

ÇÖLYAK HASTALIĞI İÇİN ESPGHAN (Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği) KILAVUZU

*S. Husby, †S.Koletzko, ‡I.R.Korponay-Szabo, §M.L.Mearin, ‖A.Phillips, ¶R.Shamir, #R.Troncone, **K.Giersiepen, ††D.Branski, ‡‡C. Catassi, §§M. Lelgeman, ‖‖M.Maki, ¶¶C.Ribes-Koninckx, ##A.Ventura ve ****K.P.Zimmer, ESPGHAN Gastroenteroloji Komitesi adına ESPGHAN Çölyak Hastalığı Tanısı Çalışma Grubu

ÖZET

Amaç: Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN)'nin Çölyak hastalığı (ÇH) için tanı kriterleri 1990'da yayınlanmıştır. O zamandan beri ÇH'de otoantijen (doku transglutaminazı) tanımlanmıştır; ÇH ile ilgi algı oldukça nadir bir enteropatiden insan lökosit antijeni haplotiplerine (HLA-DQ2 ve HLA-DQ8) güçlü bir şekilde bağımlı olan sık görülen bir multiorgan hastalığa dönüşmüştür ve ÇH'ye özgü antikor testleri geliştirilmiştir.

Yöntemler: 17 uzmandan oluşan bir grup ÇH'yi tanımlamış ve Delphi sürecine dayalı olarak yeni tanı kriterleri geliştirmiştir. ÇH tanısı koymak için farklı tanısal yaklaşımlarla birlikte iki hasta grubu tanımlanmıştır: ÇH'yi düşündüren semptomları olan çocuklar (birinci grup) ve ÇH açısından yüksek risk taşıyan asemptomatik çocuklar (ikinci grup). 2004 Ulusal Sağlık Enstitüsü/Sağlık Bakım Araştırma ve Kalite Ajansı raporu ve pediatrik hastalarda ÇH için antikor testleri ile ilgili sistematik bir literatür taraması (2004 ile 2009 arası), ÇH'ye özgü antikor testi ile ilgili kanıta dayalı önerilerin temelini oluşturmuştur.

Bulgular: Birinci grupta, ÇH tanısı semptomlar ve ÇH ile uyumlu pozitif seroloji ve histolojiye dayanır. İmmünglobulin A anti-doku transglutaminaz tip 2 antikor titreleri yüksekse (normalin üst sınırının 10 katından fazla), daha ileri laboratuvar testleri ile sıkı bir protokol uygulayarak duodenal biyopsi olmaksızın ÇH tanısı konur. İkinci grupta, ÇH tanısı pozitif seroloji ve histolojiye dayanır. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 testleri değerlidir, çünkü her iki haplotip de negatifse ÇH olasılığı düşüktür.

Çıkarımlar: Yeni kılavuzların amacı yüksek bir tanısal doğruluk elde etmek ve hastaların ve ailelerinin yükünü azaltmaktır. Bu kılavuzların klinik uygulamadaki performansı prospektif olarak değerlendirilmelidir.

(JPGN 2012;54:136-160)

ÖZET

Çölyak hastalığı (ÇH) tanı ve tedavisi için Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme (ESPGHAN) Derneği kılavuzları 20 yıldır yenilenmemiştir. Bu sürede, ÇH nadir görülen bir enteropatiden esas olarak insan lökosit antijeni HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 ile ilişkili güçlü bir genetik predispozisyonu olan sık görülen bir multiorgan hastalığa dönüşmüştür. ÇH'ye özgü antikor testlerinin (esas olarak doku transglutaminaz tip 2 (TG2) antikorları) varlığının bir sonucu olarak ÇH tanısı da değişmiştir.

ÇH tanısı için kanıta dayalı bir yaklaşım ile, bilimsel ve teknik gelişmelere dayalı yeni kılavuzlar formüle etmek üzere ESPGHAN içinde bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Çalışma grubu ayrıca ÇH için yeni bir tanım geliştirmiştir. ÇH'de antikor testleri ile ilgili ayrıntılı kanıt raporu, kılavuzların temelini oluşturmaktadır ve ayrıca yayınlanacaktır. Bir oylama yöntemine

dayalı kılavuz ifadeleri ve önerileri sunulmuştur. Bu özetin amacı klinik uygulamada kullanılmak üzere kılavuzların kanıt ifadeleri ve önerilerinin bazılarını özetlemektir.

Tanımlar

ÇH, genetik olarak duyarlı kişilerde gluten ve ilgili prolaminlerin neden olduğu immün bağımlı sistemik bir bozukluktur ve glutene bağlı klinik belirtilerin çeşitli kombinasyonlarının, ÇH'ye özgü antikorların, HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 haplotipleri ve enteropatinin varlığı ile karakterizedir. ÇH'ye özgü antikorlar TG2'ye karşı otoantikorlardan oluşur (endomisyal antikorlar (EMA) ve gliadin peptidlerinin (DGP) deamide olmuş formlarına karşı antikorlar).

ÇH için Kimlere Test Yapılmalıdır?

ÇH çok çeşitli belirti ve bulgularla prezente olabilir. ÇH tanısını koymak sadece belirgin gastrointestinal semptomları olan çocuklarda değil, aynı zamanda daha az belirgin klinik bir tablosu olan çocuklarda da önemlidir, çünkü hastalığın olumsuz sağlık sonuçları olabilir. Yüksek doğruluk derecesine sahip serolojik testlerin ve diğer tanısal testlerin varlığı kesin tanının konmasını sağlar. Test sonuçlarının yorumlanması ve sonuçları, riskli gruplarda semptomatik ve asemptomatik hastalar için farklılık gösterir.

ÇH için test aşağıdaki gruplara önerilmelidir:

Grup 1: Kronik ve aralıklı diyarenin başka şekilde açıklanamayan belirti ve bulguları, gelişme geriliği, kilo kaybı, büyümede duraklama, gecikmiş puberte, amenore, demir eksikliği anemisi, bulantı ve kusma, kronik karın ağrısı, kramp ve distansiyon, kronik konstipasyon, kronik yorgunluk, tekrarlayan aftöz stomatit (ağız ülserleri), dermatitis herpetiformis benzeri döküntü, minör travmalarla ortaya çıkan kırık/osteopeni/osteoporoz ve anormal karaciğer biyokimyası olan çocuk ve adölesanlar.

Grup 2: Tip 1 diyabet (T1DM), Down sendromu, otoimmün tiroid hastalığı, Turner sendromu, Williams sendromu, selektif immünoglobulin A (IgA) eksikliği, otoimmün karaciğer hastalığı ve birinci derece akrabalarda ÇH gibi yüksek ÇH riski olan asemptomatik çocuklar ve adölesanlar.

Tanısal Araçlar

ÇH'ye Özgü Antikor Testleri

ÇH'ye özgü antikor testleri kanda anti-TG2 veya EMA'yı ölçer. Anti-DGP'yi ölçen testler de oldukça spesifik olabilir. Tanıda kullanılmak üzere ÇH'ye özgü antikor testi sonuçları veren laboratuvarlar ulusal veya uluslar arası düzeyde sürekli olarak kalite kontrol programlarına katılmalıdır. Çocukluk ÇH için kullanılan her antikor testi, bebeklikten adölesan dönemine kadar değişen bir pediatrik popülasyonda referans EMA veya histoloji standardına göre onaylanmalıdır.

Bir test, referans standardı ile %95'ten fazla uyum gösteriyorsa güvenilir kabul edilir. Bir testin antikor pozitifliği (cut-off değeri veya normalin üst sınırı (NÜS)) için optimal eşik değerleri belirlenmelidir. Anti-TG2 ve anti-DGP laboratuvar test sonuçları sayısal değerler olarak ifade edilmelidir ve ölçülen immünglobulin sınıfı, üretici, spesifik test kiti için tanımlanan cut-off değeri ve (belirlenebiliyorsa) "yüksek" antikor değerlerinin düzeyi belirtilmelidir. Sadece pozitiflik veya negatifliği ifade etmek yeterli değildir. EMA bulguları ile

ilgili bildirimler, araştırılan immünglobulin sınıfını, cut-off dilüsyonu, yorumu (pozitif veya negatif), halen pozitif olan en yüksek dilüsyonu ve substrat dokusunun özelliklerini içermelidir.

Antikor sonuçlarının yorumlanması için serumda total IgA düzeyleri, hastanın yaşı, gluten tüketim şekli ve immunosupresif ilaçların alımı göz önüne alınmalıdır. Gluten maruziyeti kısa ise veya gluten daha uzun bir süre önce (birkaç hafta-yıllar) kesilmişse, negatif sonuç güvenilir değildir. IgA düzeyi normal kişiler için primer olarak IgA sınıfı antikor testlerinin sonuçlarına göre yorumlanmalıdır. Düşük IgA düzeyi olan kişiler için (total serum IgA<0.2 gr/L), IgG sınıfı ÇH'ye özgü antikor testlerinin sonuçlarına göre çıkarım yapılmalıdır.

HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 için HLA Testleri

HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 tip tayini, her iki belirteç için test sonucu negatif olduğunda, ÇH'yi dışlamak veya tanının olası olmadığını belirlemek için yararlı bir araçtır. ÇH tanısı kesin olmayan hastalarda, HLA testi yapılmalıdır (örneğin negatif ÇH'ye özgü antikor ve proksimal ince barsak biyopsi örneklerinde hafif infiltratif değişiklikler olan hastalar). ÇH ile ilgili güçlü klinik şüphe bulunan çocuklarda ÇH düşünülürse, yüksek düzeyde spesifik ÇH antikorları vardır ve ince barsak biyopsisi yapılmayacaktır. Çalışma grubu bundan sonra tanıyı güçlendirmek için HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 tip tayininin yapılmasını önerir. Prospektif çalışmalar, HLA tip tayininin, bu hastalarda gerçekten etkin ve etkili bir tanısal araç olup olmadığını ortaya koyacaktır. ÇH ile ilişkili durumların bulunduğu asemptomatik kişilere (grup 2) HLA testi önerilebilir (daha ileri ÇH spesifik antikor testi için seçim yapmak üzere).

Duodenal Biyopsilerin Histolojik Analizi

ÇH'de ince barsak enteropatisinin histolojik özellikleri çok değişkendir, yama tarzında olabilir ve ÇH hastalarının küçük bir bölümünde sadece duodenal bulbusta görülebilir. Değişiklikler ÇH için spesifik değildir ve ÇH dışında diğer enteropatilerde de bulunabilir. Biyopsiler tercihen bulbustan üst endoskopi esnasında (en az 1 biyopsi) alınmalıdır ve duodenumun ikinci ve üçüncü bölümlerinden alınmalıdır (en az 4 biyopsi). Patoloji raporu, konum tanımını, normal villusların varlığı veya yokluğunu veya atrofi derecesi ve kript uzamasını, villüs-kript oranını, intraepitelyal lenfositlerin (İEL) sayısını ve Marsh-Oberhuber sınıflandırmasına göre derecelendirmeyi içermelidir.

ÇH'yi Düşündüren Belirti ve Bulguları Olan Çocuk veya Adolesan için Tanısal Yaklaşım

ÇH'ye özgü antikorların test edilmesi, ÇH tanısını koymak veya dışlamak için daha ileri tetkik gerektiren kişileri belirlemek üzere kullanılan ilk araçtır. Gluten içeren diyet tüketen hastalarda, ÇH'ye özgü antikorlar test edilmelidir. İlk testin kan örneğinde IgA sınıfı anti-TG2 olması önerilir. Total serum IgA bilinmiyorsa, bu da ölçülmelidir. Primer veya sekonder humoral IgA eksikliği olan hastalarda, IgG sınıfı ÇH'a özgü antikorların ölçümü en az bir kere daha yapılmalıdır (IgG anti-TG2, IgG anti-DGP veya IgG EMA veya hem IgA, hem de IgG antikorları için karıştırılmış kitler). İlk testin hızlı ÇH antikoru saptama kiti ile yapıldığı (POC (point of care) testleri) semptomatik hastalarda, sonuçlar laboratuvar bazlı kantitatif bir testle doğrulanmalıdır. Yayınlanmış veriler, POC testlerinin ÇH tanısı için yüksek doğruluk oranı sağlayabileceğini göstermesine rağmen, gelecekteki çalışmalar, bunların daha az seçilmiş popülasyonlarda kullanıldığında ve/veya eğitilmemiş tıbbi personel veya tıp dışı kişiler tarafından kullanıldığında da aynı şekilde iyi sonuçlar verip vermediğini göstermelidir.

Diğer ÇH'ye özgü antikorları negatif olan, ama klinik semptomları güçlü ÇH şüphesi düşündüren (özellikle 2 yaş altındaki çocuklar) hastalarda, ek test olarak DGP'ye karşı

antikorları ölçen testler kullanılabilir. Doğal gliyadin peptidlerine karşı IgG veya IgA antikorlarının saptanması için yapılan testler (konvansiyonel gliyadin antikoru testi), ÇH tanısı için kullanılmamalıdır. Dışkı örneğinde herhangi bir tipte antikoru (IgG, IgA, sekretuar IgA) saptamak için test kullanılmamalıdır.

IgA eksikliği olmayan semptomatik bir hastada, IgA sınıfı ÇH antikorları negatifse, herhangi bir zaman noktasında ÇH'nin semptoma neden olma olasılığı düşüktür. Özel tıbbi koşullar (ör. 2 yaş altında olmak, sınırlı gluten tüketimi, ciddi semptomlar, ailede predispozisyon veya diğer predispozan hastalıklar, immüno-supresif ilaçlar) bulunmadığı sürece ÇH için daha ileri testler önerilmez.

Ciddi semptomları ve güçlü klinik ÇH şüphesi olan ve anti-TG2, EMA ve anti-DGP açısından seronegatif vakalarda, ince barsak biyopsileri ve HLA-DQ testi önerilir. Histoloji, lezyonların ÇH ile uyumlu olduğunu, ama HLA-DQ2/HLA-DQ8 heterodimerlerinin negatif olduğunu gösteriyorsa, ÇH olası değildir ve ÇH dışında bir tanıya bağlı bir enteropati düşünülmelidir. Bu hastalarda, ÇH tanısı, sadece tekrarlanan biyopsilerle birlikte pozitif bir challenge prosedüründen sonra konabilir.

Gastrointestinal semptomlar için yapılan rutin tanı testleri esnasında alınan duodenal biyopsiler, ÇH'yi gösteren histolojik bir model ortaya koyuyorsa (Marsh 1-3 lezyonlar), antikör testleri (anti-TG2 ve 2 yaşından küçük çocuklarda anti-DGP) ve HLA tip tayini yapılmalıdır. ÇH'ye özgü antikörler yoksa ve/veya HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 heterodimerleri yoksa, diğer enteropati nedenleri (gıda alerjisi, otoimmün enteropati) düşünülmelidir.

ÇH'ye Özgü Antikör Testleri Pozitif Olduğunda Ne Yapılmalıdır?

ÇH'ye özgü antikörleri pozitif çıkan çocuklar, ÇH'yi onaylamak veya dışlamak üzere bir pediatrik gastroenterolog veya ÇH ile ilgili aynı bilgi ve deneyime sahip bir pediatrist tarafından değerlendirilmelidir. Glutensiz diyet, sadece tanısız süreç tamamlandıktan sonra kesin tanı konduğu zaman başlatılmalıdır. Sağlık bakım profesyonellerine ÇH dışlanmadan veya kesin ÇH tanısı konmadan önce glutensiz diyete başlamanın zararlı olabileceği bildirilmelidir. Buğdaya karşı şüpheli veya kanıtlanmış alerji nedeni ile çocuklar ve adolesanlarda glutensiz diyet başlamadan önce ÇH'ye özgü antikör testi de uygulanmalıdır.

Doğrulayıcı biyopsileri uygulamama seçeneğine izin veren belli koşullar mevcut olmadığı sürece, pozitif bir anti-TG2 veya anti-DGP sonucu, histoloji ile doğrulanmalıdır. Histoloji, ÇH ile uyumlu lezyonlar gösteriyorsa (Marsh 2-3), ÇH tanısı doğrulanmış olur. Histoloji normalse (Marsh 0) veya sadece artmış İEL sayısı gösteriyorsa (100 epitel hücresi başına >25 lenfosit, Marsh 1), ÇH tanısını koymadan önce daha ileri testler uygulanmalıdır.

Hangi hastalarda ÇH Tanısı Duodenal Biyopsi Olmaksızın Konabilir?

ÇH'ye işaret eden belirti ve bulguları olan ve yüksek anti-TG2 titreleri (normalin üst sınırının >10 katı) olan çocuklar ve adolesanlarda, villöz atrofi (Marsh 3) olasılığı yüksektir. Bu durumda, pediatrik gastroenterolog, anne baba ve çocukla (yaşı uygunsa), biyopsi olmaksızın ÇH tanısını koymak üzere daha ileri laboratuvar testlerini (EMA, HLA) uygulama seçeneğini

tartışabilir. Antikor pozitifliği, kan örneklerinin yanlış işaretlenmesi veya diğer teknik yanlışlara bağlı olarak yanlış pozitif seroloji sonuçlarını önlemek üzere ilk testten ayrı bir zamanda alınan bir kan örneğinde bakılan EMA ile doğrulanmalıdır. Bu ikinci kan örneğinde, EMA testi spesifik ÇH antikor pozitifliğini doğruluyorsa, ÇH tanısı konabilir ve çocuğa glutensiz diyet başlanabilir. ÇH tanısını güçlendirmek için ince barsak biyopsisi yapılmaksızın tanı konmuş olan hastalarda, HLA tiplerinin kontrol edilmesi tavsiye edilir.

ÇH ile İlişkili hastalıkları Olan Asemptomatik bir Çocuk veya Adölesanda Tanısal Yaklaşım

Yapılabiliriyorsa, HLA testi birinci seçenek test olarak sunulmalıdır. DQ2 ve DQ8'in yokluğu ÇH olasılığını ortadan kaldırır ve daha ileri serolojik test yapılması gerekli olmaz. Hastada, DQ8 ve/veya DQ2 pozitifse, hasta sadece HLA-DQ2 kompleksinin beta zincirleri için homozigotsa (DQB1*0202) veya HLA testi yapılmamışsa, anti-TG2 IgA testi ve total IgA testi yapılmalıdır, ama bunlar tercihen çocuk 2 yaşını geçmeden önce yapılmamalıdır. Antikorlar negatifse, ÇH'ye özgü antikorların tekrar test edilmesi önerilir.

ÇH için yüksek genetik risk taşıyan kişilerde, ÇH'a özgü antikorların dalgalı (veya geçici) pozitif serum düzeyleri görülebilir (özellikle anti-TG2 ve anti-DGP). Bu nedenle, klinik belirti ve bulgusu olmayan bu grupta (grup 2), enteropatiji ortaya koyan duodenal biyopsiler her zaman ÇH tanısının bir parçası olmalıdır. Başlangıçtaki testler hızlı ÇH antikor saptama kiti ile uygulanmışsa, pozitif bir test sonucu, her zaman laboratuvar bazlı kantitatif bir testle doğrulanmalıdır. Asemptomatik kişilerde negatif hızlı test sonuçları da, test tıp dışı kişiler veya eğitilmemiş tıbbi personel tarafından uygulanmışsa ve/veya testin güvenilirliği veya test koşulları (yeterli gluten alımı, eş zamanlı ilaçlar, IgA durumu) bilinmiyorsa veya şüpheli ise kantitatif bir testle doğrulanmalıdır.

ÇH'ye özgü antikor düzeyleri düşük olan kişilerde (normalin üst sınırınının 3 katından düşük) gereksiz biyopsileri önlemek için daha spesifik test olan EMA uygulanması önerilir. EMA testi pozitifse, çocuk duodenal biyopsi için gönderilmelidir. EMA testi negatifse, 3-6 aylık aralıklarla tekrarlanan serolojik testler önerilir (normal gluten içeren diyet almakta iken).

