

Sık Görülen Pediatrik Gastrointestinal Sistem Hastalıklarına Genetik Yaklaşım

Genetic Approach to Frequently Seen Pediatric Gastrointestinal System Diseases: Review

Esra ATAMAN,^a
Murat Derya ERÇAL^b

^aTıbbi Genetik AD,
^bÇocuk Genetik BD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 09.03.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 07.06.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Esra ATAMAN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Genetik AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
atamanesra81@gmail.com

ÖZET Gastrointestinal sistem hastalıkları, çocukların fiziksel ve ruhsal gelişimlerini belirgin bir şekilde etkiler. Çocuklarda basit bir emilim bozukluğundan, malabsorpsiyona kadar gidebilen sorunlara neden olabilir. Büyüme ve gelişmeyi doğrudan etkilediğinden, erken tanı ve tedavi ile düzeltilebilme olasılığı açısından önemlidir. Birçok gastrointestinal sistem hastalığı enterositlerde, enterik sinir sistemi hücrelerinde, düz kas hücrelerinde (miyositler) ve/veya interstisyel Cajal hücrelerinde hasara yol açmaktadır. Gastrointestinal sistem hastalıkları, çoğunlukla multifaktöriyel ve poligenik kalıtım modeli gösterirler. İstisna olarak kistik fibroz gibi tek gen hastalıkları örnek verilebilir. Son yıllarda giderek önem kazanan yeni nesil sekanslama (next generation sequencing) ve ekzom sekanslama gibi genetik analiz yöntemleri ile poligenik hastalıklarda etkilenen birçok gen ve fonksiyonları bilinmeye başlanmıştır. Kalıtsal hastalıkların çoğu, özellikle çocukluk çağında, hastanede yatmayı gerektiren kronik problemler yaratabilmektedir. Genetik testler, hastalığın önceden tahmin edilmesine böylece de klinik değerlendirmelerin erken dönemde yapılabilmesine ve kesinliği net olmayan klinik tanılarının aydınlatılabilmesine olanak sağlayacaktır. Günümüzde, genetik etiyolojiler üzerinden yola çıkılarak tedavi seçenekleri denenmektedir. İleriki yıllarda, bu hastalıkların da genetik etiyolojileri netleştirildiğinde, hastalara özgü farklı tedavi seçenekleri sunma imkânı doğabilecektir. Bu çalışma ile çocukluk çağının sık görülen gastrointestinal sistem hastalıkları ve genetiği hakkında güncel bilgiler verilerek, etiyolojilerinin oldukça heterojen ve çok faktörlü olduğu bu hastalık gruplarında, pratik olarak incelenebilecek olan bazı genlere dikkat çekilmek istenmiş, tetkikler için yararlı olabilecek gen panellerinin planlanabilmesinde faydalı bir zemin oluşturacak bilgilere yer verilmiş ve genetik danışmanlık için yararlanılabilecek bilgiler sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal hastalıklar; pediatrik Crohn hastalığı; pediatrik ülseratif kolit; çölyak hastalığı; metil-CpG-bağlayıcı protein 2; NOD2 protein, insan; adenomatöz polipozis coli; APC protein, insan; motilin

ABSTRACT Gastrointestinal system diseases significantly affect physical and emotional development of child and vary from simple absorption disturbance to severe malabsorption. Early diagnosis and treatment play important role because direct affect of these diseases on growth development. Many of these diseases damage enterocytes, enteric nerve system cells, smooth muscle cells (myocytes) or interstitial Cajal cells (ICCs). Gastrointestinal system diseases usually have multifactorial and polygenic inheritance except some diseases such as cystic fibrosis and familial polyposis coli. Recent years, new genetic methods, next generation sequencing and exome sequencing, have started to illuminate genetic etiology of polygenic diseases. Inherited diseases related chronic problems in childhood period are important because of many of them require hospitalization. Genetic tests may help to certain diagnosis and prediction of the clinical problems of an inherited disease. Recently, many medical therapy options have been tried according to genetic etiology. In next years, when genetic etiology of gastrointestinal diseases explore, personalised medical therapy might be performed. In this review we aimed to update information about frequently seen pediatric gastrointestinal diseases and genetics reasons of these diseases which are heterogenous and multifactorial. By this way, some informations were given for planning some gene panels which can be beneficial for diagnosis, and useful notions were emphasized for genetic counselling.

Key Words: Gastrointestinal diseases; pediatric Crohn's disease; pediatric ulcerative colitis; celiac disease; methyl-CpG-binding protein 2; NOD2 protein, human; adenomatous polyposis coli; APC protein, human; motilin

doi: 10.5336/pediatr.2015-44876

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2016;25(3):159-73

Gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları, hem erişkinlerde hem de çocukluk çağında sık görüldüğü için önemli bir sağlık sorunu hâline gelmiştir. Etiyolojileri ve görülme sıklıkları erişkin yaş grubu ve çocukluk çağında farklılıklar göstermektedir.¹ Gastrointestinal hastalıklarda, kesin ve net olarak mendeliyan kalıtım gösterenler çok az sayıdadır ve bu nedenle bu hastalıklar için genetik danışmanlık diğer sistemlere göre ampirik risklere daha çok dayalıdır. Günümüzde, birçoğu tedavi görebilir özellikte olduğu için, daha önceden ölümle sonuçlanan hastalıklara sahip hastalar artık yaşmaya başlamış ve üreme dönemine geçebilmişlerdir. Birçoğunun etiyojilerindeki henüz net olmayan kalıtsal bilgilerin artırılması ve çeşitli genler üzerinde yapılacak çalışmalar, bu heterojen grupta olan hastaların tanı ve tedavilerine de yol gösterici olabilecektir. Gastrointestinal kanal organları, ağızdan başlayıp anüste sonlanan kesintisiz bir lümen oluşturduğu ve işlevlerinin koordinasyonu yerel, sinirsel ve hormonal mekanizmalarla sağlandığından, tüm bu sistemlerin çalışabilmesi çok sayıda genin kontrolü ile olmaktadır. Motilite, sindirim, emilim ve barsak immünitesinin dengeli çalışmasını sağlayan ve otoimmünitede etkin genlerin özel önemleri vardır. Tüm GİS’de etkili çok sayıda olan bu genlerin sık rastlanan GİS hastalıklarındaki rollerini kısmen de olsa vurgulayabilmek için hastalıkların etiyojisinde öncelikle etkin olduğu düşünülen genler, bazı hastalıklarla birlikte gözden geçirilmiştir.

1. Pediatrik gastrointestinal motilite hastalıkları
 - a. Kronik intestinal psödoobstrüksiyon
[chronic intestinal pseudoobstruction (CIPO)]
 - b. Konstipasyon
 - c. Hirschsprung hastalığı
2. İnflamatuvar barsak hastalıkları
 - a. Crohn hastalığı
 - b. Ülseratif kolit
3. Çölyak hastalığı
4. Familyal adenomatöz polipozis koli

1. PEDİATRİK GASTROİNTESTİNAL MOTİLİTE HASTALIKLARI

Çocukluk çağında gastrointestinal motilite hastalıkları oldukça sıktır. Kronik konstipasyon gibi be-

nign durumlardan, akalazyza, Hirschsprung hastalığı ve CIPO gibi primer motilite hastalıklarına kadar değişebilen bir yelpazeye sahiptir.² Çocuklarda ve erişkinlerde benzer birçok özelliği olmasına rağmen, tanıda ve takipte iki grup arasında bazı önemli farklılıklar bulunmaktadır.

a. KRONİK İNTESTİNAL PSÖDOOBSTRÜKSİYON

CIPO, mekanik bir neden olmadan, intestinal motor aktivite yetersizliği sonucu oluşan motilite bozukluğudur.² Oldukça yaygındır ve Amerika’da her yıl yaklaşık 100 CIPO’lu infant doğmaktadır. Hastalarda, karın ağrısı, kusma, distansiyon, ishal gibi nonspesifik bulgular görülür ve bulgular genellikle tekrarlayıcı niteliktedir. Hastalar çocukluk döneminde veya erişkin dönemde ileus tablosu ile tanı alabilirler. Çoğunlukla multipl operasyonlara sekonder olduğu gözlenmiştir.^{2,3} Miyojenik ve nörojenik olarak iki tipi vardır. Miyojenik olanda düz kas hücreleri etkilenirken, nörojenik olanda enterik sinir sistemi hücreleri tutulmuştur.^{4,5} Pediatrik hastaların yaklaşık %20’sinde nörojenik, %80’inde ise miyojenik tip psödoobstrüksiyon mevcuttur. Miyojenik tip psödoobstrüksiyon, üriner trakt ve/veya mesane tutulumuyla birlikte olur. Patofizyolojisinde, motilitenin değişimi sonucu peristaltizmin bozulması, peristaltizmin bozulmasıyla da madde transportunun bozulması rol oynamaktadır. Enterik sinir sisteminin otoimmün harabiyeti sonucu oluşabildiği de vurgulanmıştır.⁶ Etiyolojide; elektrolit dengesizliği, ilaçlar, endokrin hastalıklar, enfeksiyonlar (immünsüprese hastalarda CMV, EBV, Chagas), amiloidoz, vaskülitler sayılabilir.^{7,8} Çoğu hastada neden bulunmadığı gibi (idiyopatik) ailesel hastalar da vardır. Konjenital olanlarda, fetal alkol sendromu, mitokondriyal nörogastrointestinal ensefalopati (MNGIE) ve kromozomal anomaliler bildirilmiştir.^{9,10} Hastaların neredeyse yarısı neonatal periyotta bulgu verirler ve bunların %40’ı intestinal malrotasyon ile ilişkilidir.¹¹

