

CELIJAKIJA KROZ RAZDOBLJE OD 2017. DO 2021. GODINE NA KLINICI ZA PEDIJATRIJU KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Zubović, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:561513>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Ines Zubović

CELIJAKIJA KROZ RAZDOBLJE OD 2017. DO 2021. GODINE NA KLINICI ZA PEDIJATRIJU
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Ines Zubović

CELIJAKIJA KROZ RAZDOBLJE OD 2017. DO 2021. GODINE NA KLINICI ZA PEDIJATRIJU
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA RIJEKA

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: prof.dr.sc. Goran Palčevski, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži

39 stranica,

7 slika,

8 tablica,

33 literaturna navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Goranu Palčevskom, dr.med. na pomoći i strpljenju prilikom izrade diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji i mom Zvonimiru na pruženoj podršci tijekom izrade diplomskog rada, ali i tijekom cijelog studija.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija celijakije	1
1.2. Epidemiologija celijakije	1
1.3 Patofiziologija celijakije	2
1.3. Klinička slika i oblici celijakije	3
1.4. Dijagnostika celijakije	5
1.4.1. Diferencijalna dijagnoza	5
1.4.2. Dijagnostičke metode.....	6
1.5. Posljedice celijakije.....	9
1.6. Terapija celijakije.....	10
1.7.Praćenje.....	11
1.8. Probir na celijakiju	12
2. CILJ I METODE RADA.....	12
3. REZULTATI RADA	13
4. RASPRAVA.....	22
5. ZAKLJUČAK.....	25
6. SAŽETAK.....	26
7. SUMMARY	27
8. LITERATURA	29
9.ŽIVOTOPIS.....	36

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

HLA- eng. *human leukocyte antigen*; humani leukocitni antigen

TNF- eng. *tumor necrosis factor*; faktor nekroze tumora

IFN- interferon

EMA- eng. *endomysial antibody*; endomizijska antitijela

tTG- tkivna transglutaminaza

DGP- deaminirani glijadinski peptid

KBC- klinički bolnički centar

ESPGHAN- European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

1. UVOD

1.1. Definicija celijakije

Celijakija je sistemska autoimuna bolest koja prvenstveno zahvaća probavni sustav. Osim uz probavni, simptomi mogu biti vezani i uz druge organske sustave. Oboljeli od celijakije imaju genetsku predispoziciju za razvoj ove bolesti. Kod njih imunološki sustav ne reagira na gluten i srodne prolamine u hrani kao što je uobičajeno (1). Glavne patohistološke promjene se događaju upravo na sluznici tankog crijeva gdje se uočava atrofija resica i zadebljanje Lieberkühnovih kripti dok se u epitelu i lamini propriji nalazi se povećan broj T-limfocita. Posljedično promjenama sluznice dolazi do najpoznatijih simptoma bolesti - proljeva, boli u trbuhu, nenapredovanja ili gubitka na tjelesnoj težini.

1.2. Epidemiologija celijakije

U posljednjih 30 do 40 godina prevalencija celijakije je značajno porasla. Danas se pretpostavlja kako 1% populacije zapadnog svijeta ima celijakiju (2). Brojna istraživanja su pokušala objasniti ovaj porast poboljevanja. Catassi i suradnici pretpostavljaju kako je razlog tome promijenjeni način prehrane u zadnjih 50 do 100 godina, odnosno obilno korištenje hrane koja je vrlo zasićena glutenom (3). Ta se promjena u načinu prehrane prvenstveno odnosi na zapadne civilizacije. Ovu pretpostavku djelomice potvrđuju istraživanja koja pokazuju kako u nekim područjima kao što su sub-Saharska Afrika ili Daleki Istok, celijakija nije ni približno zastupljena kao u zapadnoj civilizaciji (4). Neki znanstvenici smatraju da stvarna razlika u incidenciji zemalja

zapadnog i istočnog svijeta nije toliko velika koliko je predstavljeno (4). Svoju pretpostavku objašnjavaju na nekoliko načina. Jedno je rjeđe testiranje na celijakiju u tim zemljama. Daljnje objašnjenje mogu biti prehrambene navike zapadne civilizacije. Namirnice bogate glutenom su puno dostupnije, a i pekarski proizvodi se puno češće koriste. Naravno, razlog učestalije pojave celijakije u određenim geografskim područjima vezan je i uz gensku povezanost što nam potvrđuje i veća učestalost u monozigotnih blizanaca, roditelja i braće, ali i u bliskih rođaka. Ako jedan monozigotni blizanac ima celijakiju vjerojatnost da i drugi blizanac oboli od iste bolesti je čak 70% (5). U pedijatrijskoj populaciji u dobi između 2,5 i 15 godina na 1000 djece 3-13 će ih imati celijakiju (6-8).

