

Tokat Bölgesinde Çölyak Hastalığı Ön Tanılı Kişilerde HLA Geninde Sık Görülen Mutasyonlar

Frequency and Distribution of Most Commonly Seen HLA Mutations in Coeliac Disease Patients in Tokat Region

Hüseyin Özyurt*
İsmail Benli*

Şemsettin Şahin*
Leyla Aydoğan*

Aziz Fikret Özüğürlü*
Beytullah Yıldırım**

Ömer Atış*
Resul Yılmaz***

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokat
*Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, **İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
***Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Çölyak hastalığı genetik yatkınlığı olan kişilerde, gluten içeren buğday, arpa, çavdar ve yulafli gıdaların tüketilmesi ile tetiklenen ve immün mekanizma ile oluşan otoimmün enteropatidir. Çölyak hastalığı yaşam boyu süren tek gıda alerjisidir. Günümüzde toplumda sık karşılaşılan genetik hastalıklardan biridir. Çölyak hastalığının insan lökosit antijenleri (HLA) ile sıkı bir ilişkisi vardır ve multigenik bir hastalıktır. Olgular asemptomatik olabildiği gibi, tanı gecikmesinde ölüm ile sonuçlanabilen geniş bir klinik aralıkta karşımıza gelebilmektedir. Çölyak hastalığı tanı öncesi yüksek morbidite ve mortaliteye neden olurken, tanı konulduktan sonra, hastalık olmaktan çıkarak bir yaşam biçimi haline gelmektedir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Tokat bölgesinde ishal, kusma, karın ağrısı, gelişme geriliği, gibi şikayetlerle hastanemize başvuran, 192 hastada HLA geni üzerinde çölyak hastalığı ile ilgili en sık görülen 3 mutasyon (DQA1*0501, DQB1*0201, DRB1*04) tarandı. HLA geni üzerindeki mutasyonların tespiti GenID® Coeliac Disease stripli mutasyon tarama kiti kullanılarak yapıldı. Strip mutasyon analiz yöntemi Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve FMF gibi hastalıklarla ilişkili genlerdeki pek çok mutasyonu tespit edebilen bir metottür.

Bulgular: Hastaların 100'ü DQA1*0501 mutasyonu, 54'ü DQB1*0201 mutasyonu, 53'ünün DRB1*04 mutasyonu taşıdığı belirlendi. Her üç mutasyonu da taşıyan 6(%3.13) hasta tespit edildi. Hiç mutasyon taşımayan hasta sayısı ise 39(%20.34) olarak belirlendi.

Sonuç: Elde edilen sonuçlar veriler ışığında yorumlandı. Çalışmaya alınan 192 hastanın 153'ünün (%79.69) en az bir mutasyon taşıdığı tespit edildi.

Anahtar Sözcükler: Çölyak hastalığı, HLA geni, gluten enteropatisi

ABSTRACT

Objective: Coeliac disease is an autoimmune enteropathy constituted by the immun system and in genetically susceptible patients it is triggered by the consumption of gluten containing wheat, barley

Bu çalışma, III. Uluslararası Moleküler Tıp Kongresi (İstanbul 2009)'nde poster olarak sunulmuştur.

and rye made foods. Coeliac disease is the only lifelong food allergy. Coeliac disease is a multigene disease and has a close relationship with human leukocyte antigens (HLA). The cases can be asymptomatic and clinically it can be in a wide range. Because of delay in diagnosis patients can die. Coeliac disease can cause high morbidity and mortality before diagnosis but after diagnosis it is no more a disease. It becomes a lifestyle.

Material and Methods: In this study in Tokat region in 192 patients who attended to our clinic with diarrhoea, abdominal pain, growth retardation the most commonly seen 3 mutations in HLA gene have been screened. And the results were compared with classical data. Mutations analyses of HLA gene were carried out with GenID which is a stripped coeliac disease mutation screening kit. Strip mutation analyze is a method that can determine the large numerous mutations on genes associated with some diseases such as Cardiovascular disease (CVD) and FMF

Results: In 100 of patients mutation DQA1*0501, in 54 of patients mutation DQB1*0201, in 53 of patients mutation DRB1*04 has been detected. In 6 (3.13%) patients all three mutations have been detected. The number of patients in whom no mutation has been detected was 39 (20.34%).