Birçok hasta ailesel rekürrens göstermemekle birlikte, ailesel hastalarda otozomal dominant, otozomal resesif ve X’e bağlı kalıtım görülebilmektedir.¹² Yapılan araştırmalarda, Xq28’e lokalize “L1 cell adhesion molecule (L1CAM) ve methyl CpG binding protein 2 (MECP2)” ile 15q22.31’de loka-

lize “RNA binding protein with multiple splicing 2 (RBPM2)” genlerinin bu tabloyla en kuvvetli ilişki gösteren genler olduğu bildirilmiştir.¹³

Sendromik kronik idiyopatik intestinal psödo-obstrüksiyon [chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction (CIIP)] ile ilişkilendirilmiş bazı genler vardır; timidin fosforilaz (*TP*) geni [endotelial hücre büyüme faktörü 1 (ECGF1)], DNA polimeraz gama (*POLG*) geni ve sex determining region Y-box 10 (*SOX10*) geni gibi.¹⁴⁻¹⁶ Ayrıca, CIPO'nun mitokondriyal oksidatif fosforilasyon yolağındaki defektlerle de ilişkili olabileceği belirtilmektedir.¹⁷

Bir araştırmada, CIIP tanılı bir hastada, 8q23-q24 bölgesinde hastalıkla ilişkili yüksek bir olasılık (LOD skoru: 5,01) gözlemlenmiştir. Yüksek bağlantı gösteren bu bölgede, Barrett özofagus ile birlikte sendromik CIIP ile ilgili olabilecek genlerin “solute carrier family 30 (zinc transporter)”, “member geni (*SLC30A8*)”, “collectin sub-family member 10 (C-type lectin) geni (*COLEC10*)” ve “syntrophin beta 1 geni (*SNTB1*)” olduğu vurgulanmıştır.¹⁸

MECP2 Geni: *MECP2* geni, Xq28'de lokalize, özellikle matur sinir hücrelerinde yüksek oranda eksprese olan, dört eksonlu bir gendir. *MECP2* proteini, sinir hücrelerinin normal fonksiyonu için gerekli kromatin yeniden şekillenmesi ve transkripsiyonunda görevlidir ve transkripsiyonun hem aktivasyonunda hem de represyonunda rol alır. Mutasyonları Rett sendromuna, mental retardasyona, atipik Angelman sendromuna, otizm veya ensefalopatiye neden olabilmektedir.^{19,20} Ayrıca, nonspesifik mental retardasyonlu erkek bireylerde %2 oranında *MECP2* mutasyonu gözlemlenmiştir.¹⁹ Bu gene ait mutasyonlar en sık ekson 3 ve 4'te belirlenmiştir.

X kromozomu üzerinde yerleşen genlerin inaktivasyonu genellikle genin 5' ucundaki CpG adacıklarının metilasyonu ile olur.²¹ *MECP2*, diğer genleri de aktive edebilir. *MECP2*, nükleer proteinlerdir.¹³

L1CAM Geni: Kromozom Xq28'de yer alan *L1CAM* geninin proteini, L1 protein ailesinin bir üyesi ve bir transmembran glikoproteinidir. CD171 tarafından tanınır. Nöronal hücre migrasyonunda

ve sinir sisteminin gelişiminde esansiyel role sahiptir.²² Mutasyonlarında, farklılaşmış Cajal hücrelerinde harabiyet meydana gelir ve klinik spektrum Hirschsprung hastalığından konjenital tip intestinal psödoobstrüksiyona kadar değişkenlik gösterebilir.²³ Bunlar dışında, insan tümör hücrelerinin progresyonuna da etkisi vardır.

RBPM2 Geni: RNA-bağlayıcı bir protein olan *RBPM2*, visceral düz kas hücrelerinin gelişim ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir. Düz kas hücrelerinin gelişiminin ilk aşamalarında *RBPM2* ekspresyonunun arttığı, hücreler olgunlaştıktan sonra ise hızla azaldığı bulunmuştur. CIIP olan çocuk hastalarda, normal düz kasa sahip kişilere kıyasla, *RBPM2* transkriptlerinin yüksek seviyede bulunduğu gösterilmiştir.²⁴

b. KONSTİPASYON

Normalde dışkılama kontrolü, yaşamın ilk iki yılında refleks olarak, kişi 28 ayı geçtikten sonra kortikal kontrolün devreye girmesiyle başlar.

Gıdaların mideye geçişiyle gastrokolik refleks uyarılır. Buna bağlı olarak rektum gerilir ve gaita yapma isteği doğar. Anal kanal, internal anal sfinkter (İAS) ve eksternal anal sfinkterler (EAS) ile çevrilidir. Dışkı kontrolünden, pudental sinirlerle innerve olan EAS, levator ani kasından orijin alan puborektal kas, sirküler düz kastan oluşan ve kontrolün %80'inden sorumlu olan İAS ve rektum sorumludur. Rektum gerildikten sonra nörosensöriyel algılama ile uyarı kortekse iletilir. Eğer koşullar uygun değilse EAS ve puborektal kas kasılır. Bunun sonucunda rektum gerilir ve fekal materyal rektumda tutulur.²⁵

Genel pediatri polikliniklerine yapılan başvuruların yaklaşık %3'ü, pediatrik gastroenteroloji konsültasyonlarının ise yaklaşık %25'i “dışkılama bozuklukları” nedeni ile olmaktadır.²⁶

Roma III kriterlerine göre konstipasyon; yapısal, metabolik veya endokrinolojik bir hastalık bulunmaksızın, haftada üç defadan az dışkılama, kitlenin sert kıvamda olması ve isteğe bağlı dışkı tutma olarak tanımlanmaktadır. Kısa süreli ve geçici konstipasyon, çevre ya da diyetle değişiklik olması, anal fissüre bağlı oluşan ağrıdan dolayı veya

barsak aktivitesini azaltan bir durum nedeni ile ortaya çıkmakta ve bu duruma sıklıkla abdominal ağrı eşlik etmektedir.²⁷ Kronik konstipasyon ise bir aydan daha uzun süren kabızlığa denilmektedir.

Fonksiyonel dışkılama bozuklukları üç tiptir: konstipasyon; gaitanın pasajdan geçişinin gecikmesi ya da geçerken zorlanması; soiling; sıklıkla pasajın gevşemesi sonrasında iç çamaşıra gaita bulaşması; enkoprezis; distal kolonda gaita birikmesi, fekalom oluşumu ve taşma tarzında gaita kaçırma olarak tanımlanmaktadır.²⁸

Fonksiyonel konstipasyon, konstipasyonun en sık tipidir ve tüm konstipasyonların %95'ini oluşturur. Spesifik organik bir neden olmadan çocukların %1-30'unda görülebilmektedir.^{29,30} Nörolojik olarak normal hastalardaki fekal inkontinansın %90-95 nedenidir. Genel olarak, gaita yapmaktan hoşnutsuz olan ve istemli olarak kakasını tutan çocuklarda görülür. Tedavide temel prensip diyetin düzenlenmesi ve tuvalet eğitimidir.³¹

İnfantil diskezi; altı aydan küçük çocuklarda, yumuşak dışkılamayla birlikte görülen şiddetli ağlama ve kasılma atakları ile giden konstipasyon tipidir. Etiyolojisi net bilinmemekte birlikte, intraabdominal basınç artışı ile pelvik taban gevşemesi arasındaki koordinasyon yetersizliğinin neden olduğu düşünülmektedir. Bu durumun, bebeğin öğrenme süreci ile kendiliğinden düzeleceği aileye belirtilmelidir.³²

Fonksiyonel fekal retansiyon, konstipasyonun en ağır formudur. Bu çocuklar, pelvik taban ve gluteal kas kontraksiyonu ile dışkılamayı önlemeye çalışırlar. Bu karakteristik harekete "retansiyon postürü" denir. Çocuk bacaklarını makaslar, gövdesini öne doğru eğer ve yüzü ağırlı bir hâl alır. En önemli nedenleri erken tuvalet eğitimi ve okulda hijyen nedeni ile ertelemedir.³¹

Fonksiyonel konstipasyon etiyojisinde, genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. Fonksiyonel kabızlık ile direkt ilişkili bir gen bulunmamıştır, fakat kabız çocukların %40'ından fazlasında ailede kabızlık öyküsü bulunması, tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre altı kat daha fazla kabızlık görülmesi genetik bir yatkınlığın varlığını düşündürmektedir. Konsti-

pasyon, en sık siyah ırkta ve Hispanikler'de görülmektedir. Kız ve erkek oranında belirgin bir farklılık yoktur. 10. kromozomda bulunan *RET* geninin periferik sinir sistemi gelişiminde önemli rolü olduğu bilinmektedir. *RET* inaktivasyonunun Hirschsprung hastalığı ile sonuçlandığı, bu bölgedeki mutasyonların multipl endokrin neoplazi 2B (MEN 2B)'ye neden olduğu ve bu hastaların kabızlıkla ilişkisi bildirilmiştir. Hirschsprung hastalığının önceleri *C-kit* geni ile ilişkili olduğu belirtilmişse de son yayınlarda aralarında bir bağlantı olmadığı yönündeki yayınlar artmıştır.³³ *C-kit* mutasyonu taşıyan hayvanlarda gastrointestinal motilite bozukluğu gösterilmiştir. Organik konstipasyonun genetik nedenleri arasında; inek sütü allerjisi, Hirschsprung hastalığı, kistik fibroz, hipotiroidi, anorektal malformasyonlar (anal fistül, anterior yerleşimli anal kanal gibi), çok düşük doğum ağırlığı, multipl endokrin neoplazi Tip 2 (MEN 2), intestinal psödo-obstrüksiyon sayılabilir.^{34,35} Otizmde de kabızlık daha sık karşımıza çıkmaktadır.

