

**UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET**

Zoran M. Leković

**ZNAČAJ SEROLOŠKOG SKRININGA
U OTKRIVANJU
ASIMPTOMATSKIH I ATIPIČNIH
OBLIKA CELIJAČNE BOLESTI
KOD DECE**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2016. godina

**UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF MEDICINE**

Dr Zoran M. Leković

**IMPORTANCE OF SEROLOGICAL
SCREENING IN DETECTION OF
ASYMPTOMATIC AND ATYPICAL
FORMS OF CELIAC DISEASE
IN CHILDREN**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2016.

Mentor:

Prof. dr Nedeljko Radlović

Redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komisija:

Prof. dr Srđan Đuranović

Vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Zorica Stojšić

Redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Biljana Vuletić

Vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu

Izuzetnu zahvalnost tokom izrade ovog rada dugujem Prof. dr sci Nedeljku Radloviću, redovnom profesoru Univerziteta u Beogradu, na formulaciji teme, stručnim i pedagoškim savetima i pomoći pri kliničkoj i teorijskoj obradi ove problematike.

Zahvaljujem se Prof. dr sci Srđanu Đuranoviću, vanrednom profesoru Univerziteta u Beogradu, na stručnoj pomoći u okviru izrade rada.

Posebnu zahvalnost dugujem Prof. dr Zorici Stojšić, redovnom profesoru Univerziteta u Beogradu, na najdobronamernijim savetima, stručnoj pomoći i podršci tokom mog rada.

Zahvalnost dugujem i Prof. dr Biljani Vuletić, vanrednom profesoru Univerziteta u Kragujevcu, na stručnoj i prijateljskoj pomoći pri izradi ovog rada.

Veliku zahvalnost dugujem Prof. dr Silviji Sajić i kl. asist. dr Maji Ješić na stručnoj pomoći i podršci tokom izrade ovog rada.

Takođe, najtoplije se zahvaljujem mojim dobrim drugovima i prijateljima Milanu Gajiću, Mikošu Milisavljeviću, Biserki Pavlov, Dr Vojislavu Lekiću, Dr Dragani Ristić, Dr Mariji Mladenović, Dr Momčilu Pavloviću, Dr Zlatku Đuriću, Milijani Maletić i svim sestrama Gastroenterološkog odeljenja i osoblju biohemijske laboratorije Univerzitetske dečje klinike, koji su mi pomogli u radu.

Punu zahvalnost dugujem i svojoj porodici koja je imala razumevanja i strpljenja pri izradi ovog rada.

**ZNAČAJ SEROLOŠKOG SKRININGA U OTKRIVANJU
ASIMPTOMATSKIH I ATIPIČNIH OBLIKA CELIJAČNE BOLESTI
KOD DECE**

SAŽETAK

Celijačna bolest je autoimunska oboljenja koje nastaje kao posledica poligenske predispozicije i izloženosti glutenu. Imajući u vidu da genetski faktor igra veoma značajnu ulogu u nastanku celijačne bolesti, poremećaj karakteriše visoka učestalost među bliskim srođnicima obolelog, naročito onih prvog reda. Takođe, celijačnu bolest karakteriše i visoka udruženost (3-10%) sa ostalim autoimunim oboljenjima kao što su dijabetes melitus tip I, autoimuni tireoiditis, juvenilni idiopatski artritis i druga. Visoka učestalost celijačne bolesti se sreće i u selektivnim deficitu IgA, kao i Down, Turner i Williams sindromu. Osnovu dijagnoze bolesti čini enterobiopsija sa patohistološkim pregledom sluzokože tankog creva. Zahvaljujući visokoj senzitivnosti i specifičnosti IgA antitela na tkivnu transglutaminazu (>95%), čiji nivo korelira sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva, kao i činjenici da se kod ovih bolesnika gotovo redovno verifikuje prisustvo HLA DQ2 i/ili DQ8 (>98%), najnovije preporuke Evropskog udruženja za dečju gastroenterologiju, hepatologiju i nutriciju (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN), definisane 2010. godine, ukazuju da ova procedura nije neophodna kod bolesnika sa simptomima i/ili znacima koji odgovaraju celijačnoj bolesti, a uz to poseduju titar IgA antitela na tkivnu transglutaminazu deset puta iznad gornje granice normalne vrednosti, pozitivna antiendomizijumska antitela i HLA DQ2 i/ili DQ8. Dodatni dijagnostički značaj ima isčezavanje tegoba bolesnika na dijeti bez glutena, kao i normalizacija serumskog nivoa antitela na tkivnu transglutaminazu. Iako su visoko senzitivni i specifični, serološki testovi nemaju apsolutnu dijagnostičku vrednost, ali njihova primena od izuzetnog značaja u otkrivanju asimptomatskih i atipičnih oblika celijačne bolesti, kao i u praćenju doslednosti dijeta bez glutena kod pacijenata sa dijagnostikovanom bolešću. U ovoj doktorskoj disertaciji, delom retrospektivnoj i delom prospektivnoj, praćena je učestalost celijačne bolesti u srođnika prvog stepena (braće i sestara) obolelih, kao i u obolelih od diabetesa mellitusa tip I. Ujedno, tokom studije je ispitana i senzitivnost određivanja antitela na tkivnu transglutaminazu IgA klase, kako u prve dve grupe ispitanika, tako i u grupama sa povišenim rizikom za

celijačnu bolest, tj. kod deca sa zaostajanjem u longitudinalnom rastu, kao i one sa refraktarnom sideropenijskom anemijom i hipoplazijom gleđi. Posmatrana je i korelacija nivoa antitela na tkivnu transglutaminazu sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva. Rezultati studije su ukazali da učestalost celijačne bolesti kod braće i sestara obolelih iznosi 15,66%, a kod dece sa dijabetesom melitusom tip I 11,47 %. Takođe, senzitivnost serološkog testiranja na tkivnu transglutaminazu je iznosila 95,7% što je bilo od izuzetne pomoći u prepoznavanju i dijagnostikovanju atipičnih i asimptomatskih pacijenata uključenih u ovo ispitivanje. Korelacija nivoa titra antitela na tkivnu transglutaminazu sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva je bila značajna u grupi bolesnika sa destruktivnom enteropatijom. Osnovni zaključak ovog istraživanja je da serološki skrining, tj. određivanje antitela na tkivnu transglutaminazu IgA klase ima bitnu ulogu u otkrivanju asimptomatskih i atipičnih oblika celijačne bolesti, posebno kod osoba koje pripadaju rizičnim grupama. Dalja istraživanja bi mogla biti usmerena ka razvoju i uvođenju u rutinsku praksu dodatnih dijagnostičkih metoda, kao što su HLA tipizacija i određivanje prisustva non-HLA genetskih markera bolesti.

Ključne reči: celijačna bolest, deca, antitela na tkivnu transglutaminazu, visoko rizične grupe, učestalost

Naučna oblast: medicina

Uža naučna oblast: gastroenterologija

UDK broj:

SIGNIFICANCE OF SEROLOGICAL SCREENING IN DISCOVERING ASYMPTOMATIC AND ATYPICAL FORMS OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN

ABSTRACT

Celiac disease is an autoimmune disease appearing as a consequence of polygenic predisposition and exposure to gluten. In view of the fact that the genetic factor plays a very important role in the onset of celiac disease, the disorder is characterized by a high frequency among close relatives of the patient, especially those in the first line. In addition, celiac disease is also characterized by high association (3-10%) with other autoimmune diseases, such as diabetes mellitus type 1, autoimmune thyroiditis, juvenile idiopathic arthritis and others. The high frequency of celiac disease is also seen in selective IgA deficit, as well as in Down, Turner and Williams syndromes. The basis for diagnosing the disease is enterobiopsy with pathohistological inspection of small intestinal mucosa. Owing to the high sensitivity and specificity of IgA antibodies to tissue transglutaminase (>95%), the level of which correlates with the degree of small intestinal mucosa damage, as well as to the fact that in these patients the presence of HLA DQ2 and/or DQ8 is almost regularly verified (>98%), the latest recommendations of the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN), defined in 2010, indicate that this procedure is not indispensable in patients with symptoms and/or signs corresponding to celiac disease, who in addition have an IgA antibody titer against tissue transglutaminase ten times above the upper normal value limit, positive anti-endomyosial antibodies and HLA DQ2 and/or DQ8. An additional diagnostic significance is provided by the disappearance of patient discomfort if on a gluten free diet, as well as the normalization of serum levels of tissue transglutaminase antibodies. Although highly sensitive and specific, serological tests do not have absolute diagnostic value, but their use has exceptional importance for discovering asymptomatic and atypical forms of celiac disease, as well as for monitoring the consistency of the gluten free diet in patients with the diagnosed disease. This doctoral thesis, partially retrospectively, partially prospectively, monitored the frequency of celiac disease in the first line relatives (brothers and sisters) of patients, as well as in patients with diabetes mellitus type I. At the same time, during the study the sensitivity for determination of antibodies against

IgA class tissue transglutaminase was also investigated, both in the first two groups of subjects, and in groups with a heightened risk for celiac disease, i.e. in children with longitudinal growth retardation, as well as those with refractory sideropenic anemia and enamel hypoplasia. The correlation between the level of antibodies against tissue transglutaminase and the degree of small intestinal mucosa damage was also monitored. Study results indicated that the frequency of celiac disease in patients' siblings is 15.66%, and in children with diabetes mellitus type 11.47%. In addition, sensitivity of serological testing for tissue transglutaminase was 95.7%, which was exceptionally helpful in recognizing and diagnosing atypical and asymptomatic patients enrolled in this study. The correlation between level of titer of antibodies against tissue transglutaminase and the degree of small intestinal mucosa damage was significant in the group of patients suffering from destructive enteropathy. The basic conclusion of this research is that serological screening, i.e. determination of antibodies against IgA class tissue transglutaminase plays an important role in discovering asymptomatic and atypical forms of celiac disease, especially in individuals belonging to risk groups. Future research could be aimed at the development of additional diagnostic methods, such as HLA typization and determination of the presence of non-HLA genetic disease markers and their introduction into routine practice.

Key words: celiac disease, children, antibodies against tissue transglutaminase, high risk groups, frequency

Field of science: Medicine

Field of scientific expertise: Gastroenterology

UDK number:

S A D R Ź A J

1. UVOD	1
1.1 Celijačna bolest	4
1.2 Definicija	4
1.3 Istorijat	4
1.4 Prevalencija	6
1.5 Etiologija	8
1.5.1 Faktori spoljne sredine	8
1.5.1.1 Gluten	8
1.5.1.2 Mikroorganizmi	11
1.5.2 Genetski faktori	12
1.5.2.1 Glavni histokompatibilni kompleks	12
1.5.2.1.1 Geni MHC II	12
1.5.2.1.2 Geni MHC I	13
1.5.3 Faktori autoimunosti	14
1.5.3.1 Tkivna transglutaminaza (tTG)	14
1.6 Patogeneza	16
1.6.1 Biohemijske teorije	16
1.6.1.1 “Enzimaska” teorija	16
1.6.1.2 “Lecitinska” teorija	17
1.6.1.3 “Membranska” teorija	17
1.6.2 Imunološka teorija	17
1.6.2.1 Celularni imunitet	18
1.6.2.2 Intraepitelni limfociti	18
1.6.2.3 Limfociti u lamini propriji	18
1.6.2.4 Humoralni imunitet	18
1.6.3 Savremeno shvatanje patogeneze	19
1.7 Patologija	21
1.8 Patofiziologija	24
1.9 Klinička prezentacija	25

1.9.1	Klasična klinička manifestacija celijačne bolesti	27
1.9.2	Atipična i asimptomatska klinička manifestacija celijačne bolesti	27
1.9.3	Udruženost celijačne bolesti sa drugim bolestima	28
1.9.4	Komplikacije	30
1.10	Dijagnoza	31
1.10.1	Biopsija	31
1.10.2	Serološka dijagnostika	33
1.10.2.1	Antiretikulinska antitela	34
1.10.2.2	Antiendomizijumska antitela	34
1.10.2.3	Antiglijadinska antitela	35
1.10.2.4	Antitela na tkivnu transglutaminazu	35
1.10.3	HLA tipizacija	37
1.11	Lečenje	37
1.11.1	Sadašnja terapija	37
1.11.2	Moguća terapija u budućnosti	38
1.12	Prognoza	39
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	40
3.	MATERIJAL I METODE	41
4.	REZULTATI ISTRAŽIVANJA	44
4.1	Srodnici prvog stepena (braća i sestre)	44
4.2	Deca sa dijagnostikovanom dijabetesom melitusom tip I	52
4.3	Deca sa refraktarnom sideropenijskom anemijom	59
4.4	Deca sa zaostajanjem u longitudinalnom rastu	66
4.5	Deca sa konstatovanom hipoplazijom zubne gleđi	72
4.6	Ocena senzitivnosti serološkog testa At tTG IgA i IgG	80
4.7	Određivanje stepena i tipa morfolškog (stereomikroskopskog i patohistološkog) oštećenja sluznice proksimalnog dela tankog creva u korelaciji sa ostalim hematološkim i biohemijskim parametrima	83
5.	DISKUSIJA	84
6.	ZAKLJUČCI	93

LITERATURA	95
SPISAK SKRAĆENICA	115
BIOGRAFIJA	116
PRILOZI	118
- Izjava o autorstvu	118
- Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada	119
- Izjava o korišćenju	120

1. UVOD

Celijačna bolest, pored cistične fibroze, predstavlja najvažniji uzrok malapsorpcije i zastoja u rastu i razvoju odojčadi i dece.¹ Prevalencija ovog poremećaja pokazuje značajne geografske varijacije. Najveća je u zapadnoj Evropi, i to u Skandinaviji i zapadnoj Irskoj gde se prema serološkim istraživanjima incidencija kreće od 1:99 do 1:122, dok je prosečna u celoj Evropi i USA 1:150-300.² Klinički manifestne forme bolesti se sreću znatno manje od 1:300 (Irska) do 1:4000 (Portugal), dok je kod nas 1:1000.²⁻⁵

Kada govorimo o celijačnoj bolesti pričamo o imunskom poremećaju koji predstavlja nespecifičnu protein-senzitivnu enetropatiju, čija je patogeneza kompleksna i nedovoljno razjašnjena. Prema najnovijim saznanjima, smatra se da su u osnovi patogenetskog mehanizma bolesti glijadinski hidrolizati sačinjeni od 33 amino kiseline, koji nakon deaminacije od strane tkivne transglutaminaze i povezivanja sa DQ molekulima pokreću T-ćelijski imuni odgovor izazivajući infiltrativno ili infiltrativno-destruktivno zapaljenje sluzokože tankog creva, kao i oštećenja drugih organa. Takođe, u razvoju bolesti uključen je i humoralni imunitet sintezom autoantitela na komponente matriksa potpornog tkiva (antiretikulinska i antiendomizijumska antitela).^{2,4,6-9}

Prema kliničkom ispoljavanju razlikujemo dva osnovna tipa bolesti, simptomatski i asimptomatski. Kod simptomatskog ispoljavanja bolesti razlikujemo klasični oblik bolesti, koji se uglavnom sreće kod odojčadi i male dece, kao i atipičnu (oligosimptomatsku) formu bolesti koju srećemo u kasnijem uzrastu. Prema kliničko-serološkim i patohistološkim varijacijama kod asimptomatskog oblika bolesti uočavamo latentnu i potencijalnu formu. I kod latentne i kod potencijalne forme asimptomatskog oblika bolesti pacijenti su bez simptoma, u obe forme postoje serološki parametri intolerancije gluten, a osnovna razlika bazira na postojanju karakteristične limfocitna infiltracija sluzokože tankog creva u latentnoj formi.^{2,3,7,8}

Imajući u vidu da genetski faktor igra veoma značajnu ulogu u nastanku celijačne bolesti, ovaj poremećaj karakteriše visoka učestalost ovog poremećaja među bliskim srodnicima obolelog, naročito onih prvog reda. Takođe, celijačna bolest karakteriše i visoka asocijacija (3-10%) sa ostalim autoimunim oboljenjima kao što su dijabetes melitus tip I, autoimuni tireoiditis, Adisonova bolest, juvenilni idiopatski artritis, Sjögren sindrom, autoimune bolesti jetre, sistemski lupus eritematodes, IgA nefropatija, miastenia gravis, psorijaza, dilatirajuća kardiomiopatija i druga.^{4,6,9,10-14}

Slična asocijacija bolesti se sreće i u selektivnim deficitom IgA, kao i Down, Turner i Williams sindromu.^{4,6,12,15}

Osnovu dijagnoze poremećaja predstavlja enterobiopsija sa patohistološkim pregledom sluzokože tankog creva.^{6,9,16} Zahvaljujući velikoj senzitivnosti i specifičnosti IgA antitela na tkivnu transglutaminazu (>95%), koja su u korelaciji sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva, kao i prisustvu HLA DQ2 i/ili DQ8 (>98%), najnovije preporuke Evropskog udruženja za dečju gastroenterologiju, hepatologiju i nutriciju (European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, ESPGHAN), definisane 2010. godine, ukazuju da ova procedura nije neophodna kod bolesnika sa simptomima i/ili znacima koji odgovaraju celijačnoj bolesti, a uz to poseduju titar IgA antitela na tkivnu transglutaminazu (AtTG) koji je deset puta viši od normalnih vrednosti, pozitivna antiendomizijumska antitela i »celijačni HLA« (DQ2 i/ili DQ8).^{4,17,18} Kao dokaz, kako potvrde bolesti, tako i opravdanosti uvođenja bezglutenske dijeta bez prethodne enterobiopsije, govore klinički oporavak bolesnika i isčezavanje AtTG.^{4,17,18} Treba imati u vidu da iako su serološki testovi (su autoantitela na endomizijum i tkivnu transglutaminazu i antitela na deaminirane glijadinske peptide) visoko senzitivni i specifični, oni nemaju apsolutnu dijagnostičku vrednost.^{6,9,20-22} Međutim, njihova primena u otkrivanju asimptomatskih i atipičnih oblika celijačne bolesti, kao i u praćenju striktnog pridržavanja dijeta bez glutena kod dijagnostikovanih pacijenata je veoma značajna.¹⁹⁻²³ Dakle, prema najnovijim preporukama ESPGHAN-a, ukoliko su ispoštovani svi predviđeni dijagnostički postupci i verifikovana dijagnoza, kod dece do novršene druge godine života i procedura provokacija tolerancije glutena sa patohistološkom analizom sluzokože tankog creva bi bila suvišna.^{17,18} Ova procedura bi se zadržala samo za pacijente kojima je bezglutenska dijeta uvedena bez prethodne enterobiopsije, a i u onih osoba kod kojih morfološko oštećenje sluzokože nije bilo tipično ili su uzorci bili neadekvatni za pouzdano tumačenje u cilju konačne potvrde ili isključenje celijačne bolesti.^{16,17,18} Imajući u vidu da u osoba koji imaju celijačnu bolest gluten može da ugrozi kravlitet stalnih zuba, ili da utiče na rast i razvoj deteta test provokacije tolerancije glutena sa patohistološkom analizom sluzokože tankog creva se ne preporučuje pre navršene šeste godine, kao ni tokom puberteta.¹⁶

Osnovu lečenja celijačne bolesti predstavlja bezglutenska dijeta. Kako je reč o trajnom poremećaju nepodnošenja glutena, dijeta mora biti doživotna.^{6,9,13,20,24} U početnoj fazi tretmana, neposredno nakon postavljene dijagnoze, zbog prethodno

prisutnog malapsortivnog sindroma, u većine pacijenata, posebno onih sa simptomatskim oblikom bolesti, mora se sprovesti i korekcija deficita mikroelemenata i vitamina, pre svega gvožđa i folata, a u izvesnom broju slučajeva i privremena restrikcija laktoze.^{6,25} Kod težih kliničkih oblika bolesti, praćenih teškim dehidracijama, otocima, neophodno je pored korekcije dehidracije, acidobaznog i elektrolitnog disbalansa, ukloniti edeme i primeniti semielementarnu i/ili dodatnu parenteralna ishrana, a u najtežim oblicima “celijačne krize”, izuzetno retko i kratkotrajna glikokortikoidna terapija.^{6,26,27}

Ukoliko se celijačna bolest pravovremeno dijagnostikuje i dosledno leči bezglutenskom dijetom, prognoza je odlična.²⁸ Naime, ove osobe praktično i nisu bolesnici i nemaju nikakva ograničenja u fizičkom i intelektualnom smislu. Međutim, kasno postavljanje dijagnoze ili nedoslednost sprovođenja dijeta bez glutena, može da dovede do komplikacija, od kojih neke mogu biti i veoma teške.^{19,28,29}

1.1 CELIJAČNA BOLEST

1.2 Definicija

Celijačna bolest je hronično zapaljensko oboljenje multifaktorske etiologije, a nastaje kao posledica poligeneske predispozicije i izloženosti glutenu. Posmatrana s patogenetskog aspekta, u svojoj osnovi ona je autoimunsko oboljenje u kojem je gluten pokretač autoimunog procesa.^{4,6,9,13,19,30-32} Naime, ova imunska reakcija koju pokreće gluten izaziva atrofiju sluzokože tankog creva što kao posledicu ima pojavu malapsorpcije hranljivih materija. Primenom stroge bezglutenske dijeta dolazi do brzog, kako kliničkog, tako i histološkog oporavka, ali i kliničkog i histološkog recidiva pri ponovnom uvođenju glutena u ishranu.^{2,4,6,9} Inače pod glutenom podrazumevamo kompleks proteina iz pšenice, raži, ječma i ovsa, koji je nerastvorljiv u vodi. U teoriji i praksi postoji više termina koji se koriste za opis celijačne bolesti: celijakija, celijačni spru, gluten-senzitivna enteropatija, netropski spru, celijačni sindrom, idiopatska steatorea i primarna malapsorpcija.²

Celijakija je bolest svih uzrasta, te se javlja kako kod dece, tako i kod odraslih. Može se ispoljiti u nekoliko različitih kliničkih manifestacija. Treba naglasiti da se smatra da je broj obolelih koji ne pokazuju simptomatske karakteristike ovog oboljenja, tj. onih sa latentnom ili tihom formom bolesti daleko veći od broja obolelih kod kojih je bolest klinički manifestna.^{2,4,9}

1.3 Istorijat

Prvi opis celijačne bolesti potiče iz 1. veka n.e. kada je *Aretaeus iz Kapodokije*, grčki lekar, opisujući bolest u odraslih okarakterisanu malaksalošću, hroničnim prolivom i primetnim gubitkom telesne težine, upotrebio termin “celijačna dijateza”.³³

Od 18. veka prvi put se pominje termin spru, koji je potekao od holandske reči *spruw*, koji se odnosi na aftoznu bolest, jer je tada uočena visoka prevalencija aftoznog stomatitisa u bolesnika sa ovom bolešću.²

Jedan vek kasnije, tačnije 1888. godine, *Samuel Gee* objavljuje rad “On the Coeliac Affection” u kome postavlja hipotezu da postoji veza između načina ishrane i celijačne bolesti.^{2,34} Međutim, proučavanje ove veze, između celijačne bolesti i

određenih žitarica, započeto je tek sredinom 20. veka. Neime, holandski pedijatar dr *Vilem Karel Dicke* je primetio da postoji direktna veza između pogoršanja stanja pacijenata sa ovim poremećajem i povećane potrošnje pšeničnog brašna u njihovoj ishrani.^{2,35} Ovo zapažanje je bilo bazirano na činjenici da se tokom Drugog svetskog rata u Holandiji pšenica, raž i ječam nisu često koristile za pravljenje hleba, te se u tom periodu stanje dece koja pate od celijačne bolesti poboljšalo, ali nakon završetka rata i uspostavljanja normalnog snabdevanja namirnicama, pa i pšenice, dolazi do značajnog porasta recidiva bolesti. Doprinos ovoj hipotezi doneo je i rad koji su objavili *van de Kamera* i saradnici, u kome su izneli zapažanje da glutenski ostatak pšenice, deo koji je nerastvorljiv u vodi, pacijentima sa celijačnom bolešću izaziva oštećenje sluzokože tankog creva.^{2,36}

Prvi opis karakteristika lezija sluzokože tankog creva kod obolelih od celijačne bolesti je dao *Paulley*, 1954. godine.^{2,37} Krajem te decenije, zahvaljujući otkriću *Crosby*-eve kapsule za biopsiju, *Rubin* i saradnici su ukazali da su netropski spru (idiopatski spru), identifikovan kod odraslih i celijačna bolest, dijagnostikovana kod dece, zapravo ista bolest, u osnovi sa identičnim kliničkim i histopatološkim nalazima.^{2,38}

Od 1980. nova dostignuća u dijagnostici omogućila su razumevanje genetičke, imunološke i molekularne osnove patogeneze celijačne bolesti. Tako su *Hovell* i saradnici, 1986. godine, primetili da je celijačna bolest povezana sa specifičnim HLA DQ2 haplotipes.² Dok je *Lundina* sa saradnicim 1993. godine pokazao da HLA-DQ2 prvenstveno prezentuje peptid poreklom iz glutena, koji aktivira T ćelije crevne mukoze u obolelih od celijačne bolesti.^{2,11} A identifikacija enzima tkivne transglutaminaze (preciznije TTG Tip 2 [tTG2]), kao celijačnog autoantigena, dovela je do razvoja preciznijih seroloških dijagnostičkih testova.^{2,40} U daljim ispitivanjima *Molberg* sa kolegama, 1998. godine, potvrđuje da modifikacija glijadina deaminacijom od strane tTG2 domaćina utiče na nastanak glijadin-specifičnog T ćelijskog odgovora u celijačnoj bolesti.^{2,41} Otkriće specifičnog deaminovanog glijadinskog peptida (DGPS), modifikovanog enzimom tTG2, kao dominantnog ćelijskog epitopa α -glijadina za T-ćelije definitivno je potvrdilo ključnu ulogu tTG2 u patogenezi celijačne bolesti.^{2,42}

Pored toga, što su novije epidemiološke studije bazirane na serološkim testovima (endomizijumska antitela [EMA] i antitela na tTG) značajno doprinele povećanju broja novootkrivenih obolelih kako u SAD, tako i širom sveta, dale su i

podsticaj za razvoj nekih terapijskih mera u tretmanu ovog oboljenja.^{2,43,44}

1.4 Prevalencija

Do otkrića senzitivnih seroloških dijagnostičkih testova epidemiološke studije koje su se bavile proučavanjem prevalencije celijačne bolesti bazirajući se na prepoznavanju tipičnih simptoma bolesti, kao i korišćenju nespecifičnih dijagnostičkih testova. Imajući u vidu da se celijačna bolest javlja tek nakon uvođenja glutena u ishranu deteta, smatralo se da na njenu incidenciju veliki uticaj imaju faktori spoljašnje sredine. S toga je konstatovano i da je njena pojava češća u područjima gde je pšenica osnovna ili dominantna žitarica u ishrani. Zbog činjenice da je njena učestalost najveća u Evropi istarživače je navelo da razmišljaju o činjenici da određeni genetski faktori imaju uticaj na incidenciju, te da je celijačna bolest prevashodno bolest bele populacije, i to populacije Zapadne Evrope, kao i Evropljana van Evrope.³³

Prva epidemiološka studija sprovedena 1950. godine u Engleskoj i Velsu pokazala je prevalenciju celijačne bolesti od 1:8000, dok je u Škotskoj ona bila upola manja. Otkrićem *Crosby-eve* kapsule i uvođenjem biopsije sluzokože tankog creva, studije prevalencije su pokazale da je ona najveća u zapadnoj Irskoj 1:300-600, a najniža u Švedskoj 1:6500. U to vreme, u Engleskoj je verifikovana incidencija od 1:2000-6000. *Kibo* sa saradnicima^{45,46} konstatuje prevalenciju ovog poremećaja u Estoniji od 1:10000, a *Czimadic* i saradnici^{46,47} u Holandiji 1:82-1330 u zavisnosti od geografske regije. Razlika u incidenciji je ukazala da pored spoljašnjeg faktora veliku ulogu u nastanku oboljenja najverovatnije imaju i genetski faktori.

Uvođenjem seroloških studija, krajem osamdesetih i devedesetih godina, dobijeni rezultati potvrđuju da celijačna bolest ima mnogo širu geografsku distribuciju i da se javlja u različitim etničkim i rasnim zajednicama. *Fassano* sa saradnicima 2001. godine zaključuje da je prosečna prevalencija celijačne bolesti na svetskom nivou 1:266. Takođe, studije sprovedene u Sjedinjenim Američkim Državama su pokazale da je dobijena prevalencija ovog oboljenja uporediva sa prevalencijom u Evropi. Velika multicentrična studija, koju je vodio *Fassano* sa saradnicima,^{2,48} određivanjem prisutnosti antiendomizijumskih antitela, u više od 13.000 Amerikanaca, sa i bez rizika, za razvoj celijačne bolesti, utvrdila je češću učestalost ove bolesti u prvostepenih i drugostepenih srodnika sa obolelima i to od 1 u 22. do 1 u 39.^{2,48} Izuzetnu važnost

zaslužuje i rezultat koji pokazuje povećan broj pozitivnih anti-endomizijumskih antitela od 1: 133 među 4126 osoba bez rizika za razvoj celijačne bolesti. Ovaj rezultat navodi na zaključak da je prevalencija celijačne bolesti kod opšte populacije stanovništva u porastu. Ujedno, serološka studija sprovedena u SAD ukazala je da je seropozitivnost antitela na tkivnu transglutaminazu u 9133 osoba uzetih 1950. godine i danas porasla sa 0,2% na 0,9%, ukazujući na porast ovog oboljenja^{2,49}

Serološke studije su pokazale da je prosečna prevalencija celijačne bolesti u Evropi 1%, a najveća, od 2,4%, u Finskoj.^{2,50} U ovoj zemlji je sprovedena serološka studija na 3654 učenika, uzrasne dobi od 7 do 16 godina, bazirana na određivanju anti-endomizijumskih i antitela na tkivnu transglutaminazu, koja je pokazala da 1 od 99 dece ima celijačnu bolest koja je dokazana i biopsijom sluznice tankog creva.^{2,51} Iako je samo 10 od 56 dece (18%) sa pozitivnom serologijom imalo jasne simptome celijačne bolesti. Dvoje dece sa pozitivnim antitelima i HLA-DQ2 haplotipom je imalo normalnu patohistologiju sluznice što je u skladu sa potencijalnom celijačnom bolešću. Druga studija je pokazala fluktuaciju u pozitivnosti serologije tTG2 tokom vremena kod dece sa potencijalnom celijačnom bolešću. Naime, istraživanje je pokazalo da će u 12 od 39 dece (31%) sa potencijalnom celijačnom bolešću doći do razvoja atrofije sluznice tankog creva tokom trogodišnjeg praćenja.^{2,52} Ovo upućuje na postojanje individualnih varijacija u razvoju celijačne bolesti, barem kod dece, gde se seropozitivnost tTG2 i enteropatija mogu tokom vremena nadopuniti.

Serološke studije su pokazale da je celijačna bolest rasprostranjena i u Pakistanu i Pandžabu (pokrajina severozapadne Indije), gde je pšenica zastupljenija u ishrani od pirinača. Bolest je registrovana i u crnaca, Arapa, Latino Amerikanaca, izraelskih Jevreja, Sudanski mešanih crnaca (arapsko-crnog porekla), a posebno je visoka kod saharskog stanovništva na severozapadu Afrike.^{2,53} Takođe, pokazano je da narodi koji su zaista retko zahvaćeni ovim poremećajem naseljavaju podsaharsku Afriku, ili su afrički potomci na Karibima (Kubanci), kao i oni koji nastanjuju jugoistočnu Aziju (uključujući Kinu i Japan). U Srbiji je, za sada, urađena samo jedna epidemiološka studija koja je ukazala na prevalenciju celijačne bolesti kod dece u Rasinskom okrugu, ali samo one sa klinički manifestnom celijačnom bolešću, i ona iznosi 1:1000.^{4,5}

Imajući u vidu da je reč o autoimunoj bolesti, neki autori su primetili da ženska populacija češće oboleva, te su jedni mišljenja da je taj odnos 2:1 u korist žena, dok drugi smatraju da je on manji 1,3: 1.^{2,4,6,7}

Primenom seroloških skrininga, pored određivanja prevalencije celijačne bolesti, registrovane su i varijacije njene pojave u pojedinim regionima, a i pojave u različitim uzrastnim grupama. Zapaženu varijaciju, tj, značajne fluktuacije u prevalenciji oboljenja u različitim regionima objašnjeni su padom broja tipičnih, a porastom atipičnih i asimptomatskih oblika celijačne bolesti.⁵⁴ Neki objašnjenje ove pojave pronalaze u gastrointestinalnim infekcijama. Međutim, razlika u prevalenciji se najčešće objašnjava prisustvom dominantnog HLA haplotipa, različitim vremenom uvođenja glutena u ishranu, različitom koncentracijom glijadina u mlečnim formulama i varijacijama u posmatranju i otkrivanju promena u bioptatu sluzokože tankog creva.^{2,55}

Imajući u vidu gore navedeno smatra se da se celijačna bolest odojačkog i doba malog deteta menja. Ova hipoteza je potvrđena studijama koje su ovo i zvanično verifikovale. Prvi koji su ukazali na pomeranje kliničkog ispoljavanja celijačne bolesti ka većoj uzrasnoj dobi su bili *Kelly* i saradnici (1989), a, potom su činjenicu porasta uzrasta bolesnika sa celijalčnom bolešću sa 2 na 4 godine konstatovali i eksperti u okviru multicentrične studije ESPGHAN-a (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition).^{54,56}

1.5 Etiologija

1.5.1 Faktori spoljne sredine

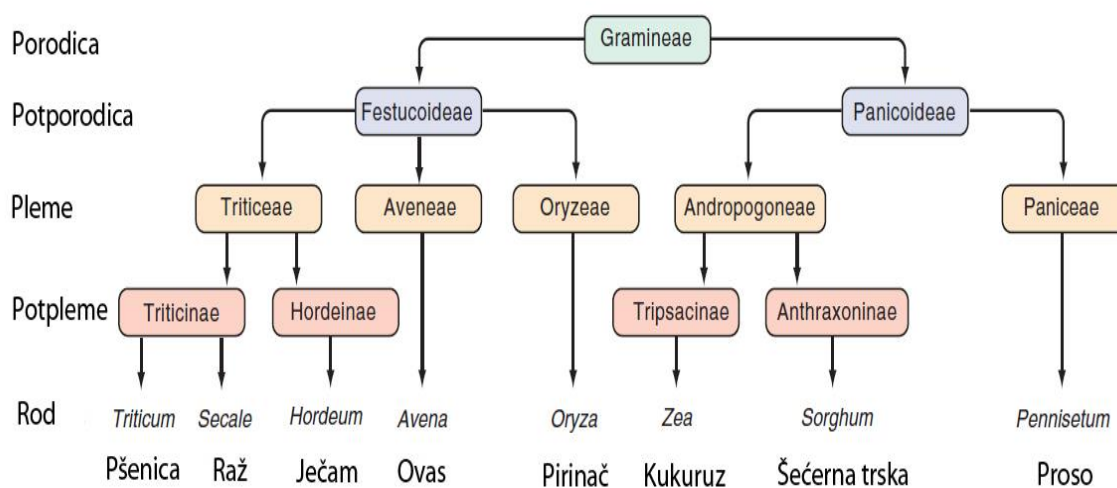
Imajući u vidu da je celijačna bolest multisistemska autoimuna bolest koja nastaje pod dejstvom faktora spoljne sredine u genetski predisponiranih osoba, za razvoj poremećaja neophodno je sadejstvo genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine. Od provokativnih faktora spoljne sredine, osim glutena iz raži, ječma i pšenice, okrivljuju se i određeni mikroorganizmi.

1.5.1.1 Gluten

Celijačna bolest je model autoimune bolesti kod koje se jedino zna da je okidač iz spoljašnje sredine-gluten. Ovu vezu prvi je uvideo *Dicke* pedesetih godina dvadesetog veka. Gluten se dobija ekstrakcijom skroba iz testa. Predstavlja kompleksan molekul u čiji sastav ulaze četiri vrste proteina: glutenini, glijadini, albumini i globulini. Treba istaći da je glijadin molekul koji je nerastvorljiv u vodi (rastvorljiv u alkoholu), a da u

svom sastavu ima visok procenat prolamina. Glutenini su delimično rastvorljivi, i to u razblaženim kiselim ili baznim rastvorima, globulini se rastvaraju u 10% rastvoru NaCl, dok su albumin rastvorljivi u vodi. Pod terminom gluten se najčešće misli na prolamine (glijadine) i glutenine. Iako najveći broj studija ispituje toksičnost glijadina, postoje indicacije da su i glutenini uključeni u patogenezu bolesti.⁵⁷

U zavisnosti od porekla glutena, tj. od žitarice u čiji sastav ulazi, razlikujemo sekalin iz raži, hordein iz ječma, avenin iz ovasa, α -zein iz kukuruza i glijadin iz pšenice (Slika br. 1).⁵⁸



Slika br. 1. Taksonomski odnosi žitarica

(Od Kasarda DD, Okita TW, Bernardin JE, et al. *Nucleic acid [cDNA] and amino acid sequences of α -type gliadin from wheat [*Triticum aestivum*]. Proc Natl Acad Sci U S A 1984; 81:4712-5.*). Uzeto iz: Kelly CP. Celiac Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's: Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016:1849-71.²

Pšenica, raž i ječam pripadaju biljkama iz roda poznatog kao Triticeae, dok ovas pripada susednom rodu poznatom kao Aveneae.

Avenin je genetski manje sličan glijadinu, nego glijadin sekalinu i hordeinu. Uprkos ovoj genetskoj razlici, zbog zajedničkog porekla, prolamini iz ovasa imaju imunološki unakrsnu reaktivnost.⁵⁹ Žitarice kao što su pirinač, kukuruz, sirak i proso su dodatno genetski razdvojene od pšenice, raži i ječma, potičući iz primitivnih trava, te

one ne učestvuju u razvoju bolesti. Iz glijadini se elektroforezom razdvajaju u 4 glavne frakcije čije se molekulske mase kreću od 20 do 75 kD i postoje kao jedan polipeptidni lanac. One su označene kao α -, β -, γ - i ω -glijadin i sve 4 frakcije učestvuju u patogenezi celijačne bolesti.⁶⁰ Pored glijadina i prolamina iz pšenične, poznate su kompletne amino kiselinske sekvence glijadina i prolamina i drugih žitarica.⁵⁷ Složenost i raznovrsnost odgovora glijadinski specifičnih T ćelija, međutim, mnogo je veća nego što se ranije smatralo, i osobe sa celijačnom bolešću mogu reagovati na mnogobrojne peptide glutena.⁶¹ Osim toga, oslobađanjem intracelularne tTG dolazi do deaminacije proteina glutena i stimulacije odgovora T ćelija na stvoreni deaminovani glutenski peptid.⁶² *Anderson* i saradnici⁶² su identifikovali delimično deaminovan peptid, čija je sekvenca 56-75 u α -glijadinu dominantni epitop odgovoran za aktivaciju T ćelija u celijačnoj bolesti. Takođe, na uzorcima biopsata tankog creva, sintetski peptid, koji odgovara sekvenci amino kiselina α -glijadina na poziciji 31–49, ima toksičan efekat na intestinalnu mukozu i indukuje nastanak lezija epitela regrutovanjem intraepitelnih limfocita. Isti peptid ipak ne aktivira intestinalne pomoćničke T ćelije u “in vitro”. Peptidni fragment koji odgovara sekvenci α -glijadina na poziciji 3-43 aktivira izolovane pomoćničke T ćelije pacijenata sa celijačnom bolešću, indukujući pritom apoptozu epitelih ćelija i aktivira makrofage, što ukazuje na verovatno bitnu ulogu urođenog imunskog odgovora u patogenezi bolesti.⁶³ *Danfrani* i saradnici su pokazali da je peptidni fragment čija sekvenca odgovara aminokiselinama α glijadina na poziciji 123-132 dobar imunogen za citotoksične T limfocite kod pacijenata sa celijačnom bolešću.⁶⁴ Zanimljivo je da još jedan peptidni fragment, koji odgovara sekvenci amino kiselina α glijadina na poziciji 57-68, stimuliše intestinalne T ćelije u “in vivo” uslovima, dok u “in vitro” uslovima izgleda ne pokazuje toksičan efekat na sluznicu tankog creva pacijenata obolelih od celijačne bolesti.⁶¹

Paradoksalna je činjenica da pacijenti oboleli od celijačnog sindroma u najvećem broju slučajeva tolerišu prisustvo ovsa u ishrani, uprkos prolaminskom fragmentu prisutnom u proteinu ove žitarice, koji sadrži Glu-Glu-Glu-Pro-Phe aminokiselinsku sekvencu, identičnu onoj u pšeničnom gliadinu koji pokazuje toksičan efekat. Ovo se objašnjava činjenicom da ovas sadrži manji udeo prethodno navedenog peptidnog fragmenta u odnosu na ostale žitarice, čiji se glijadin pokazao toksičnim.⁶⁵ Naime, zajednička osobina prolamina raži, ječma i pšenice je visok procenat prisutnog glutamina (oko 30%) i prolina (oko 15%), dok prolamini ovsa imaju relativno manju

procentualnu zastupljenost ovih amino kiselina, pritom, prolamini pirinča, kukuruza i prosoa, koji nisu toksični, imaju još manje istih.⁶⁶ U obzir treba uzeti studije koje su pokazale da bitan faktor u ovom slučaju ima i količina ovska koja je konzumirana u toku jednog dana.⁶⁷ Dokazano je da kod pacijenata obolelih od celijačne bolesti unos manji od 40 do 60 grama ovska dnevno u fazi remisije bolesti nema štetni efekat. Ova zapažanja naglašavaju izuzetno važan odnos između količine konzumiranog glutena i težine kliničke i patohistološke slike obolelih.

Upoređivanjem incidencije manifestne celijačne bolesti, u dve genetski slične populacije (Danska i Švedska), uočena je do 10 puta veća učestalost ovog oboljenja u Švedana. Ovo navodi istraživače da zaključuje da je značajan uticaj faktora sredine u patogenezi ovog oboljenja. Dalja ispitivanja su pokazala da postoji i do 40 puta veća koncentracija glijadina, kojom su izložena odojčad u Švedskoj.⁵⁵ Ova istraživanja su otvorila dalja razmatranja proučavanja uticaja većih količina glijadina na nepotpuno razvijeni imunski sistem u razvoju manifestne celijačne bolesti.