Conclusion: In 153 patients (79.69%) out of 192 included in this study at least one mutation has been detected.

Key Words: Coeliac disease, HLA gene, gluten enteropathy

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (Gluten Sensitif Enteropati); arpa, buğday, yulaf ve çavdar gibi hububat ürünlerinde bulunan gluten'in gliadin fraksiyonuna karşı oluşan mukozal inflamatuvar hasar tarafından tetiklenen malabsorbsiyon ile karakterize multifaktoriyel inflamatuvar bir ince barsak hastalığıdır (1,2). Hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkilediği Çölyak hastalığında ishal, kusma, karın ağrısı, kilo kaybı, genel güçsüzlük, kas erimesi, iştah azalması, kötü kokulu, gri renkli ve yağlı dışkı, büyüme ve gelişme geriliği, anemi ve vitamin eksiklikleri sıklıkla görülen klinik semptomlardır (2). Hastalığın ortaya çıkması; genetik yatkınlık, çevresel faktörlerle temas ve immünolojik mekanizmaların rol aldığı ince barsak mukoza zedelenmesinin varlığına bağlıdır (3,4). Hastalığın etyolojisini incelemeye yönelik çalışmalarda, vakaların çoğunda MHC (Major Histocompatibility Complex) bölgesinin 6p21,3 kromozomunda yerleşmiş olan HLA (Human Leukocyte Antigen) genlerinin varyantları olan HLADQA1*0501 ve DQB1*0201 allellerini taşıyanlarda Çölyak hastalığı riskinin artmış olduğu gözlenmiştir (9). HLA tiplemesinin hastalığın belirli klinik durumlarda belirlenmesi için faydalı bir test olduğu kabul edil-

mektedir. Çölyak hastalığı, sınıf I HLA molekülüyle ilişkili bulunmuş ve daha sonra DR3, DR5, DR7 (5) ve sınıf II HLA kompleksindeki DQ2/DQ8 alelleriyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (6,7). Yapılan çalışmalar DQ2'yi ve özellikle HLA-DQ2 (A1*0501,B1*0201) heterodimerini kodlayan HLA-DQA1*0501 ve DQB1*0201'nin kombinasyonunu Çölyak hastalığı'nın sebebi olarak öne çıkarmıştır (8). Daha az sayıda hastada ise DQA1*03-DQB1*0302 heterodimeri ya da tek başına DQA*05 veya DQB1*02 varlığı saptanmıştır (9). Genel olarak Çölyak hastalığı'nda aday gen çalışmalarında, HLA-DQ dışında genetik yatkınlık lokusu kesin olarak belirlenememiştir (10).

Çölyak hastalığının gerçek prevalansı, bu hastalığa yatkınlığı olan toplumlarda önceden tahmin edildiğinden çok daha yüksektir. Bunun sebebi, geniş serolojik taramalar yapılamadığı sürece birçok vakaya tanı konulamamasıdır (11). Briani ve ark. (12) hastalığın herhangi bir yaşta görülebileceğini, diğer otoimmün hastalıklarla birlikte olabileceğini ve kadınlarda erkeklerden yaklaşık 3 kat daha sıklıkla bulunabileceğini rapor etmiştir. Hastalığın dağılımı coğrafi farklılıklar göstermektedir (13). Son zamanlarda yapılan

bir büyük epidemiyolojik çalışmada; asemptomatik kişilerin 133, gastrointestinal semptomları olanların 56, ikinci-derece yakınlarında hastalık olanların 39 ve yine birinci derece yakınlarında hastalık olanların 22'de birinde Çölyak hastalığının görüldüğü saptanmıştır (14). Bu hastalık bir zamanlar pediatrik populasyonun nadir görülen bir hastalığı olarak düşünülürken, günümüzde Birleşik Devletler'de ve dünyanın diğer birçok bölgesinde yaklaşık her 100 kişiden birinde hastalığın bulunduğu ifade edilmektedir (12). Monozigot ikizler arasında %70-75 ve birinci derece akrabalar arasında %5-22 uyum oranı gösterilmiştir (15). Çölyak hastalığı'nın tahmini prevalansı genel populasyonda 1/133, Semptomatik çocuklarda 1/322, Semptomatik yetişkinlerde 1/105, Çölyak hastalığı'na sahip kişilerin birinci derece akrabalarında 1/22, Çölyak hastalığı'na sahip kişilerin ikinci derece akrabalarında 1/39, Çölyak hastalığı'na sahip kişilerin ikinci derece akrabalarında 1/60, Afrikalı,Hispanik- ve Asyalı Amerikalılarda 1/236, Dünya genelinde 1/266 olarak belirtilmiştir (16).