Takip ve Challenge Yöntemleri

ÇH tanısı yukarıda belirtilen kriterlere göre konmuşsa, aile glutensiz diyet için profesyonel diyet danışmanlığı almalıdır. Hastalar, semptomatik düzleme ve ÇH'ye özgü antikor testlerinin normalleşmesi açısından düzenli olarak takip edilmelidir. Antikor titrelerinin normalin cut-off değerinin altına düşmesine kadar geçen zaman başlangıç düzeyine bağlıdır, ama bu düşüş genel olarak glutensiz diyete başladıktan sonra 12 ay içinde gerçekleşmelidir.

ÇH'nin tanı kriterlerine uyan hastalarda, glutensiz diyet almakta iken ince barsak biyopsisi yapmak gerekli değildir. Ancak, semptomatik hastalarda glutensiz diyete klinik yanıt yoksa, glutensiz diyete uyum eksikliğini dışlamak için dikkatli bir diyet değerlendirmesi yaptıktan sonra daha ileri araştırmalar gereklidir. Bu araştırmalar daha ileri biyopsileri içerebilir.

Olağan dışı koşullar haricinde, gluten challenge testinin gerekli olduğu düşünülmez. Bu koşullar, ilk tanı ile ilgili şüpheli durumları içerir. Gluten challenge testinden önce HLA tip tayini ve mukozal histoloji değerlendirilmelidir ve test her zaman tıbbi gözetim altında

yapılmalıdır (tercihen pediatrik gastroenterolog gözetiminde). Çocuk HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 negatif olmadığı veya uygun testler yapılmaksızın glutensiz diyetle başlamadığı sürece, gluten challenge testi 5 yaşından önce ve pubertal büyüme patlaması esnasında yapılmamalıdır. Gluten challenge testi esnasında günlük gluten alımı en az çocuklar için normal gluten alımı miktarı kadar olmalıdır (yaklaşık olarak 15 gram/gün). Challenge testi dönemi esnasında, IgA anti-TG2 antikoru (düşük serum IgA düzeyi varsa IgG) ölçülmelidir. ÇH'ye özgü antikorlar pozitifleşirse ve klinik ve/veya histolojik nüks gözlenirse, hastada nüks olduğu kabul edilir. Pozitif antikor veya semptomlar yoksa, challenge'ın 2 yıl sonra tamamlanması düşünülmelidir, ancak yaşamın daha sonraki döneminde geç nüks oluşabileceği için normal diyet almakta iken ek biyopsiler önerilir.

GİRİŞ

ÇH için ESPGHAN kılavuzları en son 1990'da yayınlanmıştır (1) ve o dönem için ÇH'nin hem tanısı, hem de tedavisinde önemli bir ilerlemeyi temsil etmiştir. 1990'dan beri ÇH'nin patolojik süreçleri ile ilgili anlayış büyük ölçüde artmıştır ve ÇH'nin klinik paradigması, çocukluk çağının kronik, glutene bağımlı enteropatisinden; farklı organ sistemlerini etkileyen kronik immün özellikleri olan sistemik bir hastalığa değişmiştir. ÇH herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen (2), bu kılavuzlar çocukluk çağı ve adolesans dönemine odaklanır.

Hastalığın etyolojisi multifaktöriyeldir ve ikiz çalışmalarında (3) ve HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 haplotiplerine güçlü bir bağıllık gösteren çalışmalarda (4) ortaya konduğu gibi güçlü bir genetik etki söz konusudur. ÇH'nin patogenezinin anlaşılmasında önemli bir adım, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 bağlamında spesifik olarak gliadin peptidlerini tanıyan gluten-reaktif ince barsak T hücreleri olan çölyak hastalarının gösterilmesi olmuştur (5). Ayrıca, ÇH'de majör otoantijen olarak TG2'nin keşfedilmesi hastalığın otoimmün özelliğinin tanınmasına yol açmıştır (6). TG2 barsaklarda bol miktarda bulunur ve gliadin ve gliadin parçaları gibi proteinler ve peptidlerin deamidasyonu sağlar ve bu şekilde çölyak hastalarında T hücre reaktivitesinde artışa yol açar (7). ÇH ile ilgili olarak artan bu bilgiler, gliadine ve TG2'den zengin endomisyuma ve daha sonra TG2'ye karşı antikor belirlenmesine dayalı tanısal serolojik testlerin gelişmesini sağlamıştır.

Substrat olarak DGP'yi kullanan testler, ÇH tanı testlerinde önemli değere sahip olabilir (8). Bu nedenle, TG2, EMA ve DGP'ye karşı antikorlar ÇH'ye özgü antikorlar olarak anılırken, doğal (non-DGP) gliadine karşı antikorlar büyük ölçüde nonspesifiktir. İnce barsak biyopsileri, bugüne kadar ÇH tanısı için referans standart olarak kabul edilmiştir. Ancak, spesifik ÇH antikorlarının tanısal değeri ile ilgili bulgular artmaktadır ve HLA tip tayini artan bir şekilde tanısal amaçla kullanılmaktadır. Aynı zamanda, ÇH tanısı için histolojinin önde giden rolü birkaç nedenden dolayı sorgulanmıştır: histolojik bulgular ÇH için spesifik değildir, lezyonlar yama şeklinde olabilir, sadece duodenum bulbusunda olabilir, yorum dokunun hazırlanmasına bağlıdır ve gözlemciler arasında yüksek düzeyde değişkenliğe eğilimlidir (9). Bu nedenle, ÇH tanısı, sadece ince barsak biyopsilerinin sonuçlarına değil, aynı zamanda klinik ve aile verilerinden elde edilen bilgilere ve spesifik ÇH antikor testleri ve HLA tip tayinine de bağlı olabilir.

2004'de, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü ve Sağlık Bakım Araştırma ve Kalite Ajansı (AHRQ), ÇH'nin tanı ve tedavisi için kanıta dayalı ayrıntılı bir analiz yayınlamıştır (10). Bunu takiben, Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu tarafından çocuklar için spesifik klinik kılavuzlar yayınlanmıştır (11). 2008'de, İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Bulgular Enstitüsü (NICE) genel uygulamada ÇH tanı ve tedavisi için

kılavuzlar yayınlamıştır. Bu kılavuzlar, ÇH tanısı için standart referans olarak ince barsak biyopsi sonucunun merkezi ve özel pozisyonuna karşı çıkmamıştır. Çocuklar ve adölesanlarda ÇH tanısı için kanıta dayalı yeni kılavuzların formüle edilmesi amacı ile ESPGHAN içinde bir çalışma grubu kurulmuştur. Çalışma esnasında ÇH hastalığı için yeni bir tanımın gerekli olduğu ortaya çıkmıştır ve burada bu tanım sunulmuştur. Kılavuzların majör bir amacı, ÇH ile uyumlu olduğu varsayılan karakteristik histolojik değişikliklere sahip duodenal biyopsilerin, ÇH tanısında bazı durumlarda ihmal edilip edilemeyeceği sorusunu yanıtlamaktır. Ayrıca, bu kılavuzlar, çocukluk çağı ÇH'nin klinik tanısı için tanısal algoritmalar sunmaktadır.

METODOLOJİLER

Çalışma grubu

2007'de çocuklar ve adölesanlarda ÇH tanısı için kanıta dayalı kılavuzlar oluşturmak amacı ile bir ESPGHAN çalışma grubu kurulmuştur. Grubun üyeleri, ÇH konusuna (patoloji ve laboratuvar antikör testleri dahil) bilimsel ve klinik ilgisi olan ve Avrupa ülkelerini büyük ölçüde temsil eden ESPGHAN üyeleridir. Avrupa Çölyak Kurumları Derneği'nin bir temsilcisi çalışma grubunun bir üyesi idi. Çalışma grubuna iki epidemiyolog da katılmıştır.

Sistemantik Taramalar

Grup, bu sorulara yanıt verebilmek için tanısal soruları seçmek ve daha sonra bilimsel literatürü taramak ve değerlendirmek üzere kanıta dayalı bir yaklaşım kullanmaya karar vermiştir. Kılavuzlar, 2004'ün AHRQ raporu dahil olmak üzere mevcut kanıt analizlerine dayanmaktadır (10). Spesifik ÇH antikörleri açısından AHRQ'nun tarama profili, yeni bir literatür taraması için bir kalıp olarak kullanılmıştır. Başlangıçta, literatürde Ocak 2004'ten Ağustos 2008'e kadar olan makaleler taranmıştır. Daha sonra, Eylül 2008'den Eylül 2009'a kadar olan makaleler taranmıştır. Bulunan makaleler, Almanya, Bremen Üniversitesi Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Merkezi'nin kanıta dayalı tıp uzmanları ve epidemiyologları tarafından değerlendirilmiştir (www.hta.uni-bre-men.de).

Kanıt raporu

Anahtar bir soru, spesifik ÇH antikörlerinin belirlenmesinin, bütün hastalarda veya seçilmiş hastalarda ÇH tanısı için ince barsak biyopsisinin uygulanmamasına izin verecek kadar doğru sonuç verip vermediği sorusu idi. Bu soru için bilimsel kanıtlar spesifik olarak aranmıştır ve antikör analizi tüm bir kanıt raporunun konusudur (11a).

Kanıt dereceleri

Kanıt derecelendirmesi, basitleştirilmiş versiyon olarak GRADE (Öneriler Ölçüm, Gelişme ve Değerlendirme Derecelendirmesi) sistemine dayalı bir şekilde kanıt düzeyleri (LOE) ile araştırılmıştır (12).

Öneri Gücü

Çalışma grubunun üyeleri tarafından kanıt raporları formüle edilmiştir ve bunlar kanıt derecelendirmesi dahil olmak üzere kanıt raporları ve önerilerinin temelini oluşturmuştur. Öneriler, kanıt derecesine dayanmıştır ve mevcut kanıt olmadığı zaman çalışma grubu uzmanlarının görüş birliğine dayanmıştır. Önerinin gücünün, Schünemann ve ark.'nın açıkladığı şekilde güçlü (↑↑) veya orta derece (↑) şeklinde oklarla gösterilmesine karar verilmiştir.

Oylama

“Kimin test edileceği”, spesifik ÇH antikorları”, “HLA” ve “ince barsak biyopsileri” konularında bir dizi klinik ve tanısal kanıt raporu ve öneri ile ilgili fikir birliği elde etmek üzere GRADE çalışma grubunun çalışmasına dayalı olarak modifiye bir Delphi süreci kullanılmıştır. Konsensus sağlamak üzere online bir platform girişine (Leitlinienentwicklung, Charite Hospital, Berlin, Germany, www.leitlinienentwicklung.de) dayalı olarak kanıt raporları ve önerilerle ilgili oylama tartışması ve tekrarlanan gizli oylama yürütülmüştür. Çalışma grubunun dört üyesi (hasta organizasyonunun üyesi ve 2 epidemiyolog dahil olmak üzere) son oylamaya katılmamıştır.

Finansman Kaynakları

Kılavuzlar, Avrupa Çölyak Toplulukları Derneği içerisinde yer alan Almanya, Büyük Britanya, İtalya ve Danimarka çölyak hastaları derneklerinin ve Almanya ve İspanya ulusal pediatrik gastroenteroloji derneklerinin katkıları ile birlikte ESPGHAN’ın finansal yardımı ile oluşturulmuştur.

ÇH’NİN TANIMLANMASI VE SINIFLANDIRILMASI

Çalışma grubu ÇH’yi genetik olarak duyarlı kişilerde gluten ve ilgili prolaminler ile ortaya çıkan, glutene bağlı klinik belirtiler, ÇH’ye özgü antikorlar, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 haplotipleri ve enteropatinin değişken bir kombinasyonunun varlığı ile karakterize immün bağımlı sistemik bir bozukluk olarak tanımlamaya karar vermiştir. ÇH ile ilgili birkaç sınıflandırma kullanılmıştır; klasik, atipik, asemptomatik, latent ve potansiyel ÇH gibi sınıflandırmalar en önemlileridir. Atipik semptomlar, klasik semptomlara göre önemli derecede daha sık görülebileceği için ESPGHAN çalışma grubu, aşağıdaki sınıflandırmayı kullanmaya karar vermiştir: gastrointestinal belirti ve bulgular (ör: kronik diyare) ve ekstraintestinal belirti ve bulgular (ör: anemi, nöropati, azalmış kemik dansitesi, kırık riskinde artış). Tablo 1’de çocuklar ve adölesanlarda ÇH’nin belirti ve bulgularının uzun bir listesi verilmiştir.

Sessiz ÇH, ÇH’den klinik olarak şüphelenilecek yeterli belirti ve bulgu olmaksızın pozitif ÇH’ye özgü antikorlar, HLA ve ÇH ile uyumlu ince barsak biyopsi bulgularının varlığı olarak tanımlanmıştır. *Latent* ÇH, yaşamının herhangi bir döneminde glutene bağımlı enteropati geçiren bir hastada enteropati olmaksızın uyumlu HLA varlığı olarak tanımlanmıştır. Hastada semptomlar bulunabilir veya bulunmayabilir ve ÇH’ye özgü antikorlar bulunabilir veya bulunmayabilir. *Potansiyel* ÇH, ÇH’ye özgü antikorlar ve uyumlu HLA varlığı olarak tanımlanmıştır. Hastada belirti ve bulgular bulunabilir veya bulunmayabilir ve daha sonra glutene bağımlı enteropati gelişebilir veya gelişmeyebilir.

1. Kimler test edilmeli?

1.1 Kanıt Zemini

Prezentasyon ve belirti ve bulguların yoğunluğunda değişkenlik nedeni ile ÇH’nin tanınması zor olabilir ve birçok vaka gerçekten de semptomsuz ortaya çıkar. ÇH olan sadece 3-7 erişkin hastadan birinin semptomatik olduğu saptanmıştır (14). Bu bölümün amacı, ÇH için yeterli şüphe uyandıracak ve ileri araştırma yapılmasını gerektirecek semptomları ve eş zamanlı hastalıkları sıralamaktır (ÇH vaka bulgusu).

ÇH sadece çocuğun diyetine gluten içeren besinler eklendikten sonra gelişir. ÇH'nin klinik semptomları bebeklikte, çocuklukta, adolesan döneminde veya erişkinlik döneminde ortaya çıkabilir. ÇH olan hastalarda glutensiz diyet semptomları azaltır veya ortadan kaldırır ve spesifik ÇH antikorlarını ve histolojik bulguları normalize eder. Bu nedenle, tanısal sürecin sonuna kadar normal miktarlarda eklemek, makarna ve diğer gluten içeren besinlerle birlikte normal gluten içeren diyet tüketilmelidir. Bu konu, özellikle ÇH tanısı konmuş olan aile üyeleri nedeni ile düşük gluten içerikli diyet tüketen ailelere vurgulanmalıdır. Hali hazırda glutensiz bir diyet tüketmekte olan hastalarda, ÇH'den şüphe edildiğinde, tanısal süreci başlatmadan önce gluten içeren diyetin başlatılması gereklidir. Glutene maruziyetin süresi glutensiz diyet süresine bağlıdır. Bilimsel literatürde, ölçülebilir bir serolojik ve/veya barsak mukozası yanıtı oluşturmak için alınması gereken kesin gluten miktarını gösteren bulgu yoktur (15). Hali hazırda glutensiz diyet tüketen ve gluteni diyetlerine tekrar sokmak istemeyen kesin ÇH tanısı konmamış hastalara kararlarının sonuçları bildirilmelidir.

Son olarak, glutensiz diyet ÇH için tek sürekli tedavidir. Çocuklarda glutensiz diyet uyum, intestinal lezyonlarda remisyon ile sonuçlanır ve daha iyi büyüme ve kemik mineral yoğunluğunu destekler (16). Hastalara glutensiz diyet uymalarını tavsiye etmek ve uyumu takip etmek sağlık bakım profesyonellerinin görevidir, çünkü glutensiz diyet uyum değişkendir ve %40 kadar düşük oranda olabilir (17).

1.2 Kanıtların İncelenmesi

ÇH'nin klinik semptomları için kanıtların değerlendirilmesi 2004 AHRQ raporunda seçilmiş 2 bulgu için gerçekleştirilmiştir (anemi ve düşük kemik mineral yoğunluğu (10)) ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Kılavuzları içine dahil edilmiştir (11). 2009 NICE kılavuzlarında, bir dizi belirti ve bulgu için veriler toplanmıştır. Bu bölüm, bu analizlere dayanmaktadır ve yeni literatür bilgileri ile desteklenmiştir.

Belirti ve Bulgular

Kronik kabızlık (17) ve hastaların %50 kadarında diyare (15,16,18) olmak üzere gastrointestinal semptomlar klinik olarak tanı konmuş çocukluk çağı ÇH'de sıklıkla görülür. Kronik karın ağrısının ÇH'yi gösterip göstermediği belirsizdir, çünkü tekrarlayan karın ağrısı çocukluk döneminde çok sık görülür. Karın ağrısı, ÇH olan Kanadalı çocukların %90'ında prezentasyon belirtisi olarak bildirilmiştir (18). ÇH olan çocuklarda, gastrointestinal semptomlardan ekstraintestinal semptomlara bir kayış olmuş gibi görünmektedir (15,16,19). Bu bulgunun, gerçek bir klinik varyasyonu mu yansıttığı, yoksa hastalığın farkındalığının artışı nedeni ile ÇH'nin gastrointestinal dışı formlarının tanınmasında artışın bir yansıması mı olduğu belirsizdir. Araştırmacılar, büyüme geriliği ve büyümede duraklamanın ÇH'ye bağlı olabileceğine dair yeterli kanıtlar bulmuşlardır. İzole büyüme duraklaması veya kısa boy olan hastalarda ÇH riskinin %10-40 olduğu hesaplanmıştır (20). Bazı popülasyonlarda, demir eksikliği anemisi olan çocukların %15'inde ÇH tanısı konur (21).

İlişkili Hastalıklar

ÇH olan hastaların birinci derece akrabalarında, T1DM ve otoimmün tiroid hastalığı (22) gibi otoimmün hastalıkları olan hastalarda, bazı kromozomal aberasyon bozukluklarında ve selektif IgA eksikliğinde ÇH prevalansının yüksek olduğunda dair yeterli kanıt vardır (Tablo 2). T1DM'de ÇH prevalansı yoğun bir şekilde araştırılmıştır ve %3-12'dir. AHRQ raporu ve bununla ilgili makale, biyopsi ile kanıtlanmış ÇH olan T1DM ile ilgili olarak her birisi ≥ 50

katılımcı içeren 21 çalışmayı içermiştir (10). T1DM olan çocuklarla ilgili iki ek makale yayınlanmıştır: birisi ÇH oranını %12 olarak bildirirken (23), diğer bir longitüdünel çalışma %7 olarak bildirmiştir (24). Ayrıca, ÇH, Turner sendromu (25) veya Down sendromu olan çocuklarda şans eseri beklenene göre daha sık görülmektedir. Selektif IgA eksikliği olan kişilerde ÇH prevalansında 10-20 kat artış bildirilmiştir (26). Bir dizi hastalığın (ör:epilepsi) ÇH ile ilişkili olduğundan şüphe edilmiştir, ama %0.5-1'lik prevalans, ilişkili zemin popülasyonlara göre anlamlı derecede farklılık göstermemektedir. Bu tür hastalıklara Tablo 2'de yer verilmemiştir.

Tablo 1: Çölyak hastalığı (ÇH) olan çocuklar ve adölesanlarda prezentasyon özellikleri

Özellik	ÇH olan çocuklar/adölesanların toplam sayısının yüzdesi	Çalışma popülasyonu	Çalışmalar
Demir eksikliği anemisi	3-12 16	Erişkinler ve çocuklar Erişkinler ve çocuklar	(19,27)
Diğer veya tanımlanmamış anemi	3-19 23 8	Erişkinler ve çocuklar Erişkinler ve çocuklar Erişkinler ve çocuklar	(28,105) (15,19)
Anoreksi	26-35	Çocuklar	
Kilo kaybı	44-60 6	Erişkinler ve çocuklar Erişkinler ve çocuklar	(15,28)
Abdominal distansiyon/şişkinlik	28-36 10 20-39	Çocuklar Erişkinler ve çocuklar Çocuklar	(15,16,27)
Karın ağrısı	12 8 11-21 90	Erişkinler ve çocuklar Erişkinler ve çocuklar Çocuklar Çocuklar	(16,17,27,28)
Kusma	26-33	Çocuklar	(15)
Gaz	5	Erişkinler ve çocuklar	(27)
Diyare	70-75 51 13 12-60	Çocuklar Erişkinler ve çocuklar Erişkinler ve çocuklar Çocuklar	(15,16,27,28)
Kısa boy/büyüme geriliği	19 20-31	Erişkinler ve çocuklar Çocuklar	(19,28)
İrritabilite	10-14	Çocuklar	(15)
Karaciğer enzim düzeylerinde artış	5	Erişkinler ve çocuklar	(28)
Kronik yorgunluk	7	Erişkinler ve çocuklar	(28)
Gelişme geriliği	48-89	Çocuklar	(16)
Kabızlık	4-12	Çocuklar	(16)
Düzensiz barsak alışkanlığı	4-12	Çocuklar	(16)

İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Kanıt Enstitüsü'nün çocukları içeren çalışmalarından adapte edilmiştir. Ek bilgiler tek bir makaleden alınmıştır. ÇH=çölyak hastalığı.