Motilin (MLN) Geni: Motilin geni, 22 aminoasitlik bir polipeptidi kodlayan, 5 eksondan oluşan bir genidir ve kromozom 6p21,2-21,3 bölgesinde lokalizedir. Motilin proteini, çoğunlukla jejunum ve duodenumda bulunan enteroendokrin hücrelerden, daha az olarak da gastrik antrumdan eksprese edilmekte ve gastrointestinal motiliteyi uyarmaktadır.³⁶

Literatürde, *motilin* genindeki fonksiyonel polimorfizmlerin ve mutasyonların konstipasyon üzerinde etkilerini gösteren çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bölümü tarafından yapılan bir araştırmada, fonksiyonel konstipasyonu olan 91 çocuk hastada ve 100 sağlıklı kontrolde *MLN* genindeki rs2281818 ve rs2281820 polimorfizmlere bakılmış ve bu polimorfizmler ile fonksiyonel konstipasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Fakat, aynı hastaların serum motilin düzeyleri kontrollere göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur (henüz yayınlanmamış bir araştırma).

c. HIRSCHSPRUNG HASTALIĞI

Diğer adı "konjenital aganglionik megakolon" olan Hirschsprung hastalığı, kolonda tutulan segment-

teki peristaltizm kusuru nedeni ile ortaya çıkar ve yenidoğan döneminde klinik bulgu verir. Miyenterik pleksusta ganglion hücrelerinin yokluğu gösterilmiştir. Çocuklarda en sık görülen kolon motilite bozukluğudur. Sıklığı 1/4.000-1/7.000'dir ve erkeklerde kızlara göre dört kat daha sık görülmektedir.^{37,38} Klinikte üç farklı şekilde karşımıza çıkabilir; neonatal barsak obstrüksiyonu, kronik konstipasyon veya enterokolit. Bu hastalık, %50-90 yenidoğan döneminde mekonyum çıkışının gecikmesi ile kendini gösterir ve bulguları karında distansiyon ve/veya safralı kusmadır. Diğer sık bulgusu ise konstipasyondur.³⁹ Hirschsprung hastalığına özgü olan bulgular; mekonyum çıkışında gecikme, gelişme geriliği ve abdominal distansiyon ve enkoprezis olmadan lavmanlara bağımlılıktır.⁴⁰ Hastaların %80-90'ı sporadiktir. Multifaktöriyel ve poligenik hastalıklar grubunda sayılabilir. Değişken ekspresivite ve penetransa sahiptir.³³ Etiyolojisindeki ilk genetik neden, total kolonik agangliozlu bir hastada 10q11.2'yi içeren bir delesyon saptanmasıdır. Bu bölge *RET* proto-onkogeninin bulunduğu bölgedir. *RET* proto-onkogeni tirozin kinaz reseptörünü kodlar.³⁹

Hastaların %5-10'unda "glial cell derived neurotrophic factor (*GDNF*)", "neurturin (*NTN*)", "endothelin 3 (*EDN3*)", "endothelin B receptor (*EDNRB*)", "endothelin converting enzyme 1 (*ECE1*)", "*SOX10*", "smad interacting protein 1 (*SIP1*)", "paired like homeobox (*PHOX2B*)" gibi farklı genlerde mutasyonlar saptanmıştır. Hirschsprung hastalığının sendromik formlarında rol alan genlerden bazıları ise *LICAM*, *SOX10* ve "zinc finger E-box binding homeobox 2 (*ZFH1B*)" genleridir (Tablo 1).

RET Geni: Tirozin kinaz reseptörünü kodlayan bir proto-onkogendir. Ekspresyonu çeşitli dokulardan olmaktadır. Embriyonel dönemde nöral yarık ve farklı dokulardan, postnatal dönemde ise santral ve periferik sinir sistemi ile endokrin sistemden eksprese olduğu gösterilmiştir. Büyüme, sağkalım, farklılaşma ve nöral krest orijinli hücrelerin migrasyonunun düzenlenmesi, periferik sinirlerin gelişim ve matürasyonu ile renal morfogenez üzerindeki etkileri önemlidir. Bu gendeki mutasyonlar sonucunda multipl endokrin neoplazi

TABLO 1: Hirschsprung hastalığı ile ilişkili sendromlar.¹¹

Sendrom	İlişkili gen
Down sendromu	-
MEN 2A	<i>RET</i>
Konjenital santral hipoventilasyon sendromu	<i>RET, EDNRB, GDNF, EDN3, PMX2B, BDNF, ASCL1</i>
Smith-Lemli-Opitz sendromu	<i>DHCR7</i>
Waardenburg sendromu – Tip 4A	<i>EDNRB</i>
Waardenburg sendromu – Tip 4B	<i>EDN3</i>
Waardenburg sendromu – Tip 4C	<i>SOX10</i>
Mowat-Wilson sendromu	<i>ZEB2</i>
IFAP sendromu	<i>MBTPS2</i>
Goldberg-Shprintzen Megakolon sendromu	<i>KIAA1279</i>

Tip 2 (MEN 2) ve Hirschsprung hastalığı ortaya çıkmaktadır.⁴¹ *RET* geni mutasyonları ve Hirschsprung hastalığı olan olguların ailelerinde hastalığın görülme riski %6'dır. Kısa segment hastalığı olan olguların erkek kardeşlerinde hastalık riski %4, kız kardeşlerinde ise %1 kadardır.³⁹

2. İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIKLARI

Sıklıkları son yıllarda giderek artmakta olan inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH)'nin batı toplumlarındaki insidansı 1/250 kadardır.⁴² İBH, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit olarak iki tiptir. Bu iki hastalıkta, inflamasyonun yerleri arasında farklılıklar bulunur. Crohn hastalığında inflamasyon transmuraldır, gastrointestinal lümenin her kısmını tutabilir. Ülseratif kolitte ise inflamasyon kolonun mukozaya ve submukozasında sınırlıdır. Klinik bulguları arasında, karın ağrısı, hâlsizlik, kilo kaybı, ishal, kramplar ve eklem ağrıları bulunmaktadır. Bu bulgular sıklıkla günlük hayatı etkilemektedir ve uzun dönemde seksüel olgunlaşmada gerilik ve büyüme geriliği gözlenebilmektedir. Piyoderma gangrenosum (PG) ve eritema nodozum (EN), İBH'lere en sık eşlik eden kutanöz bulgulardır.⁴³ On yaşından küçük çocuklarda ülseratif kolitin görülme sıklığı Crohn hastalığından fazladır.

Patogenezinden sorumlu ana mekanizma, genetik olarak ailesel yatkınlığı olan kişilerde disreğüle mukozal immün yanıtıdır. Lamina propria tabakasında, immün sistem aktivasyonu ile lenfosit, makrofaj ve diğer hücrelerin infiltrasyonu gö-

rılmaktadır. Ülseratif kolitte çevresel faktörler daha ön planda olmasına rağmen, İBH patogenezinde genetik mekanizmaların rolü çok önemlidir.^{44,45}

Tanıda altın standart endoskopi ve biyopsidir. Bunların dezavantajı, invaziv, zor ve pahalı yöntemler olmalarıdır. Bunlar dışında, inflamasyon belirteçleri olarak kullanılan C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve diğer akut faz reaktanlarının intestinal hastalık ile bağlantıları düşüktür.⁴¹ Tüm bu sebeplerden dolayı, erken tanıya veya tanıda kullanılacak marker araştırmaları günümüzde hız kazanmıştır.

Son yıllarda giderek artan aile çalışmaları, genetik faktörlerin patogenezdaki önemini göstermektedir. Monozigotik ikizlerde yapılan çalışmalarda, yaklaşık risk Crohn hastalığı için %36, ülseratif kolit için ise %16 bulunmuştur.⁴⁶ Günümüzde ileri genetik analiz yöntemlerinden biri olan yeni nesil sekanslama yöntemleri ile aday olarak bulunmuş nadir genlerdeki varyasyonlar özellikle de çok erken yaşta hastalık başlangıcı görülen ailelerde saptanabilmektedir. Şimdiye kadar Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile ilişkilendirilen genetik lokusların %30 kadarı ortakdır (Tablo 2).⁴⁷ Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları [Genome-wide association studies (GWAS)] ile saptanan ge-

netik lokusların yaklaşık %50'si diğer inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar ile bağlantılıdır. Bu ortak genlerden bazıları farklı hastalıklarda zıt etkilere sahiptir. Örneğin; "protein tyrosine phosphatase, non-receptor type (*PTPN22*)" genindeki R620W varyantı Tip 1 diyabet ve romatoid artrit için güçlü bir risk faktörü iken Crohn hastalığı için koruyucu etkiye sahiptir.⁴⁸ Bu ortak genlerin etkileri, bazen komplikasyon riskini belirlemeye de ışık tutabilir. "Macrophage stimulating 1 (*MST1*)", "interlökin 2 (*IL2*)", "caspase recruitment domain family, member 9 (*CARD9*)" ve "V-Rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene homolog (*REL*)" genleri ülseratif kolit ve komplikasyonu olan primer sklerozan kolanjit ile ilişkilidir.⁴⁹

Son yıllarda yapılan GWAS çalışmaları ile bu hastalıklardan sorumlu tutulan genler Tablo 3'te görülmektedir. Bunların arasında *CARD15*, interlökin 23 reseptör (*IL23R*), "autophagy related 16-like 1 (*ATG16L1*)" genlerine özel önem verilmektedir. *ATG16L1* genindeki bazı polimorfizmler ülseratif kolit ve Crohn hastalığı için riski artırmaktadır. *IL10RA* polimorfizmleri erken başlangıç yaşlı İBH'lerle ilişkilidir.^{50,51} Çok erken başlangıçlı İBH olan infantlarda ise "tetratricopeptide repeat domain 7A (*TTC7A*)" geninde mutasyonlar bulunmuştur.⁵²

