



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF.DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ERİŞKİN BİREYLERDE ÇÖLYAK
HASTALIĞI İLE DOĞUM ŞEKLİ, ANNE
SÜTÜ VE BESLENMENİN İLİŞKİSİ

Dr. Gulana Muradova

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF.DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ERİŞKİN BİREYLERDE ÇÖLYAK
HASTALIĞI İLE DOĞUM ŞEKLİ, ANNE
SÜTÜ VE BESLENMENİN İLİŞKİSİ

Dr. Gulana Muradova

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yasemin Gökden

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

4 yıllık ihtisas eğitimim boyunca, çalışkanlığı ile her zaman bana ilham kaynağı olmuş, hekimliğin hem klinik hem akademik yönünü sevdiren, hiçbir zaman sorularımı cevapsız bırakmayan, değerli hocam **Doç. Dr. Yasemin Gökden'e**,

2 yıl boyunca vizitlerine katıldığım, uzmanlık ihtisasımın temellerini atmamda büyük emeği olan, bilgisi ve deneyimlerini her zaman bizlerle fedakârca paylaşan saygıdeğer hocam **Doç. Dr. Meral Gülay Koçak'a**,

Emeği geçen ve bizlerin yanında olan değerli hocalarım, **Prof. Dr. Mine Adaş, Prof. Dr. Mehmet Küçük, Prof. Dr. Yücel Arman, Doç. Dr. Orkide Kutlu ve Doç. Dr. Özgür Altun'a**,

Birlikte çalıştığımız değerli uzman doktor ağabey ve ablalarım, hemşire ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma,

Asistanlığa başladığım dönemde ekip olarak birlikte çalıştığımız ve çok şey öğrendiğim kıdemlilerim **Şule Çelik, Önder Şabihat, Aynura Aliyeva, Enes Cömert ve M. Emin Oktay'a**

Bu süreçte bana destek olan başta **Alper Koyuncuoğlu, Ahmet Tarhan, Merve Altinel, Sanubar Shakiliyeva, Khalida Afandi, Gunay Mammadova, Uzeyir Hacıyev, Salmi Mammadova, Sakina Mammadova, Firangiz Khalilova, Zöhre Alimli, Sevinc Sadigova ve Fakhriya İsmayılova** olmak üzere adını yazamadığım diğer tüm arkadaşlarıma

Hayatımın en önemli parçalarını oluşturan, gece-gündüz yanımda olan canım annem ve oğluma, şu an yanımda olamasa da varlığını kalbimde hissettiğim babama çok teşekkür ederim.

Dr. Gulana MURADOVA

Mayıs 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çölyak hastalığının patogenezi ve etyolojisi	2
2.1.1 Çölyak hastalığı ve glutensiz diyet.....	4
2.1.2 Çölyak hastalığı ve anne sütü	5
2.1.3 Çölyak hastalığı ve doğum şekli	6
2.2. Çölyak hastalığının epidemiyolojisi	6
2.3. Çölyak hastalığında terminoloji.....	7
2.4. Çölyak hastalığında klinik bulgular	9
2.5. Çölyak hastalığında tanı.....	10
2.6. Çölyak hastalığında tedavi.....	15
2.6.1 Çölyak hastalığı ve beslenme	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Çalışma gruplarının oluşturulması	17
3.2.Gruplara ait demografik verilerin eldesi	17
3.3.Gruplara ait laboratuvar verilerinin elde edilmesi	18
3.4. Çölyak grubuna ait verilerin eldesi	18
3.5. İstatistiksel analiz yöntemi	19

4. BULGULAR.....	20
4.1. Gruplara ait demografik veriler.....	20
4.2. Gruplara ait anne sütü alım süresi ve doğum şekli ile ilgili veriler	22
4.3. Çölyak hasta grubuna ait genel veriler.....	23
4.4. Çölyak hasta grubu tedavi yanıtı ve ekstraintestinal bulgular ile ilişkili faktörler	26
4.5. Çölyak grubunda tanı yaşı ile anne sütü ve doğum şeklinin ilişkisi	34
5. TARTIşMA	35
6. SONUÇLAR	39
7. KAYNAKLAR	40

KISALTMALAR

ÇH	Çölyak hastalığı
GIS	Gastrointestinal sistem
Eİ	Ekstraintestinal
VKİ	Vücut kitle indeksi
HLA	Human Lökosit Antigen
APC	Antigen presenting cells
tTG	Doku transglutaminaz
MHC	Major Histocompatibility Complex
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
İEL	İntraepitelyal lenfosit
EMA	Endomisyal antikor
RÇH	Refrakter çölyak hastalığı
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
WBC	White blood cell
HGB	Hemoglobin
HCT	Hematocrit
PLT	Platelet
AST	Aspartat aminotransferaz

ALT

Alanin aminotransferaz

DE

Demir eksikliği

DEA

Demir eksikliği anemisi

KCFT

Karaciğer fonksiyon testi



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Çölyak hastalığında sık görülen intestinal ve ekstraintestinal semptomlar .	9
Tablo 2: NICE kılavuzuna göre çölyak hastalığı için test yapılması gereken endikasyonlar	10
Tablo 3: Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik yöntemler	11
Tablo 4: Çölyak hastalığında endoskopik bulgular	12
Tablo 5: Çölyak hastalığında mukozal patolojik değişikliklerin eski ve yeni sınıflaması	14
Tablo 6: Çölyak hastalığı tedavisinde temel prensipler	15
Tablo 7: Gruplara ait demografik veriler	21
Tablo 8: Gruplara ait anne sütü alım süresi ve doğum şekli ile ilgili veriler	22
Tablo 9: Çölyak grubunun TTG-IgA pozitif veya negatifliğine göre biyokimyasal veriler ile karşılaştırılması.....	23
Tablo 10: Çölyak hasta grubunda başlangıç semptomlarının dağılımı	23
Tablo 11: Çölyak hasta grubunda başlangıç semptomları ile doğum şekli.....	24
Tablo 12: Çölyak hasta grubunda başlangıç semptomları ile anne sütü	24
Tablo 13: Çölyak hasta grubunda güncel semptomlar	25
Tablo 14: Çölyak grubunda güncel semptomlar ve doğum şekli.....	25
Tablo 15: Çölyak hasta grubunda güncel semptomlar ve anne sütü alım süresi arasındaki ilişki	26
Tablo 16: Çölyak grubunda tedavi yanıtı ve Eİ bulguların sıklığı.....	27
Tablo 17: Çölyak hastalığında tedavi yanıtı üzerinde etkili faktörler.....	29
Tablo 18: Çölyak hastalığında Eİ tutulum ile ilişkili faktörler	31
Tablo 19: Çölyak hastalığında demir ve demir eksikliği anemisi ile ilişkili faktörler	33
Tablo 20: Çölyak grubunda anne sütü, doğum şekli ve VKİ'nin tanı yaşı ile ilişkisi.	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Çölyak hastalığında intestinal lezyonlar, Marsh-Oberhuber Sınıflaması 13



ÖZET

AMAÇ: Çölyak hastalığı (ÇH), gluten ve benzeri prolaminlerin neden olduğu immüniteyi etkileyen gastrointestinal sistem (GİS) hastalığıdır. En önemli risk faktörü genetik yatkınlıktır. Ayrıca doğum şekli ve anne sütü ile beslenme süresi gibi mikrobiyotayı etkileyen faktörler de bazı çalışmalarda çölyak hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu faktörlerin tanı yaşı üzerine etkisi veya ekstraintestinal (Eİ) tutulum ile ilişkisi araştırılmamıştır.

Araştırmada, doğum şekli ve anne sütü ile beslenme süresinin çölyak hastalığı riski ile ilişkisi, klinik prezantasyonu ve tanı yaşına etkisi; ayrıca bu faktörlerin tedaviye yanıtız çölyak hastalığı ve ekstraintestinal tutulum ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 72 çölyak ve 72 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 144 birey dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), ekstraintestinal bulgular, ek hastalıklar, doğum şekli, anne sütü, glutensiz diyetle uyum, biyokimyasal ve hematolojik parametreleri karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da anne sütü ve doğum şekli karşılaştırılmış.

BULGULAR: Gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, sigara, alkol kullanımı, anne sütü alım süresi ve doğum şekli açısından istatistiksel fark yoktur. Üç ay ve daha az anne sütü alan grupta 12-24 ay anne sütü alanlara kıyasla daha fazla güncel semptom olduğu saptanmıştır ($p=0.008$). Cinsiyet, doğum şekli, VKİ'nin tedavi direnci ile ilişkili saptanmazken anne sütünü 12 aydan daha az alanlarda, 12-24 ay alanlara kıyasla daha fazla tedaviye direnç görülme eğilimi saptanmıştır ($p=0,078$). Ekstraintestinal (Eİ) bulguların görülme sıklığı ile anne sütü ($p=0,347$) ve doğum şekli ($p=0,719$) ile arasında ilişki saptanmamıştır.

SONUÇ: Doğum şekli ve anne sütü alım süresinin çölyak hastalığı insidansını etkilemediği ancak vajinal yol ile doğan çölyak hastalarının daha geç dönemde tanı aldığı görülmüştür. Uzun süre anne sütü alan kişilerde çölyak bulgularının daha ileri dönemde ortaya çıktığı; daha az güncel semptom olduğu ve

tedaviye yanıtın yüksek olduğu görölmüştür. Otuz yaşından sonra tanı alan hastalarda tedaviye direncin daha fazla olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: çölyak hastalığı, doğum şekli, emzirme, ekstraintestinal bulgu



THE RELATIONSHIP OF CELIAC DISEASE AND DELIVERY METHOD, BREAST MILK AND NUTRITION IN ADULTS

ABSTRACT

AIM: Celiac disease is a gastrointestinal system disease that affects immunity caused by gluten and similar prolamins. The most significant risk factor is genetic predisposition. Additionally, factors that affect the microbiota, such as mode of delivery and duration of breastfeeding, have been associated with celiac disease in some studies. However, the impact of these factors on age at diagnosis or their association with extraintestinal involvement has not been investigated.

This study aims to investigate the relationship between mode of delivery and duration of breastfeeding with celiac disease risk, clinical presentation, and age at diagnosis, as well as the relationship of these factors with unresponsive celiac disease and extraintestinal involvement

MATERIAL AND METHODS: The study included a total of 144 individuals, consisting of 72 celiac patients and 72 healthy control group. The age, gender, body mass index, extraintestinal symptoms, coexisting diseases, mode of delivery, breast milk, adherence to gluten-free diet, biochemical and hematological parameters of the participants were compared. Mode of delivery and breast milk were compared in both groups.

RESULTS: There was no statistically significant difference between groups terms of age, gender, body mass index, smoking, alcohol use, duration of breastfeeding, and mode of delivery. It was found that the group who received three months or less of breastfeeding had more current symptoms compared to those who received breastfeeding for 12-24 months ($p=0.008$). Gender, mode of delivery, and BMI were not found to be associated with treatment resistance, but a tendency towards higher treatment resistance was observed in those who received less than 12 months of breastfeeding compared to those who received breastfeeding for 12-24 months ($p=0.078$). The frequency of extraintestinal symptoms was not found to be related to breastfeeding ($p=0.347$) or mode of delivery ($p=0.719$).

CONCLUSION: The mode of delivery and duration of breastfeeding did not affect the incidence of celiac disease, but it was observed that celiac patients born vaginally were diagnosed later. It was also found that celiac symptoms appeared later in those who received breastfeeding for a longer period, had less current symptoms, and had a better response to treatment. Treatment resistance was found to be higher in patients diagnosed after the age of thirty.

Keywords: breast feeding, Celiac disease, delivery method, extraintestinal manifestations



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten maruziyeti ile tetiklenen vücudun immün reaksiyon geliştirmesi ile meydana gelen ve temelde ince bağırsağı etkileyen malabsorbsiyon sendromudur (1).

Literatürde ÇH ile olası risk faktörlerinin araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. Temelde anne sütü, diyetle glutenin eklenme zamanı ile tüketilen gluten miktarı ve doğum şekli ile zamanının ÇH için risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. Emzirmenin erken dönemde kesilmesi, glutene maruziyetin erken veya geç dönemde olmasının hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir (2).

Anne sütü ve emzirmenin koruyucu rolünün değerlendirildiğı başka çalışmalarda ise emzirmenin ÇH'yi önlediğı veya semptomların başlangıç zamanını geciktirdiğı net olarak gösterilememiştir. Buna ek olarak, tamamlayıcı beslenmede glutene maruziyet zamanı ve miktarı gibi faktörler halen aydınlatılamamıştır. (3–5).

Bu çalışmada ÇH'da anne sütü ile beslenme ve doğum şekli gibi mikrobiyotayı etkileyen ana faktörlerin hastalık riski açısından değerlendirilmesi, klinik prezantasyonuna ve tanı yaşına etkisi, dirençli ÇH ve Eİ tutulum için bu faktörlerin risk oluşturup oluşturmadığının araştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇÖLYAK HASTALIĞININ PATOGENEZ VE ETYOLOJİSİ

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten içeren besinlere karşı vücudun immün reaksiyon geliştirmesi ile meydana gelen ve temelde ince bağırsağı etkileyen malabsorbsiyon sendromudur. Değişken klinik prezantasyonlar gösterebilen, tedavi edilmediği takdirde uzun vadede ciddi sağlık sorunlarına neden olan, yaşam kalitesini etkileyen, mortalite ve morbidite riski olan bir hastalıktır (1). Genel popülasyonun %1-3'ünü etkiler ve bu hastaların yaklaşık %95'inden fazlası 'Human Lökosit Antigen-DQ2' (HLA) heterodimerine sahipken, geri kalan kısmı HLA-DQ8 veya nadiren başka HLA türlerine sahip olabilir. Ayrıca, birinci derece akrabalar arasında hastalık görülme sıklığı, genel popülasyondan daha yüksektir ve yaklaşık %10'dur (6).

