotluğunun hasta grubunda her iki kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo 7. Çölyak Hastaları ve Kontrol gruplarında HLA DR Dağılımı

HLA- DR	Hasta grubu (n;%)	Kontrol Grubu 1 (n;%)	Kontrol Grubu 2 (n;%)	p
DR1	2 (2.7)	3 (13)	7 (10.5)	0.264
DR3	58 (79.5)	17 (73.9)	23 (34.8)	<0.001
DR4	14 (19.2)	5 (21.7)	26 (36.4)	0.06
DR7	19 (26)	1(4.3)	10 (15.2)	0.04
DR8	1 (1.4)	1 (4.3)	4 (6.1)	0.672
DR9	1 (1.4)	1 (4.3)	0	0.866
DR10	3 (4.1)	0	2 (3.0)	0.854
DR11	8 (11)	7 (30.4)	22 (33.3)	0.005
DR12	1 (1.4)	0	0	1
DR13	7 (9.6)	3 (13)	10 (15.6)	0.565
DR14	4 (5.5)	1 (4.3)	3 (4.5)	1
DR15	4 (5.5)	2 (8.7)	12 (18.2)	0.05
DR16	2 (2.7)	0	1(1.5)	1
DR3/DR3	15 (20.5)	2 (8.7)	4 (6.1)	0.032

Hasta ve kontrol gruplarına ait HLA DQ allelleri tablo 8’de görülmektedir. HLA DQ2 pozitifliği hasta grubunda %89 oranında pozitif olarak saptanırken genel popülasyonda bu oran %45.5 olarak saptandı ($p<0.0001$). Hasta yakınlarında da DQ2 pozitifliği genel popülasyona göre daha yüksekti (%73.9). HLA DQ3 alleli sıklığı hasta grubunda her iki kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük sıklıkta saptandı ($p<0.05$). Hasta ve her iki kontrol grubunda DQ8 alleline rastlanmadı.

Tablo 8. Çölyak Hastaları ve Kontrol gruplarında HLA DQ Dağılımı

HLA- DQ	Hasta grubu (n;%)	Kontrol Grubu 1 (n;%)	Kontrol Grubu 2 (n;%)	p
DQ1	1 (1.4)	0	1 (1.5)	1
DQ2	65 (89)	17 (73.9)	30 (45.5)	<0.001
DQ3	28 (38.9)	13 (56.5)	41 (62.1)	0.02
DQ4	1 (1.4)	0	4 (6.1)	0.187
DQ5	11 (15.1)	6 (26.1)	16 (24.2)	0.311
DQ6	14 (19.2)	3 (13)	13 (19.7)	0.764
DQ2/DQ2	23 (31.5)	2 (8.7)	19 (28.8)	0.093

Hasta grubunda kontrol gruplarına göre daha sık görüldüğü saptanan riskli allelerin (DQ2, DR3, B8) birlikte bulunma oranlarının hasta grubunda kontrol gruplarına oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı. Sonuçlar tablo 9’da görülmektedir.

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Gruplarında HLA DQ2/B8, DQ2/DR3, DR3/B8**Birliktelikleri**

	Hasta grubu (n;%)	Kontrol Grubu 1 (n;%)	Kontrol Grubu 2 (n;%)	p
HLA DQ2/B8	25 (35.7)	3 (13)	7 (10.6)	0.01
HLA DQ2/DR3	53 (72.6)	15 (65.2)	19 (28.8)	0.01
HLA DR3/B8	26 (37.1)	3 (13)	8 (12.1)	0.01

Hasta grubunda kontrol gruplarına göre yüksek sıklıkta saptanan HLA antijenlerinin herbirinin varlığının çölyak hastalığı görülme oranını kaç kat arttırdığı Tablo 10’da görülmektedir.

Tablo 10. Riskli HLA Antijenleri ve Herbirinin Varlığında Hastalık Oluşma Riskinde Artış Oranları

HLA Antijeni	Artış Oranı (Kat)	Güvenlik Aralığı	p
B8	4.5	1.88-10.99	0.001
B50	9.4	2.08-43.08	0.004
C6	2.8	1.23-6.18	0.013
C7	2.6	1.27-5.27	0.008
DR3	7.2	3.38-15.47	<0.001
DR3/DR3	4	1.26-12.7	<0.019
DQ2	9.8	4.05-23.5	<0.001

Hastaların 30 (%41.1)'unun tipik bulgularla, 43 (%58.9)'inin atipik bulgularla prezente olduğu görüldü. Sessiz hastalık saptanmadı. Hastalığın prezentasyon şekliyle HLA gruplaması arasında ilişki araştırıldığında HLA Klas 1 antijenleriyle (A, B ve C) hastalığın prezentasyon şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 9,10,11) . HLA Klas 2 antijenlerinden DR grubu allelleriyle hastalığın prezentasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki görülmezken (Tablo 12), HLA DQ6 allelinin tipik prezentasyonla ilişkili olduğu görüldü (Tablo 13).

Tablo 11. Hastalığın Prezantasyon Şekliyle HLA A İlişkisi

HLA A	Tipik n=29 (%)	Atipik n=43 (%)	p
A1	6 (20.4)	6 (13.8)	0.527
A2	14 (47.6)	15 (34.5)	0.256
A3	6 (20.4)	10 (23)	0.797
A11	2 (6.8)	9 (20.7)	0.181
A23	1 (3.4)	1 (2.3)	1
A24	7 (23.8)	11 (25.3)	1
A25	1 (3.4)	0	0.403
A26	1 (3.4)	5 (11.5)	0.391
A29	3 (10.2)	1 (2.3)	0.298
A30	1 (3.4)	1 (2.3)	1
A32	3 (10.2)	7 (16.1)	0.730
A33	1 (3.4)	3 (6.9)	0.644
A66	1 (3.4)	0	0.408
A68	2 (6.8)	2 (4.6)	1
A69	0	2 (4.6)	0.512

Tablo 12. Hastalığın Prezantasyon Şekliyle HLA B İlişkisi

HLA B	Tipik n=28	Atipik n=42	p
B7	1 (3.6)	2 (4.8)	1
B8	12 (42.9)	15 (36)	0.726
B13	3 (10.7)	2 (4.8)	0.383
B14	1 (3.6)	2 (4.8)	1
B15	0	1 (2.4)	1
B18	1 (3.6)	3 (7.2)	0.645
B35	3 (10.8)	10 (24)	0.259
B37	0	1 (2.4)	1
B38	2 (7.2)	1 (2.4)	0.560
B40	0	1 (2.4)	1
B41	0	2 (4.8)	0.513
B44	5 (18)	3 (7.2)	0.242
B45	1 (3.6)	1 (2.4)	1
B49	1 (3.6)	4 (9.6)	0.641
B50	3 (10.7)	13 (31)	0.09
B51	7 (25.2)	11 (26.4)	1
B52	1 (3.6)	1 (2.4)	1
B53	1 (3.6)	0	0.400
B55	4 (14.4)	4 (9.6)	0.705
B58	1 (3.6)	1 (2.4)	1
B78	1 (3.6)	0	0.400

Tablo 13. Hastalığın Prezantasyon Şekliyle HLA C İlişkisi

HLA C	Tipik n=30	Atipik n=43	p
C1	2 (6.6)	2 (4.6)	1
C2	1 (3.3)	0	0.411
C3	3 (9.9)	4 (9.2)	1
C4	4 (13.2)	10 (23)	0.449
C5	2 (6.6)	3 (6.9)	1
C6	9 (29.7)	17 (39.1)	0.556
C7	15 (49.5)	21 (48.3)	1
C8	1 (3.3)	1 (2.3)	1
C12	7 (23.3)	7 (16.1)	0.550
C14	0	1 (2.3)	1
C15	4 (13.2)	5 (11.5)	1
C16	2 (6.6)	3 (6.9)	1

Tablo 14. Hastalığın Prezantasyon Şekliyle HLA DR İlişkisi

HLA DR	Tipik n=30	Atipik n=43	p
DR1	0	1 (2.3)	1
DR3	22 (72.6)	36 (82.8)	0.432
DR4	7 (23.1)	7 (16.1)	0.652
DR7	10 (33.3)	9 (20.7)	0.284
DR10	2 (6.6)	1 (2.3)	0.564
DR11	3 (9.9)	5 (11.5)	1
DR12	1 (3.3)	0	0.411
DR13	1 (3.3)	6 (13.8)	0.228
DR14	1 (3.3)	3 (6.9)	0.639
DR15	2 (6.6)	2 (4.6)	1
DR16	2 (6.6)	0	0.166

Tablo 15. Hastalığın Prezantasyon Şekliyle HLA DQ İlişkisi

HLA DQ	Tipik n=30	Atipik n=43	p
DQ1	1 (3.3)	0	0.411
DQ 2	25 (82.5)	40 (92)	0.260
DRQ3	13 (42.9)	15 (34.5)	0.547
DQ4	1 (3.3)	0	0.411
DQ5	5 (16.5)	6 (13.8)	0.752
DQ6	2 (6.6)	12 (27.6)	0.05
DQ2/DQ2	12 (39.6)	11 (25.3)	0.294

Hastaların yedisinde tip-1 DM, altısında otoimmün tiroidit olmak üzere toplam 13 (%17.8) hastada çölyak hastalığıyla birlikte başka bir otoimmün hastalık da bulunmaktaydı. Hastalarda diğer otoimmün hastalığın eşlik etmesinin HLA gruplarıyla ilişkisi incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlılık gösteren bir birliktelik gözlenmedi. Tablo 14, 15, 16, 17 ve 18’de başka bir otoimmün hastalık varlığı ile HLA grupları arasındaki ilişkiyi inceleyen veriler özetlenmiştir.