Imajući u vidu da moguću ključnu ulogu u razvoju tolerancije na gluten ima uzrast deteta u kome ono biva prvi put njemu izloženo, jedna studija je pokazala da je najoptimalniji uzrast odojčeta za uvođenje glutena u ishranu 4-6 meseci od rođenja.⁶⁸ U istom istraživanju uočeno je da je rano izlaganje odojčadi glutenu, u toku prva 3 meseca života, imalo za posledicu pet puta veći rizik za nastanak celijačne bolesti, dok je uvođenje glutena tek nakon sedmog meseca života donosilo 1,9 puta veći rizik za obolevanje.⁶⁸

1.5.1.2 Mikroorganizmi

Od mikroorganizama koji bi učestvovali u patogenezi celijačne bolesti na prvom mestu su virusi. Sumnja na moguće učešće virusa u nastanku celijačne bolesti zasnovana je na rezultatima genetskih istraživanja koja su utvrdila sličnost između sekvenci amino-kiselina α -glijadina i adenovirusa, što bi na osnovu molekularne mimikrije uslovalo i pojavu celijačne bolesti.² Smatra se da virusi mogu doprineti patogenezi celijačne bolesti na dva načina. Prvi, povećavajući sekreciju interferona- α , koji stimuliše Th1 odgovor na nivou mukoze tankog creva, a drugi povećanjem propustljivosti mukoze tankog creva za peptide glutena izazivajući popuštanje “čvrstih veza” između enterocita povećanjem ekspresije “zonulina”.^{69,70,71}

Sledeći mikroorganizam koji je u žiži interesovanja istraživača je *Candida albicans* čiji virulentni faktor HWP1 (hyphal wall protein 1) ima sličnost sa amino-kiselinskim sastavom u α i γ glijadinu, koji igra bitnu ulogu u otpočinjanju patogeneze celijačne bolesti.⁷²

Takođe, optužuju se i intraluminalne bakterije sa hipotezom da izazivaju povećanu ekspresiju MIC (major histocompatibility class I related) gena dovodeći do lakšeg citotoksičnog oštećenja enterocita od strane intraepitelnih limfocita.⁷³

Međutim, pojava celijačne bolesti u više osoba kod srodnika prvog stepena (10%), kao i kod jednojajčanih blizanaca (70%) uslovlila je proučavanje učešća genetskih, a saznanje da celijačna bolest pripada grupi autoimunih oboljenja i svih komponenti autoimunosti.^{74,75}

1.5.2 Genetski faktori

Još 1972. godine istraživači u SAD-u i Velikoj Britaniji su nezavisno jedni od drugih, došli do zaključka da pojedine osobe imaju predispoziciju za nastanak celijačne bolesti.⁷⁶

1.5.2.1 Glavni histokompatibilni kompleks

1.5.2.1.1 Geni MHC II

Glavna genetska asocijacija celijačne bolesti je sa genima i genskim produktima glavnog histokompatibilnog kompleksa (HLA), lociranim na 6. hromozomu.² Rezultati njihovih istraživanja su ukazala da 80-90% osoba sa celijačnom bolešću poseduje histokompatibilni antigen HLA-B8. Slične rezultate su dobili kasnije i drugi istraživači u V. Britaniji i Nemačkoj. Tada je pokazano da je najveća frekvencija ovog gena u populaciji u Irskoj i Australiji gde je i najveća incidencija celijačne bolesti.

Postavlja se pitanje zašto sve osobe sa HLA-B8 antigenom nemaju celijačnu bolest. Naime, dokazano je da na ekspresiju bolesti utiču i neki drugi antigeni, među kojima su prvo dokazani HLA-DR3, HLA-DR7 i DQ_{w2}. HLA-DR antigeni se kod zdravih nalaze samo na zrelih enterocitima, dok kod onih koji imaju celijačnu bolest se nalaze i na enteroplastima u crevnim kriptama.^{77,78}

Dalja istraživanja su ukazala da se glavna komponenta genetske podloge bolesti nalazi u HLA DQ heterodimeru kodiranom kao DQA1*05/DQB1*02 u cis konfiguraciji kod homozigota sa DR3-DQ2 halotipom (sadrži DQA1*0501/DQB1*0201 alele) ili trans konfiguraciji heterozigota sa DR5 i DR7 halotipovima (koji nose DQA1*0501 i DQB1*0202 alele).⁷⁹

HLA DQ2 i DQ8 molekuli se nalaze na površini antigen prezentujućih ćelija. Njihova uloga se sastoji u vezivanju prethodno deaminovanih glutenskih peptide i njihovoj prezentaciji CD4 T-limfocitima dovodeći do burne imunološke reakcije u sluzokoži tankog creva rezultujući njenim oštećenjem. Neki autori nazivaju DQ2 i DQ8 gene genima imunog odgovora, obzirom da određuju tip imunološkog odgovora na nivou sluzokože creva.⁸⁰

Međutim, sama ekspresija HLA DQ2 i DQ8 nije dovoljna za razvoj bolesti, što objašnjava i prisustvo ovih molekula u 20-30% zdravih osoba.^{81,82} Imajući u vidu i rezultate istraživanja u ispitivanju braće i sestara obolelih, mišljenje je da samo oko 40% genetske osnove pripada HLA genotipu.⁸³

1.5.2.1.2 Geni MHC I

Ovi geni su locirani na hromozomu br. 6, regionu HLA I, klase I. Funkcionalni geni su MICA i MICB. MICA5.1 je deo B8-DR3-DQ2 i učestvuje u regulaciji transporta proteina kroz enterocit. Ukoliko dođe do prerane pojave stop kodona i smanjenja broja amino-kiselina u molekulu stvara se solubilni protein koji menja smer transporta proteina kroz ćeliju.⁸⁴

MICA 5.1 gen normalno reaguje sa intraepitelnim $\gamma\delta$ + T ćelijama, međutim, ako je apikalno lociran ovaj protein je nefunkcionalan. Izostanak reakcije sa $\gamma\delta$ + T ćelijama onemogućuje ih da ispolje svoju regulatornu funkciju u održavanju homeostaze intestinalnog epitela. Povećana ekspresija ovog gena je nađena kod asimptomatskih ili oligosimptomatskih formi celijačne bolesti.⁸⁴

Osim HLA gena, i drugi non-HLA geni, doprinose nastanku predispozicije za celjačnu bolest. Do sada nije nađena direktna veza između pojave celijačne bolesti i delova hromozoma koji ne pripadaju HLA tipu. Međutim, pokazana je češća povezanost jedne regije (5q31-33) na dugom kraku hromozoma 5 i pojave celijačne bolesti.⁸⁵

Istraživanja sprovedena tokom 2003. godine od strane španskih istraživača su

označile region hromozoma 2, CTLA4 i CD28 kao kostimulatorne molekule. Ujedno, *Halopainen* je sa saradnicima 2004. godine utvrdio da geni ICOS i PD-1, koji su locirani na hromozomu 2, najverovatnije učestvuju u regulisanju aktivacije T-limfocita.⁸⁴

Dalja istraživanja su obuhvatila proučavanja kako određenih regiona na 4, 7, 11 i 19 hromozomu, tako i IFN γ i NFK β 1, ali bez značajnih rezultata.

Potruga za drugim genima koji stvaraju genetski preduslov za razvoj celijačne bolesti otkrio je brojne lokuse na nekoliko različitih hromozoma, od kojih su neka povezane sa podložnošću za razvoj diabetesa mellitusai tip 1.^{82,86-88}

1.5.3 Autoimunski faktori

1.5.3.1 Tkivna transglutaminaza (tTG)

U ljudskom organizmu postoji veliki broj proteina koji pripadaju familiji transglutaminaza. Oni su široko rasprostranjeni u različitim ćelijama poput keratinocita, ćelija prostate, eritrocita, u krvi (faktor koagulacije XIII) i raznim tkivima. Iako kodirani različitim genima, smatra se da proteini ove familije potiču od zajedničkog naslednog gena, a u prilog tome govori konzervirani segment koji učestvuje u enzimskoj katalizi.

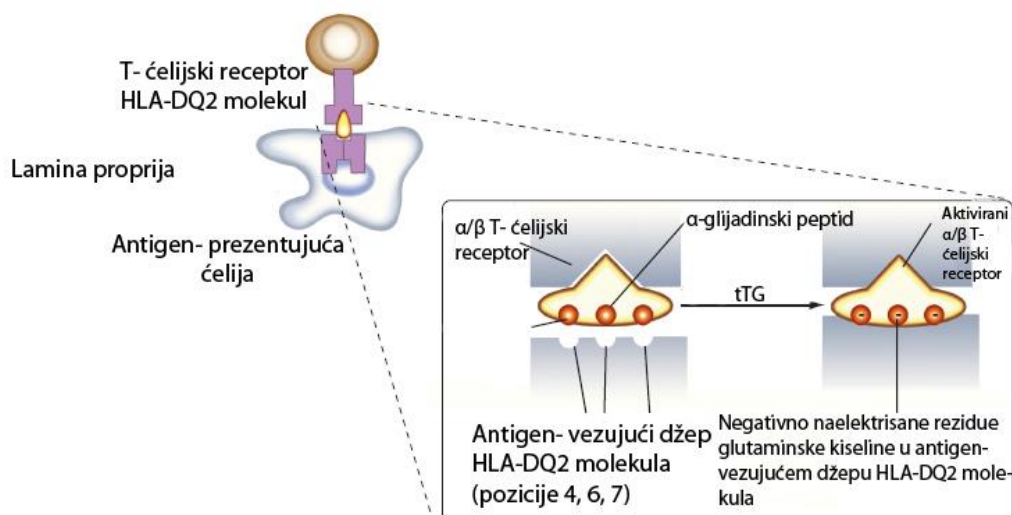
Povišenu nivo tkivne transglutaminaze u bioptatu sluzokože tankog creva pokazala su brojna istraživanja.^{89,90} Prisustvo tkivne transglutaminaze potvrđeno je u svim slojevima zida tankog creva, s tim da je najzastupljenija u subepitelu. Molberg i saradnici su 2000. godine u svom radu pokazali da je zastupljenost tkivne transglutaminaze u mukozi tankog creva svega 1%.⁹¹

Međutim, otkriće autoantitela klase IgA na tkivnu transglutaminazu, 1997. godine, prvi put je ukazala na ključnu ulogu ovog enzima u autoimunskoj patogenezi celijačne bolesti. To predstavlja važnu prekretnicu u shvatanju etiologije ovog hroničnog obolenja.⁷¹

Inače tkivna transglutaminaza katalizuje reakcije transaminacije i deaminacije određenih aminokiselinskih rezidua glutamina u sastavu proteina i peptidnih fragmenata. Ovo je kalcijum zavisni enzim, obzirom da je prisustvo jona kalcijuma neophodno za enzimsku katalizu, a enzim poseduje i barem dva vezna mesta za GTP sa hidrolitičkom aktivnošću. Enzim je aktivan i u slabo baznoj sredini (pH=7.3), ali i višim

koncentracijama vodonikovih jona. U zavisnosti od pH sredine i prisutnih aminokiselinskih rezidua može doći do deaminacije ili transaminacije, a u prvom slučaju neophodno je prisustvo molekula vode, dok je za transaminaciju neophodno prisustvo primarnih amina, poput poliamina i lizina.²

Glijadin se pokazao kao odličan supstrat tkivnoj transglutaminazi, čiji peptidni fragment bogat glutaminom, postavši izrazito negativno naelektrisan, može da se ukotvi u džep antigen vezujućeg mesta na HLA-DQ2 heterodimeru, na pozicijama 4, 6 i 7, kao što je na slici i prikazano.^{62,92,93} (slika br. 2)



Slika br. 2. Dejstvo tkivne transglutaminaze.

Tkivna transglutaminaza (TTG) deaminuje glijadinske peptide, generišući kisele, negativno naelektrisane ostatke glutaminske kiseline iz neutralnog glutamina. Negativno naelektrisani kiselinski ostaci imaju prednost za vezivanje na pozicijama 4, 6 i 7 žleba HLA-DQ2 antigen-vezujući deaminovani glijadin izazivajući jači odgovor T-limfocita. In: Kelly CP. Celiac Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's: Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders; 2016:1849-71.²

Tkivna transglutaminaza takođe može unakrsno da poveže molekule ekstracelularnog matriksa sa glijadinom ili čak sa glijadin-tTG kompleksom, stvarajući nove imunogene epitope.⁹⁴ Ključnu ulogu ovog enzima u patogenezi bolesti pokazuje i identifikacija deaminovane glutaminske rezidue α-glijadina Q65E, koja indukuje T ćelijski odgovor.⁹²

1.6 PATOGENEZA

Dugo vremena istraživači su poklonili identifikaciji toksičnih frakcija glutena, međutim, sam mehanizam dejstva i način oštećenja sluznice tankog creva je ostajao nepoznat. Uvođenjem Crosby-eve kapsule za biopsiju sluzokože tankog creva i poboljšanjem dijagnostike nastaju pionirski pokušaji objašnjenja patofiziološkog mehanizma nastanka celijačne bolesti. Do kraja dvadesetog veka sve hipoteze o patogenezi celijačne bolesti su se mogle grupisati u biohemijske, koje pretpostavljaju da postoji specifični enzimski defekt, objašnjavajući mehanizam toksičnog dejstva glutena i imunološke kojima je osnovni uzrok poremećaja imunološke prirode.⁹⁵ Međutim, od 1997. godine, otkrićem antitela na tkivnu transglutaminazu od strane *Dietrich*-a i saradnika počinje era autoimunske osnove razvoja celijačne bolesti.⁷¹

Međutim, i dalje postoje mnoge kontraverze o samom patofiziološkom mehanizmu celijačne bolesti.

1.6.1 Biohemijske teorije

1.6.1.1 “Enzimska” teorija

Prvu hipotezu da je u osnovi celijačne bolesti deficit enzima, intestinalne peptidaze, postavio je *Frazer* još 1956. godine. On je smatrao da deficit intestinalne peptidaze dovodi do akumulacije toksičnog peptida koji posledično dovodi do oštećenje sluzokože tankog creva.⁹⁶ Činjenica je da u celijačnoj bolesti postoji deficit mnogih enzima, pa i peptidaze, ali je to sekundarni fenomen. S toga su, *Phelen* i saradnici 1974. godine, postavili hipotezu da toksičnost glijadina nije u lancu amino kiselina, već da je ona smeštena u neproteinskom delu molekula. U prilog ovoj hipotezi ide postojanje enzima iz grupe karbohidraza koji poništavaju toksični efekat glijadina. U njihovoj “in vitro” studiji dejstvom enzima iz gljivice *Aspergillus niger* odstranili su ugljene hidrate iz glijadina čime su poništili toksičan efekat.⁹⁷ Ovim su postavili hipotezu da je u osnovi celijačne bolesti nedostatak karbohidraza.

Iako su mnoga do danas sprovedena ispitivanja opovrgla ovu teoriju, ova hipoteza je dala veliki doprinos u otkriću mnogih urođenih enzimskih deficita intestinalne digestije i apsorpcije (deficit sukraze-izomaltaze, enterokinaze,...).

1.6.1.2 “Lecitinska” teorija

Lecitin je glikoprotein koji se dobija ekstrakcijom iz biljaka. Posедуje svojstvo aglutinacije ćelija i/ili precipitacije glikokonjugata. Istraživači *Weiser i Douglas* su 1976. godine postavili hipotezu da je u osnovi nastanka celijačne bolesti defekt u sintezi glikoproteina ili glikolipida, tako da ostaci ugljenih hidrata ostaju eksponirani na površini enterocita, tj. dolazi do promena na ćelijskoj membrani koje sa glutenom reaguju kao lecitin, što za posledicu daje oštećenje enterocita.⁹⁸ Kasnije je nekoliko istraživača, u studijama sprovedenim “in vitro”, dokazalo da pojedine frakcije glutena deluju na sluzokožu tankog creva kao lecitin, međutim, početkom devedesetih godina je ova hipoteza potpuno odbačena.⁹⁹

1.6.1.3 “Membranska” teorija

Otkriće postojanja različite strukture intestinalne membrane u bolesnika sa celijačnom bolešću i zdravih od strane *Hekrens-a* i saradnika, 1978. godine, koja se ogledala u povećanoj propustljivosti membrane nastalom gubitkom “čvrstih veza” između enterocita, povećanom oštećenju enterocita ili gubitkom glikozoaminoglikana, afirmisala je membransku teoriju. Današnje studije potvrđuju povećanu propustljivost membrane, ali da je ona posledica sekundarnog fenomena u razvoju bolesti.^{100,101}

1.6.2 Imunološka teorija

Tokom sedamdesetih godina prošlog veka, razvojem imunologije, došlo se do hipoteze da u osnovi patogeneze razvoja celijačne bolesti stoji imunološki poremećaj. Tip oštećenja sluzokože tankog creva ukazuje da u ovom procesu bitnu ulogu imaju humoralni i celularni imunitet.³³

Prva istraživanja su ukazala da ključnu ulogu, najverovatnije imaju mehanizmi celularnog imuniteta. Tako lezije sluzokože tankog creva po tipu “ravne mukoze” nalaze se “in vivo” i tokom evolucije intestinalne “graft versus-host” reakcije ili u toku odbacivanja transplantata tankog creva.¹⁰² Analogija između ovih modela i celijačne mukoze, gde glijadin aktivira sled događaja koji dovode do atrofije sluzokože tankog creva ukazuje na zajednički imunopatogenetski mehanizam.

Takođe, dokazano je da postoji i hiperprodukcija imunoglobulina mukoze tankog creva, kao i subepitelna aktivacija komplementa, što doprinosi patogenezi lezije mukoze tankog creva.¹⁰³

1.6.2.1 Celularni imunitet

1.6.2.1.1 Intraepitelni limfociti

Rezultati istraživanja koja su ukazala na visoku korelaciju broja α/β forme ovih ćelija sa stepenom vilusne atrofije potvrdila su ključnu ulogu intraepitelnih limfocita u patogenezi celijačne bolesti¹⁰⁴ i na dejstvo glutena^{104,105}. Ova istraživanja su potvrdila i prisustvo intraepitelnih limfocita sa ekspresijom Ki67 antigena u pacijenata sa celijačnom bolešću,⁹⁵ dok je poseban dokaz o aktivaciji intraepitelnih limfocita u aktivnoj fazi bolesti postojanje povećanog broja ćelija sa ekspresijom CD45R markera (memorijski marker).

1.6.2.1.2 Limfociti u lamini propriji

Istraživači su svojim ispitivanjima konstatovali povećan broj CD25⁺ ćelija T-limfocita u lamini propriji kod obolelih u celijalnoj bolesti, ali i veoma mali broj T-limfocita sa Ki67 markerom. Ovo je govorilo više u prilog neproliferativne aktivacije ovih ćelija.⁹⁵ S toga je veći broj istraživača prihvatio hipotezu da je jedan od prvih događaja koje pokreće glijadin, aktivacija T-limfocita lamine proprije od strane antigen prezentujućih ćelija (HLA-DQ2 ili DQ8 zavisnih). Prepoznavanje antigena dovodi do ekspresije IL-2 receptora i produkcije citokina od kojih se smatralo da IL-2, IL-6, interferon γ i TNF- α imaju najvažniju ulogu.¹⁰⁶

1.6.2.2 Humoralni imunitet

Otkrićem antitela (antiglijadinska, antiretikulinska i antiendomizijumska) potvrđena je uloga i humoralnog imuniteta u razvoju celijačne bolesti.

Antiglijadinska antitela koja proizvode plazmociti u intestinalnoj sluzokoži unakrsno reaguju sa epitopima na enterocitima, što bi moglo dovesti do razvoja

autoimunskog mehanizma.¹⁰⁷ Činjenica da se bolest može javiti i kod osoba sa imunodeficijencijom IgA i/ili hipogamaglobulinemijom ipak ukazuje da ona nemaju primarnu ulogu u nastanku oštećenja mukoze.¹⁰⁶

Antiretikulinska i antiendomizijumska antitela nastaju kao posledica dejstva glijadina koji dovodi do demaskiranja retikulin/endomizijum epitopa na kriptomata jejunalne mukoze, što predstavlja “okidač” za produkciju endomizijumskih autoantitela.¹⁰⁸ Dakle, vezivanjem glutena za enterocite dolazi do promene koja postaje meta za citotoksične T limfocite, imunoglobuline i komplement.¹⁰⁹

1.6.3 Savremeno shvatanje patogeneze

Dakle, celijačna bolest predstavlja autoimuno oboljenje u čijoj patogenezi pored uticaja spoljašnjeg faktora učestvuju imunološki i genetski faktori. Kao glavni pokretač razvoja bolesti od spoljašnjih agenasa je svakako gluten, odnosno prolaminske frakcije ove i sličnih žitarica. Otkriveno je više od deset peptida glutena i glutenina koji mogu pokrenuti ovu reakciju.⁶²

Sledeći faktor u razvoju bolesti je povećana propustljivost makromolekula glutena u laminu propriju. Dosadašnjim istraživanjima smatra se da postoji tri načina na koji makromolekul glutena dospeva nerazgrađen u laminu propriju. Prema zagovornicima *Fassanove* hipoteze (2000) povećana propustljivost mukoze tankog creva nastaje zbog gubitka “čvrstih veza” usled jače ekspresije zonulina koji deluje kao njihov negativni regulator.¹¹⁰ Do aktivacije zonulina dolazi ili direktnim dejstvom glutena ili kao posledica virusne infekcije. Međutim, *Shan* je sa saradnicima (2002) ukazao na postojanje peptida 33 glijadina, bogatog prolinom i glutaminom, koji se u značajnoj meri, nerazgrađen, resorbuje u laminu propriju gde dovodi do aktivacije ćelijskog i humoralnog imunog odgovora.¹¹¹ Apsorpcija ovog peptida se objašnjava deficitom enzima protil-endopeptidaze u četkastoj prevlaci enterocita. I treća grupa istraživača predvođena *Giovaninni-em* (2003) smatra da glijadin dovodi do apoptoze enterocita povećavajući propustljivost crevne barijere.¹¹²

U lamini propriji gluten biva podvrgnut deaminaciji od strane tkivne transglutaminaze. Ova reakcija omogućuje stvaranje negativno naelektrisanih ostataka glutaminske kiseline kako bi se omogućilo njihovo vezivanje za HLA-DQ2 ili DQ8 žleb na antigen prezentirajućim ćelijama čime se stvaraju uslovi za stimulaciju T-limfocita.

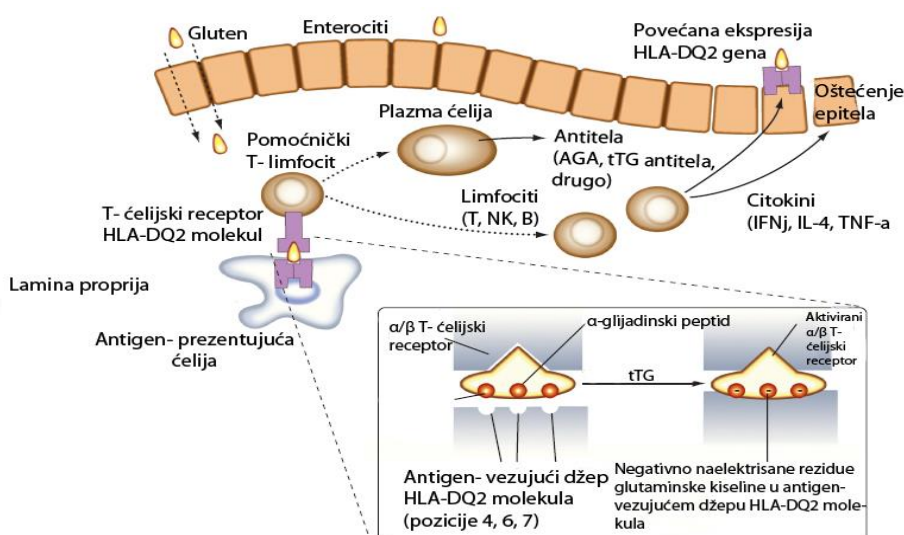
Kako glijadin služi kao donator glutamina, tTG može stvoriti dodatne nove antigenske epitope ukrštanjem molekula ekstracelularnog matriksa sa glijadinom ili kompleksa tTG sa gliadinom.⁹⁴ Stvarajući novi autantigen. Interesantno je da *Vader* ukazuje na postojanje razlika u imunološkom odgovoru dece i odraslih.⁶² Kao zaključak ove pojave, istraživači su mišljenja da imunološki sistem u početku reaguje na veliki broj peptida glutena (u glijadinu i gluteninu), dok progresijom bolesti i posledičnim oslobađanjem tkivne transglutaminaze, dovodeći do pojačane deaminacije glutenskih peptida, usmerava ćelijski odgovor samo ka peptidima koji su najjače povezani sa HLA-DQ2 ili DQ8 receptorima, a suprimira imunski odgovor ka nedeaminovanim peptidima.^{2,4,12,13,84}

Sledeći korak u patogenezi je prezentacija antigena T-limfocitima. Aktivirani T limfociti su uglavnom CD4⁺ obilno zastupljeni u podsluzokoži tankog creva. Po svojoj aktivaciji T-limfociti počinju sekreciju proinflammatoryh medijatora poput IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-6 i TGF- β . Dovodeći do direktnog oštećenja enterocita ili posredstvom aktivacije makrofaga i oslobađanjem velike količine štetnih produkata po epitel.¹¹³

U sluzokoži pacijenata sa celijačnom bolešću se konstatuje povećanje broja IEL, i to memorijskih T ćelija, sa ekspresijom CD45RO markera.¹¹⁴ Kod zdravih osoba, više od 90% IEL su forme α/β TCR, dok se forme γ/δ TCR IEL u obolelih od celijačne bolesti povećavaju i do 6 puta (do 35%) predstavljajući obeležje bolesti.¹¹⁵ Ovi primitivni limfociti prepoznaju ne peptidne antigene bakterija i neprerađene proteine nastale u sklopu stresa. Smatra se da deluju kao čuvari mukoze i da je štite od hronične izloženosti glutenu u gluten-tolerantnih osoba lučeći IL-4, koji smanjuje Th1, a aktivira Th2 imuni odgovor.¹¹⁶ Njihovo prisustvo u pacijenata na striktnoj dijeti bez glutena može ukazati na nenamernu konzumaciju glutena. Patogena uloga ovih limfocita, u poređenju sa limfocitima u lamini proprijji, se i dalje ispituje.¹¹⁷ Rezultati istraživanja ukazuju da IL-15 može igrati ključnu ulogu u premošćavanju urođenog i adaptivnog imunog odgovora u patogenezi celijačne bolesti.^{63,118,119} Ovaj enterocitni i makrofagocitni proinflammatory citokin znatno je povišen u sluzokoži pacijenata sa aktivnom i refraktarnom bolešću. Iako mehanizmi koji dovode do njegove hiperprodukcije ostaju nepoznati, smatra se da IL-15 reguliše homeostazu IEL putem promovisanje migracije limfocita, sprečavanjem apoptoze i jačanjem kapaciteta dendritskih ćelija da funkcionišu kao antigen prezentujuće ćelije.⁶³ Kao odgovor na glijadinski peptid IL-15 aktivira odgovor CD4⁺ T-ćelija u lamini proprijji, a sposoban je

da direktno ošteti enterocite indukcijom IEL da sekretuju IFN- γ .¹¹⁹

Stimulacijom T limfocita koji eksprimiraju T-ćelijski receptor α/β (TCR), kao posledica pokretanja Th2 odgovora, aktiviraju se i B limfociti, za generisanje imunoglobulina i stimulišu druge T limfocite da luče citokine, uključujući interferon (IFN)- γ , kao i interleukin IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF- α i transformišući faktor rasta (TGF)- β . Ovi citokini izazivaju ne samo oštećenje enterocita već i prezentaciju nenormalnih antigena HLA klase II na luminalnoj površini enterocita, što dodatno olakšava direktnu antigenu prezentaciju ovih ćelija u senzibilisanju limfociti (Slika br.3). Međutim, za antitela na tkivnu transglutaminazu se još ne zna da li imaju inhibitornu ili stimulatornu ulogu u daljem razvoju celijačne bolesti.



Slika br. 3. Predložena patogeneza nastanka celijačne bolesti.

AGA-antiglijadinska antitela; IFN-g-interferon gama; IL-4-interleukin-4; NK-prirodni ubica. In: Kelly CP. Celiac Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's: Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders; 2016:1849-71.²

1.7 PATOLOGIJA

Karakterističan patološki nalaz za celijačnu bolest je atrofija sluzokože tankog creva. Prvi opis ovih promena objavio je *John Paulley* 1956. godine na uzorku sluzokože tankog creva dobijene laparotomijom.⁹⁸ Po pronalasku Crosby-eve kapsule i uvođenju biopsije sluzokože tankog creva počinju da se javljaju i drugi istraživači. Nakon prve učinjene biopsije kod deteta *Sakula i Shiner*, 1957. godine, su dali prvi opis sluzokože tankog creva sa karakterističnim nalazom "ravne mukoze".^{46,121}

Imajući u vidu da gluten podleže potpunoj hidrolizi do dolaska u ileum, a takav nije toksičan, najizraženije patološke promene kod celijačne bolesti se uglavnom verifikuju u proksimalnom delu tankog creva (duodenum i jejunum). Iz tog razloga često se može čuti da celijačna bolest prvenstveno zahvata proksimalni deo digestivnog trakta.⁹⁶ Međutim, klinički simptomi su u korelaciji sa dužinom zahvaćenosti creva, a ne sa težinom oštećenja sluzokože tankog creva.⁹⁸

Normalan izgled sluzokože tankog creva, gledano stereomikroskopski ima ružičast, tj. somotast izgled, a crevni vilusi menjaju svoj oblik u zavisnosti od uzrasta.⁹⁶ U neonatusa vilusi su "prstoliki, a potom postaju širi, "jezičasti" i "listoliki". U dece od 4 godine i starije vilusi su ponovo užeg oblika i to celom dužinom tankog creva.^{46,122}

Odnos visine vilusa i dubine kripti je 2-5:1.¹ U Liberkinovim kriptama ćelije pokazuju ubrzanu mitotičku aktivnost, nezrele su i bogate u RNK. Ove ćelije migriraju duž kripti ka vrhu, zamenjujući stare enterocite koji su se deskvamirali u lumen creva. Sazrevajući ove ćelije povećavaju svoju visinu i počinju da sintetišu određene enzime. Na vrhovima vilusa, ove ćelije su cilindrične, na luminalnoj strani svaka ćelija ima izraženu "četkastu prevlaku" sastavljenu od mikrovilusa i prekrivenu glikokaliksom. A u lamini proprijii su smešteni retki limfociti i plazmocii.¹²³

U celijalnoj bolesti sluzokoža je sjajna, tanka, neravna, te se koristi i naziv "kaldrmasta". Sluzokoža je potpuno ravna ili postoje vilusi tipa kratkih grebena. Odnos visine vilusa i dubine kripti je smanjen, a kripte su međusobno široko razdvojene i zbog odsustva vilusa izgledaju dvostruko dublje. Ćelije kripti su nezrele sa povećanom mitotičkom aktivnošću. Međutim, i ćelije kripti karakteriše smanjen životni ciklus. Zbog povećanog gubitka epitelnih ćelija crevnih vilusa, praćenih kompenzatornim povećanjem replikacije ćelija kripti, dolazi do atrofije vilusa i elongacije i hiperplazije kripti, što se opisuje kao hiperplastična vilusna atrofija.¹²⁴ Ovo je karakterističan nalaz za celijačnu bolest. Bazalna membrana je zadebljana sa karakteristikama kolagena.

Epitelne ćelije pokazuju znake degeneracije i postaju nisko cilindrične i kuboidne. Postoji infiltracija lamine proprije plazmocitima, limfocitima i eozinofilima.¹²³

Prema navodima *Marsh-a*, oštećenje sluzokože tankog creva se klasifikuje u dva osnovna oblika: lakši ili infiltrativni i teži ili destruktivni oblik. U prvom obliku mukoznog oštećenja utvrđuje se povećan broj intraepitelnih limfocita sa γ/δ receptorskim svojstvom i visoka limfoplazmocična infiltracija strome, dok visina

crevnih resica i dubina kripti ostaju očuvane. Kod destruktivnog oblika, osim izraženih infiltrativnih promena u lamini epithelialis i stromi, dolazi do skraćanja, odnosno gubitka resica i hiperplazije kripti. U najtežem obliku oštećenja sluzokože tankog creva, koji retko nastaje, tipične infiltrativne promene, kao i hiperplazija kripti mogu i da izostanu.¹⁴

Tabela br.1. Klasifikacija oštećenja sluzokože tankog creva po March-u

Tip 0 – proliferativna lezija	sluzokoža tankog creva je normalnog histološkog izgleda. Broj IEL nije povećan
Tip 1 – infiltrativna lezija	sluzokoža tankog creva je normalnog histološkog izgleda. Prisutan je povećan broj IEL
Tip 2 - hiperplastična lezija	pored povećanog broja IEL, Liberkuhn-ove kripe su izdužene sa povećanim mitotskim indeksom
Tip 3 – destruktivni tip	kod ove vreste oštećenja sluzokože tankog creva koristi se modifikacija originalne podele koju su ustanovili Marsh i sar. 1999., i ima tri različita stadijuma vilusne atrofije:
Tip 3a – parcijalna vilusna atrofija	Resice su skraćene. Prisutan je veliki broj IEL, kao i hiperplazija kripti. Parcijalna vilusna atrofija se dijagnostikuje kada je odnos visine resica prema dužini kripti manji od 1:1
Tip 3b – subtotalna vilusna atrofija	Retki vilusi se prepoznaju u hipertrofičnoj mukozi. Broj IEL je povećan. Kripe su hiperplastične sa povećanim mitotskim indeksom.
Tip 3c – totalna vilusna atrofija	sluzokoža tankog creva liči na sluzokožu kolona. Resice potpuno nedostaju ili se zapažaju njihovi retki rudimenti. Prisutna je hiperplazija kripti i izražena limfocitoza
Tip 4- hipoplastična lezija	veoma redak nalaz koji se karakteriše totalnom vilusnom atrofijom bez hiperplazije kripti i značajnih znakova zapaljenja

Uzeto iz: March MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. Gastroenterology. 1992;102:330-54.¹²⁵

Sve veći značaj se pridaje i povećanom broju IEL obzirom da ovaj nalaz može biti pouzdaniji dijagnostički parametar od oštećenja sluzokože tankog creva. Povećan broj IEL, i to subpopulacije $\gamma\delta+$ je ključan u postavljanju dijagnoze kod latentnog

oblika gde je patohistološki pregled sluznice normalan, a serologija pozitivna. Takođe, i u drugim enteropatijama, kao što su alergija na proteine kravljeg mleka, postenteritisni sindrom, lamblijaza, Crohn-ovoj bolesti broj IEL može biti povećan.^{104,126}

1.8 PATOFIZIOLOGIJA

Novonastale promene u sluzokoži tankog creva dovode do izmenjene funkcije enterocita, a samim tim i u procesu digestije i apsorpcije.

U zahvaćenoj regiji sluzokože tankog creva postoji povećana permeabilnost kao posledica oštećenja enterocita dovodeći do povećanog ulaska makromolekula. Na procese apsorpcije utiču i drugi faktori kao što su: površinski imunoglobulini, produkcija mukusa, nivo peptidaza u lumenu, vreme tranzita, kao i permeabilnost endotela za makromolekule.¹²⁷

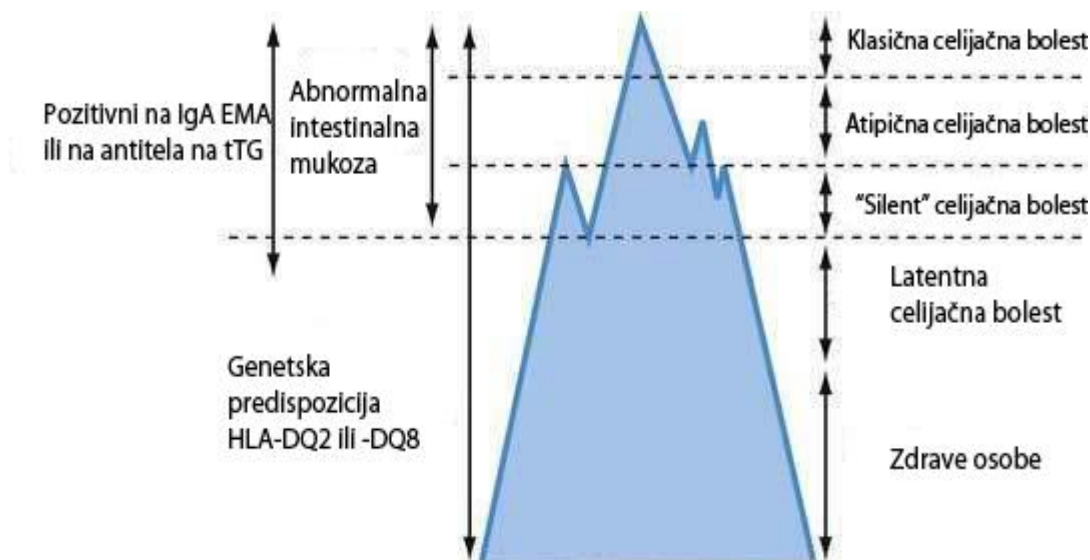
Takođe, karakterističan je poremećaj kako sekretorne, tako i motorne funkcije digestivnog trakta.¹²⁸

Kako su procesom najviše zahvaćeni duodenum i jejunum, najviše su pogođeni i procesi apsorpcije hranljivih materija, vitamina i minerala što za posledicu ima deficit ovih nutrijenata. Oštećenjem enzimske aktivnosti na vrhu enterocita najviše su pogođene disaharidaze, posebno laktaza. Ujedno, smanjena je i esterifikacija i resorpcija masnih kiselina, liposolubilnih vitamina, kao i stepen iskoristljivosti hidrosolubilnih vitamina, amino kiselina i resorpcija žučnih soli i gvožđa. Smanjenje koncentracija intestinalnih hormona koji se sintetišu i luče u proksimalnom delu tankog creva i povišena onih koji se sintetišu i luče u donjem dovode do smanjene stimulacije pankreasa i sniženja nivoa pankreasnih enzima dovodeći do poremećaja digestije masti i proteina.¹²⁹ Takođe, dolazi i do pojave hipomotiliteta glatke muskulature digestivnog i urinarnog trakta.

Dijareja je najčešći simptom u pacijenata sa klasičnom kliničkom slikom celijačne bolesti. Reč je o kombinovanoj osmotsko-skretornoj dijareji gde je osmotska komponenta posledica maldigestije i malapsorpcije glavnih nutrijenata, a sekretorna uzrokovana aktivnosti nezrelih enterocita.⁹⁶

1.9 KLINIČKA PREZENTACIJA

Kliničke manifestacije celijačne bolesti mogu biti raznolike. Klasičan ili tipičan klinički oblik čiji je opis prvi dao *Samuel Gee*, danas se sve ređe sreće. Zbog toga, u stručnim krugovima se odavno ukazuje da pacijenti sa ovim kliničkim oblikom predstavljaju samo vrh “vrh ledenog brega”.²



Slika br. 4. “Ledeni breg” u celijačnoj bolesti i spektar kliničkih formi

Uzeto iz: Kelly CP. Celiac Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran’s: Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders; 2006:2277-306.¹³⁰

Prema kliničko-serološkim i patohistološkim varijacijama razlikujemo dva osnovna tipa bolesti, simptomatski i asimptomatski.

U simptomatskoj ekspresiji bolesti razlikujemo klasični oblik bolesti, koji se uglavnom sreće kod odojčadi i male dece, i atipičnu (oligosimptomatsku) formu bolesti koju srećemo u kasnijem uzrastu.⁴ (Tabela br. 2)

Tabela br 2. Kliničke manifestacije celijačne bolesti

Tipični simptomi	Atipični simptomi	Udružene bolesti
Hronična dijareja Slabije napredovanje u tm Distendiran abdomen	Posledica malapsorpcije - sideropenijska anemija - nizak rast - rekurentni pobačaji - steatoza jetre - rekurentni abdominalni bol Nezavisno od malapsorpcije - dermatitis herpetiformis - hipoplazija gleđi - ataksija - alopecija - primarna bilijarna ciroza - izolovana hipertransaminazemija - rekurentni aftozni stomatitis - miastenija gravis - rekurentni perikarditis - psorijaza - polineuropatija - epilepsija (sa ili bez intrakranijalnih kalcifikacija) - dilatantna kardiomiopatija - hipo/hipertireoidizam	Moguća zavisnost od glutena - Autoimunski tireoiditis - Autoimunski hepatitis - Sjögrenov sindrom - Adisonova bolest - Autoimunski atrofični gastritis Nezavisne od glutena - Sindrom Down - Sindrom Turner - Sindrom Williams - Urođene srčane mane - IgA deficit

Uzeto iz: Fassano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease; an evolving spectrum. Gastroenterology 2001;120:636-51.⁷⁰

Ispoljavanje klasične kliničke forme bolesti zavisi od vremena uvođenja glutena u ishranu deteta. Bolest može početi u bilo kom uzrastu, ali se smatra da klasična klinička prezentacija obično počinje od 8.-36. meseca života.¹ Međutim, danas se beleži trend pojave celijačne bolesti kod dece u kasnijoj dobi, između 4-7 godine, a bolesnici sve više počinju da ispoljavaju atipičnu formu bolesti (rekurentni abdominalni bol, muku, povraćanje, opstipaciju).⁷⁰ Pored atipične, celijačna bolest se može ispoljiti ili jednim simptomom bilo gastrointestinalnim ili ekstraintestinalnim (nizak rast, kašnjenje puberteta, refrakтерна anemija, porast transaminaza, hipoplazija gleđi) kada govorimo o oligosimptomatskoj formi bolesti.²

1.9.1 Klasična klinička manifestacija celijačne bolesti

Najkarakterističniji simptom je svakako proliv koji može u početku biti intermitentan da bi vremenom postao hroničan. Karakteristika je da samo polovina bolesnika ima karakteristične stolice (obilne, smrdljive, masne), a manji broj može imati profuzne, vodene stolice koje dovode do dehidracije i poremećaja acidobaznog i elektrolitnog disbalansa, ponekad praćenih šoknim stanjem koje nazivamo “celijačna kriza”.¹²⁸ U starije dece proliv se sreće ređe, a njega zamenjuje opstipacija.