Hastalığının ortaya çıkışında rol alan ana faktör buğday, arpa, yulaf ve çavdar gibi tahıllarda bulunan glutendir. Gluten, ana içeriği glutenin ve gliadin olan bitkisel depo proteini olan prolamin ailesine verilen isimdir (7).

Gluten, glutaminler ve prolinler açısından zengin olması nedeniyle gastrik, pankreatik ve fırçamsı kenar peptidazları tarafından tam olarak sindirilemez. Bu durum, uzun peptitlerin oluşmasına neden olur (7) ve bu peptitler ince bağırsağın lamina propriasına transselüler veya paraselüler yollarla girer. Böylece etkilenmiş bireylerde gliadin moleküllerinin, dokuda bulunan transglutaminaz enzimi tarafından deamidasyonu sonucu adaptif bir bağışıklık reaksiyonu gelişir. Deamidasyon, gliadinin immünojenitesini artırarak antijen sunucu hücreler (APC) üzerindeki HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 moleküllerine bağlanmasını hızlandırır ve gliadin peptitleri daha sonra gliadin duyarlı CD4+ T hücrelerine sunulur. Bu süreçte, doku transglutaminaz (tTG), gliadin ve aktine karşı antikorlar oluşabilir ve bu antikorlar Çölyak hastalığının ekstra-intestinal belirtilerine katkıda bulunabilir (8,9). Bu immün reaksiyona ek olarak epitelyal tabakada da intraepitelyal lenfositöz eşlik eder (10).

Çölyak hastalığı gelişiminde genetik faktörler de önemli bir rol oynamaktadır (11,12). Hastaların neredeyse tamamı, antijen sunucu hücrelerin yüzeyinde bulunan DQ2 ve DQ8'in iki zincirini (α ve β) kodlayan HLA-sınıf II genleri olan HLA-DQA1 ve HLA-DQB1'in spesifik varyantlarına sahiptir. Çölyak hastalarının %90'dan fazlası DQ2 pozitifken, kalanların büyük kısmı ise DQ8 pozitifdir. Amerika, Avrupa ve Güneydoğu Asya popülasyonlarının %40'ının da bu allelleri taşımasına rağmen hastalıktan etkilenmemeleri, bu genlerin çölyak hastalığı gelişimi için risk faktörü olduğunu fakat gerekli olmadığını, bu durumun genetik riskin sadece yaklaşık %40'ına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, çölyak hastalığı gelişimi için artmış riskle ilişkili 39 adet HLA dışı bölge göstermiştir. MHC (Major Histocompatibility Complex) bölgesi içinde veya dışında, çölyak hastalığı için artmış riskle ilişkili diğer genetik risk faktörlerinin belirlenmesi, patojenik mekanizmaların anlaşılmasına yardımcı olarak olası patojenik yolların tanımlanmasını sağlar (13,14).

HLA genlerindeki allellikler ve gluten içeren gıdaların tüketimi yaygın olsa da ÇH'nin genel popülasyonun yaklaşık %1'inde ortaya çıkması, emzirme ve bebek beslenmesi gibi (4) gluten dışında başka çevresel faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir.

Doğumla ilgili çalışmalar, doğum mevsimi (15,16) ve elektif sezaryen doğumun (17,18) hastalığın gelişimi için risk faktörü olabileceğini gösterse de sonuçlar çelişkilidir. Ayrıca GİS enfeksiyonları (çocuklarda rotavirüs, erişkinlerde campylobacter enfeksiyonları) (19,20), antibiyotik (21) ve proton pompa inhibitörü kullanımı (22), intrauterin dönemde maternal demir replasmanına maruz kalınması (23) da artmış ÇH riski ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak çevresel etkenler arasında glutenle tanışma zamanı ile miktarı, emzirme süresi ve mamaların içeriği gibi faktörler de düşünülmektedir (24). Gluten içeren besinlerin bebek beslenmesine erken dönemde dahil edilmesiyle oral tolerans gelişiminin sağlanması da ÇH riskini etkileyebilir. Dört ile altı aylıkken glutenin beslenmeye dahil edilmesi oral tolerans gelişimi açısından "fırsat penceresi" olarak adlandırılmıştır (4,6,25). Bu sonuca dayanarak Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Cemiyeti (ESPGHAN, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and

Nutrition) bebeklerin diyetine glutenin 17. haftadan önce ve 26. haftadan sonra eklenmemesi, tercihen de anne sütü ile eşzamanlı eklenmesini önermektedir (26). Karşıt olarak bebeğin gluten ile tanıştırılma zamanının ve emzirme süresinin çocukluk döneminde çölyak hastalığı riskini üzerinde etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (27–30). Çölyak hastalığı açısından yüksek riskli çocuklarda glutene maruziyetin erken dönemde olması hastalığa karşı otoimmünitenin de erken dönemde gelişmesine neden olurken (pozitif seroloji), ÇH kümülatif insidansını artırmadığı gösterilmiştir (31).

Mikrobiyotanın da çölyak hastalığı gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir. HLA-DQ8 eksprese eden fareler üzerinde yapılan bir araştırmada, intestinal mikrobiyotanın glutene bağlı immünopatolojik yanıtın etkisini spesifik mikrobiyal ortama bağlı olarak değiştirebileceği gösterilmiştir (32). Kesitsel çalışmalar, çölyak hastalığı olan kişilerde glutensiz diyetle rağmen intestinal mikrobiyotanın tamamen normalleşmediğini ortaya koymaktadır. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında, Bifidobacterium bifidum'un fekal konsantrasyonu sağlıklı yetişkinlere göre anlamlı derecede daha yüksekken (33), çölyak hastası olan çocuklarda kontrol grubuna göre duodenal gram negatif ve potansiyel pro-inflamatuar bakterilerin tanı anında daha fazla sıklıkta bulunduğu gösterilmiştir (34).

2.1.1. Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Diyet

Çölyak hastalığının tek ve daimî tedavisi gluteninin gıda rasyonundan çıkartılmasıdır. Hastalık, diyetle gluten eklenmesinden sonra gelişmekte olup, diyetten çıkarıldığında hastaların sağlığı ve yaşam kalitesi de düzelmektedir. Eğer çocukluk döneminde diyetle iyi şekilde uyum sağlanırsa intestinal lezyonlarda remisyon, kemik mineral dansitesinde artış ile optimal oranda büyüme ve gelişme sağlanmaktadır (6). Glutensiz diyet tedavisine başlanmadan önce hastalara biyopsi yapılarak kesin tanı konmalıdır (35). İyi bir diyet uyumu ile klinik semptomlar tamamen kaybolabileceği gibi, antikorlar ve histolojik semptomlar da normale dönebilir (36).

Tanı kesinleşene kadar rutin beslenmenin değiştirilmemesine dikkat edilmelidir, yani gluten içeren besinler diyetten çıkarılmamalıdır. Özellikle aile bireylerinden birinde çölyak hastası var ise tüm aile bireylerinin de düşük gluten içeren besinler tüketebileceği dikkate alınmalıdır; aksi halde bu durum tanıya yanıltıcı olabilir (37). Bu durumlarda çölyak şüphesi olan bireylerde yalancı negatifliği önlemek için glutenin tekrardan gıda rasyonuna dahil edilmesi, sonrasında tanıya yönelik tetkikler yapılması önemlidir (38). Tanı için ölçülebilir serolojik ve barsak mukozası cevabı oluşturmak için alınması gereken minimum gluten miktarı net olarak tanımlanmamıştır (3,6,36,39,40).

2.1.2 Çölyak Hastalığı ve Anne Sütü

Bebeklik döneminde ilk 6 ay sadece anne sütü tüm besinsel ihtiyaçları karşılar, altıncı aydan sonra ek besinlerin dahil edilmesiyle birlikte emzirme dönemi 2 yaşın sonuna kadar devam edilmelidir (41). Çölyak hastalığı ile ilişkili risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada emzirmenin erken dönemde kesilmesi, glutene maruziyetin erken veya geç dönemde olmasının hastalık riskini artırdığı gösterilmiştir (2).

2012 yılında yayınlanan sistematik derlemede emzirme süresi uzun olan çölyak hastalarında semptomlarının daha ileri dönemde ortaya çıktığını göstermiştir (42). Ayrıca bebeğin diyetine gluten eklenmesi sırasında emzirmenin devam ediyor oluşunun da çölyak hastalığından koruyucu etki sağladığı saptanmıştır (42). Anne sütünün bebeğin immün sistemini desteklediği ve otoimmün hastalıklara karşı korunmada büyük rol oynadığı gösterilmiştir (43).

Anne sütü ve emzirmenin koruyucu rolünün değerlendirildiği başka çalışmalarda ise emzirmenin ÇH'yi önlediği veya semptomların başlangıç zamanını geciktirdiği net olarak gösterilememiştir (44). Buna ek olarak tamamlayıcı beslenmede glutene maruziyet zamanının ve miktarı gibi faktörler halen aydınlatılamamıştır (3–5).

2.1.3. Çölyak Hastalığı ve Doğum Şekli

Çölyak hastalığının doğum şekli ile ilişkisinin incelendiği Danimarka ve Norveç tabanlı gözlemsel araştırmada normal popülasyon ile çölyak hasta grubu incelendiğinde vajinal doğum ile sezaryen doğan bireyler arasında çölyak sıklığı arasında bir fark bulunamamıştır (45). 2022 yılında yayınlanan meta analizde sezaryen doğumun çölyak hastalığı insidansını artırmadığı saptanmıştır (46). 2015 yılında yayınlanan çalışmada çölyak hastalığı insidansı ile perinatal faktörler (doğum mevsimi, intrauterin beslenme durumu, perinatal enfeksiyon, doğum şekli) arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (47). Vajinal yol ile doğan çocuklarda steril olan intestinal mukozanın dış ortamdaki çeşitli bakterilere maruz kalmasının çölyak hastalığı sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (48,49). Acil sezaryen yapılan çocuklarda ise fetal zarların spontane yırtılmasından dolayı dış ortam ile temas geliştiğinden çölyak riski vajinal doğumla benzer olduğu bulunmuştur (50).

2.2. ÇÖLYAK HASTALIĞININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünyada çölyak hastalığının prevalansı yaklaşık %1 olarak bildirilmektedir (51,52). Türkiye'de ise bu oran %0,3 ile %1 arasında değişmektedir. Ülkemizde tahmini olarak 250.000 ile 750.000 arasında çölyak hastası olduğu ancak bu kişilerin sadece %10'una tanı konulabildiği düşünülmektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın verilerine göre 2021 yıl sonu itibariyle tanı konulan çölyak hastası sayısı 138.230'dir (53). Avrupa ülkeleri arasında prevalans, Almanya'da daha düşük iken, İsveç ve Finlandiya'da en yüksektir (54). Afro-amerikanlarda ve Afrika kökenli Brezilyalılarda prevalans beyaz popülasyona göre daha düşüktür (55,56).

2.3. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA TERMINOLOJİ

Oslo tanımları 2013 yılında yayınlanmış olup, çölyak hastalığı ve ilişkili terimler konusunda konsensus oluşturulmuştur. Bu konsensusa göre çölyak hastalığı klinik özelliklerine göre alt gruplara ayrılmıştır (57).

- a) **Semptomatik Hastalık:** Gluten ile ilişkili intestinal veya ekstraintestinal semptomlar mevcuttur.
- b) **Klasik çölyak hastalığı:** İshal veya malabsorbsiyon belirtileri (steatore, kilo kaybı veya besin veya vitamin eksikliğinin diğer belirtileri) veya her ikisiyle karakterizedir. Villöz atrofi, mukozal lezyonlar ve semptomlar gluten içeren yiyeceklerin kesilmesiyle birkaç hafta ila birkaç ay içinde düzelir (58). Bu grup hastalarda tTG'a karşı antikor pozitifliği mevcuttur.
- c) **Non-Klasik çölyak hastalığı:** Hastalarda tipik malabsorbsiyon semptomları bulunmaz. Tek semptomu bulunan hastalar (diyare ve steatore dışında) genellikle bu grupta değerlendirilir (57).
- d) **Subklinik/Asemtomatik hastalık:** Hastalarda semptom yoktur ve başka nedenlerle yapılan endoskopik incelemede tesadüfen veya tarama esnasında tTG antikor pozitifliği olması ile tespit edilirler. Glutensiz diyetle tedavi edildikten sonra, bu hastaların çoğu daha önce normal olarak değerlendirdikleri subklinik semptomların düzeldiğini fark ederler. Bu hastalarda çoğunlukla klasik çölyak hastalığında görülen başta villöz atrofi gibi intestinal mukozada histopatolojik değişiklikler görülür, ancak klasik klinik semptomları göstermezler. Genellikle yüksek riskli popülasyonun taranmasıyla tespit edilirler (57).
- e) **Potansiyel çölyak hastalığı:** Çölyak ilişkili antikor pozitifliği olup normal duodenal mukoza biyopsisi olan hastalar için kullanılır (59,60). Potansiyel çölyak hastalığı, pozitif seroloji ve intraepitelyal lenfositlerin (İEL) artışı (Marsh 1 lezyonu) olan hastalar için de kullanılır (resim 1). Bu hastaların malabsorbsiyon belirtileri veya laboratuvar bulguları yoktur. Ancak, hastalar klasik ÇH riski altında olduğundan yakın takip edilmelidir.

f) Refrakter çölyak hastalığı (RÇH): On iki aydan fazla sıkı glutensiz diyetle rağmen malabsorbsiyon bulguları (diyare, karın ağrısı, istemsiz kilo kaybı vb.) ve villöz atrofinin nüksü/devamı (ortada başka bir villöz atrofi nedeni yok iken) ile karakterizedir (61). Refrakter hastalıkta tanı anında hastaların çoğunluğunda endomisyal antikor (EMA) ve tTG antikorları negatiftir ancak; bu antikorların pozitifliği tanıyı dışlamaz. RÇH tanısını koymadan önce gluten tüketimi dışlanmalıdır. Diyetle cevap vermeyen her çölyak hastası RÇH değildir (62,63). RÇH'nin iki alt tipi vardır (63,64). Tip I RÇH'de normal İEL izlenirken, Tip II RÇH'de normal fenotipik özellik göstermeyen kontrolsüzce çoğalan IEL mevcuttur.