1.3 Patofiziologija celijakije

Patofiziologija celijakije se temelji na pretjeranoj aktivnosti dijelova humoralne i stanične imunosti koja se razvija kao reakcija na gluten u osoba koje imaju genetsku predispoziciju (9). Postoji više vrsta genskih sustava koji predstavljaju temelj predisponiranosti, međutim čak 40% čini *Human leukocyte antigen* (HLA) sustav (10). Gotovo svi pacijenti koji boluju od celijakije imaju HLA-DQA1 i HLA-DQB1 gene. Oni u spoju čine heterodimer DQ2 i DQ8. Epitelne stanice sluznice tankog crijeva kao i lamina proprija sadrže povećan broj T-limfocita. Oni su temelj reakcije stanične imunosti. U epitelu pronalazimo CD8+ tj. citotoksične limfocite, a u lamini propriji CD4+ tj. pomoćničke limfocite. Upravo su limfociti lamine proprije najbitniji u razvoju oštećenja sluznice tankog crijeva u osobe s celijakijom (10). Kada pacijent

unese u svoj organizam gluten, antigen prezentirajuće stanice s HLA DQ2/DQ8 ga prikazuju CD4+ limfocitima u lamini propriji. Nakon toga dolazi do stvaranja citokina koji potiču upalu. Osim toga, aktiviraju se i B-limfociti i njihova klonalna ekspanzija dovodi do razvoja protutijela. Tijekom cijele ove kaskade luče se i interferon gama (INF- γ) i tumor nekrotizirajući faktor (TNF). Upravo oni stvaraju ozljede sluznice tankog crijeva (5).

Tijekom aktivne bolesti većina bolesnika ima pozitivna IgA i IgG protutijela na gliadin. To dokazuje i veliku ulogu humoralne imunosti u celijakiji. Također, protutijela se razvijaju na endomizij i retikulin te se nazivaju antiendomizijska (EMA) i antiretikulinska protutijela. Vrlo je važno spomenuti tkivnu transglutaminazu. Radi se o skupu enzima koji imaju mogućnost vezanja za gliadin te na taj način pojačavaju sklonost za HLA DQ2/DQ8 molekule. Na taj način se aktiviraju T-limfociti. Nakon nekoliko godina u osoba s glutenskom enteropatijom razvijaju se i specifična anti-tTG protutijela koja su vrlo značajna u dijagnostici celijakije (5).

1.3. Klinička slika i oblici celijakije

Celijakija se u najvećem broju slučajeva javlja ili u prvih 10 godina života ili u tridesetima i četrdesetima. Međutim, može se javiti u bilo kojem životnom dobu.

Postoje različite kliničke slike s kojima se pacijenti pojavljuju pri prvom pregledu, a upućuju na celijakiju. Razlog takvoj raznolikosti su različite genske varijante, ali i neujednačen imunološki odgovor. Spol i dob u kojoj se bolest

javlja, kao i prehrambene navike pacijenta mogu značajno utjecati na razvoj kliničke slike (11).

Postoje tri oblika bolesti - tipični, atipični i tihi. U tipičnom obliku se najčešće radi o kroničnim proljevima, bolovima u trbuhu i osjećajem napuhnutosti što se uglavnom i vidi kao distendirani abdomen. Kod djece se kao simptom može javiti i nenapredovanje ili čak gubitak na tjelesnoj težini ili usporen rast. Ti su simptomi karakteristični u djece od 6 mjeseci do 2. godine života. Kako navode Rostami i suradnici, atipični je oblik bolesti postao za celijakiju tipičan što ukazuje koliko često može biti teško prepoznati celijakiju (12). Pacijent može imati probleme sa zubnom caklinom, afte u ustima, osteopeniju, osteoporozu, neplodnost, miokardiopatije ili perikarditis. Vrlo često se u pacijenata razvije anemija koja je kao i ostali atipični simptomi posljedica malapsorpcije. Također, može se razviti i tzv. kožna celijakija koja je obilježena pojavom malenih vezikula na laktovima i koljenima što se naziva herpetičnim dermatitisom ili Duhringovom bolesti (13). Može biti zahvaćen i neurološki sustav: epilepsija, cerebelarna ataksija i depresija su jedni od mogućih simptoma djelovanja celijakije kao sistemske bolesti (14).