TABLO 2: İnflamatuvar barsak hastalıkları ve ilişkili genler.⁴⁷

Genlerin mekanizmaları	Crohn hastalığı	Ülseratif kolit	Ortak
Epitelyal bariyer	<i>MUC19, ITLN1</i>	<i>ECM1, HNF4A, GNA12, CDH1, LAMB1, GNA12, ERFF1</i>	
Restorasyon	<i>STAT3</i>	<i>ERFF1, HNF4A, PLA2G2A/E</i>	<i>REL, PTGER4, NKX2-3</i>
Madde transportu	<i>SLC9A4, SLC22A5, SLC22A4</i>	<i>AQP12A/B, SLC9A3, SLC26A3</i>	
Panet hücreleri	<i>ITLN1, NOD2, ATG16L1</i>		<i>XBP1</i>
Kalıtımsal mukozal yanıt	<i>NOD2, ITLN1</i>	<i>SLC11A1, FCGR2A/B</i>	<i>CARD9, REL</i>
Hücresele immün yanıt	<i>NOD2, ATG16, IRGM, LRRK2</i>		
İmmünite	<i>PTPN22, CCR6, IL2RA, IL18RAP, IL27, ERAP2, ITLN1, CCL2/CCL7, TNFSF11, BACH2, TAGAP, VAMP3, YDJC, SMAD3, PTPN2, CCL1, CCL8</i>	<i>IFN-G/IL26, IL8RA/IL8RB, IL2/IL21, IL7R, TNFRSF9, TNFRSF14, FCGR2A, IRF5, LSP1, IL1R2</i>	<i>MST1</i>
Antijen sunumu	<i>ERAP2, LNPEP, DENND1B</i>		
IL-23/TH17	<i>STAT3</i>	<i>IL21</i>	<i>IL23R, JAK2, TYK2, ICOSLG, TNFSF15</i>
T hücre regülasyonu	<i>NDFIP1, TAGAP, IL2RA</i>	<i>IL2, TNFSF9, PIM3, IL7R, TNFSF8, IFNG, IL21</i>	<i>TNFSF8, IL12B, IL23R, PRDM1, ICOSLG</i>
B hücre regülasyonu	<i>IL5, IKZF1, BACH2</i>	<i>IL7R, IRF5</i>	
İmmün tolerans	<i>IL27, SBNQ2, NOD2</i>	<i>IL1R1/IL1R2</i>	<i>IL10, CREM</i>

TABLO 3: İnflamatuvar barsak hastalıklarından sorumlu önemli genler.⁴⁷

Crohn hastalığı	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı + ülseratif kolit
<i>ITLN1</i>	<i>GNA12</i>	<i>XBP1</i>
<i>SLC22A4</i>	<i>FCGR2A</i>	<i>CARD9</i>
<i>NOD2</i>	<i>IL7R</i>	<i>MST1</i>
<i>ATG16L1</i>		<i>IL23R</i>
<i>ERAP2</i>		<i>TYK2</i>
<i>IL27</i>		<i>TNFSF15</i>
<i>THADA</i>		<i>UTS2</i>
<i>GCKR</i>		
<i>GPX1</i>		

CARD15 Geni: İnflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkisi bulunan ilk gendir ve 16q12'ye lokalize edilmiştir.⁵³ Mutasyonları iki hastalık ile ilişkilidir; Crohn hastalığı ve Blau sendromu.⁵⁴ Özellikle erken yaşta Crohn hastalığı tanısı alan olgularda bu gende mutasyonlar gözlenmiştir.⁵⁵ Crohn hastalığı tanısı alan olguların yaklaşık %30'unda *CARD15* geninin tek allelinde, %17'sinde ise iki allelde mutasyon saptanmıştır.⁵⁶ Yapılan bazı araştırmalarda, Crohn hastalarında, *CARD15* mutasyonları ile fibrostenoz ve fistüllerde artmış insidans arasında ilişki bulunduğu belirtilmiştir.⁵⁷⁻⁵⁹ Bu fenotipik bulgular, *CARD15* mutasyonlarının patofizyolojisini daha net anlamamıza olanak sağlayacaktır.

İnsan dentritik hücrelerinde bulunan *CARD15*'in, kendi ligandı olan muramil dipeptit (MDP) ile aktivasyonu, "toll-like receptor (TLR)" bağımlı inflamatuvar yanıtı negatif olarak düzenlemektedir. Yapılan bir araştırmada, *CARD15* aktivasyonunun, interferon (IFN) regülatör faktör 4 (IRF4) ekspresyonunda artışa ve tümör nekroz reseptör ilişkili faktör 6 (TRAF6) ile "receptor interacting serin-treonin kinase (RICK)"a bağlanmasına neden olduğu belirtilmektedir.⁶⁰ Yine aynı araştırmada, TRAF6 ve RICK'in IRF4 bağlantılı inhibisyonunun, nükleer faktör kappa B (NF-κB)'nin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir.

Fekal Kalprotektin: Yapılan bazı araştırmalarda, çocukluk çağı İBH tanısında kullanılabilir bir marker olabileceği belirtilmiştir. Kalprotektin, kalsiyum bağlayıcı-nötrofilik sitozolik bir proteindir. İmmünomodülatör, antimikrobiyal ve antipro-

liferatif özellikleri vardır. İBH'de fekal kalprotektin konsantrasyonunda yükselme olduğu saptanmıştır. Fakat, bu protein İBH'de spesifik olmadığı, inflamasyonun olduğu Çölyak, kolon kanseri, kronik pankreatit, siroz gibi hastalıklarda da yükseldiği belirtilmektedir.⁶¹⁻⁶⁴ Fekal kalprotektinin İBH'nin ayırıcı tanısında duyarlılığı %63-100 olup, özgüllüğü %79-93'tür. Pozitif prediktif değeri %75-90 ve negatif prediktif değeri ise %51-100 olarak bulunmuş ve önemli bir belirteç olduğu kabul görmüştür.⁶⁵

High-mobility group box 1 (HMGB1) proteini: Pediatrik Crohn ve ülseratif kolitli hastaların dışkılarında HMGB1 protein düzeyinin artmış olduğu ve HMGB1'in inflamasyonla ilişkili olduğu saptanmıştır. İBH'de fekal HMGB1'in yeni bir marker olabileceği söylenmiştir.⁶⁶

a. CROHN HASTALIĞI (REJYONAL İLEİT)

Crohn hastalığında inflamasyon, devamsız, transmural ve sıklıkla granülomatöz niteliktedir.⁶⁷ Ağızdan anüse kadar, gastrointestinal lümenin herhangi bir yerinde olabilir. Erişkinlerde genellikle ileumda ve kolonda sınırlı iken, çocuklarda daha yaygın bir dağılım gösterir.⁶⁸ Darlık, fistül gibi komplikasyonlar ülseratif kolite göre daha sık gözlenir. Birinci derece akrabalarda görüldüğünde relatif risk (RR) ülseratif kolite göre oldukça yüksektir. Monozigotik ikizlerde yapılan araştırmalarda, Crohn hastalığı için risk %36, ülseratif kolitte ise %16 bulunmuştur.⁴⁶ GWAS çalışmaları sonrasında Crohn hastalığı ile ilişkili olabilecek çok fazla lokus tanımlanmıştır ve bu lokuslar hem erişkin hem de çocukluk çağında görülen hastalıkla ilişkilidir (Tablo 4).

Crohn hastalığı olan erken başlangıçlı infantlarda, immünoablasyon ve allojenik/otolog hemopoetik kök hücre transplantasyonu etkili bir tedavi yöntemi gibi görünmektedir.⁶⁹

Tumor Necrosis Factor Receptor Super Family 6B (TNFRSF6B): GWAS çalışmaları ile pediatrik Crohn hastalarında 20q13'de lokalize edilmiş bir gendir. Proteini, tümör nekroz faktör reseptör süper ailesine aittir. FasL ve LIGHT-mediated hücre ölümünü baskılar. TNFSF14 ve fas ligand ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Anjiyogenez ve TL1A nötralizasyonunu içeren T-hücre aktivasyonunu

TABLO 4: Crohn hastalığı ve ilişkili genler.⁶⁷

Fonksiyon	Crohn hastalığı	Crohn hastalığı + ülseratif kolit
Epitelyal bariyer	<i>MUC19, ITLN1</i>	
Restitüsyon	<i>STAT3</i>	<i>REL, PTGER4, NKX2-3</i>
Madde transportu	<i>SLC9A4, SLC22A5, SLC22A4</i>	
Paneth hücreleri	<i>ITLN1, CARD15, ATG16L1</i>	<i>XBP1</i>
Mukoza savunma	<i>CARD15, ITLN1</i>	<i>CARD9, REL</i>
İmmün hücre yanıtı	<i>CCL11/CCL2/CCL7/CCL8, CCR6</i>	<i>MST1</i>
Antijen sunumu	<i>ERAP2, LNPEP, DENND1B</i>	
Th-17 yanıtı	<i>STAT3</i>	<i>IL23R, JAK2, TYK2, ICOSLG, TNFSF15</i>
Th regülasyonu	<i>NDFIP1, TAGAP, IL2R</i>	<i>TNFSF8, IL12B, PRDM1, ICOSLG</i>
Bh regülasyonu	<i>IL5, IKZF1, BACH2</i>	
İmmün tolerans	<i>IL27, SBNO2, CARD15</i>	<i>IL10, CREM</i>
Otofaji	<i>ATG16L1, IRGM, CARD15, LRRK2</i>	<i>CUL2</i>
ER stres	<i>CPEB4</i>	<i>ORMDL3, XBP1</i>
Hücre içi lojistik	<i>VAMP3, FGFR10P</i>	<i>KIF21B</i>
Apoptoz, nekroptozis	<i>FASLG, THADA</i>	<i>PUS10, MST1</i>
Karbonhidrat metabolizması	<i>GCKR</i>	<i>SLC2A4RG</i>
Oksidatif stres	<i>PRDX5, BACH2, ADO, GPX4, GPX1, SLC22A4, LRRK2, NOD2</i>	<i>CARD9, UTS2, PEX13</i>

sağlar. Fazla ekspresyonu gastrointestinal tümörlerle de ilişkili bulunmuştur.⁷⁰

IL10RA: Neonatal başlangıçlı Crohn hastalığı olan infantlarda ve inatçı ülserleşen enterokolitli hastalarda *IL10RA* mutasyonları saptanmıştır.⁷¹

b. ÜLSERATİF KOLİT

En sık görülen İBH'dir. Pediatrik grupta görülen ülseratif kolitin Amerika'da insidansı 5,2/100.000'dir.⁷² İnflamasyon sadece kolon ile sınırlıdır. Rektumdan başlayıp proksimale doğru devamlı bir yayılım gösterir ve sıklıkla periapendisiyal bölgeye geçiş gösterir.⁷³