Tablo 2. Tip 1 diyabet dışında ÇH ile ilişkili olan hastalıklar

Hastalık	ÇH, %	Çalışma popülasyonu	Çalışmalar
Jüvenil kronik artrit	1.5 2.5	Çocuklar Çocuklar	(106) (107)
Down sendromu	0.3 5.5	Çocuklar ve erişkinler Çocuklar	(108)
Turner sendromu	6.5	Çocuklar ve erişkinler	(25,108,109)
Williams sendromu	9.5	Çocuklar	(110)
IgA nefropatisi	4	Erişkinler	(111)
IgA eksikliği	3	Çocuklar	(19,48)
Otoimmün tiroid hastalığı	3		(22)
Otoimmün karaciğer hastalığı	13.5		(112)

İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Kanıt Enstitüsü'nün sadece çocukları içeren çalışmalarından adapte edilmiştir (sadece erişkinlerle ilişkili verilerin bulunduğu immünooglobülin A nefropatisi dışında). ÇH=çölyak hastalığı; IgA=immünooglobulin A.

Kanıt Raporları

1.3.1

ÇH olan hastalar çok çeşitli belirti ve bulgularla prezente olabilirler veya asemptomatik olabilirler. ÇH'de semptomlar NICE kılavuzlarından adapte edilmiştir.

* işareti listeye NICE kılavuzlarından eklendiğini, + işareti özellikle sık görülen bir semptomu göstermektedir.

- Gastrointestinal: Kronik diyare+, kronik kabızlık, karın ağrısı+, bulantı kusma, karın şişkinliği+*.
- Ekstraintestinal: Gelişme geriliği+*, büyümede duraklama+, pubertede gecikme, kronik anemi+, azalmış kemik mineralizasyonu (osteopeni/osteoporoz)+, diş minesini defektleri, irritabilite, kronik yorgunluk, nöropati, artrit/artralji, amenore, karaciğer enzimlerinde artış +.

LOE: 2

Referanslar (15,16,19,26,27)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

1.3.2

ÇH tanısı konduğunda aşağıdaki bulgular veya tanılar bulunabilir (*erişkinlerin verileri): boy kısalığı, amenore, tekrarlayan aftöz stomatit (ağız yaraları)*, diş minesini defektleri, dermatitis herpatiformis, osteopeni/osteoporoz, anormal karaciğer biyokimyası.

LOE: 2.

Referanslar: (16,28)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0.

1.3.3.

Birinci dereceden akrabalarında ÇH olan (%10-20), T1DM olan (%3-12), Down sendromu olan (%5-12), otoimmün tiroid hastalığı olan (%7'e kadar), Turner sendromu olan (%2-5), Williams sendromu olan (%9'a kadar), IgA eksikliği olan (%2-8) ve otoimmün karaciğer hastalığı olan (%12-13) çocuklarda ve adölesanlarda ÇH prevalansı yüksektir.

LOE:1

Referanslar: Bknz.Tablo 1.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0.

Öneriler

1.4.1.

(↑↑) Başka şekilde açıklanamayan aşağıdaki belirti ve bulguları olan çocuklarda ve adölesanlarda ÇH testlerinin yapılmasını öneriniz: kronik karın ağrısı, kramp ve distansiyon, kronik veya aralıklı diyare, büyüme geriliği, demir eksikliği anemisi, bulantı veya kusma, olağan tedaviye yanıt vermeyen kronik kabızlık, kilo kaybı, kronik yorgunluk, kısa boy, pubertede gecikme, amenore, takrarlayan aftöz stomatit (ağız yaraları), dermatitis herpetiformis benzeri döküntü, tekrarlayan kırıklar/osteopeni/osteoporoz ve açıklanamayan anormal karaciğer biyokimyası.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen:1, Çekimser:0

1.4.2

(↑↑) Aşağıdaki hastalıkların bulunduğu çocuklar ve adölesanlarda ÇH testlerinin yapılmasını öneriniz: T1DM, Down sendromu, otoimmün tiroid hastalığı, Turner sendromu, Williams sendromu, otoimmün karaciğer hastalığı ve birinci dereceden akrabalarda ÇH bulunması.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 11, Kabul etmeyen: 2, Çekimser: 0.

1.4.3

(↑↑) Yanlış negatif sonuçları önlemek için bebekler, çocuklar ve adölesanlar, ÇH için sadece gluten içeren diyet tüketirken test edilmelidir. Pediatristler ve gastroenterologlar, testten önce hastaların gluten tüketip tüketmediklerini mutlaka sormalıdır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

1.4.4

(↑↑) Süt çocuğunda, ÇH antikoru, sadece diyet ek olarak gluten içeren gıdalar eklendikten sonra ölçülmelidir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0.

1.4.5

Glutensiz diyet, sadece tanısal süreç tamamlandıktan sonra kesin ÇH tanısı konduğu zaman başlatılmalıdır. Sağlık bakım profesyonellerine, ÇH tanısı dışlanmadığı veya onaylanmadığı zaman hastalara glutensiz diyet başlamanın zararlı olabileceği bildirilmelidir.

Glutensiz diyet yaşam boyu süren bir tedavidir ve daha sonra gluten tüketilmesi önemli hastalıkla sonuçlanabilir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

HLA ile ilgili konular

Kanıt Zeminini

ÇH için genetik duyarlılığın temel belirleyicileri majör histokompatibilite sınıf II HLA DQA ve DQB genleridir (6. kromozomun kısa kolunda majör histokompatibilite bölgesi tarafından kodlanır). ÇH olan hastaların %95'inden fazlasında *cis* (HLA-DR3-DQA1*0501-DQB*0201 tarafından kodlanır) veya *trans* (HLA-DR11-DQA*0505 DQB1 0301/DR7-DQA1*0201 DQB1 0202 tarafından kodlanır) konfigürasyonunda HLA-DQ2 heterodimeri vardır ve geri kalanların çoğunda HLA-DQ8 (DQA1*0301-DQB1*0302 tarafından kodlanır) heterodimeri vardır. ÇH multigenik bir hastalıktır. Bunun anlamı, hastalığa neden olmak için bu HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerinin ekspresyonunun gerekli olduğu, ama yeterli olmadığıdır, çünkü beyaz popülasyonun yaklaşık olarak %30-40'ında HLA-DQ2 haplotipi bulunur ve sadece %1'inde ÇH gelişir. HLA bölgesi dışında, ÇH ile ilişkili olarak immün yanıtları kontrol eden birkaç genomik bölge vardır (CTLA4, IL2, CCR3, IL12A, IL-18RAP, RGS1, SH2B3 ve TAGAP'ı kodlayan genler gibi) (29-31). Bunların ÇH'nin genetiğine olan katkıları, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 ile karşılaştırıldığında nispeten azdır. HLA genetik faktörleri ile ÇH arasındaki güçlü ilişki, HLA-DQ2 gen dozunun hastalık gelişmesi üzerindeki etkisi ile ortaya konur; HLA-DQ8 homozigot kişilerde, hastalık gelişme riski, HLA-DQ2 heterozigot kişilere göre 5 kat daha yüksektir (32).

Tablo 3'de, ÇH ve dermatitis herpetiformis için Hollanda'da kanıta-dayalı kılavuzlar tarafından değerlendirilen HLA-DQ2 ve -DQ8'in ÇH açısından duyarlılığı gösterilmiştir (33a). Çalışmaların çoğu, ince barsak biyopsisi sonuçları olmaksızın kontrol grupları içermiştir ve primer olarak ÇH'nin tanısında HLA tip tayininin kullanımını değerlendirmek için tasarlanmamıştır. Bu çalışmalar, ÇH olan hastalarda, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 sıklığını açık bir şekilde yansıtmaktadır. Tablo 4'de, 2004 yılından itibaren ÇH tanısı için AHRQ raporuna dahil edilen çalışmaların (10) ve Ekim 2003'den sonra yayınlanmış bir dizi çalışmanın sonuçları verilmiştir. Çalışmaların hepsi ÇH olan 10'dan fazla hasta içermiştir. Daha yeni olan çalışmaların sonuçları, AHRQ raporunun bildirdiği HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 duyarlılığı ile ilgili çıkarımlarda değişiklik yapmamıştır. HLA-DQ2'nin duyarlılığı yüksektir (median %91; p25-p75 %86.3-%94.0) ve HLA-DQ8 ile birleştirildiğinde (en az birisi pozitif) daha da yüksektir (median %96,2; p25-p75 %94,6-%99.8). Bu durum, DQ2 ve DQ8'i negatif olan bir kişinin ÇH olma şansını çok düşük kılar; HLA-DQ2 negatif ve HLA-DQ8 negatif hastaların düşük oranı iyi bilinmektedir (33-35).

HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'in ÇH için özgülüğü, çoğu ince barsak biyopsisi olmaksızın kontrolleri içeren 31 çalışmada kullanılan Hollanda Kılavuzu (kanıta dayalı Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis) (33a) ile değerlendirilmiştir. HLA-DQ2'nin özgülüğü düşüktür (Median %74; p25-p75 %65-%80). 9 çalışmada değerlendirilen HLA-DQ8 özgülüğü için median değer %80 (p25-p75 %75-%87.5) olarak bulunmuştur. HLA-DQ2/HLA-DQ8 kombinasyonunun özgülüğü farklı çalışma popülasyonlarında geniş bir farklılık gösterir (%12 ile %68 arasında; median değer %54). Prospektif bir çalışma, non-ÇH olan kontrollerin %43'ünün, DQ2 ve/veya DQ8 için pozitif olduğunu saptamıştır (özgüllük %57) (36). Yukarıda sözü geçen HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 pozitifliğine ek olarak DQ kompleksi kombinasyonu ÇH riski ile ilgili bilgi sağlayabilir. HLA-DQ2 kompleksinin sadece beta zincirleri (DQB1*02) için homozigot olan HLA-DQ2 heterodimer pozitif ve negatif kişilerde ÇH riski yüksektir

(35,37). Bu nedenle, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 moleküllerdeki 4 allel için DNA testi ile HLA-DQ tip tayini yapılmalıdır. Geleneksel olarak, HLA tip tayini nispeten pahalı bir yöntemdir, ama yeni teknikler (ör: tek nükleotid polimorfizm etiketlemesi kullanmak) HLA tiplemesini muhtemelen nispeten ucuz bir test yapacaktır (30).

ÇH tanısında HLA-DQ tip tayini kullanılması ile ilgili olarak sadece 1 adet prospektif çalışma vardır (36). HLA tip tayininin, ÇH'ye özgü antikorların ve ince barsak biyopsilerinin tanısal değeri, klinik olarak ÇH şüphesi olan 463 erişkin hastada prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma, yaşam boyu taşınan majör histokompatibilite antikorları olarak bu rapor içine dahil edilmiştir. ÇH olan 16 hastanın hepsinde (villus atrofi ve glutensiz diyet sonrası yanıt olan hastalar) HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 pozitif bulunmuştur, ama HLA-DQ2 negatif ve HLA-DQ8 negatif 255 hastanın hiçbirisinde ÇH saptanmamıştır. HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 negatif olan bir kişinin ÇH olma olasılığı çok düşük olduğu için ÇH tanısında HLA-DQ tip tayininin temel rolü hastalığı dışlamak veya olasılığının düşük olduğunu belirlemektir.

HLA-DQ2/HLA-DQ8 tip tayininin, ÇH için risk taşıyan gruplar içinde bulunan kişilerde vaka saptama stratejisinde rol oynadığını gösteren bazı kanıtlar vardır. Bu kişiler arasında onaylanmış vakaların birinci derece akrabaları (3) ve ÇH ile ilişkili olduğu bilinen non-immün hastalıklara ve immün hastalıklara sahip olan kişiler bulunmaktadır (Tablo 2). HLA-DQ2/HLA-DQ8 için negatif olan bir sonuç, bu çocuklarda ÇH olasılığını büyük ölçüde dışlar ve bu kişilerde daha sonra ÇH antikorları için test yapılmasına gerek yoktur.

Kanıt Beyanları

2.2.1

ÇH'ye karşı güçlü bir genetik predispozisyon söz konusudur (majör risk HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 olarak bilinen spesifik genetik belirteçlere atfedilir).

LOE: 1.

Referanslar (10,38)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

2.2.2

ÇH olan hastaların büyük çoğunluğunda HLA-DQ2 (tam veya tam olmayan heterodimer) ve/veya HLA-DQ8 pozitifdir.

LOE:2.

Referanslar (38,39)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

2.2.3

Ne DQ2, ne de DQ8 bulunan kişilerde ÇH olma olasılığı düşüktür, çünkü HLA-DQ2'nin duyarlılığı yüksektir (median %91) ve HLA-DQ8 ile birleştiğinde (bunlardan en az birisi pozitif) daha da yükselir (%96). HLA-DQ tip tayininin ÇH tanısında temel rolü hastalığı dışlamaktır.

LOE: 2.

Referanslar (33,39-42)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden:13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

2.2.4

HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8'in ÇH için özgüllüğü düşük düzeydedir (median %54) (ÇH için düşük bir pozitif prediktif değeri gösterir).

LOE: 2.

Referanslar (36,39)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

2.2.5

HLA-DQ tip tayini seroloji ile değil HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 moleküllerindeki 4 allel için DNA testi ile yapılmalıdır. Yeni teknikler (ör: tek nükleotid polimorfizm etiketlemesi) HLA tip tayininin nispeten düşük bir maliyetle yapılmasını sağlayacaktır.

LOE:2.

Referanslar (35,37,43)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

2.2.6

HLA-DQ2/HLA-DQ8 tip tayininin, ÇH açısından risk taşıyan gruplara ait olan kişilerde vaka saptama stratejisinde bir rolü vardır. HLA- DQ2/HLA-DQ8 için negatif sonuç, bu çocuklarda, ÇH olasılığının yüksek düzeyde düşük olduğunu gösterir ve bu nedenle bu kişilerde daha sonra ÇH antikorları için test yapmaya gerek yoktur.

LOE: 2.

Referanslar (3,44,45)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

Öneriler

2.3.1

(↑↑) ÇH tanısı belirsiz olan hastalarda (örneğin, ÇH'ye özgü antikorları negatif olan ve ince barsak örneklerinde hafif infiltratif değişiklikler olan hastalar) HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 tip tayinini öneriniz. Negatif sonuçlar, bu çocuklarda ÇH olasılığının çok düşük olduğunu gösterecektir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

2.3.2

(↑↑) Risk taşıyan gruplarda ÇH için taramaya HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 ile başlayınız (test yapılabilirse). Bu gruplar, onaylanmış bir vakanın birinci derece akrabaları ve ÇH ile ilişkili olduğu bilinen otoimmün ve otoimmün olmayan hastalıklara (T1DM, Down sendromu ve Turner sendromu gibi) sahip olan hastalardır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

2.3.3

(↑) ÇH açısından klinik şüphesi güçlü olan ve yüksek düzeyde spesifik ÇH antikorları olan çocuklarda, ÇH tanısı ince barsak biyopsisi yapılmaksızın konabiliyorsa, tanıyı güçlendirmek için bu çocuklarda HLA-DQ2/HLA-DQ8 tip tayininin yapılmasını düşününüz.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

Antikorlar

Kanıt Zemini

ÇH, ortak ÇH otoantijeni TG2'ye karşı yüksek düzeyde spesifik otoantikorlar (10) ve DGP'ye karşı antikorlarla (46) karakterizedir. DGP antikorları haricinde, bu antikorlar tipik olarak IgA sınıfındadır. ÇH ve IgA eksikliği bulunan hastalarda, IgG sınıfından olan aynı tip antikorlar saptanabilir (48).

TG2'ye karşı oluşan antikorlar, erişebildikleri bölgelerde in vivo olarak hastanın ince barsaklarında veya diğer dokularında (karaciğer, kaslar, merkezi sinir sistemi) taşınan kendi TG2'sine karşı bağlanır (47,49). Dermatitis herpetiformis, cildin doku transglutaminaz tip 3'e karşı (TG3) antikorlar içeren dermal papillalarında granuler IgA depolanması olarak tanımlanır. Kanda veya dokularda ÇH'ye özgü antikorların ortaya çıkması, ince barsaklarda yapısal bozukluklar gelişmeden önce gerçekleşebilir (50,51).

ÇH antikorları, ÇH olan bütün hastalarda saptanamayabilir (10,52). Ancak, TG2-spesifik antikorlar seronegatif hastaların ince barsak dokusunda veya diğer dokularında bulunabilir (49,53). Gluten tüketimi azaltıldıktan sonra veya immünosupresif ilaçların kullanımı esnasında veya bu ilaçlar kullanıldıktan sonra dermatitis herpetiformisi olan olgularda da negatif antikor sonuçları elde edilebilir (54-56).

Kanıtların İncelenmesi

Antikor Belirlenmesi

IgA ve IgG sınıfı anti-TG2 antikorlar, hastaların kan örneklerinde pürifiye veya rekombinan TG2 antijenleri veya TG2 içeren doku kesitleri/örnekleri kullanılarak çeşitli immünoassaylerle (enzim bağlı immünosorbent assay, radyoimmünoassay veya diğerleri) saptanabilir. En sık olarak serum kullanılır, ama plazma veya tam kan da uygun kaynaklar olabilir (57). EMA gibi immünofloresan testler mikroskopik değerlendirme gerektirir ve gözlemciler arası değişkenlik söz konusudur. Bu kısıtlılıklara rağmen, EMA testi sonuçlarının özgüllüğü, uzman laboratuvarlarda %98-100 arasındadır (10,52) ve bu test ÇH'ye özgü antikorun belirlenmesi için referans standart olarak kabul edilir. ÇH antikorları, deamide edilmiş gliadin dizilerine karşılık gelen sentetik peptidlerin kullanılması ile de saptanabilir (46,58).

Antikor Değerleri ve Test Performansı

Belli bir testte elde edilen serum anti-TG2 veya anti-DGP düzeylerinin değerleri antijen kaynağına (insan veya hayvan), antijenin kalitesine, antijen maruziyetine, kalibratörlere, tamponlara, ölçüm yöntemlerine, cut-off değerlerine ve sonuçların hesaplanma moduna bağlıdır. Bu nedenle, farklı kitlerle elde edilen sayısal değerler önemli derecede farklılık gösterebilir. Antikor miktarını mutlak Ig konsantrasyonlarında ifade edilmesini sağlayacak evrensel olarak kabul edilmiş uluslararası standartlar yoktur, ancak ticari kitlerin büyük çoğunluğu, antikor konsantrasyonlarına nispi (isteğe bağlı) birimlerde orantılı olan sayısal değerler sağlayan antikor dilüsyonları ile birlikte bir kalibrasyon eğrisi kullanırlar.

Bu yöntem klinik değerlendirme için tercih edilen yöntemdir. Sonuçları aborbans değerlerinin yüzdesinden hesaplayan antikor testleri, antikor konsantrasyonlarının logaritmik değerleri ile körele sayısal veriler sağlar. Bu farklılıklara rağmen, birçok ticari anti-TG2 antikor testi, aynı kan örneklerinde eşit duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (59). Laboratuvarlar arası değişkenlik de vardır (60). Ayrıca, ticari anti-TG2 testleri içerisinde gruptan gruba önemli derecede değişkenlik de olabilir. Bu durum, bağımsız kalite kontrol materyali kullanılarak takip edilmelidir.