2.4. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA KLİNİK BULGULAR

Semptomlar genellikle 10-40 yaş arası ortaya çıkmaktadır. Çocukluk döneminde hayati tehdit eden malabsorbsiyon semptomları baskınken, erişkin döneme geçtikçe atipik semptomlar ön plana çıkmaktadır (65). Semptomların şiddeti histolojik bulgular ve TTG seviyeleri ile ilişkilidir (66,67). Çölyak hastalığında en sık görülen intestinal ve ekstraintestinal bulgular tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1: Çölyak hastalığında sık görülen intestinal ve ekstraintestinal semptomlar

İntestinal Bulgular	Ekstraintestinal Bulgular	Diğer Bulgular
Diyare	Anemi (68)	Halsizlik
Steatore	Düşük kemik yoğunluğu(69)	Gelişme geriliği
Kabızlık	Artrit (70)	Kilo kaybı
Şişkinlik	Dermatitis herpetiformis (71)	
Karın ağrısı	Psöriazis/ Egzema (63,72)	
	Periferal Nöropati (73)	
	Hepatit (74)	
	Hiposplenizm (75)	
	Aftöz ülser (76)	
	Dental enamel hipoplazi (77)	
	Baş ağrısı (78)	
	İnfertilite/ Abortus (79)	

Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE/National Institute for Health and Care Excellence) 2015 yılında ÇH için test edilmesi gereken semptomlar ve risk faktörlerini içeren bir kılavuz yayınlamıştır (65) Bu semptom veya risk faktörlerini içeren bireylerde dikkatli olunmalı ve ÇH araştırılmalıdır.

Tablo 2: NICE kılavuzuna göre çölyak hastalığı için test yapılması gereken durumlar (65)

Serolojik test önerilmesi gereken durumlar	Serolojik test düşünülmesi gereken durumlar
Uzun süredir devam eden açıklanamayan abdominal veya gastrointestinal semptomlar	Metabolik kemik hastalığı
Büyüme geriliği	Açıklanamayan nörolojik semptomlar
Kronik yorgunluk	Açıklanamayan subfertilite veya tekrarlayan abortus
Beklenmeyen kilo kaybı	Nedeni bilinmeyen kronik karaciğer enzim yüksekliği
Ciddi/ İyileşmeyen oral ülserler	Dental enamel defektler
Açıklanamayan demir/ B ₁₂ /folat eksikliği	Down Sendromu
Tip I diyabet	Turner Sendromu
Otoimmün tiroidit	
İrritabl Bağırsak Sendromu	
Birinci derece akrabası çölyak hastası olan	

2.5. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA TANI

Çölyak hastalığında tanı serolojik testler ve duodenal biyopsi ile konur. Biyopsi sırasında duodenumun ikinci kıtası ve bulbustan 4-6 adet örnek alınmalıdır (57). Amerikan Gastroenteroloji Derneği (80), İngiliz Gastroenteroloji Derneği (81) ve NICE kılavuzları (65) yüksek riskli yetişkinlerin çölyak açısından serolojik olarak test edilmesini önermektedir.

Çölyak hastalığı düşünülen kişilerde teşhis için üst GIS endoskopisi yapılamıyor ise, tTG-Immunglobulin A (IgA) seviyesinin yüksekliği (normal üst sınırın 10 katı üzerinde yükselme) ve ikinci kan örneğinde de EMA pozitifliği tanı koymak için yeterlidir (82). Bu hasta gruplarında alternatif olarak HLA-DQ2 ve DQ8'in yokluğu, negatif prediktif değerinin %99'dan fazla olması nedeniyle hemen her zaman ÇH'yi dışlayabileceğinden dolayı HLA antikorlarına da bakılabilir, yine video kapsül endoskopi de çölyak hastalığı için ayırt edici olan mukozal değişiklikleri tanıyabileceği için faydalı bilgiler sağlayabilir (83–85).

Tanıda ilk basamak tarama testi olarak yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğundan dolayı tTG-IgA bakılması önerilmektedir. Eğer, tTG-IgA testi zayıf pozitif ise, EMA düzeyi de bakılmalıdır (81,86). IgA eksikliği olan hastalarda bu testler yanlış negatif sonuçlar verebileceğinden dolayı seroloji ile kombine olarak total-IgA ölçümleri de yapılmalıdır. Bu hasta grubunda immunglobulin G (IgG) bazlı serolojik testler uygulanmalıdır.

Tablo 3: Çölyak hastalığı tanısında kullanılan serolojik yöntemler (87)

	Duyarlılık %	Özgüllük %
Antigliagin antikor	IgA: 85 (57-100) IgG: 85 (42-100)	IgA: 90 (47-94) IgG: 80 (50-94)
Antideamine gliadin peptid	IgA: 88 (74-100) IgG: 80 (63-95)	IgA: 95 (90-99) IgG: 98 (90-99)
Endomisyal antikor	95 (86-100)	99 (97-100)
Doku transglutaminaz antikor	IgA: 98 (78-100) IgG: 70 (45-95)	IgA: 98 (90-100) IgG: 95 (94-100)

Net miktar belli olmamakla birlikte tanıda uygulanacak testler öncesinde hastaların 14 gün boyunca günde 3 gramdan fazla gluten yüklemesinin serolojik ve histolojik değişiklikleri tetiklemek için yeterli olabileceğini göstermiştir (88).

Tablo 4: Çölyak hastalığında endoskopik bulgular (89)

• Duodenal katlantılarda tarak sırtı ‘scalloping’ görünümü • Duodenal katlantıların azalması veya yokluğu • Submukozal vasküler paterni işaret eden mukozada mikronodüler görünüm (mozaik patern) • Mukozal oluk/ fissür oluşum

Çölyak hastalığında bağırsak mukozasında görülen histopatolojik değişiklikler karakteristik olsa da parazitik enfeksiyonlar, tropikal sprue, immün yetmezlik virüs enfeksiyonu, ilaç ve gıda ile ilişkili enteropatilerde de görülebildiğinden dolayı patagnomik değildir (90). Çölyak hastalığı ile ilişkili mukozal patolojik değişikliklerin şiddeti Marsh-Oberhuber Sınıflaması ve Corazza-Villanacci Sınıflamasına göre değerlendirilmektedir. Yeni kullanılmaya başlanan Corazza-Villanacci Sınıflaması, daha ayrıntılı olan Marsh-Oberhuber Sınıflaması’nın karmaşık olması ve patologlar arasında tutarsızlıklara neden olmasından dolayı histopatolojik bulguları üç farklı sınıfta gruplayarak daha basite indirgeyip patologlar arasındaki gözlemci farkını minimuma indirmiştir (91).

	Tip 0 Pre-infiltratif	Tip 1 İnfiltratif	Tip 2 Hiperplastik	Tip 3a	Tip 3b	Tip 3c
				Villöz atrofi		
				Tanısal lezyonlar		
Villus						
Kript						
Lamina propria						
Muskularis mukoza						
Villus	Normal	Normal	Normal	Hafif atrofi	Orta atrofi	Ciddi atrofi
Kript	Normal	Hiperplazi	Hiperplazi	Hiperplazi	Hiperplazi	Hiperplazi
Villus uzunluğu/ kript derinliği	3:1	3:1	< 3:1	< 2:1	1:1	< 1:1
İEL/100 EH	< 40	> 40	> 40	> 40	> 40	> 40

Şekil 1: Çölyak hastalığında intestinal lezyonlar, Marsh-Oberhuber Sınıflaması (92)

(İEL= İntraepitelytal lenfosit, EH= Epitelyal hücre)

Tablo 5: ÇH'de mukozal patolojik değişikliklerin eski ve yeni sınıflaması (93)

Marsh-Oberhuber Sınıflaması	Corazza-Villanacci Sınıflaması	
Tip 1	Grade A	Nonatrofik normal villus yapısı $\pm$ kript hiperplazisi ve IEL/100 EH ≥ 25
Tip 2		
Tip 3a	Grade B1	Villus atrofi ve Villus/Kript oranı $<3:1$, $2:1$ veya $1:1$ ve IEL/100 EH ≥ 25
Tip 3b		
Tip 3c	Grade B2	Atrofik ve tamamen düzleşmiş mukoza, villusların gözükmemesi ve IEL/100 EH ≥ 25
Tip 4	Karşılığı yok	

2.6. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA TEDAVİ

Çölyak hastalığı tedavisinin temelini oluşturan unsurlar 2004 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health-NIH) Uzlaşma Geliştirme Konferansı Bildirisi'nde gösterilmiştir (94) (Tablo 6).

Tablo 6: Çölyak hastalığı tedavisinde temel prensipler (94)

-
-
- Diyetisyen danışmanlığı
 - Hastalık hakkında eğitim
 - Ömür boyu gluten içermeyen bir diyetle uyum sağlama
 - Beslenme eksikliklerinin tespit edilmesi ve tedavisi
 - Bir savunuculuk grubuna erişim
 - Çoklu disiplinli bir takım tarafından sürekli uzun vadeli takip
-
-

Tedavi sonrası hastaların şikayetlerinde gerileme günler ya da haftalar sonra görülmekte olup; serolojik bulgular ve duodenal değişikliklerin düzelmesi daha ileri dönemde olmaktadır (95). Yeni tanı almış çölyak hastaları, uzman bir diyetisyene refere edilmelidir. Çölyak hastalarında vitamin ve element eksiklikleri de eşlik ettiğinden tedavi sırasında mikronutrient (demir, folat, B12, D vitamin) eksiklikleri açısından hastalar değerlendirilmelidir (80). Pnömonokok aşısı olmamış 65 yaş altı çölyak hastalarında, aşı olmayan kontrol grubuna göre toplum kaynaklı pnömoninin %28 daha fazla görüldüğünden pnömonokok aşısı önerilmelidir (96). Çölyak hastalığında osteoporoz ve kırık riski arttığından dolayı hastaların kalsiyum, magnezyum, vitamin D ve parathormon düzeyleri uygun aralıklarla takip edilmelidir. Kemik mineral yoğunluğu 2-3 yılda bir ölçülmeli, günde en az 1000 mg oral kalsiyum takviyesi yapılmalı ve vitamin D eksikliği varsa düzeltilmelidir (97,98).

Takip sırasında hastaların diyetle uyumu, semptomları sorgulanmalı ve serolojik kontrolleri yapılmalıdır (80).

2.6.1. Çölyak Hastalığı ve Beslenme

Çölyak hastalığının tedavisinde yaşam boyu uygulanması gereken tedavi, glutensiz diyetdir (99). Glutensiz diyet, hastaların sağlıklı ve risksiz bir yaşam sürdürmesini sağlar. Hastaların glutensiz diyetle sıkı bir şekilde uyması halinde hızlı bir iyileşme görülebilir. Ancak, gluten yeniden tüketildiğinde, hastalık belirtileri bağırsakta ortaya çıkabilir ve şikayetler tekrarlanabilir. Dengeli bir glutensiz diyet, gluten içermeyen alternatif tahıllar ve glutensiz özel ürünlerin tüketimi ile birlikte oluşturulmalıdır (100).

Çölyak hastalarının tedavi sürecinde, periyodik kontroller ve diyet polikliniği görüşmeleri yapılmalıdır. Bu kontroller esnasında, hastaların boy, kilo artışı ve diğer antropometrik verilerinin takip edilmesi, diyetin uygunluğunun ve yeterliliğinin izlenmesi gerekir. Ayrıca, hastalara ve aile yakınlarına gereken destek, motivasyon ve beslenme eğitimi verilmelidir. Diyetisyenler, hastalara asla kaçamak yapılmaması gerektiği, kesin bir tıbbi beslenme tedavisinin uygulanmasının önemini ve ufak kaçamakların bile bulgu verebileceğini aktarmalıdır. Doğru planlanmış bir glutensiz diyet, enerji ve besin ögesi yetersizliği ve dengesizliğinin önlenmesi adına şarttır.

Hastalar, besin ögesi, vitamin ve mineral ihtiyaçlarının alternatif besinlerle karşılanması konusunda bilgilendirilmelidir. Her kontrolde, hastaların diyet uyumları değerlendirilmeli ve vitamin ve mineral eksikliklerinin tedavisi için glutensiz diyetle uyum sağlanmalıdır. İhtiyaç halinde, besin takviyesi alınmalıdır. Glutensiz ürünlerin posası, folat, kalsiyum, demir, B vitaminleri ve D vitamini ile zenginleştirilmesi faydalıdır (99).

Çölyak hastalığı tanısı konmuş hastalar besin sanayinde kullanılan emülgatörler, stabilizatörler ve raf ömrünü uzatan bileşenler ve yanlış raf depolanması nedeniyle bu konularda bilgilendirilmeli ve aldıkları ürünlerin etiketlerine dikkat etmelidirler. Ülkemizde glutensiz diyet, özel ürünlere ulaşmakta zorluklar ve yüksek fiyatlar nedeniyle bütçeyi aşarak diyetten kaçmaya veya diyeti ihlal etmeye sebep olabilmektedir (101).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Bu çalışmaya 1 Haziran 2022- 1 Aralık 2022 tarihleri arasında Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi İç Hastalıkları, Gastroenteroloji ve Çölyak takip polikliniklerine başvuran, çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul ederek aydınlatılmış onam formu imzalayan, ÇH tanısı serolojik, endoskopik ve histolojik olarak kesin olan 18 yaş ve üstü 72 hasta, vaka grubu olarak dahil edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubu olarak ise non ülser dispeptik yakınmalar ile Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerine başvuran, ÇH tanısı dışlanmış, ek başka hastalık veya kronik ilaç kullanım öyküsü olmayan, çalışma hakkında bilgilendirilen ve çalışmaya katılmayı kabul ederek aydınlatılmış onam formu imzalayan 18 yaş ve üstü 72 sağlıklı birey dahil edilmiştir.