Tablo 16. Diğer Otoimmün Hastalıkların Varlığı ile HLA A İlişkisi

HLA A	Var n=13 (%)	Yok n=59 (%)	p
A1	2 (15.4)	10 (17)	0.629
A2	7 (53.9)	22 (37.4)	0.214
A3	1 (7.7)	15 (25.5)	0.153
A11	1 (7.7)	10 (17)	0.354
A23	0	2 (3.4)	0.669
A24	5 (38.5)	13 (22)	0.186
A25	0	1 (1.7)	0.817
A26	3 (23.1)	3 (5.1)	0.068
A29	0	4 (6.8)	0.442
A30	0	2 (3.4)	0.669
A32	2 (15.4)	8 (13.6)	0.578
A33	1 (7.7)	3 (5.1)	0.558
A66	0	1 (1.7)	0.817
A68	0	4 (6.8)	0.442
A69	0	2 (3.4)	1

Tablo 17. Diğer Otoimmün Hastalıkların Varlığı ile HLA B İlişkisi

HLA B	Var n=13 (%)	Yok n=57 (%)	p
B7	1 (7.7)	2 (3.6)	0.465
B8	4 (30.8)	23 (41.4)	0.745
B13	0	5 (9)	0.346
B14	1 (7.7)	2 (3.6)	0.465
B15	0	2 (3.6)	0.672
B18	1 (7.7)	3 (5.4)	0.569
B35	2 (15.4)	11 (19.8)	0.559
B37	0	1 (1.8)	0.814
B38	0	3 (5.4)	0.535
B40	1 (7.7)	0	0.186
B41	1 (7.7)	1 (1.8)	0.339
B44	1 (7.7)	7 (12.6)	0.539
B45	0	2 (3.6)	0.672
B49	1 (7.7)	4 (7.6)	0.660
B50	3 (23.1)	13 (23.4)	0.619
B51	5 (38.5)	13 (23.4)	0.205
B52	0	2 (3.6)	0.672
B53	0	1 (1.8)	0.814
B58	0	2 (3.6)	0.672
B78	0	1 (1.8)	0.814

Tablo 18. Diğer Otoimmün Hastalıkların Varlığı ile HLA C İlişkisi

HLA C	Var n=13	Yok n=60	p
C1	1 (7.7)	3 (5.1)	0.552
C2	0	1 (1.7)	0.822
C3	2 (15.4)	5 (8.5)	0.364
C4	2 (15.4)	12 (20.4)	0.524
C5	1 (7.7)	4 (6.8)	0.636
C6	4 (30.8)	22 (37.4)	0.475
C7	6 (46.2)	30 (51)	0.522
C8	1 (7.7)	1 (1.7)	0.326
C12	2 (15.4)	12 (20.4)	0.524
C14	0	1 (1.7)	0.822
C15	0	9 (15.3)	0.152
C16	1 (7.7)	4 (6.8)	0.636

Tablo 19. Diğer Otoimmün Hastalıkların Varlığı ile HLA DR İlişkisi

HLA DR	Var n=13	Yok n=60	p
DR1	1 (7.7)	1 (1.7)	0.864
DR3	10 (77)	48 (81.6)	0.531
DR4	5 (38.5)	9 (15.3)	0.06
DR7	1 (7.7)	18 (30.6)	0.08
DR10	0	3 (5.1)	0.550
DR11	1 (7.7)	7 (11.9)	0.564
DR12	0	1 (1.7)	0.822
DR13	2 (15.4)	5 (8.5)	0.364
DR14	0	4 (6.8)	0.448
DR15	1 (7.7)	3 (5.1)	0.552
DR16	0	2 (3.4)	0.674
DR3/DR3	3 (23.1)	12 (20.4)	0.531

Tablo 20. Diğer Otoimmün Hastalıkların Varlığı ile HLA DQ İlişkisi

HLA DQ	Var n=13	Yok n=60	p
DQ1	0	1 (1.7)	0.822
DQ2	11 (84.7)	54 (91.8)	0.436
DQ3	6 (46.2)	22 (37.4)	0.780
DQ4	0	1 (1.7)	0.822
DQ5	1 (7.7)	10 (17)	0.372
DQ6	4 (30.8)	10 (17)	0.211
DQ2/DQ2	3 (23.1)	20 (34)	0.357

Çalışma grubunu oluşturan hastaların 15'inin (%20.5) yakınlarında çölyak hastalığı bulunduğu belirlendi. HLA A69, B41 ve HLA C12 alleli taşıyan hastaların ailesinde çölyak hastalığı bulunması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek

olduğu saptandı ($p<0.05$). Ailede çölyak hastalığı bulunması ve HLA grubu ilişkisi tablo 19, 20, 21, 22 ve 23'te görülmektedir.

Tablo 21. Ailede Çölyak Hastalığı Varlığı ile HLA A İlişkisi

HLA A	Var n=15 (%)	Yok n=57 (%)	p
A1	3 (20.1)	9 (16.2)	0.479
A2	5 (33.5)	24 (43.2)	0.379
A3	3 (20.1)	13 (23.4)	0.561
A11	1 (6.7)	10 (18)	0.267
A23	0	2 (3.6)	0.624
A24	4 (26.8)	14 (25.2)	0.553
A25	0	1 (1.8)	0.789
A26	1 (6.7)	5 (9)	0.634
A29	0	4 (7.2)	0.573
A30	0	2 (3.6)	0.624
A32	4 (26.8)	6 (10.8)	0.200
A33	0	4 (7.2)	0.573
A66	0	1 (1.8)	0.789
A68	0	4 (7.2)	0.573
A69	2 (13.4)	0	0.041

Tablo 22. Ailede Çölyak Hastalığı Varlığı ile HLA B İlişkisi

HLA B	Var n=14	Yok n=56	p
B7	0	3 (5.4)	0.506
B8	4 (28.6)	23 (41.1)	0.581
B13	0	5 (8.9)	0.316
B14	1 (7.1)	2 (3.6)	0.494
B15	1 (7.1)	1 (1.8)	0.348
B18	2 (14.2)	2 (3.6)	0.176
B35	3 (21.3)	10 (18)	0.498
B37	0	1 (1.8)	0.800
B38	0	3 (5.4)	0.506
B40	0	1 (1.8)	0.800
B41	2 (14.2)	0	0.038
B44	1 (7.1)	7 (12.6)	0.494
B45	0	2 (3.6)	0.623
B49	0	5 (9)	0.575
B50	4 (28.4)	12 (21.4)	0.723
B51	4 (28.4)	14 (25)	0.745
B52	0	2 (3.6)	0.633
B53	0	1 (1.8)	0.800
B55	3 (21.3)	5 (9)	0.193
B58	0	2 (3.6)	0.647
B78	1 (7.1)	0	0.200

Tablo 23. Ailede Çölyak Hastalığı Varlığı ile HLA C İlişkisi

HLA C	Var n=15	Yok n=58	p
C1	1 (6.7)	3 (5.1)	0.610
C2	0	1 (1.7)	0.795
C3	9 (60.3)	7 (11.9)	0.332
C4	2 (13.4)	12 (20.4)	0.720
C5	1 (6.7)	4 (6.8)	1
C6	8 (53.6)	18 (30.6)	0.192
C7	5 (33.5)	31 (52.7)	0.247
C8	1 (6.7)	1 (1.7)	0.371
C12	6 (40.2)	8 (13.6)	0.032
C15	0	9 (15.3)	0.189
C16	2 (13.4)	3 (5.1)	0.271