Neki od pacijenata nemaju nikakve simptome, međutim kako je nekom od bliskih srodnika dijagnosticirana celijakija učini im se probir (*screening*) na tu bolest. Prvenstveno se utvrđuju vrijednosti anti-tTg i anti-DGP protutijela, a ponekad tijekom kasnijeg postupka i gastroskopija te patohistološka analiza bioptata tankog crijeva. Osim toga, probir na celijakiju se provodi i kod pacijenata koji boluju od drugih autoimunih bolesti pogotovo od Hashimotove

bolesti i šećerne bolesti tip 1. Ukoliko su vrijednosti testova povišeni govorimo kako oni boluju od tihog oblika bolesti (15). Pacijenti koji imaju tihi oblik celijakije također mogu razviti smetnje jer i njihova sluznice crijeva može biti oštećena iako toga nisu svjesni. Kao jedna od najtežih komplikacija spominju se maligne bolesti probavnog sustava, posebice limfomi (16). Također, autoimune bolesti poput reumatoidnog artritisa i psorijaze u neliječene celijakije neusporedivo su češće nego li kod oboljelih koji provode bezglutenski način prehrane (16).

Najteže je bolesnicima koji imaju refraktornu celijakiju. U tih bolesnika nema oporavka crijevnih resica koje ostaju atrofične, iako se pridržavaju bezglutenske prehrane tijekom 12 mjeseci (a isključena su druga stanja koja mogu uzrokovati viloznu atrofiju) (17). Kao posljedica izraženi su simptomi malapsorpcije

1.4. Dijagnostika celijakije

1.4.1. Diferencijalna dijagnoza

Kako je klinička slika celijakije šarolika brojne su i bolesti koje diferencijalno dijagnostički valja isključiti pri postavljanju dijagnoze. Vrlo često je simptomatologija povezana s malapsorpcijom, a ona se može javiti kod brojnih drugih bolesti crijeva (npr. Crohnova bolest). Nakon gastroskopije i patohistološke analize uzorka tankog crijeva moguća je i sumnja na difuzni limfom ili eozinofilni gastroenteritis zbog visokog stupnja sličnosti lezije sluznice. U slučaju da se radi o maloj djeci uvijek treba razmišljati o alergijama na proteine kravljeg mlijeka ili crijevne infekcije (18).

1.4.2. Dijagnostičke metode

Pri prvom pregledu ponekad se teško odlučiti postoji li razlog pacijenta uputiti na testiranje za celijakiju. To bi trebalo učiniti kod svake osobe koja ima kronične probavne smetnje. Nenapredovanje ili gubitak na tjelesnoj težini, usporeni rast, amenoreja i odgođeni ostali znakovi puberteta, umor, česte afte, autoimuna bolest štitnjače, šećerna bolest tip 1, manjak B12 ili folata, manjak željeza i autoimuna bolest jetre dovoljan su razlog za testiranje pacijenta na celijakiju. Oboljeli koji nemaju nikakvih simptoma, a imaju bliskog srodnika koji ima celijakiju također trebaju biti testirani (19).

Dijagnostičke metode možemo podijeliti na neinvazivne i invazivne. Neinvazivne metode se odnose na serološka testiranja, HLA tipizaciju i radiološke metode. Invazivne metode uključuju gastrokopiju odnosno uzimanje uzorka za patohistološku analizu. Vrlo je važno pacijentu naglasiti da 12 tjedana prije dijagnostičke obrade mora konzumirati uobičajenu hranu koja sadrži gluten jer u suprotnom rezultati mogu biti nepouzdana i lažna (20).

Serološka testiranja uključuju određivanje ukupnog IgA protutijela i IgA anti-tTG.

Glavna protutijela u dijagnostici celijakije su anti-tTg protutijela. Njihovu važnost, kao glavnog protutijela pri dijagnostici celijakije prvi su dokazali Dietrich i suradnici (21).

Radi se o vrlo specifičnim i osjetljivim protutijelima, ali ponekad osobe koje imaju druge autoimune bolesti mogu imati lažno pozitivna anti-tTg protutijela (21).

IgG protutijela se uglavnom primjenjuju ukoliko oboljeli ima niske razine ukupnih IgA protutijela. Na taj se način izbjegava mogućnost lažno negativnog nalaza anti-tTG protutijela (21).

Protutijela na glijadin IgG skupine mogu se naći i kod bubrežnih oboljenja ali i drugih crijevnih bolesti pa nisu dovoljno specifična za celijakiju.