Tüm katılımcılar için dışlama kriteri olarak; 18 yaşın altında olmak, hamilelik veya laktasyon döneminde olmak olarak kabul edilmiştir.

Çalışmanın etik kurul onayı, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi etik kurulundan 09.05.2022 tarihli ve E-48670771-514.99 sayılı, 132 nolu karar ile alınmış olup, tüm katılımcılar, çalışma öncesi bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onam formu ile onamları alınmıştır.

3.2.GRUPLARA AİT DEMOGRAFİK VERİLERİN ELDESİ

Tüm katılımcılarda yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanım durumları, doğum şekli, anne sütü alıp almadıkları, aldılar ise süresi sorgulanmıştır.

3.3.GRUPLARA AİT LABORATUVAR VERİLERİNİN ELDE EDİLMESİ

Hasta grubunda WBC (White blood cell), HGB (Hemoglobin), HCT (Hematocrit), PLT (Platelet), AST (Aspartat aminotransferaz), ALT (Alanin aminotransferaz), B12 vitamini, folat, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin satürasyonu, total doku transglutaminaz IgA (tTg IgA) değerleri incelenmiştir.

3.4. ÇÖLYAK GRUBUNA AİT VERİLERİN ELDESİ

Çölyak hasta grubunda tanı yaşı, ailede çölyak öyküsü, başlangıç semptomu, güncel semptom, ekstraintestinal bulgular, diyet uyumu, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanım durumları, doğum şekli (vajinal doğum, sezaryen doğum), anne sütü alıp almadıkları, aldılar ise süresi (0-3 ay, 3-6 ay, 6-12 ay, >12 ay) ve ek hastalıklar sorgulanmıştır, tTG-IgA antikor düzeyi ait veriler kaydedilmiştir.

Hastalar takiplerinde kullanılan ve son 1 ay içerisinde sistemde bulunan tTG-IgA düzeylerine göre de sınıflandırılmıştır.

Vücut kitle indeksi (VKİ) tüm hastalardan Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) kriterleri baz alınarak kaydedilmiştir. VKİ <18.5 kg/m² normalden zayıf, 18.5–24.9 kg/m² normal, 25–29.9 kg/m² normalden kilolu ve ≥30 kg/m² obez olarak sınıflandırılmıştır (102).

Hastaların glutensiz diyetle uyumu da sorgulanmış olup 3 farklı kategoride sınıflanmıştır. Bunlar: a) diyetine tam uyuyor, b) sıklıkla uyuyor, c) uyumsuz

Çölyak grubundaki hastaların güncel WBC, HGB, HCT, PLT, AST, ALT, B12 vitamini, folat, demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, transferrin satürasyonu, tTG IgA) düzeyleri de rutin muayenelerinden elde edilen laboratuvar verilerinden alınarak kaydedilmiştir.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMİ

Çalışma verilerinin analizi Kategorik değişkenler sayı (%), sayısal değişkenler medyan (aralık) veya ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak belirtildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için, ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırmada Man-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler uygunluğa göre ki-kare testi ya da Fisher exact testi ile karşılaştırıldı, ikiden fazla kategorik değişkenin ikili karşılaştırmasında posthoc Bonferroni düzeltmesi uygulandı. P değerinin 0,05'in altında olduğu değerler istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiklerin hesaplanması için IBM SPSS Statistics for Windows, version 26 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) kullanıldı. Analiz sonuçları **p<0.05** şartı sağlandığında anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma öncesinde güç analizi daha önce literatürde benzer bir çalışma olmadığı için yapılamamıştır. Çalışma sonrasında PS baz alınarak yapılan post hoc güç analizinde (Effect size 0.395, $\alpha= 0.05$, Df=5, Noncentrality parameter $\lambda=18.80$, Critical $\chi^2= 11.07$) 144 katılımcı dahil edildiğinde güç 0.938 olarak bulunmuştur.

Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi dışındaki Eİ bulguların görülme sıklığı (olay sayısı) düşük olduğundan istatistiksel analizi yapılmamıştır.

4. BULGULAR

4.1. GRUPLARA AİT DEMOGRAFİK VERİLER

Çalışmamıza 72 çölyak hastası ve 72 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplamda 144 birey dahil edilmiştir. Çölyak grubunda 47 (%65,3) kadın, 25 (%34,7) erkek hasta bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda 38 (%52,8) kadın ve 34 (%47,2) erkek birey bulunmaktadır. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0,127$) (Tablo 7).

Çölyak grubunun yaş ortalaması $38,4 \pm 12,1$, kontrol grubunun ortalaması ise $40,5 \pm 14,4$ 'tür. Gruplar arasında yaş dağılımı benzerdir ($p=0,678$) (Tablo 7).

Vücut kitle indeksleri açısından gruplar incelendiğinde, çölyak grubu ($23,8 \pm 3,9$) ile kontrol grubunun ($25,4 \pm 4,4$) benzer değerlere sahip oldukları ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Katılımcıların sigara ve alkol kullanım durumları da değerlendirilmiştir. Çölyak grubunda 72 katılımcıdan 22'si (%30,6) aktif olarak sigara kullanırken, 50'si (%69,4) sigara kullanmamaktadır. Sağlıklı kontrol grubunda ise 72 katılımcıdan 14 (%19,4) kişi aktif olarak sigara kullanırken, 58 (%80,6) kişi sigara kullanmamaktadır. İki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Alkol tüketimleri açısından gruplar incelendiğinde çölyak grubunda 7 (%9,7) katılımcı alkol tüketirken, 65 (%90,3) katılımcı ise alkol kullanmadığını belirtmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise 15 (%20,8) katılımcı alkol tükettiğini bildirmiş olup, 57 (%79,2) katılımcının ise alkol almadığı öğrenilmiştir. Alkol kullandığını bildirmiş çölyak ve sağlıklı gruptaki katılımcıların tümü sosyal (ılımlı) içici olduklarını beyan etmiş olup, ayda ortalama 1-2 kez, 1 içkiden daha az alkol aldıklarını ifade etmektedir. ABD Sağlık ve Sosyal Hizmetler Bakanlığı'nın "Amerikalılar için Diyet Yönergeleri 2020-2025" isimli kılavuzunda, ılımlı içicilik tanımı erkekler için günde 2 içkiden fazla olmaması, kadınlar için de günde 1 içkiden fazla olmaması şeklindedir (103). Amerikan verilerine göre standart bir içkinin alkol yüzdesine göre etanol miktarı 1 içekte yaklaşık 14 grama denk gelmektedir (103). Dolayısıyla çalışmadaki katılımcıların

alkol tüketimi yönünden belirtilen ve baz alınan literatürdeki tanıma tam olarak uymadıkları ve tanımlanan alkol miktarının altında kaldıkları görülmektedir. Bu çalışmadaki her iki gruptaki katılımcıların literatüre göre anlamlı derecede alkol tüketimi olmadığı için, ilgili bireylerin alkol kullanımları anlamlı kabul edilmemiştir.

Çölyak grubunda ortalama tanı yaşı $29,7 \pm 12,2$ 'dir. Aile öyküsü sorgulandığında vaka grubunda 21 (%29,2) bireyin birinci derece akrabasında çölyak tanısı olduğu saptanmıştır.

Tablo 7: Gruplara ait demografik veriler

Özellikler		Çölyak grubu n = 72 (%) ortalama $\pm$ SS medyan (aralık)	Kontrol grubu n = 72 (%) ortalama $\pm$ SS medyan (aralık)	P değeri
Yaş		38,4 $\pm$ 12,1 38,5 (18-72)	40,5 $\pm$ 14,4 37 (20-80)	0,678
Cinsiyet	Kadın	47 (%65,3)	38 (%52,8)	0,127
	Erkek	25 (%34,7)	34 (%47,2)	
VKİ		23,8 $\pm$ 3,9 23,9 (16,4-34,8)	25,4 $\pm$ 4,4 24,7 (17,6-37,6)	0,061
Sigara		22 (%30,6)	14 (%19,4)	0,124
Alkol		7 (%9,7)	15 (%20,8)	0,064
Aile öyküsü		21 (%29,2)		
Tanı yaşı		29,7 $\pm$ 12,2 29,5 (3-60)		
Kısaltmalar: VKİ, vücut kitle indeksi				

4.2. GRUPLARA AİT ANNE SÜTÜ ALIM SÜRESİ VE DOĞUM ŞEKLİ İLE İLGİLİ VERİLER

Çölyak hastalarının 64'ü (%88,9) vajinal yol, 8'i (%11,1) sezaryen ile doğarken, kontrol grubundaki bireylerin 65'i (%90,3) vajinal, 7'si (%9,7) sezaryen yol ile doğmuştur. Gruplar arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Çölyak bireylerde ortalama anne sütü alım süresi $11,5\pm7,6$ ay iken, kontrol grubunda bu süre $11,8\pm7,8$ ay olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında anne sütü alım süreleri benzer çıkmıştır ($p>0,05$) (Tablo 8). Çalışmaya dahil edilen bireyler anne sütü alım sürelerine göre 0-3 ay, 4-11 ay ve 12-24 ay olarak üç gruba ayrılmış olup anne sütü ile ilgili istatistiksel analizler bu gruplarla yapılmıştır. Çölyak hastası ve sağlıklı bireylerin oranı 0-3 ay anne sütü alan grupta sırasıyla %53,8 ve %46,2, 4-11 ay anne sütü alan grupta %56,5 ve %43,5, 12-24 ay arası anne sütü alan grupta ise %45,9 ve %54,1'dir. Anne sütü alım süreleri bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Gruplara ait anne sütü alım süresi ve doğum şekli ile ilgili veriler

Özellikler		Çölyak grubu n = 72 (%) ortalama $\pm$ SS medyan (aralık)	Kontrol grubu n = 72 (%) ortalama $\pm$ SS medyan (aralık)	P değeri
Doğum şekli	Vajinal	64 (%88,9)	65 (%90,3)	0,787
	Sezaryen	8 (%11,1)	7 (%9,7)	
Anne sütü		11,5 $\pm$ 7,6 12 (1-24)	11,8 $\pm$ 7,8 12 (1-24)	0,856
Anne sütü	0-3 ay	7 (%53,8)	6 (%46,2)	0,488
	4-11 ay	26 (%56,5)	20 (%43,5)	
	12-24 ay	39 (%45,9)	46 (%54,1)	

4.3.ÇÖLYAK HASTA GRUBUNA AİT GENEL VERİLER

Hastaların glutensiz diyetle uyumu sorgulanırken; hastalara diyet uyumu için 3 seçenek sunulmuş olup bunlar: a) diyetle tam uyum, b) diyetle çoğunlukla uyum, c) diyetle uymamak olarak sınıflandırılmıştır. 72 katılımcının 29'u (%40,3) diyetle tam uyduğunu, 32'si (%44,4) çoğunlukla uyduğunu, 11'i (%15,3) diyetle uymadığını belirtmiştir (Tablo 9). Veriler analiz edilirken gruplara göre sayıların yetersizliğinden ötürü n sayısı dağılım dengesizliğinden ötürü, analizler diyetle tam uyanlar ile tam uymayanlar olarak 2 grup üzerinden yapılmıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Çölyak grubuna diyetle uyum

	Çölyak hasta sayısı n=72
Diyetle uyum	
Tam uyan	29 (%40,3)
Çoğunlukla uyan	32 (%44,4)
Uyumsuz hasta	11 (%15,3)
Diyetle uyum	
Tam uyanlar	29 (%40,3)
Tam uymayanlar	43 (%59,7)

Çölyak grubundaki 72 hastanın , başlangıç semptomları sorgulandığında, 39 hastada dispeptik yakınmalar (%54,2), 25 hastada ishal (%34,7), 22 hastada anemi (%30,6), 18 hastada kilo kaybı (%25), 15 hastada kabızlık (%10,8), 9 hastada karın ağrısı (%12,5) olduğu öğrenilmiştir. Hastaların çoğunluğunda en az 2 semptomun birlikte seyrettiği saptanmıştır (Tablo 10).