Çölyak hastalığı, HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 genlerini taşıyan kişilerde gelişir, fakat glutene maruz kalan ve genetik olarak yatkınlığı olan kişilerin tamamında gelişmez. Bilinmeyen çevresel faktörler, stres (enfeksiyon, ameliyat veya hamilelik) ve henüz belirlenmemiş genler de hastalığın gelişimi için önemlidir (13). Olgular asemptomatik olabildiği gibi, tanı gecikmesinde ölüm ile sonuçlanabilen geniş bir klinik aralıkta karşımıza gelebilmektedir (17). Çölyak hastalığı tanı öncesi yüksek morbidite ve mortaliteye neden olurken, tanı konulduktan sonra, hastalık olmaktan çıkarak bir yaşam biçimi haline gelmektedir. Günümüzde istatistiklere göre her tanı alan hastaya karşın 5-7 tanı almayan Çölyaklının varlığı unutulmamalıdır (18). Dolayısı ile hastalığın toplumda tespiti önem arz etmektedir.

Biz bu çalışmada Çölyak hastalığı bulgularını gösteren hastalarda HLA geni üzerindeki

en sık görülen 3 mutasyon (DQA1*0501, DQB1*0201, DRB1*04) bölgesini taradık ve bu mutasyonların Tokat bölgesindeki dağılımlarının tespit edilerek hastalığın bölgemizdeki mutasyonlarla ilişkili olarak görülme sıklığını ortaya çıkarmaya çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma da Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Dahiliye ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine ishal, kusma, karn ağrısı, gelişme geriliği, gibi şikayetlerle başvuran 192 hastada HLA geni üzerinde Çölyak hastalığı ile ilgili en sık görülen 3 mutasyon (DQA1*0501, DQB1*0201, DRB1*04) tarandı. Hastalara yapılacak işlemin amacı ve yapılacak işlemler anlatılarak onam formları ile yazılı izinleri alındı. Hastalardan 4 mL venöz kan örneği EDTA içeren tüplere alındı. Bu amaçla alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. Daha sonra uygun primer kullanılarak klasik PCR yöntemi ile DNA'lar çoğaltıldı. HLA geni üzerindeki mutasyonların tespiti GenID® Coeliac Disease stripli mutasyon tarama kiti kullanılarak yapıldı. DNA izolasyonu; Gen polimorfizmini tespit etmek için alınan kan örneklerinden Roche marka High Pure PCR Template Preparation Kit kullanılarak tam kandan DNA izolasyonu yapıldı. Elde edilen materyal DNA olarak çalışmada kullanıldı. Bu striple mutasyon tespiti kısaca aşağıdaki basamakları içerir;

- PCR; Kandan izole edilen DNA kullanılarak yürütülür. HLA-DQA1*0501, HLA-DQB1*0201 ve HLA-DRB1*04 genlerinin fragmentleri biyotinle işaretlenmiş özel primerlerle çoğaltılır.
- Hibridizasyon; Çoğaltılmış gen parçalarının karakterizasyonu, nitroseluloz stripler üzerine sabitlenmiş sekans-spesifik oligonükleotit problemleriyle (SSOP) hibridizasyon reaksiyonunda gerçekleşir (ters hibridizasyon). Her nitroseluloz strip 7 adet gen probu taşır. Birincisi; bilinen tüm DQA1 alelleri