Tablo 24. Ailede Çölyak Hastalığı Varlığı ile HLA DR İlişkisi

HLA DR	Var n=15	Yok n=60	p
DR1	1 (6.7)	1 (1.7)	0.840
DR3	11 (73.7)	47 (79.9)	0.493
DR4	5 (33.5)	9 (15.3)	0.146
DR7	4 (26.8)	15 (25.5)	1
DR10	0	3 (5.1)	0.496
DR11	1 (6.7)	7 (11.9)	0.478
DR12	0	1 (1.7)	0.795
DR13	3 (20.1)	4 (6.8)	0.148
DR14	0	4 (6.8)	0.575
DR15	2 (13.4)	2 (3.4)	0.185
DR16	0	2 (3.4)	0.629
DR3/DR3	2 (13.4)	13 (22.1)	0.721

Tablo 25. Ailede Çölyak Hastalığı Varlığı ile HLA DQ İlişkisi

HLA DQ	Var n=15	Yok n=60	p
DQ1	0	1 (1.7)	0.195
DQ2	15 (100)	50 (85)	0.193
DQ3	4 (25.6)	24 (40.8)	0.376
DQ4	0	1 (1.7)	0.795
DQ5	2 (13.4)	9 (15.3)	0.598
DQ6	5 (33.5)	9 (15.5)	0.146
DQ2/DQ2	3 (20.1)	20 (34)	0.361

Hastaların 5 (%6.8)'inde Marsh 2, 25 (%34.3) 'inde Marsh 3a, 28 (%38.4)'inde Marsh 3b, 15 (%20.5)'inde Marsh 3c şiddetinde bağırsak mukozası hasarı olduğu görüldü. Bağırsak mukozasında oluşan histopatolojik hasarın şiddetiyle HLA grupları karşılaştırıldığında HLA DR15 alleli taşıyan hastaların bağırsak

mukozalarında Marsh 3a lezyon daha sık saptandı ($p<0.05$). Histopatolojik hasar ile diğer alleler arasında bir ilişki saptanmadı. (Tablo 24, 25, 26, 27 ve 28).

Tablo 26. Histopatolojik Hasarlanma ile HLA A İlişkisi

HLA A	Marsh 2 n=5	Marsh 3a n=25	Marsh 3b n=28	Marsh 3c n=14	p
A1	0	4 (16)	5 (18)	3 (21.3)	0.803
A2	1 (20)	10 (40)	12 (43.2)	6 (42.6)	0.864
A3	1 (20)	3 (12)	7 (25.2)	5 (35.5)	0.383
A11	1 (20)	3 (12)	5 (18)	2 (14.2)	0.961
A23	0	0	2 (7.2)	0	0.436
A24	2 (40)	5 (20)	7 (25.2)	3 (21.3)	0.318
A25	1 (20)	0	0	0	0.07
A26	1 (20)	3 (12)	1 (3.6)	1 (7.1)	0.633
A29	0	2 (8)	0	2 (14.2)	0.156
A30	0	2 (8)	0	0	0.288
A32	0	4 (16)	5 (18)	1 (7.1)	0.653
A33	1 (20)	2 (8)	0	1 (7.1)	0.205
A66	1 (20)	0	0	0	0.07
A68	1 (20)	1 (4)	2 (7.2)	0	0.458
A69	0	2 (8)	0	0	0.288

Tablo 27. Histopatolojik Hasarlanma ile HLA B İlişkisi

HLA B	Marsh 2 n=5	Marsh 3a n=24	Marsh 3b n=28	Marsh 3c n=13	p
B7	0	1 (4.2)	2 (7.2)	0	0.840
B8	2 (40)	10 (42)	7 (25)	8 (61.6)	0.157
B13	0	3 (12.6)	2 (7.2)	0	0.426
B14	0	1 (4.2)	2 (7.2)	0	0.840
B15	0	1 (4.2)	0	0	0.600
B18	1 (20)	3 (12.6)	0	0	0.06
B35	1 (20)	5 (21)	5 (18)	2 (15.4)	0.966
B37	0	1 (4.2)	0	0	0.600
B38	0	1 (4.2)	1 (3.6)	1 (7.7)	0.830
B40	0	1 (4.2)	0	0	0.600
B41	0	0	2 (7.2)	0	0.442
B44	0	3 (12.6)	3 (10.8)	2 (15.4)	0.917
B45	0	0	1 (3.2)	1 (7.7)	0.707
B49	1 (20)	1 (4.2)	3 (10.8)	0	0.368
B50	2 (40)	3 (12.6)	8 (28.8)	3 (23.1)	0.430
B51	1 (20)	5 (21)	10 (36)	2 (15.4)	0.485
B52	0	1 (4.2)	0	1 (7.7)	0.574
B53	0	0	1 (3.6)	0	1
B55	1 (20)	2 (8.4)	3 (36)	2 (15.4)	0.954
B58	0	1 (4.2)	1 (3.6)	0	1
B78	0	0	1 (3.6)	0	1

Tablo 28. Histopatolojik Hasarlanma ile HLA C İlişkisi

HLA C	Marsh 2 n=5	Marsh 3a n=25	Marsh 3b n=28	Marsh 3c n=15	p
C1	0	2 (8)	2 (7.2)	0	0.754
C2	0	0	0	1 (6.7)	0.274
C3	2 (40)	3 (12)	2 (7.2)	0	0.06
C4	2 (40)	3 (12)	6 (21.6)	3 (20.1)	0.520
C5	0	1 (4)	4 (14.4)	0	0.240
C6	2 (20)	7 (28)	13 (46.8)	4 (26.8)	0.490
C7	3 (60)	14 (56)	9 (32.4)	10 (67)	0.119
C8	0	0	2 (7.2)	0	0.431
C12	1 (20)	6 (24)	2 (7.2)	5 (33.5)	0.181
C14	0	0	1 (3.6)	0	1
C15	0	2 (8)	5 (18)	2 (13.4)	0.617
C16	0	1 (4)	1 (3.6)	3 (20.1)	0.147

Tablo 29. Histopatolojik Hasarlanma ile HLA DR İlişkisi

HLA DR	Marsh 2 n=5	Marsh 3a n=25	Marsh 3b n=28	Marsh 3c n=15	p
DR1	0	0	2 (7.2)	0	0.600
DR3	5 (100)	17 (68)	24 (86.4)	12 (80.4)	0.254
DR4	1 (20)	7 (28)	3 (10.8)	3 (20.1)	0.465
DR7	0	7 (28)	8 (28.8)	4 (26.8)	0.683
DR10	0	1 (4)	1 (3.6)	1 (6.7)	1
DR11	0	1 (4)	5 (18)	2(13.4)	0.375
DR12	0	0	1 (3.6)	0	1
DR13	2 (40)	2 (8)	1 (3.6)	2(13.4)	0.088
DR14	0	1 (4)	1 (3.6)	2 (13.4)	0.650
DR15	0	4 (16)	0	0	0.047
DR16	0	1 (4)	0	1 (6.7)	0.574
DR3/DR3	1 (20)	5 (20)	7 (25.2)	2 (13.4)	0.847

Tablo 30. Histopatolojik Hasarlanma ile HLA DQ İlişkisi

HLA DQ	Marsh 2 n=5	Marsh 3a n=25	Marsh 3b n=28	Marsh 3c n=15	p
DQ1	0	0	1 (3.6)	0	1
DQ2	4 (80)	22 (88)	25 (90)	14 (93.8)	1
DQ3	2 (40)	10 (40)	11 (39.6)	5 (33.5)	0.964
DQ4	1 (20)	0	0	0	0.068
DQ5	0	3 (12)	5 (18)	3 (20.1)	0.695
DQ6	2 (40)	7 (28)	2 (7.2)	3 (20.1)	0.169
DQ2/DQ2	0	7 (28)	11 (39.6)	5 (33.5)	0.369

HLA DQ*0602 alleli bulunma sıklığının hem hasta hem de kontrol gruplarında oldukça düşük olduğu görüldü. Hasta grubunda 5 kişinin, hasta yakınlarından 3 kişinin, genel popülasyonda 1 kişinin HLA DQ*0602 allelini taşıdığı saptandı. HLA

D*Q0602 alleli taşıma sıklığı bakımından gruplar arasında farklılık gözlenmedi. Tablo 29’da hasta ve kontrol gruplarının DQ*0602 allel dağılımı görülmektedir. HLA DQ*0602 alleli varlığının hastalığın prezentasyon şekli, başka otoimmün hastalıkların eşlik etmesi, ailede çölyak hastalığı varlığı ve histopatolojik hasarın sıklığı ile ilişkisi saptanmadı (sırasıyla p değerleri=0.96, 0.89, 0.26, 0.26)