Tablo 10: Çölyak hasta grubunda başlangıç semptomlarının dağılımı

Başlangıç semptomu	Hasta sayısı (n=72)
Dispeptik yakınmalar	39 (%54,2)
Ishal	25 (%34,2)
Anemi	22 (%30,6)
Kilo kaybı	18 (%25)
Kabızlık	15 (%10,8)
Karın ağrısı	9 (%12,5)

Hastalardaki başlangıç semptomları ile doğum şekli arasındaki ilişki analiz edildiğinde vajinal ve sezaryen doğanlar arasında semptom sıklığı ve çeşitliliği açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Çölyak hasta grubunda başlangıç semptomları ile doğum şekli

	Vajinal Doğum n=64 (%)	Sezaryen n=8 (%)	P değeri
İshal	21 (%32,8)	4 (%50)	0,436*
Karın ağrısı	8 (%12,5)	1 (%12,5)	1*
Kilo kaybı	16 (%25)	2(%25)	1*
Dispepsi	37 (%57,8)	2 (%25)	0,131*
Kabızlık	15 (%23,4)	0 (%0)	0,191*
Anemi	20 (%31,3)	2 (%25)	1*
*Fisher exact testi			

Anne sütü alım süresi ile başlangıç semptomları analiz edildiğinde anne sütü grupları arasında dispepsi, ishal, kilo kaybı, kabızlık ve karın ağrısının görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12). Anne sütünü 4-11 ay alanlar ile 12-24 ay alanlar arasında başlangıç semptomu olarak anemi görülme sıklığı benzer iken ($p>0,05$), 0-3 ay anne sütü alanlarda başlangıç semptomu olarak hiç anemi görülmemiştir bu da 4-11 ay anne sütü alanlar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p<0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12: Çölyak hasta grubunda başlangıç semptomları ile anne sütü

	Anne Sütü 0-3 ay n=7 (%)	Anne Sütü 4-11 ay n=26 (%)	Anne Sütü 12-24 ay n=39 (%)	P değeri
İshal	1 (14,3)	8 (30,8)	16 (41)	0,360*
Karın ağrısı	0	4 (%12,1)	5 (%12,8)	0,877*
Kilo kaybı	2 (28,6)	8 (%30,8)	8 (%20,5)	0,607*
Dispepsi	5 (71,4)	11 (%42,3)	23 (%59)	0,268*
Kabızlık	3 (42,9)	4 (15,4)	8 (%20,5)	0,271*
Anemi	0 ^a	13 (%39,4) ^b	9 (%23,1) ^{a,b}	0,011*
*Fisher exact testi				
Üstel harfi aynı olanlar arasında istatistiksel fark yok				

Çölyak hasta grubunda güncel semptomlar incelendiğinde en az bir semptomu olan 27 hasta olduğu saptanmıştır. En sık güncel semptom dispepsi (%22,3) olup

azalan sıklıkla kabızlık (%8.3), ishal (%6.9) ve karın ağrısı (%4.2) görülmektedir (Tablo 13).

Tablo 13: Çölyak hasta grubunda güncel semptomlar

Semptomlar	n (%)
En az bir semptomu olan	27 (%37,5)
Dispepsi	16 (%22,2)
Kabızlık	6 (%8,3)
İshal	5 (%6,9)
Karın ağrısı	3 (%4,2)

Hastalardaki güncel semptomları ile doğum şekli arasındaki ilişki analiz edildiğinde vajinal yol ve sezaryen doğanlar arasında semptom sıklığı ve çeşitliliği açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 14). Aktif semptom varlığı ile doğum şekli arasında ilişki bulunmamıştır.

Tablo 14: Çölyak grubunda güncel semptomlar ve doğum şekli

	Vajinal Doğum n=64 (%)	Sezaryen n=8 (%)	P değeri
En az bir semptom	24 (%88,9)	3 (%11)	1**
Dispepsi	14 (%87,5)	2 (%12,5)	1**
Kabızlık	6 (%100)	0 (%0)	1**
İshal	4 (%80)	1 (%20)	0,455
Karın ağrısı	3 (%100)	0 (%0)	1**
*Fisher exact testi			

Anne sütü alım süresinin güncel semptomlar ile ilişkisi analiz edildiğinde anne sütünü 0-3 ay alan hastaların %85 (n=6)'inde güncel semptom saptanırken, 4-11 ay anne sütü alanlarda bu oran %42,3 (n=11) ve 12-24 ay alanlarda ise %25,6 (n=10) olduğu bulunmuştur. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.008$). Posthoc boferroni düzeltmesi ile yapılan ikili karşılaştırmada üç ay ve daha az anne sütü alan hastalar ile 4-11 ay alan hastalar arasında güncel semptom varlığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark çıkmazken üç ay ve daha az anne sütü alan grupta 12-24 ay anne sütü alanlara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla güncel semptom olduğu saptanmıştır. Anne sütünü 4-11 ay alanlar ile 12-24 ay alanlar arasında ise istatistiksel anlamlı bir fark çıkmamıştır (Tablo 15).

Semptom çeşitlerinin anne sütü ile ilişkisi analiz edildiğinde kabızlık görülme sıklığı, anne sütünü 0-3 ay alan hastalar ile 4-11 ay anne sütü alan grup arasında benzer iken ($p>0.05$), 12-24 ay anne sütü alanlarda daha düşük görülme eğiliminde olduğu saptanmıştır ($p=0,087$). Karın ağrısı şikâyeti, 0-3 ay anne sütü alanlarda diğer gruplara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p=0.01$). Dispepsi ve ishal görülme sıklığında gruplar arasında istatistiksel herhangi bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Çölyak hasta grubunda güncel semptomlar ve anne sütü alım süresi arasındaki ilişki

	Anne Sütü 0-3 ay n=7 (%)	Anne Sütü 4-11 ay n=26 (%)	Anne Sütü 12-24 ay n=39 (%)	P değeri
En az bir semptom	6 (22,2) ^a	11 (40,7) ^{a,b}	10 (37) ^b	0,008**
Dipsepsi	1 (6,3)	6 (37,5)	9 (56,3)	1**
Kabızlık	3 (50) ^a	2 (32,3) ^{a,b}	1 (16,7) ^b	0,087**
İshal	1 (20)	4 (60)	1 (20)	0,258**
Karın ağrısı	2(66,7) ^a	1 (33,3)	0 (0)	0,010**
*ki-kare testi, **Fisher exact testi Üstel harfi aynı olanlar arasında istatistiksel fark yok				

4.4. ÇÖLYAK HASTA GRUBUNDA TEDAVİ YANITI VE EKSTRAİNTESTİNAL BULGULAR İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Hastalar tedaviye yanıt durumlarına göre yanıt ve yanıtız olarak 2 grup şeklinde sınıflandırılmıştır. Tedavi yanıtı değerlendirebilmek için hastaların 1 yıl boyunca glutensiz diyetle uyma şartı aranmıştır; glutensiz diyetle tam uymayan hastalar kapsam dışı bırakılmıştır. Yanıt kriteri olarak hastalarda güncel semptomun olmaması ve tTGA'nın negatif olması şartı aranmıştır. Diyetine tam uyan ve değerlendirmeye alınan toplamda 29 hasta mevcuttur. En az bir yıl devam eden glutensiz diyet sonrası 29 hastanın %89,65'inde tedaviye yanıt görülürken, %10,35'inde güncel semptom veya tTGA pozitifliğinin devam ettiği görülmüştür (Tablo 16).

Hastaların %54,2'sinde (n=39) en az bir ekstraintestinal bulgu olduğu görülürken, %45,8'inde (n=33) ekstraintestinal bulgu saptanmamıştır. En sık Eİ bulgu demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi (%43,1) olup azalan sıklıkla folat

eksikliği (%18,1), KCFT bozukluğu (%2,8) ve dermatitis herpetiformis (%1,4) görülmüştür (Tablo 16).

Tablo 16: Çölyak grubunda tedavi yanıtı ve Eİ bulguların sıklığı

Özellikler		Vaka grubu n = 72 (%) ortalama $\pm$ SS medyan (aralık)
Tedavi yanıtı	Yanıtlı	26 (%26,1)
	Yanıtsız	3 (%4,2)
	Diyete uyumsuz	43 (%59,7)
Ekstraintestinal bulgular	Demir eksikliği ve DEA	31 (%43,1)
	Folat eksikliği	13 (%18,1)
	KCFT bozukluğu	2 (%2,8)
	Dermatitis herpetiformis	1 (%1,4)
	En az bir bulgu	39 (%54,2)
Kısaltmalar: DEA, demir eksikliği anemisi; KCFT, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST);		

Tedavi yanıtı değerlendirmesine dahil edilen 29 hastanın 26'sı (%89,7) tedaviye yanıtlı iken, 3 (%10,3) kişinin yanıtsız olduğu görülmüştür. Yirmi bir kadın hastanın %86,4'ü tedaviye yanıtlı, %13,4'ü yanıtsız olarak bulunurken, erkek hastaların ise hastaların tamamının tedaviye yanıtlı olduğu saptanmıştır. Cinsiyetin tedavi yanıtı üzerinde istatistiksel anlamlı bir etkisi bulunmamıştır ($p=0,557$) (Tablo 17).

Vajinal yol ile doğan bireylerin %88,5'ü tedaviye yanıtlı, %11,5'i dirençli bulunmuştur. Sezaryen ile doğanların tamamı tedaviye yanıtlı bulunmakla birlikte doğum şekli ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=1$) (Tablo 17).

Tanı yaşı 18'in altında olan kişilerin tamamı tedaviye yanıtlı iken, 18 yaş ve üzerinde tanı alanların %88'i tedaviye yanıtlı, %12'si dirençli bulundu. Tanı yaşının 18'in altında veya üzerinde olmasının tedavi yanıtı ile ilişkisi çıkmamıştır ($p=1$) (Tablo 17). Yaş gruplarını artırıp tanı yaşlarına göre hastaları <18 , $18-29$ ve ≥ 30 olacak şekilde ayırdığımızda da yaş ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,364$) (Tablo 17). Çölyak hastalığında erişkin dönemdeki tanı yaşı en sık 30-45 yaş arası olduğunu göz önüne alırsak tanı yaşını 30'un üstünde ve altında olarak ayırıp analiz yapıldığında tanı yaşı 30'un üstünde

hastalarda tedaviye dirençli hasta oranı istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,045$) (Tablo 17).

Vücut kitle indeksine göre hastalar zayıf ($<18,5$), normal ($18,5-25$) ve kilolu (≥ 25) olarak 3 gruba ayrılmıştır. VKİ'ye göre zayıf grupta 1, normal grupta 13 ve kilolu grupta 15 hasta bulunmaktadır. Normal VKİ'ye sahip hastaların %92,3'ü tedaviye yanıtı, %7,7'si dirençli iken, kilolu gruptaki hastaların %86,7 tedaviye yanıtı, %13,3'ün tedaviye dirençlidir. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı olmayıp vücut kitle indeksinin tedavi yanıtı ile ilişkisi bulunmamıştır ($p=1$) (Tablo 17). Zayıf VKİ grubunda 1 hasta olması nedeniyle analizlerde bu grup ile karşılaştırma yapılmamıştır.

Aile öyküsünde çölyak hastalığı mevcut olan bireylerin tamamı tedaviye yanıtı iken, aile öyküsü negatif olan bireylerin %87'si tedaviye yanıtı, %13'ü dirençli olup; aile öyküsü ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=1$) (Tablo 17).

En az bir ekstraintestinal bulgusu olan hastaların %86,7'si tedaviye yanıtı, %13,3'ü dirençli iken bu oran Eİ bulgusu olmayan hastalarda sırasıyla %92,9 ve %7,1 olarak saptanmıştır. Tedaviye yanıtı 26 hastada Eİ bulgu olan ve olmayan hasta sayısı eşit olduğu görülmüştür. Tedaviye yanıt ile ekstraintestinal bulguların görülme sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=1$) (Tablo 17).

Anne sütü alım süresi bakımından vaka grubundaki hastalar 0-3 ay, 4-11 ay ve 12-24 ay olarak sınıflandırıldığında hasta sayısının 0-3 ay anne sütü alan grupta az olmasından dolayı analizler anne sütünü <12 ay alanlar ile ≥ 12 ay alanlar arasında yapılmıştır. Anne sütünü 12 aydan az alan hastaların %76,9'u tedaviye yanıtı iken, 12 ay ve üzerinde anne sütü alanların tamamı tedaviye yanıtı bulunmuştur. Anne sütünü 12 aydan daha az alanlarda, 12-24 ay alanlara kıyasla daha fazla tedaviye direnç görülme eğilimi saptanmıştır ($p=0,078$) (Tablo 17).

Tablo 17: Çölyak hastalığında tedavi yanıtı üzerinde etkili faktörler

	Tedaviye yanıtı n=26 (%)	Tedaviye dirençli n=3 (%)	P değeri
Cinsiyet			0,557*
Kadın	19 (86,4)	3 (13,6)	
Erkek	7 (100)	0	
Doğum şekli			1*
Vajinal	23 (88,5)	3 (11,5)	
Sezaryen	3 (100)	0	
Tanı yaşı			1*
<18	4 (100)	0	
≥18	22 (88)	3 (12)	
Tanı yaşı			0,364*
<18	4 (15,4)	0	
18-29	10 (38,5)	0	
≥30	12 (46,2)	3 (100)	
Tanı yaşı			0,045*
≤30	17 (100)	0	
>30	9 (75)	3 (25)	
Vücut Kitle İndeksi			1*
Zayıf (<18,5)	1 (100)	0	
Normal (18,5-25)	12 (92,3)	1 (7,7)	
Kilolu (≥25)	13 (86,7)	2 (13,3)	
Aile Öyküsü			1*
Evet	6 (100)	0	
Hayır	20 (87)	3 (13)	
Eİ bulgu			1*
En az bir bulgu	13 (86,7)	2 (13,3)	
Bulgusu olmayan	13 (92,9)	1 (7,1)	
Anne sütü*			0,083
0-3 ay	2 (100)	0	
4-11 ay	8 (72,7)	3 (27,3)	
12-24 ay	16 (100)	0	
Anne sütü*			0,078*
<12 ay	10 (76,9)	3 (23,1)	
12-24 ay	16 (100)	0	
Kısaltmalar: Eİ, ekstraintestinal; *Fisher exact testi			

Hastaların %54,2'sinde (n=39) Eİ bulgu saptanırken, %45,8'inde (n=33) Eİ bulgu görülmemiştir. Kırk yedi kadın hastanın %57,4'ünde Eİ bulgu görülürken, %42,6'sında Eİ bulgu saptanmamıştır. Erkeklerde bu oranın sırasıyla %48 ve %52 olduğu görülmüştür. Cinsiyet ile ekstraintestinal bulgu varlığı açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p=0,444) (Tablo 18).