Oluşumunda, genetik ve çevresel faktörler, diğer birçok GİS hastalığının etiolojisinde olduğu gibi birlikte rol oynarlar. Son yıllarda yapılan birçok araştırmada, ülseratif kolit ile ilişkilendirilmiş fazla sayıda gen varyasyonları bulunmaktadır (Tablo 5). Fakat bu varyasyonların bazılarının hastalığa nasıl sebep oldukları henüz net bir şekilde aydınlatılamamıştır. Araştırmacılar, intestinal lümenin koruyucu etkisini bozan veya anormal immün yanıtı neden olan mekanizmalar üzerinde durmaktadır.⁷⁴

Tiyopürin S-metil transferaz (TPMT) enzimi; azatiyopürin, 6-merkaptopürin ve 6-tiyoguanin

gibi tiyopürin grubu ilaçların metabolize edilmesinden sorumlu sitoplazmik bir enzimdir ve TPMT enzimidaki genetik değişimler enzim aktivitesinde değişikliklere neden olmaktadır. Bu enzimi kodlayan gendeki polimorfizmler, azalmış ilaç aktivasyonuna bağlı komplikasyonlar için artmış risk taşırlar. Bu yüzden, azatiopirin veya 6-MP tedavisinden önce hastalarda TPMT polimorfizmi araştırılması önerilmektedir.⁷⁵

3. ÇÖLYAK HASTALIĞI

Çölyak hastalığı, doğuştan yatkınlığı olan kişilerde, herhangi bir yaşta ortaya çıkabilen, proksimal ince barsak hastalığıdır. Çocukluk çağının en yaygın malabsorpsiyon nedenidir. Her yaşta görülebilmektedir, ancak en sık ortaya çıkış yaşı 0-20 yaşlar arasındadır. Klasik belirtileri arasında ishal, karın ağrısı ve karın şişliği vardır. Otoimmün bir hastalıktır. Glutenin ince barsaklarda harabiyeti sonucu ortaya çıkar ve hastalarda kalıcı intolerans gelişir. Patogenezinde; genetik ve çevresel faktörler birlikte etkilidir.⁷⁶ Gluten; buğday, arpa, çavdar ve yulafta bulunan bir bitkisel proteindir. Glutenin sindirim sistemine alınmasıyla, ince barsak mukozasında bulunan gliadin peptitleri ile insan lökosit antijen [human leukocyte antigen (HLA)] Sınıf II mole-

TABLO 5: Ülseratif kolit ve ilişkili genler.⁶⁷

Fonksiyon	Ülseratif kolit	Crohn hastalığı + ülseratif kolit
Epitelyal bariyer	<i>GNA12, HNF4A, CDH1, ERFF1</i>	
Restitüsyon	<i>ERFF1, HNF4A, PLA2G2A/E</i>	<i>REL, PTGER4, NKX2-3</i>
Madde transportu	<i>AQP12A/B, SLC9A3, SLC26A3</i>	
Paneth hücreleri		<i>XBP1</i>
Mukoza savunma	<i>SLC11A1, FCGR2A/B</i>	<i>CARD9, REL</i>
İmmün hücre yanıtı	<i>IL8RA/IL8RB</i>	<i>MST1</i>
Antijen sunumu		
Th-17 yanıtı	<i>IL21</i>	<i>IL23R, JAK2, TYK2, ICOSLG, TNFSF15</i>
Th regülasyonu	<i>IL2, TNFRSF9, PIM3, IL7R, TNFSF8, IFNG</i>	<i>TNFSF8, IL12B, PRDM1, ICOSLG</i>
Bh regülasyonu	<i>IL7R, IRF5</i>	
İmmün tolerans	<i>IL1R1/IL1R2</i>	<i>IL10, CREM</i>
Otofaji	<i>PARK7, DAP</i>	<i>CUL2</i>
ER stres	<i>SERINC3</i>	<i>ORMDL3, XBP1</i>
Hücre içi lojistik	<i>TTL8, CEP72, TPPP</i>	<i>KIF21B</i>
Hücre hareketi	<i>ARPC2, LSP1, AAMP</i>	
Apoptoz, nekroptozis	<i>DAP</i>	<i>PUS10, MST1</i>
Karbonhidrat metabolizması		<i>SLC2A4RG</i>
Oksidatif stres	<i>HSPA6, DLD, PARK7</i>	<i>CARD9, UTS2, PEX13</i>

küllerinin birleşmesi sonucunda klinik bulguların oluştuğu immünolojik olaylar zinciri başlar. Bu reaksiyonu en fazla gösteren doku grupları HLA-DQ2 ve DQ8'dir.⁷⁷

Glutenin içindeki gliadin molekülü tümüyle toksiktir. Gliadinin yapısındaki 33-mer peptit olarak adlandırılan molekülün genetik olarak yatkın kişilerde inflamatuvar yanıtı başlatan öncü molekül olduğu bilinmektedir.⁷⁸ Gliadin ve dokulara karşı immünglobulin A (IgA)'nın rol aldığı humoral ve sitotoksik hücreli immün yanıt gelişir. Doku transglutaminaz (dTG) enzimi (özellikle ince barsaklardaki) oluşan otoantikorların en önemli hedefidir.⁷⁹ dTG intraselüler bir enzimdir ve mekanik irritasyon veya inflamasyon gibi durumlara yanıt olarak inflamatuvar hücreler, endotelial hücreler ve fibroblastlardan salgılanır. İnflamasyon geliştikten sonra gluten gibi glutaminden zengin proteinlerle çapraz bağlantı oluşur ve glutenin içindeki glutamin artıkları glutamine deamide olur. Deamidasyon sonucu gluten peptitleri içinde negatif yük oluşur, bu moleküllerin HLA-DQ2 ve DQ-8'e bağlanmalarını artırır ve T-hücrelerini uyarıcı kapasitelerini yükseltir.⁸⁰ İnce barsak mukozasının verdiği immünolojik yanıt Th1/Th0 CD4+gluten-duyarlı T-hücrelerinin aktivasyonunu içermekte-

dir. Bunların sonucunda, villus atrofi, kript hiperplazisi ve ince barsak yüzey epitelinin hasarı meydana gelir. Hasarlanma, proksimal ince barsakta en üst düzeyde olmaktadır. En önemli tanı yöntemlerinden biri kanda antikörlerin bakılmasıdır (anti-gliadin antikor – AGA, anti-doku transglutaminaz antikor - anti-dTG, anti-endomisyum antikor - EMA). Patolojik olarak, ince barsak mukozasında intraepitelyal lenfosit (İEL) artışı, kript hiperplazisi ve villus atrofi bulguları izlenmektedir.⁸¹

Çölyak hastalığı, dünyada en yaygın görülen genetik hastalıklardan biridir. Sıklığı 1/100 kadardır. Ülkemizde de sıklık oranları benzerdir (Tablo 6). Çocuklarda %1 civarında, erişkinlerde ve sağlıklı kan vericilerinde %0,8-1,3 oranında görülür. Avrupa kökenli toplumlarda sıklığı 1/85-1/300'dür (ortalama 1/100).⁸²⁻⁸⁶ Genetik yatkınlık monozigotik ikizlerde neredeyse %100'dür. Birinci derece akrabalarda görülme riski 10 kat, ikinci derece akrabalarda ise beş kat artmaktadır. Genetik danışmanlık ve aile taraması bu hastalık için oldukça önemlidir.