Posle dijareje, često se sreće anoreksija koja doprinosi nastanku malnutricije.¹²⁷ Malnutriciji doprinosi pojava povraćanja i abdominalnog bola, a sve ovo doprinosi pojavi nenapredovanja. Gubitak u telesnoj težini se javlja brzo nakon početka proliva, međutim kod starije dece zaostajanje u longitudinalnom rastu može biti jedini klinički znak bolesti. U pacijenata se može uočiti gubitak mišićne mase koji je izraženiji na proksimalnim delovima ekstremiteta, a zapaža se i gubitak masnog tkiva. Slabost mišića može dovesti do distenzije trbušnog zida, ali i promene peristaltičke aktivnosti.¹ Takođe, primećuje se i promena u ponašanju deteta koje postaje plačljivo, iritabilno, nervozno, plašljivo, apatično.⁹⁸

Pored enteropatije, u celijačnoj bolesti se sreću i različite ekstraintestinalne promene nutritivne prirode. Zbog malapsorpcije dolazi i do kliničkih prezentacija deficita vitamina i minerala. Pre svega zbog nedostatka gvožđa i folata uočavaju se znaci anemije (bledilo, umor, malaksalost). Nedostatak vitamina D, Ca i Mg rahitisom, tetanijom, tremorom, iritabilnošću, konvulzijama, bolom u kostima, a vitamina K hipoprotrombinemijom i pojavom epistakse, ekhimoza, a nekad i intestinalnom hemoragijom.¹²⁸

1.9.2 Atipična i asimptomatska klinička manifestacija celijačne bolesti

Klinički nemanifestnu celijačnu bolest možemo podeliti na “tihu” i asimptomatsku. U bolesnika sa “tihom” celijačnom bolešću nalazimo tipične patohistološke promene na sluzokoži tankog creva, a oni su bez simptoma ili se oni manifestuju veoma diskretno, najčešće ekstraintestinalnim tegobama (neraspoloženje, zamaranje, ..)

Kod asimptomatskog oblika bolesti uočavamo latentnu i potencijalnu formu. U obe forme celijačne bolesti kod bolesnika postoje serološki parametri intolerancije gluten, a

razlika je u činjenici da kod latentne forme postoji karakteristična limfocitna infiltracija sluznice tankog creva, dok je u potencijalnoj sluznica intaktna.^{4,9,12,20}

1.9.3 Udruženost celijačne bolesti sa drugim bolestima

Celijačnu bolest karakteriše i visoka udruženost (3-10%) sa drugim bolestima, pre svega sa ostalim autoimunim oboljenjima kao što su dijabetes melitus tip I, autoimuni tireoiditis, Adisonova bolest, juvenilni idiopatski artritis, Sjögrenov sindrom, autoimune bolesti jetre, sistemski lupus eritematodes, IgA nefropatija, miastenia gravis, psorijaza, dilatirajuća kardiomiopatija i druga.^{4,6,9,10-14} Približno ista prevalencija bolesti se registruje i u osoba sa selektivnim deficitom IgA, kao i Down, Turner i Williams sindromu.^{4,6,12,15} Pored udruženosti sa autoimunim poremećajima, celijačna bolest se javlja i kod oboljenja koja imaju i povezanost sa sličnim HLA haplotipom.

Dermatitis herpetiformis (DH) je bolest kože koju karakterišu papulovesikularne lezije koje se javljaju simetrično na ekstenzivnim površinama kože ekstremiteta, zadnjice, trupa, vrata i poglavine. Retko se dijagnostikuje u detinjstvu. Češće se sreće kod muškaraca (3:2), mada u pacijenata mlađih od 20 godine, preovlađuju žene (3:2).¹³¹ Dijagnoza DH zahteva dokazivanje IgA depozita imunofluorescencijom u oblasti kože u neposrednoj blizini lezije koja nije zahvaćena promenom.¹³¹ Patohistološke promene na sluzokoži tankog creva koje se razvijaju u celijačnoj bolesti su najčešće u vidu patch-eva, te je neophodno pri postavljanju dijagnoze uzeti multiple bioptate creva.¹³¹ Povećan rizik od crevnih malignitet se sreće u onih koji ne poštuju dijetu bez glutena, kao i kod onih koji su na dijeti manje od pet godina.^{132,133} Sardi i njegove kolege rasvetli su patogenezu DH pokazujući da je epidermalna (tip 3) transglutaminaza (ETG) dominantan autoantigen u DH (a ne tTG tip 2).¹³⁴ To objašnjava zašto se DH javlja u manjem broju kod obolelih od celijačne bolesti. U DH, u prevalenca HLA-DQ2, cirkulišućih anti-glijadinskih, anti-retikulinskih, i endomizijumskih antitela je slična kao i osoba sa celijakijom bez DH.¹³¹ DH i celijakija su dva veoma blisko povezana gluten-senzitivna poremećaja, ali ipak dva različita klinička entiteta. Većina, ako ne i svi, pacijenti sa DH imaju barem latentnu celijakiju, dok je manje od 10% pacijenata sa celijakijom imaju DH.

Prevalencija udruženosti autoimunih bolesti sa celijačnom bolešću se kreće u odraslih oko 20%. Snažnu povezanost sa **dijabetesom mellitusom tipa 1** (DMT1)

odražava, delimično, povećana učestalost DQ alela vezanog za celijačnu bolest kod bolesnika sa DMT1. Učestalost celijakije u DMT1 je približno 5% (u rasponu od 3% do 8%),¹³⁵⁻¹³⁷ kao i učestalost DMT1 u celijakiji, približno 5%.¹³⁸ Većina pacijenata sa DMT1 ima asimptomatsku celijačnu bolest, a na nju obično upozoravaju neočekivane epizode hipoglikemije ili dijareje kod pacijenata sa DMT1. Kontrola dijabetesa kod pacijenata sa celijakijom zbog malapsorpcije može biti teža.

Utvrđena je i visoka prevalenca autoimunog **oboljenja štitne žlezde** kod pacijenata sa celijačnom bolešću, i to sa većim značajem za hipotireoiditis nego za hipertireoiditis.¹³⁹ Celijačna bolest može biti udružena i sa drugim autoimunih bolesti vezivnog tkiva, uključujući IBD, hronični hepatitis, sklerozirajući holangitis, PBC, IgA nefropatija, intersticijalne bolesti pluća (uključujući hronični fibrozni alveolitis), idiopatsku plućnu hemosiderozu, SLE, Sjogrenov sindrom i polimiositis.^{2,4,6,9,10-14} Ova udruženost se objašnjava učešćem zajedničkih genetskih faktora, međutim, *Ventura* sa saradnicima¹⁴⁰ ukazuje da na to mogu uticati i starostna dob, kao i ne poštovanje striktno dijete bez glutena.

Iako su mnogi pacijenti sa celijačnom bolešću intolerantni na laktozu i fruktozu u vreme postavljanja dijagnoze, samo mali procenat ima stalni **deficit disaharidaza** nakon uvođenja dijete bez glutena.

IgA deficijencija se javlja kod približno 2% bolesnika sa celijačnom bolešću i smatra se da je ona oko 20 puta češća nego u opštoj.^{2,4}

Hiposplenizam i atrofija slezine se sreće u celijačnih bolesnika. A učestalost se povećava sa starošću, trajanju izloženosti glutenu i u aktivnoj bolesti.¹⁴¹ Mehanizam nastanka je za sada nepoznat, ali ovi pacijenti mogu biti izloženi povećanom riziku od razvoja bakterijskih infekcija i trebaju da se vakcinišu protiv pneumokoka.¹⁴²

Postoji dobra udruženost celijačne bolesti sa **IBD i mikroskopskim kolitisom**.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Patohistološki nalaz koji se sreće u limfocitnom i kolagenom kolitisu se kreće od blage do umerene limfocitne infiltracije, pa do parcijalne (povremeno) ili subtotalne atrofije sluzokože tankog creva.¹⁴⁴ Udruženost ovih oboljenja bazira na dokazu da pacijenti sa celijakijom i mikroskopskim kolitisom dele skup predisponiranih HLA-DQ gena.¹⁴⁶

Celijačna bolest je povezana sa **neplodnošću žena** (4-8%) što se objašnjava deficitom mikroelemenata i vitamina, udruženošću sa drugim endokrinim i autoimunskim bolestima, kao i skraćenju reproduktivnog perioda (kasna menarha-rana

menopauza).¹⁴⁷

Potvrđeno je da je češća pojava celijačne bolesti u dece sa određenim sindromima, kao što su **sindroma Down, sindroma Turner i sindroma Williams**.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Povišen nivo transaminaza u serumu se sreće u 9% odraslih bolesnika sa “tihom” celijačnom bolešću.¹⁵¹

Takođe, u 2-8% dece sa **zaostatkom u longitudinalnom rastu** uzrok je celijačna bolest koja se povezuje sa malnutricijom i deficitom pojedinih oligoelemenata, ali i zbog niže koncentracije hormona rasta kao posledica hipofunkcije hipotalamusa.^{152,153}

Hipoplazija gledi se može sresti kod 24-83% bolesnika sa celijačnom bolešću.¹⁵⁴

1.9.4 Komplikacije

Veoma ozbiljna komplikacija celijačne bolesti je svakako celijačna kriza koja može ugroziti život pacijenta. Manifestuje se teškom, profuznom dijarejom praćenom povraćanjem, teškom dehidracijom, acidobaznim i elektrolitnim disbalansom i šoknim stanjem.

Međutim, najteža, a ujedno i veoma ozbiljna komplikacija celijačne bolesti je razvoj maligniteta, tj. limfoma tankog creva, ali ga niko, do sada, nije registrovao kod dece.^{123,155}

Karcinomi, posebno orofarinksa, jednjaka i tankog creva čine jednu trećinu preostalih maligniteta koji mogu biti komplikacija celijačne bolesti. Obično se javljaju kod obolelih starijih od 50 godina.¹⁵⁶ Mehanizmi odgovorni za povećanje rasprostranjenosti maligniteta u celijakiji su nepoznati. Međutim, smatra se da su povećana mitotska aktivnost ćelija kripti, povećan broj limfocita u lamini propriji, povećana propustljivost mukoze, infekcije onkogenim virusima, abnormalnost imunog sistema sluzokože tankog creva potencijalni faktori.

1.10 DIJAGNOZA

Kriterijumi za postavljanje dijagoze celijačne bolesti kod dece definisani su od strane Evropskog udruženja za dečju gastroenterologiju, hepatologiju i ishranu (ESPGHAN). Endoskopska ili aspiraciona enterobiopsija s patohistološkom analizom uzoraka sluznice tankog creva pre uvođenja dijete bez glutena ostaje i dalje tzv. „zlatni standard“ u dijagnostici celijačne bolesti.^{4,157}

1.10.1 Biopsija

Prvi ESPGHAN kriterijumi, usvojeni u Interlaken u 1969. godine, podrazumevali su da je pored početne, neophodno obaviti još najmanje dve enterobiopsije, jednu posle 2-4 godine dijete bez glutena i drugu tokom 3-6 meseci provokacije podnošenja glutena. Ispitanici bez dokazanog recidiva bolesti zahtevali su treću biopsiju, koja je vršena u preostalom periodu do pune dve godine normalne ishrane, a neki od njih i četvrtu ukoliko su se simptomi i znaci bolesti primetili kasnije.⁴

Nakon dvadeset godina, u Budimpešti 1989. godine, ovi kriterijumi su korigovani. Provokacija podnošenja glutena s ponovnom enterobiopsijom zadržana je samo u dece gde je glutenska enteropatija dijagnostikovana pre navršene druge godine. Ovim se isključuje prolazni oblik nepodnošenja glutena, kao i izdvajanja drugih oboljenja koja su, prema svojim kliničkim i patohistološkim osobinama, mogla odgovarati glutenskoj enteropatiji. Dijagnostički principi iz Interlakena zadržani su za pacijente kod kojih uzorci sluzokože tankog creva pri prvoj biopsiji nisu imali tipičan izgled ili su bili neadekvatni za pouzdano tumačenje i gde je bezglutenska dijeta data bez prethodne enterobiopsije. Provokacija toletrancije se savetovala posle navršene šeste godine i nakon puberteta; u prvom slučaju zbog visokog rizika od oštećenja stalnih zuba, a u drugom zbog neželjenog dejstva na rast i razvoj deteta. Tokom provokacije podnošenja glutena treba uraditi dve enterobiopsije: pred samu provokaciju i tokom normalne ishrane (10-15 g glutena dnevno). Prva biopsija ukazuje na oporavak sluzokože tankog creva nakon sprovedene dijete bez glutena, a drugom postojanje ili izostanak morfoloških promena tipičnih za podnošenje glutena. Za određivanje termina biopsije, pored kliničkog ispitivanja bolesnika, dragocenu ulogu ima određivanje seroloških parametara specifičnih za celijačnu bolest. Ali ovim kriterijumima u

bolesnika starijih od dve godine kod kojih je patohistološki pregled sluzokože tankog creva ukazao na tipične promene i koji su se oporavili na dijeti bez glutena ponovna enterobiopsija nije potrebna. Značajan doprinos postavljanju dijagnoze u ovim slučajevima ima i gubitak prethodno potvrđenih seroloških parametara važnih za celijačnu bolest. Ponovna (kontrolna) enterobiopsija u uzrastu starijem od dve godine neophodna je samo kod bolesnika koji se ne oporavljaju na striktnoj dijeti bez glutena, kao i kod onih kod kojih je bolest otkrivena u asimptomatskom obliku. U prvom slučaju biopsija se vrši radi revizije dijagnoze, a u drugom radi uvida u normalizaciju izgleda sluznice tankog creva posle odgovarajućeg perioda eliminacione dijete.⁴

Treća korekcija kriterijuma ESPGHAN-a definisana 2010. godini, govori da ova procedura nije neophodno u pacijenata sa simptomima i/ili znakova karakterističnim za celijačnu bolest i kod kojih je konstatovan porast titra IgA antitela na transglutaminaze tkiva (AtTG) iznad 100 U/ml, pozitivna anti-endomizijalna antitela i "celijačni HLA" (DQ2 i/ili DQ8). U korist verifikacije prisustva bolesti, odnosno opravdanosti uvođenje dijete bez glutena bez prethodne enterobiopsije, govori klinički oporavak pacijenta i nestanak AtTG na dijeti. Takav stav u dijagnostici celijačne bolesti je zasnovan, ne samo na visokoj osetljivosti i specifičnosti IgA AtTG kao serološkog markera bolesti (>95%), već i na vrlo značajnoj korelaciji njihovog titra sa manjim stepenom oštećenja intestinalne mukoze oštećenja, kao i skoro neizbežno (>98%) prisustvo HLA DQ2 i/ili DQ8. Dakle, prema najnovijim ESPGHAN kriterijumi, provokacija tolerancije glutena sa enterobiopsijom i patohistološkim pregledom sluzokože tankog creva je nepotrebno i kod dece kod koje je celijačna bolest dijagnostikovana pre navršene druge godine života. Ali, kod pacijenata gde je dijeta bez glutena uvedena bez prethodne enterobiopsije, kao i u slučajevima u kojima morfološke promene mukoze nisu bile tipične ili gde uzorci nisu bili adekvatni za pouzdano tumačenje, konačna potvrda ili isključenje celijakije se zasniva na nalazu biopsije tokom provokacije tolerancije glutena. Pošto ova procedura može da ugrozi kvalitet stalnih zuba, predloženo je da se njeno izvođenje sprovede po navršenoj šestoj godini života, ili nakon puberteta zbog negativnog efekata na rast deteta i razvoj u pubertetu.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Danas se najčešće primenjuje endoskopska biopsija. Ona omogućuje uzimanje većeg broja uzoraka sluzokože tankog creva, što je veoma korisno kod "patchy" vilusne atrofije. Svakako da se savetuje uzimanje uzoraka i iz samog bulbosa duodenuma. Tokom endoskopije se mogu uočiti određene makroskopske promene (zbrisani

duodenalni nabori, prisustvo fisura i žlebova, izraženog vaskularnog crteža i mozaični izgled sluzokože) koje mogu uputiti na celijačnu bolest.¹⁶⁰

Biopsija Crosby-evom kapsulom omogućuje uzimanje uzoraka sluzokože tankog creva iz dubljih partija duodenuma, dobijaju se kvalitetniji uzorci bioptata, ali je mana što se mogu dobiti najviše dva uzorka i ne dobija se vizuelni pregled sluzokože.

Metoda koja obezbeđuje adekvatnu orijentaciju bioptata za patohistološki pregled, vizuelni pregled bioptata i uvid u njegovu trodimenzionalnu strukturu neposredno po dobijanju uzorka je stereomikroskopija.¹⁶¹

1.10.2 Serološka dijagnostika

Otkriće seroloških testova visoke senzitivnosti i specifičnosti krajem osamdesetih i početkom devedesetih godina prošlog veka, olakšalo je postavljanje dijagnoze. Međutim, iako je senzitivnost i specifičnost ovih testova visoka oni nemaju i apsolutnu dijagnostičku vrednost.⁴ Osim što nam mogu poslužiti u sklopu postavljanja dijagnoze, ovi testovi imaju veliki značaj u selekciji pacijenata za biopsiju sluzokože tankog creva, ali se mogu koristiti u praćenju doslednosti sprovođenja bezglutenske dijeta, kao i u epidemiološkim studijama radi procenjivanja prevalencije oboljenja u opštoj ili rizičnim populacijama.

Tabela br. 3. Senzitivnost i specifičnost, kao i prediktivna pozitivna i negativna vrednost seroloških testova u celijačnoj bolesti

Serološki test	Osetljivost * (%)	Specifičnost * (%)	Pozitivna prediktivna vrednost (%)	Negativna prediktivna vrednost (%)
Imunoglobulini A na tkivnu transglutaminazu				
Endomizijalna antitela indirektnom imunofluorescencijom	85-98	97-100	98-100	80-95
tTG zamorčića [†] ELISA	95-98	94-95	91-95	96-98
Humana tTG [‡] ELISA	95-100	97-100	80-95	100
Antiglijadniska antitela (AGA)				
IgA	75-90	82-95	28-100	65-100
IgG	69-85	73-90	20-95	41-88

Uzeto iz: Kelly CP. Celiac Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's: Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders; 2016:1849-71.²

Detekcija i kvantitativno određivanje specifičnih antitela u odgovarajućoj kliničkoj slici su obično prvi koraci u evaluaciji celijačne bolesti. Najčešće korišćeni i opisani serološki testovi za celijačnu bolest su antiretikulinska antitela (ARA), antigliadinska antitela (AGA), anti endomizijalna antitela (EMA), antitela na tkivnu transglutaminazu (anti tTG) i antitela na deaminovani-gluteinski peptid (DGP).

1.10.2.1 Antiretikulinska antitela (ARA)

Test ARA je prvi uveden kao serološki dijagnostički test za celijačnu bolest 1977., a rutinski se detektuje indirektnim imunofluorescentnim testom (IFA) na tkivu pacova.¹⁶² Ova antitela (IgG ili IgA) su usmerena protiv retikulinskih vlakna endomizijuma, sloja vezivnog tkiva koje obavijaju glatka mišićna vlakna. Postoji pet različitih tipova (R1 do R5) ARA; međutim, samo tip R1 je povezan sa celijačnom bolešću i dermatitisom herpetiformisom. Iako je još uvek dostupan u dijagnostici, AGA se zbog slabe senzitivnosti i specifičnosti, danas ređe koristi.

1.10.2.2 Antiendomizijumska antitela (EMA)

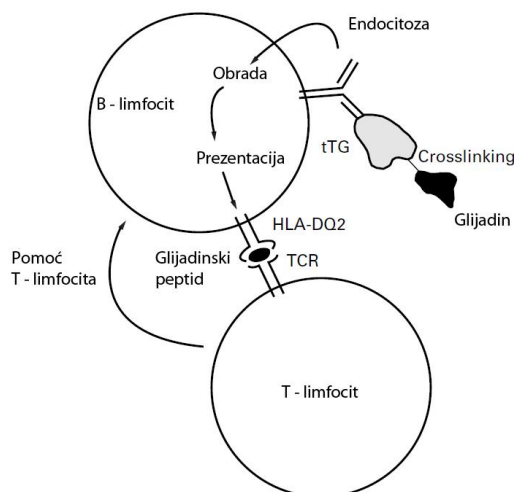
IgA EMA se vezuju za endomizijum, fino rastresito tkivo koje obavija glatke miocite. Patohistološki nalaz sluzokože tankog creva, dobijen metodom indirektno imunofluorescencije, ima karakterističan izgled i može podsećati na saće.¹⁶² *Dietrich* i saradnici su 1997. godine identifikovali tkivnu transglutaminazu (tTG) kao ciljni antigen ovih antitela. Rezultati ELISA testa na EMA su kvalitativni. Specifičnost testa kod nelečenih pacijenata obolelih od celijakije doseže i 100%, dok je osetljivost 90%.^{163,164} Kod pacijenata koji poštuju dijetu bez glutena titar antiendomizijalnih antitela opada i test je često negativan.¹⁶⁵ Analize za IgG EMA nisu proučavana dovoljno, pa se u pitanje dovodi njihova validnost. *Pikareli* i saradnici su 2000. godine sproveli istraživanje u kom je test na IgG EMA, sproveden kod 9 dece sa potvrđenom celijačnom bolešću i deficijencijom IgA, pokazao specifičnost i senzitivnost od 100%.^{166,167}

1.10.2.3 Antiglijadinska antitela (AGA)

Tkivna transglutaminaza tip 2 katališe reakciju deaminacije glijadina, formirajući tako molekul izuzetnog afiniteta za HLA-DQ2 i tako uzimajući učešće u patogenezi celijačne bolesti.⁶¹ ELISA testovi za antiglijadinska antitela (AGA) klase IgG i IgA koriste sintetski deaminovani glijadinski peptid (DGP).

1.10.2.4 Antitela na tkivnu transglutaminazu (at tTG)

Postojanje antiendomizijalnih antitela objašnjeno je molekulskom mimikrijom između antigena glijadina i onih u endomizijumu ili su čak nastali u interakciji glijadina i molekula koji ulaze u sastav endomizijuma.^{167,168} U svom radu, 1997. godine, *Dietrich* i saradnici su otkrili da je ciljni antigen antiendomizijalnih antitela enzim tkivna transglutaminaza (tTG). Podaci ovog istraživanja pokazuju da je imuski odgovor usmeren protiv glijadina i tTG, a indukovano je stvaranjem molekulskih kompleksa između tkivne transglutaminaze i glijadina.⁷¹



Slika br. 5. Glijadin specifična T ćelija može pomoći u produkciji antitela na tTG od strane specifičnih B ćelija. B ćelije sa produkcijom antitelima specifičnih za tTG verovatno su prisutna u svih ljudi, ali zavise od pomoćničkih T ćelija za početak lučenja imunoglobulina i da prebaci pokretanje izotopa. Kompleksna formacija između glijadina i TTG čini glijadin nosačem proteina za TTG. Uzeto iz: Sollid LM, Molberg Ø, McAdam S and Lundin KEA. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase—guilt by association? Gut 1997 41:851-852.¹⁶⁹

Solid sa saradnicima 1997. godine (Slika br.5) iznosi hipotezu da autoimunski odgovor na tkivnu transglutaminazu nastaje aktivacijom postojećih B-limfocita specifičnih za tTG, koja je inače sprečena perifernim mehanizmima tolerancije B-ćelija posredstvom pomoćničkih T ćelija, tako što pomenuti B-limfocit ingestira molekulski kompleks glijadin-tTG i obradom endocitovanog antigena prezentuje peptidni fragment glijadina, koji je vezan za HLA-DQ2, specifičnim T-pomoćničkim ćelijama, aktivirajući ih i time im omogućavajući da pokrenu T-zavisni humoralni odgovor, kao što je prikazano na slici.¹⁶⁹

Prisustvo pomoćničkih T ćelija koje su specifične za antigene glijadina je potvrđeno u mukozi tankog creva kod pacijenata obolelih od celijakne bolesti.^{170,171}

Godine 1998. *Dietrich* i saradnici su objavili novi rad, u kom su analizirali ELISA test na tkivnu transglutaminazu, kao kvantitativne metode.¹⁷² Istraživanje je pokazalo da je senzitivnost testa na IgA čak 98,1%, a specifičnost 94,7%. U početku su korišćeni kitovi koji su kao antigen sadržali tTG jetre zamorčića, međutim pokazali su značajan broj lažno pozitivnih rezultata.^{173,174} Značajan korak bio je sintetisanje rekombinantnog proteina humane tkivne transglutaminaze kloniranjem gena.

Lažno negativan test IgA tTG se češće javljaju kod male dece (<2 godina), one sa blagom celijačnom enteropatijom, kao i u onih sa IgA deficitom. Specifičnosti IgA tTG testova su visoki, a njihove pozitivne prediktivne vrednosti su visoke i u populaciji manjeg rizika.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ Takođe, kod osoba sa selektivnim deficitom IgA rezultati učinjenih ispitivanja su pokazala da je primena IgG humanih antitela na tkivnu transglutaminazu imala senzitivnost 100%, a specifičnost 80%. Kako se antitela na tkivnu transglutaminazu IgG klase mogu verifikovati i u drugim biološkim materijalima (duodenalni sok, stolica, saliva) u pacijenata sa celijakijom postoji velika želja da se uvede neinvazivni skrining test.

Normalna osnovna vrednost antitela IgA tTG obično se postiže u roku od 3 do 12 meseci, u zavisnosti od dostignute koncentracije antitela (vreme poluraspada koncentracije IgA tTG je od 6 do 8 nedelja) i stepenu uspeha zavisi od izbegavanja unosa glutena. Ako nivo ne padne u ovom roku to znači da pacijent i dalje konzumira gluten, namerno ili nenamerno.¹⁷⁸

1.10.3 HLA tipizacija

Poslednjih decenija genetska istraživanja pokazuju da oko 90-95% bolesnika sa celijačnom bolešću ima HLA-DQ2 protein, a da skoro preostali pacijenti imaju DQ8.^{14,15} Ovi proteini su kodirani visoko polimorfnim HLA-DQ genima lociranim na HLA klasi II lokusa na kratkom kraku hromozoma 6 (6p21.3). HLA-DQA1 gen kodira nivo α -lanac, a DQB1 kodira β -lanac HLA-DQ proteina. Među HLA-DQ alelima postoji jaka neravnoteža. Različite varijante HLA-DR i HLA-DQ formiraju karakteristične haplotipove,¹⁴ a homozigotnost alela doprinose da je DQ2 genotip povezan sa razvojem ozbiljnih komplikacija celijakije.¹⁸ Iako, 25-40% opšte populacije nosi ovaj HLA genotip ne razvijaju svi i bolest, ali je za razvoj bolesti njihovo prisustvo neophodno.²¹ Dakle, prisustvo osetljivih DQ varijanti ne predviđa razvoj bolesti, ali njihovo odsustvo ukazuje da celijačne bolesti nema, vrlo verovatno sa negativnom prediktivnom vrednošću blizu 100%.^{22,23}

1.11 LEČENJE

1.11.1 Sadašnja terapija

Osnova terapije u celijačnoj bolesti je striktna dijeta bez glutena, tj. redukcija proizvoda od pšenice, raži, ječma i ovasa iz ishrane obolelog.³³ Osim navdenih, druge žitarice se mogu slobodno konzumirati.

U pacijenata sa klasičnom kliničkom formom celijačne bolesti potrebno je korigovati deficit minerala, prvenstveno gvožđa, kao i minerala. Do 10% pacijenata ima sekundarnu intoleranciju laktoze, te je potrebno u toku nekoliko nedelja po započinjanju dijeta bez glutena isključiti iz ishrane obično mleko i proizvode koji sadrže laktozu.^{6,13,179, 180}

Na ovako primenjenu dijetu dolazi do veoma brzog kliničkog odgovora, gde se prvo popravljaju apetit i raspoloženje deteta. Dijareja se stabilizuje, stolice postaju formirane, a njihova frekvencija se smanjuje. Beleži se i porast u telesnoj masi.

Ukoliko izostane oporavak treba razmišljati o dve stvari. Prva, ili dete ne poštuje striktnu dijetu i drugo, neka druga oboljenja koja mogu dati sličnu kliničku sliku (urođena hipogamaglobulinemija, limfom ili alergija na drugi nutrijent).^{2,9,13}

Kako je celijačna bolest doživotna i sama dijeta mora biti trajna. Time se sprečava recidiv poremećaja koji bi se javio pri ponovnom uvođenju glutena, sprečavaju druge inumske (diabetes, tireoiditis,..) ili nutritivne promene (anemija, rahitis, nizak rast..).^{2,9,13}

U situacijama najtežih oblika bolesti, praćenih profuznim vodenim stolicama koje dovode do velikih gubitaka tečnosti, elektrolita i poremećaja acidobazne homeostaze, celijačne krize, pored intravenske nadoknade vode i elektrolita, primenjuje se elementarna, odnosno dodatna parenteralna ishrana, a nekad i glikokortikoidna terapija.^{13,179-181}

Već duže vreme se u stručnim krugovima raspravlja i o unosu ovsas. Jedna grupa stručnjaka zastupa mišljenje da se sastav amino kiselinskih sekvenci u aveninu ovsas razlikuje od pšeničnog glijadina, što ga čini tolerantnim za pacijente sa celijačnom bolešću. Međutim, i pored nekoliko studija koja ukazuju na bezbednu primenu ovsas, u ishrani osoba sa celijakijom, postoji rezervisan stav jer ima i prikaza pacijenata koji su razvili bolest pri korišćenju ove žitarice.²

1.11.2 Moguća terapija u budućnosti

Saznanjem patofiziološkog mehanizma nastanka celijačne bolesti pobudile su se i neke ideje o razvoju i medikamentozne terapije u tretmanu celijačne bolesti.

Prema hipotezi Shan i sar. da se početak bolesti zasniva na deficitu prolil endopeptidaze, enzimu koji je zadužen za digestiju glutenskog peptida 33 okrivljenog da po apsorpciji u lamini propriji nakon deaminacije od strane tTG aktivira autoimunski proces, primena bakterijske prolil-endopeptidaze bi omogućila digestiju ovog proteina. Međutim, za sada ne postoji konsenzus među istraživačima.^{2,111}

Imajući u vidu da je IL-15 odgovoran za migraciju limfocita u epitel, kao i da stimuliše njihovo citotoksično dejstvo i lučenje INF- γ , sugerise se primena blokade ovog interleukina. Takođe, i ovde postoji rezervisanost naučnika zbog straha od neočekivanih sistemskih efekata.²

Kako je tkivna transglutaminaza ključan autoantigen u celijačnoj bolesti razmišlja se o leku koji bi blokirao enzim. Obzirom da se ovaj enzim nalazi i u drugim tkivima verovatnoća pojave neželjenih efekata i kod ovog leka je veoma velika.²

Postoji i ideja o primeni vakcine, međutim zbog bojazni od izazivanja

imunizacije se privremeno odustalo od dalje realizacije.⁸⁴

1.12 PROGNOZA

Ukoliko se celijačna bolest pravovremeno dijagnostikuje i dosledno leči bezglutenskom dijetom, prognoza je odlična.²⁸ Naime, ove osobe praktično i nisu bolesnici i nemaju nikakva ograničenja u fizičkom i intelektualnom smislu. Međutim, kasno postavljanje dijagnoze ili nedoslednost sprovođenja dijetete bez glutena, može da dovede do komplikacija, od kojih neke mogu biti i veoma teške.^{19,28,29}

Neka istraživanja ukazuju da je mortalitet obolelih od celijačne bolesti 1,9 puta veći u odnosu na opštu populaciju. Posledica je razvoja limfoproliferativnih oboljenja i drugih maligniteta. S toga povećan rizik od razvoja maligniteta imaju oboleli od celijačne bolesti koji su na normalnoj ishrani ili uzimaju gluten u manjim količinama. Ukoliko osoba obolela od celijačne bolesti striktno poštuje dijetu bez glutena najmanje pet godina, rizik za razvoj maligniteta je isti kao u zdravih osoba.^{6,182}

Dakle, striktno poštovanje dijetete bez glutena obezbeđuje izrsnu prognozu i ove osobe se tretiraju kao zdrave.

2 CILJ ISTRAŽIVANJA

Ova studija, bazirana na striktnom poštovanju jasno definisanih dijagnostičkih kriterijuma Evropskog udruženja za gastrenetrologiju, hepatologiju i nutriciju, (ESPGHAN, 1989),¹⁵⁷ i ima tri cilja:

A- Da utvrdi povezanost pozitivnog serološkog skrininga sa pojavom celijačne bolesti u sledećim rizičnim grupama:

1. Kod braće i sestara deteta sa dokazanom celijačnom bolešću
2. Kod dece sa insulin-zavisnim dijabetesom melitusom (tip I)
3. Kod dece sa rezistentnom sideropenijskom anemijom nejasne etiologije
4. Kod dece sa zaostajanjem u longitudinalnom rastu i maturaciji kod kojih su isključena endokrina i druga organska oboljenja.
5. Kod dece sa hipoplazijom zubne gleđi

B- Da utvrdi kvalitet serološkog testa baziranog na određivanju antitela klase IgA i IgG na tkivnu transglutaminazu, tj. njegovu senzitivnost.

C- Da se kod svih ispitanika sa dokazanom celijačnom bolešću odredi stepen i tip morfološkog (stereomikroskopskog i patohistološkog) oštećenja sluznice proksimalnog dela tankog creva, prisustvo sideropenijske anemije i/ili sideropenije, hipoproteinemije, hipolipidemije, nivo Ca, P i alkalne fosfataze u serumu, hipertransaminazemije i bazalne glikemije.

3 MATERIJAL I METODI

Ovo retrospektivno-prospektivno ispitivanje sprovedeno je na Univerzitetској dečјој klinici u Beogradu od januara 1997 do avgusta 2013. godine. Ispitivanje je obuhvatilo 240-oro dece koji su bili podeljeni u pet grupa, prema rizičnoј kategoriji za razvoj celijačne bolesti, i to:

1. braća i sestre sa dokazanom celijačnom bolešću
2. deca sa insulin zavisnim dijabetesom melitusom tip I
3. ispitanici sa rezistentnom sideropenijskom anemijom na oralnu terapiju gvožđem
4. deca sa zaostajanjem u longitudinalnom rastu kod kojih su isključena endokrina i druga organska oboljenja
5. deca sa konstatovanom hipoplazijom zubne gleđi

Prvu grupu ispitanika, njih 147. dece, čine braća i sestre od kojih je 64-oro dece imalo dijagnostikovanu celijačnu bolest po kriterijumima ESPGHAN-a iz 1989. godine, a ostalih 83. deteta su bila njihova braća i sestre kod kojih je pre biopsije sluzokože tankog creva urađen serološki skrining. Ovo ispitivanje je urađeno u periodu od januara 1993. do avgusta 2013. godine na Univerzitetској dečјој klinici u Beogradu.

Drugu grupu ispitanika čini 61. dete kod kojih je dijagnostikovan dijabetes mellitus tip I u periodu od 2005 do 2010 na Univerzitetској dečјој klinici. Svoj deci je urađen serološki skrining, a onoj koja su bila seropozitivna rađena je enterobiopsija.

Treću grupu čini 11-oro dece sa sideropenijskom anemijom rezistentnom na oralnu terapiju gvožđem dijagnostikovanom u periodu 2005-2007. Dijagnoza sideropenijske anemije je zasnovana na nižој vrednosti hemoglobina u krvi (za decu do 5 godina ispod 110 g/L, a za stariju ispod 115 g/L) i serumskog gvožđa nižeg od 10,7 $\mu\text{mol/L}$.^{183,184} Sva deca su prethodno u trajanju od 6-8 nedelja lečena odgovarajućom dozom oralnog preparata gvožđa, ali bez adekvatne korekcije nivoa hemoglobina. Svima je prvo urađen serološki skrining, a potom i enterobiopsija.

Četvrtu grupu čini 8-oro dece sa celijačnom bolešću kod koje je u periodu 2005-2012. godine konstatovano zaostajanje u longitudinalnom rastu veće od 2 SD za uzrast i pol.¹⁸⁵ Kod sve ove dece su prethodnim ispitivanjem isključena endokrina i druga oboljenja praćena zastojem u longitudinalnom rastu, a potom serološki skrining, pa enterobiopsija.

Petu grupu, njih 40, čine deca sa hipoplazijom zubne gleđi dijagnostikovane od strane dečjeg stomatologa u periodu od 2005. do 2012. godine. I kod ove dece su isključeni drugi uzroci ovog poremećaja, pa nakon dobijene pozitivne serologije učinjena enterobiopsija.

U ispitivanju su uključena samo deca kod kojih je dobijena saglasnost bar jednog od roditelja ili staratelja.

Svim ispitanicima sa celijačnom bolešću je uzeta detaljna anamneza i heteroanamneza (od strane roditelja), obavljen kompletan klinički pregled sa poređenjem telesne visine i težine sa standardnim vrednostima za odgovarajući uzrast i pol.

Kod svih ispitanika iz navedenih grupa određivan je serumski nivo antitela na tkivnu transglutaminazu, i to: tTG IgA antitela CLIA metodom (hemiluminescentni imunoesej; LIAISON^R tTg IgA, proizvođač je DiaSorin, Italija) na LIAISON platformi sa Cut off od 8 AU/mL i tTG IgG antitela ELISA metodom (EUROIMMUN, Medizinische Labordiagnostika AG, Nemačka; Anti Tissue Transglutaminase ELISA (IgG)) na EUROIMMUN ANALYZER I-2P platformi sa Cut off od 6 U/mL.

Potvrda celijačne bolesti se zasnivati na striktnom poštovanju ESPGHAN kriterijuma iz 1989. i 2010. godine.^{157,159} Enterobiopsija se obavljala transendoskopski (endoskop: Olympus GIF H190), pri čemu je uzimano 5 uzoraka sluznice, jedan iz bulbosa i 4 iz descedentnog dela duodenuma. Svi uzorci sluznice tankog creva su se, posle adekvatne orijentacije i stereomikroskopskog pregleda sa klasifikacijom nalaza, potapali u hladan 4% puferizovani rastvor formalina i upućivani na patohistološku analizu. Diferenciranje patohistoloških promena na sluznici tankog creva se obavljala prema modifikovanim Marsh-ovim kriterijumima.¹⁸⁶

Svim pacijentima sa dokazanom celijačnom bolešću su urađene i odgovarajuće laboratorijske analize, i to:

1. kompletna krvna slika sa određivanjem nivoa hemoglobina na aparatu Celltac firme NIHON KOHDEN
2. nivo serumskog gvožđa u krvi, proteinogram, lipidogram, kalcijum, fosfor i alkalna fofataza krvi, glikemija i nivo serumskih transaminaza na aparatu DIMENSION RxLMax firme SIMENS
3. deci sa zaostajanjem u longitudinalnom rastu je određivana i RTG kostna starost.

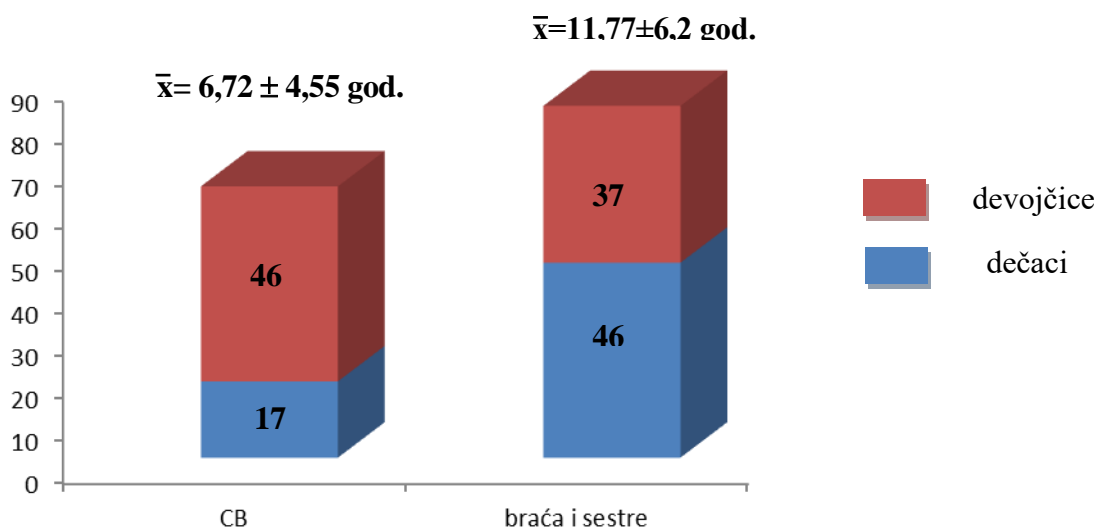
Podatke prikupljene istraživanjem organizovali smo u datoteku u statističkom programu SPSS 20 IBM Corporatio. Od deskriptivnih statističkih metoda koristili smo frekvencije, procenete, srednje vrednosti i mere varijabiliteta, a od analitičkih statističkih metoda χ^2 test, Studentov T test, *Fischer*-ov test tačne verovatnoće, *Mann-Whitney* test, *Kruskal-Wallis* test i *Spearman*-ovu korelaciju.

4. REZULTATI

U periodu od 1.01.1993.-31.8.2013. godine, obavljena je studija, delom retrospektivna i delom prospektivna, kojom je praćena učestalost celijačne bolesti u srodnika prvog stepena (braće i sestara) obolelih, kao i u obolelih od diabetesa mellitusa tip I. Ujedno, tokom studije je ispitana i senzitivnost određivanja antitela na tkivnu transglutaminazu IgA klase, kako u prve dve grupe ispitanika, tako i u grupama sa povišenim rizikom za celijačnu bolest, tj. kod dece sa zaostajanjem u longitudinalnom rastu, kao i one sa refraktarnom sideropenijskom anemijom i hipoplazijom gleđi. Posmatrana je i korelacija nivoa antitela na tkivnu transglutaminazu sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva. Ispitivanja su obavljena na Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. Analizom opštih podataka ispitanika dobijeni su sledeći podaci.