Ekstraintestinal bulguların görülme sıklığı vajinal yol ile doğan bireylerde %53,1, sezaryen ile doğan bireylerde ise %62,5 olarak saptanmıştır. Doğum şekli ile

ekstraintestinal bulgu görülme sıklığı açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p=0,719$) (Tablo 18).

Tanı yaşı 18'in altında olan kişilerin %53,8'inde Eİ bulgun görülürken, tanı yaşı 18 ve üstünde olan bireylerde bu oran %44 olarak tespit edilmiştir. Tanı yaşı ile ekstraintestinal bulgu varlığı açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p=0,522$) (Tablo 18). Yaş gruplarını artırıp tanı yaşlarına göre hastaları <18, 18-29 ve ≥ 30 olacak şekilde ayırdığımızda da yaş ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,677$) (Tablo 18).

Vücut kitle indeksine göre hastalar zayıf (<18,5), normal (18,5-25) ve kilolu (≥ 25) olarak 3 gruba ayrılmıştır. VKİ'ye göre zayıf grupta 7, normal grupta 38 ve kilolu grupta 27 hasta bulunmaktadır. Zayıf VKİ grubunda %28,6, normal VKİ grubunda %68,4 ve kilolu grupta %40,7 hastada Eİ bulgu olduğu görülmüştür. İkili karşılaştırmada VKİ normal olan hastalarda ekstraintestinal bulgu oranının, VKİ zayıf ve kilolu olanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu bulunmuştur ($p=0,037$) (Tablo 18).

Aile öyküsünde çölyak hastalığı mevcut olan bireylerin %66,7'sinde, aile öyküsü negatif olan bireylerin ise %49'unda Eİ bulgu saptanmıştır. Aile öyküsü pozitifliği ile Eİ bulguların görülme sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,172$) (Tablo 18).

Diyetine tam veya sıklıkla uyan hastaların %49,2'sinde Eİ bulgu görülürken, diyetle uyumsuz hastalarda bu oran %81,8 olarak saptanmıştır. Diyetle uyumsuz olan hastalarda ekstraintestinal bulgular, diyetle tam ve sıklıkla uyan hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0,046$) (Tablo 18).

Ekstraintestinal bulguların görülme sıklığı anne sütünü 0-3 ay alan grupta %71,4, 4-11 ay alanlarda %61,5 ve 12-24 ay alanlarda ise %46,2 olarak saptanmıştır. Anne sütü alımsüresi ile ekstraintestinal bulgu varlığı arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,347$) (Tablo 18).

Tablo 18: Çölyak hastalığında Eİ tutulum ile ilişkili faktörler

	Ekstraintestinal bulgu n=39 (%)	Eİ bulgu yok n=33 (%)	P değeri
Cinsiyet			0,444*
Kadın	27 (%57,4)	20 (%42,6)	
Erkek	12 (%48)	13 (%52)	
Doğum şekli			0,719**
Vajinal	34 (%53,1)	30 (%46,9)	
Sezaryen	5 (%62,5)	3 (%37,5)	
Tanı yaşı			0.522*
<18	7 (%53,8)	6 (%46,2)	
≥18	26 (%44,1)	33 (%55,9)	
Tanı yaşı			0,677*
<18	6 (%46,2)	7 (%53,8)	
18-29	14 (%60,9)	9 (%39,1)	
≥30	19 (%52,8)	17 (%47,2)	
Vücut Kitle İndeksi			0,037**
Zayıf (<18,5)	2 (%28,6)	5 (%71,4)	
Normal (18,5-25)	26 (%68,4)	12 (%31,6)	
Kilolu (≥25)	11 (%40,7)	16 (%59,3)	
Aile Öyküsü			0,172*
Evet	14 (%66,7)	7 (%33,3)	
Hayır	25 (%49)	26 (%51)	
Diyete uyum			0,046*
Tam ve sıklıkla	30 (%49,2)	31 (%50,8)	
Uyumsuz	9 (%81,8)	2 (%18,2)	
Anne sütü*			0,347
0-3 ay	5 (71,4)	2 (28,6)	
4-11 ay	16 (%61,5)	10 (%38,5)	
12-24 ay	18 (%46,2)	21 (%53,8)	
Kısaltmalar: Eİ, ekstraintestinal; *Ki-kare testi, **Fisher exact testi			

Demir eksikliği (DE) ve demir eksikliği anemisi (DEA) olan hastalar demir eksikliği olarak tek grupta toplanmış olup analizler bu grup üstünde yapılmıştır.

Çölyak hastalarının %43,1’inde (n=31) DE saptanırken, %56,95’inde (n=41) normal bulunmuştur. DE ile ilişkili faktörlerin analizinde kadın hastaların %53,2’sinde DE görülürken, erkeklerde bu oran %24 saptanmış olup kadın cinsiyetin DE görülme sıklığı açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (p=0,017) (Tablo 19).

Vajinal yol ile doğan bireylerin %42,2’sinde DE görülürken, sezaryen ile doğanların %50’sinde DE saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,719) (Tablo 19).

Tanı yaşı 18'in altında olan kişilerin %30,8'inde DE görülürken, %69,2'sinde DE saptanmamıştır. Tanı yaşı 18 ve üstünde olan bireylerin ise %45,8'inde DE görülürken, %54,2'sinde DE saptanmamış olup tanı yaşı ile DE varlığı açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilememiştir ($p=0,323$) (Tablo 19). Yaş gruplarını artırıp tanı yaşlarına göre hastaları <18 , $18-29$ ve ≥ 30 olacak şekilde ayırdığımızda da yaş ile DE görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,477$) (Tablo 19).

VKİ'ye göre hastalar sınıflandırıldığında zayıf grupta 7, normal grupta 38 ve kilolu grupta 27 hasta bulunmaktadır. Zayıf VKİ grubunda hiçbir hastada DE görülmezken, normal VKİ grubunda %57,9 ve kilolu grupta %33,3 hastada DE görülmüştür. Zayıf olanlarda demir eksikliği görülme sıklığı diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken, VKİ normal olan bireylerde demir eksikliği görülme sıklığı diğer iki gruba göre daha fazla bulunmuştur ($p=0,007$) (Tablo 19).

Aile öyküsünde çölyak hastalığı mevcut olan bireylerin %52,4'ünde, aile öyküsü negatif olan bireylerin ise %39,2'sinde DE görülmüş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,305$) (Tablo 19).

Diyet tam veya sıklıkla uyan hastalar tek grup olarak ele alındığında %39,3'ünde DE görülürken, diyetle uyumsuz hastalarda bu oran %63,6 olarak saptanmıştır. Hastalar diyetine tam uyanlar ve uymayanlar (sıklıkla uyanlar ve uymayanlar) olarak analiz edildiğinde diyetle tam uyum sağlayanlarda DE görülme oranı %41,4, tam uymayanlarda ise %44,2 olduğu saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0,188$ ve $p=0,814$) (Tablo 19).

Demir eksikliği görülme sıklığı anne sütünü 0-3 ay alan grupta %71,4, 4-11 ay alanlarda %50 ve 12-24 ay alanlarda ise %33,3 olarak saptanmıştır. Üç grup arasında DE görülme sıklığı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark çıkmazken ($p=0,115$) (Tablo 19); anne sütü alım süresini <12 ay ve ≥ 12 ay olarak iki grup olarak ayırdığımızda anne sütünü 12 aydan daha az alanlarda 12-24 ay içenlere kıyasla daha fazla demir eksikliği ve DEA görülme eğilimi bulunmuştur ($p=0,070$) (Tablo 19).

Tablo 19: Çölyak hastalığında demir ve demir eksikliği anemisi ile ilişkili faktörler

	Demir eksikliği n=31 (%)	Demir normal n=41 (%)	P değeri
Cinsiyet			0,017*
Kadın	25 (53,2)	22 (46,8)	
Erkek	6 (24)	19 (76)	
Doğum şekli			0,719**
Vajinal	27 (42,2)	37 (57,8)	
Sezaryen	4 (50)	4 (50)	
Tanı yaşı			0,323*
<18	4 (30,8)	9 (69,2)	
≥18	27 (45,8)	32 (54,2)	
Tanı yaşı			0,447*
<18	4 (30,8)	9 (69,2)	
18-29	12 (52,2)	11 (47,8)	
≥30	15 (41,7)	21 (58,3)	
Vücut Kitle İndeksi			0,007**
Zayıf (<18,5)	0	7 (100)	
Normal (18,5-25)	22 (57,9)	16 (42,1)	
Kilolu (≥25)	9 (33,3)	18 (66,7)	
Aile Öyküsü			0,305*
Evet	11 (52,4)	10 (47,6)	
Hayır	20 (39,2)	31 (60,8)	
Diyete uyum			0,188**
Tam ve sıklıkla	24 (39,3)	37 (60,7)	
Uyumsuz	7 (63,6)	4 (36,4)	
Diyete uyum			0,814**
Tam uyanlar	12 (41,4)	17 (58,6)	
Tam uymayanlar	19 (44,2)	24 (55,8)	
Anne sütü*			0,070*
<12 ay	18 (54,5)	15 (45,5)	
12-24 ay	13 (33,3)	26 (66,7)	
Anne sütü*			0,115
0-3 ay	5 (71,4)	2 (28,6)	
4-11 ay	13 (50)	13 (50)	
12-24 ay	13 (33,3)	26 (66,7)	
Kısaltmalar: Eİ, ekstraintestinal; *Ki-kare testi, **Fisher exact testi			

4.5. ÇÖLYAK GRUBUNDA TANI YAŞI İLE ANNE SÜTÜ VE DOĞUM ŞEKLİNİN İLİŞKİSİ

Çölyak hastalarındaki ortalama tanı yaşı $29,7 \pm 12,2$ ve ortalama VKİ $23,8 \pm 3,9$ 'dur. Hastaların 13'ü (%18,05) 18 yaşından önce tanı alırken, 59'u (%81,95) 18 yaş ve üstünde tanı almıştır. Doğum şeklinin tanı yaşı üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde vajinal yol ile doğan bireylerin çoğu (%85,9) erişkin dönemde tanı alırken, sezaryen ile doğan bireylerin yarısı çocukluk döneminde tanı almış olup; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,031$) (Tablo 20).

VKİ'ye göre zayıf olanların çoğu (%71,4) çocukluk döneminde tanı alırken normal ve kilolu bireylerin çoğu (sırasıyla %89,5 ve %85,2) erişkin dönemde tanı almıştır. Bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$) (Tablo 20).

Anne sütü alım süresi bakımından vaka grubundaki hastalar 0-3 ay, 4-11 ay ve 12-24 ay olarak sınıflandırılıp analiz edildiğinde anne sütü alım süresinin tanı yaşını etkilemediği saptanmıştır ($p=0,604$) (Tablo 20).

Tablo 20: Çölyak grubunda anne sütü, doğum şekli ve VKİ'nin tanı yaşı ile ilişkisi

	Tanı yaşı <18 n=13 (%)	Tanı yaşı ≥18 n=59 (%)	P değeri
Doğum şekli			0,031*
Vajinal	9 (%14,1)	55 (%85,9)	
Sezaryen	4 (%50)	4 (%50)	
Vücut Kitle İndeksi			0,003*
Zayıf (<18,5)	5 (%71,4)	2 (%28,6)	
Normal (18,5-25)	4 (%10,5)	34 (%89,5)	
Kilolu (≥25)	4 (%14,8)	23 (%85,2)	
Anne sütü*			0,604
0-3 ay	0	7 (100)	
4-11 ay	5 (19,2)	21 (80,8)	
12-24 ay	8 (20,5)	31 (79,5)	
*Fisher exact testi			

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında doğum şekli ve anne sütü alım süreleri bakımından fark bulunmamıştır. Çölyak hastalarında anne sütünü 12 aydan daha az alanlarda, 12-24 ay alanlara kıyasla daha fazla tedaviye direnç görülme eğilimi saptanmıştır. Ekstraintestinal bulguların görülme sıklığının anne sütü ve doğum şekli ile ilişkisi bulunmamıştır. Diyetle tam uyan hastalarda ekstraintestinal bulgular daha az saptanmıştır.

Araştırmamızda çölyak hastalığı ile sigara kullanımı arasında ilişki bulunmamış olup literatürde sigara ile ilgili sonuçlar çeşitlilik göstermektedir. Wijarnpreecha ve ark. tarafından yayınlanan meta analize dahil edilen çalışmaların sonuçları arasında tutarsızlıklar olsa da genel olarak eski sigara içicisi olan bireyler ile hiç sigara içmeyenler arasında ÇH riski benzer iken, hiç sigara içmeyenlerde ÇH insidansı aktif içicilere göre daha fazla çıkmıştır (104). Benzer şekilde Austin ve ark. çalışmasında 35-54 yaş arasındaki sigara içen bireylerde ÇH prevalansı daha düşük saptanmış olup bu yaş aralığı dışındaki bireylerde sigara ile ÇH riski saptanmamıştır (105). Sigaranın ÇH üzerindeki koruyucu etkisi, Suman ve ark. 276 birey (138 hasta, 138 kontrol) üzerinde yapmış olduğu çalışmada vaka grubunda sigara içicilik oranının %10, kontrol grubunda ise %30 saptanmış olmasıyla da desteklenmektedir (106). Sigara içiciliği ile ÇH hastalığı arasında ters ilişki birçok çalışmada gösterilirken çalışmamızda sigara içiciliği oranı çölyak hastalarında %30,6, kontrol grubunda %19,4 olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark çıkmamıştır.

Alkol kullanan hasta sayısını az olmasından dolayı alkol kullanımının çölyak hastalığı ile ilişkisi değerlendirilememiş olup daha fazla sayıda hastanın araştırmaya dahil edilmesi gerekmektedir.