Tablo 31. Hasta ve kontrol gruplarının DQ0602 Allel dağılımı

	Hasta n; (%)	Kontrol Grubu 1 n; (%)	Kontrol Grubu 2 n; (%)	p
DQ*0602	5 (13)	3 (6.8)	1(1.5)	0.09

TARTIŞMA

Çölyak hastalığının etiyopatogeneze yönelik yapılan hasta ve aile çalışmaları hastalığın ortaya çıkmasında çevresel ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığını göstermektedir. Çölyak hastalığı kız cinsiyette erkek cinsiyete oranla daha sık görülmektedir (K:E=1.8). Hastalarımız arasında K/E oranı 50/23=2.17 bulunmuştur. Hastalığın kızlarda daha fazla görülmesinin, baba kökenli HLA DQ allellerinin tam bilinmeyen epigenetik modifikasyonu ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (47). İnterlökin 174G/C gen polimorfiziminin kız cinsiyetinde çölyak hastalığına yatkınlığı artırdığını öne sürülmektedir (48). Megiorni ve ark.⁴⁷ DQ8 ve DQ2 alleli bulunmayan grupta ise bilinenin tersine kızların erkeklere oranının (K:E=0.7) düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Çölyak hastalığının oluşmasında yatkınlık yaratan en önemli faktör Klas 2 antijenlerinden HLA DQ2 ve DQ8 pozitifliği (49). Deamine gliadin epitopunun lamina propriadan alınıp T4 lenfositlere sunumunda HLA DQ2 ve DQ8'in rolü iyi tanımlanmıştır. Bu sunumun başlattığı süregen inflamatuvar süreç enterosit hasarı ve nihayetinde bağırsak mukozasının atrofiye olmasıyla sonlanmaktadır. Antijen sunumu eyleminin hastalık oluşmasında çok önemli etkileri olduğu anlaşılmıştır (25). Bazı yazarlar çölyak hastalığının tanısında histolojinin yanında HLA DQ2 veya DQ8 allelinin varlığının gösterilmesi gerektiğini savunmaktadırlar. Özellikle şüpheli durumlarda tanıyı güçlendirmede veya tanıyı dışlamada HLA gruplarının belirlenmesinin iyi bir seçenek olduğu bilim çevrelerince yaygın kabul görmektedir (3,28,50). HLA antijenleri hem bireyler arasında hem de toplumlar arasında ciddi farklılıklar gösterirken antijen benzerlikleri sırasıyla kardeşler, aileler ve aynı toplum içerisinde daha fazladır. Hastaların neredeyse hepsinde bulunan HLA DQ2/DQ8

antijenleri genel popülasyonda ise bireylerin %30-40'ında bulunmaktadır (28). Diğer taraftan hastalığın toplumdaki sıklığının HLA DQ2 veya DQ8 allelinin pozitifliğinin çok altında olması (yaklaşık 1:100-300) başka genetik faktörlerin de rolü olabileceği savını güçlendirmektedir. Bu amaçla dünyanın farklı toplumlarında çalışmalar yapılmış ve HLA DQ2/8 dışında başta 5. kromozomun kısa kolu üzerinde lokalize genler olmak üzere gen polimorfizmi gibi farklı genetik faktörlerin de hastalığa yakınlıkla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (51). Günümüzde HLADQ2/DQ8 allellerinin çölyak hastalığında en riskli alleller olduğu ve hastaların neredeyse hepsinde bulundukları kabul edilmektedir. Hastalıkla ilgili olabileceği ileri sürülen diğer alleller arasında HLA B8 ve DR3 öne çıkmaktadır. Bolognesi E ve ark. bütün HLA DQ2 pozitif bireylerin çölyak hastalığı oluşturmaya eşit yakınlıkta olmadığını vurgulayıp HLA B8, DR3 allellerinin çölyak hastalığı oluşumuna yakınlık yaratan diğer antijenler olabileceğini öne sürmüşlerdir (52) Louka AS ve ark.⁵³ HLA B8/DR3/DQ2 haplotipinin hastalık oluşumu için en riskli haplotip olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada HLA DQ2 dışında yalnızca HLA B8/DR3 alleli taşıyanların zayıf derecede bir yakınlıkları olduğu belirtilmiş (54). Sonuçlarımızda bu çalışmalarda olduğu gibi ülkemizde de HLA DQ2'nin yanında HLA DR3 ve HLA B8 allellerinin de çölyak hasta popülasyonunda daha sık olduğunu göstermektedir. Bu temelde çok sayıda olmamakla birlikte Türk toplumu ile ilgili çalışmalar da literatürde yer almaktadır (Tablo 30). Tümer ve ark.⁵⁵ 33 çölyak hastası çocuk ve 77 sağlıklı kontrolün HLA dağılımını incelemişler ve HLA A2 (%42 ye karşı %19), B8 (%39 ye karşı %9), C7 (%45 ye karşı %25), DR3 (%70 ye karşı %17), DR7 (%30 ye karşı %13), DQ2 (%52 ye karşı %34) allellerinin çölyak hastalığıyla ilişkisini saptamışlardır. Bunların yanında HLA DR3-DR4, DR3-DQ2, ve DR7-DQ2

kombinasyonlarının çölyak hastalarında daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Tüysüz ve ark.⁵⁶ çölyak hastalarında HLA DQ2 allelerinin sıklığını incelemişler ve hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğunu saptamışlardır (%83.6 ye karşı %24). Hastalarda DQ2 pozitifliği ile erken başlangıç arasında ilişki saptanmamıştır. Erkan ve ark.⁵⁷ hasta grubunda HLA A25, B8, DR18 ve DQ2 antijenlerinin popülasyona göre daha sık olduğunu saptamışlar ve çölyak hastalığı oluşumu riskini HLA B8 pozitifliğinin 5 kat, DQ2 pozitifliğinin ise 9 kat artırdığını belirtmişlerdir. Bu alleller içerisinde HLA A25'in Türk toplumuna özel riskli bir allel olabileceğini ileri sürmüşlerdir. HLA B4 antijeninin çölyak hastalığında koruyucu rolü olduğunu vurgulamışlardır. Kuloğlu ve ark.⁵⁸ sıklık bakımından HLA B13, B8, C7, DR7, DR17 ve DQ2 antijenleri ile çölyak hastalığı arasında pozitif uyumluluk saptamışlar, HLA DQ2 allelinin hastalık nisbi riskini 14.9, B8 allelinin 13.6, DR17 allelinin 7.1, B13 allelinin ise 3.6 kat artırdığını bildirmişlerdir. Kuloğlu ve ark. HLA DR3 pozitifliği ile çölyak hastalığı birlikteliğinin Avrupa ülkelerinde bildirilen yüksek oranlardan farklı olduğunu gözlemlemişlerdir (47,59). Çalışmamızda HLA B8, B50, C6, C7, DR3, DR7, DQ2 sıklığının hasta grubunda kontrol gruplarına oranla daha yüksek olduğu saptandı. Sonuçlarımız DQ2 pozitifliğinin (%89) çölyak hastalığı oluşumu için en önemli genetik risk faktörü olduğu yönündeki klasik bilgiyle uyumlu bulundu ve ülkemizde ve dünyada yapılan önceki çalışmaların sonuçlarını desteklemekteydi. Sonuçlarımız ayrıca hasta grubunda HLA B8 ve HLA DR3 pozitifliğinin de hastalık açısından önemli bir genetik belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu iki allelin çölyak hastalarında daha sık olduğu ancak hastalığa yatkınlık oluşturup oluşturmadıkları konusu tartışmalıdır. Ülkemizde yapılmış çalışmaların çoğunda çölyak hastalarında

B8 antijeni pozitifliği görülmektedir. DR3 pozitifliğinin, ülkemizde yapılan çalışmaların bir kısmında ve Avrupa’da yapılmış çalışmaların çoğunda çölyak hastalığında sık görülen ve hastalıkla ilişkili bir allel olacağı düşünülmektedir (47,55,59). Hastalarımızda yüksek olarak saptadığımız HLA C6 alleli sıklığının yüksekliğini bildiren Türk toplumunda başka çalışma bulunmamaktadır. Ancak Finlandiya’da yapılmış bir çalışmada HLA C6 allelin çölyak hastalarında daha yüksek olarak saptanmıştır (60). Ülkemizde yapılan çalışmalardan ikisinde risk alleli olarak bildirilen HLA C7 alleli taşıyıcılığı (55,58) literatürde hastalığın geç prezentasyonu ile ilişkili olarak bildirilmiş ancak çölyaklılarda daha sık görüldüğünü bildiren bilgiye rastlanmamıştır (61). C7 ve DR7 allellerinin çalışmamızda ve Türk toplumunda yapılmış bu iki çalışmada olduğu gibi hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü. (55,58). Sonuçlarımız ülkemizde ve dünyada yapılmış sonuçları desteklemektedir. Ancak hem ülkemizde, hem dünyada yapılan çalışmalardan farklı olarak HLA B50 alleli hasta grubunda kontrol gruplarına göre daha yüksek olarak saptanırken, toplumumuzda yapılan diğer çalışmalarda risk alleli olabileceği belirtilen HLA A25 ve A2 allellerinin sıklığının hasta ve kontrol grupları arasında farklı olmadığı görüldü. Bu sonuç HLA B50’nin Türk toplumunda bulunan çölyak hastalarına özgü bir allel olabileceği düşünüldü.