Belli bir antikor testinin klinik bir ortamdaki performansı, hastanın özelliklerine (yaş, genetik predispozisyon, IgA eksikliği), test öncesi olasılığa, hastalığın safhasına ve alınmış olan gluten miktarına bağlıdır. Pozitif ve negatif antikor sonuçları yorumlanırken ve optimal cut-off sınırları belirlenirken bu faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (55,59,61). Bunun için duyarlılığı özgüllüğe karşı işaretleyen alıcı işlem özellikleri eğrisi kullanılır. Anti-TG2 antikorları, tükürükte de saptanabilir. Ticari olarak mevcut konvansiyonel immünoassaylerle

yeterli duyarlılık ve özgüllük elde edilememiştir (62,63), ancak radyobinding testlerinin kullanılması daha olumlu görünmüştür (64). Fekal örneklerde spesifik ÇH antikörlerini saptamak için güvenilir yöntem yoktur (65).

Anti-TG2 antikoru, hızlı test kitleri kullanılarak (POC test) (55,66,67) temas noktasında kandan saptanabilir, ama sadece dolaşan antikörler için semikantitatif bir test olarak uygulanabilir. POC testi ile anti-TG2 antikörlerin saptanması ÇH tanısı için yüksek bir doğruluk oranına erişebilir ve ÇH serolojisi ile ilgili ESPGHAN kanıt raporu (11a) toplu duyarlılığın %96.4 ve toplu özgüllüğün %97.7 olduğunu bildirmiştir. Ancak, IgA-anti TG2 veya EMA daha iyi performans göstermiştir. Bugüne kadar yayınlanmış çalışmalar yüksek bir ÇH prevalansına sahip popülasyonlara dayanmıştır, çünkü bütün hastaların %60,3'ünde biyopsi ile onaylanmış ÇH saptanmıştır. Bütün semptomatik çocuklarda ÇH prevalansının %5 olduğu varsayıldığında, pozitif prediktif değer %68.6 ve negatif prediktif değer %99.8 olacaktır (11a). Laboratuvarın veya gözlemcilerin uzmanlığı, EMA ve hızlı testlerin sonuçlarının doğruluğu üzerinde büyük etkiye sahiptir (67).

Hastalığın Öngörülmesi

Anti-TG2 ve/veya EMA pozitifliği çocuklarda ve adolesanlarda ÇH açısından yüksek bir olasılıkla ilişkilidir (10,52). Ancak, diğer otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, tümörler, miyokard hasarı, karaciğer bozuklukları ve psöriazis gibi ÇH ile ilişkisi olmayan bir dizi hastalıkta düşük düzeylerde anti-TG2 antikörleri tarif edilmiştir (68-70). Bu antikörler, EMA reaksiyonu ile ilişkili değildir ve bu durum EMA'nın ÇH tanısı için neden daha fazla güvenilirliğe sahip olduğunu açıklamaktadır. ÇH serolojisi ile ilgili ESPGHAN kanıt raporu (11a), 2004 ile 2009 yılları arasında uygulanmış olan çalışmalarda EMA sonuçlarının toplu pozitif ve negatif olasılık oranlarını sırası ile 31.8 (%95 güvenlik aralığı 18.6-54.0) ve 0.067 (%95 güvenlik aralığı 0.038-0.12) olarak hesaplamıştır. Ayrıca, EMA sonuçları, diğer ÇH antikör testleri ile elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldığında daha homojen bulunmuştur ve bu sonuçların tanısallık oranı yüksek bulunmuştur (553.6). Bu veriler toplu olarak göz önüne alındığında, EMA test sonucu pozitifse, ÇH varlığının olası olduğu anlamına gelmektedir (11a). Dikkat çekici bir nokta, EMA pozitifliğinin, bildirilen az sayıda çocuk ve erişkin ÇH vakasında (50,71-73) daha sonra villöz atrofi gelişmesi ile de ilişkili olmasıdır (bu hastalar başlangıçta normal ince barsak yapısı nedeni ile ÇH'nin histolojik kriterlerine uymamaktadır).

ÇH antikörleri ile ilgili ESPGHAN raporunda, ELISA ile ölçülen anti-TG2 antikörlerinin özgüllüğünün EMA testine göre daha düşük olduğu ve kullanılan test kitine göre değiştiği bildirilmiştir (11a). Değerlendirilen çalışmaların heterojenliği nedeni ile duyarlılık ve özgüllük ile ilgili toplu performans ölçümleri elde etmek mümkün olmamıştır, ama 15 çalışma popülasyonunun 11'i için duyarlılık %90 ve üzerinde ve 15 çalışma popülasyonunun 13'ü için özgüllük %90 ve üzerinde bulunmuştur. Bazı çalışmalar, serumda yüksek konsantrasyonlarda anti-TG2 antikörlerinin villöz atrofiyi düşük veya sınırdaki değerlerle karşılaştırıldığında daha iyi öngördüğünü doğrulamıştır (55,74,75). Bu çalışmalar, yüksek anti-TG2 antikör düzeylerinin, kalibrasyon eğrilerine dayalı konsantrasyon-bağımlı antikör testlerinde normalin üst sınırının 10 katını geçen değerler olarak tanımlanabileceğini öne sürmüştür. Serumda anti-TG2 antikörlerinin test edilmesi ÇH'yi saptamak için tercih edilen ilk yaklaşımdır. Bir dizi farklı ticari testte böyle yüksek değerler için cut-off değeri Ek I'de incelenmiştir.

Anti-DGP antikörleri için yapılan testler, doğal gliadine karşı yapılan antikör testlerine göre daha olumlu ve iyi performans göstermesine rağmen, bunların performansları anti-TG2 ve EMA testlerine göre daha düşük bulunmuştur (55,11a,76). Ancak, daha önce anti-TG2 veya

EMA testi ile seçilmemiş olan hastalarda, bunların performansları prospektif çalışmalarla aydınlatılmalıdır. Ayrıca, 2-3 yaşından küçük çocuklar için tanıdaki rolleri geniş prospektif çalışmalarla incelenmelidir (özellikle anti-TG2 veya EMA testi ile karşılaştırma yapılarak) (58,77,78). Konvansiyonel veya doğal gliadin antikor testleri genel olarak düşük özgüllük ve duyarlılığa sahiptir (10,11a). Ancak, bazı kanıtlar, bunların duyarlılığının 2 yaşından küçük çocuklarda EMA ve anti-TG2 antikor testlerine göre daha yüksek olabileceğini göstermektedir (79). Ne yazık ki, bu yaş grubunda özgüllük düşüktür ve anti-gliadin antikor testini klinik uygulamada yararsız kılar. Bu nedenle, ÇH'yi düşündüren ciddi semptomları olan küçük çocuklarda seroloji negatif olduğu durumlarda bile ince barsak biyopsisi yapılması tavsiye edilir (78,80). ÇH'ye özgü antikorları negatif olan çocuklarda villöz atrofi saptanırsa, enteropatinin nedeni olarak ÇH'yi doğrulamak üzere daha sonra gluten challenge testi mutlaka yapılmalıdır.

Bir grup çocukta tanısal testlerin seçiminde ve sonuçların yorumlanmasında IgA eksikliği göz önünde bulundurulmalıdır. Serum total IgA düzeylerini ölçerek IgA eksikliğini dışlamak önemlidir. IgA eksikliği olan çocuklar, IgG sınıfı testlere dayalı olarak değerlendirilebilir (26).

Kanıt Beyanları

3.3.1

ÇH, ortak ÇH otoantijeni TG2 (doku TG)'ye karşı yüksek düzeyde spesifik otoantikolar (EMA gibi) ve DGP'ye karşı antikorlarla karakterizedir.

LOE:1.

Referanslar (10,11a)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.3.2

Yaşa göre normal serum IgA değerleri olan kişilerde, pozitif IgA sınıfı EMA sonucu veya pozitif IgA sınıfı anti-TG2 sonucu, ÇH ile ilişkili antikor pozitifliği olarak kabul edilir. IgA eksikliği durumunda, pozitif IgG sınıfı EMA sonucu, pozitif IgG sınıfı anti-TG2 sonucu veya pozitif IgG sınıfı anti-DGP antikor tanısal olarak önemlidir.

LOE:1.

Referanslar (10,26,48,11a,78a)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.3.3

IgA eksikliği olmayan çölyak hastalarında, hem IgA, hem de IgG sınıfı ÇH antikor testlerinin pozitif olması gerekli değildir. Serum IgA düzeyleri normal olan bir kişide sadece IgG sınıfı ÇH antikorlarının pozitif olması durumunda, IgA sınıfı antikorların pozitifliği ile aynı özgüllük ve klinik önem söz konusu değildir.

LOE:2.

Referanslar (10,11a)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.3.4

Anti-TG2 veya anti-DGP antikor ölçümlerinde farklı test kitleri ile elde edilen sayısal değerler direkt olarak karşılaştırılmaz, çünkü ölçüm prensipleri, kalibratörler ve sonuçların hesaplanma şekli farklı olabilir.

LOE:2.

Referanslar (10,59,11a)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.3.5

Antikor konsantrasyonunu ifade etmek üzere kalibrasyon eğrileri kullanan kan anti-TG2 antikor testleri için normalin üst sınırının 10 katını geçen değerler yüksek antikor pozitifliği olarak kabul edilebilir. Diğer testler için yüksek antikor pozitifliği olarak kabul edilecek değerler, EK II'de sıralanmış olan bir dizi test ile karşılaştırma yapılarak belirlenmelidir.

LOE:3.

Referanslar (55,74,75)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.3.6

Mevcut seroloji araçları arasında, deneyimli ellerde yapılan EMA testi, ÇH için en yüksek özgüllüğe ve pozitif olasılık oranına sahiptir. EMA sonucu pozitif olduğunda, başka bir ÇH antikor sonucunun pozitif olması ile karşılaştırıldığında ÇH'nin var olma olasılığı daha yüksektir.

LOE:1.

Referanslar (11a)

Toplam oy sayısı: 12, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 1

3.3.7

EMA dışındaki diğer immünoassaylerle ölçülen serum anti-TG2 antikorunun özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri, pozitif EMA sonuçlarına göre daha düşüktür. ÇH ile ilgili olmayan durumlarda (diğer otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, tümörler veya doku hasarı), anti-TG2 için izole pozitiflik bulunabilir (özellikle düşük pozitiflik aralığında).

LOE:1

Referanslar 62,11a-70,81,82)

Toplam oy sayısı: 12, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 1

3.3.8

Kanda yüksek konsantrasyonlarda anti-TG2 antikorlarının varlığı (beyan 2.3.5'de tanımlandığı gibi), düşük pozitif veya sınırdaki değerlerle karşılaştırıldığında, villöz atrofiyi daha iyi öngörür.

LOE:2.

Referanslar (55,74,75)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.3.9

Temas noktasında hızlı anti-TG2 antikor testi, laboratuvar ölçümleri ile yapılan anti-TG2 antikor testine benzer şekilde yüksek bir doğruluk düzeyi sağlar. Hızlı testlerin değerlendirilmesi eğitimsiz veya meslektan olmayan kişiler tarafından yapılırsa daha az güvenilirdir. Serum immünoassaylerde olduğu gibi kantifikasyon günümüzde mümkün değildir.

LOE:1.

Referanslar (67,11a)

Toplam oy sayısı: 12, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 1

3.3.10

Farklı hasta özellikleri bulunmadığı sürece (IgA eksikliği, 2 yaşından küçük olmak), bir kan örneğinde anti-TG2 antikor veya EMA testi, anti-DGP antikor testine göre daha yüksek bir doğruluk düzeyine sahiptir.

LOE:1.

Referanslar (11a,76)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.3.11

ÇH olan hastaların tükürük örneklerinde anti-TG2 antikorları saptanabilir, ama mevcut tanısal testlerin doğruluğu serolojik testlerle karşılaştırıldığında daha düşüktür.

LOE:3

Referanslar (64)

Toplam oy sayısı: 12, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 1

3.3.12

Doğal gliadine karşı IgA veya IgG antikorlarının saptanması için yapılan testler (konvansiyonel gliadin antikor testi) ÇH'nin saptanması için yeterince duyarlı ve yeterince özgül değildir.

LOE:1.

Referanslar (10,11a)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.3.13

Fekal örneklerde herhangi bir izotipe ait ÇH antikorlarının (IgG, IgA, sekretuar IgA) saptanması için yapılan testler güvenilir değildir.

LOE:3.

Referanslar (65,11a)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.3.14

Laboratuvarın uzmanlığı ve test kiti seçimi, ÇH antikor testlerinin doğruluğunu etkiler.

LOE:2.

Referanslar (59,60)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.3.15

İnce barsaklarda veya diğer dokularda hücre yüzeyindeki in vivo-bağlı anti-TG2 antikorlarının gösterilmesi ÇH tanısını destekler.

LOE:2.

Referanslar (49,50,53,67,73)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

Öneriler

3.4.1

(↑↑) Çocukluk çağı ÇH tanısı için kullanılan her antikor testi, aktif ÇH olan en az 50 çocuktan oluşan bir pediatrik popülasyonda ve farklı yaşlardaki 100 kontrol çocukta, uzman bir laboratuvarla standart koşullarda saptanan EMA pozitifliği referansına karşı valide edilmelidir.

(↑) Alternatif olarak, çocuklarda bir ÇH testi, referans histoloji sonuçlarına karşı veya EMA'ya benzer performansı olan anti-TG2 antikor testine karşı valide edilebilir. Referans testi ile >%95 uyumlu olan bir test güvenilir kabul edilir.

Her iki durumda da istatistik açısından tavsiye alınır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 1, Çekimser: 0

3.4.2

(↑↑) Bir testin antikor pozitifliği (normalin üst sınırı) için optimal eşik değeri belirlenmelidir. Bunun için farklı cut-off düzeylerinde özgüllüğe karşı duyarlılığı işaretleyen alıcı işlem karakteristikleri eğrisi kullanılır.

(↑) Yeni anti-TG2 antikor ölçümü testleri yapılacağı zaman yüksek pozitiflik sınırlarının belirlenmesi de tavsiye edilir (normalin üst sınırı ile ilişkili olarak).

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.4.3

(↑↑) Tanısal amaçla kullanılmak üzere ÇH antikor testi sonuçları veren laboratuvarlar, ulusal düzeyde veya Avrupa düzeyinde sürekli olarak bir kalite kontrol programına katılmalıdır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.4.4

(↑↑) Anti-TG2 ve anti-DGP laboratuvar sonuçları, ölçülen Ig sınıfının, üreticinin, spesifik test kiti için tanımlanmış cut-off değerinin ve (mevcutsa) “yüksek” antikor değerlerinin düzeyinin belirtilmesi ile birlikte sayısal değerler olarak bildirilmelidir. Sadece pozitiflik veya negatifliğin bildirilmesi yeterli değildir. Kurum içi yöntemler için antijenin kaynağı (doğal, rekombinant, insan, insan dışı) ile ilgili bilgiler verilmelidir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.4.5

(↑↑) EMA sonuçları ile ilgili raporlar araştırılan Ig sınıfının özelliklerini, sonucun yorumunu (pozitif veya negatif), cut-off dilüsyonu ve substrat dokusunun özelliklerini içermelidir. Halen pozitif olan en yüksek dilüsyon ile ilgili bilgi de yararlıdır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.4.6

(↑) Bir sağlık profesyoneli tarafından hızlı veya temas noktası ÇH antikor testi kullanılıyorsa, cihazın tipi ve araştırılan antikorların sınıfı ve IgA eksikliği testi kaydedilmelidir.

Toplam oy sayısı: 12, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 1

3.4.7.

(↑↑) İleri tanısal testler (saf serolojik testler, HLA tip tayini, ince barsak biyopsileri) için veya ÇH'yi dışlamak için ÇH'yi düşündüren belirti ve bulguları olan hastaları belirlemek üzere ÇH'ye özgü antikorun saptanması için tanısal bir test kullanılacak ilk araç olmalıdır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.4.8

(↑↑) Semptomatik hastalarda başlangıç testi olarak kan örneğinde IgA sınıfı anti-TG2 veya EMA'ı saptayan kantitatif bir test önerilir. Total serum IgA bilinmiyorsa, ölçüm önerilir.

(↑↑) Primer veya sekonder humoral IgA eksikliği olan hastalarda, IgG sınıfı ÇH antikorlarını saptayan (IgG anti-TG2, IgG anti-DGP veya IgG EMA veya hem IgA, hem IgG antikorları için karışık kitler) en az bir ek test önerilir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

3.4.9

(↑) Başlangıç testi olarak yukarıda ÇH antikor testi için belirlenen koşulları karşılayan hızlı ÇH antikor saptama kitleri kullanılabilir.

(↑↑) Hızlı test laboratuvar testlerinin yerine kullanılamaz veya son tanıyı koymak için kullanılamaz.

Toplam oy sayısı: 12, Kabul eden: 10, Kabul etmeyen: 2, Çekimser: 1

3.4.10

(↑↑) Doğal gliadine karşı IgG veya IgA antikorlarının (gliadin antikor veya anti-gliadin antikor testi) saptanması için yapılan testler ÇH'yi saptamak için kullanılmamalıdır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen 1, Çekimser: 0

3.4.11

(↑) Deamide edilmiş gliadin peptitlerine karşı IgG ve/veya IgA antikorlarını ölçen testler, diğer ÇH'ye özgü antikorları negatif olan, ama klinik belirtileri güçlü ÇH şüphesi uyandıran (özellikle 2 yaşından küçükse) çocuklarda ek testler olarak kullanılabilir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen 1, Çekimser: 0

3.4.12.

(↑) Fekal örneklerde herhangi bir tür antikorun (IgG, IgA, sekretuar IgA) saptanması için yapılan testlerin kullanılması klinik değerlendirme için önerilmez.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen 0, Çekimser: 0

3.4.13

(↑) Diyetle gluten kısıtlamasından sonra antikor düzeylerinde azalmayı göstermek amacı ile anti-TG2 veya anti-DGP antikorları ölçümleri, tedavi öncesinde kullanılan yöntemlerin aynısı ile yapılmalıdır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen 0, Çekimser: 0

3.4.14

(↑↑) Antikor sonuçlarının yorumlanması için serum total IgA düzeyleri, hastanın yaşı ve gluten tüketim modeli hesaba katılmalıdır.

(↑↑) Glutene maruziyet kısa süreli olmuşsa veya gluten daha uzun bir süre kısıtlanmışsa (birkaç hafta-yıllar), negatif sonuç güvenilir değildir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen 0, Çekimser: 0

3.4.15.

(↑↑) IgA'sı yeterli olan olgular için çıkarımlar, primer olarak IgA sınıfı antikor testlerinin sonuçlarına göre yapılmalıdır.

(↑↑) IgA eksikliği olan olgular için çıkarımlar, IgG sınıfı ÇH antikor testlerinin sonuçlarına göre yapılmalıdır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen 0, Çekimser: 0

3.4.16

(↑↑) IgA'sı yeterli olan semptomatik bir olguda IgA sınıfı ÇH antikorları negatifse, semptomlara neden olan etkenin ÇH olma olasılığı yoktur. Özel tıbbi koşullar (çocuğun yaşının 2'den küçük olması, kısıtlanmış gluten tüketimi, ciddi semptomlar, ailede predispozisyon veya diğer predispozan hastalık, immünosupresif ilaçlar) söz konusu olmadığı sürece ÇH için daha fazla test yapılması önerilmez.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen 0, Çekimser: 0

3.4.17.