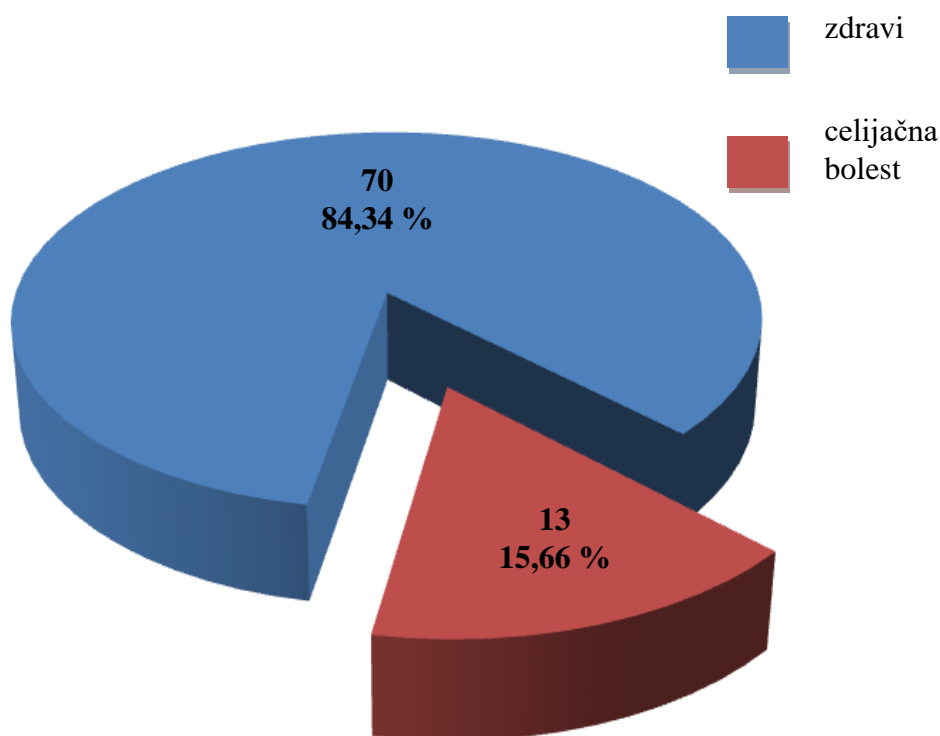
4.1 Srodnici prvog stepena (braća i sestre)

U okviru studije, u ovoj grupi, ispitano je 147-oro dece. Bili su podeljeni u dve podgrupe, prvu je činilo 64-oro dece, uzrasta od 7,5/12 – 16 10/12 godina, prosečne starosti $\bar{x} = 6,72 \pm 4,55$ godina kod kojih je bila postavljena dijagnoza celijačne bolesti po kriterijumima *ESPGHAN*-a iz 1989. Drugu podgrupu, 83-oje dece, uzrasta od 1,5-27 godina, prosečne starosti $\bar{x} = 11,77 \pm 6,2$ godina, su činila braća i sestre (srodnici prvog stepena) koji su bili podvrgnuti serološkom skriningu. (Grafikon br. 1).



Grafikon br. 1. Polna distribucija i prosečna starost obolelih od CB i ispitivanih srodnika prvog stepena

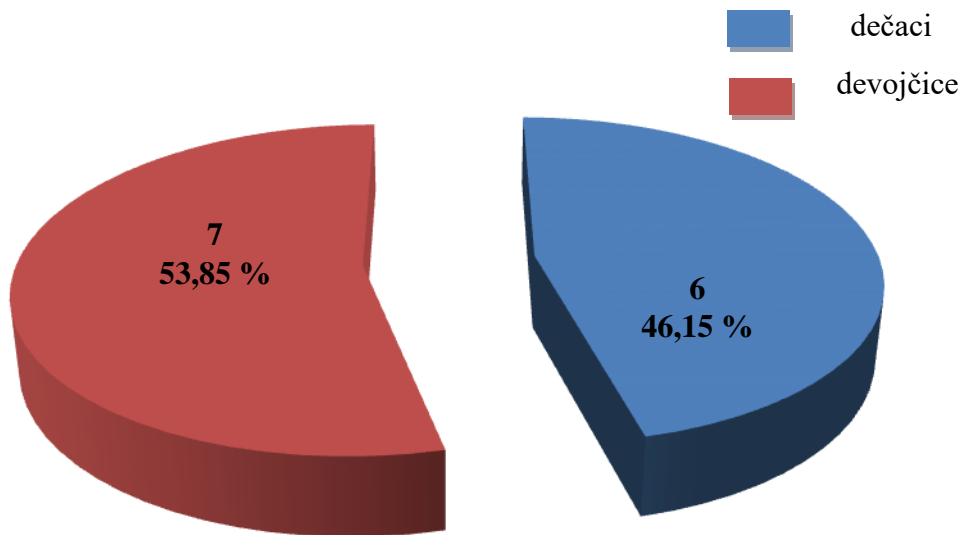
Polna distribucija po podgrupama je bila sledeća. U prvoj je bilo 18 dečaka i 46 devojčica koji su imali dijagnostikovanu celijačnu bolest, a u drugoj 46 dečaka i 37 devojčica od kojih je celijačna bolest konstatovana u 6 dečaka i 7 devojčica. Odnos broja obolelih devojčica prema muškaracima je bio 2,20, međutim nije nađena statistički značajna razlika u incidenciji celijačne bolesti u odnosu na pol (χ^2 -test; $\chi^2=1.637$ p=0.201)



Grafikon br. 2. Učestalost celijačne bolesti u srodnika prvog reda (braće i sestre)

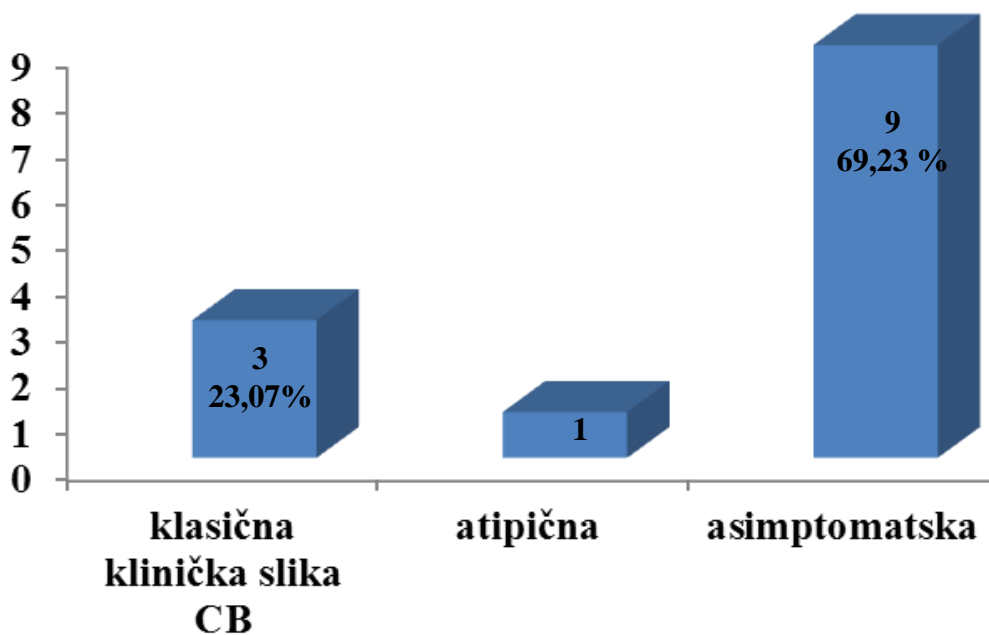
Kod 13/83 (15,66%) dece, srodnika prvog reda (braće i sestara) serološki skrining je bio pozitivan, a potom je i enterobiopsijom potvrđena celijačna bolest. (Grafikon br. 2)

Dijagnoza je postavljena u 6 dečaka i 7 devojčica, uzrasta od 2 7/12 do 20 godina, prosečne starosti $\bar{x}=10,58\pm 5,49$ godina. U porodičnoj anamnezi ove dijagnostikovane dece je bilo 2/13 (15,38%) kod kojih su postojali podaci o celijačnoj bolesti i kod roditelja. (Grafikon br. 3)



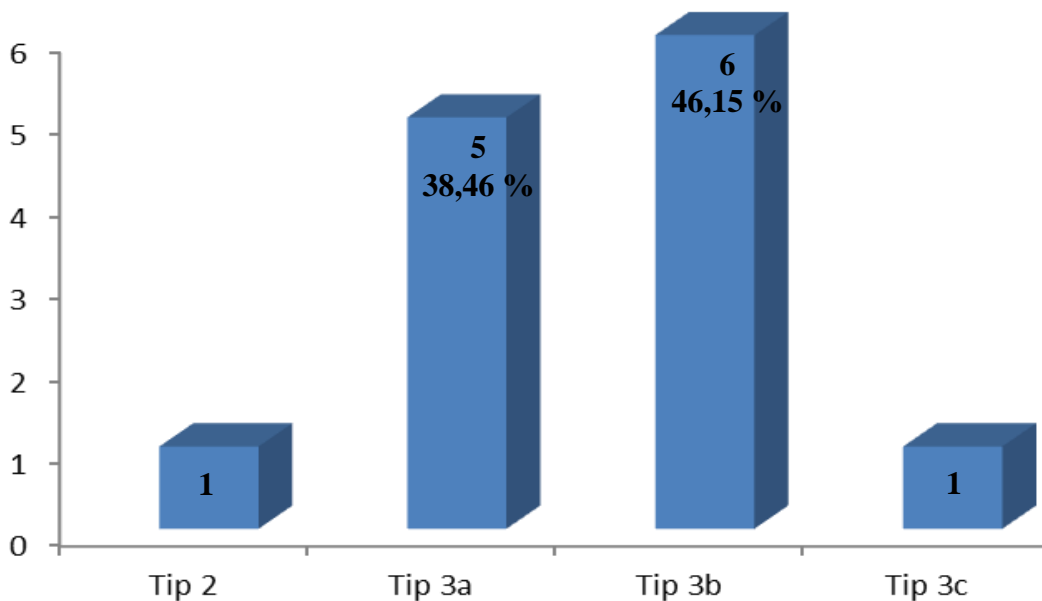
Grafikon br. 3. Polna distribucija novodijagnostikovanih braće i sestara sa CB

Od 13-oro braće i sestara, u 10 je serološkim testom postavljena indikacija za enterobiopsiju, dok je troje (23,1%) imalo kliničke i anamnezne podatke karakteristične za klasičnu kliničku manifestaciju celijačne bolesti. U 9/13 (69,2%) konstatovana je asimptomatska, a samo jedna devojčica je imala atipičnu (oligosimptomatsku) kliničku manifestaciju celijačne bolesti, manifestovanu rekurentnim abdominalnim bolom. (Grafikon br. 4)



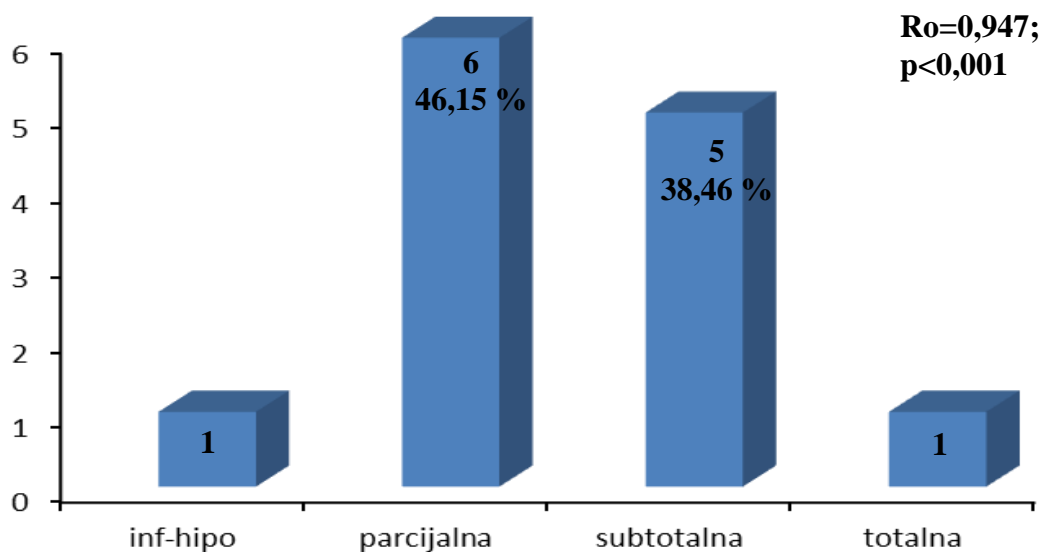
Grafikon br. 4. Kliničke manifestacije CB kod braće i sestara

Stereomikroskopskim pregledom sluzokože tankog creva u jednog pacijenta je konstatovano oštećenje Tip 2 po *Marchu*, u petoro Tip 3a, u šestoro Tip 3b i u jednog Tip 3c. (Grafikon br. 5)



Grafikon br. 5. Stereomikroskopski nalaz oštećenja sluzokože tankog creva po *Marchu*

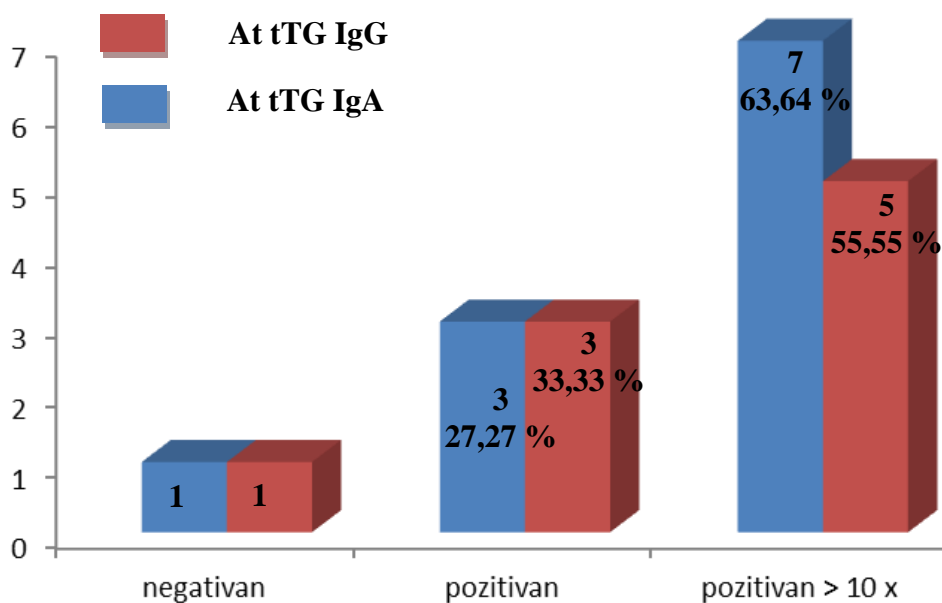
U 10/13 (76,92%) dece bilo je uniformno oštećenje sluzokože tankog creva, a samo u tri neuniformno.



Grafikon br. 6. PHP nalaz oštećenja sluzokože tankog creva

Patohistološki pregled sluzokože tankog creva je u svih ispitanika bio

karakterističan za celijačnu bolest. I to u jednog infiltrativno-hiperplastična inflamacija, kod 6 (46,15%) parcijalna, u 5 (38,46%) subtotalna i u jednog totalna atrofija sluzokože tankog creva. Na osnovu Spermanovog koeficijenta korelacije dobijena je statistički visoko značajna povezanost između stereomikroskopskog i patohistološkog nalaza ($R_o=0,947$; $p<0,001$). (Grafikon br. 6)

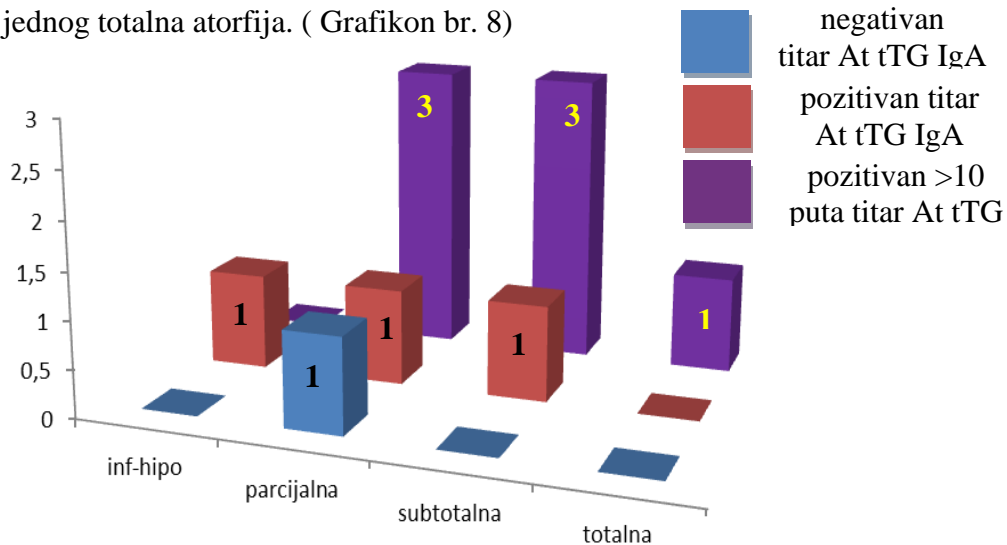


Grafikon br. 7. Rezultati serološkog skrininga u braće i sestara sa CB

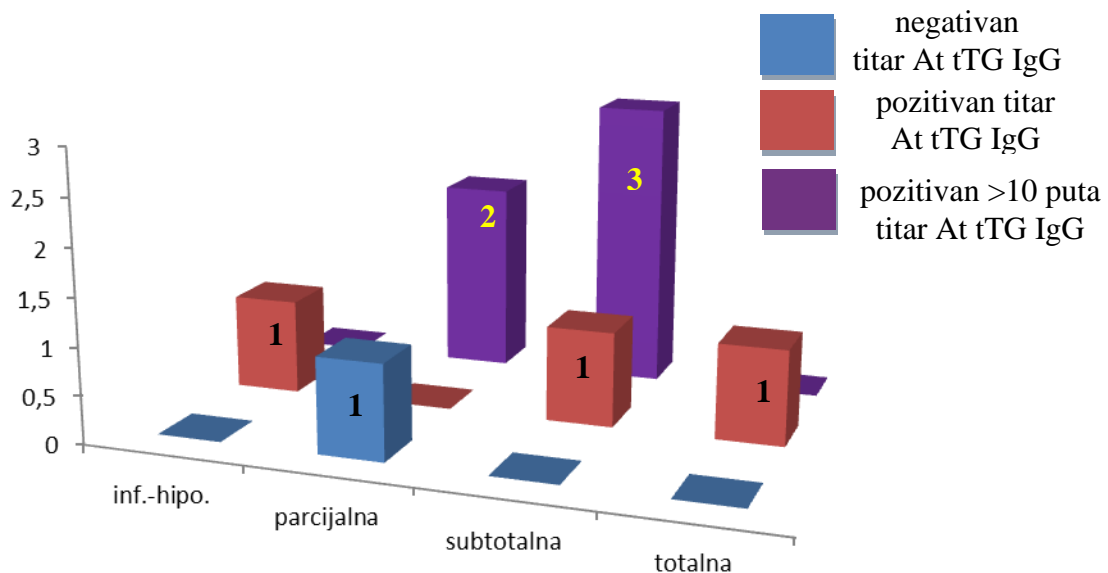
Kod 11/13 (84,61%) ispitanika urađen je i serološki skrining pre učinjene enterobiopsije određivanjem antitela na tkivnu transglutaminazu IgA klase (At tTG IgA), a u 9/13 (69,23%) i IgG klase (At tTG IgG). (Grafikon br. 7) U jednog je test bio negativan, kod troje (27,27%) titar antitela IgA na tTG je bio pozitivan, a u preostalih sedam titar At tTG IgA je bio viši od deset puta. Titar IgG At tTG je bio isto kod jednog ispitanika negativan, ali je IgA At tTG bio povišen deset puta u odnosu na normalne vrednosti. U 3/9 (33,37%) je bio pozitivan, a u 5/9 (55,55%) je bio deset puta veći titar antitela od normalnih vrednosti. Obzirom na mali broj ispitanika senzitivnost, kao i korelaciju sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva će biti data u okviru svih ispitivanih grupa.

Analizirani su rezultati serološkog skrininga sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva. Samo u jedne (9,09%) devojčice sa konstatovanom parcijalnom atrofijom sluzokože tankog creva ovaj test je bio negativan. Međutim, ona je imala verifikovanu IgA deficienciju, ali kod nje je titar At tTG IgG bio deset puta veći od normalnih

vrednosti. U 3/11 (27,27%) titar At tTG IgA je bio pozitivan, po jedno dete imalo je infiltrativno-hiperplastično oštećenje, kao i parcijalnu i subtotalnu atrofiju sluzokože takog creva, a 7/11 (63,64%) je imalo titar At tTG IgA deset puta veći od normalnih vrednosti, a oštećenja su bila: u 3/7 (42,85%) parcijalna, kod 3/7 (42,85%) subtotalna i kod jednog totalna atrofija. (Grafikon br. 8)



Grafikon br. 8. Korelacija PHP i nivoa titra At tTG IgA

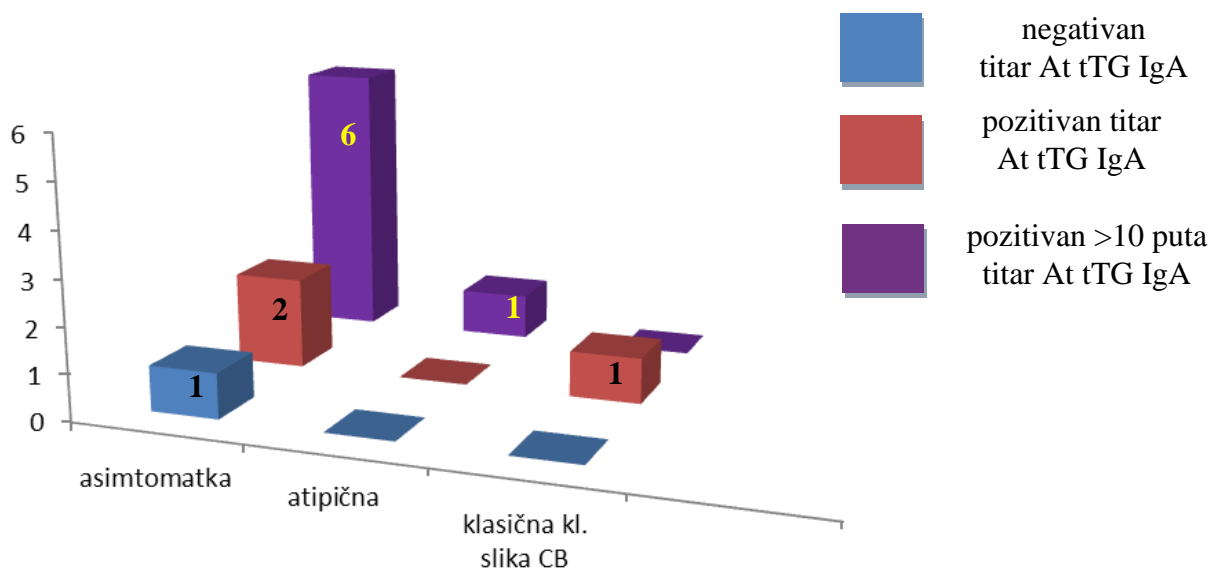


Grafikon br. 9. Korelacija PHP i nivoa titra At tTG IgG

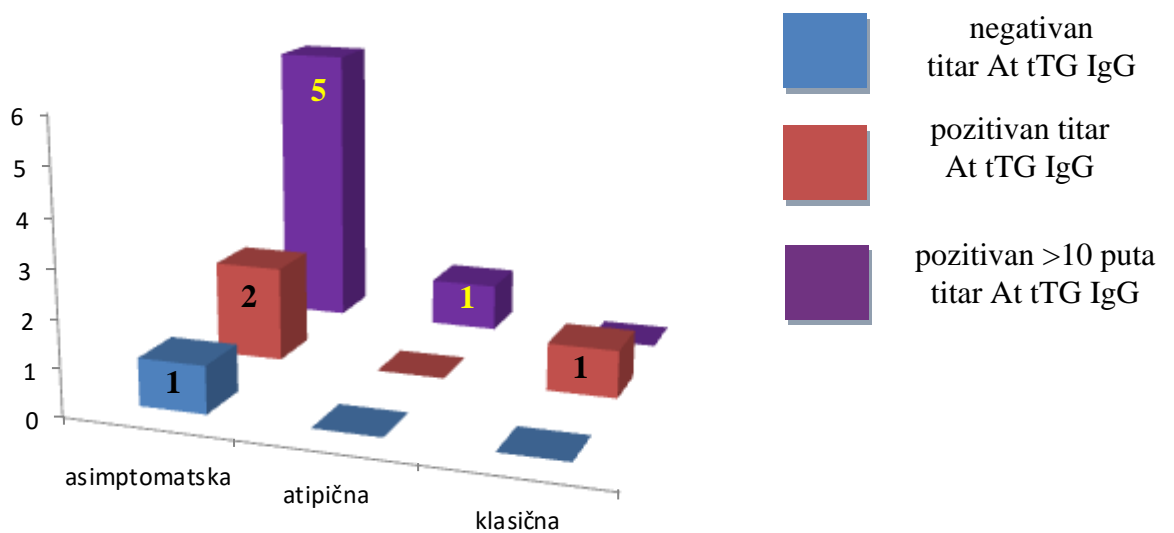
U jednog ispitanika je, takođe, titar At tTG IgG bio negativan, a biopsijom sluzokože tankog creva je konstatovana parcijalna atrofija. U tri je bio pozitivan, a PHP je konstatovano u po jednog ispitanika infiltrativno-hiperplastično oštećenja, kao i subtotalna i totalna atrofija, dok je kod 5/9 (55,55%) konstatovana povišena vrednost

titra At tTG IgG deset puta veća od normalnih, a kod njih je u 2/5 konstatovana parcijalna, a u tri subtotalna atrofija sluzokože tankog creva. (Grafikon br. 9)

Takođe, analizirana je povezanost kliničkih manifestacija celijačne bolesti sa nivoom titra At tTG IgA i IgG. Kod ispitanika kojima je rađen serološki skrining određivanjem titra At tTG IgA, negativan rezultat je verifikovan u deteta sa asimptomatskom kliničkom formom CB, dok je pozitivan konstatovan u dvoje dece sa asimptomatskom i jednog sa klasičnom kliničkom slikom, a u 7/11 (63,64%) dece sa titrom koji je deset puta veći od normalnih vrednosti konstatovan je, u 6-oro asimptomatski klinički oblik CB, a u jednog atipičan. (Grafikon br. 10)



Grafikon br. 10. Korelacija kliničke slike CB i nivoa titra At tTG IgA



Grafikon br. 11. Korelacija kliničke slike CB i nivoa titra At tTG IgG

Deci kojoj je urađen titar At tTG IgG klase, negativan je bio kod deteta sa asimptomatskom kliničkom slikom, pozitivan je nađen u dva deteta sa asimptomatskom i jednog sa klasičnom kliničkom slikom, dok je u 5/9 (55,55%) ovaj titar bio deset puta veći od normalnih vrednosti i u sve dece je konstatovana asimptomatska klinička slika. (Grafikon br. 11) Sva deca 13/13 (100%) su bila laktoza tolerantna.

Tabela br. 3. Parametri TV i TT u braće i sestara sa dijagnostikovanom CB

		Ispitanik					
		Broj	X	SD	Med	Min	Maks
TV	brat ili sestra	13	48,42	28,84	50,00	2,00	93,50
TT	brat ili sestra	13	-1,79	12,56	0,00	-26,80	18,00

Prosečna telesna visina u percentilima, kod novodijagnostikovanih bolesnika, je bila $x=48,42\pm 28,84$. Samo u jednog ispitanika je konstatovan niži rast ($<P_3$), dok su ostala deca bila u granicama normalnog longitudinalnog rasta za pol i uzrast. Procenat telesna težina kod sve dece, sem jedne devojčice, bio je u granicama normalnih vrednosti za pol i uzrast, sa prosečnom vrednošću od $x=-1,79\pm 12,56\%$. U jedne devojčice je verifikovana malnutriciju trećeg stepena i deficit u telesnoj masi od 26,8%. (Tabela br-3). Mann-Whitney-evim testom nisu verifikovane statistički značajne razlike ta telesnu visinu i težinu sa ispoljavanjem celijačne bolesti ($Z=0.854$; $p=0.393$ - visina; $Z=-2,670$; $p=0.008$)

Tabela br. 4. Nivo hemoglobina u braće i sestara sa novodijagnostikovanom CB

		Ispitanik		
		brat ili sestra		
Hb (g/l)	teška	Broj	0	
		%	0.0%	
	srednje teška	Broj	0	
		%	0.0%	
	laka	Broj	2	
		%	15.4%	
	normalan nalaz	Broj	11	
		%	84.6%	
Total		N	13	
		%	100.0%	
		Mann-Whitney U	Z	p
Hb (g/l)		244.000	-2.578	.010

U sve dece je analiziran nivo hemoglobina i MCV. Prosečna vrednost hemoglobina je bila $x=123,38\pm 12,39$ g/l, a MCV je bila $x=74,84\pm 5,09$. Samo je u dvoje dece verifikovana laka anemija i kod njih je nivo hemoglobina bio 102 g/l i 109 g/l, a nivo MCV 62,9 fl, i 71 fl. Još dva ispitanika su imala niže vrednosti MCV koje su bile 73,9 fl i 67,6 fl. (Tabela br. 4) Studentovim T – testom nije dobijena statistički značajna razlika za prisustvo anemije i niže vrednosti MCV-a. ($t=-2.744$; $p=0,008$ - za Hb, $t=1,912$; $p= 0,06$)

Tabela br. 5. Nivo serumskog gvožđa u braće i sestara sa novodijagnostikovanom CB

			Ispitanik
			brat ili sestra
Fe	sideropenija	Broj	4
	$\mu\text{mol/l}$	%	30.8%
	normalna	Broj	9
	vrednost	%	69.2%
Total	N		13
	%		100.0%
			P
Fisher's Exact Test			.010

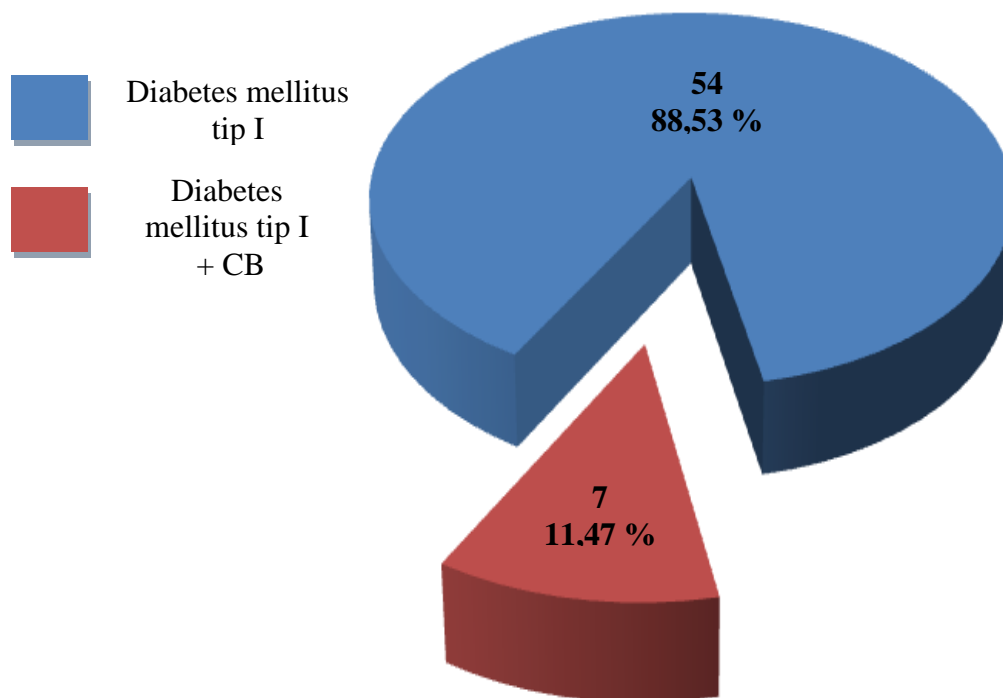
Nivo serumskog gvožđa se kretao od 4,2 $\mu\text{mol/l}$ do 19 $\mu\text{mol/l}$, sa prosečnom vrednošću od $x= 10,28\pm 4$ $\mu\text{mol/l}$. Sideropenija (ser. Fe $<11,7\mu\text{mol/l}$) konstatovan je kod 7/13 (53,85%) dece. (Tabela br. 5) Studentovim T – testom nije dobijena statistički značajna razlika za prisustvo sideropenije. ($t=-2.131$; $p=0,036$)

Analizom ostalih biohemijskih analiza, tj. hepatograma sa gama GT, Ca, P, alkalne fosfataze, ukupnih proteina, albumina, holesterola, triglicerida, uree i kreatinina ni u jednog ispitanika nije bilo odstupanja od normalnih vrednosti za uzrast. Jedino je u jednog ispitanika, koji je inače bio dijagnostikovan kao dijabetičar, bila povišena vrednost glikemije od 8,7 mmol/l. Ovo se može objasniti da dete nije doručkovalo niti je dobilo insulin obzirom da je nakon uzimanja uzoraka krvi usledila enterobiopsija.

4.2 Deca sa dijagnostikovanim dijabetesom melitusom tip I

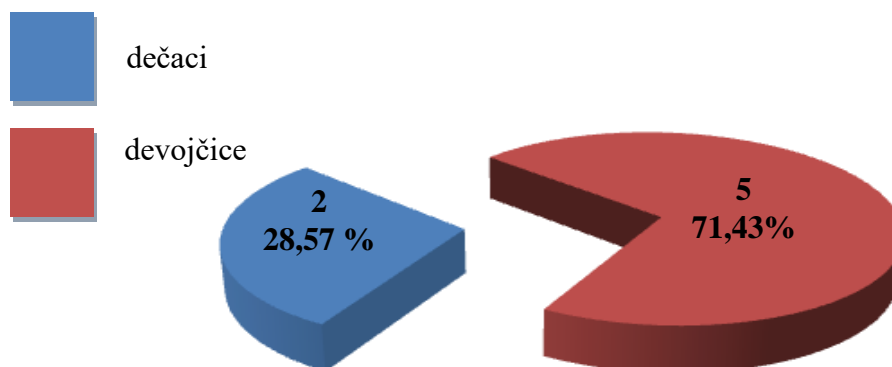
Tokom studije, u ovoj grupi, ispitano je 61. dete, uzrasta od 2 5/12 – 17 6/12

godina, prosečne starosti $x = 10,49 \pm 3,49$ godina kod kojih je bila postavljena dijagnoza dijabetesa melitusa tip I prosečno $x = 4,15 \pm 3,67$ godina pre testiranja na celijačnu bolest.



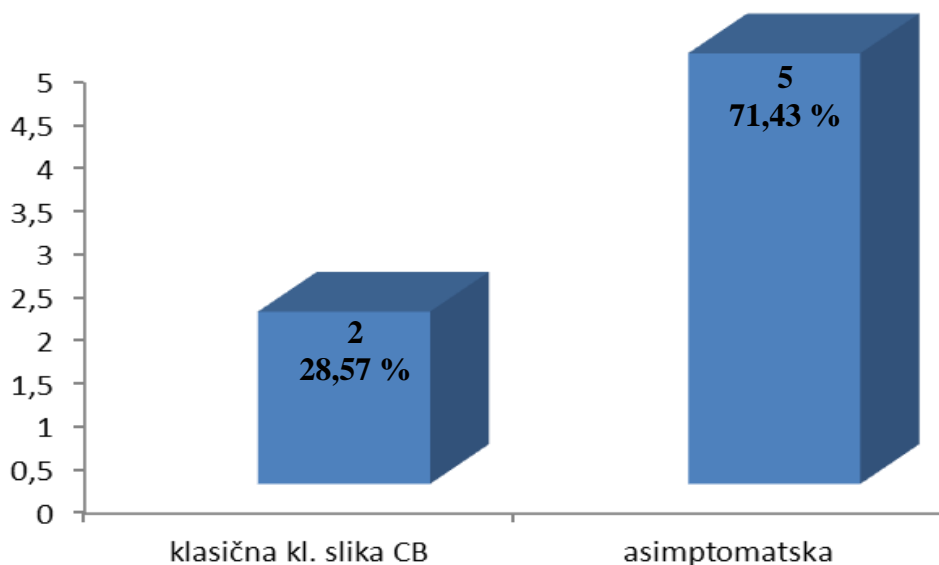
Grafikon br. 12. Učestalost celijačne bolesti kod dece sa DM tip I

Kod 7/61 (11,5%) dece serološki skrining je bio pozitivan, a potom je i enterobiopsijom potvrđena celijačna bolest. (Grafikon br. 12) Dijagnoza celijačne bolesti je postavljena u 5 devojčica i 2 dečaka, uzrasta od 2 7/12 do 14 5/12 godina, prosečne starosti $x = 7,85 \pm 5,01$ godina. (Grafikon br. 13)



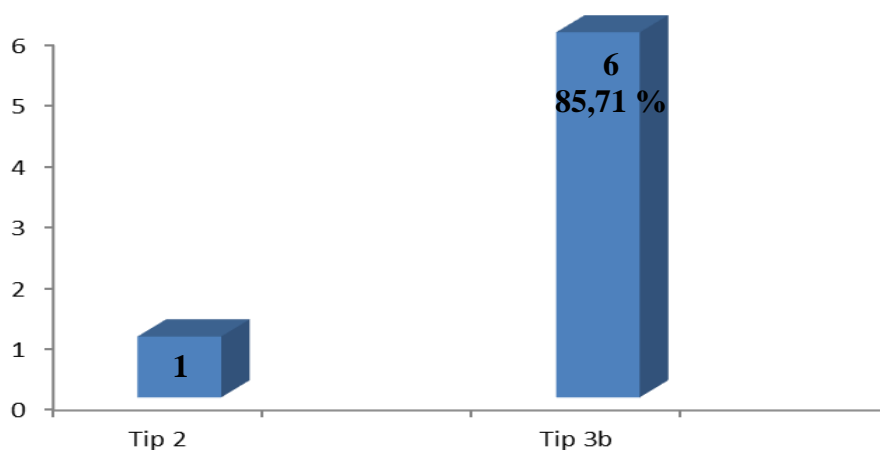
Grafikon br. 13. Polana distriubucija CB u dece sa DM tip I

Od 7-oro dece sa dijabetesom melitusom dvoje (28,57%) je imalo gastrointestinalne kliničke (hronična dijareja) i anamnezne podatke karakteristične za klasičnu kliničku manifestaciju celijačne bolesti, dok je u 5/7 (71,43%) bilo reči o asimptomatskoj formi bolesti. (Grafikon br. 14)



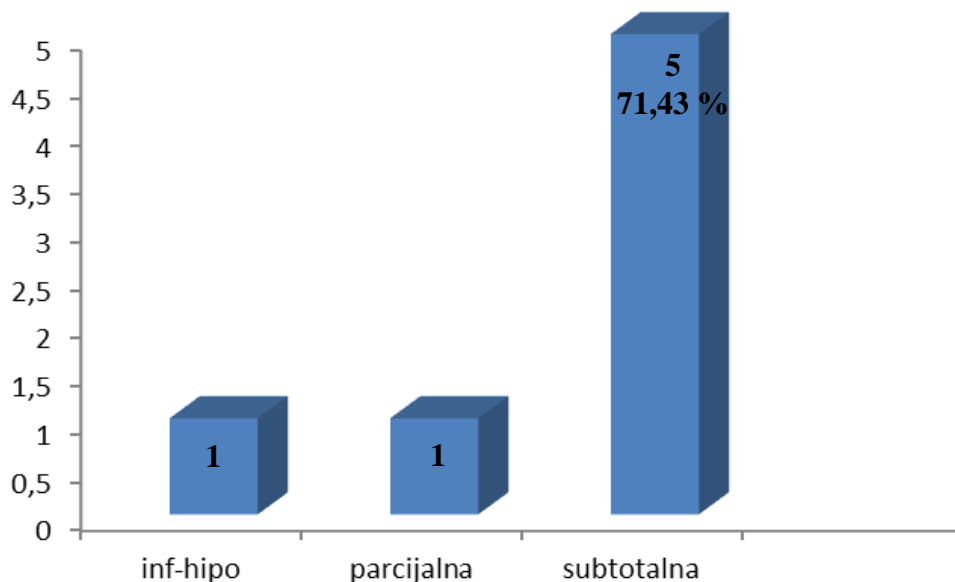
Grafikon br. 14. Kliničke manifestacije CB u dece sa DM tip I

Stereomikroskopskim pregledom sluzokože tankog creva u jednog pacijenta je konstatovano oštećenje Tip 2 po *Marchu*, a u ostalih šest Tip 3b. (Grafikon br. 15)



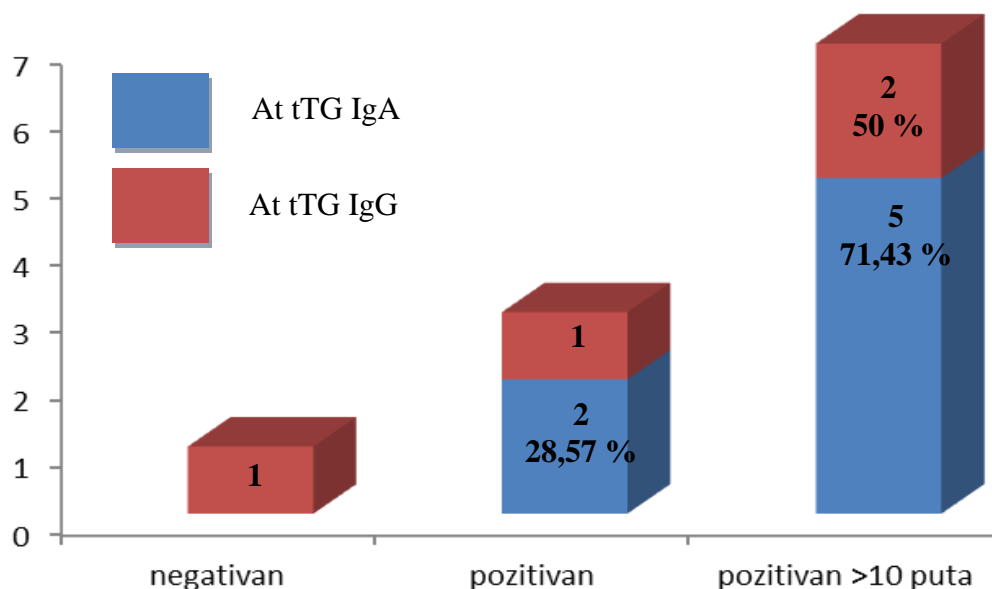
Grafikon br. 15. Stereomikroskopski nalaz oštećenja sluzokože tankog creva po *Marchu*

Patohistološki pregled sluzokože tankog creva je u svih ispitanika bio karakterističan za destruktivnu enteropatiju u celijačnoj bolesti. I to u jednog parcijalna, a kod 6 (85,71%) subtotalna atrofija sluzokože tankog creva. (Grafikon br. 16)



Grafikon br. 16. PHP nalaz oštećenja sluzokože tankog creva

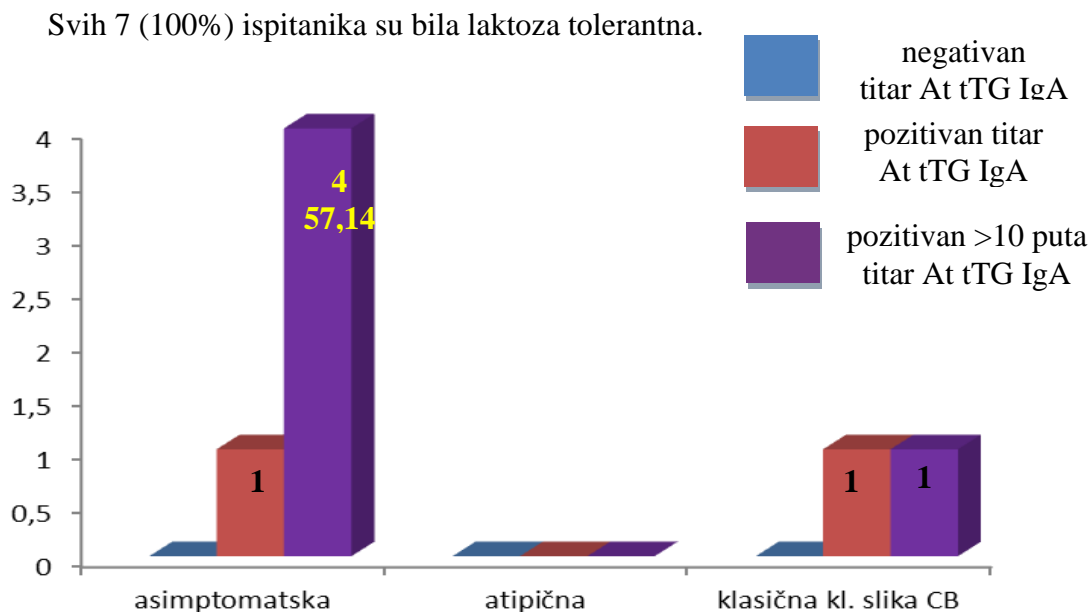
U 6/7 (85,71%%) dece bilo je neuniformno oštećenje sluzokože tankog creva, a samo u jednog uniformno.