Tablo 32. Ülkemizde Yapılan Çalışmalarda Çölyak Hastalığı ve HLA Antijenleri İlişkisi

Kaynak No	Yazarlar	Hasta Sayı	HLA A	HLA B	HLA C	HLA DR	HLA DQ
55	Tümer ve ark	33	A2	B8	C7	DR3, DR7	DQ2
57	Erkan ve ark	30	A25	B8	-	DR18	DQ2
58	Kuloğlu ve ark.	75	-	B8, B13	C7	DR7, DR17	DQ2
	Bu çalışma	73	-	B8, B50	C6 , C7	DR3, DR7	DQ2

Bir başka önemli konu hastalığa yatkınlıkta koruyucu rolü olabilecek antijenlerdir. Bu çalışmada HLA A30, B27, C14, DR11, DR15 ve DQ3 alleleri hasta grubunda kontrol gruplarına göre daha düşük sıklıkta bulundu. Çölyak hastalığında bazı allelerin koruyucu rolü bakımından literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Ruiz del Prado ve ark.⁶² hasta grubunda B8, C7, DR3, DR7 and DQ2 pozitifliğinin daha çok iken C4 ve DQ1 fenotipik gen sıklığının genel popülasyonda daha sık olduğunu ve hastalığa karşı koruyucu nitelikte olabileceğini vurgulamışlardır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HLA A29, B51, C5, DQ1, DR14, DR15, DR16 allelleri genel popülasyonda hasta grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştır (58). Çalışmamızda kontrol grubunda daha sık olarak saptadığımız allellerin sıklığı literatürle uyumlu değildi.

Çölyak hastalığının hayatın herhangi bir döneminde, çok farklı şikayetlerle ve çok değişik klinik bulgularla prezente olabileceği iyi bilinmektedir. Hastalığın klinik prezentasyonunun genetik faktörlerle ilişkili olabileceği bazı araştırmacılarca ileri sürülmüştür. HLA B8 ve C7 antijenlerine sahip bireylerde hastalığın daha geç yaşlarda prezente olduğunu ileri sürmektedirler (61). DQ2 pozitifliğinin çölyak hastalığı oluşumunda temel genetik faktör olduğunu; HLA B8 ve DR3'ün çölyak

hastalığına yatkınlık yapmamakla birlikte hastalığın prezentasyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (63). Mariani ve ark.⁶⁴ fenotipinde diş enamel bozuklukları bulunan çölyak hastalarında HLA DR3 pozitifliğinin sık olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada HLA DR 52, DR 53 ve DQ7 antijenlerinin çölyak hastalarında dental enamel defekt ile korelasyon gösterdiğini gözlemlemişler (65) Literatürde Türk toplumunda çölyak hastalığının prezentasyon şekliyle doku uygunluk antijenleri arasındaki korelasyonu inceleyen tek bir çalışma bulunmaktadır. Yetmiş beş çölyak hastasının (40 tipik; 35 atipik prezentasyonlu) incelendiği bu çalışmada yazarlar HLA B35, DR11, DQ7 antijenlerinin tipik prezentasyonla; HLA B8 antijeninin atipik prezentasyonla ilişkili olduğunu saptamışlardır (58). Çalışmamızda ise çölyak hastalarında hastalığın prezentasyonu ile HLA alleleri arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde bir ilişki saptanmadı.

Günümüzde çölyak hastalığı, tip 1 DM, otoimmün tiroidit ve Addison hastalığı gibi otoimmün hastalıkların oluşumunda genetik faktörlerin rolü olduğu ve bu etkinin temel olarak doku uygunluk antijenleriyle ilişkili olduğu öne sürülmektedir (3,24). Son yıllarda yapılan çalışmalar bazı HLA antijenlerinin varlığının bu hastalıklara yatkınlıkla ilişkiliyken bazı allelerin de hastalıklardan koruyucu nitelikte olduğunu göstermiştir (66). Britten ve ark.⁶⁷ HLA DQ genleri ekspresyonu ile hastalıklara yatkınlık, özellikle tip-1 DM'e yatkınlığı araştırmışlar. HLA DQ loküslerinden DQ2 ve DQ8 antijenlerinin hastalık riskinde artışla ilişkiliyken DQ*0602'nin hastalıklara karşı koruyucu rolü olduğunu bildirmişlerdir. Diyabet ve çölyak birlikte bulunan hastalarda HLA DR3 pozitifliği tek başına diyabet olan hastalara ve normal popülasyona oranla daha yüksek bulunmuştur (68). Barker JM ve ark.⁶⁹ çölyak hastalığı ile birlikte diğer otoimmün hastalıkların

oluşumunda, genetik nedenin HLA DQ2 ve DQ8 allelleri olduğunu belirtmiştir. Tip 1 DM'ta sıklıkla intestinal inflamasyona neden olan buğday polipeptitlerine karşı oluşan T hücre aktivitesinin DQ2 alleliyle ilişkili olmayıp DR4 ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (70) DR4/DQ8 gibi bazı DR4 haplotiplerinin de çölyak hastalığına yatkınlıkla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (71). Ülkemizde bu ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise çölyak hastalığı ile diğer otoimmün hastalıkların birlikteliğinin özel bir HLA antijeniyle ilişkisi saptanmadı. Bunun yanında istatistiksel anlam derecesine yükselmemekle birlikte HLA DR4 alleli varlığında diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik riskinin yükseldiği görüldü ($p=0.06$). HLA DR7'nin ise yine istatistiksel olarak önemi olmamakla birlikte birlikte otoimmün hastalığı olmayan çölyaklı hastalarda daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.08$). Hasta grubunun sayılarının arttığı çalışmaların yapılması bu antijenlerin varlığı ile ilgili yorumları daha kolaylaştırabilecektir.

Otoimmün hastalıkların aynı hastada birlikte bulunmaları iyi anlaşılmış bir antitedir. Genetik ve çevresel faktörlerin birbirleriyle etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadırlar (72). Avrupa popülasyonundaki çölyak hastalığı sıklığının Amerika ve Avustralya'daki Avrupa kökenli göçmenlerle benzer olduğu gösterilmiştir (73). Önceden çölyak hastası bir yakını -özellikle kardeşi- olmasının en önemli risk faktörü olduğunu ve riskin %20'ye kadar arttığını; riskin iki kardeşin etkilendiği ailelerde özellikle HLA DQ2 taşıyan erkek bireylerde daha da arttığını belirtmişlerdir. Çölyak hastalarının asemptomatik yakınlarında gerek bağırsak mukozasında yapısal bozukluklar, gerekse geçirgenliğinde fonksiyonel değişiklikler görüldüğünü vurgulamışlardır. Bu hastaların çölyak hastası olmayan yakınlarında diğer otoimmün hastalıkların ve intestinal lenfoma riskinin arttığı da vurgulanmıştır

(73) Asya toplumunda yapılan bir çalışmada hasta yakınlarında çölyak hastalığı sıklığı %4.4 olarak saptanmış ve hasta yakınlarının yalnızca %15'in HLA DQ2/DQ8 negatif olduğu görülmüştür(74). Çalışmamızda da çölyak hastalığına yatkınlıkla ilişkisi dökümente edilmiş allelerin (DQ2, DR3) sıklığı genel popülasyona göre hasta kardeşlerinde daha yüksek olarak saptandı. Ancak bu allellerin ailede çölyak hastalığı varlığı ile korelasyon gösteren ilişkisi saptanmadı. Bunun yanında HLA A69, B41 ve C12 allelleri ailesinde başka çölyak hastalığı bulunan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Literatürde daha önce yapılmış ve ailede çölyak hastalığı varlığıyla HLA ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamız bu bakımdan yeni bir inceleme alanına ışık tutmaktadır. Sonuçlar daha geniş çalışmalarla test edilebilir.