Bu antiteden birden fazla gen sorumlu tutulmaktadır. Bu genler hastalığa yatkınlıkla ilişkilidir. Çölyak hastalığının birlikte olduğu HLA DQA1

TABLO 6: Türkiye ve dünyadaki çölyak hastalığının görülme sıklığı.⁸⁹

Ülke-şehir	Yaş grubu	Sayı	Çölyak hastalığı sıklığı	Yıl
Türkiye	Çocuk (6-17 yaş okul çocukları)	20190	1/212	2010
Türkiye-Ankara	Çocuk (2-18 yaş sağlıklı veya hastaneye başvuranlar)	1000	1/100 (biyopsi) 1/111)	2008
Türkiye-Erzurum	Çocuk (6-17 yaş okul çocukları)	1263	1/115 (biyopsi) 1/158)	2005
Avrupa (Finlandiya, Almanya, İtalya, İngiltere)	Çocuk ve erişkin	29212	1/100	2010
Tunus	Çocuk (6-12 yaş okul çocukları)	6286	1/157	2007
Portekiz	Çocuk	536	1/134	2006
Finlandiya	Çocuk	3654	1/99	2003
İsviçre	Çocuk (11-18 yaş okul çocukları)	2000	1/132	2002
İspanya	Çocuk (okul çocukları)	3378	1/281	2002
Macaristan	Çocuk (3-6 yaş)	427	1/85	1999
Sahra (Batı Afrika)	Çocuk	989	1/20	1999
İtalya	Çocuk	17201	1/210	1996

*0501 ve DQB1 *0201 genleri kromozom 6p'de lokalizedir. Bu genler kişinin doku tipini belirleyen genlerdir. Çölyaklı hastaların %95-99'u bu doku tipine sahiptir. Bu genotipin, Kuzey Avrupa kökenli çölyaklılarda %98, Güney Avrupa kökenli-lerde ise %92 olduğu bilinmektedir.⁸⁷ Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 75 çocuk çölyak hastasında HLA DQ2 doku grubu sıklığı %15 olarak bulunmuştur.⁸⁸ Multifaktöriyel ve poligenik bir hastalık gibi görünse de asıl sorumlu genetik yapı DQ2 ve DQ8'dir.⁸⁹

HLA dışındaki genetik faktörlerin de patogene-nde rol oynadığı düşünülmektedir. Çünkü, HLA uyumluluğu %100 olan kardeşlerin ancak %30-50'sinde hastalığın ortaya çıktığı görülmüştür. Ayrıca, toplumlarda DQ2 pozitifliği yüksek olmasına rağmen, pozitif olan kişilerin hepsinde hastalığın aktif olarak gözükmemesi farklı genetik mekanizmaların veya aynı doku grubuna ait polimorfizmlerin olduğunu akla getirmektedir. Yapılan bir araştırmada, 15q26'da ve 11q'da çölyak ile ilişkili olabilecek lokuslar saptanmıştır.^{90,91}

Çölyak hastalığı multifaktöriyel ve poligenik bir hastalık gibi görünse de asıl sorumlu genetik yapı DQ2 ve DQ8'dir. Tip 1 diabet hastalarında artmış sıklıkta görülmektedir. Çölyak hastalığına ait serolojik testlerin pozitif olduğu Tip 1 diyabet hastalarında HLA DQ2 veya DQ8 genotipinin baskın olduğu gözlenmiştir.⁹²

Down sendromlu çölyak hastalarında taşıyıcılık oranı yaklaşık %100 olan HLA DQ2 heterodimeri saptanmıştır. Bu durum, Down sendromlu bireylerde çölyak riskinin 50 kat artmış olmasını açıklamaktadır. HLA-DQ2 homozigositesi enteropati ile birlikte olan T-hücreli lenfoma riskini de artırmaktadır. Çölyak riskinin arttığı diğer hastalıklar arasında; Turner sendromu, Williams sendromu, tiroidit, seçici IgA eksikliği sayılabilir.⁹³⁻⁹⁵

4. FAMILİYAL ADENOMATÖZ POLİPOZİS KOLİ

Familiyal adenomatöz polipozis koli (FAP), kolorektal bölgede multipl poliplerle karakterize, otozomal dominant kalıtım gösteren bir herediter kanser sendromudur.^{96,97} Sıklığı 1/5.000-17.000'dir. Kolon ve rektumda sayısı binleri bulabilen bu poliplerin kolorektal karsinoma dönüşmesi kaçınılmazdır. Çoğunlukla adenomatöz polipozis koli [adenomatous polyposis coli (APC)] genindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır.⁹⁸ Hastaların %70'inde kutanöz kistler, osteomalar, retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi [congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium (CHRPE)], dental anomaliler ve desmoid tümörler gibi ekstrakolonik belirtiler ortaya çıkmaktadır.⁹⁶ FAP hastalarına kolorektal karsinoma ek olarak, papiller tiroid kanseri, hepatobiliyer trakt tümörleri ve beyin tümörleri de eşlik edebilmektedir.⁹⁹

FAP fenotipinin iki tipi vardır; klasik ağır form ve hafif form (AFAP).¹⁰⁰ Klasik formda, kolorektal adenomlar %100 oranında bulunur ve hastaların %30-40'ı "de novo"dur. Vakaların %85'inde germline APC mutasyonları bulunmaktadır. Hafif formda ise hastalığın belirtileri daha azdır ve %20-30'undan germline APC mutasyonları sorumludur.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

Erken tanı konulmasının tedavide önemi çok büyüktür. Aile taraması zorunlu hâle gelmiştir. Risk taşıyan ailelerde ideal olarak 10-12 yaşlarında rektosigmoidoskopik inceleme yapılmalıdır. Özellikle CHRPE saptananlar ailelerde 3-5 yıl aralıklarla tercihen kolonoskopik inceleme ile takip sürdürülmelidir.

APC geni, 5q21-22'de lokalize bir tümör süpresör genidir. Wnt yolağındaki beta-catenin fosforilasyonu ve degradasyonunu kontrol eder. Bu proteinin majör fonksiyonu hücre adezyonu ve migrasyonu üzerinedir. Ayrıca, hücrelerin G0/G1 fazından S fazına geçişini baskılayarak hücre döngüsünün kontrolünde ve mikrotübüllerin stabilizasyonunda da görev yapmaktadır. APC gen ürününün inaktivasyonu, FAP sendromunda kolorektal kanser gelişimi için başlangıç basamağını oluşturmaktadır.

Toplumsal veri tabanlarında, şimdiye kadar 1.200'den fazla germline APC mutasyonu bildirilmiştir. Mutasyonların çoğu ekson 15'in 5' ucunda bulunur. Bu bölgeye "mutation cluster region (MCR)" denir. En sık olarak çerçeve kayması (frameshift) mutasyonlar, ikinci sıklıkta ise anlamsız (nonsense) mutasyonlar gözlenir. En sık mutasyona uğrayan kodonlar 1061-1309. pozisyonundaki kodonlardır (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=APC>).¹⁰⁵ Kodon 1309'daki mutasyonlar daha ciddi FAP fenotipi göstermekte ve bu mutasyona sahip bireylerde kolorektal kanser daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır.¹⁰⁶

Bu gende yeni mutasyonların saptanma oranı oldukça fazladır. FAP fenotipi gösteren hastalarda, yeni mutasyon saptanma oranı AFAP'ye göre daha yüksektir.^{107,108} FAP veya AFAP tanısı alan hastalarda %30-50 oranında APC geninde mutasyon saptanamamaktadır. Bundan dolayı, hastalığa neden

olan başka bir genin varlığından şüphelenilmiştir.⁹⁹ MutY homolog (*E. coli*) (*MUTYH*) genindeki homozigot mutasyonlar kolorektal kanserli hastalarda ve fazla sayıda polipleri olan hastalarda tariflenmiş ve bu genin ikinci FAP ile ilişkili gen olduğu belirtilmiştir.¹⁰⁹ APC geninde mutasyon saptanmayan klasik FAP hastalarının %10-20'sinde ve AFAP hastalarının %30'unda *MUTYH* geninde mutasyonlar saptanabilmektedir.^{110,111} *MUTYH* geninin ürünü, oksidatif stres sonucu oluşan DNA hasarında baz-eksizyon tamirinde görevlidir ve APC geninden farklı olarak, *MUTYH* gen mutasyonlarının neden olduğu tablo otozomal resesif kalıtım göstermektedir.¹¹²

Kolon poliplerinin osteoma ve yumuşak doku kanserleri ile birlikte görülmesi durumu Gardner sendromu olarak adlandırılır. Santral sinir sistemi tümörleri ile birlikteliğine ise Turcot sendromu adı verilir. Gözlenen bu fenotipik farklılıklar, mutasyonların APC genindeki lokalizasyonları ile bağlantılı olarak oluşabilir.

Bu hastalıkta, erken tanı konulmasının tedavide önemi çok büyüktür. Bundan dolayıdır ki aile taraması zorunlu hâle gelmiştir. Risk taşıyan ailelerde ideal olarak 10-12 yaşlarında rektosigmoidoskopik inceleme yapılmalı, özellikle CHRPE saptanan hastaların 3-5 yıl aralıklarla tercihen kolonoskopik inceleme ile takipleri sürdürülmelidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Gastrointestinal lümen ve ilişkide olduğu komşu organlara ait olarak ortaya çıkan tüm patolojilerle ilgili hastalıklar çok çeşitlidir. Erişkinden farklı olarak, çocukluk yaş grubunda karşımıza gelen hastalıkların ailesel olma eğilimi yüksek ve prognozu daha kötü olabilmektedir.

GİS hastalıklarında genetik nedenleri net olarak bilinenlerin sayısı çoğunlukta değildir ve bazıları dışında etiyojileri çok heterojendir. Hastalıkların genetik temellerinin bilinmesi, hem etiyojilerini daha net anlamayı hem de ailedeki diğer bireylerde ortaya çıkma durumunu öngörebilmeyi sağlamıştır. Örneğin; APC genindeki mutasyonlara bağlı ortaya çıktığı bilinen FAP olgularında, genetik mutasyonun saptanıp, bu değişimin aile bireylerinde olup olmadığının belir-

lenmesi ve bunun sonucunda da bireylerin ileride hastalığa sahip olup olmayacağını genetik danışmanlık ile verilebilmesi klinik hizmetin vazgeçilmez bir parçası, sağlık hizmetinin altın standardı olmuştur. Teknolojideki hızlı ilerlemeler sayesinde genetik test yöntemlerinde de olağanüstü hızlı gelişmeler olmaktadır. Tüm genomun ve/veya kodlayıcı bölgelerin yeni nesil dizileme analizleri ile belirlenebilmesi ya da pek çok gendeki değişimleri/mutasyonları paneller şeklinde aynı anda çalışabilmek, hasta sorunlarının nedenlerinin anlaşılmasını ve hastalıkla ilişkili yeni genlerin keşfinin yapılabilmesini olanaklı hâle getirmiştir. Konstipasyon, inflamatuvar barsak hastalıkları, çölyak hastalığı vb. neredeyse GİS hastalıklarının tamamında sıklıkla poligenik-multifaktöriyel sorunlar suçlanmaktadır. Bu hastalıklar için çoklu gen panelleri oluşturulabilir ve genotip-fenotip korelasyonları ile hasta bireyden sonraki kuşaklarda da erken önlemler alınabilir.