Grafikon br. 17. Rezultati serološkog skrininga u dece sa DM tip I i CB

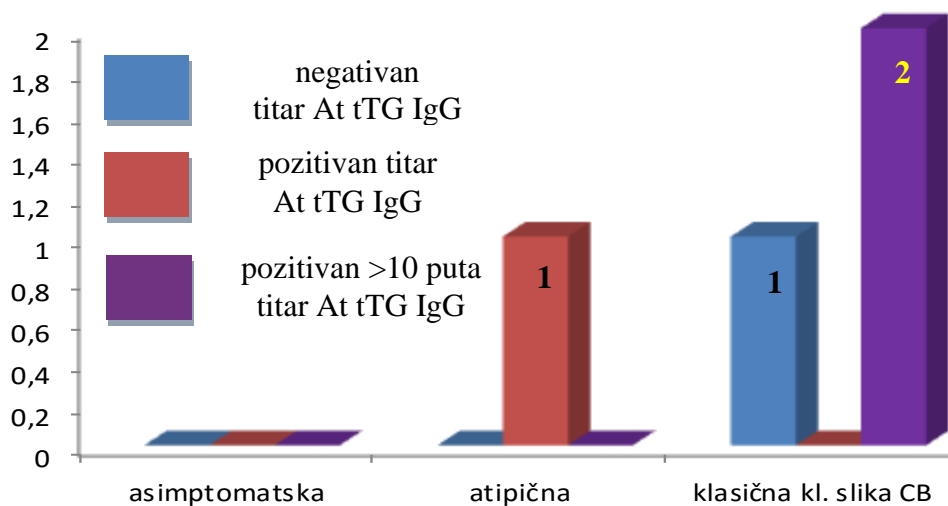
Kod sve dece je urađen serološki skrining na celijačnu bolest pre enterobiopsije i to 7/7 (100%) ispitanika urađen je titar antitela na tkivnu transglutaminazu IgA (At tTG IgA), a u 4/7 (57,14%) i At tTG IgG. Kod dvoje (28,57%) titar antitela IgA na tTG je bio pozitivan, a u preostalih pet (71,43%) je bio viši deset puta od normalnih vrednosti. Titar IgG At tTG je kod jednog ispitanika bio negativan, u jednog pozitivan, a u dva je

bio viši deset puta od normalnih vrednosti. Obzirom na mali broj ispitanika senzitivnost, kao i korelaciju sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva će biti data u okviru svih ispitivanih grupa. (Grafikon br. 17)



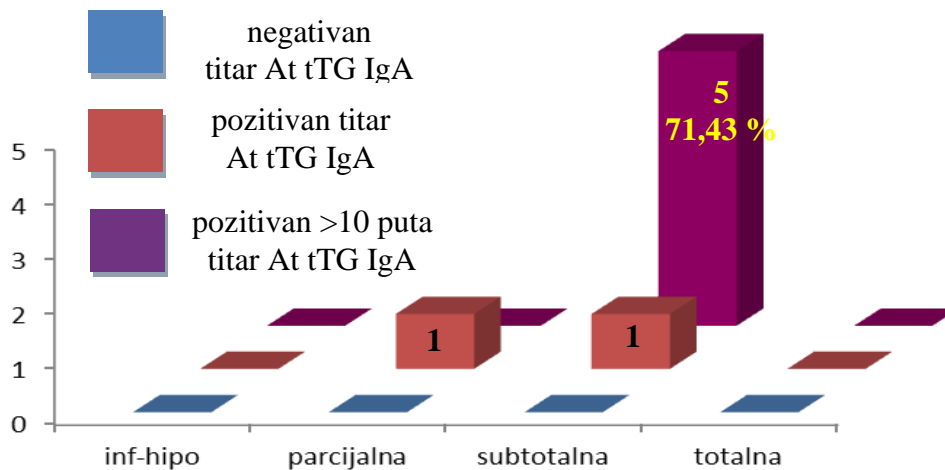
Grafikon br. 18. Korelacija kliničke slike CB i nivoa titra At tTG IgA

Kod dece je analizirana povezanost kliničkih manifestacija celijačne bolesti sa nivoom titra At tTG IgA i IgG. Kod ispitanika kojima je rađen serološki skrining određivanjem titra At tTG IgA, pozitivan rezultat je konstatovan u dvoje dece, jedno sa asimptomatskom i jedno sa klasičnom kliničkom slikom CB, a u 5/7 (71,43%) dece sa titrom koji je deset puta veći od normalnih vrednosti konstatovan je u 4-oro asimptomatski, a u jednog klasični klinički oblik CB. (Grafikon br. 18)



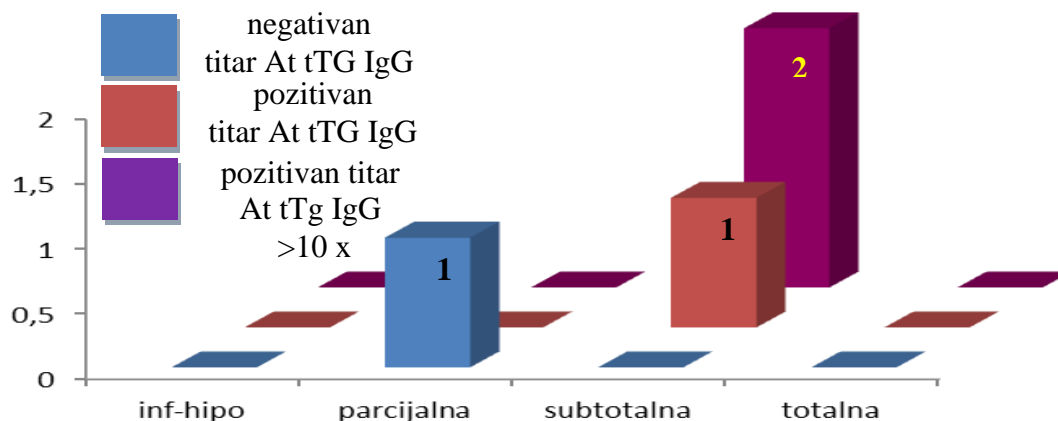
Grafikon br. 19. Korelacija kliničke slike CB i nivoa titra At tTG IgG

U jednog ispitanika sa klasičnom kliničkom slikom celijačne bolesti titar At tTG IgG klase je bio negativan, pozitivan je bio u pacijenta sa atipičnom kliničkom slikom, a u dva bolesnika sa klasičnom kliničkom slikom on je bio deset puta viši od normalnih vrednosti. (Grafikon br. 19)



Grafikon br. 20. Korelacija PHP i nivoa titra At tTG IgA

Ujedno, analizirani su rezultati serološkog skrininga sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva. U 2/7 (28,57%) titar At tTG je IgA je bio pozitivan, po jedno dete je imalo parcijalnu i subtotalnu atrofiju sluzokože takog creva, a 5/11 (71,43%) je imalo titar At tTG IgA deset puta veći od normalnih vrednosti, a u svih je konstatovana subtotalna atrofija. (Grafikon br. 20)



Grafikon br. 21. Korelacija PHP i nivoa titra At tTG IgG

U jednog ispitanika, titar At tTG IgG, je bio negativan, a biopsijom sluzokože

tankog creva je konstatovana parcijalna atrofija. U jednog je bio pozitivan, a PHP je konstatovana subtotalna atrofija, dok je kod 2/7 (28,57%) konstatovana povišena vrednost titra At tTG IgG klase deset puta veća od normalnih, a kod oba je konstatovana subtotalna atrofija sluzokože tankog creva. (Grafikon br. 21)

Prosečna telesna visina u percentilima, kod dece kod koje je dijagnostikovana i celijačna bolest, je bila $x=30,67\pm 25,46$. Samo u jednog ispitanika je konstatovan niži rast ($<P_3$), dok su ostala deca bila u granicama normalnog longitudinalnog rasta za pol i uzrast. Procenat telesna težina se kod sve dece kretao u granicama normalnih vrednosti za pol i uzrast i imala je prosečnom vrednošću od $x= 2,14\pm 5,67\%$. (Tabela br. 6)

Tabela br. 6. Parametri TV i TT u dece sa DM tip I i dijagnostikovanom CB

		Ispitanik					
		Broj	X	SD	Med	Min	Maks
TV	DM tip I i CB	7	30,67	25,46	37,50	2,00	75,00
TT	DM tip I i CB	7	2,14	5,67	0,00	0,00	15,00

U sve dece je analiziran nivo hemoglobina i MCV. Prosečna vrednost hemoglobina je bila $x=120,85\pm 11,11$ g/l, a MCV je bila $x=76,3\pm 6,75$. U jedne devojčice, sa parcijalnom atrofijom sluzokože tankog creva, verifikovana je laka anemija sa nivoom hemoglobina od 100 g/l i nivoom MCV 65 fl. Još jedan ispitanik je imao nižu vrednost MCV koja je bila 68,6 fl. (Tabela br. 7) Fišerovim testom tačne verovatnoće nije dobijena statistički značajna razlika za prisustvo anemije. ($p=0,167$)

Tabela br.7. Nivo hemoglobina u dece sa DM tip I i CB

DM tip I + CB			
Hb (g/l)	teška	Broj	0
	srednje teška	Broj	0
	laka	Broj	1
	normalan nalaz	Broj	6
Total		Broj	7
Fisher's Exact Test			p
			.167

Nivo serumskog gvožđa se kretao od 4,5 $\mu\text{mol/l}$ do 29,6 $\mu\text{mol/l}$, sa prosečnom vrednošću od $x = 13,43 \pm 8,85$ $\mu\text{mol/l}$. Sideropenija (ser. Fe $< 11,7$ $\mu\text{mol/l}$) je konstatovana kod 2/7 (28,57%) deteta od kojih je jedno imalo parcijalnu, a jedno subtotalnu anemiju. (Tabela br.8) Fišerovim testom tačne verovatnoće nije dobijena statistički značajna razlika za prisustvo sideropenije. ($p = 0,40$)

Tabela br.8. Nivo serumskog gvožđa u dece sa DM tip I i CB

			Ispitanik
			DM tip I + CB
Fe	sideropenija	Broj	2
$\mu\text{mol/l}$		%	28.57%
	normalna	Broj	5
	vrednost	%	71,43%
Total		N	7
			P
Fisher's Exact Test			.040

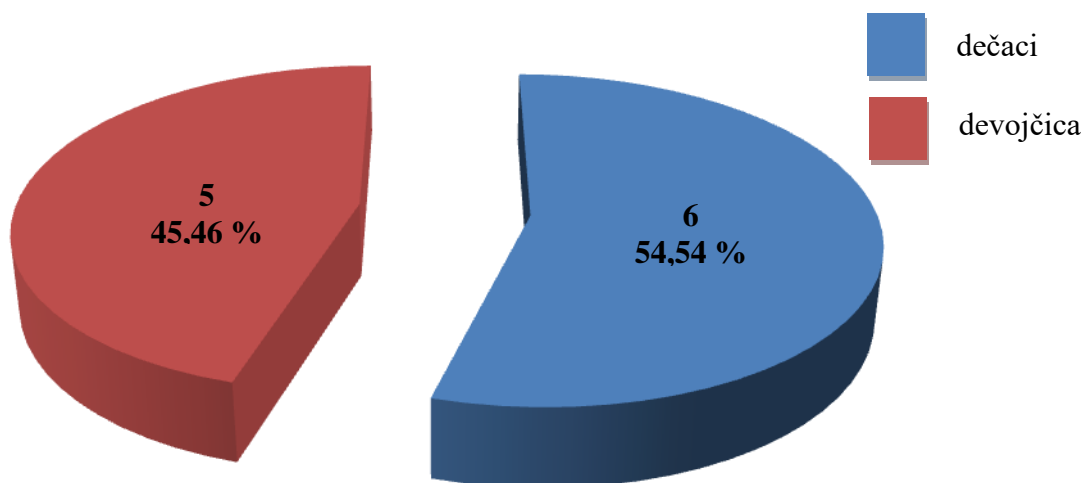
Analizom ostalih biohemijskih analiza, tj. hepatograma sa gama GT, Ca, P, alkalne fosfataze, ukupnih proteina, albumina, holesterola, triglicerida, uree i kreatinina ni u jednog ispitanika nije bilo odstupanja od normalnih vrednosti za uzrast. Jedino je 5/7 (71,43%) , bila povišena vrednost glikemije od 8,7 do 12,3 mmol/l, sa prosečnom vrednošću od $x = 9,43 \pm 3,67$ mmol/l. Ovo se može objasniti da deca nisu doručkovala, niti dobila insulin obzirom da je nakon uzimanja uzoraka krvi usledila enterobiopsija.

4.3 Deca sa refraktarnom sideropenijskom anemijom

Studijom je obuhvaćeno 11-oro dece kod koje je konstatovana refraktarna sideropenijska anemija rezistentna na oralnu primenu preparata gvožđa. Kod sve dece je od strane hematologa isključena hematološka osnova anemije. Deca su bila uzrasta od 2 1/12 – 17 godina, prosečne starosti $x = 9,23 \pm 5,83$. (Tabela br. 9).

Tabela br. 9. Uzrast dece sa refraktarnom anemijom

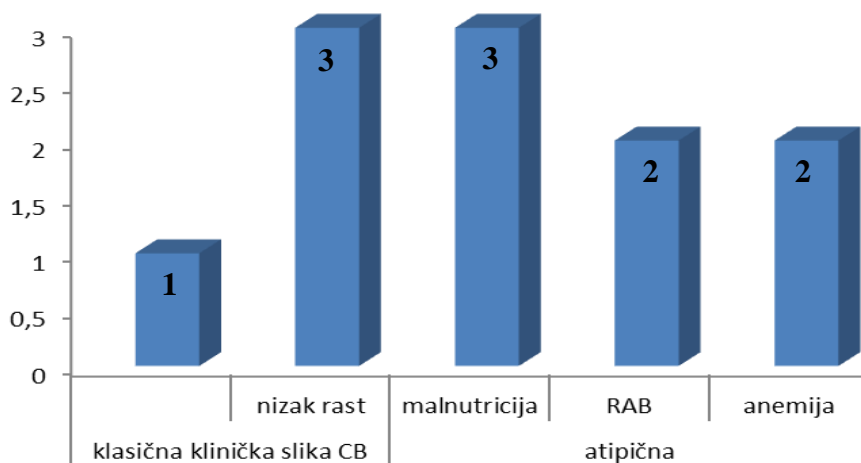
Uzrast u godinama					
N	X	SD	Med	Min	Maks
11	9.23	5.83	6.08	2.08	17.00



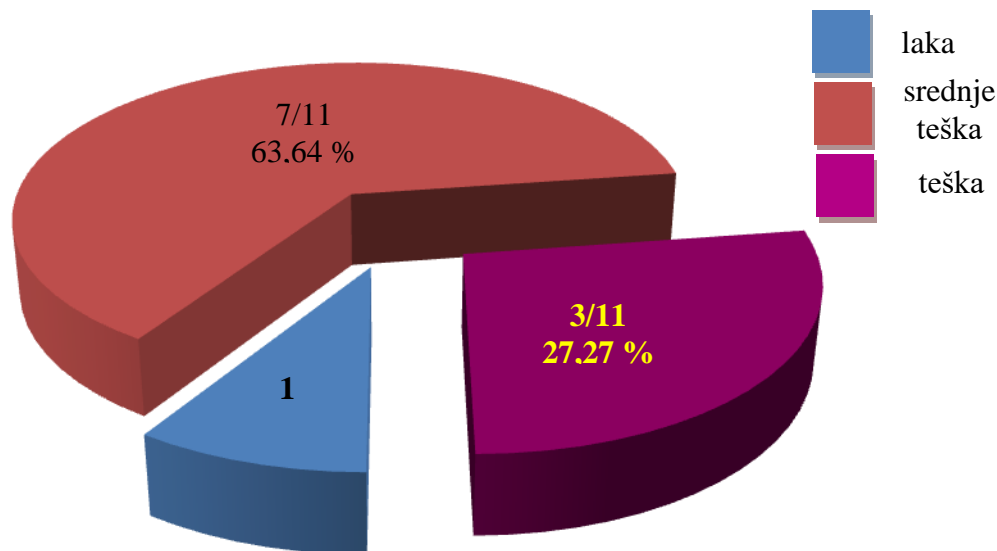
Grafikon br. 22. Polna distribucija dece sa refraktarnom anemijom

U ovoj grupi ispitanika je bilo 6 dečaka i 5 devojčica. (Grafikon br. 22)

Kod svih 11 ispitanika serološki skrining je bio pozitivan, a potom je i enterobiopsijom potvrđena celijačna bolest. Jedno dete je imalo kliničke (hronična dijareja) i anamnezne podatke karakteristične za klasičnu kliničku manifestaciju celijačne bolesti, dok su ostalih 10/11 (90,91%) ispoljili atipičnu (oligosimptomatsku) formu celijačne bolesti, gde je 3/10 (30%) pored anemije imalo nizak rast, 3/10 (30%) izraženu malnutriciju trećeg stepena, 2/10 (20%) rekurentni abdominalni bol, a dvoje samo anemiju. (Grafikon br. 23)



Grafikon br. 23. Kliničke manifestacije CB u dece sa refraktarnom anemijom



Grafikon br. 24. Stepen anemije kod dece sa refraktarnom anemijom

Nivo hemoglobina se kod ispitanika kretao od 55 g/l do 104 g/l, sa prosečnom vrednošću od $x = 80,72 \pm 15,62$ g/l. Kod jednog ispitanika je konstatovana anemija lakšeg stepena, u 7/11 (63,64%) srednje teška, a u 3/11 (27,27%) teška anemija. U pacijenta sa lakom anemijom nivo hemoglobina je bio 104 g/l, a MCV 74,2 fl. U dece sa srednje teškom anemijom nivo hemoglobina se kretao od 79 g/l do 96 g/l, sa prosečnom vrednošću $x = 86,42 \pm 6,27$ g/l, dok se MCV kretao od 54,6 fl do 74 fl, sa prosečnom vrednošću od $x = 66,23 \pm 7,60$ fl. U dece sa teškom anemijom hemoglobin je bio od 55 g/l, do 68 g/l, sa prosečnom vrednošću od $x = 59,67 \pm 7,23$ g/l, dok se nivo MCV kretao od 54,2 fl do 61 fl, sa prosečnom vrednošću od $x = 55,07 \pm 5,55$ fl. (Grafikon br. 24)

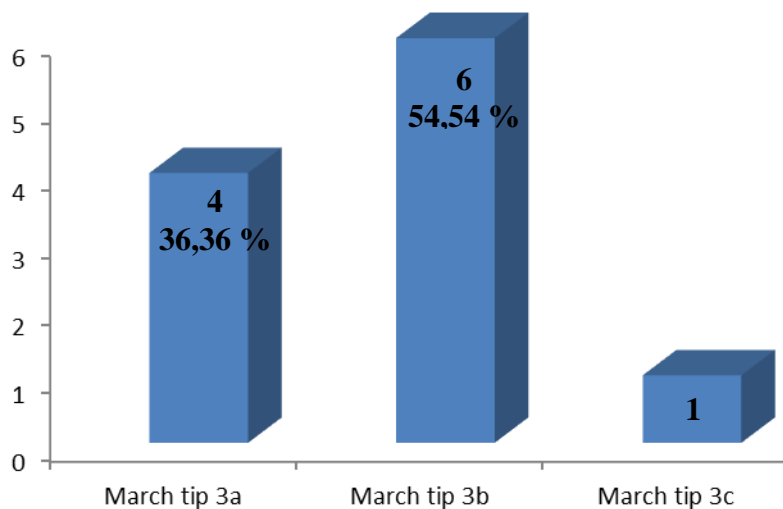
Tabela br. 11. Korelacija sideropenije sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva

Sideropenija (ser. Fe < 11,7 $\mu\text{mol/l}$)			
PHP	parcijalna	No	4
	subtotalna	No	6
	totalna	No	1
Total		No	11

Kod svih 11/11 (100%) ispitanika je konstatovana sideropenija, a nivo serumskog gvožđa se kretao ispod normalnih vrednosti od 1,2 $\mu\text{mol/l}$ do 6,15 $\mu\text{mol/l}$, sa prosečnom vrednošću od $x = 3,57 \pm 1,56$ $\mu\text{mol/l}$. Analiziran je stepen oštećenja sluzokože tankog creva sa nivoom serumskog gvožđa. U 4/11 (36,36 %) je konstatovana parcijalna atrofija, u 6/11 (54,54%) subtotalna, a u jednog totalna atrofija

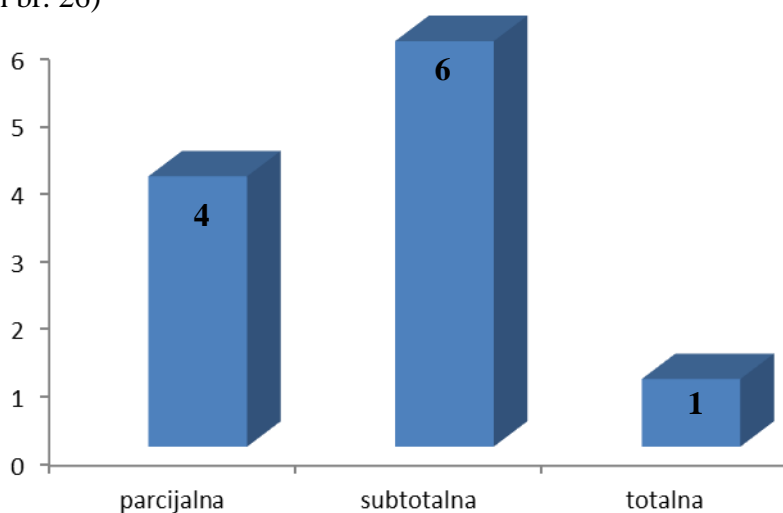
sluzokože tankog creva. (Tabela br. 11) Studentovim T – testom nije dobijena statistički značajna razlika za prisustvo sideropenije. ($t=-2.131$; $p=0,036$).

Stereomikroskopskim pregledom sluzokože tankog creva u 4/11 (36,36%) pacijenta je konstatovano oštećenje Tip 3a po *Marchu*, u 6/11 (54,54%) Tip 3b i u jednog Tip 3c. Kod 3/11 (27,27%) dece bilo je uniformno oštećenje sluzokože tankog creva, a u 8/11 (72,73%) neuniformno. (Grafikon br. 25)



Grafikon br. 25. Stereomikroskopski nalaz oštećenja sluzokože tankog creva po *Marchu*

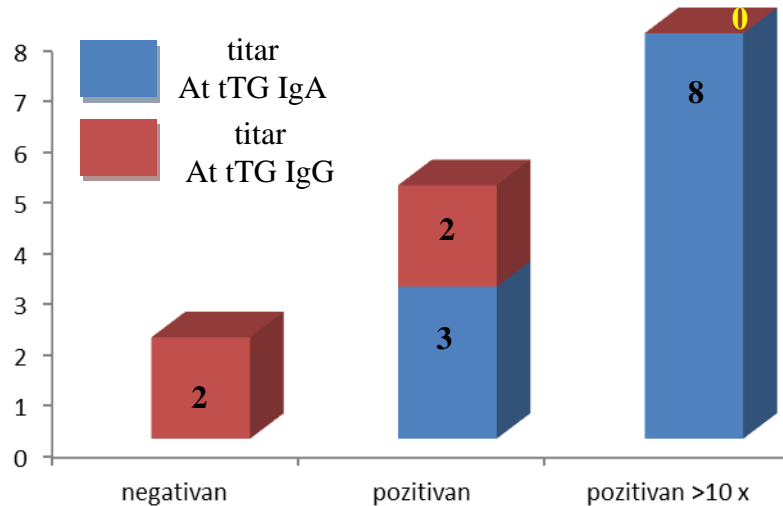
Patohistološkim pregledom sluzokože tankog creva kod 4/11 (36,36 %) konstatovana je parcijalna, u 6/11 (54,54%) subtotalna, a u jednog totalna atrofija. (Grafikon br. 26)



Grafikon br. 26. PHP nalaz oštećenja sluzokože tankog creva

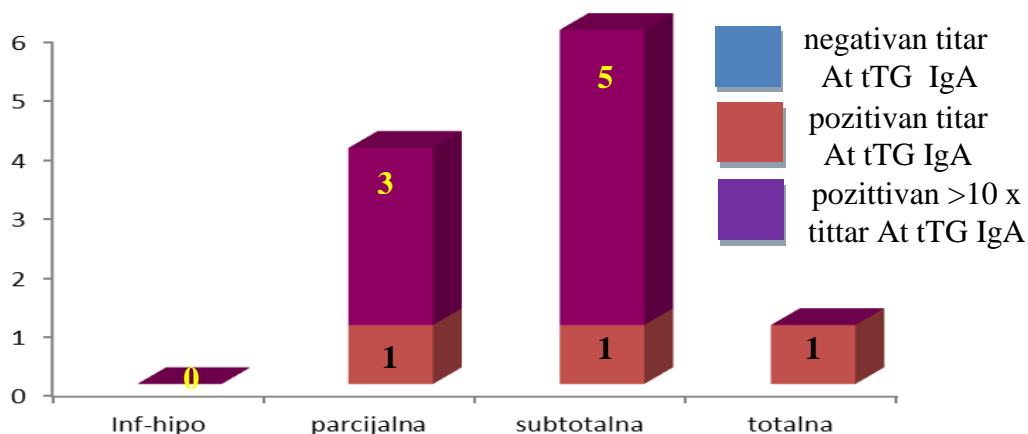
Kod svih ispitanika 11/11 (100%) urađen je i serološki skrining pre učinjene enterobiopsije određivanjem antitela na tkivnu transglutaminazu IgA klase (At tTG

IgA), a u 4/11 (36,36%) i IgG klase (At tTG IgG). Svim ispitanicima je titar antitela IgA na tTG bio pozitivan, a u 8/11 (72,73%) bio je viši deset puta od normalnih vrednosti. Titar IgG At tTG je bio kod dva ispitanika negativan, a u dva slabo pozitivan. (Grafikon br. 27)

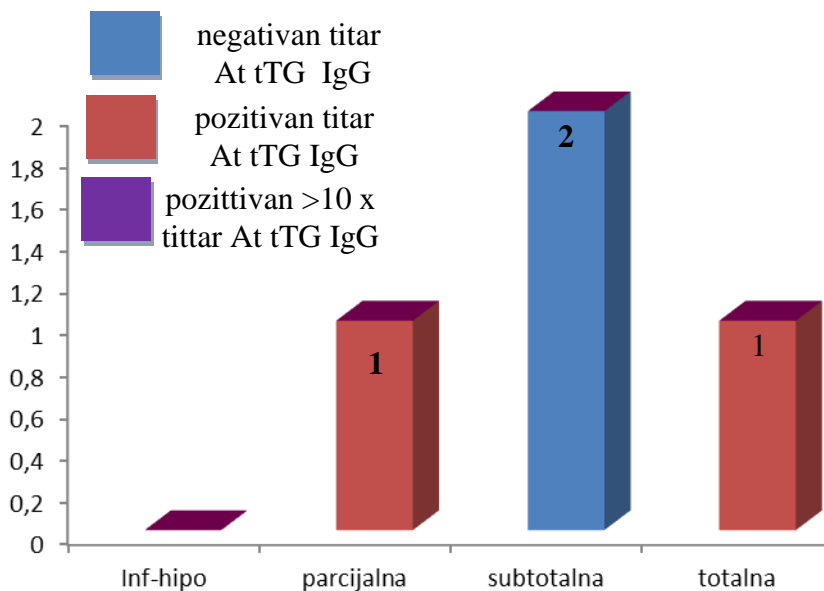


Grafikon br. 27. Rezultati serološkog skrininga u dece sa refraktarnom anemijom i CB

Kod dece kod koje je titar IgA At tTG bio povišen deset puta u odnosu na normalne vrednosti biopsijom sluzokože tankog creva je konstatovana parcijalna atrofija u 3/11 (27,27%), a subtotalna u 5/11 (45,45%), a samo pozitivan titar je verifikovan u po jednog ispitanika sa parcijalnom, subtotalnom i totalnom atrofijom sluzokože tankog creva. Obzirom na mali broj ispitanika senzitivnost, kao i korelaciju sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva će biti data u okviru svih ispitivanih grupa. (Grafikon br. 28)



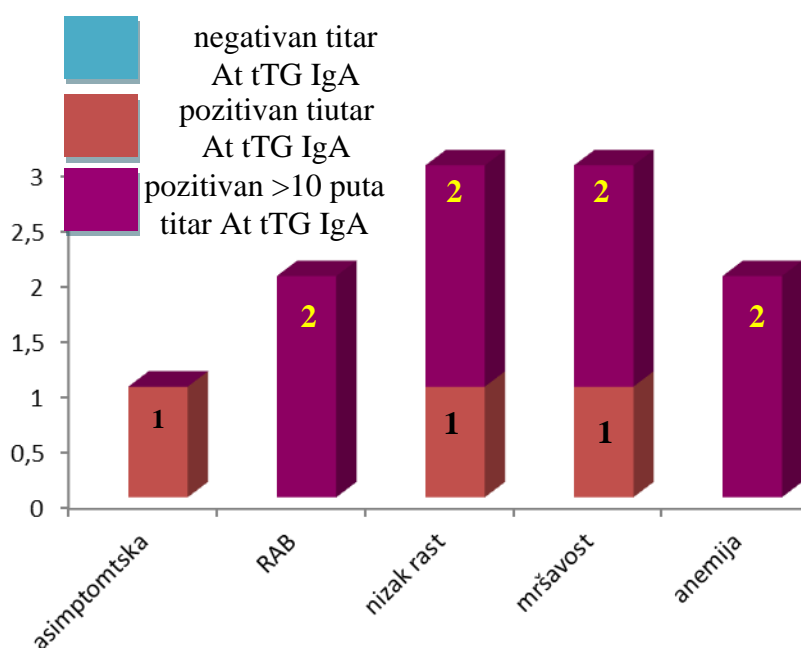
Grafikon br.28 . Korelacija PHP i nivoa titra At tTG IgA



Grafikon br. 29. Korelacija PHP i nivoa titra At tTG IgG

Kod dece kod koje je skrining rađen određivanjem titra At tTG IgG u dvoje dece je bio negativan, a oba deteta su imala subtotalnu atrofiju, dok je u dvoje bio pozitivan i kod jednog deteta je konstatovana parcijalna, a kod drugog totalna atrofija. (Grafikon br. 29).

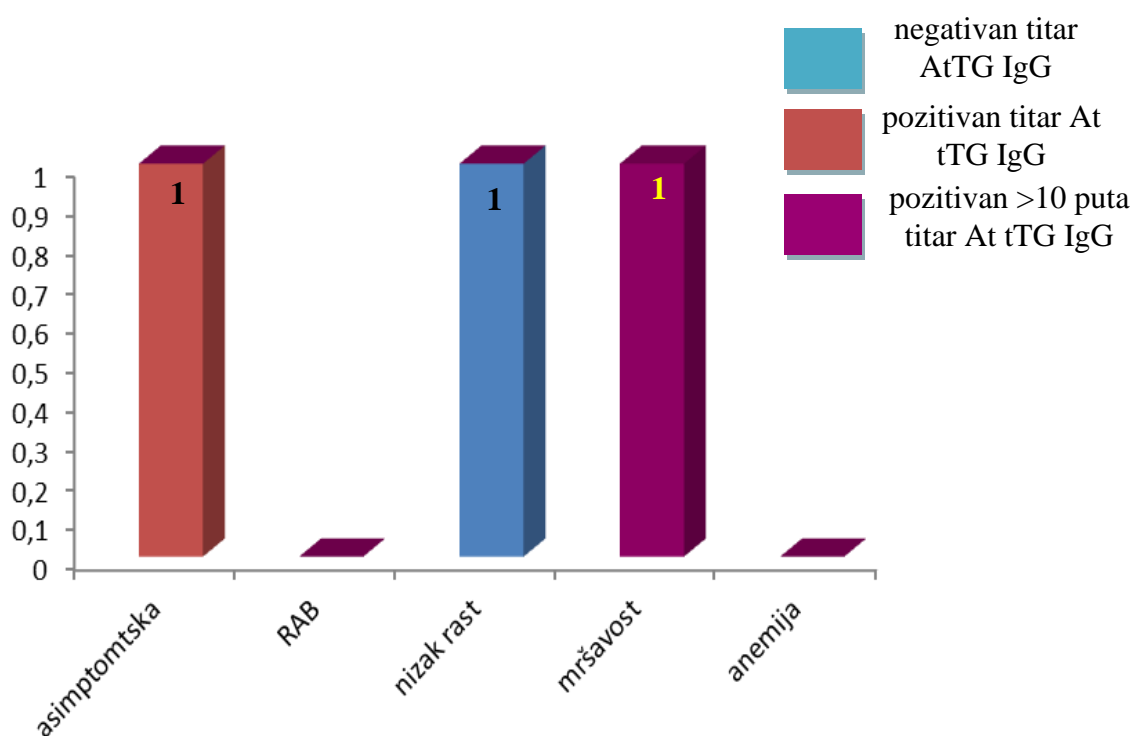
Samo jedno dete je bilo laktota intolerantno, dok su ostalih 10/11 (90,91%) bila laktoza tolerantna.



Grafikon br. 30. Korelacija kliničkih manifestacija i nivoa titra At tTG IgA

Takođe, analizirana je korelacija nivoa titra antitela na tkivnu transglutaminazu i

kliničke manifestacije celijačne bolesti. U deteta koje je imalo asimptomatsku kliničku sliku celijačne bolesti nivo At tTG IgA i IgG je bio pozitivan. Takođe, pozitivan titar At tTG IgA imalo je još dvoje, jedno sa kliničkom slikom nižeg rasta i anemijom, a drugo sa izraženijim gubitkom u telesnoj masi i anemijom. Ostalih 8/11 (72,72%) imalo je više od deset puta povišene vrednosti At tTG IgA, i to: po dvoje sa rekurentnim abdominalnim bolom i anemijom, niskim rastom i anemijom, izraženijim gubitkom u težini i anemijom i samo sa anemijom. Kod jednog ispitanika sa niskim rastom nivo titra At tTG IgG je bio povišen, kao i u jednog sa izraženim gubitkom u telesnoj težini gde je bio povišen deset puta više od normalnih vrednosti. (Grafikon br 30 i 31)



Grafikon br. 31. Korelacija kliničkih manifestacija i nivoa titra At tTG IgA

Prosečna telesna visina u percentilima, kod dece sa refraktarnom anemijom i celijalnom bolešću, je bila $x=60,94\pm 35,20$. U 3/11 (27,27%) pacijenta je konstatovan niži rast ($<P_3$), dok su ostala deca bila u granicama normalnog longitudinalnog rasta za pol i uzrast. Procenat telesna težina dece se kretao od -39,3% do 8,5 % i imao je prosečnu vrednost od $x= -11,13\pm 13,09\%$. U 3/11 (27,27%) je verifikovana malnutriciju trećeg stepena i deficit u telesnoj masi od 20% do 39,3%, sa prosečnom vrednošću od $x= -27,43\pm 10,38\%$. (Tabela br. 12)

Tabela br. 12. Parametri TV i TT u dece sa refraktarnom anemijom i dijagnostikovanom CB

		Ispitanik					
		Broj	X	SD	Med	Min	Maks
TV	Anemija i CB	11	60,94	35,20	25,00	2,00	98,00
TT	Anemija i CB	11	-11,13	13,09	0,00	-39,30	8,50

Analizom ostalih biohemijskih analiza, hepatograma sa gama GT, Ca, P, alkalne fosfataze, glikemije, ukupnih proteina, albumina, triglicerida, uree i kreatinina ni u jednog ispitanika nije bilo odstupanja od normalnih vrednosti za uzrast. Jedino je u jednog ispitanika verifikovana niža vrednost holesterola od 1,49 mmol/l.

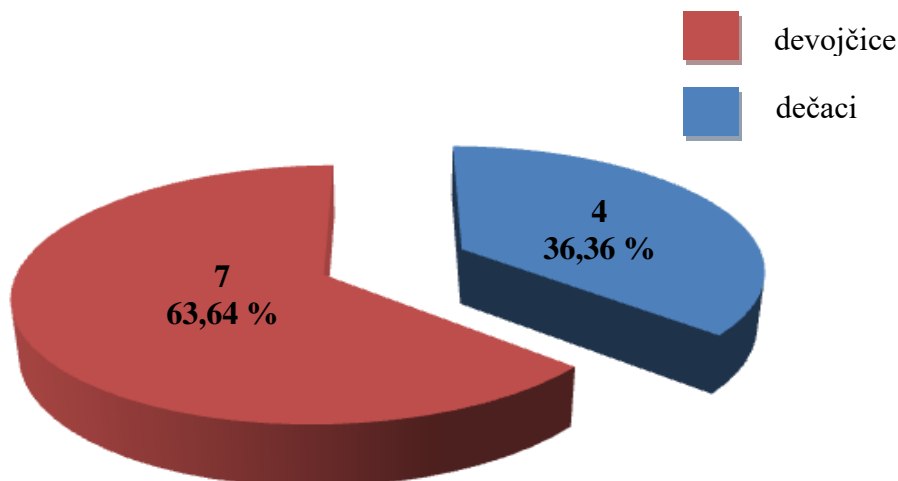
4.4 Deca sa zaostajanjem u longitudinalnom rastu

Studijom je ispitano i 11-oro dece sa niskim rastom koji su bili uzrasta od 3 2/12 – 16 godina, prosečne starosti $\bar{x} = 10,06 \pm 4,24$ godina u kojih je prethodno isključena endokrina i druga oboljenja praćena zastojem u longitudinalnom rastu. (Tabela br. 13).

Tabela br. 13. Uzrast dece sa zaostajanjem u longitudinalnom rastu

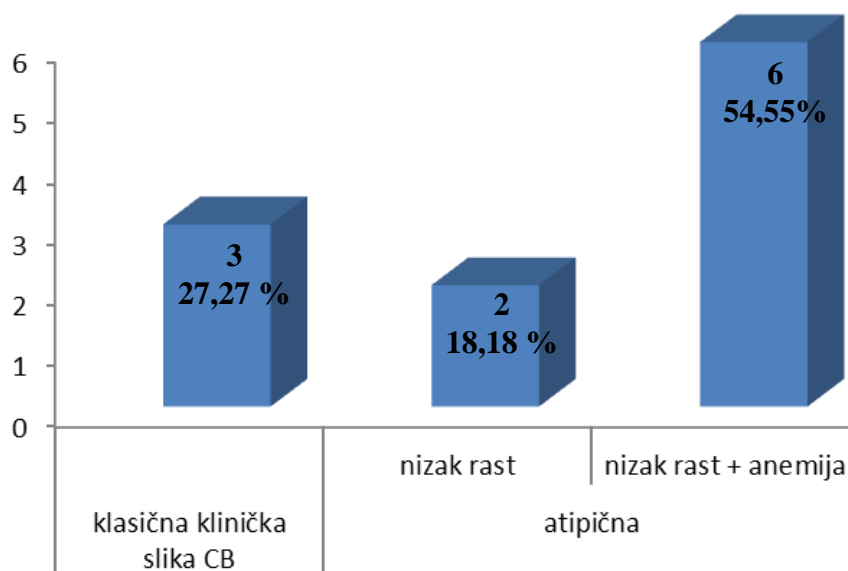
Uzrast u godinama					
Broj	X	SD	Med	Min	Maks
11	10.06	4.24	11.50	3.16	16.00

U ovoj grupi je bilo 7 devojčica i 4 dečaka. (Grafikon br. 32).



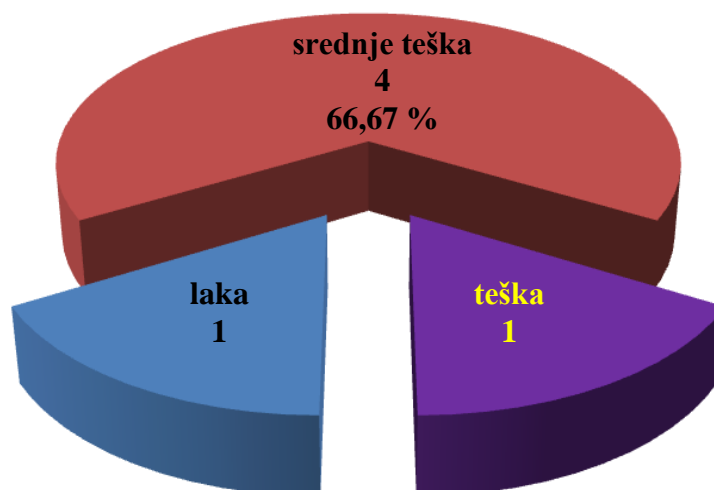
Grafikon br. 32. Polna distribucija dece sa niskim rastom

Kod 8/11 (72,73%) dece serološki skrining je bio pozitivan, a potom je i enterobiopsijom potvrđena celijačna bolest, dok je troje (27,27%) imalo kliničke i anamnezne podatke karakteristične za klasičnu kliničku manifestaciju celijačne bolesti.