Çölyak hastalığında ince bağırsak mukozasında oluşan hasarın hangi faktörlerle ilişkili olduğu halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bağırsak mukozasında oluşan hasarın derecesiyle HLA antijenleri arasında ilişki olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur. Jore ve ark.⁷⁵ HLA DQB1*0201 alleli için homozigot olan hastalarda histopatolojik zedelenmenin daha şiddetli olduğunu belirtmişlerdir (Jore ve ark.). Krainen ve ark.⁷⁶ DQB1*0201 allelinin daha şiddetli hastalık, daha geç histolojik iyileşme ve daha erken yaşta başlama ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada HLA DQ2 allelerine homozigot olarak sahip çölyak hastalarında bağırsak ile ilişkili T hücreli lenfoma oluşma riskinin yüksek olduğunu bu nedenle bu hastaların erken dönemde tanınmalarının önemli olduğunu belirtmişlerdir (77). Hastalarımızdan 23'ünün DQ2 alleli için homozigot olduğu saptandı. Ancak bu bulgunun histopatolojik hasarın derecesiyle ilişkisi saptanmadı. Simone R ve ark.⁷⁸ “soluble” sitotoksik T lenfosit ilişkili protein 4 (sCTLA-4)

geninin otoimmün hatalıklara yatkınlıkla ilişkili olduğuyla ilgili güçlü kanıtlar bulunduğunu vurgulayıp, sCTLA-4'ün tedavisiz çölyak hastalarında daha yüksek olduğunu, anti dokutransglutaminaz antikor düzeyleri ve bağırsak mukozası hasarının şiddetiyle doğru orantılı olduğunu vurgulamışlardır. HLA antijenleriyle sCTLA4 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda HLA B8 antijeni taşıyan çölyak hastalarının tanı anında bağırsak mukozasında saptanan histolojik hasarın istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha şiddetli olduğu saptandı. Ulaşılabilinen kaynaklar arasında HLA B8 antijeniyle ince bağırsak mukozasında oluşan hasarın derecesi arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Ancak HLA B8 antijeninin hem Avrupa'da hem ülkemizde çölyak hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmektedir.(55,58,63). Bunun ötesinde bu antijenin hastalığa yatkınlıkla, prezentasyon şekliyle, ortaya çıkış yaşıyla ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (52-54,61,63,). Çalışmamızda da HLA DQ2'nin yanında HLA DR3 ve HLA B8 allelerinin de çölyak hasta populasyonunda daha sık olduğu görüldü. Ancak bağırsak mukozasında oluşan hasar ile bu alleller arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. DR15 alleli taşıyan hastalarda bağırsak mukozasında oluşan hasarın nispeten daha düşük şiddette olduğu görüldü. Literatürde HLA DR15 ile bağırsak inflamasyonu arasında ilişki olduğunu belirten veriye rastlanmadı.

Son yıllarda DM'de koruyuculukta rol aldığı öne sürülen ve çalışmaların devam ettiği HLA*DQ0602 allelinin çölyak hastalığında ve çölyak hastalarında diğer otoimmün hastalıklardan korunmada rolüde çalışmamızda incelendi. Çalışmamız bu konuda ilk olma özelliğindedir. HLA-DQ*0602 allelinin değişik etnik gruplarda bir otoimmün hastalık olan tip 1 DM'te koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. (79, 80). Papadopoulou A ve ark. otoimmün olmayan gebelik diyabeti ile HLA DQ*0602

alleli arasında negatif korelasyon olduğunu saptamışlar. HLA DQ*0602 allelinin yalnızca tip 1 DM’te değil gebelik diyabetinde de koruyucu rolü olduğunu öne sürmüşler (5) Siebold C ve ark.⁸¹ HLA DQ*0602 allelinin tip 1 DM’e karşı koruyucu rolü olduğunu buna karşın narkolepsiye yatkınlık oluşturduğunu bildirmişlerdir. HLA DQ*0602 allelinin tip 1 DM’da koruyuculuk özelliğinin antijen sunum bölgesinin tetramer yapısıyla ilişkili olduğu, bu işlevi T lenfositlerin kolonizasyonunu sınırlandırarak yaptığını ileri sürmüşlerdir (82,83). Çölyak hastalığında HLA DQ*0602 sıklığı ve koruyuculuk özelliğinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Sonuçlarımız HLA DQ*0602 allelinin bizim popülasyonumuzda seyrek bulunan bir allel olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmada HLA DQ*0602 allelinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamakla birlikte hasta kardeşlerinde daha sık olduğu görüldü. Ancak HLA*0602 allelinin çölyak hastalığından ve çölyak hastalığı ve diğer otoimmün hastalık birlikteliğinden koruyuculuk rolünün olup/olmadığını ortaya koyabilmek için daha fazla sayıda hasta ve sağlıklı birey içeren ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

SONUÇLAR

1. Türk toplumunda HLA B8, B50, C6,C7, DR3, DR7, DR3/DR3, DQ2 allellerinin çölyak hastalığı için riskli alleler olduğu saptandı.
2. Türk toplumunda HLA A30, B27, C14, DR11, DR15, DQ3 allellerinin çölyak hastalarında, genel popülasyondan ve sağlıklı kardeşlerden daha ender görüldüğü saptandı. Bu allerin çölyak hastalığında koruyucu rolleri olabileceği düşünüldü.
3. Hastalığın prezentasyon şekliyle HLA A, B, C ve DR alleri arasında ilişki saptanmadı. HLA DQ6 allelinin tipik prezentasyonla ilişkili olduğu görüldü.
4. Çölyak hastalığına tip 1 DM gibi başka bir otoimmün hastalığın eşlik etmesiyle HLA grupları arasında bir ilişki saptanmadı.
5. Ailede başka bireylerde de hastalık çölyak hastalığı bulunmasının HLA A69, B41ve HLA C12 allelleriyle ilişkili olduğu saptandı.
6. HLA DR15 alleli taşıyan hastaların bağırsak mukozalarındaki hasarın şiddetinin göreceli olarak daha hafif olduğu gözlemlendi.
7. HLA DQ0602 allelinin Türk toplumunda seyrek görülen bir allel olduğu; istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olmakla birlikte kardeşlerde hasta grubuna göre daha yüksek oranda olduğu saptandı. Çölyak hastalığından ve diğer otoimmün hastalık birlikteliğinden koruyuculuk rolünün daha geniş çalışmalara kontrol edilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. NIH consensus statement on celiac disease. NIH Consens State Sci StatementS 2004;21:1-23.
2. Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. Semin Immunol. 2009;21:346-54.
3. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for 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: 1-19.
4. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. Diabetologia 2009;52:1820-8.
5. Papadopoulou A, Lynch KF, Shaat N, et al. The type 1 diabetes protective HLA DQB1*0602 allele is less frequent in gestational diabetes mellitus. Diabetologia 2009;52:1339-42.
6. Paveley W. F. From Aretaeus to Crosby: a history of coeliac disease. BMJ. 1988;297: 1646–1649.
7. Abel EK. The rise and fall of celiac disease in the United States. J Hist Med Allied Sci. 2010;65:81-105.
8. Losowsky MS. A history of coeliac disease. Dig Dis. 2008;26:112-20.

9. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Arch Dis Child 1990; 65: 909-911.
10. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. J Gastroenterol Hepatol. 2009;2:1347-51.
11. Nordyke K, Olsson C, Hernell O, et al. Epidemiological Research Drives a Paradigm Shift in Complementary Feeding - The Celiac Disease Story and Lessons Learnt. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2010;66:65-79.
12. Demir H, Yüce A, Koçak N, et al. Celiac disease in Turkish children: presentation of 104 cases. Pediatr Int. 2000;42:483-87.
13. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. Turk J Pediatr. 2010;52:239-44.
14. Swinson CM, Levi AJ. Is coeliac disease underdiagnosed? Br Med J. 1980;281:1258-60.
15. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. N Engl J Med 2003; 348: 2517-2524.
16. Rutz R, Ritzler E, Fierz W, et al. Prevalence of asymptomatic celiac disease in adolescents of eastern Switzerland. Swiss Med Wkly 2002;132:43-47.
17. Antunes H. First study on the prevalence of celiac disease in a Portuguese population. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;34:240.

18. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163:286-92.
19. Shahbazkhani B, Malekzadeh R, Sotoudeh M, et al. High prevalence of coeliac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:475-58.
20. Demircen FG, Kansu A, Kuloglu Z, et al. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008;19:14-21.
21. Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689-691.
22. Gursay S, Guven K, Simsek T, Yurci A, Torun E, Koç N, Patiroğlu TE, Özbakır Ö, Yücesoy M. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:508-11.
23. Dalgıç B, Sarı S, Baştürk B, et al. Prevalence of celiac disease in Turkish school children. *ESPGHAN* 2010, Istanbul. PO-G-171.
24. Green PHR, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
25. Qiao SW, Sollid LM, Blumberg RS. Antigen presentation in celiac disease. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:111-7.
26. Johnson MW, Ellis HJ, Asante MA, et al. Celiac disease in the elderly. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5:697-706.

27. Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in presentation of celiac disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 164-168.
28. Di Sabatino A, Corazza G. Coeliac disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-1493.
29. Fessatou S, Kostaki M, Karpathios T. Coeliac disease and alopecia areata in childhood. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 152-154.
30. Demir H, Yüce A, Caglar M, et al. Cirrhosis in children with celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 630-633.
31. Turner J, Pellerin G, Mager D. Prevalence of metabolic bone disease in children with celiac disease is independent of symptoms at diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:589-93.
32. Capriles VD, Martini LA, Arêas JA. Metabolic osteopathy in celiac disease: importance of a gluten-free diet. *Nutr Rev.* 2009 Oct;67(10):599-606.
33. Kavak US, Yüce A, Koçak N, et al. Bone mineral density in children with untreated and treated celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:434-6.
34. Van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. *Gut* 2006;55:1036-1046.
35. Schuppman D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119: 234-242.

36. Neuhausen SL, Steele L, Ryan S, et al. Co-occurrence of celiac disease and other autoimmune diseases in celiacs and their first-degree relatives. *J Autoimmun* 2008; 31: 160-165.
37. Babbin BA, Crawford K, Sitaraman SV. Malabsorbsiyon çalışması:İnce bağırsak biyopsisinin kullanılabilirliği. *Clinical Gastroenterology ve Hepatology Türkçe Baskı* 2006;1:237-244.
38. Walker-Smith JA. Transient gluten intolerance. *Arch Dis Child.* 1996;74:183–184.
39. Wagner G, Berger G, Sinnreich U, Grylli V, Schober E, Huber WD, Karwautz A. Quality of life in adolescents with treated coeliac disease: influence of compliance and age at diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47:555-61.
40. Kaukinen K, Lindfors K, Collin P, et al. Review: Coeliac disease - a diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Chem Lab Med.* 2010 Jun 27. Epub ahead of print.
41. Zarkadas M, Cranney A, Case S, et al. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet.* 2006;19:41-9.
42. Rodrigo L. Investigational therapies for celiac disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18:1865-73.
43. Kalra KK, Jain N, Mittal SK. Management of celiac disease. *Indian J Pediatr.* 1999;66:32-6.

44. Mones RL, Atienza KV, Youssef NN, Verga B, Mercer GO, Rosh JR. Celiac crisis in the modern era. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:480-3.
45. Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:204-13.
46. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for standardized report schema for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194.
47. Megiorni F, Mora B, Bonamico M, Barbato M, Montuori M, Viola F, Trabace S, Mazzilli MC. HLA-DQ and susceptibility to celiac disease: evidence for gender differences and parent-of-origin effects. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:997-1003.
48. Dema B, Martínez A, Fernández-Arquero M, Maluenda C, Polanco I, Figueredo MA, de la Concha EG, Urcelay E, Núñez C. The IL6-174G/C polymorphism is associated with celiac disease susceptibility in girls. *Hum Immunol.* 2009 Jan 23. Epub ahead of print.
49. Bratanic N, Smigoc Schweiger D, et al. An influence of HLA-A, B, DR, DQ, and MICA on the occurrence of Celiac disease in patients with type 1 diabetes. *Tissue Antigens.* 2010;76:208-15.
50. Karinen H, Karkkainen P, Pihlajamäki J, et al. HLA genotyping is useful in the evaluation of the risk for coeliac disease in the 1st-degree relatives of patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:1299-304.

51. Ryan AW, Thornton JM, Brophy K, Daly JS, McLoughlin RM, O'Morain C, Abuzakouk M, Kennedy NP, Stevens FM, Feighery C, Kelleher D, McManus R. Chromosome 5q candidate genes in coeliac disease: genetic variation at IL4, IL5, IL9, IL13, IL17B and NR3C1. *Tissue Antigens*. 2005;65:150-5.
52. Bolognesi E, Karell K, Percopo S, et al. Additional factor in some HLA DR3/DQ2 haplotypes confers a fourfold increased genetic risk of celiac disease. *Tissue Antigens*. 2003;61:308-16.
53. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens*. 2003;61:105-17.
54. Louka AS, Moodie SJ, Karell K, et al. European Genetics Cluster on Celiac Disease. A collaborative European search for non-DQA1*05-DQB1*02 celiac disease loci on HLA-DR3 haplotypes: analysis of transmission from homozygous parents. *Hum Immunol*. 2003 Mar;64(3):350-8.
55. Tümer L, Altuntaş B, Hasanoglu A, et al. Pattern of human leukocyte antigens in Turkish children with celiac disease. *Pediatr Int*. 2000 Dec;42(6):678-81.
56. Tüysüz B, Dursun A, Kutlu T, et al. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens*. 2001;57:540-2.
57. Erkan T, Kutlu T, Yılmaz E, et al. Human leukocyte antigens in Turkish pediatric celiac patients. *Turk J Pediatr*. 1999;41:181-8.
58. Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Turk J Pediatr*. 2008;50:515-20.

59. Donat E, Planelles D, Capilla-Villanueva A, et al. Allelic distribution and the effect of haplotype combination for HLA type II loci in the celiac disease population of the Valencian community (Spain). *Tissue Antigens*. 2009;73:255-61.
60. Klemola T, Savilahti E, Koskimies S, et al. HLA antigens in IgA deficient paediatric patients. *Tissue Antigens*. 1988;32:218-23.
61. Vogelsang H, Panzer S, Mayr WR, et al. Distribution of HLA class I alleles differs in celiac disease patients according to age of onset. *Dig Dis Sci*. 2003;48:611-4.
62. Ruiz del Prado MY, Olivares JL, Lazaro AA, et al. HLA system. Phenotypic and gene frequencies in celiac and healthy subjects from the same geographical area. *Rev Esp Enferm Dig*. 2001;93:106-13.
63. Lopez-Vazquez A, Fuentes D, Rodrigo L, et al. MHC class I region plays a role in the development of diverse clinical forms of celiac disease in a Saharawi population. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:662-67.
64. Mariani P, Mazzilli MC, Margutti G, et al. Coeliac disease, enamel defects and HLA typing. *Acta Paediatr*. 1994;83:1272-5.
65. Majorana A, Bardellini E, Ravelli A, et al. Implications of gluten exposure period, CD clinical forms, and HLA typing in the association between celiac disease and dental enamel defects in children. A case-control study. *Int J Paediatr Dent*. 2010;20:119-24.
66. Sumnik Z, Kolouskova S, Malcova H, et al. High prevalence of coeliac disease in siblings of children with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr*. 2005;164:9-12.

67. Britten AC, Mijovic CH, Barnett AH, et al. Differential expression of HLA-DQ alleles in peripheral blood mononuclear cells: alleles associated with susceptibility to and protection from autoimmune type 1 diabetes. *Int J Immunogenet.* 2009;36:47-57.
68. Shanahan F, McKenna R, McCarthy CF, et al. Coeliac disease and diabetes mellitus: a study of 24 patients with HLA typing. *Q J Med.* 1982;51:329-35.
69. Baker PR, Baschal EE, Fain PR, et al. Analysis Discriminates Genetic Risk for DR3-Associated Endocrine Autoimmunity and Helps Define Extreme Risk for Addison's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul 14. [Epub ahead of print]
70. Mojibian M, Chakir H, Lefebvre DE, et al. Diabetes-specific HLA-DR-restricted proinflammatory T-cell response to wheat polypeptides in tissue transglutaminase antibody-negative patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2009;58:1789-96.
71. Spurkland A, Sollid LM, Polanco I, et al. HLA -DR and -DQ genotypes of celiac disease patients serologically typed to be non-DR3 or non-DR5/7. *Hum Immunol.* 1992;35:188-92.
72. Hemminki K, Li X, Sundquist J, et al. Familial association between type 1 diabetes and other autoimmune and related diseases. *Diabetologia.* 2009;52:1820-28.
73. Freeman HJ. Risk factors in familial forms of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:1828-31.