için, ikincisi; HLA- DQA1*0501 aleli için, üçüncüsü; bilinen tüm DQB1 alelleri için, dördüncüsü; HLA- DQB1*0201 aleli için, beşincisi; HLA- DRB1*04 aleli için, geri kalan 2 gen probu ise kontrol alanlarıdır. Hibridizasyon sırasında denature edilmiş ampikon, scribe yapıstırılmış gen problemlerine bağlanır. Oldukça spesifik yıkama işlemi sırasında, sekans problemleri çoğaltılmış DNA ile %100 uyumlu ise hibridlerin hayatta kalmasını sağlar. Streptavidin-alkalin fosfataz gen probuna ve biyotinle işaretlenmiş ampikona bağlanır. Bu kompleks yapı alkalin fosfatazdaki NBT/BCIP renk reaksiyonu ile tanımlanır. Bu aşamalardan sonra striplerde oluşan renklenmeye göre DNA'nın bağlandığı bölgeye göre hastada mutasyon varlığı ya da yokluğu tespit edilir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 192 hastanın 153'ünün (%79.69) en az bir mutasyon taşıdığı tespit edildi. Hastaların 100'ü (%52.08) DQA1*0501 mutasyonu, 54'ü (%28.12) DQB1*0201 mutasyonu, 53'ü (%27.60) ise DRB1*04 mutasyonunu taşıdığı belirlendi. HLA-DQ (1*0501, 1*0201) heterodimeri taşıyan hasta sayısı 36 (%18.75) olarak tespit edildi. Her üç mutasyonu da taşıyan 6 (%3.13) hasta tespit edildi. Hiç mutasyon taşımayan kişi sayısı ise 39 (%20.31) olarak belirlendi. Tokat bölgesi içinden çalışılan hastalardan 77'sinin (%40.1) DQA1*0501, 40'ının (%20.83) DQB1*0201 ve 40'unun (%20.83) DRB1*04 mutasyonunu taşıdığı belirlendi. Çocuk hastalardan 49'u (%25.52) DQA1*0501, 26'u

Tablo 1. Tokat Bölgesindeki Çölyak hastalarının dağılımı.

Toplam hasta sayısı	192	% 100.00
Mutasyon taşıyan toplam kişi sayısı	153	% 79.69
DQA1*0501 taşıyanlar	100	% 52.08
DQB1*0201 taşıyanlar	54	% 28.12
HLA-DQ heterodimeri taşıyanlar	36	% 18.75
DRB1 aleli taşıyanlar	53	% 27.60
Tek mutasyon taşıyanlar	105	% 54.69
3 mutasyon taşıyanlar	6	% 3.13
Hiç mutasyon taşımayan	39	% 20.31

(%13.54) DQB1*0201, 22'si (%11.45) DRB1*04 mutasyonunu gösterdi. Yetişkin hastalardan 51'ü (%26,56) DQA1*0501, 28'ü (%14.58) DQB1*0201, 31'u (%16.14) DRB1*04 mutasyonunu gösterdi.

TARTIŞMA

Çölyak hastalığı genetik temele dayalı hastalıklardan en sık görülenlerden birisidir. Çölyak hastalığı, multigenik bir hastalık olup sınıf II HLA genetik yatkınlığın %40'ını oluşturur. Primer HLA birleşmesi DQ2(DQA1*05/DQB1*02) ve DQ8(DQA1*0301/DQB1*0302) ileldir. Anti-jen oluşturan hücrelerin hücre yüzey proteinleri, Çölyak hastalığı'na yatkınlığa neden olur. HLA proteinlerinin varlığı hastalığın gelişimi için gereklidir ancak yeterli değildir. HLA olmayan çeşitli genler de Çölyak hastalığı için genetik riske ilave katkıda bulunurlar (12). Çölyak hastalığı bulunan kişilerin yaklaşık %97'si kromozom 6p21'de sınıf II HLA, özellikle HLA-DQ2 ve HLADQ-8 olarak adlandırılan genetik bulguya sahiptir. Bunların varlıkları Çölyak hastalığı'nın gelişimi için gereklidir. Bu alellerin yokluğu nerdeyse

Tablo 2. Tokat Bölgesindeki Çölyak hastalarının mutasyonlarının dağılımı.

Mutasyon Adı	Toplam Sayı ve Oran	Bölge	Sayı - Oran	Yaş	Sayı - Oran
DQA1*0501	100 (%52.08)	Tokat	77 (%40.1)	Çocuk	49 (%25.52)
		Tokat Dışı	33 (%17.18)	Yetişkin	51 (%26.56)
DQB1*0201	54 (%28.12)	Tokat	40 (%20.83)	Çocuk	26 (%13.54)
		Tokat Dışı	14 (%7.29)	Yetişkin	28 (%14.58)
DRB1*04	53 (%27.60)	Tokat	40 (%20.83)	Çocuk	22 (%11.45)
		Tokat Dışı	13 (%6.77)	Yetişkin	31 (%16.14)

tanıdan tamamen uzaklaştırır. HLA-DQ2 Çölyak hastalarının %90'dan fazlasında bulunur. Geri kalanların çoğunda da HLA-DQ8 bulunur (16).