Grafikon br. 33. Kliničke manifestacije CB u dece sa niskim rastom

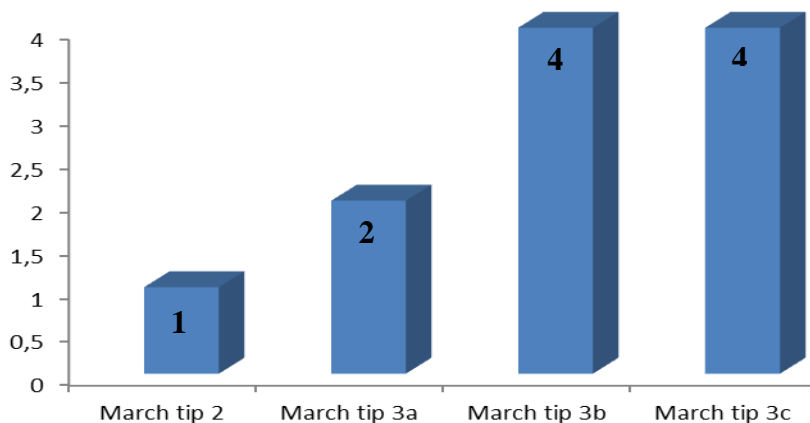
Kod 8/11 (72,73%) verifikovana je atipična klinička slika, u dvoje samo nizak rast, a kod 6/11 (54,55%) pored niskog rasta bila prisutna i anemija. (Grafikon br. 33)



Grafikon br. 34. Stepen anemije u dece sa niskim rastom

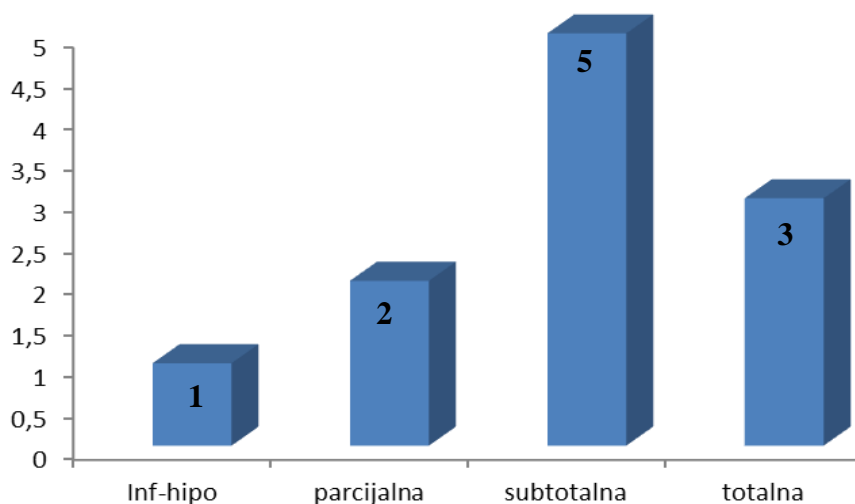
U jednog deteta je konstatovana teška anemija sa nivoom Hb od 66 g/l i MCV od 84 fl, u 4/6 (66,67%) srednje teška anemija sa kretanjem hemoglobina od 73 g/l do

96 g/l, i prosečnom vrednošću od $x=84,5\pm 10,78$ g/l, a MCV od 54 fl do 88 fl, prosečne vrednosti od $x=73,7\pm 15,21$ fl, i u jednog laka sa nivoom hemoglobina od 104 g/l i MCV od 71,4 fl. (Grafikon br. 34) Nivo serumskog gvožđa se kretao od 2,2 $\mu\text{mol/l}$ do 13 $\mu\text{mol/l}$, prosečne vrednosti $x=6,54\pm 4,07$ $\mu\text{mol/l}$. Sideropenija (ser. Fe $<11,7\mu\text{mol/l}$) je konstatovana u 8/11 (72,73%) dece.



Grafikon br. 35. Stereomikroskopski nalaz oštećenja sluzokože tankog creva po *Marchu*

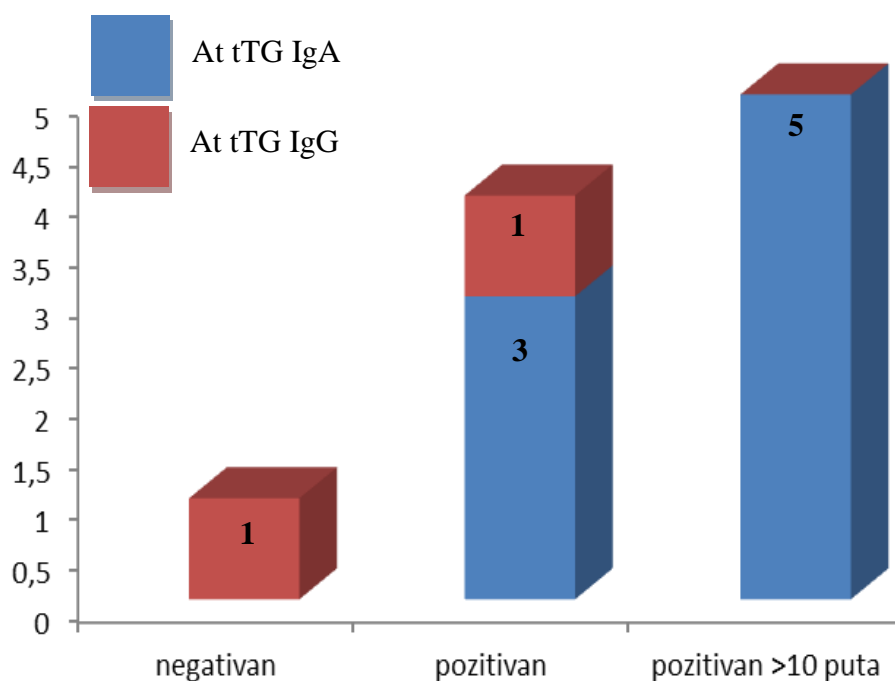
Stereomikroskopskim pregledom sluzokože tankog creva u jednog pacijenta je konstatovano oštećenje Tip 2 po *Marchu*, u 2/11 (18,18%) Tip 3, u 4/11 (36,36%) Tip 4 i u 4/11 (36,36%) Tip 5. U 7/11 (63,64%) dece bilo je uniformno oštećenje sluzokože tankog creva, a samo u 4/11 (36,36%) neuniformno. (Grafikon br. 35)



Grafikon br. 36. PHP nalaz oštećenja sluzokože tankog creva

Patohistološki pregled sluzokože tankog creva je u svih ispitanika bio

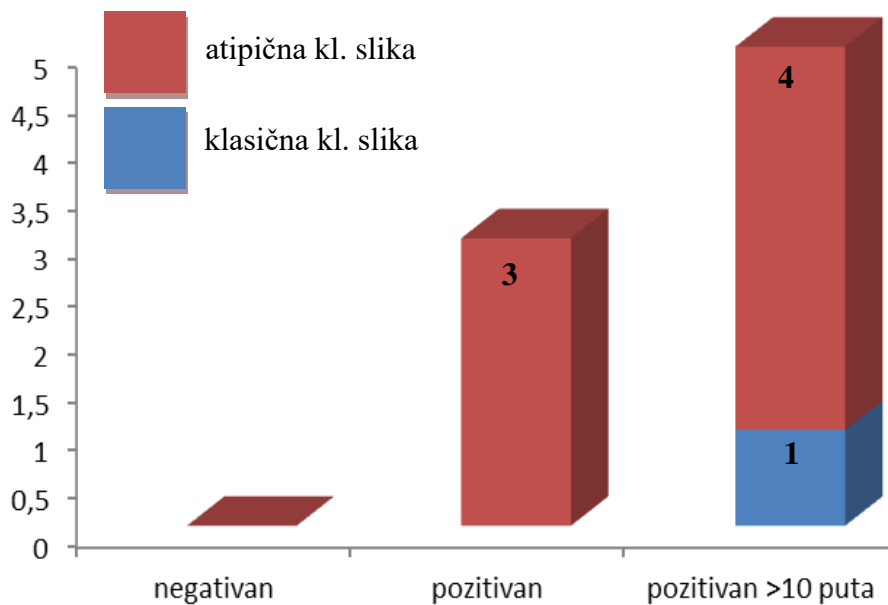
karakterističan za celijačnu bolest. I to u jednog nedestruktivna enteropatija, infiltrativno-hiperplastična, dok je kod ostalih verifikovana destruktivna enteropatija, i to u 2/11 (18,18%) parcijalna, u 5/11 (45,45%) subtotalna i u 3/11 (27,27%) totalna atrofija sluzokože tankog creva. (Grafikon br. 36)



Grafikon br. 37. Rezultati serološkog skrininga u dece sa niskim rastom i CB

Kod 8/11 (72,73%) ispitanika urađen je i serološki skrining pre učinjene enterobiopsije određivanjem At tTG IgA, a u 2/11 (18,18%) i At tTG IgG. (Grafikon br. 37) Svi ispitanici kod kojih je rađen skrining 8/11 imala su verifikovanu povišenu vrednost titra IgA tTG, i to kod 3/8 (37,5%) on je bio pozitivan, a u 5/8 (62,5%) titar antitela IgA na tTG je bio viši deset puta od normalnih vrednosti.

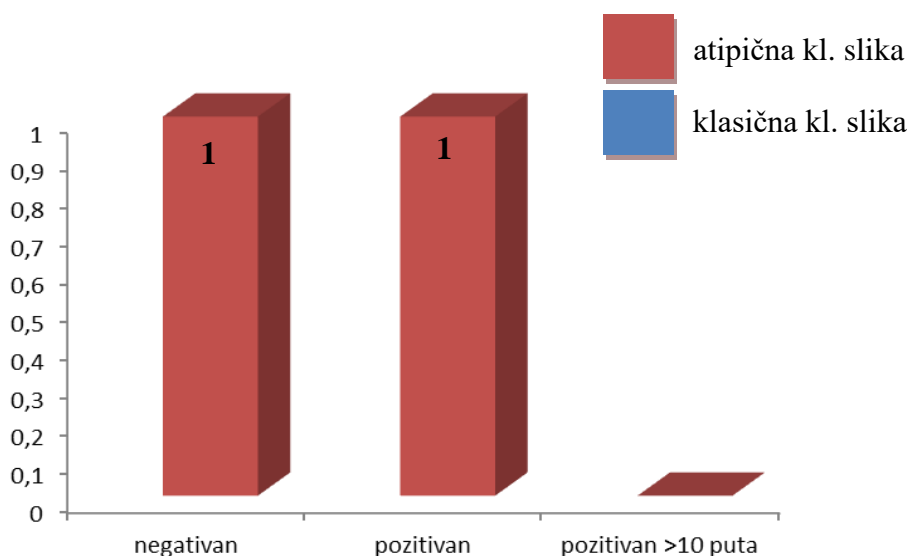
Titar At tTG IgG je u jednog ispitanika bio pozitivan, a u drugog negativan, iako je kod ovog pacijenta verifikovana pozitivnost At tTG IgA i patohistološkim pregledom konstatovana subtotalna atrofija sluzokože tankog creva. Obzirom na mali broj ispitanika senzitivnost, kao i korelaciju sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva će biti data u okviru svih ispitivanih grupa.



Grafikon br. 38. Korelacija kliničkih manifestacija i nivoa titra At tTG IgA

U 3/8 (37,5%) dece kod kojih je titar At tTG IgA bio pozitivan manifestovalo je atipičnu kliničku formu celijačne bolesti, dok je kod 5/8 (62,5%) dece gde je verifikovan deset puta veći nivo titra od normalnih vrednosti u jednog bila ispoljena klasična klinička prezentacija, a u četvoro atipična. (Grafikon br. 38)

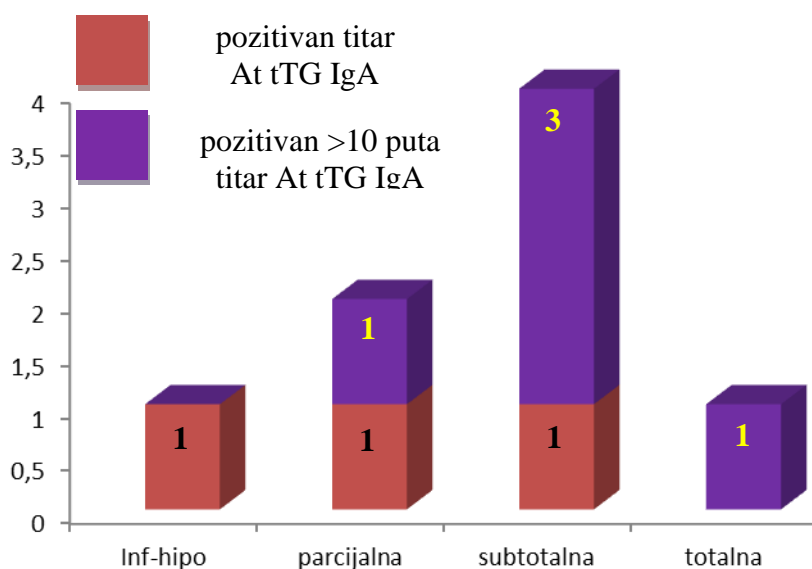
Kod dece gde je urađen serološki skrining određivanjem nivoa titra At tTG IgG, i kod deteta kome je test bio negativan, a i kod deteta kod koga je bio pozitivan bile su ispoljene atipične forme celijačne bolesti. (Grafikon br. 39)



Grafikon br. 39. Korelacija kliničkih manifestacija i nivoa titra At tTG IgG

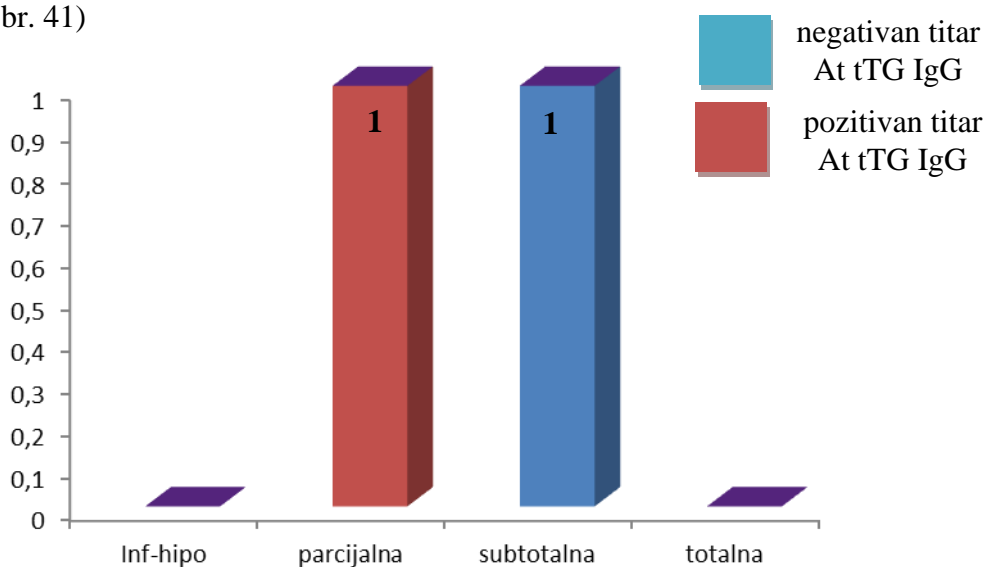
Kod dece kod koje je titar IgA At tTG bio povišen patohistološkim pregledom

konstatovano je u po jednog deteta infiltrativno-hiperplastično oštećenje, parcijalna i subtotalna atrofijsa. U dece kod kojih je konstatovana deset puta veće vrednost titra At tTG IgA klase u odnosu na normalne vrednosti biopsijom sluzokože tankog creva u jednog deteta je verifikovana totalna, a 4 subtotalna atrofijsa. (Grafikon br, 40)



Grafikon br. 40. Korelacija PHP i nivoa titra At tTG IgA

U dece kod kojih je skrining rađen određivanjem At tTG IgG, u deteta sa negativnim rezultatom konstatovana je subtotalna, a u deteta sa pozitivnim rezultatom parcijalna atrofijsa. Obzirom na mali broj ispitanika senzitivnost, kao i korelaciju sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva će biti data u okviru svih ispitivanih grupa. (Grafikon br. 41)



Grafikon br. 41. Korelacija PHP i nivoa titra At tTG IgG

Sva deca 11/11 (100%) su bila laktoza tolerantna. (Grafikon br.)

Tabela br. 14. Parametri TV i TT u dece sa niskim rastom i dijagnostikovanom CB

		Ispitanik					
		Broj	X	SD	Med	Min	Maks
TV	Nizak rast i CB	11	-14,5	2,97	-11,00	-18,00	-11,00
TT	Nizak rast i CB	11	-6,54	8,2	0,00	-19,10	3,50

Prosečna telesna visina u percentilima u svih ispitanika je bila ispod P_3 od normalnih vrednosti longitudinalnog rasta za uzrast i pol i kretala se od -11% do -18%, sa prosečnom vrednošću od $x = -14,5 \pm 2,97\%$. Procenat telesna težina se kod dece kretala od -19,1% do 0 sa prosečnom vrednošću od $x = -6,54 \pm 8,2\%$. U 4/11 (36,36%) je verifikovana malnutriciju drugog stepena i deficit u telesnoj masi od -13% do -19,1%, sa prosečnom vrednošću od $x = -16,05 \pm 2,76\%$. (Tabela br. 14)

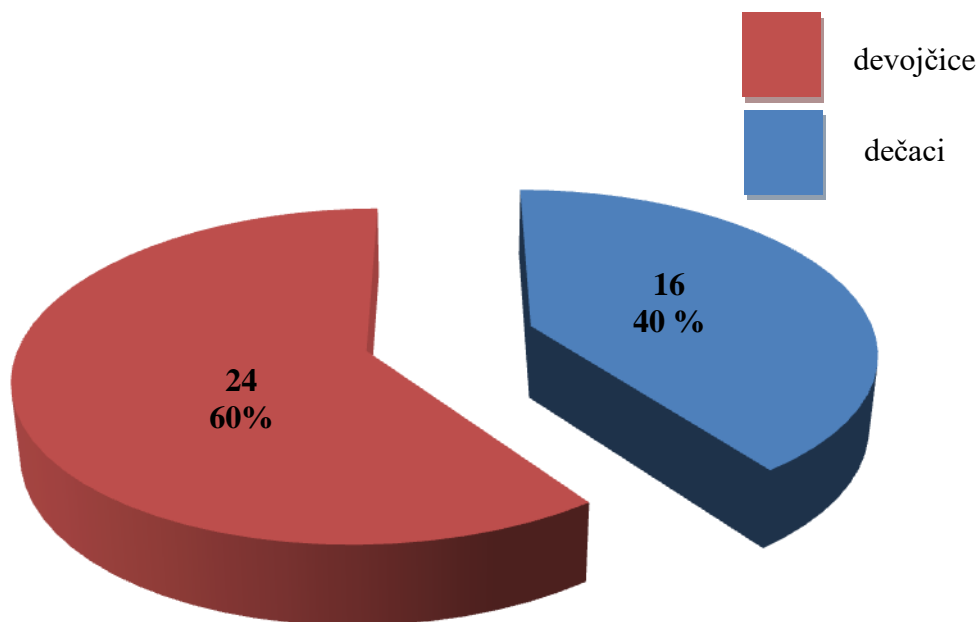
Analizom ostalih biohemijskih analiza, tj. hepatograma sa gama GT, Ca, P, alkalne fosfataze, glikemije, ukupnih proteina, albumina, holesterola, triglicerida, uree i kreatinina ni u jednog ispitanika nije bilo odstupanja od normalnih vrednosti za uzrast.

4.5 Deca sa konstatovanom hipoplazijom zubne gleđi

Tokom studije, u ovoj grupi, ispitano je 40-oro dece koji su od strane stomatologa imali verifikovanu hipoplaziju zubne gleđi, a kod kojih su prethodno isključeni drugi uzroci ovog poremećaja. Deca su bila uzrasta od $2 \frac{3}{12}$ – $17 \frac{4}{12}$ godina, prosečne starosti $x = 10,62 \pm 4,56$ godina. (Tabela br. 15).

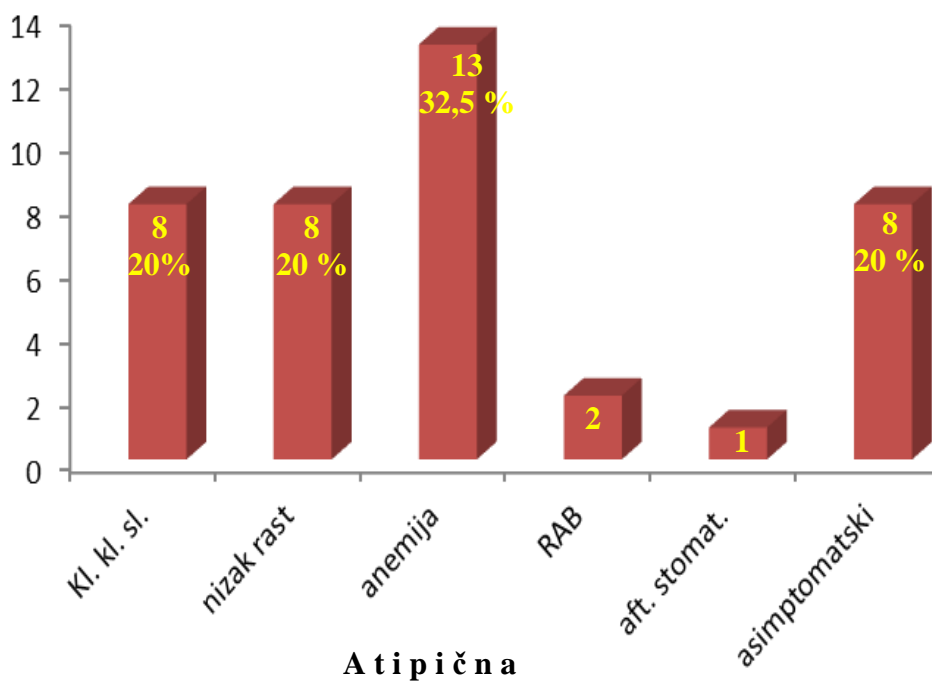
Tabela br. 15. Uzrast dece sa hipoplazijom zubne gleđi

Uzrast u godinama					
Broj	X	SD	Med	Min	Maks
40	10.62	4.56	11.29	2.25	17.66



Grafikon br. 42. Polna distribucija dece sa hipoplazijom zubne gleđi i CB

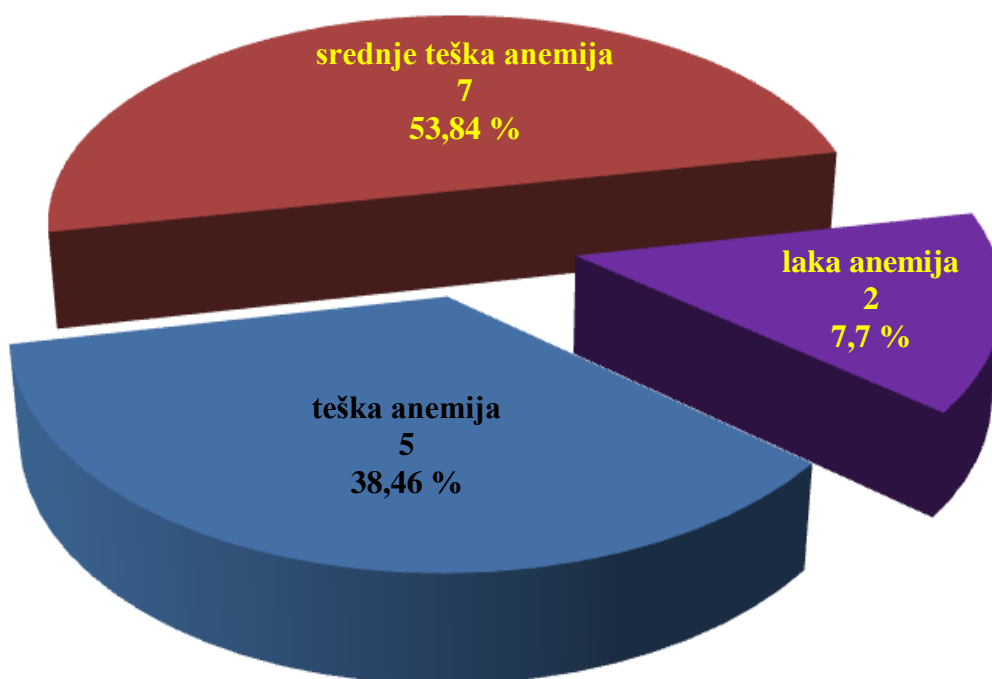
Grupu ispitanika činilo je 16 dečaka i 24 devojčice. (Grafikon br. 42). Odnos broja obolelih devojčica prema muškaracima je bio 1,50.



Grafikon br. 43. Kliničke manifestacije CB u dece sa hipoplazijom zubne gleđi

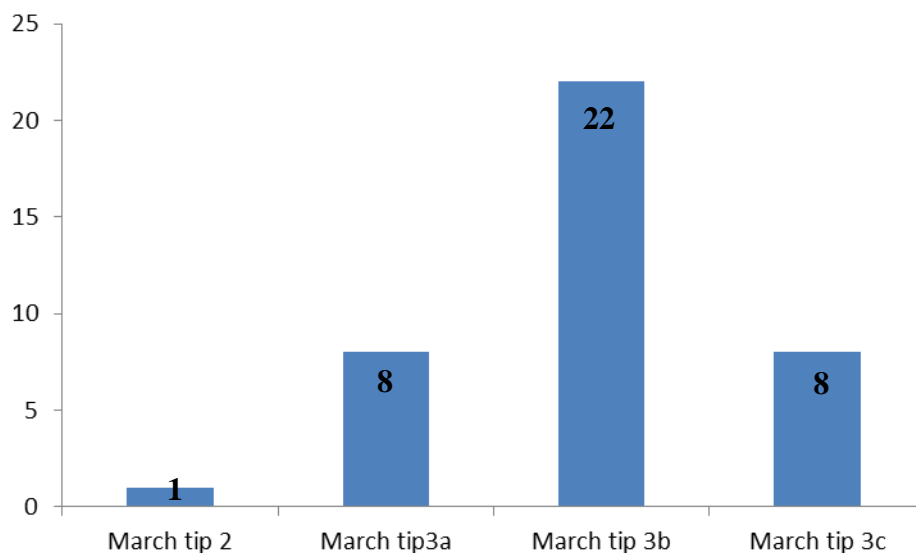
Kod 8/40 (20%) dece bili su prisutni klinički i anamnezni podaci karakteristični

za klasičnu kliničku manifestaciju celijačne bolesti. U 24/40 (60%) konstatovana je atipična (oligosimptomatska) klinička slika celijačne bolesti, i to: u 8/24 (33,33%) se manifestovala niskim rastom, u 13/24 (54,17%) anemijom, od kojih je 5/13 (23,07%) imalo tešku anemiju sa nivoom hemoglobina koji se kretao od 56 g/l, do 68 g/l, sa prosečnom vrednošću od $x = 64,25 \pm 5,56$ g/l i nivoom MCV od 50 fl do 80,2 fl sa prosečnom vrednošću od $x = 59,85 \pm 13,74$ fl. Sledećih 7/13 (53,85%) dece je imalo srednje tešku anemiju koja se kretala od 73 g/l do 99 g/l, sa prosečnom vrednošću hemoglobina od $x = 84,87 \pm 9,16$ g/l, a nivo MCV od 54 fl, do 88 fl, sa prosečnom vrednošću od $x = 67,87 \pm 10,84$ fl, a 2/13 (15,38%) je imalo laku anemiju sa nivoom hemoglobina od 108 g/l i 109 g/l, a MCV od 67 fl i 71 fl. U dvoje je bila prisutna rekurentna abdominalna bol, a u jednog aftozni stomatitis. U preostalih 8/14 (25%) bila je ispoljena asimptomatska klinička manifestacija celijačne bolesti. (Grafikon br. 44)



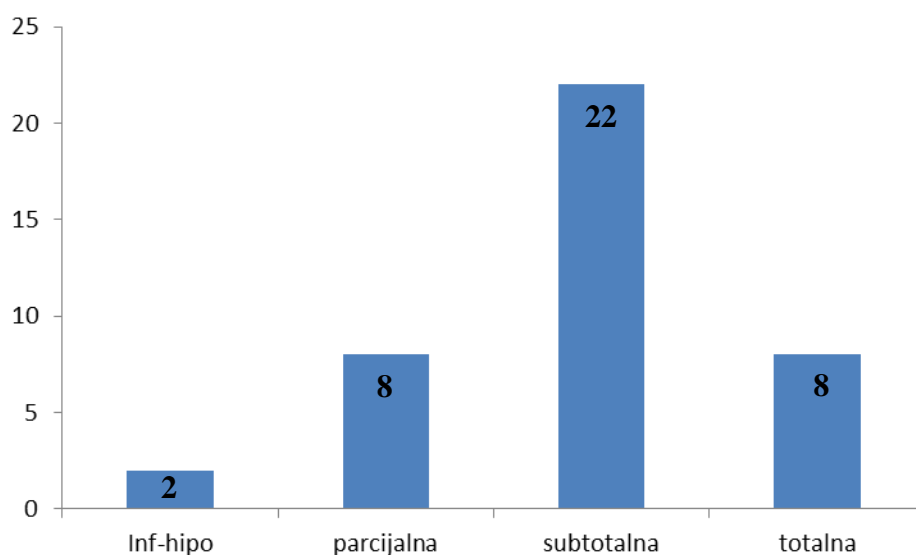
Grafikon br. 44. Step en anemije u dece sa hipoplazijom zubne gleđi koji su imali atipičnu kliničku prezentaciju sa anemijom

Nivo serumskog gvožđa se kretao od 1,2 $\mu\text{mol/l}$ do 19 $\mu\text{mol/l}$, sa prosečnom vrednošću od $x = 8,13 \pm 5,51$ $\mu\text{mol/l}$. Sideropenija (ser. Fe <11,7 $\mu\text{mol/l}$) konstatovan je kod 26/40 (65%) dece.



Grafikon br. 45. Stereomikroskopski nalaz oštećenja sluzokože tankog creva po *Marchu*

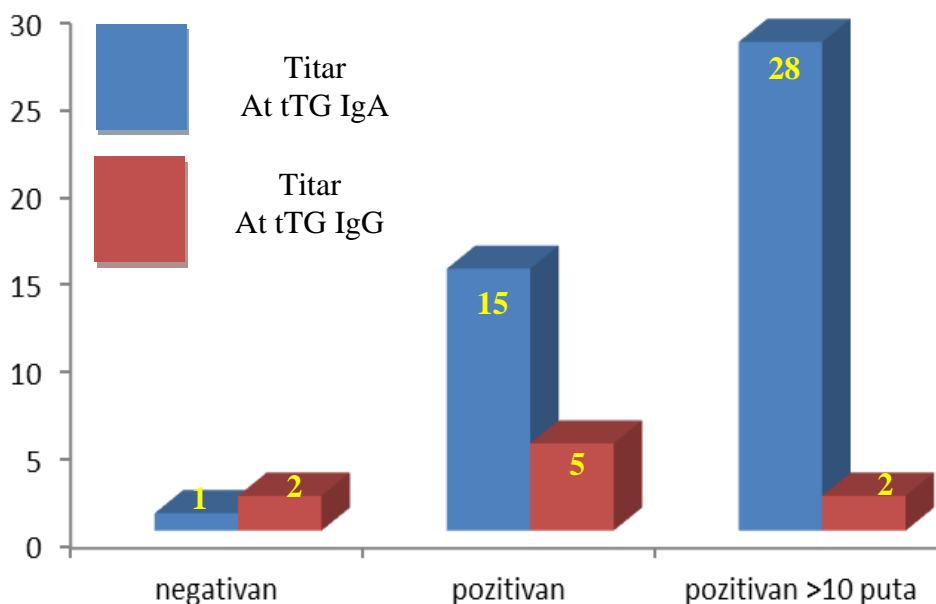
Stereomikroskopskim pregledom sluzokože tankog creva u jednog pacijenta je konstatovano oštećenje Tip 2 po *Marchu*, u 8/40 (20%) Tip 3, u 22/40 (55%) Tip 4 i u 8/40 (20%) Tip 5. (Grafikon br. 45)



Grafikon br. 46. PHP nalaz oštećenja sluzokože tankog creva

Patohistološki pregled sluzokože tankog creva je u svih ispitanika bio karakterističan za celijačnu bolest. I to u 2/40 (5%) infiltrativno-hiperplastična, kod 8/40 (20%) parcijalna, u 22/40 (55%) subtotalna i u 8/40 (20%) totalna atrofija sluzokože tankog creva. Sva deca sa anemijom su imala destruktivnu enteropatiju, i to: sa lakom je po jedn o dete imalo parcijalnu, subtotalnu i totalnu atrofiju, sa srdnje teškom

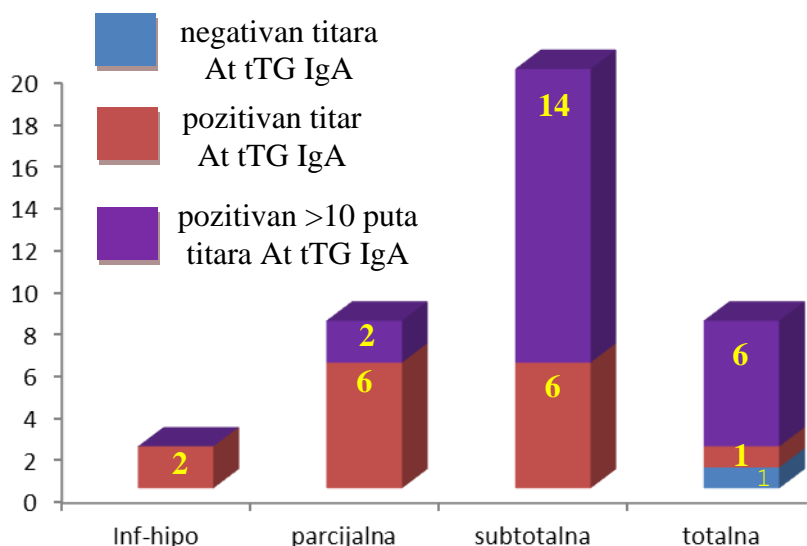
anemijom jedno parcijalnu, 4-oro subtotalnu i 2 totalnu, a sa lakom po jedno su imali subtotalnu i totalnu atrofiju sluzokože tankog creva. Deca sa zastojem u longitudinalnom rastu su sva imala destruktivnu enteropatiju, i to 2/8 (25%) parcijalnu, 4/8 (50%) subtotalnu i 2/8 (25%) totalnu. (Grafikon br. 46) U 23/40 (57,5%) dece bilo je uniformno oštećenje sluzokože tankog creva, a 17/40 (42,5%) neuniformno.



Grafikon br. 47. Rezultati skrininga u dece sa hipoplazijom zubne gleđi i CB

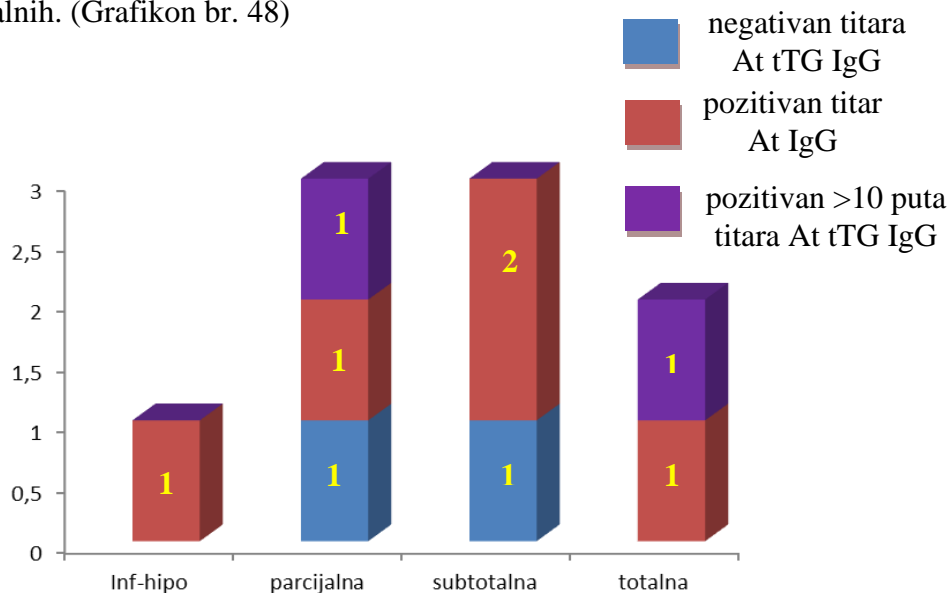
Kod 38/40 (95%) ispitanika urađen je serološki skrining pre učinjene enterobiopsije određivanjem At tTG IgA, a u 9/40 (22,5%) i At tTG IgG . (Grafikon br. 47) Samo u jedne (2,63%) devojčice sa simptomatskom kliničkom slikom i konstatovanom totalnom atrofijom sluzokože tankog creva ovaj test je bio negativan. Međutim, ona je imala verifikovanu IgA deficijenciju, te je kod nje titar At tTG IgG bio deset puta veći od normalnih vrednosti. Kod 15/38 (39,47%) titar antitela IgA na tTG je bio pozitivan, a u 22/40 (55%) titar At tTG IgA je bio viši deset puta od normalnih vrednosti. Titar IgG At tTG je bio u 2/9 (22,22%) ispitanika negativan, u 5/9 (55,55%) pozitivan i u 2/9 povišen deset puta više u odnosu na normalne vrednosti.

Sem jednog ispitanika, 39/40 (97,5%) dece su bila laktoza tolerantna.



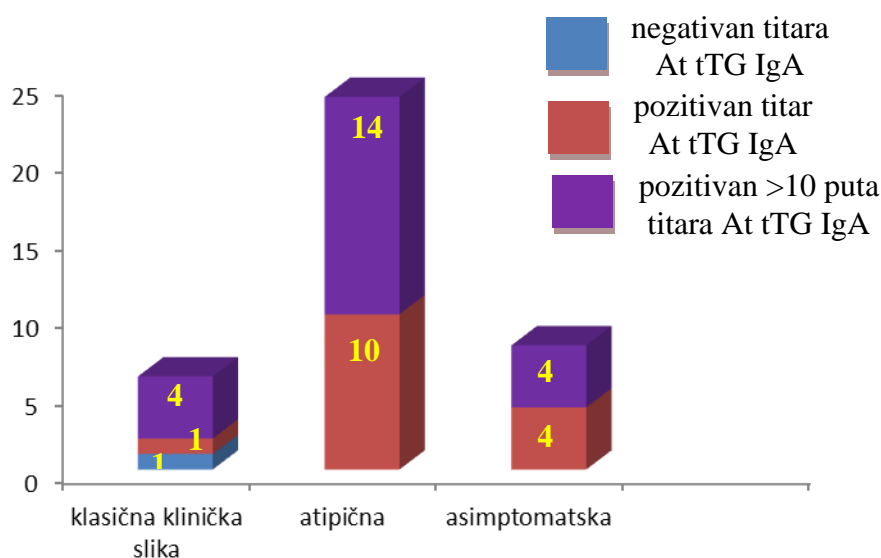
Grafikon br. 48. Korelacija PHP i nivoa titra At tTG IgA

Kod dece kod koje je titar IgA At tTG bio povišen patohistološkim pregledom verifikovano je u 2/38 (5,26%) infiltrativno-hiperplastično oštećenje sluzokože tankog creva, u 6/38 (15,79%) parcijalna, kod 6/38 (15,79%) subtotalna, a u jednog totalna atrofija sluzokože tankog creva. U dece kod kojih je konstatovana deset puta veće vrednost titra At tTG IgA u odnosu na normalne vrednosti, biopsijom sluzokože tankog creva u dvoje je konstatovana parcijalna, kod 14 (36,84%) subtotalna, a kod 6/38 (15,79%) totalna atrofija. U jednog deteta gde je verifikovana totalna atrofija titar At tTG IgA je bio negativan, ali kod ovog deteta je konstatovana IgA deficijencija, a nivo titra At tTG IgG klase kod ovog deteta je bio pozitivan i to deset puta većih vrednosti od normalnih. (Grafikon br. 48)



Grafikon br. 49. Korelacija PHP i nivoa titra At tTG IgG klase

U dece kod kojih je skrining rađen određivanjem At tTG IgG klase kod dva deteta je on bio negativan, i to, u jednog je konstatovana parcijalna, a u drugog subtotalna atrofija. Kod 5/9 (55,55%) titar At tTG IgG klase je bio pozitivan. U jednog deteta je verifikovano infiltrativno hiperplastično oštećenje, u dvoje subtotalna, a u po jednog parcijalna i totalna atrofija. Takođe, kod dvoje dece sa pozitivnim titrom At tTG IgG klase većim od deset puta u jednog je konstatovana parcijalna, a u drugog totalna atrofija. (Grafikon br. 49) Obzirom na mali broj ispitanika senzitivnost, kao i korelaciju sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva će biti data u okviru svih ispitivanih grupa.