(↑) ÇH'ye özgü antikorları pozitif bulunan çocuklar, ÇH'nin varlığını kanıtlamak veya dışlamak için bir pediatrik gastroenterolog tarafından değerlendirilmelidir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen 0, Çekimser: 0

3.4.18

(↑↑) Deri immünofloresan testi ile kanıtlanmış dermatitis herpetiformis, gluten duyarlılığının doğrulanması olarak kabul edilebilir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen 0, Çekimser: 0

3.4.19

(↑) IgA'sı yeterli olan bir olguda IgA sınıfı CH antikorlarının hepsi negatifse, ama IgG sınıfı anti-TG2 veya EMA veya anti-DGP pozitifliği varsa, daha önce gluten alımında

azalmanın açıklığa kavuşturulması dahil olmak üzere bütün laboratuvar ve klinik parametreler göz önüne alındıktan sonra ek testlerle ilgili bir karar verilmelidir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen 0, Çekimser: 0

Biyopsi

Kanıtların Gözden Geçirilmesi

Histoloji

ÇH'de histolojik anormalliklerin özel bir şekli gözlenmiştir (83). Özellikler kısmi-total villöz atrofi, uzamış kriptler, azalmış villüs/kript oranı, kriptlerde artmış mitotik indeks, artmış İEL yoğunluğu, artmış İEL mitotik indeksi, lamina propria içine plazma hücrelerinin, lenfositlerin, mast hücrelerinin ve eozinofillerin infiltrasyonudur. Ayrıca, düzleşmiş, küboid ve psödostratifye olmuş epitel hücrelerinde anomalilerle birlikte tanımlanabilir bir fırça kenarın yokluğu gözlenebilir. Normal villöz yapıdan ciddi villöz atrofiye kadar değişen geniş bir histolojik bulgu spektrumunun bulunabileceği açıktır (83). Marsh sınıflandırmasına göre lezyonlar infiltratif, hiperplastik ve atrofik modellerdir. Bu sınıflandırma modifiye edilmiştir (84,85). Patoloji raporu her zaman villusların konumu, değerlendirilmesi (normal veya atrofi derecesi), kriptler, villus/kript oranı ve İEL sayısının bir tarifini içermelidir. 100 epitel hücresinde >25 İEL infiltratif bir lezyonu düşündürür (86), ama bu değişiklikler ÇH için patognomonik değildir ve çoğu diğer antitelerde de gözlenebilir (inek sütü veya soya proteini aşırı duyarlılığı, süt çocuğunun kontrol edilmesi zor diyesi, *Giardia lamblia* ile ağır enfestasyon, immün yetersizlikler, tropikal şupru ve bakteriyel aşırı çoğalma). Bu nedenle, değişiklikler (en ciddi olanlar bile) her zaman klinik ve serolojik ortamda ve diyetteki gluten içeriği göz önüne alınarak yorumlanmalıdır. Son olarak, sıklıkla risk taşıyan gruplara ait olan ve infiltratif lezyonlara veya tamamen normal mukozaya sahip olan ama pozitif ÇH'ye özgü antikoru olan olgular vardır (72,87,88). Bu olgularda, doğal seyir ve glutensiz diyet gereksinimi ile ilgili az miktarda bilgi vardır.

Düşük derece enteropati

Hafif histolojik lezyonlar varsa (villöz atrofi yok, Marsh 1), histoloji ÇH tanısı için düşük özgüllük gösterir. Aslında, infiltratif değişiklikler gösteren olguların sadece %10'unda ÇH vardır (83,89,90). Pozitif antikor düzeyleri ÇH olasılığını artırır, ancak bu koşullarda serolojinin duyarlılığı çok daha azdır (55,91). Biyopsilerin immünohistokimyasal analizi özgüllüğü artırabilir: Marsh 1 ve Marsh 2 değişiklikleri gösteren barsak mukozalarında yüksek sayıda $\gamma\delta$ hücreleri (veya $\gamma\delta/\text{CH3}$ oranı) ÇH şansını artırır, ama donmuş, fikse edilmemiş biyopsi gerektirir. Parafine gömülü biyopsilerde, villöz uçlarda İEL'lerin sayımı da ÇH için özgüllüğü artırır (92,93). Mukozada IgA anti-TG2 depozitlerinin varlığının, ÇH için spesifik olduğu ve daha ciddi histolojik modellere evrilmenin prediktörü olduğu görülmektedir (53).

Biyopsi Nasıl Alınır?

Biyopsiler üst endoskopi veya emme kapsülü vasıtası ile elde edilebilir (94-98). Emme kapsülü ile elde edilen duodenal biyopsiler genellikle daha iyi kaliteye sahip olmasına rağmen, üst endoskopinin bazı avantajları vardır (daha kısa yöntem süresi, radyasyon uygulanmaması,

fokal lezyon olasılığı ile başa çıkmak için çoklu biyopsi alınması). Ayrıca, endoskopi, ÇH'yi düşündüren endoskopik modellerle (kıvrımların yokluğu, taraklı kıvrımlar, mukozda kıvrımlar arasında mozaik şekil) birlikte diğer ayırıcı tanılarının düşünülmesini sağlar, ancak bu gözlemlerin güvenilirliği total veya subtotal villöz atrofi olan hastalarla sınırlıdır (85,99).

Çoklu biyopsilerin analizi önemlidir. Lezyonda düzensizlik bildirilmiştir (99-102) ve aslında yeni yapılan çalışmalar, aynı parçada bile farklı ciddiyet derecelerinin bulunduğunu düşündürmektedir (103). Biyopsinin alınacağı bölge halen tartışılmaktadır. Birkaç hastada, lezyonlar duodenal bulbusla sınırlı olabilir (100,101), ancak bu durum diğer araştırmacılar tarafından doğrulanmamıştır (103). Sonuç olarak, biyopsiler duodenumun ikinci/üçüncü bölümünden (en az 4 örnek) alınmalıdır ve duodenal bulbustan en az 1 biyopsi alınmalıdır.

Tanıdan Sonra Biyopsi Ne Zaman Alınmalıdır?

ÇH tanısı konmuş olan hastalarda glutensiz diyet devam ederken histolojik olarak yeniden değerlendirme gerekli değildir. Var olan semptomların kaybolması ve/veya ÇH ile ilişkili antikorların normalleşmesi tanıyı desteklemek için yeterlidir. Glutensiz diyetle yanıt yoksa, uyumsuzluğu ve gluten içeren diyetle kaza ile maruziyeti dışlamak üzere dikkatli bir diyet değerlendirmesi yapılmalıdır. Daha sonra ileri araştırmalar yapılması gereklidir (bu araştırmalar yeni biyopsileri içermelidir).

Gluten Challenge Ne Zaman ve Nasıl Uygulanmalıdır?

Çoğu vakada ÇH tanısı koymak için gluten challenge gerekli değildir, ama başlangıç tanısı ile ilgili şüphe bulunan durumlar gibi özel koşullarda uygulanabilir. Tanı pozitif ÇH'ye özgü antikorların yokluğunda (anti-TG2 antikor ve EMA) konmadığı sürece, tanı esnasında çocuğun yaşının 2'den büyük olması challenge için bir neden değildir (104). Gluten challenge çocuk 5 yaşını bitirmeden önce ve pubertal büyüme çağı esnasında tavsiye edilmemelidir. Karar verildiğinde, gluten challenge daima sıkı tıbbi gözetim altında uygulanmalıdır (tercihen bir pediatrik gastroenterolog tarafından). Gluten challenge öncesinde daha önce yapılmamışsa, HLA testi yapılmalıdır ve duodenal histoloji değerlendirilmelidir. Ayrıca, challenge diyetle normal miktarda gluten alındığından emin olunarak uygulanmalıdır. Challenge dönemi esnasında IgA anti-TG2 antikor (IgA eksikliğinde IgG anti-TG2) ölçülmelidir. ÇH antikorları pozitifleşirse ve klinik ve/veya histolojik relaps gözlenirse hastada relaps olduğu kabul edilir (ve ÇH tanısı onaylanır). Pozitif seroloji/semptomlar yoksa, pratik amaçlar için challenge testinin 2 yıl sonra tamamlanması düşünülür, ama takip sürdürülmelidir, çünkü relaps daha sonra ortaya çıkabilir.

Kanıt Beyanları

4.2.1.

ÇH'de ince barsak enteropatisinin histolojik özelliklerinin değişken bir ciddiyet derecesi vardır. Histolojik bulguların spektrumu, epitelyumun lenfositik infiltrasyonundan villöz atrofiye kadar değişir.

LOE:1.

Referanslar (83,84)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.2.2.

Lezyonlarda düzensizlik bulunabilir.

LOE:1

Referanslar (99,101,102)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.2.3

Lezyonlar sadece duodenal bulbus düzeyinde bulunabilir.

LOE:2.

Referanslar (101,102)

Toplam oy sayısı: 12, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 1

4.2.4

Yüksek IgA anti-TG2 antikor düzeyleri daha ciddi histolojik lezyonlarla koreledir.

LOE:1.

Referanslar (11,55,75)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 1

4.2.5

Daha hafif lezyonlar (Marsh 1) nonspesifiktir, çünkü bu modeli gösteren olguların sadece %10'unda kanıtlanmış ÇH vardır.

LOE:1.

Referanslar (89,90)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.2.6

Hafif histolojik lezyonların varlığında, yüksek bir $\gamma\delta$ hücre sayısı ÇH tanısı olasılığını yükseltir.

LOE:2.

Referanslar (89,90)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 1

4.2.7.

Hafif histolojik lezyonların varlığında, mukozada IgA anti-TG2 depozitlerinin varlığı ÇH tanısı olasılığını artırır.

LOE:2.

Referanslar (73,80)

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 1

Öneriler

4.3.1

(↑) EMA pozitifliği ile verifiye edilen yüksek IgA anti-TG2 düzeylerine (normalin üst sınırının 10 kat üzeri) sahip semptomatik hastalarda ve HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 heterodimer pozitif olan hastalarda histolojik değerlendirme ihmal edilebilir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.3.2.

(↑) Glutensiz diyet başlatılmadan önce 4.3.1'deki bütün kriterler yerine getirilmişse ve histolojik değerlendirme yapılmamışsa, takip anlamlı semptomatik düzelme ve ÇH'ye özgü antikor testlerinin normalizasyonunu içermelidir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 1, Çekimser: 0

4.3.3

(↑) Anti-TG2 antikorlar sadece düşük konsantrasyonlarda pozitifse ve EMA testi negatifse, ÇH tanısı daha az olasıdır. ÇH bulunup bulunmadığını açığa çıkarmak için ince barsak biyopsisi yapılmalıdır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.3.4

(↑↑) Güçlü klinik ÇH şüphesi olan seronegatif hastalarda, ince barsak biyopsileri önerilir.

(↑) Histoloji ÇH ile uyumlu lezyonlar gösteriyorsa, HLA-DQ testi de yapılmalıdır. Ancak, ÇH dışında bir enteropati düşünülmelidir. Bu hastalarda, ÇH tanısı tekrarlanan biyopsilerle birlikte challenge yöntemi ile doğrulanmalıdır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.3.5

(↑) Anti-TG2/EMA yoksa, ÇH tanısı olası değildir. Hafif lezyonların varlığında (Marsh 1), ÇH tanısını koymadan önce ek destekleyici kanıtlar aranmalıdır (ileri seroloji, HLA, IgA ant,-TG2 intestinal depozitler, yüksek İEL γδ sayısı).

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.3.6

(↑) Tanısal testler esasında veya tesadüfen alınan duodenal biyopsiler Marsh 1-3 lezyonlarla birlikte bir histolojik model gösteriyorsa, antikor testleri (anti-TG2 ve 2 yaşından küçük çocuklarda anti-DGP) ve HLA tip tayini yapılmalıdır. Pozitif ÇH antikorları veya uygun HLA tipi yoksa, diğer enteropati nedenleri (gıda alerjisi, otoimmün enteropati) düşünölmelidir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.3.7

(↑↑) Üst endoskopi esnasında biyopsi alınması tercih edilir.

Toplam oy sayısı: 12, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 1

4.3.8.

(↑) Biyopsiler bulbustan (en az 1) ve duodenumun ikinci ve üçüncü bölümünden (en az 4) alınmalıdır.

Toplam oy sayısı: 12, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 1

4.3.9

(↑) Patoloji raporu villusların konumlarının tarifini, villusların değerlendirilmesini (normal veya atrofi derecesi), kriptlerin, villus/kript oranının ve İEL'lerin sayısının tanımlanmasını içermelidir. Marsh-Oberhuber sınıflandırmasına göre derecelendirme önerilir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.3.10

(↑) Glutensiz diyet almakta olan ve ÇH tanı kriterlerini karşılayan hastalarda biyopsi yapılması gerekli değildir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.3.11

(↑) Semptomatik hastalarda glutensiz diyetle klinik yanıt yoksa, diyetle uyumsuzluğu dışlamak için dikkatli bir diyet değerlendirmesi yapıldıktan sonra ileri araştırmalar önerilir. Bu araştırmalar ek biyopsileri içerebilir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.3.12

(↑) Gluten challenge testinin olağandışı koşullar dışında zorunlu olduğu düşünülmez. Bu koşullar, başlangıç tanısı ile şüphe olan durumları içerir (glutensiz diyetle başlamadan önce ÇH'ye özgü antikoları olmayan hastalar).

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.3.13

(↑) Gluten challenge testi endike ise, hasta 5-6 yaşına gelmeden önce veya pubertal büyüme atağı esnasında yapılmamalıdır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.3.14

(↑↑) Gluten challenge testi tıbbi gözetim altında tercihen bir pediatrik gastroenterolog tarafından uygulanmalıdır.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.3.15

(↑) Gluten challenge testi yapılmadan önce HLA tip tayini ve duodenal histoloji değerlendirmesi düşünülmelidir.

Toplam oy sayısı: 12, Kabul eden: 12, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 1

4.3.16

(↑↑) Gluten challenge testi esnasında günlük diyet alımı normal miktarda gluten içermelidir (yaklaşık olarak 15g/gün).

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 13, Kabul etmeyen: 0, Çekimser: 0

4.3.17

(↑↑) Challenge dönemi esnasında, IgA anti-TG2 antikoru (IgA eksikliği varsa IgG) ölçülmelidir. ÇH serolojisi pozitifleşirse ve klinik ve /veya histolojik relaps gözlenirse, hastada relaps olduğu kabul edilmelidir (böylece ÇH tanısı doğrulanır). Pozitif antikolar/semptomlar

yoksa, challengein 2 yıl sonra tamamlanması ve biyopsilerin yapılması düşünülmelidir. Takip sürdürülmelidir, çünkü relaps 2 yıldan sonra ortaya çıkabilir.

Toplam oy sayısı: 13, Kabul eden: 11, Kabul etmeyen: 2, Çekimser: 0

ALGORİTMALAR

Kanıtı dayalı beyanlar ve önerilere dayalı olarak iki algoritma geliştirilmiştir. Birinci algoritma (Şekil 1) ÇH'yi düşündüren ve başka şekilde açıklanmayan belirti ve bulguları olan çocuklara ve adölesanlara uygulanabilir. Bu hasta grubunda, bu algoritma sadece belli koşullar altında duodenal biyopsileri ve histolojiyi ihmal etme seçeneğini sağlar. İkinci algoritma (Şekil 2), ÇH'yi düşündüren belirti ve bulgusu olmayan ve hastalık açısından yüksek risk nedeni ile (ÇH olanların birinci derece akrabaları veya Tablo 2'de sıralanmış olan diğer kronik immün-bağımlı veya kromozomal hastalıklar) araştırılan çocuklar ve adölesanlara uygulanmalıdır. Bu kişilerde, klinik testler, demir eksikliği anemisi veya yüksek karaciğer enzimleri gibi daha önce saptanmamış hastalık bulgularını aramalıdır ve bunlar varsa, semptomatik algoritma uygulanır. Algoritmaların vakaların %100'ünde uygun olmayabileceği ve her zaman istisnaların olabileceği vurgulanmalıdır, ancak 2 algoritma göz önünde bulundurulmuş çocukların ve adölesanların en az %95'ine uymalıdır. Bu kılavuzlar, kitle taraması için veya kaza ile saptanmış ÇH antikör pozitifliğinden kaynaklanan durumlar için algoritmalar hazırlamayı hedeflememiştir.

Algoritma 1: ÇH'yi Düşündüren ve Başka Şekilde Açıklanamamış Belirti ve Bulguları Olan Çocuklar ve Adölesanlar

Semptomatik hastalarda ilk yaklaşım anti-TG2 antikörlerinin ve ek olarak IgA eksikliğini dışlamak üzere total IgA'nın test edilmesidir. Serumda total IgA için bir alternatif olarak IgG anti-DGP antikörleri için direkt test uygulanabilir. Bu popülasyonda, IgA anti-TG2 başlatılma kararı testin yüksek duyarlılık ve özgüllüğüne, yaygın olarak erişilebilirliğine ve EMA IgA antikörleri ile karşılaştırıldığında düşük olan maliyetine dayanır. Semptomatik hastalarda, başlangıç tanısı testlerine daha ileri ÇH'ye özgü testlerin eklenmesinin maliyet yararlılığı yoktur.

IgA anti-TG2 antikörleri negatifse ve serum total IgA yaşa göre normale (veya IgG anti-DGP antikörleri negatifse), ÇH'nin semptomların nedeni olma olasılığı yoktur, ancak yanlış negatif anti-TG2 sonuçları verdiği bilinen belli durumlar göz önüne alınmalıdır. Bunlar glutenden fakir diyet, protein kaybettiren enteropati, immüno-supresif ilaçların alınması ve hasta yaşının 2 yaşından küçük olmasıdır. Küçük çocuklarda, inek sütü içermeyen bir diyet denemesi ile inek sütü proteini alerjisi ele alındıktan sonra hem IgA, hem de IgG ÇH'ye özgü antikörler için ileri testler uygulanmalıdır. Semptomlar ciddi ise, duodenal biyopsilerin yapılması gerekli olabilir.

Anti-TG2 antikör testi pozitifse, hastalar, serum antikör düzeylerine bağlı olarak daha ileri tanısı testler için bir pediatrik gastroenteroloji uzmanına gönderilmelidir. Pozitif anti-TG2 antikör düzeyleri normalin üst sınırının (bu test için üretici tarafından belirtilen) 10 katından daha düşük olan hastalarda, çoklu biyopsilerle birlikte üst endoskopi yapılmalıdır. Pediatrik gastroenterolog anne baba ve anti-TG2 antikör düzeyleri normalin üst sınırının (yaşa uygun) 10

katından daha yüksek olan hasta ile biyopsileri uygulamama seçeneğini ve bunun etkilerini tartışmalıdır. Anne baba (hasta) bu seçeneği kabul ederse, HLA ve EMA testi için kan alınmalıdır. Bir önceki örneğin yanlış etiketlenmesi veya işlem ve bildirim sırasındaki diğer hatalar nedeni ile yanlış pozitif sonuçları dışlamak için EMA testinin anti-TG2 testinden farklı bir kan örneğinde uygulanması önemlidir. EMA testi laboratuvarın kalitesi ve deneyimine bağlı olduğu için klinisyen, deneyimi belgelenmiş ve immünohistokimya alanında yüksek standartlara sahip bir laboratuvarla işbirliği yapmalıdır. Hastanın testleri EMA antikoru ve HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 için pozitifse, ÇH tanısı doğrulanmış olur. Glutensiz bir diyet başlatılır ve hasta semptomların düzelmesi ve antikordarda düşüş açısından incelenir. Bu çocuklarda, daha sonra gluten challenge gerekli değildir.

TG2 antikor titreleri normalin üst sınırının 10 katından yüksek olan bir çocukta HLA ve/veya EMA sonuçlarının negatif olduğu nadir vakalarda, yanlış pozitif ve yanlış negatif test sonuçları için farklı olasılıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Bu koşullarda, tanı testleri iletilemelidir (tekrarlanan testler ve duodenal biyopsiler). Az sayıda vaka, antikorumun ve histolojik örneklerin ileri şekilde değerlendirilmesinden sonra bile belirsiz kalmaktadır. Bu vakalarda, daha uzun takip ve semptomlar/diğer bulguların glutene bağımlılığının (vakaya göre) gösterilmesi gerekli olabilir.

Klasik semptomları (gelişme geriliği, diyare, karın distansiyonu ve anemi) olan ve klinik durumları glutensiz diyeti erteleme ve HLA ve EMA testi sonuçlarını beklemenin çocuğu daha da riske sokacağı kadar kötü olan anti-TG2 pozitif çocuklarda, bu aşamalı yöntemden bir miktar sapma olabilir. Bu koşullarda, pediatrik gastroenterolog, anti-EMA ve HLA testi sonuçlarını beklerken çocuğa glutensiz diyet başlamaya karar verebilir. Bu istisna, risk-yarar oranı göz önüne alınarak haklı çıkarılır: genel anestezi bu çocuklarda daha yüksek risk oluşturur ve anti-TG2 titreleri normalin üst sınırının 10 katı yüksek olan bir çocukta ÇH olasılığı yüksektir. Ancak, HLA ve EMA sonuçlarının negatif geleceği beklenmeyen durumda, tanısal testler duodenal biyopsileri ve daha sonra gluten challenge testini içerecek şekilde iletilemelidir.