Çölyak hastalığı'nda HLA tiplemesi, DQ2 ve DQ8 için yüksek derecede sensitif, fakat zayıf spesifisiteye sahiptir ve bu yüzden pozitiflik durumu daha az önem taşımaktadır. Her ne kadar DQ2 alelleri nerdeyse tüm Çölyak hastaları tarafından ekspres edilirse de genel popülasyonun DQ2 haplotipi için %30'u ve DQ8 için de %20'si pozitifdir. HLA tiplendirmesi Çölyak hastalığı için riski belirlemede iyi bir yoldur fakat hastalığın klinik seyrinin derecesini belirlemede yeterli değildir (10). HLA-DQB1*0201 alleli yönünden homozigot olanlarda klinik tanı konduğunda hastada, ağır villöz atrofi, genç yaş, ciddi diyare, düşük kan hemoglobin değerinin görüldüğü ve glutensiz diyetle villöz atrofide düzelmenin yavaş olduğu rapor edilmiştir (19). DQB1*02 homozigot hastaların belirlenmesi, hastalığın ağır komplikasyonlarının belirlenmesine yardım eder (20).

Günümüzde Çölyak hastalığının kesin tanısı ince bağırsak biopsisi ile konmaktadır. Ancak hastalığın klinik seyri göz önüne alındığında glutensiz diyetle dramatik bir cevap gözlenmekte ve hastalardaki klinik tablo glutensiz diyet uygulamasına gösterilen özen ile doğru orantılı bir şekilde düzelmekte ve hastanın şikayetleri kaybolmaktadır. Ayrıca her tanı alan hastaya karşın 5-7 tanı almayan Çölyaklı'nın varlığı (18) toplumda tespit edilmemiş Çölyak hastası olabileceğini belirtmektedir. Biopsi sürecinin zahmetli olması ve bir risk içermesi toplumdaki tespit edilememiş Çölyak hastasının ortaya çıkarılması için yeni yöntemlere ihtiyacı artırmaktadır. Hastalığın klinik seyrinin glutensiz diyet ile olumlu yönde değişmesi ayrıca biopsinin zahmetli ve hastaya sıkıntı veren bir işlem olmasından dolayı çalışmamıza glutensiz diyet uygulamasına olumlu cevap veren hastaları dahil ettik. Tokat bölgesinde HLA geni üzerindeki en sık görülen 3 mutasyon ile klinik olarak

(ishal, kusma, karın ağrısı, gelişme geriliği) Çölyak tanısı konulan hastalar da ki ilişki ilk defa bu çalışmada gösterildi. Bu çalışmaya alınan 192 hastanın 153'ünde (%79.69) en az bir mutasyon görüldü. Tokat bölgesindeki veriler değerlendirildiğinde mutasyon oranları DQA1*0501, DQB1*0201, DRB1*04 için sırasıyla %52.08, %28.12, %27.60 olarak tespit edildi. En fazla (%52.08) DQA1*0501 mutasyonu bulundu. Her üç mutasyonu da taşıyan 6 hasta tespit (%3.13) edildi. Çölyak hastalığı sıklığı ABD'de 1/133, Finlandiya'da 1/99 iken ülkemizde 1/100-1/111 arasındadır (21-24). Çocuk ve yetişkin hastalar arasında mutasyon görülmesi benzer oranlardaydı. Yapılan çalışmalar DQ2'yi ve özellikle HLA-DQ2(A1*0501,B1*0201) heterodimerini kodlayan HLA-DQA1*0501 ve DQB1*0201'nin kombinasyonunu Çölyak hastalığı'nın sebebi olarak öne çıkarmıştır (8). Çalışmamızda da heterodimer görülme oranı %18.75'dir. Tokat bölgesinde; her üç mutasyonun görüldüğü hastaların oranı (%3.13) hastalığın Türkiye'deki sıklığının 2.3 katı oranında tespit edilmesi ayrıca heterodimer görülme oranı (%18.75) hastalığın bu bölgede ülke genelinden daha sık karşılaşılabileceğini, ayrıca toplumdaki gizli Çölyak hastalarını yansıtabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca Türkiye'deki Çölyak hastası prevalansının daha yüksek olabileceğini ifade eden çalışmalar (25-27) sonuçlarımızı desteklemektedir.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışma ile bölgemizde Çölyak hastalığı görülme oranının yüksek olabileceği bu bulguların daha çok sayıda deneğin katıldığı saha çalışması ile desteklenerek yorumlanmasının daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bracken S, Byrne G, Kelly J ve ark. Altered gene expression in highly purified enterocytes from patients with active Celiac Disease. BMC Genomics 2008; 9: 377.
2. Lurz E, Scheidegger U, Spalinger J ve ark. Clinical presentation of Celiac Disease and the diagnostic