Hastalıktan birebir sorumlu olmayıp hastalığa yatkınlık oluşturan genetik analizler de hem izlemde hem de tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli olabilmektedir. Örneğin; çölyak

hastalığına yatkınlık için birçok merkezde rutin hizmetler içerisinde HLA DRQ2 ve DRQ8 bakılabilmektedir.

Bazı farklı antiteler tek bir gen hatasından kaynaklanabilir. Örneğin; *RET* proto-onkogenindeki mutasyonlar sonucu MEN Tip 2 sendromu ortaya çıkmakla birlikte, Hirschsprung hastalığı da oluşabilmektedir. Ayrıca, Rett sendromuna neden olan *MECP2* genindeki mutasyonlar sonucu CİPO tablosu da oluşabilmektedir. Bu yüzden, bilinen gen mutasyonlarına sahip sendromik hastalar da olası GİS problemleri açısından belli aralıklarla takip edilmelidir.

Teknoloji ve bilimin hızla ilerlemesi ile genetik çalışmalar, sağlık hizmetinde önemli bir yere gelmiştir ve pek çok hastalığın genetik analizi dünyanın birçok ülkesinde ve Türkiye’de rutin olarak yapılabilmektedir. Çocukluk yaş grubu GİS hastalıklarına yönelik genetik çalışmalar, etiyoloji, prognoz takibi, sonraki kuşaklarda olma olasılığı ve erken önlemler alabilme açısından önemli bir yere sahiptir ve giderek klinik hizmetin ayrılmaz bir parçası olmaktadır.

KAYNAKLAR

- Yıldırım HT, Diniz G, Ecevit C, Aktas S. [Pathological approach to pediatric gastrointestinal tract diseases]. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi 2015;5(1):1-9.
- Di Lorenzo C, Youssef NN. Diagnosis and management of intestinal motility disorders. Semin Pediatr Surg 2010;19(1):50-8.
- Uzunköy A, Özgönül A, Bölükbaş FF, Baykara AS, Özardal Hİ, Horoz M, et al. [Chronic intestinal pseudo-obstruction]. Hr U Tıp Fak Der 2004;1(2):33-5.
- Krishnamurthy S, Schuffler MD. Pathology of neuromuscular disorders of the small intestine and colon. Gastroenterology 1987;93(3):610-39.
- De Giorgio R, Sarnelli G, Corinaldesi R, Stanghellini V. Advances in our understanding of the pathology of chronic intestinal pseudo-obstruction. Gut 2004;53(11):1549-52.
- Cucchiara S, Borrelli O, Salvia G, Iula VD, Fecarotta S, Gaudiello G, et al. A normal gastrointestinal motility excludes chronic intestinal pseudo-obstruction in children. Dig Dis Sci 2000;45(2):258-64.
- Gabbard SL, Lacy BE. Chronic intestinal pseudo-obstruction. Nutr Clin Pract 2013;28(3):307-16.
- Smouth AJ, De Wilde K, Kooyman CD, Ten Thije OJ. Chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction Coexistence of smooth muscle and neuronal abnormalities. Dig Dis Sci 1985;30(3):282-7.
- Verma A, Piccoli DA, Bonilla E, Berry GT, DiMauro S, Moraes CT. A novel mitochondrial G8313A mutation associated with prominent initial gastrointestinal symptoms and progressive encephaloneuropathy. Pediatr Res 1997;42(4):448-54.
- Smith VV, Gregson N, Foggenseiner L, Neale G, Milla PJ. Acquired intestinal aganglionosis and circulating autoantibodies without neoplasia or other neural involvement. Gastroenterology 1997;112(4):1366-71.
- Venkatasubramani N, Sood MR. Motility disorders of the gastrointestinal tract. Indian J Pediatr 2006;73(10):927-30.
- Hyman PE, Sood M. Editor Intestinal pseudo-obstruction (Pediatric presentation). National Organization for Rare Disorders (NORD) eds. NORD Guide to Rare Disorders. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2003. p.347-9.
- Auricchio A, Brancolini V, Casari G, Milla PJ, Smith VV, Devoto M, et al. The locus for a novel syndromic form of neuronal intestinal pseudo-obstruction maps to Xq28. Am J Hum Genet 1996;58(4):743-8.
- Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. Science 1999;283(5402):689-92.
- Van Goethem G, Schwartz M, Löfgren A, Dermaut B, Van Broeckhoven C, Vissing J. Novel POLG mutations in progressive external ophthalmoplegia mimicking mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. Eur J Hum Genet 2003;11(7):547-9.
- Pingault V, Girard M, Bondurand N, Dorkins H, Van Maldergem L, Mowat D, et al. SOX10 mutations in chronic intestinal pseudo-obstruction suggest a complex physiopathological mechanism. Hum Genet 2002;111(2): 198-206.

17. Amiot A, Tchikviladzé M, Joly F, Slama A, Hatem DC, Jardel C, et al. Frequency of mitochondrial defects in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Gastroenterology* 2009;137(1):101-9.
18. Deglincerti A, De Giorgio R, Cefle K, Devoto M, Pippucci T, Castegnaro G, et al. A novel locus for syndromic chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction maps to chromosome 8q23-q24. *Eur J Hum Genet* 2007;15(8):889-97.
19. Noruzinia M, Akbari MT, Ghofrani M, Sheikhha H. Rett syndrome molecular diagnosis and implications in genetic counseling. *Indian J Hum Genet* 2007;13(3):119-21.
20. Williamson SL, Christodoulou J. Rett syndrome: new clinical and molecular insights. *Eur J Hum Genet* 2006;14(8):896-903.
21. D'Esposito M, Quaderi NA, Ciccociola A, Bruni P, Esposito T, D'Urso M, et al. Isolation, physical mapping, and northern analysis of the X-linked human gene encoding methyl CpG-binding protein, MECP2. *Mamm Genome* 1996;7(7):533-5.
22. Bott L, Boute O, Mention K, Vinchon M, Boman F, Gottrand F. Congenital idiopathic intestinal pseudo-obstruction and hydrocephalus with stenosis of the aqueduct of Sylvius. *Am J Med Genet A* 2004;130A(1):84-7.
23. Weledji EP, Nonga BN. Pseudo-obstruction in the neonate - A difficult diagnosis in a poor-resourced area. *J Pediatr Surg Case Reports* 2013;1:258-9.
24. Notamicola C, Rouleau C, Le Guen L, Virsolvy A, Richard S, Faure S, et al. The RNA-binding protein RBPMS2 regulates development of gastrointestinal smooth muscle. *Gastroenterology* 2012;143(3):687-97.
25. Chiarioni G, Palsson OS, Asteria CR, Whitehead WE. Neuromodulation for fecal incontinence: an effective surgical intervention. *World J Gastroenterol* 2013;19(41):7048-54.
26. Constipation Guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(3):e1-13.
27. Loening-Baucke V. Encopresis and soiling. *Pediatr Clin North Am* 1996;43(1):279-98.
28. Candy DCA, Edwards D. The management of chronic constipation. *Curr Pediatr* 2003;13:101-6.
29. Demir H, Saltik-Temizel IN, Kocak N, Yuca A, Ozen H, Gurakan F. Functional constipation with abdominal pain. *Int Pediatr* 2002;17:189.
30. Baker SS, Liptak GS, Colletti RB, Croffie JM, Di Lorenzo C, Ector W, et al. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29(5):612-26.
31. Loening-Baucke V. Constipation in early childhood: patient characteristics, treatment, and longterm follow up. *Gut* 1993;34(10):1400-4.
32. Voskuijl WP, Heijmans J, Heijmans HS, Taminiu JA, Benninga MA. Use of Rome II criteria in childhood defecation disorders: applicability in clinical and research practice. *J Pediatr* 2004;145(2):213-7.
33. Parisi MA, Kapur RP. Genetics of Hirschsprung disease. *Curr Opin Pediatr* 2000;12(6):610-7.
34. Baran M, Eliacik K. [Etiology and pathogenesis of chronic constipation in childhood]. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi* 2013;3(1):12-7.
35. Moore SW, Johnson AG. Hirschsprung's disease: genetic and functional associations of Down's and Waardenburg syndromes. *Semin Pediatr Surg* 1998;7(3):156-61.
36. Holschneider A, Ure BM. Hirschsprung's disease. In: Ashcraft KW, Holcomb GW, Murphy JP, eds. *Pediatric Surgery*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2005. p.477-95.
37. Ozturk H, Otcu S, Onen A, Dokucu Aİ, Gedik S, Yücesan S. [Hirschsprung disease: 18 years experience]. *Pedatrik Cerrahi Dergisi* 2002;16:101-6.
38. Teitelbaum DH, Coran AG. Hirschsprung's disease and related neuromuscular disorders of the intestine. In: Grosfeld JL, ed. *Pediatric Surgery*. 6th ed. Edinburgh: Mosby/Elsevier; 2006. p.1514-59.
39. Meinds RJ, Eggink MC, Heineman E, Broens PM. Dyssynergic defecation may play an important role in postoperative Hirschsprung's disease patients with severe persistent constipation: analysis of a case series. *J Pediatr Surg* 2014;49(10):1488-92.
40. Eng C. RET proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(1):380-93.
41. Stone MA, Mayberry JF, Baker R. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from central England. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(12):1275-80.
42. Weizman A, Huang B, Berel D, Targan SR, Dubinsky M, Fleshner P, et al. Clinical, serologic, and genetic factors associated with pyoderma gangrenosum and erythema nodosum in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(3):525-33.
43. Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, Sauar J, Jahnsen J, Moum B, et al. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. *J Crohns Colitis* 2009;3(2):92-9.
44. Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(7):968-76.
45. Russell RK, Satsangi J. IBD: a family affair. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(3):525-39.
46. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011;474(7351):307-17.
47. Chelala C, Duchatelet S, Joffret ML, Bergholdt R, Dubois-Laforgue D, Ghandil P, et al. PTPN22 R620W functional variant in type 1 diabetes and autoimmunity related traits. *Diabetes* 2007;56(2):522-6.
48. Janse M, Lamberts LE, Franke L, Raychaudhuri S, Ellinghaus E, Muri Boberg K, et al. Three ulcerative colitis susceptibility loci are associated with primary sclerosing cholangitis and indicate a role for IL2, REL and CARD9. *Hepatology* 2011;53(5):1977-85.
49. Momozawa Y, Mni M, Nakamura K, Coppeters W, Almer S, Amininejad L, et al. Resequencing of positional candidates identifies low frequency IL23R coding variants protecting against inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2010;43(1):43-7.
50. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med* 2009;361(21):2033-45.
51. Avitzur Y, Guo C, Mastropaolo LA, Bahrami E, Chen H, Zhao Z, et al. Mutations in tetratricopeptide repeat domain 7A result in a severe form of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014;146(4):1028-39.
52. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugier L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379(6568):821-3.
53. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411(6837):603-6.
54. Büning C, Genschel J, Bühner S, Krüger S, Kling K, Dignass A, et al. Mutations in the NOD2/CARD15 gene in Crohn's disease are associated with ileocecal resection and are a risk factor for reoperation. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(10):1073-8.
55. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003;124(2):521-36.