Algoritma 2: Yüksek bir Risk Grubuna Dahil Olan ve ÇH'yi Düşündüren Semptomları Bulunmayan Çocuk veya Adölesan

ÇH açısından yüksek bir riski olan gruplara (kendi öyküleri veya aile öyküleri ile belirlenir, Tablo 2) dahil olan tamamen asemptomatik kişilerde, ÇH tanısı her zaman duodenal biyopsiler kullanılarak konulmalıdır. Yukarıdaki algorithmadan farklı bir algoritma önerilir, çünkü bu popülasyona ait olan kişilerde daha sık olarak yanlış pozitif anti-TG2 sonuçları gözlenir (61). ÇH'nin kısıtlayıcı ve zor bir diyete uyumu gerektiren ve yaşam boyu süren bir bozukluk olduğu göz önüne alındığında, çalışma grubunun görüşü asemptomatik kişilerde tanıyı kabul etmek için histolojik kanıtın gerekli olduğu yönünde olmuştur.

Bu grupta, başlangıç eylemi olarak HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 testlerinin yapılması muhtemelen maliyet yararlılığı olan bir yaklaşımdır, çünkü hastaların önemli bir bölümü DQ2 veya DQ8 barındırmadıkları için daha ileri çalışmalardan dışlanabilir (44). Ancak, HLA testi uygulanamıyorsa, tarama prosedürü, ÇH'ye özgü antikor testi ile başlatılabilir.

DQ2 ve DQ8 pozitifliği olan veya HLA testi olmayan kişilerde, IgA anti-TG2 ve serum total IgA düzeyinin belirlenmesi gereklidir. IgA anti-TG2 negatifse ve IgA eksikliği dışlanmışsa, ÇH olasılığı yoktur, ama hastalık yaşamın daha geç dönemlerinde gelişebilir. Bu nedenle, serolojik testler düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Hiçbir veri herhangi bir kesin

öneriyi desteklememektedir, ama çalışma grubu üyelerinin görüşüne göre tanı almamış ÇH'nin büyüme ve kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinden kaçınmak için çocuğun her 2-3 yılda bir seroloji ile araştırılması gereklidir.

Anti-TG2 antikorları pozitifse, ÇH ile ilişkili bulgular aranmalıdır (anemi, yüksek karaciğer enzimleri) ve hastanın semptomatik algoritma 1 için uygun olup olmadığına karar verilmelidir. Bu tür bulgular yoksa ve anti-TG2 konsantrasyonu normalin üst sınırının 3 katından yüksekse, hasta çoklu duodenal biyopsilerle (duodenumun inen bölümünden en az 4 ve duodenal bulbustan en az 1) birlikte endoskopi için bir pediatrik gastroenteroloji uzmanına gönderilmelidir.

Anti-TG2 düzeyleri pozitif, ama düşükse (normalin üst sınırının 3 katından düşük), yanlış pozitif bir sonuç olasıdır. Herhangi bir belirti veya bulgu yoksa, kişi normal gluten içeren diyetle takip edilmelidir ve serolojik testler tekrarlanmalıdır. Bu hastalarda, anti-EMA testi yanlış pozitif ve gerçek pozitif anti-TG2 titrelerini ayırt etmek açısından yararlı olabilir. EMA pozitifse, EMA'nın yüksek özgüllüğü nedeni ile ÇH olasılığı artar. Bu durumda, hasta düşük anti-TG2 titrelerine rağmen endoskopi için gönderilmelidir. EMA negatifse, hasta normal bir diyetle takip edilmelidir ve anti-TG2 testi, antikor düzeyleri negatif olana veya düzeyler endoskopinin endike olduğu düzeylere çıkana kadar 3-6 ayda bir test edilmelidir.

Seropozitif asemptomatik ve risk taşıyan bir hasta, ayrıntılı biyopsi değerlendirmesi sonrasında ÇH ile ilgili kesin kanıt göstermiyorsa, bu kişi normal gluten içeren bir diyet ile beslenerek takip edilmeli ve düzenli aralıklarla tekrar değerlendirilmelidir.

ÇIKARIMLAR VE GELECEK İÇİN YÖNERGELER

Bu kılavuzların temel çıkarımı, ÇH tanısının glutene bağımlı semptomlara, ÇH'ye özgü antikor düzeylerine, HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 varlığına ve duodenal biyopside karakteristik histolojik değişikliklere bağlı olduğudur (villöz atrofi ve kript hiperplazi). Kalifiye bir laboratuvarın ölçtüğü yüksek TG2-antikor düzeyleri (standard eğri bazlı hesaplama için normalin üst sınırının 10 katından fazla) yüksek tanısal doğruluğu gösterir. Yüksek antikor düzeylerinin varlığında, ÇH tanısı, semptomlar, antikorlar ve HLA kombinasyonuna dayandırılabilir (duodenal biyopsi yapılmaksızın). Tanı, antikor düşüşü ve tercihen glutensiz diyetle klinik yanıt ile doğrulanır. Gluten challenge ve tekrarlanan biyopsiler, sadece tanısal belirsizliğin halen söz konusu olduğu seçilmiş hastalarda gerekli olacaktır.

Bu kılavuzlar halen mevcut ESPGHAN kılavuzlarının yerini almaktadır, ama bir uygulama ve test süresi gereklidir. Hastaların klinik değerlendirmesinde kesin olmak ve prospektif araştırma çalışmaları yapmak önemlidir. Benzer şekilde, laboratuvarlar için metodolojiler geliştirmek üzere ÇH antikorları analizleri ve HLA testlerinin uygulanması ve kalite kontrol programlarına sürekli olarak katılmak önemli olacaktır. Gelecekte, 4 tanısal kriterle (belirtiler/bulgular, antikorlar, HLA ve histoloji) tanımlanan ve sınıflandırılan semptomatik ÇH hastalarında ve kontrollerde yeni tanısal araçlar, örneğin yeni bir serolojik test değerlendirilebilir. Özellikle, POC testleri tanısal bir algoritma içine dahil edilmek üzere yeterince valide edilmemiştir.

Güncel kanıt semptomlarına göre ÇH'ye özgü antikorlar, HLA ve biyopsi bulguları ÇH tanısında katkıda bulunur. Her madde içinde geniş bir bulgu spektrumu vardır. Örneğin, bir malabzorpsiyon sendromu, alopesi veya risk grubuna dahil olan bir kişiye göre daha ikna edicidir. Benzer şekilde, ciddi villöz atrofi ile birlikte olan histolojik lezyonlar (Marsh 3b ve

3c), Marsh 1 lezyonlara göre daha ikna edicidir. Antikorların hiyerarşisi içinde, EMA en yüksek etkiye sahiptir. Buna karşılık, kısıtlanmamış bir diyet ile beslenirken bütün antikorların negatif olması veya hem HLA-DQ2, hem de HLA-DQ8 yokluğu, ÇH varlığı ile güçlü bir şekilde çelişir. Yine de, konvansiyonel olmayan bir HLA-DQ tipi ÇH varlığını tamamen dışlayamaz ve serumda ÇH antikorları olmasa bile tipik glutene yanıtı lezyonlar bulunabilir. Bir maddedeki daha güçlü bir bulgunun diğer bir maddede eksik olan bir anomaliyi kompanse edebileceği ve toplamın göz önüne alınabileceği bir puanlama sistemi (Ek II) uygulanabilir. Puanlama yaklaşımının temel fonksiyonları, tanısal bulguların yorumlanmasına yardımcı olmak ve yetersiz belgelenmiş veya sınırda olan vakalarda aşırı tanıyı önlemektir. Ayrıca, puanlama sistemi, genetik testlerin veya immünohistokimyasal testlerin bulunmadığı tipik vakalarda, daha ileri tanısal güvence sağlayabilir. Bu tür puanlama sistemleri, düzenli klinik kullanım için önerilmeden önce prospektif klinik çalışmalarda resmi olarak değerlendirilmelidir. Bunlar güncel önerileri değiştirmezler.

Teşekkür: Avrupa Çölyak Toplulukları Derneği'ne yardımları ve projeye olumlu yaklaşımlarından dolayı teşekkür ederiz. ESPGHAN Konseyine ilgileri ve bu yeni kılavuzların kavramını profesyonel olarak anlayışları nedeni ile teşekkür ederiz. İngiltere Ulusal Eksternal Kalite Değerlendirme Servisi'ne Ek I'de gösterilmiş olan anti-TG2 antikor ölçümlerinin karşılaştırılması ile ilgili verileri sağladığı için teşekkür ederiz. Kütüphane görevlisi Kirsten Keller'e değerli yardımları için teşekkür ederiz. Joan Frandsen'e metinlerin hazırlanmasında sekreterlik yardımları için teşekkür ederiz.

Çıkar çatışması İfadeleri: Aşağıdaki yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir: D. Branski, K. Giersiepen, S. Husby, M. Lelgemann, M.L. Mearin, A. Phillips, R. Shamir, R.T. Troncone, A. Ventura. Aşağıdaki yazarlar potansiyel çıkar çatışması olduğunu beyan etmişlerdir: S. Koletsko (1 araştırma projesi için Euroimmun, Phadia, Inova'dan araştırma desteği), I. Korponay-Szabo (Tampere Üniversitesi tarafından ruhsatlandırılmış POC testi ile ilgili olarak AniBiotech'e patent başvurusu), C.Ribes-Koninckx (Phadiadan araştırma desteği), M. Maki (Fin Gıda Güvenliği Otoritesi Evira, Fin Teknoloji ve İnnovasyon Tekes Fon Ajansı, Fin İnnovasyon Fonu Sitra, Uluslar arası Yaşam Bilim Enstitüsü; Çölyak Araştırma Fonu, Avustralya; Domm Uluslar arası; Fin Medi; SinE-vidence basedrychoff; Moilas, Raisio; Phadia; Anibiothech; Kustanus Duodecim, Finlandiya; Vactech; Eurospital; Inova; Association des Amidonniers at Feculiers, Fransa; Nexpep; Alvine Tıbbi Ürünler, Shire; GlaxosmithKline; Alba Tedavi Bilimi; ChenoCentryx; Zedira için danışmanlıklar), C. Catassi (Menarini Tanı Bilimi (İtalya) için danışmanlık).

EK I

FARKLI TİCARİ TESTLERLE ELDE EDİLEN YÜKSEK SERUM ANTI-TG2 ANTİKOR DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bazı araştırmalar, dolaşan anti-TG2 antikorlarının düzeyleri yüksekse, ince barsak villöz atrofisinin varlığının öngörülebileceğini göstermiştir (55,74,75,150). TG2-spesifik antikorlar sadece nisbi birimler olarak ölçülebilir. Böylece, bu kadar “yüksek” değerler için sayısal değerler kite spesifiktir ve önemli derecede varyasyon gösterir. Ayrıca, sonuçların hesaplanması (kalibratörlerin sayısı ve değeri) da farklılık gösterir.

Serum antikor sonuçlarını hesaplamının 2 temel yolu vardır: mevcut ticari anti-TG2 testlerinin büyük çoğunluğu test sonuçlarını, pozitif bir örneğin sabit konsantrasyonlara denk düşen seri dilüsyonlarından hazırlanan bir dilüsyon eğrisi (standart eğri) ile karşılaştırma yaparak hesaplar. Bu değerler, antikorların serum konsantrasyonları ile orantılıdır. Birkaç test, daha basit bir hesaplama yöntemi olan spesifik test sinyalinin (zemin çıkarıldıktan sonra abzorban), internal, kite-spezifiktir; sonuç olarak, sayısal değerler, pozitif kontrolün altındaki değerleri olan örnekler için standart eğri hesaplamaları ile elde edilenlerden daha yüksektir, ama pozitif kalibratörü aşan örnekler için daha düşüktür. Diğer bir deyişle, logaritmik bir testin dinamik aralığı, standard eğri-bazlı immünoassayinkinden daha dardır.

Bu nedenle, farklı çölyak antikor test sonuçları arasında aynı pozitif örnekler kullanılarak karşılaştırmalar yapmak gereklidir. İngiltere Ulusal Eksternal Kalite Değerlendirme servisi Avrupa genelinde eksternal kalite kontrol hizmeti sağlamaktadır ve yılda 6 serum örneğini dağıtmaktadır. Bu örnekler, daha sonra her birisi kendi kit veya metodunu kullanan çok sayıda klinik laboratuvar tarafından ölçülür. Bu şekilde, en sık kullanılan ticari anti-TG2 kitleri tarafından geniş sonuç havuzları sürekli olarak oluşturulur. Bu kitler, güncel klinik test uygulamalarını temsil eder ve sürekli güncellenebilir. İngiltere Ulusal Eksternal Kalite Değerlendirme Servisi'nin yardımı ile 2009'da dağıtılan ve farklı antikor pozitifliği düzeyleri olan 3 pozitif örnek için raporları analiz ettik. Testler, en az 5 farklı laboratuvar tarafından uygulanmışlarsa dahil edilmişlerdir (ortalama 22, aralık 5-108). Tablo A, Hill ve ark. (74) ve Dahlbom ve ark. (55) tarafından yapılan araştırmada kullanılmış olan Phadia's Varelista (Celikey, Freiburg, Almanya) testi ile 13.6, 18 ve 30.1 U/L'lik median değerler vermiş olan 3 temsilci örneğin (I-III) değerlerini göstermektedir. Bu yazarlar, bu testin normalin üst sınırını (30 U/L) 10 kat aşan serum antikor sonuçlarının, villöz atrofi ile her zaman ilişkili olduğunu saptamışlardır. Koyu sütün 30.1 U/L'lik (yüksek pozitif) örnek ile elde edilen kite-spesifik değerleri göstermektedir. Laboratuvarların %99.1'i bu örneği pozitif olarak ölçmüştür. Son sütun, bu değerleri, o testlerin ilgili normalin üst sınırı değerlerine bölünmüş olarak göstermektedir. İlgili testlerde, normalin üst sınırı değerinin 10 kat üzerinde antikor test sonuçlarının "yüksek" değerleri temsil ettiği sonucuna varılmıştır. Şekil A, çoğu testin hafif pozitif (normalin üst sınırının 4 katı), orta derece pozitif (normalin üst sınırının 6 katı) ve yüksek düzeyde pozitif (normalin üst sınırının 10 katı) anti-TG2 düzeylerini ayırt edebildiğini göstermektedir (neredeyse paralel, ama nümerik olarak farklı eğriler ile sonuçlanır). Bu sonuçlar, farklı testlerin özellikleri için bir örnek olarak kabul edilir ve son çıkarımlar daha sistematik çalışmalardan veya daha uzun bir araştırmadan çıkarılmalıdır.

EK II

ÇH TANISI İÇİN BASİT BİR PUANLAMA SİSTEMİ

Puanlama sisteminin amaçları şunlardır:

- İlk değerlendirmede çölyak hastalığı tanısını pozitif olarak koymak ve geçmişte biyopsi ile konmuş bir tanıyı kabul edebilmek
- Belirgin bulguları olan hastalarda ÇH tanısını basitleştirmek
- Sadece nonspesifik bulgular bulunduğu zaman aşırı tanıya karşı korumak

Puanlama 4 maddeyi göz önüne alır: semptomlar, antikorlar, HLA ve biyopsi bulguları (her birisi bir kere katkıda bulunur). Tanıyı koymak için 4 puanın toplamı gereklidir.

	Puanlar
Semptomlar	
Malabzorpsiyon sendromu	2
Diğer ÇH ile ilişkili semptom VEYA T1DM VEYA birinci derece akraba olmak	1
Asemptomatik	0
Serum antikorları*	
EMA pozitifliği ve/veya anti-TG2 için yüksek pozitiflik (>10 normalin üst sınırı)	2
Anti-TG2 antikorları için düşük pozitiflik veya izole anti-DGP pozitifliği	1
Seroloji bakılmamıştır	0
Seroloji bakılmıştır, ama bütün * çölyak spesifik antikorlar negatiftir	-1

	Puanlar
HLA	
Tam HLA-DQ2 (cis veya trans) veya HLA-DQ8 heterodimerler mevcut	1
HLA bakılmamış VEYA yarı DQ2 (sadece HLA-DQb1*0202) mevcut	0
HLA ne DQ2, ne de DQ8	-1
Histoloji	
Marsh 3b veya 3c (subtotal villöz atrofi, düz lezyon)	2
Marsh 2 veya 3a (orta derecede düşük villus boyu/kript derinlik oranı) VEYA Marsh 0-1 artı barsakta TG2 antikorları	1
Marsh 0-1 VEYA biyopsi yapılmamış	0

*IgA eksikliğinde IgG sınıfı EMA, TG2 ve DGP antikorları

Yorumlar ve Kullanım için Açıklamalar

Biyopsi maddeleri, Villanacci puanlaması (85) ve sonuçların klinik yararlılığı göz önüne alınarak derecelendirilmiştir. Başka bilgi olmaksızın Marsh 0 veya 1 sonuçlarının nonspesifik olabileceğini varsaydık. Bunun tersine, ince barsaklarda doku TG2'e bağlı antikörlerin gösterilmesi, tanıya yardımcı olur (mevcutsa). *Bu olasılık olmaksızın bile ÇH tanısını koymak önceki gibi mümkündür.* Bir EMA testi tesisine sahip olmak gerekli değildir, ama böyle bir tesise sahip olmak bariz bir avantajdır. ÇH'yi beklenmedik kılan bazı bulgular negatif puanlarla sonuçlanır. 4 puanın toplamı, takip esnasında farklı zaman noktalarında kaydedilen bulgulardan toplanabilir (glutene bağımlı olduğu varsayılabilir). Örneğin, gluten almaya başlamadan önce villöz atrofi olan ve 6 yaşında normal şekilde gluten yerken biyopsisi normal olan bir bebek, biyopsi için 0 puan alacaktır.

TABLO 1. Çölyak hastalığı (ÇH) olan çocuklar ve adölesanların prezentasyon esnasında özellikleri

Özellik	ÇH olan toplan çocuk/adölesan sayısının yüzdesi	Çalışma popülasyonu	Çalışmalar
Demir eksikliği anemisi	3-12 16	Erişkinler ve çocuklar Erişkinler ve çocuklar	(19,27)
Diğer veya belirlenmemiş anemi	3-19 23	Erişkinler ve çocuklar Erişkinler ve çocuklar	(28,105)
Anoreksi	8 26-35	Erişkinler ve çocuklar Çocuklar	(15,19)
Kilo kaybı	44-60 6	Çocuklar ve erişkinler Çocuklar ve erişkinler	(15,28)
Abdominal distansiyon/şişkinlik	28-36 10 20-39	Çocuklar Erişkinler ve çocuklar	(15,16,27)
Karın ağrısı	12 8 11-21 90	Erişkinler ve çocuklar Erişkinler ve çocuklar Çocuklar Çocuklar	(16,17,27,28)
Kusma Flatulans Diyare	26-33 5 70-75 51 13 12-60	Çocuklar Erişkinler ve çocuklar Çocuklar Erişkinler ve çocuklar Erişkinler ve çocuklar Çocuklar	(15) (27) (15,16,27,28)
Kısa boy/büyüme geriliği	19 20-31	Erişkinler ve çocuklar Çocuklar	(19,28)
İrritabilite Karaciğer enzimlerinde yükselme Kronik yorgunluk Gelişme geriliği Kabızlık	10-14 5 7 48-89 4-12	Çocuklar Erişkinler ve çocuklar Erişkinler ve çocuklar Çocuklar Çocuklar	(15) (28) (28) (16) (16)

Düzensiz barsak alışkanlığı	4-12	Çocuklar	(16)
-----------------------------	------	----------	------

İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Kanıt Enstitüsü'nden adapte edilmiştir (çocukları içeren çalışmalarla birlikte). Ek bilgiler tek bir makaleden elde edilmiştir. ÇH=Çölyak hastalığı.