74. Srivastava A, Yachha SK, Mathias A, et al. Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. Prevalence, human leukocyte antigen typing and strategy for screening among Asian first-degree relatives of children with celiac disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:319-24.
75. Jores RD, Frau F, Cucca F, et al. HLA-DQB1*0201 homozygosis predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:48-53.
76. Karinen H, Karkkainen P, Pihlajamaki J, et al. Gene dose effect of the DQB1*0201 allele contributes to severity of coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:191-99.
77. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:315-9.
78. Simone R, Brizzolara R, Chiappori A, et al. A functional soluble form of CTLA-4 is present in the serum of celiac patients and correlates with mucosal injury. *Int Immunol.* 2009;21(9):1037-45.
79. Ettinger RA, Papadopoulos GK, Moustakas AK, et al. Allelic variation in key peptide-binding pockets discriminates between closely related diabetes-protective and diabetes-susceptible HLA-DQB1*06 alleles. *J Immunol.* 2006;176:1988-98.

80. Ettinger RA, Liu AW, Nepom GT, et al. Beta 57-Asp plays an essential role in the unique SDS stability of HLA-DQA1*0102/DQB1*0602 alpha beta protein dimer, the class II MHC allele associated with protection from insulin-dependent diabetes mellitus. *J Immunol.* 2000;165:3232-38.
81. Siebold C, Hansen BE, Wyer JR, et al. Crystal structure of HLA-DQ0602 that protects against type 1 diabetes and confers strong susceptibility to narcolepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:1999-2004.
82. Reichstetter S, Papadopoulos GK, Moustakas AK, et al. Mutational analysis of critical residues determining antigen presentation and activation of HLA-DQ0602 restricted T-cell clones. *Hum Immunol.* 2002;63:185-93.
83. Reichstetter S, Ettinger RA, Liu AW, et al. Distinct T cell interactions with HLA class II tetramers characterize a spectrum of TCR affinities in the human antigen-specific T cell response. *J Immunol.* 2000;165:6994-8.

HASTA VE KONTROL 1 GRUPLARININ HLA ALLELLERİ

DOSYA NO	İSİM	HLA A	HLA A	HLA B	HLA B	HLA C	HLA C	HLA DR	HLA DR	HLA DQ	HLA DQ
2894050	M.Z.A.	30	32	13	58	3	6	3	9	2	3
2884260	S.A.	26	33	14	55	3	5	3	11	2	3
3085522	M.S.A	3	24	50	51	6	15	3	7	2	2
2606149	C.A.	2	3	8	50	6	7	3	7	2	2
2687947	A.A.	1	24	51	55	1	4	3	13	2	6
1816695	M.A	1	1	8	8	7	12	3	3	2	2
3047820	Z.A.	2	2	45	50	6	12	7	11	2	3
2860189	M.B.A	3	3	15	50	6	12	4	7	2	3
3058714	S.A.	24	32	8	50	6	7	3	7	2	3
3051594	F.A	3	3	15	50	6	12	4	7	2	3
2827380	F.A.	1	29	37	52	1	7	3	15	2	6
2476046	B.B	2	29			2	15	3	14	2	5
2490323	M.B.			18	44	12	16	3	7	2	2
2804378	A.B.	3	32			7	16	3	14	2	6
3030585	F.B	2	2	8	51	7	16	3	11	2	3
1638865	M.B	2	2	38	38	7	12	4	10	3	5
2691878	S.S	32	68	51	55	3	3	3	7	2	2
2894506	E.C.B.	1	1	53	55	1	1	3	3	2	2
2604078	D.S.B.	1	2	8	49	7	7	3	7	2	2
2867788	Ç.Ç.	24	33	35	58	3	4	3	13	2	6
2851448	B.C	24	24	51	78	6	16	3	7	2	2
3057003	B.Ç.	11	26	8	35	4	7	3	3	2	2
2879537	E.Ç.	1	2	8	51	1	7	3	16	2	5
2445660	S.Ç	2	2			7	12	4	15	2	5
3018983	C.C.	1	2	7	50	6	15	3	3	2	2
2855622	M.C	2	68	8	51	7	14	3	14	2	5
3067827	Ş.Ç	2	32	44	50	5	6	7	11	2	3
2867788	G.D.	3	11	8	8	4	7	3	4	2	3

3047408	E.D.	2	11	13	44	5	6	7	10	2	5
2879518	F.D.	2	24	7	7	7	7	4	15	3	6
2697915	A.E	2	24	8	35	4	6	3	7	2	2
3079242	S.G	1	24	8	55	6	7	3	13	2	6
3002097	S.G.	3	11	49	51	7	15	3	11	3	5
3049900	D.G	2	2	8	51	6	12	3	3	2	2
2852564	N.G	32	69	18	35	12	12	3	3	2	6
2852565	S.G.	32	69	18	35	12	12	3	15	2	6
3079243	G.G.	1	24	8	55	6	7	3	13	2	6
2070218	G.T.G.	1	2	8	45	6	7	3	3	2	2
3018935	Y.İ.	23	24	13	51	6	16	3	11	2	3
3062561	M.K	3	11	35	50	4	4	3	3	2	5
3081392	Z.K	24	26	50	51	6	7	3	4	2	3
3085964	M.F.K.	24	26	8	8	7	7	3	3	2	2
2218109	N.Y.K	2	11	8	49	4	7	3	13	2	6
2444158	R.K.	2	2	8	51	7	16	3	13	2	6
3029343	V.K.	11	32	7	8	4	15	1	3	2	5
3056107	U.T.K.	3	32	44	50	6	16	4	7	2	3
3086794	H.K.	11	11	35	51	4	4	3	3	2	6
2664728	G.L.	24	33	8	44	7	7	3	7	2	2
2812194	G.M.	2	26	8	52	7	12	3	10	2	5
2847338	S.M.	3	24	8	15	7	7	3	3	2	2
1608213	İ.H.N.	1	2	50	51	6	6	3	4	2	3
2826173	Z.Ö.	2	11	35	40	3	12	4	4	2	3
2622593	İ.Ö.	2	23	35	50	4	6	4	11	2	3
2829599	M.K.Ö.	2	3	18	49	5	7	3	13	3	6
2820094	C.P.	11	11	35	35	4	4	3	4	2	3
2678995	E.R.	2	3	35	50	4	6	3	3	3	3
3016012	B.Ş.	26	33	44	51	7	15	7	14	2	3
2634619	B.Ş.	26	26	8	8	7	7	3	3	2	2
2833883	N.Ş.	3	3	8	8	7	7	3	3	2	3
1086860	G.Ş.	2	3	51	58	3	15	3	11	1	1

2200882	N.S.	3	3	8	38	7	12	4	4	3	3
3022935	E.T.	2	32	14	41	5	8	1	3	2	5
2803726	G.T.	24	68	8	44	7	7	3	7	2	2
2662645	E.T.	24	66	8	55	3	7	3	3	3	4
3032832	D.T.	2	26	41	50	6	7	3	7	2	2
2658864	D.T	30	30	13	51	6	15	7	13	2	3
2826470	G.T.	2	11	8	55	1	4	3	8	2	6
2860029	Y.Ü.	24	32	14	44	5	8	3	12	2	3
2451339	T.Y.	2	2	35	35	7	7	3	13	2	3
2896696	H.Y.	1	29	8	13	6	7	3	7	2	2
3069662	B.Y.	3	24	38	49	7	12	3	3	2	3
3020085	K.E.Ş.	2	29	35	51	4	15	4	16	2	3
3052885	F.Ş.	3	25	18	50	6	12	3	15	2	6
	k1	2	3	38	51	7	12	1	3	2	5
	k1	2	3	7	51	5	7	13	15	6	6
	k1	2	23	13	41	6	17	7	11	2	3
	k1	3	3	35	51	4	15	3	11	2	3
	k1	3	3	8	8	7	7	3	4	2	3
	k1	3	30	41	51	15	16	3	3	2	5
	k1	24	33	35	38	3	4	3	13	2	6
	k1	2	68	8	51	7	14	3	14	2	5
	k1	3	30	13	18	6	12	9	11	3	3
	k1			50	51	6	14	3	8	2	3
	k1	1	26	27	51	14	15	3	11	2	3
	k1	2	24	27	44	2	16	3	11	3	6
	k1	30	66	41	53	4	17	13	13	3	3
	k1	3	24	49	51	7	12	3	15	2	5
	k1	3	11	35	35	4	4	1	3	2	5
	k1	2	32	27	51	2	14	3	11	2	3
	k1	1	2	50	51	6	14	3	4	2	3
	k1	2	26	38	44	3	14	3	4	2	3
	k1	2	11	35	40	3	12	4	4	2	3

k1	33	68	14	35	4	8	1	3	3	5
k1	23	68	27	27	2	15	3	15	2	6
k1	1	2	8	51	7	14	3	3	2	2
k1	1	3	51	55	1	7	4	11	3	3