- accuracy of serologic markers of serologic markers in children. *Eur J Pediatr* 2008; 845-4 (Epub ahead of print)).
3. Altunbaş B, Kansu A, Girgin N. Celiac disease in Turkish short-statured children and the value of antigliadin antibody in diagnosis. *Acta Pediatr Jpn* 1998; 40: 457-60.
 4. Raanan S. Advances in celiac disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2003; 362: 383-91.
 5. De Marchi M, Borelli I, Olivetti E ve ark. Two HLA-DR alleles are associated with celiac disease. *Tissue Antigens* 1979; 14: 309-16.
 6. Zubillaga P, Vidales MC, Zubillaga I ve ark. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 genetic markers and clinical presentation in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 548-54.
 7. Congia M, Cucca F, Frau F ve ark. A gene dosage effect of the DQA1*0501/ DQB1*0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of coeliac disease. *Hum Immunol* 1994; 40: 138-42.
 8. Tosi R, Vismara D, Tanigaki N ve ark. Evidence that celiac disease is primarily associated with a DC locus allelic specificity. *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 28: 395-404.
 9. Hourigan C.S. The molecular basis of coeliac disease. *Clin Exp Med* 2006; 6: 53-9.
 10. Casinotti A, Birindelli S, Clerici M ve ark. HLA and autoimmune digestive disease: A clinically oriented review for gastroenterologists. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 195-217.
 11. Polanco I. Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 3-6-69.
 12. Briani C, Samaroo D, Alaedini A. Celiac disease: From gluten to autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2008; 7: 644-50.
 13. Liu J, Juo SH, Holopainen P, et al. Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *Am Human Genet* 2002; 70: 51-9.
 14. Tully MA. Pediatric Celiac Disease 2008; 31(2): 132-40.
 15. Presutti RJ, Cangemi JR, Cassidy HD ve ark. Celiac Disease. *Am Fam Physician* 2007; 76: 1795-802.
 16. Mary M. Niewinski. Advances in Celiac Disease and Gluten-Free Diet. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 661-72.
 17. Güncel *Pediatric* 2005; 2: 47-53.
 18. Hill ID. Celiac disease- a never ending story. *J Pediatr* 2003; 143: 289-91.
 19. Jores RD, Frau F, Cucca F ve ark. HLA-DQB1*0201 homozygosity predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 48-53.
 20. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: the evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1042-66.
 21. Fasano A, Berti I, Geraduzzi T, Not T, Colletti R, Drago S. Prevalence of celiac disease in at-risk groups in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 13: 1123-8.
 22. Lo W, Sano K, Lebowitz B, Diamond B, Gren PHR. Changing presentation of adult celiac disease. *Dig Dis and Scien* 2003; 48: 395-8.
 23. Gürsoy Ş, Şimşek T, Güven K. Kayseri bölgesinde Çölyak hastalığı prevalansı. *Türk J Gastroentero* 2002; 13: 156.
 24. Demirçeken FG. Çocuk ve ergen yaş grubunda Çölyak hastalığının erken tanısında insan doku transglutaminazına karşı antikor taraması. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık Tezi, Ankara, 2004.
 25. Ertekin V, Selimoğlu MA, Karadağ F, Aktaf E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 689-91.
 26. Tatar G, Elsürer R, Şimşek H, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1479-84.
 27. Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, et al. Seroprevalence of gluten enteropathy in volunteer blood donors. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14: 18.

Yazışma adresi:

Dr. Hüseyin Özyurt
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tokat
Tel : 0 356 212 94 17
Faks: 0 356 212 94 17
E-posta: huseyinozyurt@hotmail.com