TABLO 2. Tip 1 diyabet dışında ÇH ile ilişkili hastalıklar

Hastalık	ÇH, %	Çalışma popülasyonu	Çalışmalar
Jüvenil kronik artrit	1.5	Çocuklar	(106)
	2.5	Çocuklar	(107)
Down sendromu	0.3	Çocuklar ve Erişkinler	(108)
	5.5	Çocuklar	
Turner sendromu	6.5	Çocuklar ve erişkinler	(25,208,209)
Williams sendromu	9.5	Çocuklar	(110)
IgA nefropatisi	4	Erişkinler	(111)
IgA eksikliği	3	Çocuklar	(19,48)
Otoimmün tiroid hastalığı	3		(22)
Otoimmün karaciğer hastalığı	13.5		(112)

İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Kanıt Enstitüsü'nden adapte edilmiştir (sadece erişkinlerin verilerinin mevcut olduğu immünoglobulin A nefropatisi dışında sadece çocukları içeren çalışmaları içerir). ÇH=Çölyak hastalığı; IgA=immünoglobulin A.

TABLO 3. HLA-DQ2, HLA-DQ8 ve HLA-DQ2 veya HLA-DQ8'in ÇH için duyarlılığı

ÇH popülasyonu	Yazar grubu, yıl	Çalışma tipi	Kaynak	Test edilen ÇH grubu	N	Duyarlılık, %		
						DQ2	DQ8	DQ2 veya DQ8
	Amason, 1994 (113)	NIH;c-c	İzlanda	Bilinen ÇH	25	84		
	Arranz, 1997 (114)	NIH;c-c	İspanya	Bilinen ÇH	50	92		
	Balas, 1997(39)	NIH;c-c	İspanya	Bilinen ÇH	212	95	4.3	99.1
	Book, 2003 (115)	NIH;m-d	ABD	Birinci derece aile üyesi ÇH	34			97.1
	Bouguerra, 1996(116)	NIH;m-d	Tunus	Bilinen ÇH	94	84		
	Boy ve ark., 1994(117)	NIH;c-c	İtalya(Sardunya)	Bilinen ÇH	50	96		
	Catassi, 2001(1118)	NIH;m-d	Cezayir	Sahravi Araplar Bilinen ÇH	79	91		95.6
	Colonna, 1990(119)	NIH;c-c	İtalya	Bilinen ÇH	148	95		
	Congia, 1994(120)	NIH;c-c	Türkiye	Bilinen ÇH	65	91		
	Congia, 1992(121)	NIH;c-c	İtalya	Down sendromu	25	96		
	Csizmadia, 2000(44)	NIH;m-d	Hollanda	Down sendromu Bilinen ÇH	10	100	20	100
	Djilali-Saiah, 1994 (122)	NIH;c-c	Fransa	Bilinen ÇH	80	89		
	Djilali-Saiah, 1998 (123)	NIH;c-c	Fransa	Bilinen ÇH	101	83		
	Erkan, 1999 (124)	NIH;c-c	Türkiye	Bilinen ÇH	30	40		
	Farre, 1999(125)	NIH;m-d	İspanya	Birinci derece aile üyesi ÇH	60	93.3		
	Fusano, 2003(40)	NIH;m-d	ABD	Popülasyon taraması	98	83.7	22.5	100
	Fernandez-Arquero,1995(126)	NIH;c-c	İspanya	Bilinen ÇH	100	92		
	Ferrante, 1992(127)	NIH;c-c	İtalya	Bilinen ÇH	50	88		
	Fine,2000 (128)	NIH;c-c	ABD	Bilinen ÇH	25	88		
	Howell, 1995(129)	NIH;c-c	İngiltere	Bilinen ÇH	91	91		
	Iltanen,1999 (130,131)	NIH;c-c	Finlandiya	Bilinen ÇH	21	90		
	Johnson,2004(132)	c-c	New York	Bilinen ÇH	44	86	41	
	Johnson, 2004(132)	c-c	Paris, Fransa	Bilinen ÇH	66	93	21	

Karell,2003 (33)	NIH;m-d	Fransa	Bilinen ÇH	92	87	6.5	93.5
	NIH;m-d	İtalya	Bilinen ÇH	302	93.7	5.6	89.4
	NIH;m-d	Finlandiya	Bilinen ÇH	100	91	5	96
	NIH;m-d	Norveç	Bilinen ÇH	326	91.4	5.2	96.6
	NIH;m-d	İngiltere	Bilinen ÇH	188	87.8	8	95.7
Kaur, 2003(133) Lewis, 2000 (134) Lio, 1998 (135) Liu, 2002 (41)	NIH;m-d	Hindistan	Bilinen ÇH	35	97.1		
	NIH;m-d	ABD	Ailede ÇH	101	90		
	NIH;c-c	İtalya	Bilinen ÇH	18	100		
	NIH;m-d	Finlandiya	Aile üyesi ÇH Okul çocuklarının taranması	260	96.9	2.7	99.6
Maki, 2003 (45)	NIH;m-d	Finlandiya		56	85.7		
Margaritte-Jeannin, 2004(35)	m-d	İtalya	Bilinen ÇH	128	86		
	m-d	Fransa	Bilinen ÇH	117	87		
	m-d	İskandinavya	Bilinen ÇH	225	92		
Mazzilli, 1992(136) Michalski,1995(137) Mustalahti,2002(14)	NIH;c-c	İtalya	Bilinen ÇH	50	92		
	NIH;c-c	İrlanda	Bilinen ÇH	90	97		
	NIH;m-d	Finlandiya	Aile üyesinde ÇH, DH	29	100		
Neuhausen,2002(138)	NIH;m-d	İsrail	Bedevi Araplar	23	82.6	56.5	100
Pena- Quintana,2003(139)	c-c	İspanya, Gran Canaria	Bilinen ÇH	118	92.4	0	92.4
			Bilinen ÇH				
Perez-Bravo 1999(140)	NIH;m-d	Şili	Bilinen ÇH	62	11.3	25.8	37.1
Ploski,1993(141)	NIH;c-c	İsveç	Bilinen ÇH	94	95		
Ploski,1996(142)	NIH;m-d	İsveç	Bilinen ÇH	135	92	4.4	96.3
Polvi, 1996 (34)	NIH;m-d	Finlandiya	Bilinen ÇH	45	100		100
Popat, 2002 (143)	NIH;m-d	İsveç	Bilinen ÇH	62	93.6		
Ruiz del Prado, 2001(144)	NIH;c-c	İspanya	Bilinen ÇH	38	95		
Sachetti, 1998(145)	NIH;c-c	İtalya	Diyabet	122	87		
Sumnik, 2000 (146)	NIH;m-d	Çekoslovakya	Bilinen ÇH	15	80	66.7	100
Tighe, 1992 (147)	NIH;c-c	İtalya	34	43	91		
Tighe, 1993 (148)	NIH;c-c	İsrail Eksinazi Yahudileri, bilinen ÇH		71			
Tumer, 2000(149) Tuysuz,2001 (150)	NIH;c-c	Türkiye	Bilinen ÇH	33	52		
	NIH;m-d	Türkiye	Bilinen ÇH,çocuklar	55	84	16.4	90.9
Vidales, 2004(42)	m-d	İspanya	Bilinen	136	94.1	2.1	95.6
			ÇH,çocuklar Bilinen ÇH	135	92.6	3.7	96
Zubilaga,2002(151) Duyarlılık Çalışma sayısı Median Sayfa10-90 Sayfa25-75	NIH;m-d	İspanya			N=55 91 82.6-97.0 86.3-94.0	N=19 6.5 2.3-50.3 4.3-22.1	N=20 96.2 90.2-100 94.6-99.8

Ulusal Sağlık Enstitüsü incelemesi (10) verileri NIH olarak belirtilmiştir, m-d=karışık tasarımlı çalışma; cc=vaka kontrol çalışması. Ayrıca Richtlijn Coeliakie en dermatitis Herpetiformis verileri. Kwaliteitinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Tablo 4. ÇH için HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8'in duyarlılık ve özgüllüğü

Yazar grubu, yıl	Çalışma tipi	Kaynak	N ÇH	Duyarlılık, % DQ2 ve/veya DQ8	N Kontrol	Özgüllük, % DQ2 ve/veya DQ8
Balas, 1997(39)	NIH,c-c	Kontrollere karşı bilinen ÇH, İspanya	212	99	742	54
Catassi,2001(118)	NIH;m-d	Sahraî Arapları, Cezayir	79	96	136	58
Fasano, 2003(40)	NIH;m-d	EMAp0s'a karşı EMAneg ABD	98	100	92	40
Hadithi, 2007(36)	m-d	Prospektif hastalar, Hollanda	16	100	447	57
Liu, 2003 (41)	NIH;m-d	Aile üyelerinde ÇH, Finlandiya	260	100	237	32
Neuhausen, 2002(138)	NIH;m-d	ÇH ailesi, İsrail(Bedevi)	23	100	52	13
Perez-Bravo, 1999 (140)	NIH;m-d	Kontrollere karşı bilinen ÇH, Şili	62	37	124	85
Sumnik, 2000 (146)	NIH;m-d	IDDM taraması, Çekoslovakya	15	100	186	12
Tuysuz, 2001(150)	NIH;m-d	Kontrollere karşı bilinen ÇH, Türkiye	55	91	50	68

Ulusal Sağlık Enstitüsü incelemesi (10) verileri NIH olarak belirtilmiştir, m-d=karışık tasarımı çalışması; cc=vaka kontrol çalışması. Ayrıca Richtlijn Coeliakie en dermatitis Herpetiformis verileri. Kwaliteitinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

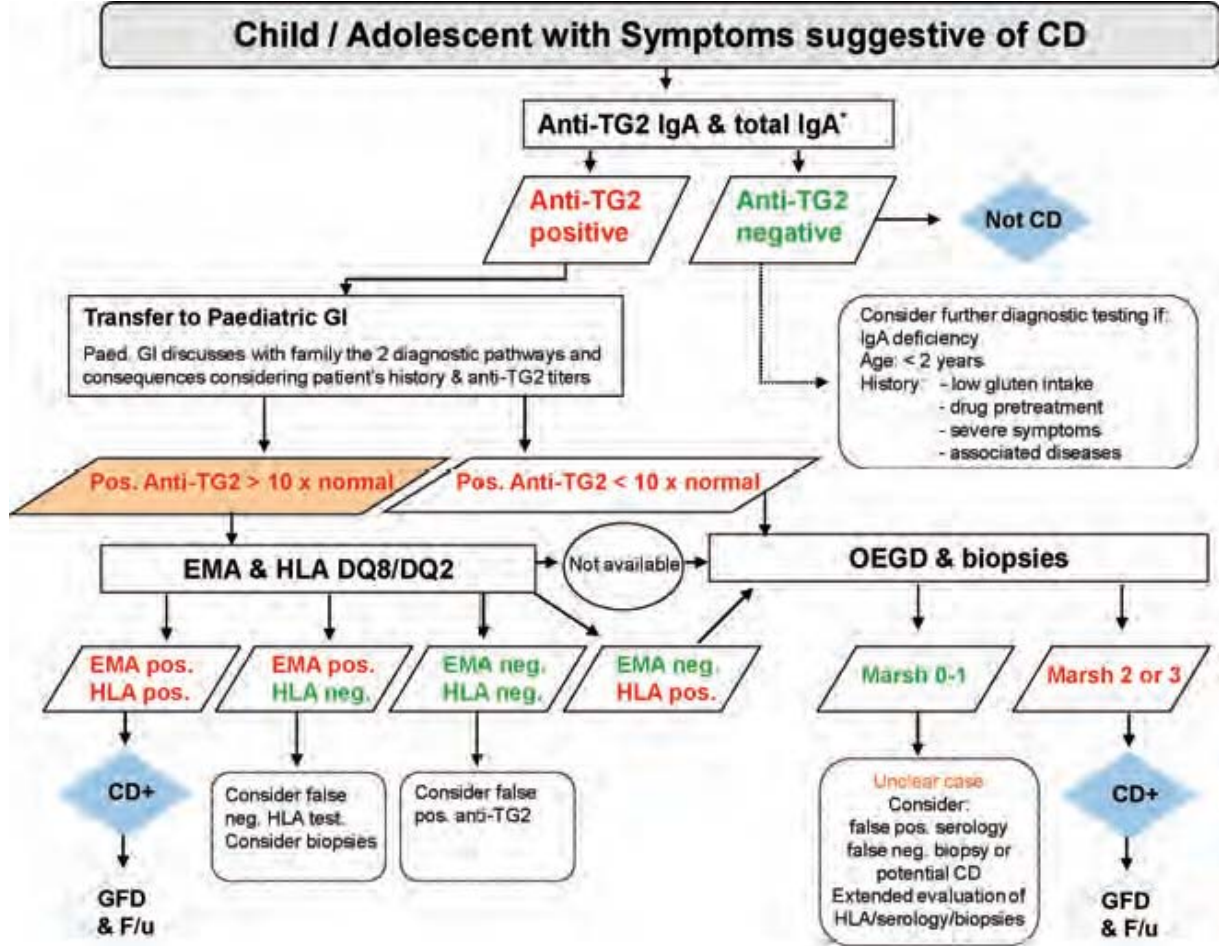
Şunlar varsa daha ileri tanısal testler düşünülür:

IgA eksikliği

Yaş: <2 yaş

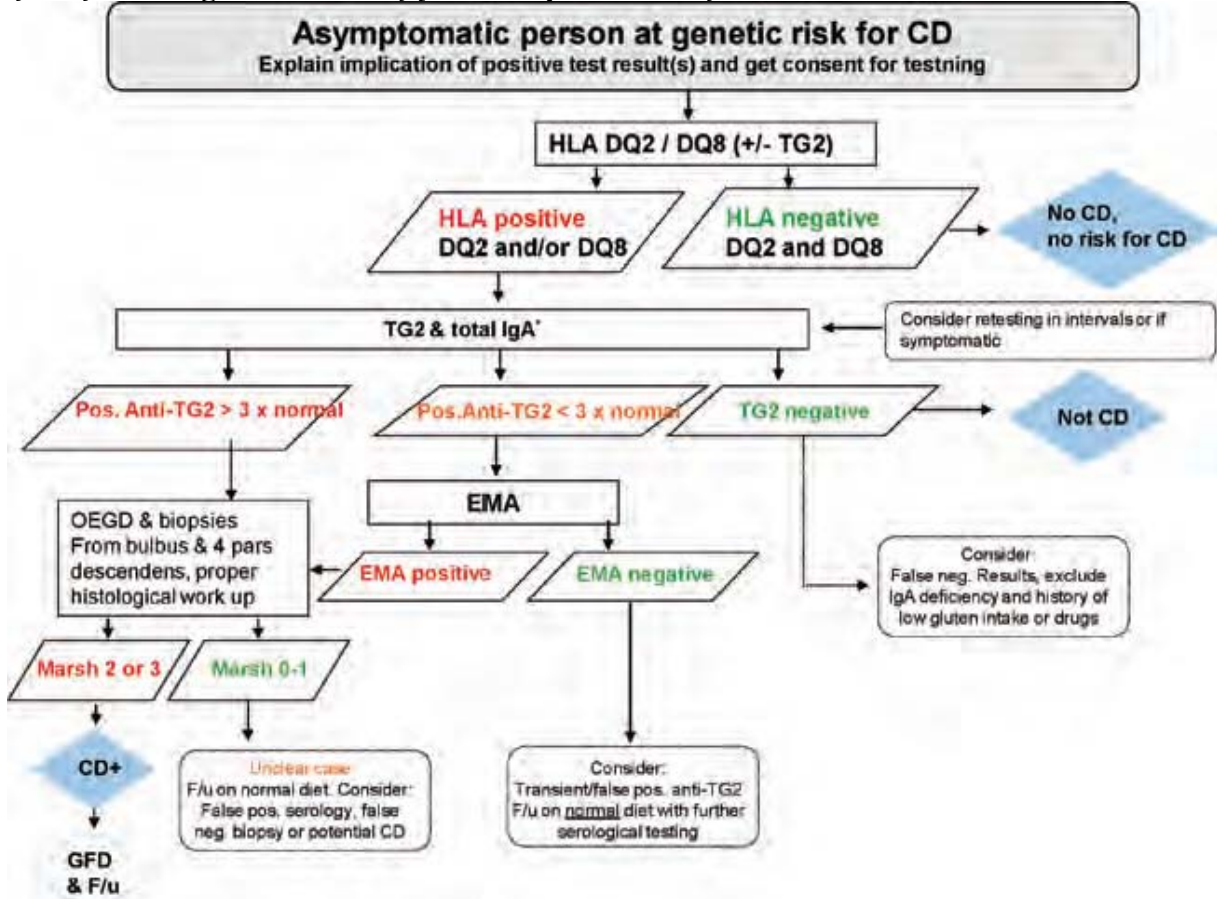
Öykü:- düşük gluten alımı

- ilaçla ön tedavi
- ciddi semptomlar
- birlikte bulunan hastalıklar



Şekil 1. Semptomatik hasta. CD=çölyak hastalığı; EMA=endomysial antikorlar; F/u=takip; GFD=glutensiz diyet; GI=gastroenterolog; HLA=insan lökosit antijeni; IgA=immünoglobulin A; IgG=immünoglobulin G; OEGD=özofagogastroduedenoskopi; TG2=transglutaminaz tip 2.

ÇH açısından genetik risk taşıyan asemptomatik kişi



Şekil 2. Asemptomatik hasta. Tanımlar için bkz. Şekil 1.

TABLO A. 306 Avrupa klinik laboratuvarında en sık uygulanan serum anti-TG2 IgA antikor testleri ile aynı UKNEQAS pozitif test örnekleri için 2009'da elde edilen median değerler

Test kitleri	Örnek I (13.6 U)	Örnek II (18 U)	Örnek III (30.1 U), yüksek pozitif	Cutoff	Yüksek örnek için normalin üst sınırının katı
Aesku	48	63	135	15	9.0
The Binding Site	18	24.1	33.3	4	8.3
BMD Luminex	32.5	27	43	15	
Diasorin	28.6	37.5	57	8	7.1
Euroimmun	171.9	186	200	20	10.0
Eurospital*	70	80.1	95	7	13.6
Generic Assays	39.9	44.3	89	20	4.5
Genesis	36.9	48.8	69	7	9.9
Immco	25.9	29.8	48.3	20	2.4
Inova*	56	69	95.5	20	4.8
Orgentee	25.8	33.2	65.5	10	6.6
Phadia ELIA	35	45	69	7	9.9
Phadia Immuno	34.9	43.5	71	7	10.1
CAP	13.6	18	30.1	3†	10.0
Phadia Varelisa					

Aesku testi anti-TG2 ve anti-gliadin antikorlarının kombinasyonunu ölçer ve bu nedenle farklı özelliklere sahip olabilir. IgA= immünoglobulin A; UKNEQAS=İngiltere Ulusal Eksternal kalite Değerlendirme Servisi.

*Bu testler sonuçları logaritmiş şekilde hesaplar.

†Araştırma çalışmalarında optimal cut-off.

REFERANSLAR

1. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65:909-11.
2. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128(4 Suppl 1):S47–51.
3. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* 2002;50:624–8.
4. Lundin KE, Sollid LM, Qvigstad E, et al. T lymphocyte recognition of a celiac disease-associated cis- or trans-encoded HLA-DQ alpha/beta-heterodimer. *J Immunol* 1990;145:136–9.
5. Vande WY, Kooy YM, van Veelen PA, et al. Small intestinal T cells of celiac disease patients recognize a natural pepsin fragment of gliadin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10050–4.
6. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue trans-glutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3:797 – 801.
7. Sjoström H, Lundin KE, Molberg O, et al. Identification of a gliadin T-cell epitope in coeliac disease: general importance of gliadin deamidation for intestinal T-cell recognition. *Scand J Immunol* 1998;48:111–5.
8. Mothes T. Deamidated gliadin peptides as targets for celiac disease-specific antibodies. *Adv Clin Chem* 2007;44:35 – 63.
9. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, et al. Comparison of the interobserver reproducibility with different histologic criteria used in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:838 – 43.
10. Rostom A, Dube C, Cranney A, et al. Celiac disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2004;104:1 – 6.
11. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the 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.
- 11a. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary from an evidence report. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* In press.
12. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:59 – 67.
13. Schunemann HJ, Best D, Vist G, et al. Letters, numbers, symbols and words: how to communicate grades of evidence and recommendations. *CMAJ* 2003;169:677 – 80.
14. Mustalahti K, Sulkanen S, Holopainen P, et al. Coeliac disease among healthy members of multiple case coeliac disease families. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:161–5.