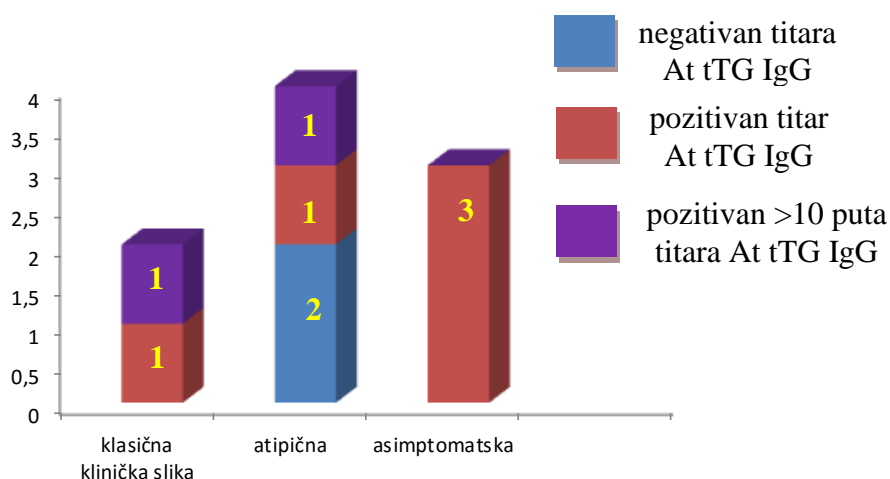


Grafikon br. 50. Korelacija kliničkih manifestacija i nivoa titra At tTG IgA

Takođe, analizirana je korelacija nivoa titra At tTG IgA i kliničke manifestacije celijačne bolesti. U dece sa pozitivnim nivoom titra At tTG IgA bila je ispoljena u jednog deteta klasična klinička slika, u 4-oro asimptomatska, a u 10-oro atipična. Deca sa pozitivnim titrom većim deset puta od normalnih vrednosti u četvoro je konstatovan klasični klinički oblik celijačne bolesti, kod 4-oro asimptomatski, a u 10-oro atipični. Samo u jedne devojčice sa klasičnom kliničkom slikom test je bio negativan. Međutim, kod ovog deteta je konstatovana IgA deficijencija, a ona je odgovorila visokom pozitivnošću na test određivanja titra At tTG IgG. (Grafikon br. 50)

Kod jednog ispitanika kod kojeg je urađen skrining na celijačnu bolest At tTG IgG, sa atipičnom kliničkom slikom, je bio negativan. Pozitivnost ovog testa je zabeležena u 5-oro dece od kojih je 3 imalo asimptomatsku kliničku sliku celijačne bolesti, dok je u po jednog deteta konstatovana klasična i atipična. Kod dva deteta,

jednog sa klasičnom kliničkom slikom i jednog sa atipičnom konstatovan je nivo titra At tTG IgG koji je bio deset puta veći od normalnih. (Grafikon br. 51)



Grafikon br. 51. Korelacija kliničkih manifestacija i nivoa titra At tTG IgG

Tabela br. 16. Parametri TV i TT u dece sa hipoplazijom zubne gleđi i dijagnostikovanom CB

		Ispitanik					
		Broj	X	SD	Med	Min	Maks
TV	Hipo. z. gleđi i CB	40	57,14	29,23	75,00	2,00	98,00
TT	Hipo. z. gleđi i CB	40	-4,90	11,45	0,00	-26,00	8,50

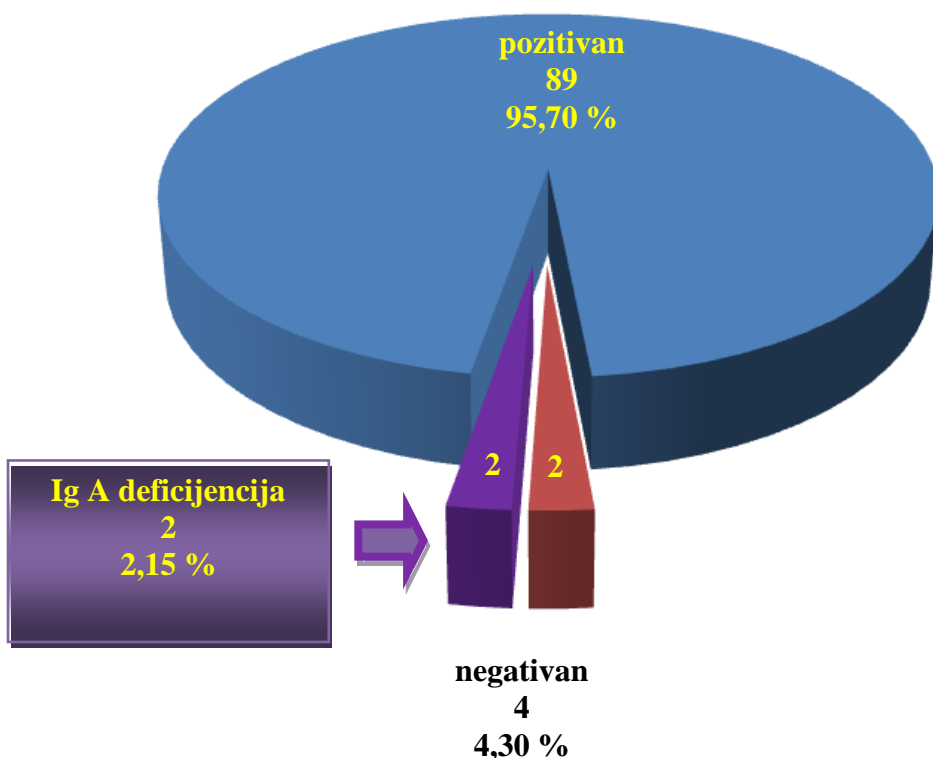
Prosečna telesna visina u percentilima dece sa hipoplazijom gleđi je bila $x=57,14\pm 29,23$. U 8/40 (25%) konstatovan niži rast ($<P_3$), dok je 3/40 (7,5%) imalo visok rast. Ostala deca su bila u granicama normalnog longitudinalnog rasta za pol i uzrast. Procenat telesna težina u svih ispitanika bio je prosečne vrednosti $x= -4,90\pm 11,45$ %. U 3/40 (7,5%) verifikovana je malnutriciju trećeg stepena i deficit u telesnoj masi od -20% do -25%. (Tabela br. 16)

Analizom ostalih biohemijskih analiza, hepatograma sa gama GT, Ca, P, alkalne fosfataze, ukupnih proteina, albumina, holesterola, triglicerida, uree i kreatinina ni u jednog ispitanika nije bilo odstupanja od normalnih vrednosti za uzrast. U 3/40 (7,5%) ispitanika bila je povišena vrednost SGPT koja se kretala od 60 IU/l do 79 IU/l sa prosečnom vrednošću od $x=71,33\pm 10,02$.

Jedna devojčica je imala IgA deficijenciju.

4.6 Ocena senzitivnosti serološkog testa At tTG IgA i IgG

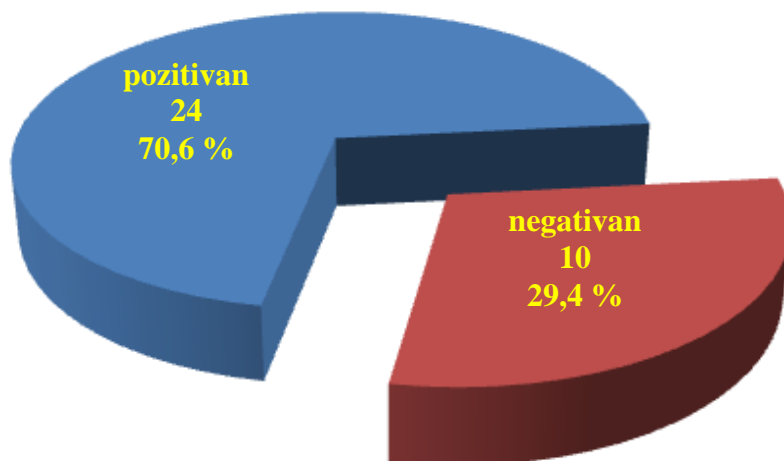
U toku studije kod 93-je dece urađen je serološki test određivanja titra At tTG IgA, a u 34-oro dece titar At tTG IgG, zajedno sa enterobiopsijom.



Grafikon br. 51. Senzitivnost serološkog testa At tTG IgA

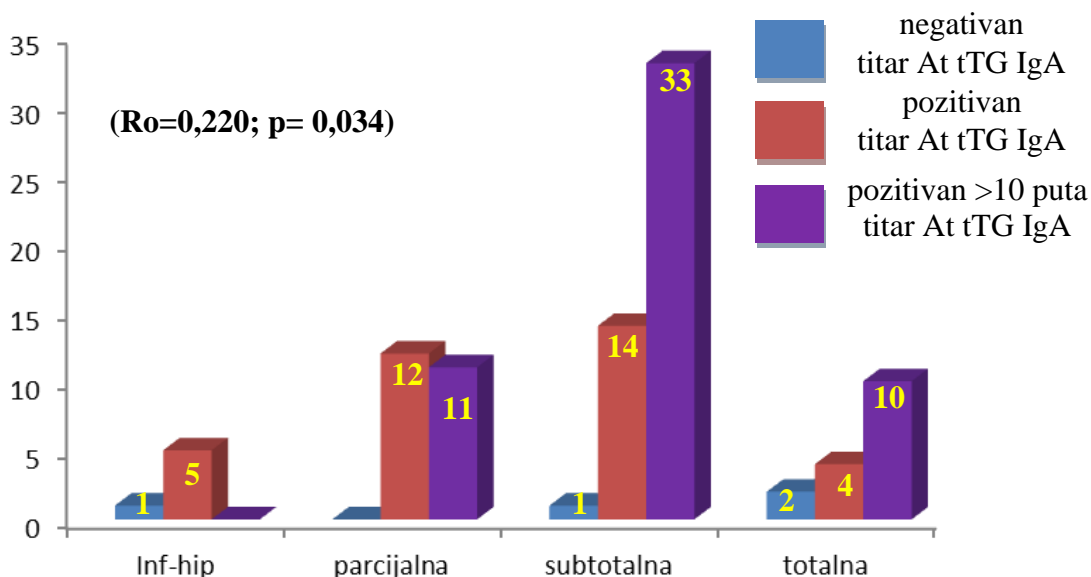
Na osnovu dobijenih rezultata pozitivnost serološkog testa titra At tTG IgA može se reći da je njegova senzitivnost tokom ispitivanja bila 95,70% obzirom da je kod 89 ispitanika kod kojih je enterobiopsijom postavljena dijagnoza celijačne bolesti on bio pozitivan. (Grafikon br. 51)

Međutim, treba imati u vidu da je u dvoje dece kod kojih je rezultat određivanja titra At tTG IgA bio negativan bila verifikovana IgA deficijencija. U oba deteta nivo titar At tTG IgG je bio deset puta povišen u odnosu na normalne vrednosti, te se može reći da je senzitivnost ovog testa i veća.



Grafikon br. 52. Senzitivnost serološkog testa At tTG IgG

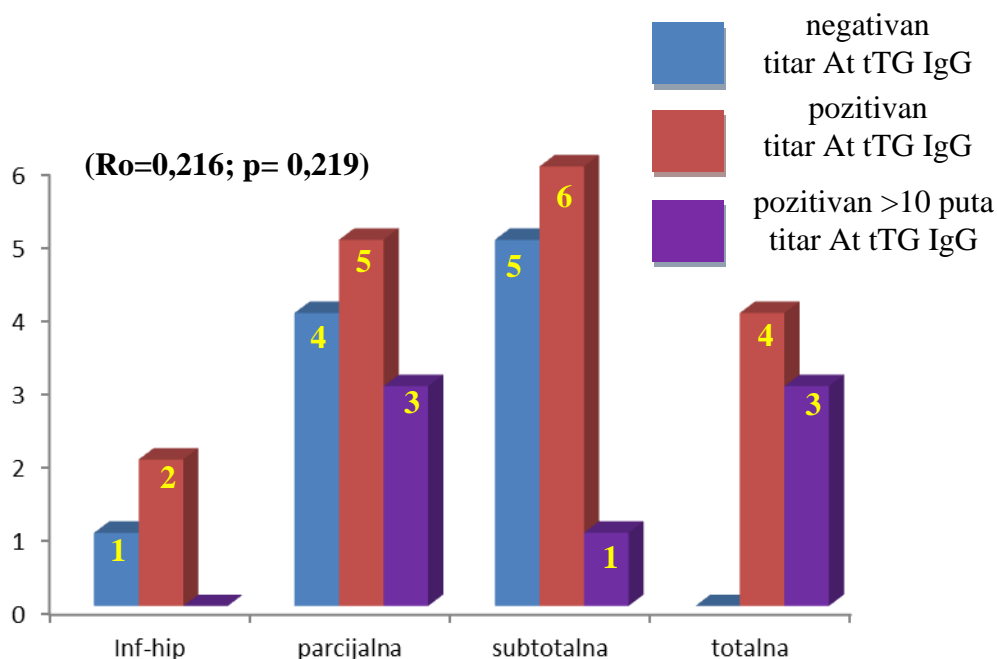
Senzitivnost serološkog testa At tTG IgG klase je bila 70,6%, obzirom da je bila pozitivna u 24 pacijenta kod kojih je biopsijom postavljena dijagnoza celijačne bolesti. (Grafikon br. 52)



Grafikon br. 52. Korelacija rezultata serološkog testa At tTG IgA sa PHP nalazom oštećenja sluzokože tankog creva

Odnos nivoa titra At tTG sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva je bila sledeća. U 5/6 (83,33%) pacijenata kod kojih je konstatovano infiltrativno-hiperplastično oštećenje on je bio u jednog negativan, a u 5 pozitivan. Kod svih 23 ispitanika kod kojih je konstatovana parcijalna atrofija serološki test je bio pozitivan, s

tim da je u 11/23 (47,83%) titar bio deset puta veći od normalnih vrednosti. Kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovana subtotalna atrofija sluzokože tankog creva samo u jednog (1/48) ovaj test je bio negativan, kod 14/47 je bio pozitivan (29,79%), a u preostalih 23/47 (70,21%) je bio deset puta veći od normalnih vrednosti. I u pacijenata sa totalnom atrofijom nivo titra At tTg IgA je u 2/16 (12,5%) bio negativan (obe ispitanice su imale IgA imunodeficijenciju), a u 14/16 (87,5%) je bio pozitivan od kojih je u 10/14 (71,43%) bio deset puta povišen u odnosu na normalne vrednosti. (Grafikon br. 52) Na osnovu Spermanov-og koeficijenta korelacije dobijena je statistički značajna povezanost između patohistološkog nalaza i kategorije IgA At tTG ukazujući da je kod destruktivnih enteropatija pozitivnost veća. (Ro=0,220; p= 0,034)



Grafikon br. 53. Korelacija rezultata serološkog testa At tTG IgG sa PHP nalazom oštećenja sluzokože tankog creva

Odnos nivoa titra At tTG IgG pokazao je da je ovaj test bio pozitivan u 2/3 (66,67%) ispitanika kod kojih je bila konstatovano infiltrativno-hiperplastično oštećenje sluzokože tankog creva, u 4/12 (33,33%) pacijenata sa parcijalnom atrofijom on je bio negativan, u 5/12 (41,67%) je bio pozitivan, a u 3/12 (25%) veći deset puta u odnosu na normalne vrednosti. Kod pacijenata sa dokazanom subtotalnom atrofijom sluzokože tankog creva on je u 5/12 (41,67%) bio negativan, u 6/12 (50%) pozitivan, a samo je jedan ispitanik imao više od deset puta veću od normalnih vrednosti, dok je u pacijenata

sa totalnom atrofijom test bio pozitivan u 4/7 (57,14%), a deset puta veću vrednost od normalnih je imalo 3/7 (42,86%). (Grafikon br. 53) Na osnovu Spermanov-og koeficijenta korelacije nije dobijena statistički značajna povezanost između patohistološkog nalaza i kategorije IgG At tTG . ($R_o=0,216$; $p= 0,219$)

4.7 Određivanje stepena i tipa morfološkog (stereomikroskopskog i patohistološkog) oštećenja sluznice proksimalnog dela tankog creva u korelaciji sa ostalim hematološkim i biohemijskim parametrima

Na osnovu analize rezultata učinjenih ispitivanja konstatovano je prisustvo anemije i sideropenije u značajnijem broju, međutim, rezultati analitičkih statističkih metoda su ukazali da ove promene nisu imale statističku značajnost, kao ni statističku značajnost u odnosu na stepen oštećenja sluzokože tankog creva.

Isti rezultat, sprovedenih analitičkih statističkih metoda je dobijen, i za 3/40 ispitanika, sa hipoplazijom gleđi, koji su pokazali povišenu vrednost SGOT, kao i jedan ispitanik sa nižom vrednošću holesterola u grupi sa zaostatkom u longitudinalnom rastu.

Ostali parametri biohemijskog ispitivanja su bili u granici normale.

U sklopu studije su bila ispitana i dva deteta sa IgA imunodeficijencijom, jedna devojčica je srodnik prvog reda sa sestrom kod koje je već postavljena dijagnoza CB, a druga je devojčica sa hipoplazijom zubne gleđi. U obe devojčice je serološki test At tTG IgA bio negativan, ali su obe odgovorile pozitivnošću koja je bila viša od deset puta serološkim testom At tTG IgG.

Takođe, tokom ispitivanja su obuhvaćena i dva detata sa Sy. Tarner. U jedne devojčice serološki test At tTG IgA je bio pozitivan, dok je kod druge koja je imala i diabetes mellitus bio negativan.

5. DISKUSIJA

Celijačna bolest je autoimunska oboljenja koje nastaje kao posledica poligenске predispozicije i izloženosti glutenu. Imajući u vidu da genetski faktor igra veoma značajnu ulogu u nastanku celijačne bolesti, poremećaj karakteriše visoka učestalost među bliskim srođnicima obolelog, naročito onih prvog reda. Glavni predisponirajući genetski faktor za razvoj celijačne bolesti je HLA sistem lociran na 6. hromozomu.². Oni omogućuju povezivanje prethodno deaminovanih glutenskih peptide i njihovu prezentaciju CD4 T-limfocitima dovodeći do burne imunološke reakcije u sluzokoži tankog creva rezultujući njenim oštećenjem. Zbog toga su, HLA DQA1 i HLA-DQB1 klase II geni, označeni kao CELIAC1. Ipak, HLA regija je odgovorna samo za oko 40% genetskog udela u nastanak bolesti,^{79, 83, 187} što ukazuje da su i drugi geni uključeni u razvoj celijakije. Od, do sada mnogo ispitivanih gena, samo za tri hromozomska regiona postoji dokaz da imaju predisponirajuću genetsku ulogu u nastanku celijačne bolesti, a to su: 5k31-K33 (CELIAC2), 2k33 (CELIAC3) i 19p13.1 (CELIAC4).^{85,187} Poslednjih godina, genskim ispitivanjima u brojnim studijama (GWAS) identifikuju mnoge non-HLA gena povezujući ih sa povećanim rizikom za nastanak celijačne bolesti utičući na kodiranje produkcije određenih citokina, hemokina i njihovih receptora, kao i aktivatora T- i B-ćelija.^{82,86-88,187} Međutim, imajući u vidu da je udeo u genetskoj predispoziciji ne-HLA gena mali (oko 15%), danas se još ne uzimaju za bitne činioce u genetskoj predispoziciji.¹⁸⁷

U našoj studiji 83-je braće i sestara, srođnika sa obolelim od celijačne bolesti, bilo je podvrgnuto serološkom skriningu određivanjem titra At tTG IgA. U 13-oro dece smo dobili pozitivan serološki test, te su ova dece podvrgnuta entrobiopsiji. U svih 13-oro patohistološkim nalazom je potvrđena dijagnoza celijačne bolesti. Dakle, naše ispitivanje ukazuje da je učestalost celijačne bolesti u braće i sestara (srođnika prvog reda) sa obolelim 15,66%.

Od strane drugih autora u dosadašnjim studijama učestalost celijačne bolesti, kod srođnika prvog reda, varira i kreće se od 1,6% do 38%.¹⁸⁸ Tako, u Portugalu beleže incidenciju od 2,6% (2009), Španiji 4,9% (*Esteve* sa saradnicima, 2006.) i, dok su *Grover* (Indija, 2007) i *Bonamico* (Italija, 2006) zabeležili incidencu od 8,2%, odnosno 9,5%.¹⁸⁹ *Mishra* i saradnici (2016.) nalaze učešće celijačne bolesti kod srođnika prvog stepena od 10,9%.¹⁹⁰ *Shipman* (1974.), ukazuje na učestalost od 12,25%,¹⁹¹ a *Rodrigo*

(2007), da je u severnoj Evropi, 1990. godine, ona varirala od 5,7-16%,¹⁹² dok *Book* sa saradnicima (2003.) ukazuje da je ona u Americi 17%.¹⁹³ Razlike u dobijenim rezultatima se objašnjavaju izborom učesnika u studiji, tj. vrsti srodstva (brat ili sestra, otac, majka, deca, ženski članovi porodice), varijaciji u broju srodnika (1:1, 1:3), izostanku potvrde dijagnoze enterobiopsijom sa patohistološkim nalazom, kao i upotrebom različitih seroloških testova, kao i od geografske lokacije.^{55,188,189,192,193}

Pored toga, autori danas ukazuju da se beleži trend pojave celijačne bolesti kod dece u kasnijoj dobi, između 4-7 godine, a da bolesnici sve više počinju da ispoljavaju atipičnu (rekurentni abdominalni bol, muku, povraćanje, opstipaciju) ili asimptomatsku manifestaciju bolesti.⁷⁰ Atipična (oligosimptomatska) forma bolesti se može ispoljiti ili jednim simptomom bilo gastrointestinalnim ili ekstraintestinalnim (nizak rast, kašnjenje puberteta, refrakтерна anemija, porast transaminaza, hipoplazija gleđi). Zbog “neme” ili teško prepoznate kliničke slike dužina izloženosti glutenu utiče na stvaranje težih oštećenja sluzokože tankog creva dovodeći do ispoljavanja komplikacija, kako nutritivnih, tako i imunskih.²

Uzrast braće i sestara kod kojih je postavljena dijagnoza je bio skoro duplo veći u odnosu na njihove srodnike kada je njima postavljena dijagnoza. Osnovni razlog za tako kasnije postavljenu dijagnozu je bilo nepostojanje mogućnosti serološkog skrininga, ali svakako i u činjenici da se u skoro 80% slučajeva, novodijagnostikovanih srodnika prvog reda, bolest manifestovala asimptomatskom (kod 8), odnosno atipičnom formom. Samo je u tri ispitanika konstatovana klasična klinička forma. Step en oštećenja sluzokože tankog creva je u 90,9% ispitanika je pokazao destruktivnu enteropatiju, a samo u jednog infiltrativno hiperplastično oštećenje sluzokože tankog creva. Od komplikacija samo u dva deteta je verifikovana laka anemija.

Celijačnu bolest karakteriše i visoka udruženost dijabetesom melitusom tip I, kao i sa ostalim autoimunim oboljenjima kao što su autoimuni tireoiditis, juvenilni idiopatski artritis i druga.^{2,9} Udruženost između celijačne bolesti i diabetesa mellitusa tip I uočena je još 1960 godine. Tačna patogeneza diabetesa mellitusa tip I nije u potpunosti razjašnjena, ali je prihvaćeno da genetski i spoljni faktori igraju bitnu ulogu u razvoju bolesti. Kao i u celijačnoj bolesti glavni genetski predisponirajući faktor čine HLA geni (oko 50 %).¹⁹⁴ Za HLA DQ2 i DQ8 gene, je dokazana jaka povezanost u razvoju bolesti, i to za heterozigotni DR3/DR4 genotip koji ima najveći rizik od razvoja bolesti, potom DR3/DR3 i DR4/DR4 homozigoti.¹⁹⁵ Ovaj komorbiditet se, u velikoj

meri, pripisuje preklapanjem HLA gena u obe bolesti. Naime, u oba poremećaja, HLA-DQ2 i DQ8 geni, kao i HLA DR4 i DR3, predstavljaju glavnu genetsku predispoziciju za razvoj bolesti. Takođe, i neki ne-HLA geni poput PTPN22 i CTLA4 su povezana sa razvojem ovih bolesti.¹⁹⁶ Ujedno, smatra se da oni dovode do povećane propustljivosti crevne barijere za makromolekule, među kojima je i glijadin. Obično, osobe prvo razviju dijabetes melitus tip 1, pa potom celijačna bolest.¹⁹⁷⁻²⁰¹ Ujedno, koegzistencija ovih bolesti se može objasniti i molekularnom mimikrijom kojom glijadin i tkivna transglutaminaza aktiviraju T ćelije sa unakrsno reaktivnim raznim autoantigenima. Ove inflamatorne reakcije u genetski osetljivih osoba mogu dovesti do ispoljavanja hroničnog oboljenja autoimune prirode.⁶⁶

U sklopu ove studije serološkim skriningom od 61. deteta kod kojeg je postavljena dijagnoza dijabetesa melitusa bilo je pozitivno 7-oro dece. Imajući u vidu da pojedini autori ukazuju na lažno pozitivne serološke rezultate,²⁰¹ kod sve dece, sa pozitivnom serologijom, je učinjena enterobiopsija sa patohistološkim pregledom koja je kod svih 7 potvrdila dijagnozu celijačne bolesti. Dakle, naše ispitivanje ukazuje da je učestalost celijačne bolesti u obolelih od dijabetesa 11,47%.

Učestalost celijačne bolesti u obolelih od dijabetesa melitusa se od strane dugih autora sreće u veoma širokom opsegu, od 1,4% do 19,7%.²⁰²⁻²⁰⁷ Tako *Tsouka* i saradnici ukazuju da je prevalencija celijačne bolesti u obolelih od dijabetesa 12,2%.²⁰⁴ U Češkoj *Pozler* sa saradnicima ukazuje da se incidenca kreće od 3,6-5,1%.²⁰⁷ Takođe, i *Joshi* i sar. (2015.) ukazuju da je učestalost celijačne bolesti u obolelih od dijabetesa melitusa 15,49%.²⁰⁸

Kod naših pacijenata prvo je postavljena dijagnoza dijabetesa melitusa, a kao drugi autoimunski entitet celijačna bolest. Prosečno vreme do postavljanja dijagnoze celijačne bolesti je, u naših ispitanika bilo 4 godine. Ovaj podatak se slaže i sa drugim autorima (*Tsouka* i sar) ističu da u proseku prođe 47,8 meseci između prvog (pri postavljanju dijagnoze dijabetesa melitusa) negativnog i drugog pozitivnog rezultata koji sugerise na autoimunost u sklopu celijačne bolesti.²⁰⁴

Kod dva naša ispitanika, kojima je pored dijabetesa melitusa verifikovana i celijačna bolest, konstatovana je klasična klinička slika manifestovana hroničnim dijarejalnim poremećajem, praćenim teškim regulisanjem glikemija, dok je preostalih petoro manifestovalo asimptomatsku formu celijačne bolesti. Ovo su i najčešće kliničke manifestacije opisane i od strane drugih autora.^{200,206} Ujedno, kod šestoro dece je

konstatovana destruktivna enteropatija, a u jednog nedestruktivna.

Celijačna bolest je autoimunsko oboljenje u kojem je gluten pokretač autoimunog procesa,^{4,6,9,13,19,30-32} koji izaziva atrofiju sluzokože tankog creva što kao posledicu ima pojavu malapsorpcije hranljivih materija. Kako su procesom najviše zahvaćeni duodenum i jejunum, najviše su pogođeni i procesi apsorpcije hranljivih materija, vitamina i minerala što za posledicu ima deficit ovih nutrijenata. Oštećenjem je smanjen stepen iskoristljivosti gvožđa.² Deficit gvožđa, pa i anemija, mogu biti propratna nutritivna komplikacija klinički manifestne celijačne bolesti, međutim, sreće se i kao najčešći, jedini simptom atipične (oligosimptomatske) forme ovog poremećaja, kada se anemija ne koriguje ni na oralnu primenu gvožđa.²⁰⁹⁻²¹¹ Pored smanjene apsorpcije, gvožđe se može, kod celijačne bolesti gubiti i okultnim gastrointestinalnim krvarenjem u odsustvu ulkusne bolesti i maligniteta (do 4%).²¹² Ujedno, pokazano je da u kliničkim formama bolesti kod kojih je prisutna anemija, oštećenje sluzokože tankog creva je teže, a i zahvaćena površina poremećajem je veća.²¹³ Ujedno, zabeleženi su i retki slučajevi intravaskularne hemolize koji su povezani sa nekim autoimunim poremećajima.^{214,215} Redak poremećaj koji prati celijačnu bolest sa anemijom je i hemosideroza pluća, tj. Lane-Hamilton sindrom.²¹⁵ Od strane stranih autora se ukazuje da je incidenca celijačne bolesti u refraktarnim sideropenijskim anemijama od 4,4% do 5%,²¹⁶ dok je kod nas od strane Đurića i saradnika uočena učestalost od 13,5%.⁸⁴

Našim ispitivanjem obuhvaćeno je 11-oro dece sa refraktarnom anemijom rezistentnom na oralnu primenu preparata gvožđa. Kod sve dece su isključeni drugi uzroci gubitka gvožđa (hematološki i nehematološki). U 3/11 (27,27%) verifikovana je teška anemija sa prosečnom vrednošću hemoglobina od 59,67±7,23 g/l, u 7/11 (63,64%) konstatovana je srednje teška anemija, sa prosečnom vrednošću od 86,42±6,27 g/l, dok je samo u jednog konstatovana laka anemija sa vrednošću hemoglobina od 104 g/l. U usporedbi sa oštećenjem sluzokože tankog creva dobijenog enterobiopsijom, konstatovana je u svih pacijenata destruktivna enteropatija, i to u lakom stepenu anemije parcijalna atrofija, kod srednje teške u dva ispitanika parcijalna, u četiri subtotalna, a u jednog teška atrofija, dok je kod teškog stepena anemije kod dvoje subtotalna, a u jednog parcijalna anemija. Svi dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima dobijenih i od strane drugih autora.²¹³ Samo je u jednog ispitanika je bila manifestna klasična klinička slika celijačne bolesti, dok je kod ostalih deset celijačna bolest bila manifestovana u oligosimptomatskoj, tj. atipičnoj formi. Inače, cilj uključenja ove dece

u našu studiju je bio ispitivanje senzitivnosti serološkog testa At tTG IgA koji je kod svih ispitanika bio pozitivan, a u 8/11 (72,72%) nivo titra je bio viši od deset puta u odnosu na referentne vrednosti, što je ukazalo na izuzetnu pomoć ovog serološkog testa u dijagnostici pacijenata sa rezistentnom anemijom i celijačnom bolešću.

Prevalencija celijačne bolesti u dece sa zaostatkom u longitudinalnom rastu se kreće, prema različitim autorima, u intervalu od 2-8%.^{152,153} Mada ima i nekih koji ukazuju da je ona mnogo veća i da ide i do 25%.²¹⁷ Uzrok je malapsorpcija nutrijenata, kao i deficit pojedinih oligoelemenata. Takođe, u obolelih od celijačne bolesti, konstatovana je i niža koncentracija hormona rasta kao posledica hipofunkcije hipotalamusa.^{152,153,218}

Ispitivanje senzitivnosti serološkog obavljeno je i na 11-oro dece sa zaostatkom u longitudinalnom rastu. U izboru pacijenata za ispitivanje vodilo se računa da kod dece bude ispoštovano zaostajanje u longitudinalnom rastu veće od 2 SD za uzrast i pol,¹⁸⁵ kao i da su prethodnim ispitivanjem isključena endokrina i druga oboljenja praćena niskim rastom.

Deca su u 3 slučaja manifestovala klasičnu kliničku sliku celijačne bolesti, a u osam atipičnu i to kod dva deteta je bio prisutan samo nizak rast, a u šestoro pored niskog rasta svi su imali i anemiju. Poljski autori (2013.) ukazuju da je u njihovom ispitivanju kliničkih manifestacija dominantan simptom kod atipičnih formi celijačne bolesti bilo zaostajanje u longitudinalnom rastu dece i da je učestalost bila 11%.²¹⁹ A da je nizak rast najčešća endokrinološka manifestacija celijačne bolesti slaže se i *Rivera* sa saradnicima (2013.),²²⁰ kao i *Al-Qabandi* sa saradnicima (2014) da je u Kuvajtu incidenca ove atipične kliničke slike celijačne bolesti 17%.²²¹

U 8/13 (61,54%) dece sa niskim rastom urađen je serološki skrining At tTG IgA koji je u sve dece bio pozitivan, a kod petoro je nivo titra bio viši od deset puta u odnosu na normalne vrednosti. Analizom kliničke slike serološki test je bio pozitivan u troje dece sa atipičnom slikom, dok je visoka pozitivnost testa verifikovana kod četvoro dece sa atipičnom kliničkom slikom i u jednog sa klasičnom. U odnosu na stepen oštećenja sluzokože tankog creva, pozitivan test je bio u jednog deteta sa nedestruktivnom enteropatijom (infiltrativno-hiperplastično oštećenje), dok je u dvoje konstatovana destruktivna enteropatija (parcijalna i subtotalna). Visoka pozitivnost titra At tTG IgA konstatovana je u petoro dece sa destruktivnom enteropatijom (parcijalna, 3

subtotalne i totalna atrofija). Sličan rezultat povezanosti serološkog testa i stepena oštećenja sluzokože tankog creva dobijen je i od Đurića (2005.)⁸⁴.

Od oralnih manifestacija celijačne bolesti najčešće su hipoplazija zubne gleđi, aftozni stomatitis i odložena erupcija zuba.²²⁰ Hipoplazija zubne gleđi češće se sreće kod dece, a ima veliki raspon prevalencije u celijačnoj bolesti, a zavisno od autora se kreće od 10% do 97% (Vierink i sar, 2007; Avsar i Kalayci, 2008; Pastore i sar., 2008; Acar i sar., 2012).^{220,222-225} Ujedno, Rašid i saradnici (2011.) su ukazali da je znatno veća učestalost ovog problema u obolelih od celijačne bolesti u odnosu na opštu populaciju. Ovaj poremećaj se objašnjava imunskom reakcijom, kao i deficitom nutrijenata i mikroelemenata neophodnih u periodu formiranja gleđi, i to u prvih 7 godina (Cheng i sar., 2010).^{220,226,227}

Našim ispitivanjem je obuhvaćeno 40-oro dece sa hipoplazijom zubne gleđi u kojih je dijagnostikovana celijačna bolest. Prethodno su isključeni svi drugi uzroci oštećenja gleđi. Prosečna starost dece je bila 10,65 ±4,56 godina. U 38/40 (95%) je urađen serološki skrining određivanjem At tTG IgA i u 37/38 (97,37%) on je bio pozitivan, dok je u jedne devojčice bio negativan, ali je kod nje konstatovana IgA deficijencija. Kod ove devojčice je urađen serološki test At tTG IgG koji je bio visoko pozitivan (više od deset puta normalnih vrednosti). U poređenju pozitivnosti serološkog testa sa oštećenjem sluzokože tankog creva dobijenim patohistološkim nalazom u jedne devojčice sa totalnom atrofijom i konstatovanom IgA deficijencijom serološki test At tTG IgA je bio negativan. U 15/38 (39,47%) test je bio pozitivan, a patohistološkim nalazom u dvoje je nađena nedestruktivna enteropatija (infiltrativno-hiperplastično oštećenje), kod ostalih 13/38 (34,21%) je konstatovana destruktivna enteropatija, i to u 6 parcijalna, 6 subtotalna, a kod jednog totalna atrofija. Kod 22/38 (57,89%) ispitanika serološki test At tTG je bio visoko pozitivan (koncentracija titra antitela je bila više od deset puta veća od referentnih vrednosti). U korelaciji sa patohistološkim nalazom sva deca su imala destruktivnu enteropatiju, i to 2 parcijalnu, 14 subtotalnu, a 6 totalnu atrofiju sluzokože tankog creva.

Drugi poremećaji u usnoj duplji, kao što su karijes, stvaranje žlebova na zubu, pa i delimičan ili potpun gubitak gleđi, se takođe mogu sresti kod obolelih od celijačne bolesti. Mora se napomenuti da defekti zubne gleđi mogu biti jedina manifestacija celijačne bolesti (Martelossi i sar., 1996).²²⁸

Aftozni stomatitis je, takođe, jedna od čestih oralnih manifestacija celijačne bolesti. Još nije dovoljno razjašnjen mehanizam nastanka, kao i povezanost aftoznog stomatitisa sa hipoplazijom gleđi. Njegova incidencija nije tačno utvrđena (*Campisi i sar.*, 2008).²²⁹ U našoj grupi ispitanika, kod 8/40 (20 %) dece bila je konstatovana klasična klinička prezentacija celijačne bolesti, kod 24 (60 %) atipična, a u 8/40 (20%) asimptomatska. U sklopu atipične kliničke slike bilo je 13/24 (54,17%) dece koji su pored hipoplazije zubne gleđi imala i anemiju (5/13 tešku, 7/13 srednje tešku i 1 laku), u 8/24 (33,33%) nizak rast, dvoje rekurentni abdominalni bol, a jedan aftozni stomatitis.

Odloženo nicanje zuba je prisutno u do 27% obolelih od celijačne bolesti (*Campisi i sar.*, 2007). Ovo je nespecifična manifestacija verovatno povezana sa malnutricijom i deficitom nutrijenata, vitamina i minerala.²²⁹ Ovu manifestaciju mi nismo imali.

Celijačnu bolest karakteriše prisustvo autoantitela koja se generišu kao rezultat imunološkog odgovora na gluten, a koji su visoko specifična u ovom poremećaju. Iako imaju veliku senzitivnost i specifičnost, ona nemaju dijagnostičku vrednost, ali u odabiru osoba kojoj treba uraditi enterobiopsiju ili u praćenju doslednosti poštovanja bezglutenske dijeta ona imaju veliki značaj. Najčešće korišćen serološki test u praksi je svakako At tTG IgA (*Giersiepen i sar.*, 2012),²³⁰ posebno što je primećena i velika pozitivnost ovog testa i kod nedestruktivnih enteropatija (*Husbi i sar.*, 2012).¹⁵⁷

Istraživanje od strane *Dietricha* i saradnika 1998., je potvrdilo senzitivnost testa At tTG IgA čak od 98,1%, a specifičnost 94,7%. U početnim istraživanjima su korišćeni kitovi koji su kao antigen sadržali tTG jetre zamorčica, međutim ovi testovi su pokazali značajan broj lažno pozitivnih rezultata.^{173.174} Značajan korak u povećanju senzitivnosti testa je bilo sintetisanje rekombinantnog proteina humane tkivne transglutaminaze kloniranjem gena. Danas se lažno negativan test At tTG IgA češće javlja kod male dece (<2 godina), sa blagom celijačnom enteropatijom, kao i u onih sa IgA deficitom. Specifičnost testa At tTG IgA je visoka, a njegova pozitivna prediktivna vrednost je visoka i u populaciji manjeg rizika.¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ U osoba sa selektivnim deficitom IgA rezultati učinjenih ispitivanja su pokazala da je primena IgG humanih antitela na tkivnu transglutaminazu imala senzitivnost 100%, a specifičnost 80%. Od strane Agencije za zdravlje Amerike objavljeni su podaci da je tokom 2010. godine, iz rezultata 12 studija, nađena senzitivnost serološkog testa At tTG IgA 93,0% (95% CI:91.2%, 94.5%) i specifičnost 96,5% (95% CI: 95.2%, 97.5%). Nakon dve godine, 2012, u urađenih pet

studija, meta analiza je bila ograničena na tačku testiranja testa kod dece, kada je pokazao senzitivnost i specifičnost od 96,4% (95% CI:94,3%, 97,9%) i 97,7% (95% CI: 95,8%, 99,0%), odnosno kad su sakupljene pet studija. A 2013. godine su ovi rezultati ponovljeni.²³¹

Obzirom na mali broj ispitanika po grupama senzitivnost, kao i korelacija serološkog testa sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva je razmatrana na kraju ispitivanja sagledavanjem kvaliteta ovog testa u okviru svih ispitivanih grupa. U sklopu ispitivanja je ukupno kod 93 dece urađen serološki test At tTG IgA i enterobiopsija. U 89/93 (95,70%) test je bio pozitivan. Na osnovu dobijenih rezultata pozitivnost serološkog testa At tTG IgA može se reći da je njegova senzitivnost tokom ispitivanja bila 95,70%. Međutim, treba imati u vidu da je u dvoje dece kod kojih je rezultat određivanja titra At tTG IgA bio negativan bila verifikovana IgA deficijencija. U oba deteta nivo titar At tTG IgG je bio deset puta povišen u odnosu na normalne vrednosti, te se može reći da je senzitivnost ovog testa i veća. Svi ovi rezultati se slažu sa rezultatima objavljenim od strane prethodno navedenih autora.

Tokom 2013. godine *Mubarak* sa saradnicima je istraživao korelaciju stepena oštećenja sluzokože tankog creva sa nivoom titra At tTG IgA. Njihovi rezultati su ukazali da pacijenti sa visokim titrom At tTG imali teža oštećenja sluzokože i ona su bila neuniformna. Fenotipski, ovi pacijenti su imali nižu telesnu masu i češće prisutne ekstraintestinalne manifestacije simptoma u poređenju sa pacijentima pozitivnim, ali nižim nivoima titra At tTG, koji su češće imali klasičnu kliničku prezentaciju. Ovi rezultati su ukazali da pacijenti sa visoko pozitivnim titrom At tTG (desetostruko višim od referentnih granica) predstavljaju grupu bolesnika sa invazivnijim i ozbiljnijim kliničkim tokom.²³²

Odnos nivoa titra At tTG sa stepenom oštećenja sluzokože tankog creva, kod naših pacijenata, je bila sledeća. U 6 dece sa nedestruktivnom enteropatijom serološki test je kod 5/6 bio pozitivan, a u jednog negativan. U ostalih 87 ispitanika konstatovana je destruktivna enteropatija. Kod svih 23 ispitanika kod kojih je konstatovana parcijalna atrofija serološki test je bio pozitivan, s tim da je u 11/23 (47,83%) titar bio deset puta veći od normalnih vrednosti. Kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovana subtotalna atrofija sluzokože tankog creva samo u jednog (1/48) ovaj test je bio negativan, kod 14/47 je bio pozitivan (29,79%), a u preostalih 23/47 (70,21%) je bio deset puta veći od normalnih vrednosti. I u pacijenata sa totalnom atrofijom nivo titra At tTG IgA je u 2/16

(12,5%) bio negativan (obe ispitanice su imale IgA imunodeficijenciju), a u 14/16 (87,5%) je bio pozitivan od kojih je u 10/14 (71,43%) bio deset puta povišen u odnosu na normalne vrednosti. Na osnovu *Spermanov*-og koeficijenta korelacije dobijena je statistički značajna povezanost između patohistološkog nalaza i kategorije IgA At tTG ukazujući da je kod destruktivnih enteropatija pozitivnost veća. ($R_o=0,220$; $p= 0,034$)

Slične rezultate u svojim ispitivanjima su dobili i *Vivas* sa saradnicima (2009.) i *Dahlbom* sa saradnicima (2010).^{233,234}

Imajući u vidu gore navedeno, serološki test At tTG predstavlja veliku pomoć, pre svega u izboru pacijenata za enterobiopsiju, posebno onih sa atipičnom i asimptomatskom kliničkom manifestacijom celijačne bolesti, a svakako i u praćenju doslednosti sprovođenja dijeta bez glutena.