Çölyak hastalarının birinci derece akrabalarında çölyak prevalansı %1,6 ile %38 arasında değişmekle birlikte çalışmamızda %29,2 olup literatür ile uyumlu çıkmıştır (107).

Doğum şekli ile ÇH insidansı arasındaki sonuçlar tartışmalı olup vajinal ve sezaryen arasında ÇH insidansı arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar mevcut olduğu gibi (45–47); vajinal yol ile doğan çocuklarda ÇH insidansının daha az

olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur (48,49). Çalışmamızda ise doğum şekli ile ÇH insidansı arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Araştırmamızda anne sütü alım süresi ile ÇH insidansı arasında korelasyon gösterilmemiş olup literatürde benzer sonuçları gösteren çalışmalar ağırlıkta olmakla birlikte (27–30) emzirmenin erken dönemde kesilmesinin hastalık riskini artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (2,5).

Çalışmamızda literatür ile benzer olarak çölyak hastalarında başlangıçtaki en sık GİS semptomu dispepsi ve diyare, GİS dışı semptom ise demir eksikliğidir (1). Anne sütü alım süresi ile başlangıç semptomları analiz edildiğinde anne sütü alım süresi ile dispepsi, ishal, kilo kaybı, kabızlık ve karın ağrısı görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken; demir eksikliği 4-11 ay anne sütü alanlarda 0-3 ay anne sütü alanlara kıyasla daha fazla görülmüştür. Üç aydan daha az anne sütü alan hastalarda demir eksikliğinin düşük saptanması hasta sayımızın kısıtlı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Araştırmamızda 0-3 ay anne sütü alan grupta, 12-24 ay anne sütü alan gruba göre daha fazla güncel semptom görülme eğilimi saptanmış olup bu durumun anne sütünün bağırsak florası üzerindeki etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Üç ay ve daha az anne sütü alan hastalar ile 4-11 ay alan hastalar arasında ise güncel semptom varlığı açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemesi gruplar arasındaki hasta sayısı dengesizliği ile açıklanabilir. Literatürde güncel semptomlar ile anne sütü arasındaki ilişkiyi araştıran benzer çalışma bulunmamıştır.

Tedaviye yanıtı ÇH sıklığı literatürde %7-30 oranlarında bildirilmekte olup çalışmamızda bu oran %10,5 olarak bulunmuştur (63). Leffler ve ark. çalışmasında tedaviye yanıtı çölyak hastalığı tanımı için 6 aylık glutensiz diyetle rağmen semptomların veya tipik laboratuvar bulgularının devam etmesi olarak tanımlanmış ve tedavi direnci nedenleri araştırılmıştır (63). Çalışmada tedaviye direncin en sık nedeni gluten maruziyeti (%36), irritabl bağırsak sendromu (%22), refrakter ÇH (%10), laktoz intoleransı (%8) ve mikroskobik kolit (%6) bulunmuştur ancak hastalarda tedavi yanıtı ile anne sütü alım süresi ve doğum şekli açısından değerlendirme yapılmamıştır (63). Farklı çalışmalarda ise tedaviye direnç için glutensiz diyetle 12 ay uyulması şartı aranmıştır (108,109). Literatürde kabul gören süre genellikle 6-12 ay arasında olduğundan dolayı çalışmamızda da bu sınır 12 ay

olarak alınmıştır. Çalışmamızda cinsiyet, doğum şekli, VKİ, ailede ÇH öyküsü ve Eİ bulgu varlığı ile tedaviye yanıt arasında ilişki saptanmamıştır. Tanı yaşının 18'in altı veya üstü olmasının tedavi yanıtını etkilemediği saptanmıştır. Ancak çölyak hastalığında tanı yaşının en sık 30-45 arası olduğunu göz önünde bulundurarak grupları 30 yaş altı ve üstü olacak şekilde karşılaştırdığımızda tanı yaşının 30'un üstünde olması tedavi direnci ile ilişkili saptanmıştır (110). İstatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da anne sütünü 12 aydan daha az alanlarda, 12-24 ay alanlara kıyasla daha fazla tedaviye direnç görülme eğilimi saptanmıştır. Anne sütü ile tedavi direnci arasındaki korelasyonu değerlendirebilmek için daha fazla sayıda hasta içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Literatürde çölyak hastalarında en sık görülen ekstraintestinal bulgu demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi olup insidanslar %12-85 arasında değişmektedir (111–115). Çalışmamızda bu oran %43,1 olarak bulunmuştur. Klinik araştırmalarda genellikle ekstraintestinal bulguların insidansı verilmiş olup bunlarla ilişkili faktörler incelenmemiştir. Araştırmamızda doğum şekli, tanı yaşı, ailede ÇH öyküsü ve anne sütü alım süresi ile Eİ bulguların sıklığı arasında ilişki saptanmazken; glutensiz diyetle uyan hastalarda daha az, VKİ normal olanlarda ise daha fazla Eİ bulgu olduğu görülmüştür.

Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi ile ilişkili faktörleri incelediğimizde çalışmamızda yaş, doğum şekli, aile öyküsü ve diyet uyumu ile DE/DEA görülme sıklığı arasında bir ilişki saptanmazken, kadın hastalarda ve VKİ normal bireylerde DE/DEA'nın daha sık görüldüğü, VKİ düşük bireylerde ise prevalansın daha düşük olduğu saptanmıştır. Mahadev ve ark. metaanalizde çalışmamız ile uyumlu şekilde yaş ve demir eksikliği anemisi arasında ilişki gösterilmezken, bulgularımıza karşıt olarak ise kadın ve erkek hastalar arasında DE/DEA sıklığının benzer olduğu bulunmuştur (116). Seidita ve ark. çalışmasında ise araştırmamız ile uyumlu şekilde kadınlarda daha fazla DE/DEA görülürken, karşıt olarak, VKİ normal bireylerde DE/DEA insidansının yüksek olmadığı görülmüştür (117). Çalışmamızda anne sütünü 12 aydan daha az alanlarda DE ve DEA görülme sıklığı istatistiksel anlamlılığa eğilimi bulunmuştur.

Literatürdeki çalışmalarda anne sütü ve doğum şeklinin ÇH insidansı ile ilişkisi araştırılmış olup; tanı yaşı üzerindeki etkisine bakılmamıştır. Çalışmamızda bu iki faktörün tanı yaşı ile ilişkisi araştırılmıştır. Vajinal yol ile doğan bireylerin büyük kısmı erişkin dönemde tanı alırken, sezaryen ile doğan bireylerin yarısının çocukluk döneminde tanı aldığı görülmüştür. Anne sütü alım süresinin ise tanı yaşını etkilemediği saptanmıştır. Ayrıca VKİ'ye göre zayıf grupta olan bireyler çoğu çocukluk döneminde tanı alırken normal ve kilolu bireylerin sıklıkla erişkin dönemde tanı aldığı görülmüş olup istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda doğum şekli ve anne sütü alım süresinin çölyak hastalığı insidansını etkilemediği ancak vajinal yol ile doğan çölyak hastalarının daha geç dönemde tanı aldığı görülmüştür.

Anne sütünü daha fazla alan kişilerde çölyak bulgularının daha ileri dönemde ortaya çıktığı; bu hastalarda da daha az güncel semptom olduğu saptanmış ve tedaviye yanıt oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Hastalarda tedaviye yanıt ile anne sütü alım süresi ve doğum şekli arasında ilişki saptanmamış olup; 30 yaşından sonra tanı alan hastalarda ise tedaviye direncin daha fazla olduğu saptanmıştır.

Anne sütü alım süresi ve doğum şekli ekstraintestinal bulgu sıklığını etkilemezken diyetle uyumsuz olan hastalarda ekstraintestinal bulgular daha fazla görülmüştür. Bu nedenle hastaların glutensiz diyetle tam uyum sağlanması açısından sık aralıklarla diyetisyen kontrolü önerilmelidir.

On iki aydan az anne sütü alan çölyak hastalarında daha fazla demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi görülme eğilimi olduğundan yeni tanı konan hastalarda anne sütü alım süresi sorgulanmalı ve riskli bireylerde demir parametrelerine bakılarak gerekli durumlarda demir takviyesi önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *The Lancet*. 2018 Jan;391(10115):70–81.
2. Akobeng AK. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child*. 2005 May 10;91(1):39–43.
3. Lionetti E, Castellanea S, Francavilla R, Pulvirenti A, Tonutti E, Amarri S, et al. Introduction of Gluten, HLA Status, and the Risk of Celiac Disease in Children. *New England Journal of Medicine*. 2014 Oct 2;371(14):1295–303.
4. Ivarsson A, Persson L, Nyström L, Ascher H, Cavell B, Danielsson L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr*. 2000;89(2):165–71.
5. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LÅ. Breast-feeding protects against celiac disease,,. *Am J Clin Nutr*. 2002 May;75(5):914–21.
6. Vriezinga SL, Auricchio R, Bravi E, Castillejo G, Chmielewska A, Crespo Escobar P, et al. Randomized Feeding Intervention in Infants at High Risk for Celiac Disease. *New England Journal of Medicine*. 2014 Oct 2;371(14):1304–15.
7. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray GM, et al. Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. *Science (1979)*. 2002 Sep 27;297(5590):2275–9.
8. Taylor TB, Schmidt LA, Meyer LJ, Zone JJ. Transglutaminase 3 Present in the IgA Aggregates in Dermatitis Herpetiformis Skin Is Enzymatically Active and Binds Soluble Fibrinogen. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015 Feb;135(2):623–5.
9. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, Maki M, Kaukinen K, Grunewald RA, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology*. 2013 May 7;80(19):1740–5.
10. Abadie V, Discepolo V, Jabri B. Intraepithelial lymphocytes in celiac disease immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2012 Jul 3;34(4):551–66.
11. Kuja-Halkola R, Lebwohl B, Halfvarson J, Wijmenga C, Magnusson PKE, Ludvigsson JF. Heritability of non-HLA genetics in coeliac disease: a population-based study in 107 000 twins. *Gut*. 2016 Nov;65(11):1793–8.
12. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not-At-Risk Groups in the United States. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 10;163(3):286.
13. Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, et al. Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nat Genet*. 2015 Jun 20;47(6):577–8.
14. Castellanos-Rubio A, Fernandez-Jimenez N, Kratchmarov R, Luo X, Bhagat G, Green PHR, et al. A long noncoding RNA associated with susceptibility to celiac disease. *Science (1979)*. 2016 Apr 1;352(6281):91–5.

15. Lebwohl B, Green PHR, Murray JA, Ludvigsson JF. Season of birth in a nationwide cohort of coeliac disease patients. *Arch Dis Child*. 2013 Jan 1;98(1):48–51.
16. Tanpowpong P, Obuch JC, Jiang H, McCarty CE, Katz AJ, Leffler DA, et al. Multicenter Study on Season of Birth and Celiac Disease: Evidence for a New Theoretical Model of Pathogenesis. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3):501–4.
17. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy Outcome and Risk of Celiac Disease in Offspring: A Nationwide Case-Control Study. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):39-45.e3.
18. Lionetti E, Castellaneta S, Francavilla R, Pulvirenti A, Catassi C. Mode of Delivery and Risk of Celiac Disease: Risk of Celiac Disease and Age at Gluten Introduction Cohort Study. *J Pediatr*. 2017 May;184:81-86.e2.
19. Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus Infection Frequency and Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Early Childhood: A Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2333–40.
20. Riddle MS, Murray JA, Cash BD, Pimentel M, Porter CK. Pathogen-Specific Risk of Celiac Disease Following Bacterial Causes of Foodborne Illness: A Retrospective Cohort Study. *Dig Dis Sci*. 2013 Nov 29;58(11):3242–5.
21. Mårild K, Ye W, Lebwohl B, Green PH, Blaser MJ, Card T, et al. Antibiotic exposure and the development of coeliac disease: a nationwide case–control study. *BMC Gastroenterol*. 2013 Dec 8;13(1):109.
22. Lebwohl B, Spechler SJ, Wang TC, Green PHR, Ludvigsson JF. Use of proton pump inhibitors and subsequent risk of celiac disease. *Digestive and Liver Disease*. 2014 Jan;46(1):36–40.
23. Størdal K, Haugen M, Brantsæter AL, Lundin KEA, Stene LC. Association Between Maternal Iron Supplementation During Pregnancy and Risk of Celiac Disease in Children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014 Apr;12(4):624-631.e2.
24. Dalgıç B, Sarı S, Özcan B, Baştürk B, Eğritiş Ö, Ensari A, et al. Türk çocuklarında çölyak hastalığı ile ilişkili olası etmen ve belirtilerin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Ars*. 2011 Dec 15;46(4):323–30.
25. Norris JM. Risk of Celiac Disease Autoimmunity and Timing of Gluten Introduction in the Diet of Infants at Increased Risk of Disease. *JAMA*. 2005 May 18;293(19):2343.
26. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary Feeding: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008 Jan;46(1):99–110.
27. Szajewska H, Shamir R, Chmielewska A, Pięścik-Lech M, Auricchio R, Ivarsson A, et al. Systematic review with meta-analysis: early infant feeding and coeliac disease - update 2015. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jun;41(11):1038–54.
28. Lebwohl B, Murray JA, Verdú EF, Crowe SE, Dennis M, Fasano A, et al. Gluten Introduction, Breastfeeding, and Celiac Disease: Back to the Drawing Board. *American Journal of Gastroenterology*. 2016 Jan;111(1):12–4.