15. Bottaro G, Failla P, Rotolo N, et al. Changes in coeliac disease behaviour over the years. *Acta Paediatr* 1993;82:566–8.
16. Garampazzi A, Rapa A, Mura S, et al. Clinical pattern of celiac disease is still changing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:611–4.
17. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics* 2005;116:e754 – 9.
18. Simmons JH, Klingensmith GJ, McFann K, et al. Impact of celiac auto- immunity on children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007;150:461–6.
19. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, et al. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999;94:691–6.
20. van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, et al. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 2004;89:882–3.
21. Ferrara M, Coppola L, Coppola A, et al. Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. *Hematology* 2006;11: 183–6.
22. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, et al. Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm Res* 1999;51:124–7.
23. Hansen D, Brock-Jacobsen B, Lund E, et al. Clinical benefit of a gluten-free diet in type 1 diabetic children with screening-detected celiac disease: a population-based screening study with 2 years' follow-up. *Diabetes Care* 2006;29:2452–6.
24. Salardi S, Volta U, Zucchini S, et al. Prevalence of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus increased in the mid-1990 s: an 18-year longitudinal study based on anti-endomysial antibodies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:612–4.
25. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5495 – 8.
26. Korponay-Szabo IR, Dahlbom I, Laurila K, et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut* 2003;52:1567 – 71.
27. Emami MH, Taheri H, Kohestani S, et al. How frequent is celiac disease among epileptic patients? *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17: 379 – 82.
28. Dickey W, McMillan SA, McCrum EE, et al. Association between serum levels of total IgA and IgA class endomysial and antigliadin antibodies: implications for coeliac disease screening. *Eur J Gastro- enterol Hepatol* 1997;9:559 – 62.
29. Monsuur AJ, Wijmenga C. Understanding the molecular basis of celiac disease: what genetic studies reveal. *Ann Med* 2006;38:578–91.
30. Monsuur AJ, de Bakker PI, Zhernakova A, et al. Effective detection of human leukocyte antigen risk alleles in celiac disease using tag single nucleotide polymorphisms. *PLoS One* 2008;3:e2270.

31. van Heel DA, Franke L, Hunt KA, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. *Nat Genet* 2007;39:827–9.
32. Mearin ML, Biemond I, Pena AS, et al. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1983;24:532–7.
33. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1_05-DQB1_02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* 2003;64:469–77.
- 33a. Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Haarlem, The Netherlands: Nederlandse Vereniging van Maag-Darm. Leverartsen; 2008.
34. Polvi A, Eland C, Koskimies S, et al. HLA DQ and DP in Finnish families with celiac disease. *Eur J Immunogenet* 1996;23:221–34.
35. Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, et al. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. *Tissue Antigens* 2004;63:562–7.
36. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007;147:294–302.
37. van Belzen MJ, Koeleman BP, Crusius JB, et al. Defining the contribution of the HLA region to cis DQ2-positive coeliac disease patients. *Genes Immun* 2004;5:215–20.
38. Sollid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345–50.
39. Balas A, Vicario JL, Zambrano A, et al. Absolute linkage of celiac disease and dermatitis herpetiformis to HLA-DQ. *Tissue Antigens* 1997;50:52–6.
40. 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.
41. Liu J, Juo SH, Holopainen P, et al. Genomewide linkage analysis of celiac disease in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2002;70:51–9.
42. Vidales MC, Zubillaga P, Zubillaga I, et al. Allele and haplotype frequencies for HLA class II (DQA1 and DQB1) loci in patients with celiac disease from Spain. *Hum Immunol* 2004;65:352–8.
43. 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.

44. Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2000;137:756–61.
45. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517–24.
46. Schwertz E, Kahlenberg F, Sack U, et al. Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease. *Clin Chem* 2004;50:2370–5.
47. Korponay-Szabo IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004;53:641–8.
48. Cataldo F, Lio D, Marino V, et al. IgG(1) antiendomysium and IgG antitissue transglutaminase (anti-tTG) antibodies in coeliac patients with selective IgA deficiency. Working Groups on Celiac Disease of SIGEP and Club del Tenue. *Gut* 2000;47:366–9.
49. Hadjivassiliou M, Maki M, Sanders DS, et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology* 2006;66:373–7.
50. Kurppa K, Ashorn M, Iltanen S, et al. Celiac disease without villous atrophy in children: a prospective study. *J Pediatr* 2010;157:373–80.
51. Maki M, Holm K, Koskimies S, et al. Normal small bowel biopsy followed by coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:1137–41.
52. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24:47–54.
53. Salmi TT, Collin P, Korponay-Szabo IR, et al. Endomysial antibody negative coeliac disease: clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut* 2006;55:1746–53.
54. Bargetzi MJ, Schonenberger A, Tichelli A, et al. Celiac disease transmitted by allogeneic non-T cell-depleted bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:607–9.
55. Dahlbom I, Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, et al. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:140–6.
56. Karpati S, Torok E, Kosnai I. IgA class antibody against human jejunum in sera of children with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1986;87:703–6.
57. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, et al. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:147–54.
58. Prause C, Ritter M, Probst C, et al. Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:52–8.

59. Naiyer AJ, Hernandez L, Ciaccio EJ, et al. Comparison of commercially available serologic kits for the detection of celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:225–32.
60. Li M, Yu L, Tiberti C, et al. A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:154–63.
61. Vecsei A, Arenz T, Heilig G, et al. Influence of age and genetic risk on anti-tissue transglutaminase IgA titers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:544–9.
62. Di Tola M, Barilla F, Trappolini M, et al. Antitissue transglutaminase antibodies in acute coronary syndrome: an alert signal of myocardial tissue lesion? *J Intern Med* 2008;263:43–51.
63. Pastore L, Campisi G, Compilato D, et al. Orally based diagnosis of celiac disease: current perspectives. *J Dent Res* 2008;87:1100–7.
64. Bonamico M, Ferri M, Nenna R. Tissue transglutaminase autoantibody detection in human saliva: a powerful method for celiac disease screening. *J Pediatr* 2004;144:632–6.
65. Kappler M, Krauss-Etschmann S, Diehl V, et al. Detection of secretory IgA antibodies against gliadin and human tissue transglutaminase in stool to screen for coeliac disease in children: validation study. *BMJ* 2006;332:213–4.
66. Baviera LC, Aliaga ED, Ortigosa L, et al. Celiac disease screening by immunochromatographic visual assays: results of a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:546–50.
67. Korponay-Szabo IR, Szabados K, Pusztai J, Uhrin K, Ludmany E, Nemes E, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007;335:1244–7.
68. Bizzaro N, Tampoia M, Villalta D, Platzgummer S, Liguori M, Tozzoli R, et al. Low specificity of anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Lab Anal* 2006;20:184–9.
69. Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol* 2010;159:217–23.
70. Villalta D, Bizzaro N, Tonutti E, et al. IgG anti-transglutaminase autoantibodies in systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Clin Chem* 2002;48:1133.
71. Collin P, Helin H, Maki M, et al. Follow-up of patients positive in reticulín and gliadin antibody tests with normal small-bowel biopsy findings. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:595–8.
72. Kurppa K, Collin P, Viljamaa M, et al. Diagnosing mild enteropathy celiac disease: a randomized, controlled clinical study. *Gastroenterology* 2009;136:816–23.
73. Koskinen O, Collin P, Korponay-Szabo I, et al. Gluten-dependent small bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in overt and mild enteropathy coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:436–42.

74. Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:572–7.
75. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol* 2009;15:4775–80.
76. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:73–81.
77. Agardh D. Antibodies against synthetic deamidated gliadin peptides and tissue transglutaminase for the identification of childhood celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1276–81.
78. Liu E, Li M, Emery L, et al. Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:293–300.
- 78a. National Institute for Health and Clinical Excellence. CG87 type 2 diabetes newer agents: NICE guidelines. <http://guidance.nice.org.uk/CG87/NICEGuidance/pdf/English>. Accessed August 31, 2011.
79. Lagerqvist C, Dahlbom I, Hansson T, Jidell E, Juto P, Olcen P, et al. Antigliadin immunoglobulin A best in finding celiac disease in children younger than 18 months of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:428–35.
80. Koskinen O, Collin P, Lindfors K, et al. Usefulness of small-bowel mucosal transglutaminase-2 specific autoantibody deposits in the diagnosis and follow-up of celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:483–8.
81. Sardy M, Csikos M, Geisen C, et al. Tissue transglutaminase ELISA positivity in autoimmune disease independent of gluten-sensitive disease. *Clin Chim Acta* 2007;376:126–35.
82. Damasiewicz-Bodzek A, Wielkoszynski T. Serologic markers of celiac disease in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:1055–61.
83. Marsh MN. Grains of truth: evolutionary changes in small intestinal mucosa in response to environmental antigen challenge. *Gut* 1990; 31:111–4.
84. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185–94.
85. Corazza GR, Villanacci V. Coeliac disease. *J Clin Pathol* 2005; 58:573–4.
86. Dickson BC, Streutker CJ, Chetty R. Coeliac disease: an update for pathologists. *J Clin Pathol* 2006;59:1008–16.

87. Paparo F, Petrone E, Tosco A, et al. Clinical, HLA, and small bowel immunohistochemical features of children with positive serum antiendomysium antibodies and architecturally normal small intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2294–8.
88. Simell S, Hoppu S, Hekkala A, et al. Fate of five celiac disease associated antibodies during normal diet in genetically at-risk children observed from birth in a natural history study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2026–35.
89. Biagi F, Bianchi PI, Campanella J, et al. The prevalence and the causes of minimal intestinal lesions in patients complaining of symptoms suggestive of enteropathy: a follow-up study. *J Clin Pathol* 2008;61:1116–8.
90. Kakar S, Nehra V, Murray JA, et al. Significance of intraepithelial lymphocytosis in small bowel biopsy samples with normal mucosal architecture. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2027–33.
91. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999;94:888–94.
92. Jarvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, et al. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1332–7.
93. Jarvinen TT, Collin P, Rasmussen M, et al. Villous tip intraepithelial lymphocytes as markers of early-stage coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:428–33.
94. Achkar E, Carey WD, Petras R, et al. Comparison of suction capsule and endoscopic biopsy of small bowel mucosa. *Gastrointest Endosc* 1986;32:278–81.
95. Barakat MH, Ali SM, Badawi AR, et al. Peroral endoscopic duodenal biopsy in infants and children. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:563–9.
96. Branski D, Faber J, Freier S, et al. Histologic evaluation of endoscopic versus suction biopsies of small intestinal mucosae in children with and without celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:6–11.
97. Granot E, Goodman-Weill M, Pizov G, et al. Histological comparison of suction capsule and endoscopic small intestinal mucosal biopsies in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:397–401.
98. Mee AS, Burke M, Vallon AG, et al. Small bowel biopsy for malabsorption: comparison of the diagnostic adequacy of endoscopic forceps and capsule biopsy specimens. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:769–72.
99. Ravelli A, Bolognini S, Gambarotti M, et al. Variability of histologic lesions in relation to biopsy site in gluten-sensitive enteropathy. *Am J Gastroenterol* 2005;100:177–85.
100. Bonamico M, Thanasi E, Mariani P, et al. Duodenal bulb biopsies in celiac disease: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:618–22.
101. Rashid M, MacDonald A. Importance of duodenal bulb biopsies in children for diagnosis of celiac disease in clinical practice. *BMC Gastroenterol* 2009;9:78.

102. Weir DC, Glickman JN, Roiff T, et al. Variability of histopathological changes in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:207–12.
103. Ravelli A, Villanacci V, Monfredini C, et al. How patchy is patchy villous atrophy? Distribution pattern of histological lesions in the duodenum of children with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2103–10.
104. Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Lorincz M, et al. Prospective significance of antiendomysium antibody positivity in subsequently verified celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:56–63.
105. Vilppula A, Collin P, Maki M, et al. Undetected coeliac disease in the elderly: a biopsy-proven population-based study. *Dig Liver Dis* 2008;40:809–13.
106. George DK, Evans RM, Gunn IR. Familial chronic fatigue. *Postgrad Med J* 1997;73:311–3.
107. Lepore L, Martellosi S, Pennesi M, et al. Prevalence of celiac disease in patients with juvenile chronic arthritis. *J Pediatr* 1996;129:311–3.
108. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, et al. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child* 2004;89:1014–7.
109. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome—influence of age. *Clin Exp Immunol* 2009;156:205–10.
110. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet* 2001;38:767–8.
111. Collin P, Syrjanen J, Partanen J, et al. Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2572–6.
112. Caprai S, Vajro P, Ventura A, et al. Autoimmune liver disease associated with celiac disease in childhood: a multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:803–6.
113. Arnason A, Skaftadottir I, Sigmundsson J, et al. The association between coeliac disease, dermatitis herpetiformis and certain HLA antigens in Icelanders. *Eur J Immunogenet* 1994;21:457–60.
114. Arranz E, Telleria JJ, Sanz A, et al. HLA-DQA1_0501 and DQB1_02 homozygosity and disease susceptibility in Spanish coeliac patients. *Exp Clin Immunogenet* 1997;14:286–90.
115. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in US families. *Am J Gastroenterol* 2003;98:377–81.
116. Bouguerra F, Babron MC, Eliaou JF, et al. Synergistic effect of two HLA heterodimers in the susceptibility to celiac disease in Tunisia. *Genet Epidemiol* 1997;14:413–22.
117. Boy MF, La NG, Balestrieri A, et al. Distribution of HLA-DPB1, -DQB1 -DQA1 alleles among Sardinian celiac patients. *Dis Markers* 1995;12:199–204.

118. Catassi C, Doloretta MM, Ratsch IM, et al. The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens* 2001;58:402–6.
119. Colonna M, Mantovani W, Corazza GR, et al. Reassessment of HLA association with celiac disease in special reference to the DP association. *Hum Immunol* 1990;29:263–74.
120. Congia M, Cucca F, Frau F, et al. A gene dosage effect of the DQA1_0501/DQB1_0201 allelic combination influences the clinical heterogeneity of celiac disease. *Hum Immunol* 1994;40:138–42.
121. Congia M, Frau F, Lampis R, et al. A high frequency of the A30, B18, DR3, DRw52, DQw2 extended haplotype in Sardinian celiac disease patients: further evidence that disease susceptibility is conferred by DQ A1_0501, B1_0201. *Tissue Antigens* 1992;39:78–83.
122. Djilali-Saiah I, Caillat-Zucman S, Schmitz J, et al. Polymorphism of antigen processing (TAP, LMP) and HLA class II genes in celiac disease. *Hum Immunol* 1994;40:8–16.
123. Djilali-Saiah I, Schmitz J, Harfouch-Hammoud E, et al. CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to coeliac disease. *Gut* 1998;43:187–9.
124. Erkan T, Kutlu T, Yilmaz E, et al. Human leukocyte antigens in Turkish pediatric celiac patients. *Turk J Pediatr* 1999;41:181–8.
125. Farre C, Humbert P, Vilar P, et al. Serological markers and HLA-DQ2 haplotype among first-degree relatives of celiac patients. Catalanian Coeliac Disease Study Group. *Dig Dis Sci* 1999;44:2344–9.
126. Fernandez-Arquero M, Figueredo MA, Maluenda C, et al. HLA-linked genes acting as additive susceptibility factors in celiac disease. *Hum Immunol* 1995;42:295–300.
127. Ferrante P, Petronzelli F, Mariani P, et al. Oligotyping of Italian celiac patients with the 11th International Histocompatibility Workshop reagents. *Tissue Antigens* 1992;39:38–9.
128. Fine KD, Do K, Schulte K, et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1974–82.
129. Howell WM, Leung ST, Jones DB, et al. HLA-DRB, -DQA, and -DQB polymorphism in celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Common features and additional risk factors for malignancy. *Hum Immunol* 1995;43:29–37.
130. Iltanen S, Holm K, Partanen J, et al. Increased density of jejunal gammadelta+ T cells in patients having normal mucosa—marker of operative autoimmune mechanisms? *Autoimmunity* 1999;29:179–87.
131. Iltanen S, Rantala I, Laippala P, et al. Expression of HSP-65 in jejunal epithelial cells in patients clinically suspected of coeliac disease. *Autoimmunity* 1999;31:125–32.

132. Johnson TC, Diamond B, Memeo L, et al. Relationship of HLA-DQ8 and severity of celiac disease: comparison of New York and Parisian cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:888–94.
133. Kaur G, Sarkar N, Bhatnagar S, et al. Pediatric celiac disease in India is associated with multiple DR3-DQ2 haplotypes. *Hum Immunol* 2002; 63:677–82.
134. Lewis C, Book L, Black J, et al. Celiac disease and human leukocyte antigen genotype: accuracy of diagnosis in self-diagnosed individuals, dosage effect, and sibling risk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:22–7.
135. Lio D, Bonanno CT, D’Anna C, et al. Gluten stimulation induces an in vitro expansion of peripheral blood T gamma delta cells from HLA-DQ2-positive subjects of families of patients with celiac disease. *Exp Clin Immunogenet* 1998;15:46–55.
136. Mazzilli MC, Ferrante P, Mariani P, et al. A study of Italian pediatric celiac disease patients confirms that the primary HLA association is to the DQ(alpha 1_0501, beta 1_0201) heterodimer. *Hum Immunol* 1992;33:133–9.
137. Michalski JP, McCombs CC, Arai T, et al. HLA-DR, DQ genotypes of celiac disease patients and healthy subjects from the West of Ireland. *Tissue Antigens* 1996;47:127–33.
138. Neuhausen SL, Weizman Z, Camp NJ, et al. HLA DQA1-DQB1 genotypes in Bedouin families with celiac disease. *Hum Immunol* 2002;63:502–7.
139. Pen˜a-Quintana L, Torres-Galvan MJ, Deniz-Naranjo MC, et al. Assessment of the DQ heterodimer test in the diagnosis of celiac disease in the Canary Islands (Spain). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:604–8.
140. Perez-Bravo F, Araya M, Mondragon A, et al. Genetic differences in HLA-DQA1_ and DQB1_ allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol* 1999;60:262–7.
141. Ploski R, Ek J, Thorsby E, et al. On the HLA-DQ(alpha 1_0501, beta 1_0201)-associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1_0201. *Tissue Antigens* 1993;41:173–7.
142. Ploski R, Ascher H, Sollid LM. HLA genotypes and the increased incidence of coeliac disease in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1092–7.
143. Popat S, Hearle N, Wixey J, et al. Analysis of the CTLA4 gene in Swedish coeliac disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:28–31.
144. Ruiz del Prado MY, Olivares Lopez 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.
145. Sacchetti L, Calcagno G, Ferrajolo A, et al. Discrimination between celiac and other gastrointestinal disorders in childhood by rapid human lymphocyte antigen typing. *Clin Chem* 1998;44 (8 Pt 1):1755–7.

146. Sumnik Z, Kolouskova S, Cinek O, et al. HLA-DQA1_05- DQB1_0201 positivity predisposes to coeliac disease in Czech diabetic children. *Acta Paediatr* 2000;89:1426–30.
147. Tighe MR, Hall MA, Barbado M, et al. HLA class II alleles associated with celiac disease susceptibility in a southern European population. *Tissue Antigens* 1992;40:90–7.
148. Tighe MR, Hall MA, Ashkenazi A, et al. Celiac disease among Ashkenazi Jews from Israel. A study of the HLA class II alleles and their associations with disease susceptibility. *Hum Immunol* 1993;38:270–6.
149. Tumer L, Altuntas B, Hasanoglu A, et al. Pattern of human leukocyte antigens in Turkish children with celiac disease. *Pediatr Int* 2000;42:678–81.
150. Tuysuz B, Dursun A, Kutlu T, et al. HLA-DQ alleles in patients with celiac disease in Turkey. *Tissue Antigens* 2001;57:540–2.