6. ZAKLJUČCI

1. Određivanje serumskog nivoa IgA antitela na tkivnu transglutaminazu predstavlja visoko senzitivnu metodu u prepoznavanju celijačne bolesti kod dece. Stepenn senzitivnosti testa kod IgA kompetentne dece je iznosio 95,70%, pri čemu kod one sa klinički klasičnom formom bolesti 90 %, sa atipičnom 100% i asimptomatskom 95,65%.
2. Kod dece sa IgA deficijencijom treba određivati antitela na tkivnu transglutaminazu IgG klase. Kod oba deteta sa IgA deficijencijom IgG antitela na tkivnu transglutaminazu su bila pozitivna.
3. Postoji statistički značajna korelacija između nivoa antitela na tkivnu transglutaminazu i stepena oštećenja sluznice tankog creva.
4. Na osnovu povišenog serumskog nivoa antitela na tkivnu transglutaminazu i patohistološkog pregleda sluznice tankog creva prisustvo celijačne bolesti je konstatovano kod 15,66% braće i sestara dece kod koje je ona prethodno dijagnostikovana i kod 11,47% dece sa dijabetesom melitusom tip. I.
5. U obe rizične grupe dece sa novootkrivenom bolešću preovlađivala su deca sa asimptomatskom formom celijačne bolesti (70%), pri čemu nešto ređe u grupi srodnika prvog reda (69,23%) u odnosu na grupu sa dijabetesom melitusom (71,43%).
6. U obe rizične grupe dece sa novootkrivenom bolešću preovlađivale su devojčice (60%), pri čemu manje u grupi srodnika prvog reda (53,85%) u odnosu na grupu sa dijabetesom melitusom (71,43%).
7. U grupi dece sa novootkrivenom bolešću preovlađivala je destruktivna enteropatija (95%), u 55% subtotalna, u 35% parcijalna i u 5% totalna.

8. U grupi dece sa novootkrivenom bolešću sideropenija je konstatovana kod 30%, od čega kod 15% i anemija, kod svih lakog stepena.

9. Test na tkivnu transglutaminazu predstavlja visoko senzitivnu pomoćnu metodu u dijagnostici celijačne bolesti u dečjoj dobi. Otuda je njegova primena od posebnog značaja u otkrivanju asimptomatskih i atipičnih oblika bolesti, kao i praćenju doslednosti dijete bez glutena.

LITERATURA

1. Roy CC, Silverman A, Alagille D. Celiac disease in Pediatric Clinical Gastroenterology. Mosby, St. Louis, 1995. 318-36.
2. Kelly CP. Celiac Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's: Gastrointestinal and Liver Disease. 10th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders; 2016:1849-71.
3. Polanko I. Celiac disease. In: Lifschitz CH, ed. Pediatric gastroenterology and nutrition in clinical practice. New York;Marcel Dekker Inc,2002;517-35.
4. Radlović N. Celiac disease. Srp Arh Celok Lek. 2013 Jan-Feb;141(1-2):122-6.
5. Dobričić-Čavrljaković N. Celijačna bolest kod dece na području Rasinskog okruga. doktorska teza. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.2001.
6. Troncone R, Auricchio S. Celiac disease. In: Wyllie R, Hymas JS, editors. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p.517-27.
7. Finkel Y. Celiac disease in children and adolescents. In: Gouma DJ, Krejs GJ, Tytgat GN, Finkel Y, eds. New Developments in the Managment of Benign Gastrointestinal Disorders. Paris:JL Eurotext,2004;171-3.
8. Radlović N, Mladenović M, Leković Z i sar. Intolerancija glutena. Hrana i ishrana.205:24-6.
9. Mäki M. Celiac disease. In: Kleinman RE, Sanderson IR, Goulet O, Sherman PM, Mieli-Vergani G, Shneider B, editors. Walker's Pediatric Gastrointestinal Disease. 5th ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2008. p.319-27.
10. Walker-Smith JA. Celiac disease. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton RJ, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. Pediatric gastrointestinal disease. Hamilton:BC Decker Inc,2000;727-46.
11. Walker-Smith JA. Food sensitive enteropathies. Clin Gastroenterol 1986;15:55-69.
12. Branski D, Troncone R. Gluten-sensitive enteropathy (Celiac disease). In: Kliegman RM, Stanton BF, Schol NF, St Geme III JW, Behrman RE, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.1308-11.
13. Celiac disease. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines; 2007.

14. Tommasini A, Not T, Ventura A. Ages of celiac disease: from changing environment to improved diagnostics. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(32):3665-71.
15. Byass P, Kahn K, Ivarsson A. The global burden of childhood coeliac disease: a neglected component of diarrhoeal mortality? *PLoS One.*2011; 6(7):e22774.
16. Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: a new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol.*2007; 13(15):2153-9.
17. Barada K, Bitar A, Mokadem MA, Hashash JG, Green P. Celiac disease in Middle Eastern and North African countries: a new burden? *World J Gastroenterol.* 2010; 16(12):1449-57.
18. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA.* 2005;293:2343-51.
19. Green PH, Jabri B. Celiac disease. *Annu Rev Med.* 2006; 57:207-21.
20. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest.* 2007; 117(1):41-9.
21. 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; 46(1):99-110.
22. Symon B, Bammann M. Feeding in the first year of life – emerging benefits of introducing complementary solids from 4 months. *Aust Fam Physician.* 2012; 41(4):226-9.
23. Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(16):1939-42
24. Nordyke K, Olsson C, Hernell O, Ivarsson A. Epidemiological research drives a paradigm shift in complementary feeding – the celiac disease story and lessons learnt. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2010; 66:65-79.
25. Radlovic NP, Mladenovic MM, Lekovic ZM, Stojsic ZM, Radlovic VN. Influence of early feeding practices on celiac disease in infants. *Croat Med. J* 2010; 51(5):417-22.
26. Sollid LM. Breast milk against coeliac disease. *Gut.* 2002; 51:767-8.

27. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Arch Dis Child*. 2006; 91:39-43.
28. Aggarwal S, Lebwohl B, Green PH. Screening for celiac disease in average-risk and high-risk populations. *Therap Adv Gastroenterol*.2012; 5(1):37-47.
29. Ghosh S. Advances in our understanding of the pathogenesis of celiac disease. *Can J Gastroenterol*. 2011; 25(4):186.
30. Greco L, Timpone L, Abkari A, Abu-Zekry M, Attard T, Bouguerra F, et al. Burden of celiac disease in the Mediterranean area. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(45):4971-8.
31. Cummins AG, Roberts-Thomson IC. Prevalence of celiac disease in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(8):1347-51.
32. Admou B, Essaadouni L, Krati K, Zaher K, Sbihi M, Chabaa L, et al. Atypical celiac disease: from recognizing to managing.*Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012:637187.
33. Walker-Smith JA. Celiac disease in Diseases of the Small Intestine in Childhood. Pitman Medical Publishing Co Ltd.1979:90-138.
34. Alhan E, Usta A, Çekiç A, et al. A study on 107 patients with acute mesenteric ischemia over 30 years. *Int J Surg* 2012; 10:510-13.
35. Finucane PM, Arunachalam T, O'Dowd J, Pathy MS. Acute mesenteric infarction in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*.1989; 37:355-8.
36. Gaussorgues P, Gueugniaud PY, Vedrinne JM, et al. Bacteremia following cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. *Intensive Care Med* 1988; 14:575-7.
37. Demir IE, Ceyhan GO, Friess H. Beyond lactate: Is there a role for serum lactate measurement in diagnosing acute mesenteric ischemia? *Dig Surg* 2012; 29:226-35.
38. Acosta S, Nilsson T. Current status on plasma biomarkers for acute mesenteric ischemia. *J Thromb Thrombolysis*.2012; 33:355-61.
39. Khurana S, Corbally MT, Manning F, et al. Glutathione S-transferase: A potential new marker of intestinal ischemia. *J Pediatr Surg* 2002; 37:1543-8.

40. Kanda T, Fujii H, Tani T, et al. Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. *Gastroenterology* 1996; 110:339-43.
41. Ritz JP, Runkel N, Berger G, Buhr HJ. [Prognostic factors in mesenteric infarct]. *Zentralbl Chir* 1997; 122:332-8.
42. Yamada K, Saeki M, Yamaguchi T, et al. Acute mesenteric ischemia. CT and plain radiographic analysis of 26 cases. *Clin Imaging* 1998; 22:34-41.
43. Lee SS, Park SH. Radiol Clin North Computed tomography evaluation of GI bleeding and acute mesenteric ischemia. *Am* 2013; 51:29-43.
44. Zandrino F, Musante F, Gallesio I, Benzi L. Assessment of patients with acute mesenteric ischemia: Multislice computed tomography signs and clinical performance in a group of patients with surgical correlation. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006; 52:317-25.
45. Kibo O, Rago T, Justus I. Low frequency of childhood coeliac disease in Estonia: reasons unknown. 10th World Congress of Gastroenterology, Los Angeles, 1994:P1443.
46. Živanović D. Korelacija kliničkih i morfoloških parametara u dece sa celijačnom bolešću tokom ishrane sa glutenom. Magistarska teza. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. 1998.
47. Csizmadic CG, Mearin ML, Vernerik PH, Brand R, Wit JM. High prevalence of undiagnosed coeliac disease: also among unselected children in the Netherlands. XXIIth International Congress of Pediatrics, Amsterdam, 1998.WE-S14-4.
48. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: A large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003;163:286-92.
49. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137:88-93.
50. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010;42:587-95.
51. Maki M, Mustalahti K, Kulmala P, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003;348:2517-24.

52. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:320-5; quiz e36.
53. Catassi C, Räscher IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354:647-8.
54. Greco L, Maki M, Di Donato F, et al. Epidemiology of coeliac disease in Europe and the Mediterranean area. A summary report on the multicentre study by the European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition. In: Auricchio S, Visacorpi JK. *Common food intolerances. Epidemiology of coeliac disease.* Dyn Nutr Res. Krager, Basel.1992:14.
55. Weile B, Cavell B, Nivenius K, Krasilnikoff PA. Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: A plausible explanation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:64-8.
56. Kelly AD et al. The rise and fall of celiac disease. *Arch Dis Child.*1989;64:1157-60.
57. De Vincenzi M, Luchetti R, Peruffo AD, et al. In vitro assessment of acetic acid-soluble proteins (glutenin) toxicity in celiac disease. *J Biochem Toxicol* 1996; 11:205-10.
58. Kasarda DD, Okita TW, Bernardin JE, et al. Nucleic acid (cDNA) and amino acid sequences of α -type gliadins from wheat (*Triticum aestivum*). *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81:4712-6.
59. Troncone R, Auricchio S, De Vincenzi M, et al. An analysis of cereals that react with serum antibodies in patients with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:346-50.
60. Ciclitira PJ, Ellis HJ. Investigation of cereal toxicity in coeliac disease. *Postgrad Med J* 1987; 63:767-75
61. Vader W, Kooy Y, Van Veelen P, et al. The gluten response in children with celiac disease is directed toward multiple gliadin and glutenin peptides. *Gastroenterology* 2002;122:1729-37A.
62. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, et al. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant α -gliadin T-cell epitope. *Nat Med* 2000; 6:337-42.

63. Maiuri L, Ciacci C, Ricciardelli I, et al. Association between innate response to gliadin and activation of pathogenic T cells in coeliac disease. *Lancet* 2003; 362:30-7.
64. Gianfrani C, Torncone R, Mugione P, et al. Celiac disease association with CD8+ T cell responses: Identification of a novel gliadin-derived HLA-A2-restricted epitope. *J Immunol* 2003; 170:2719-26.
65. Shidrawi RG, Day P, Przemioslo R, et al. In vitro toxicity of gluten peptides in coeliac disease assessed by organ culture. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:758-63.
66. Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119:234-42.
67. Schmitz J. Lack of oats toxicity in coeliac disease. *BMJ* 1997;314:159-60
68. Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* 2005;293:2343-51.
69. Monteleone G, Pender SL, Alstead E, Hauer, AC, et al. Role of IL- α in promoting T helper cell type I responses in the small intestine in coeliac disease. *Gut* 2001;48:425-9.
70. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology*. 2001;120:636-51.
71. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *NatMed* 1997; 3:797-801.
72. Nieuwenhhuizen WF, Pieters RHH, Knippels LMJ, et al. Is candida albicans a trigger in the onset of coeliac disease? *Lancet*.2003;361:2152-4.
73. Forsberg G, Fahlgren A, Horstedt P, et al. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:894-904.
74. Bevan S, Popat S, Braegger CP, et al. Contribution of the MHC region to the familial risk of coeliac disease. *J Med Genet*. 1999;36:687-90.
75. Bardella MT, Fredella C, Prampolini L et al. Gluten sensitivity in monozygous twins:a long-term follow up of two pairs. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1503-5.

76. Falchuk ZM, Rogentine GN, Strober W. Predominance of histocompatibility antigen HLA B8 in patient with gluten-sensitive enteropathy. *J Clin Invest.* 1972;51:1602.
77. Ciclitira PJ, Ellis HJ, Evans DJ, Lenox ES. Relation of antigenic structure of cereal proteins to their toxicity in coeliac patients. *Br J Nutr.*1985;53:39-45.
78. Goggins M, Kelleher D. Celiac disease and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(8):S2-17.
79. Troncone R, Greco L, Auricchio S. Gluten-sensitive enteropathy. In:*Pediatric Gastroenterology II, Pediatr Clin North Am.*1996;(43);2:35-367.
80. Lundin KEA. HLA-DQ8 as an Ir gene in coeliac disease. *Gut.*2003;52:7.
81. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in coeliac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology.* 1993;105:910-22.
82. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat rev Immunol.*2002;9:647-55.
83. Jennings JSR, Howdle PD. Celiac disease. *Cur Opin Gastroenterol.* 2001;17:118-26.
84. Đurić Z. Značaj određivanja antitela na tkivnu transglutaminzu u dijagnostici celijačne bolesti kod dece. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu.2006.
85. Greco L, Babron MC, Corraza GR, et al. Existence of a genetic risk factor on chromosome 5q in Italian coeliac disease families. *Ann Hum Genet.* 2001;65:35-41.
86. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008; 359:2767-77.
87. McManus R, Wilson AG, Mansfield J, et al. TNF-2, a polymorphism of the tumour necrosis- α gene promoter, is a component of the celiac disease major histocompatibility complex haplotype. *Eur J Immunol* 1996; 26:2113-8.
88. Djilali-Saiah I, Schmitz J, Harfouch-Hammound E, et al. CTLA-4 gene polymorphism is associated with predisposition to celiac disease. *Gut* 1998; 43:187-9.
89. Bruce SE, Bjarnason I, Peters TJ. Human jejunal transgluaminase:demonstration of activity, enzyme kinetics and substrate specificity with specil relation to gliadin and coeliac disease. *Clin Sci (Lond).*1985;68:573-9.

90. D'Argenio G, Sorrentini I, Ciacci C, et al. Human serum transglutaminase and coeliac disease: Corelation between serum and mucosal activity in an experimental model of rat small bowel enteropathy. *Gut*. 1989;30:950-4.
91. Molberg O, Mc Adam SN, Sollid LM. Role of tissue transglutaminase in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;232:232-40.
92. Molberg O, McAdam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998; 4:713-7.
93. van de Wal Y, Kooy Y, van Weelen P, et al. Selective deamidation by tissue transglutaminase strongly enhances gliadin-specific T cell reactivity. *J Immunol* 1998;161:1585-8.
94. Szabolcs M, Sipka S, Csorba S. In vitro cross-linking of gluten into high-molecular-weight polymers with transglutaminase. *Acta Paediatr Hung* 1987; 28:215-27.
95. Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Textbook of Pediatrics*. WB Saunders Company, Phyladelphia,1996;1095-7.
96. Walker-Smith JA. Celiac disease in *Diseases of the Small Intestine in Childhood*. Butterworth Co Ltd.1988:88-143.
97. Phelan JJ, McCarthy CF, Stevens FM et al. The nature of gliadin toxicity in coeliac disease: a new concept. In: Hekkens WTJM, Pena AS. *Celiac disease. Proceedings of the second international coeliac symposium*. Leiden. Stenfert proese 1974.
98. Walker-Smith JA. Celiac disease. In: Walker AW, Durie PR, Hamilton RJ, Walker-Smith JA, Watkins JB, eds. *Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology-Diagnosis-Managment*.BC Decker Inc,Philadelphia, 1991;700-15.
99. Ruhlmann J, Sinha P, Hansen G, et al. Studies on the aetiology of celiac disease: no evidence for lecitin like components in wheat gluten. *Biochim Biophys Acta*, 1993;1181:249-56.
100. Hekkens WTJM, Haex AJC, Willighagen RGJ. Some aspect of gliadin fractionation and testing by a histochemical method. In: Booth CC, Dowling RH. *Celiac disease*. Edinburgh:Churchill Livingstone, 1970:11-9.

101. Murch S, Graham A, Philips A, Walker-Smith JA. Increased mucosal and cellular sulphated glycosaminoglycans in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1997;24:465.
102. Ferguson A. Models of immunologically – driven small intestinal damage. In Marsh MM, eds. *The Immunopathology of Small Intestine*. Wiley, New York, 1987:225.
103. Auricchio S, De Ritis G, De Vicenzi M. Toxicity mechanisms of wheat and other cereals in celiac disease and related enteropathies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1985;4:923-30.
104. Kutlu T, Brousse N, Rambaud C, Schmitz J, et al. Numbers of T cell receptor (TCR) $\alpha\beta^+$ but not of TCR $\gamma\delta^+$ intraepithelial lymphocytes correlate with the grade of villous atrophy in coeliac patients on a long term normal diet. *Gut*, 1993;34:2008-14.
105. McDonald TT, Spencer J. Evidence that activated mucosal T cells play a role in the pathogenesis of enteropathy in human small intestine. *J Exp Med*, 1988;167:1341-9.
106. Biagi F, Di Stefano M, Jorizzo RA, et al. Pathophysiology of coeliac disease. In Galmiche JP, Gournay J. *Recent Advances in Pathophysiology of Gastrointestinal and Liver Diseases*. Postgraduate Course. John Libbey Eurotext. Nantes, 1997;101-8.
107. Ciclitira PJ, Ellis HJ, Wood GM, et al. Gliadin antibody secretion by coeliac jejunal mucosa. *Gut*.1984;25:A1190-1.
108. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, et al. Coeliac sprue in Harrison's *Principles of Internal Medicine*. Mc Graw-Hill, New York, 1994;2:1398-400.
109. Sjostrom H, Lundin KE, Molberg O, et al. Intestinal T cell from celiac disease patients recognize modified (deaminated) gliadin epitopes. 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998:FoNO 5116.
110. Fasano A, Not T, Wang W, et al. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in celiac disease (lett.). *Lancet*, 2000;355:1518-9.
111. Shan L, Molberg O, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*, 2002;297:2275-9.

112. Giovannini C, Matarrese P, Scazzocchio B, et al. Wheat gliadin induces apoptosis of intestinal cells via an autocrine mechanism involving Fas-Fas ligand pathway. *FEBS Lett.* 2003;540:117-24.
113. Halstensen TS, Scott H, Fausa O, Brandtzaeg P. Gluten stimulation of coeliac mucosa in vitro induces activation (CD25) of lamina propria CD4+ T cells and macrophages but no crypt-cell hyperplasia. *Scand J Immunol* 1993;38:581-90.
114. Halstensen T, Scott H, Brandtzaeg P. Human CD8+ intraepithelial T lymphocytes are mainly CD45RA-RB+ and show increased co-expression of CD45RO in celiac disease. *Eur J Immunol* 1990; 20:1825-30.
115. Halstensen T, Scott H, Brandtzaeg P. Intraepithelial T cells of the TcR gamma/delta+ CD8- and V delta 1/J delta 1+ phenotypes are increased in coeliac disease. *Scand J Immunol* 1989; 30:665-72.
116. Mak TW, Ferrick DA. The gamma/delta T-cell bridge: Linking innate and acquired immunity. *Nat Med* 1998;4:764-5.
117. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998; 114:471-81.
118. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet.* 2000; 356:203-8.
119. Mention JJ, Ben Ahmed M, Béque B, et al. Interleukin 15: A key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphoma genesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 125:730-45.
120. Nilsen EM, Lundin KE, Krajci P, et al. Gluten-specific, HLA-DQ-restricted T cells from coeliac mucosa produce cytokines with Th1 or Th0 profile dominated by interferon-gamma? *Gut* 1995; 37:766-76.
121. Sakula J, Shiner M. Coeliac disease with atrophy of the small-intestine mucosa. *Lancet*, 1957;2:876-7.
122. Walker-Smith J. Variation of small intestinal morphology with age. *Archives of Disease in Childhood*, 1972;47:80-3.
123. Whitehead R. Mucosal biopsy of the gastrointestinal tract in Bennington JL, ed. *Major Problems in Pathology*. W.B. Saunders Company Ltd, Philadelphia, 1973;3:65-73.

124. Walker-Smith JA, Philips AD: Coeliac disease. In: Milla PJ, Muller DPR. Harrie's Pediatric Gastroenterology. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988:183-96.
125. March MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology*. 1992;102:330-54.
126. Järvinen TT, Kaukinen K, Laurila K, et al. Intraepithelial lymphocytes in coeliac disease. *Am J Gastroenterol*, 2003;98:1332-7.
127. Pink IJ, Croft DN, Creamer B. Cell loss from small intestinal mucosa: a morphological study. *Gut*. 1970;217-22.
128. Gryboski J, Walker AW. Gluten-sensitive enteropathy. In: *Gastrointestinal Problems in the Infant*. W.B. Saunders Company Ltd, Philadelphia, 1983;602-12.
129. Curroccio A, Jacono G, Montalto G, et al. Exocrine pancreatic function in children with celiac disease before and after a gluten free diet. *Gut*. 1991;32:796-9.
130. Kelly CP. Celiac Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's: Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders; 2006:2277-306.
131. Fry L. Dermatitis herpetiformis: Problems, progress and prospects. *Eur J Dermatol* 2002; 12:523-31.
132. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology* 2002; 123:1428-35.
133. Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996; 135:363-7.
134. Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, et al. Epidermal transglutaminase (TGase3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis. *J Exp Med* 2002; 195:747-57.
135. Sjöberg K, Eriksson KF, Bredberg A, et al. Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1998; 243:133-40.
136. Talal AH, Murray JA, Goeken JA, Sivitz WI. Celiac disease in an adult population with insulin-dependent diabetes mellitus: Use of endomysial antibody testing. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1280-4.

137. Cronin CC, Feighery A, Ferriss JB, et al. High prevalence of celiac disease among patients with insulin-dependent (type I) diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2210-12.
138. Collin P, Reunala T, Pukkala E, et al. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35:1215-8.
139. Counsell CE, Taha A, Ruddell WS. Coeliac disease and autoimmune thyroid disease. *Gut* 1994; 35:844-6.
140. Ventura A, Magazzú G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 1999; 117:297-303.
141. Trier J. Celiac sprue and refractory sprue. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and liver disease*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997: 1557.
142. O'Donoghue D. Fatal pneumococcal septicaemia in coeliac disease. *Postgrad Med J* 1986; 62:229-30.
143. Shah A, Maberry JF, Williams G, et al. Epidemiological survey of coeliac disease and inflammatory bowel disease in first-degree relatives of coeliac patients. *Q J Med* 1990; 74:283-8.
144. DuBois RN, Lazenby AJ, Yardley JH, et al. Lymphocytic enterocolitis in patients with "refractory sprue." *JAMA*.1989; 262:935-7.
145. Moayyedi P, O'Mahony S, Jackson P, et al. Small intestine in lymphocytic and collagenous colitis: Mucosal morphology, permeability, and secretory immunity to gliadin. *J Clin Pathol* 1997; 50:527-9.
146. Fine KD, Do K, Schulte K, et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1874-82.
147. Gasparrini A, Torre E, Trivellini C, et al. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of celiac disease. *Lancet*. 2000;356:399-400.
148. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients:a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33:139-41.

149. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:5495-8.
150. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, et al. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet.* 2001;38:767-8.
151. Farre C, Esteve M, Curcoy A, et al. Hypertransaminasemia in pediatric celiac disease patients and its prevalence as a diagnostic clue. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:3176-81.
152. Vanderschueren-Lodeweyckx M, Wolter R, Molla a, et al. Plasma growth hormone in celiac disease. *Helve Pediatr Acta.* 1973;28:349.
153. Catassi C, Fassano A. Celiac disease as a cause of growth retardation in childhood. *Curr Opin Pediatr.* 2004;16:445-9.
154. Rea F, Serpico P, Pluvio R, et al. dental enamel hypoplasia in a group of celiac disease patients. Clinico-epidemiologic correlations *Minerva Stomatol.*1997;46:517-24.
155. Green PHR, Fleischanen AT, Bhagat G, et al. Risk of malignancy in patient with celiac disease. *Am J Med.* 2003;115:191-5.
156. Askling J, Linet M, Gridley G, et al. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. *Gastroenterology.* 2002; 123:1428-35.
157. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi K, Leigeman M, Maki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A and Zimmer KP, for the ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis, on behalf of the ESPGHAN Gastroenterology Committee. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *JPGN* 2012;54: 136–60.
158. Ribes-Koninckx C, Mearin ML, Korponay-Szabo IR, Shamir R, Husby S, Ventura A, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Coeliac disease diagnosis: ESPGHAN 1990 criteria or need for a change? Results of a questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54(1):15-9.
159. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J, Shmerling DH, Visakorpi JK. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report to working group of

- European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child*. 1990; 65(8):909-11.
160. Brocchi E, Corazza GR, Calletti G, et al. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac diseases. *N. Engl J Med*. 1988;319:741-4.
 161. Radlović N, Mladenović M, Leković Z i sar. Intolerancija glutena. *Hrana i ishrana*. 2005;46:24-7.
 162. Catassi C, Fabiani E, Räscht IM, et al. The coeliac iceberg in Italy: A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl*. 1996; 412:29-35.
 163. Chorzelski TP, Beutner EH, et al. IgA anti-endomysium antibody: A new immunological marker of dermatitis herpetiformis and coeliac disease. *Br J Dermatol*. 1984;111:395-402.
 164. Ferreira M, Davies SL, Butler M, et al. Endomysial antibody: Is it the best screening test for coeliac disease? *Gut*. 1992; 33:1633-7.
 165. Kapuscinska A, Zalewski T, Chorzelski TP, et al. Disease specificity and dynamics of changes in IgA class antiendomysial antibodies in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1987; 6:529-34.
 166. Picarelli A, Sabbatella L, Di Tola M, et al. Celiac disease diagnosis in misdiagnosed children. *Pediatr Res*. 2000;48:590-2.
 167. Picarelli A, Maiuri L, Frate A, Greco L, Auricchio S, Londei M. Production of antiendomysial antibodies after in-vitro gliadin challenge of small intestine biopsy samples from patients with coeliac disease. *Lancet* 1996;348:1065–7.
 168. Mäki M. Coeliac disease and autoimmunity due to unmasking of cryptic epitopes? *Lancet*. 1996;348:1046–7
 169. Sollid LM, Molberg Ø, McAdam S and Lundin KEA. Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase—guilt by association? *Gut* 1997 41: 851-852. doi: 10.1136/gut.41.6.851
 170. Lundin KEA, Scott H, Hansen T et al. Gliadin-specific, HLA-DQ(1*0501,1*0201) restricted T cells isolated from the small intestinal mucosa of celiac disease patients. *J Exp Med*. 1993;178:187–96.

171. Molberg Ø, Kett K, Scott H et al. Gliadin specific, HLA-DQ2-restricted T cells are commonly found in small intestinal biopsies from coeliac disease patients, but not from controls. *Scand J Immunol.*1997;46:103–9.)
172. Dietrich W, Laag E, Schopper H, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictor of celiac disease. *Gastroenterology.* 1998;115:1317-21.
173. Carroccio A, Vitale G, Di Prima L, et al. Comparison of anti-transglutaminase ELISAs and an anti-endomysial antibody assay in the diagnosis of celiac disease: A prospective study. *Clin Chem* 2002; 48:1546-50.
174. Gillett HR, Freeman HJ. Comparison of IgA endomysium antibody and IgA tissue transglutaminase antibody in celiac disease. *Can J Gastroenterol* 2000; 14:668-71.
175. Ferreira M, Davies SL, Butler M, et al. Endomysial antibody: Is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992; 33:1633-7.
176. Corrao G, Corazza GR, Andreani ML, et al. Serological screening of coeliac disease: Choosing the optimal procedure according to various prevalence values. *Gut.* 1994; 35:771-5.
177. Grodzinsky E, Hed J, Skogh T. IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Allergy* 1994; 49:593-7.
178. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, et al. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:445-50.
179. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999; 11(10):1185-94.
180. Pavlovic M, Radlovic N, Lekovic Z i sar. When to screen children with Down syndrome for celiac disease? *J Trop Pediatr.* 2010; 56(6):443-5.
181. Zawahir S, Safta A, Fasano A. Pediatric celiac disease. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21(5):655-60.
182. McCarthy C. Malignancy in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1991;3:125-8,
183. International Nutritional Anaemia Consultative Group, World Health Organization, United Nations Children’s Found. Guidelines for the use of iron

- supplements to prevent and treat iron deficiency anaemia. Washington DC: ILSI Press, 1998.
184. Belton NR. Biochemical and physiological tables and reference ranges for laboratory tests. In: McIntosh N, Helms PJ, Smyth RL, eds. *Forfar&Arneil's Textbook of Pediatrics*. Edinburgh: Churchill Liv, 2002: 1879-916.
 185. Needlman RD. Growth and development. In: Bermasn RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 2004: 23-66.
 186. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11(10):1185-94.
 187. Megiorni F and Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed Sci*. 2012;19:88
 188. Singh P, Arora S, Lal S, et al. 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;110(11):1539-48.doi: 10.1038/ajg.2015.296. Epub 2015 Sep 29.
 189. Oliveira A, Trindade E, Tavares M, et al. Celiac disease in first degree relatives of celiac children. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(3):204-7.
 190. Mishra A, Prakash S, Kaur G, et al. Prevalence of celiac disease among first-degree relatives of Indian celiac disease patients. *Dig Liver Dis*. 2016;48(3):255-9. doi: 10.1016/j.dld.2015.11.007. Epub 2015 Nov 18.
 191. Shipman RT, Wiliams AL, Koy R, et al. A family study of coeliac disease. *Aust N Z J Med*.1974;43:359-69.
 192. Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, et al. Increased prevalence of celiac disease in first and second-grade relatives. A report of a family with 19 studied members. *Rev Esp Enferm Dig. Madrid*. 2007; Vol. 99(3):149-55.
 193. Book L, Zone JJ, Neuhausen SL. Prevalence of celiac disease among relatives of sib pairs with celiac disease in US families. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:377-81.
 194. Stankov K, Benc D, Draskovic D. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *Pediatrics* 2013;132:1112–22.

195. Svejgaard A, Ryder L.P. HLA and insulin-dependent diabetes: An overview. *Genet. Epidemiol.* 1989;6:1–14.
196. Bottini, N.; Musumeci, L.; Alonso, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat. Genet.* 2004; 36:337–8.
197. Larizza D, Calcaterra V, Klersy C, et al. Common immunogenetic profile in children with multiple autoimmune diseases: The signature of HLA-DQ pleiotropic genes. *Autoimmunity* 2012;45:470–5.
198. Bakker S.F, Tushuizen M.E, Stokvis-Brantsma W.H, et al. Frequent delay of coeliac disease diagnosis in symptomatic patients with type 1 diabetes mellitus: Clinical and genetic characteristics. *Eur. J. Intern. Med.* 2013;24:456–60.
199. Bakker S.F, Tushuizen M.E, von Blomberg M.E. et al. Type 1 diabetes and celiac disease in adults: Glycemic control and diabetic complications. *Acta Diabetol.* 2013; 50:319–24.
200. Narula P, Porter L, Langton J, et al. Gastrointestinal symptoms in children with type 1 diabetes screened for celiac disease. *Pediatrics* 2009; 124:e489–95.
201. Castellaneta S, Piccinno E, Oliva M, et al. High rate of spontaneous normalization of celiac serology in a cohort of 446 children with type 1 diabetes: A prospective study. *Diabetes Care.* 2015; 38:760–6.
202. Serena G, Camhi S, Sturgeon C, et al. The Role of Gluten in Celiac Disease and Type 1 Diabetes. *Nutrients* 2015, 7, 7143-7162; doi:10.3390/nu7095329
203. Mackinder M, Allison G, Svolos V, et al. Nutritional status, growth and disease management in children with single and dual diagnosis of type 1 diabetes mellitus and coeliac disease. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:99.
204. Tsouka A, Mahmud F.H, Marcon M.A. Celiac Disease Associated with Type 1 Diabetes and Celiac Disease Alone: Are these patients different? *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015;61(3):297-302.
205. Rohrer T.R, Wolf J, Liptay S, et al. Microvascular Complications in Childhood-Onset Type 1 Diabetes and Celiac Disease: A Multicenter Longitudinal Analysis of 56,514 Patients From the German-Austrian DPV Database. *Diabetes Care.* 2015; 38:801–7.
206. Joshi A.S, Varthakavi P.K, Bhagwat N.M, et al. Coeliac autoimmunity in type I diabetes mellitus. *Arab. J. Gastroenterol.* 2014;15:53–7.

207. Pozler O, Neumann D. Diabetes and celiac disease. *Vnitr Lek.*2004;50(5):412-4.
208. Joshi R and Madvariya M. Prevalence and clinical profile of celiac disease in children with type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015; 19(6): 797–803. doi: 10.4103/2230-8210.167555
209. Freeman HJ, Chopra A, Clandinin MT, Thomson AB. Recent advances in celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17:2259-72 [PMID:21633592 DOI:10.3748/wjg.v17.i18.2259]
210. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol.* 2012;18:6036-59 [PMID:23155333 DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6036]
211. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001; 111: 439-45 [PMID: 11690568 DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00883-X]
212. Milano A, Balatsinou C, Filippone A, et al. A prospective evaluation of iron deficiency anemia in the GI endoscopy setting: role of standard endoscopy, videocapsule endoscopy, and CT-enteroclysis. *Gastrointest Endosc.*2011; 73:1002-8 [PMID: 21396638 DOI: 10.1016/j.gie.2011.01.006]
213. Abu Daya H, Lebwohl B, Lewis SK, Green PH. Celiac disease patients presenting with anemia have more severe disease than those presenting with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.*2013;11:1472-7 [PMID: 23756221 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.05.030]
214. Miller DG. Coeliac disease with autoimmune haemolytic anaemia. *Postgrad Med J.* 1984; 60: 629-30 [PMID: 6483707 DOI:10.1136/pgmj.60.707.629]
215. Ivanovski P, Nikolić D, Dimitrijević N, Ivanovski I, Perišić V. Erythrocytic transglutaminase inhibition hemolysis at presentation of celiac disease. *World J Gastroenterol.*2010;16:5647-50.[PMID:21105201DOI:10.3748/wjg.v16.i44.5647]
216. Kalayci AG, Kanber Y, Birinci A, et al. The prevalence of celiac disease as detected by screening in children with iron deficiency anaemia. *Acta Paediatr.* 2005;94:678-81.
217. Philip R, Patidar P, Saran S, et al. Endocrine manifestations of celiac disease. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl 2):S506-8. doi: 10.4103/2230-8210.104149.

218. Nemet D, Raz A, Zifman E, et al. Short stature, celiac disease and growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2009;22(10):979-83.
219. Iwańczak B, Matusiewicz K, Iwańczak F. Clinical Picture of Classical, Atypical and Silent Celiac Disease in Children and Adolescents *Adv Clin Exp Med* 2013, **22**, 5, 667–673
220. Rivera E, Assiri A, Guandalini S. Celiac disease. *Oral Diseases.*2013;19:635–41.[doi:10.1111/odi.12091](https://doi.org/10.1111/odi.12091)
221. Al-Qabandi W, Buhamrah E, Al-Abdulrazzaq D, et al. Celiac disease in children: is it a problem in Kuwait? *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;8:43-8. [doi: 10.2147/CEG.S73067](https://doi.org/10.2147/CEG.S73067). eCollection 2015.
222. Wierink CD, van Diermen DE, Aartman IH, Heymans HS. Dental enamel defects in children with coeliac disease. *Int J Paediatr Dent.* 2007;17:163–8.
223. Avsar A, Kalayci AG. The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. *Turk J Pediatr.*2008;50: 45–50.
224. Pastore L, Carroccio A, Compilato D, et al.. Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol.*2008;42: 224–32.
225. Acar S, Yetkiner AA, Ersin N, et al.. Oral findings and salivary parameters in children with celiac disease: a preliminary study. *Med Princ Pract.* 2012;21: 129–33.
226. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. *J Mich Dent Assoc.*2011;93: 42–6.
227. Cheng J, Malahias T, Brar P, et al. The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol.*2010;44: 191–4.
228. Martelossi S, Zanatta E, Del Santo E, et al. Dental enamel defects and screening for coeliac disease. *Acta Paediatr Suppl.* 1996;412:47-8.
229. Campisi G, Di Liberto C, Iacono G et al Oral pathology in untreated coeliac [corrected] disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26:1529–36.
230. Giersiepen K, Lelgemann M, Stuhldreher N et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2012;54: 229–241

231. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. Diagnosis of Celiac Disease. *Comparative Effectiveness Review* Number 162. AHRQ Publication. 2016;15(16):25-30.
232. Mubarak A, Spierings E, Wolters VM, et al. Children with celiac disease and high tTGA are genetically and phenotypically different. *World J Gastroenterol.*2013;19(41): 7114-20
233. Dahlbom I, Korponay-Szabó IR, Kovács JB, et al. Prediction of clinical and mucosal severity of coeliac disease and dermatitis herpetiformis by quantification of IgA/IgG serum antibodies to tissue transglutaminase. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:140-6 [PMID:19841593 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181a81384]
234. Vivas S, Ruiz de Morales JG, Riestra S, et al. Duodenal biopsy may be avoided when high transglutaminase antibody titers are present. *World J Gastroenterol.* 2009;15:477580 [PMID: 19824110 DOI: 10.3748/wjg.15.4775]

SPISAK SKRAĆENICA

- AGA - antigliadinska antitela
ARA - antiretikulinska antitela
At tTG – antitela na tkivnu transglutaminazu
CLIA metoda - hemiluminescentni imunoesej
DGP - antitela na deaminovani-gluteinski peptid
DGPS - specifični deaminovani glijadinski peptid
DH – dermatitis herpetiformis
DMT1 - dijabetes mellitus tip 1
ELISA – enzimski vezan imunosorbent esej
EMA - endomizijumska antitela
ETG - epidermalna transglutaminaza tip 3
ESPGHAN - Evropsko udruženje za dečju gastroenterologiju, hepatologiju i nutriciju
GWAS - izučavanje genomskih asocijacija
HLA – humani leukocitni antigen
IBD – inflamatorna bolest creva
IEL – intraepitelni limfociti
IFN γ - interferon gama
IFA - indirektni imunofluorescentni test
IL-2, IL-6, IL 10, IL 15 – interleukin 2, 6, 10, 15
INF γ - interferon gama
MHC - glavni kompleks podudarnosti tkiva
NFK β 1 – nuklearni faktor beta 1
PBC – primarna bilijarna ciroza
RNK – ribonukleinska kiselina
SLE – sistemski lupus eritematosus
TNF- α – tumor nekrosis faktor alfa
TGF β – transformišući faktor rasta beta
TCR – T ćelijski receptor

BIOGRAFIJA

Dr Zoran Leković je rođen 6.11.1965. godine u Bileći. Osnovnu i srednju školu završio je u Kruševcu kao dobitnik „Vukove nagrade“. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisao je 1984/85. školske godine, a diplomirao 1991. godine sa prosečnom ocenom 9,00. Nakon završenog lekarskog staža i desetogodišnjeg rada u ICN Galenici, 1. februara 2001. godine zasniva stalni radni odnos na Univerzitetskoj dečjoj klinici u Beogradu, gde i danas radi.

Specijalizaciju iz Pedijatrije obavio je na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a specijalistički ispit položio 2000. godine sa odlikom i posebnim isticanjem. Svoje stručno usavršavanje nastavio je užom specijalizacijom iz gastroenterohepatologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a zvanje subspecijaliste stekao je 2010. godine odbranivši rad pod nazivom "Kliničke karakteristike ulceroznog kolitisa kod dece" sa odličnom ocenom. Mentor rada je bio prof. dr Nedeljko Radlović. Zvanje magistra medicinskih nauka na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu stekao je 1998. godine odbranivši rad, sa prof. dr Nedeljkom Radlovićem kao mentorom, pod naslovom „Efekat glukozno-elektrolitnih rastvora u terapiji akutnog dijarejalnog poremećaja u dece“ sa odličnom ocenom.

Nakon završene specijalizacije, od 1.2.2001. godine, radi kao specijalista pedijatar na Odeljenju za gastrointestinalne i nutritivne poremećaje na Univerzitetskoj dečjoj klinici. U periodu od 1.11.2013-1.12.2014. godine obavljao je poslove VD Šefa Odeljenja. Od 1.12.2014 - 1.3.2016. godine radi na mestu specijaliste pedijatra na Odeljenju gastroenterologije, hepatologije i endoskopije na Univerzitetskoj dečjoj klinici, a od 1.3.2016. godine obavlja poslove VD Šefa ovog Odeljenja. U zvanje kliničkog asistenta za naučnu oblast – Pedijatrija, izabran je 26.9.2012. godine, a reizabran 29.10.2015. godine.

Član je Srpskog lekarskog društva od 1996. godine. Od 2001-2012. godine obavljao je funkciju sekretara, a od 2012. godine postaje blagajnik Pedijatrijske sekcije. Na predlog Pedijatrijske sekcije 2004. godine nagrađen je Zahvalnicom, 2010. Diplomom, a 2013. godine Plaketom Srpskog lekarskog društva. Takođe, član je Udruženja pedijatara Srbije i Crne Gore i UNEPSA. Od 2003. godine postaje član sekretarijata Pedijatrijske škole Srbije i Crne Gore (sada Srbije), a od aprila 2006. godine sekretar Udruženja pedijatara Srbije i Crne Gore (sada Srbije).

Objavio je ukupno 96 naučno-stručna rada, od kojih sam u 21 prvi autor, a u ostalim koautor. Rezultate svoga rada iznosio je na više domaćih kongresa i simpozijuma, kao i na sastancima Pedijatrijske sekcije Srpskog lekarskog društva.

Raspolaže aktivnim znanjem engleskog jezika.

Oženjen je. Supruga mu je inženjer i radi kao profesor tehničkog vaspitanja u osnovnoj školi, sin student Medicinskog fakulteta u Beogradu, a ćerka učenik srednje škole.

PRILOZI

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani Zoran Leković

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Značaj serološkog skrininga u otkrivanju asimptomatskih i atipičnih oblika celijačne
bolesti kod dece“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.5.2016. godine

Zoran Leković

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Zoran Leković

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Značaj serološkog skrininga u otkrivanju asimptomatskih i atipičnih oblika celijačne bolesti kod dece“

Mentor Prof. dr Nedeljko Radlović

Potpisani Zoran Leković

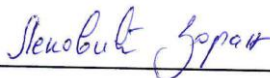
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.5.2016. godine



Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom: „Značaj serološkog skrininga u otkrivanju asimptomatskih i atipičnih oblika celijačne bolesti kod dece“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 10.5.2016. godine

Stenobuk Zopar

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.