56. Lesage S, Zouali H, Cézard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70(4):845-57.
57. Radlmayr M, Török HP, Martin K, Folwaczny C. The c-insertion mutation of the NOD2 gene is associated with fistulizing and fibrostenotic phenotypes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122(7):2091-2.
58. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123(3):679-88.
59. Watanabe T, Asano N, Meng G, Yamashita K, Arai Y, Sakurai T, et al. NOD2 downregulates colonic inflammation by IRF4-mediated inhibition of K63-linked polyubiquitination of RICK and TRAF6. *Mucosal Immunol* 2014;7(6):1312-25.
60. Ertekin V, Selimoğlu MA, Turgut A, Bakan N. Fecal calprotectin concentration in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(8):544-6.
61. Yagmur E, Schnyder B, Scholten D, Schirin-Sokhan R, Koch A, Winograd R, et al. [Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131(36):1930-4.
62. Johne B, Kronborg O, Tøn HI, Kristinsson J, Fuglerud P. A new fecal calprotectin test for colorectal neoplasia. Clinical results and comparison with previous method. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(3):291-6.
63. Tibble JA, Sighthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut* 1999;45(3):362-6.
64. Foell D, Wittkowski H, Roth J. Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage. *Gut* 2009;58(6):859-68.
65. Vitali R, Stronati L, Negroni A, Di Nardo G, Pierdomenico M, del Giudice E, et al. Fecal HMGB1 is a novel marker of intestinal mucosal inflammation in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106(11):2029-40.
66. Van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi J. The genetics of Crohn's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2009;10:89-116.
67. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;135(4):1114-22.
68. Hawkey CJ. Stem cells as treatment in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2012;30 Suppl 3:134-9.
69. Zhou J, Song S, He S, Wang Z, Zhang B, Li D, et al. Silencing of decoy receptor 3 (DcR3) expression by siRNA in pancreatic carcinoma cells induces Fas ligand-mediated apoptosis in vitro and in vivo. *Int J Mol Med* 2013;32(3):653-60.
70. Dinwiddie DL, Bracken JM, Bass JA, Christenson K, Soden SE, Saunders CJ, et al. Molecular diagnosis of infantile onset inflammatory bowel disease by exome sequencing. *Genomics* 2013;102(5-6):442-7.
71. Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001;357(9262):1093-4.
72. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011;365(18):1713-25.
73. Christodoulou K, Wiskin AE, Gibson J, Tapper W, Willis C, Afzal NA, et al. Next generation exome sequencing of paediatric inflammatory bowel disease patients identifies rare and novel variants in candidate genes. *Gut* 2013;62(7):977-84.
74. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980;32(5):651-62.
75. Maki M, Lohi O. Celiac disease. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR, eds. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. Hamilton Ont. London: B.C. Decker; 2004. p.932-43.
76. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac sprue. *N Engl J Med* 2002;346(3):180-8.
77. Molberg O, McAdam S, Lundin KE, Kristiansen C, Arentz-Hansen H, Kett K, et al. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol* 2001;31(5):1317-23.
78. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997;3(7):797-801.
79. Sakly W, Thomas V, Quash G, El Alaoui S. A role for tissue transglutaminase in alpha-gliadin peptide cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 2006;146(3):550-8.
80. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102(1):330-54.
81. Demirçeken FG, Kansu A, Kuloğlu Z, Girgin N, Güriz H, Ensari A. Human tissue transglutaminase antibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008;19(1):14-21.
82. Ertekin V, Selimoğlu MA, Kardeş F, Aktaş E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(8):689-91.
83. Gursoy S, Guven K, Simsek T, Yurci A, Torun E, Koc N, et al. The prevalence of unrecognized adult celiac disease in Central Anatolia. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(6):508-11.
84. Tatar G, Elsurur R, Simsek H, Balaban YH, Hascelik G, Ozcebe OI, et al. Screening of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors for celiac disease screening in the Turkish population. *Dig Dis Sci* 2004;49(9):1479-84.
85. Karaaslan H, Bektaş M, Bozkaya H, Soykan I, Bahar K, Ozden A, et al. [Gluten enteropathy seroprevalance in blood donors]. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(Suppl 1):18.
86. Mäki M, Kallonen K, Lähdeaho ML, Visakorpi JK. Changing pattern of childhood celiac disease in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1988;77(3):408-12.
87. Kuloğlu Z, Doğancı T, Kansu A, Demirçeken F, Duman M, Tutkac H, et al. HLA types in Turkish children with celiac disease. *Turk J Pediatr* 2008;50(6):515-20.
88. Demirçeken FG. [Gluten enteropathy-Coeliac disease]: A classical history and current advances. *Güncel Gastroenteroloji* 2011;15(1):58-72.
89. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(9):843-51.
90. Bonamico M, Ferri M, Mariani P, Nenna R, Thanasi E, Luparia RP, et al. Serologic and genetic markers of celiac disease: a sequential study in the screening of first degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42(2):150-4.
91. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008;359(26):2767-77.
92. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Peña AS, Crusius JB, Mulder CJ. Human leukocyte antigen-DQ2 homozygosity and the development of refractory celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(3):315-9.
93. Cogulu O, Ozkinay F, Gunduz C, Cankaya T, Aydogdu S, Ozgenc F, et al. Celiac disease in children with Down syndrome: importance of follow-up and serologic screening. *Pediatr Int* 2003;45(4):395-9.
94. Alanay Y, Boduroğlu K, Tuñçbilek E. Celiac disease screening in 100 Turkish children with Down syndrome. *Turk J Pediatr* 2005;47(2):138-40.
95. Järvinen HJ, Peltomäki P. The complex genotype-phenotype relationship in familial adenomatous polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(1):5-8.

96. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(2):385-98.
97. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Hum Mol Genet* 2001;10(7):721-33.
98. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;61(2):153-61.
99. Rivera B, González S, Sánchez-Tomé E, Blanco I, Mercadillo F, Letón R, et al. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study. *Ann Oncol* 2011;22(4):903-9.
100. Rozen P, Winawer SJ, Waye JD. Prospects for the worldwide control of colorectal cancer through screening. *Gastrointest Endosc* 2002;55(6):755-9.
101. Bussey HJR. Familial Polyposis Coli: Family Studies, Histopathology, Differential Diagnosis, and Results of Treatment. 1sted. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1975. p.104.
102. Jaiswal AS, Narayan S. A novel function of adenomatous polyposis coli (APC) in regulating DNA repair. *Cancer Lett* 2008;271(2):272-80.
103. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, Siberg K, Vogel M, Pagenstecher C, et al. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer* 2006;119(4):807-14.
104. Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol* 2000;18(9):1967-79.
105. Nagase H, Nakamura Y. Mutation of the APC (adenomatous polyposis coli) gene. *Hum Mutat* 1993;2(6):425-34.
106. Bertario L, Russo A, Sala P, Varesco L, Girola M, Mondini P, et al. Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2003;21(9):1698-707.
107. Stec R, Pławski A, Synowiec A, Mączewski M, Szczylik C. Colorectal cancer in the course of familial adenomatous polyposis syndrome ("de novo" pathogenic mutation of APC gene): case report, review of the literature and genetic commentary. *Arch Med Sci* 2010;6(2):283-7.
108. Andresen PA, Heimdal K, Aaberg K, Eklo K, Ariansen S, Silje A, et al. APC mutation spectrum of Norwegian familial adenomatous polyposis families: high ratio of novel mutations. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(10):1463-70.
109. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G: C-->T: a mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002;30(2):227-32.
110. Segditsas S, Tomlinson I. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene* 2006;25(57):7531-7.
111. Lindor NM. Hereditary colorectal cancer: MYH-associated polyposis and other newly identified disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23(1):75-87.
112. Lu AL, Li X, Gu Y, Wright PM, Chang DY. Repair of oxidative DNA damage: mechanisms and functions. *Cell Biochem Biophys* 2001; 35(2):141-70.