29. Silano M, Agostoni C, Sanz Y, Guandalini S. Infant feeding and risk of developing celiac disease: a systematic review. *BMJ Open*. 2016 Jan 25;6(1):e009163.
30. Szajewska H, Shamir R, Stróżyk A, Chmielewska A, Zalewski BM, Auricchio R, et al. Systematic review: early feeding practices and the risk of coeliac disease. A 2022 update and revision. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023 Jan 21;57(1):8–22.
31. Szajewska H, Shamir R, Mearin L, Ribes-Koninckx C, Catassi C, Domellöf M, et al. Gluten Introduction and the Risk of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Mar;62(3):507–13.
32. Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S, Litwin O, Meisel M, Jabri B, et al. Intestinal Microbiota Modulates Gluten-Induced Immunopathology in Humanized Mice. *Am J Pathol*. 2015 Nov;185(11):2969–82.
33. Nistal E, Caminero A, Vivas S, Ruiz de Morales JM, Sáenz de Miera LE, Rodríguez-Aparicio LB, et al. Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients. *Biochimie*. 2012 Aug;94(8):1724–9.
34. Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol*. 2007 Dec 1;56(12):1669–74.
35. Sinem Metin. Çölyak hastalığında nütrisyon. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*. 2016 Sep 5;20(3):259–62.
36. Emiroğlu HH, Emiroğlu M, Akbulut H, Eryılmaz A, Bayram RO, Yüksel A, et al. Çölyak hastalığı tanısı ile izlenen çocuklarda klinik özellikler: tek merkez sonuçları. *Journal of Contemporary Medicine*. 2017 Dec 13;
37. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):141–56.
38. KULOĞLU Z. Celiac Disease. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2014 Jun 20;8(2):105–11.
39. Biesiekierski JR. What is gluten? *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar;32:78–81.
40. Nevin Şanlıer, Sabriye Bolluk. Çölyak Hastalığının Önlenmesinde Bebek Beslenmesinin Önemi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014 Jan;5(1):15–9.
41. Topal S, Çınar N, Altınkaynak S. Süt Çocukluğu Döneminde Beslenme. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016 Jun 1;63–70.
42. Henriksson C, Boström AM, Wiklund IE. What effect does breastfeeding have on coeliac disease? A systematic review update. *Evidence Based Medicine*. 2013 Jun;18(3):98–103.
43. Guandalini S. The approach to Celiac Disease in children. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2017 Sep;4(3):124–7.

44. Girbovan A, Sur G, Samasca G, Lupan I. Is the evidence of breast feeding protection against coeliac disease real? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017 Nov;45(6):616–8.
45. Dydensborg Sander S, Hansen AV, Størdal K, Nybo Andersen AM, Murray J, Husby S. Mode of delivery is not associated with celiac disease. *Clin Epidemiol*. 2018 Mar;Volume 10:323–32.
46. Yang X yu, Liu Y hui, Jiang H yin, Ying X hua. Cesarean section is not associated with increased risk of celiac disease in the offspring: a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 Dec 12;35(25):9570–7.
47. Mårild K, Ludvigsson JF, Størdal K. Current evidence on whether perinatal risk factors influence coeliac disease is circumstantial. *Acta Paediatr*. 2016 Apr;105(4):366–75.
48. Decker E, Hornef M, Stockinger S. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Gut Microbes*. 2011 Mar 28;2(2):91–8.
49. Tanpowpong P, Li S, Espinola JA, Santos LC, James KE, Powe CE, et al. Pregnancy- and birth-related risk factors for the development of childhood celiac disease. *Acta Paediatr*. 2023 Jan 27;
50. Mårild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy Outcome and Risk of Celiac Disease in Offspring: A Nationwide Case-Control Study. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):39-45.e3.
51. Rubio-Tapia A, Ludvigsson JF, Brantner TL, Murray JA, Everhart JE. The Prevalence of Celiac Disease in the United States. *American Journal of Gastroenterology*. 2012 Oct;107(10):1538–44.
52. Choung RS, Larson SA, Khaleghi S, Rubio-Tapia A, Ovsyannikova IG, King KS, et al. Prevalence and Morbidity of Undiagnosed Celiac Disease From a Community-Based Study. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):830-839.e5.
53. In: Müdürlüğü TCSBHSG. Çölyak Hastalığı Görülme Sıklığı Ve İllere Dağılımı. 2019;
54. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, Fabiani E, Heier M, McMillan S, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010 Dec 11;42(8):587–95.
55. Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, Rubio-Tapia A, Marietta E V, Brantner TL, et al. Trends and Racial/Ethnic Disparities in Gluten-Sensitive Problems in the United States: Findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys From 1988 to 2012. *American Journal of Gastroenterology*. 2015 Mar;110(3):455–61.
56. Almeida RC, Gandolfi L, De Nazaré Klautau-Guimarães M, Ferrari Í, Sousa SMB, Abe-Sandes K, et al. Does celiac disease occur in Afro-derived Brazilian populations? *American Journal of Human Biology*. 2012 Sep 17;24(5):710–2.
57. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43–52.

58. RUBIN CE, BRANDBORG LL, PHELPS PC, TAYLOR HC. Studies of celiac disease. I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in celiac disease and idiopathic sprue. *Gastroenterology*. 1960 Jan;38:28–49.
59. Mäki M, Huupponen T, Holm K, Hällström O. Seroconversion of reticulin autoantibodies predicts coeliac disease in insulin dependent diabetes mellitus. *Gut*. 1995 Feb;36(2):239–42.
60. Mäki M, Holm K, Collin P, Savilahti E. Increase in gamma/delta T cell receptor bearing lymphocytes in normal small bowel mucosa in latent coeliac disease. *Gut*. 1991 Nov;32(11):1412–4.
61. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology*. 1997 Jun;112(6):1830–8.
62. Vahedi K, Mascart F, Mary JY, Laberenne JE, Bouhnik Y, Morin MC, et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of gluten-free diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2003 May;98(5):1079–87.
63. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Apr;5(4):445–50.
64. Daum S, Cellier C, Mulder CJJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005 Jun;19(3):413–24.
65. Downey L, Houten R, Murch S, Longson D, Guideline Development Group. Recognition, assessment, and management of coeliac disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2015 Sep 2;351:h4513.
66. West J, Logan RFA, Hill PG, Khaw KT. The iceberg of celiac disease: what is below the waterline? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;5(1):59–62.
67. Taavela J, Kurppa K, Collin P, Lähdeaho ML, Salmi T, Saavalainen P, et al. Degree of damage to the small bowel and serum antibody titers correlate with clinical presentation of patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;11(2):166–71.e1.
68. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PHR. Trends in the Presentation of Celiac Disease. *Am J Med*. 2006 Apr;119(4):355.e9–355.e14.
69. Lebwohl B, Michaëlsson K, Green PHR, Ludvigsson JF. Persistent Mucosal Damage and Risk of Fracture in Celiac Disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb 1;99(2):609–16.
70. George EK, Hertzberger-ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, von Blomberg BM, Stapel SO, van Elburg RM, et al. Juvenile chronic arthritis and coeliac disease in The Netherlands. *Clin Exp Rheumatol*. 1996;14(5):571–5.
71. Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):S87–91.

72. Jaskowski TD, Hamblin T, Wilson AR, Hill HR, Book LS, Meyer LJ, et al. IgA Anti-Epidermal Transglutaminase Antibodies in Dermatitis Herpetiformis and Pediatric Celiac Disease. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009 Nov;129(11):2728–30.
73. David Shen TC, Lebwohl B, Verma H, Kumta N, Tennyson C, Lewis S, et al. Peripheral Neuropathic Symptoms in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012 Mar;13(3):137–45.
74. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, Del Ninno E, Fraquelli M, Pacchetti S, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):654–7.
75. Di Sabatino A, Rosado MM, Cazzola P, Riboni R, Biagi F, Carsetti R, et al. Splenic Hypofunction and the Spectrum of Autoimmune and Malignant Complications in Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006 Feb;4(2):179–86.
76. Nieri M, Tofani E, Defraia E, Giuntini V, Franchi L. Enamel defects and aphthous stomatitis in celiac and healthy subjects: Systematic review and meta-analysis of controlled studies. *J Dent*. 2017 Oct;65:1–10.
77. Souto-Souza D, da Consolação Soares ME, Rezende VS, de Lacerda Dantas PC, Galvão EL, Falci SGM. Association between developmental defects of enamel and celiac disease: A meta-analysis. *Arch Oral Biol*. 2018 Mar;87:180–90.
78. Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, Ciacci C, Mazzacca G, Filla A, et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurological Sciences*. 2003 Dec 1;24(5):311–7.
79. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod Update*. 2014 Jul 1;20(4):582–93.
80. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2013 May;108(5):656–76.
81. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1210–28.
82. Rubio-Tapia A, Hill ID, Semrad C, Kelly CP, Greer KB, Limketkai BN, et al. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jan 1;118(1):59–76.
83. Pallav K, Kabbani T, Tariq S, Vanga R, Kelly CP, Leffler DA. Clinical Utility of Celiac Disease-Associated HLA Testing. *Dig Dis Sci*. 2014 Sep 6;59(9):2199–206.
84. Chang MS, Rubin M, Lewis SK, Green PH. Diagnosing celiac disease by video capsule endoscopy (VCE) when esophagoduodenoscopy (EGD) and biopsy is unable to provide a diagnosis: a case series. *BMC Gastroenterol*. 2012 Dec 19;12(1):90.

85. Murray JA, Rubio-tapia A, Van Dyke CT, Brogan DL, Knipschild MA, Lahr B, et al. Mucosal Atrophy in Celiac Disease: Extent of Involvement, Correlation With Clinical Presentation, and Response to Treatment. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2008 Feb;6(2):186–93.
86. Leffler DA, Schuppan D. Update on Serologic Testing in Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2010 Dec;105(12):2520–4.
87. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2019 Mar;48(1):19–37.
88. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, Najarian R, Goldsmith JD, Hansen J, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut*. 2013 Jul;62(7):996–1004.
89. Ianiro G. Endoscopic tools for the diagnosis and evaluation of celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8562.
90. Bai JC, Ciacci C. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Oct;51(9):755–68.
91. Corazza GR, Villanacci V, Zambelli C, Milione M, Luinetti O, Vindigni C, et al. Comparison of the Interobserver Reproducibility With Different Histologic Criteria Used in Celiac Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007 Jul;5(7):838–43.
92. 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 Jan;102(1):330–54.
93. Bao F, Bhagat G. Histopathology of Celiac Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2012 Oct;22(4):679–94.
94. James SP. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement on Celiac Disease, June 28–30, 2004. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):S1–9.
95. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr*. 2004 Apr;79(4):669–73.
96. Zingone F, Abdul Sultan A, Crooks CJ, Tata LJ, Ciacci C, West J. The risk of community-acquired pneumonia among 9803 patients with coeliac disease compared to the general population: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jul;44(1):57–67.
97. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998–2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol*. 2014 Dec 18;14(1):194.
98. Schøsler L, Christensen LA, Hvas CL. Symptoms and findings in adult-onset celiac disease in a historical Danish patient cohort. *Scand J Gastroenterol*. 2016 Mar 3;51(3):288–94.
99. YILDIRIM E. Çölyak Hastalığı ve Glutensiz Besleme. *Journal of General Health Sciences (JGEHES)*, Necmettin Erbakan University. 2020 Dec 25;2(3):175–87.

100. Ulusoy HG, Rakıcıoğlu N. Glutensiz Diyetin Sağlık Üzerine Etkileri. *J Nutr Diet*. 2019 Aug 14;1–6.
101. TUNÇER E, YABANCI AYHAN N. ÇÖLYAK HASTALIĞINDA MİKRO BESİN ÖGELERİ. *Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*. 2021 Mar 14;
102. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1–452.
103. Snetselaar LG, de Jesus JM, DeSilva DM, Stoody EE. Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025. *Nutr Today*. 2021 Nov;56(6):287–95.
104. Wijarnpreecha K, Lou S, Panjawatanan P, Cheungpasitporn W, Pungpapong S, Lukens FJ, et al. Cigarette smoking and risk of celiac disease: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J*. 2018 Nov;6(9):1285–93.
105. Austin AS, Logan RFA, Thomason K, Holmes GKT. Cigarette smoking and adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Aug;37(8):978–82.
106. Suman S, Williams EJ, Thomas PW, Surgenor SL, Snook JA. Is the risk of adult coeliac disease causally related to cigarette exposure? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Sep;15(9):995–1000.
107. Singh P, Arora S, Lal S, Strand TA, Makharia GK. Risk of Celiac Disease in the First- and Second-Degree Relatives of Patients With Celiac Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015 Nov;110(11):1539–48.
108. O'MAHONY S, HOWDLE PD, LOSOWSKY MS. management of patients with non-responsive coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Oct;10(5):671–80.
109. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol*. 2002 Aug;97(8):2016–21.
110. Holmes GKT, Muirhead A. Epidemiology of coeliac disease in a single centre in Southern Derbyshire 1958–2014. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017 Apr 1;4(1):e000137.
111. Nardecchia S, Auricchio R, Discepolo V, Troncone R. Extra-Intestinal Manifestations of Coeliac Disease in Children: Clinical Features and Mechanisms. *Front Pediatr*. 2019 Mar 5;7.
112. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease: Effectiveness of the Gluten-Free Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Jul;65(1):75–9.
113. Therrien A, Kelly CP, Silvester JA. Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2020 Jan;54(1):8–21.
114. Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients*. 2021 May 17;13(5):1695.

115. Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Cañamares-Orbis P, García-Erce JA. Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management. *Nutrients*. 2021 Sep 28;13(10):3437.
116. Mahadev S, Laszkowska M, Sundström J, Björkholm M, Lebowitz B, Green PHR, et al. Prevalence of Celiac Disease in Patients With Iron Deficiency Anemia—A Systematic Review With Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2018 Aug;155(2):374-382.e1.
117. Seidita A, Mansueto P, Compagnoni S, Castellucci D, Soresi M, Chiarello G, et al. Anemia in Celiac Disease: Prevalence, Associated Clinical and Laboratory Features, and Persistence after Gluten-Free Diet. *J Pers Med*. 2022 Sep 26;12(10):1582.