Postoje i nešto novije metode koje uključuju testiranje na protutijela na deaminirane glijadinske peptide tj anti-DGP. U slučaju da je glijadin deaminirala tkivna transglutaminaza reaktivna protutijela će se u oboljelih od celijakije jače vezati za glijadin (21). Specifičnost i osjetljivost ovih protutijela je visoka kao i antiendomizijskih protutijela (EMA).

EMA će biti pozitivna tek nakon par godina trajanja bolesti. Iz tog su razloga često negativna u djece (21).

HLA tipizacija koja bi trebala pokazati pozitivne HLA DQ2 i HLA DQ8 gene u pacijenata s celijakijom je vrlo dobar način dokazivanja celijakije kod onih koji imaju negativna protutijela, a nalaz gastroskopije i biopsije pokazuje blagu i nespecifičnu upalu.

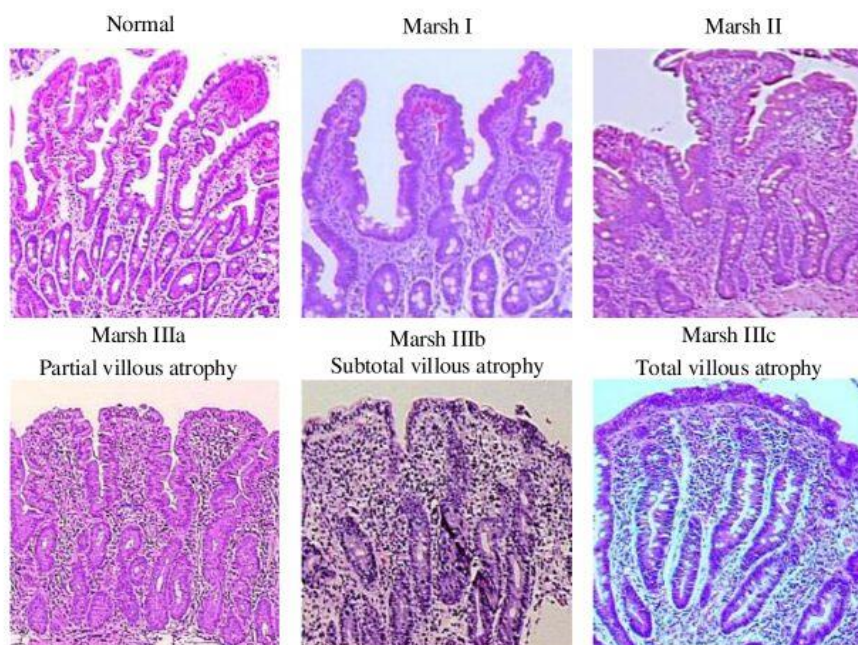
U slučaju da je anti-tTG 10 puta veći od gornje granice uz pozitivna antiendomizijska protutijela i HLA DQ2 ili HLA DQ8 gen može se postaviti dijagnoza celijakije i bez da se radi gastroskopija (22). Ako se radi o pacijentu

koji ne zadovoljava ove kriterije, gastroskopija i biopsija su nužne. Patohistološka analiza bioptata opisuje izgled resica i kripti, limfocite u epitelu tankog crijeva. Koristeći se tim parametrima Marsh i Oberhuber su sastavili klasifikaciju koja detaljnije opisuje stanje sluznice crijeva (Slika 1). Koristeći se tom klasifikacijom moguće je odrediti i stadij bolesti po (Tablica 1).

Od ostalih laboratorijskih nalaza možemo vidjeti eventualne znakove poremećaja apsorpcije kao što su anemija, produljeno protrombinsko vrijeme, metabolička acidoza koja se javlja kao posljedica kroničnog proljeva, snižene vrijednosti gotovo svih važnih elektrolita, povišene vrijednosti transaminaza te hipoalbuminemiju. Moguće je učiniti i testove apsorpcije koji se uglavnom temelje na opterećenju ksilozom ili monosaharid-disaharidnom testu. Bolesnici ne moraju imati intoleranciju na laktozu, ali oštećenje sluznice koje je nastalo kao posljedica celijakije može smanjiti mogućnost normalne razgradnje laktoze (23).

Tablica 1. Marsh-Oberhuber klasifikacija histoloških nalaza biopsije sluznice tankog crijeva kod celijakije

Stupnjevi lezije tankog crijeva
Stupanj 0: preinfiltrativna lezija
Stupanj 1: infiltrativna lezija-normalna arhitektura sluznice, ali povećan broj intraepitelnih limfocita
Stupanj 2: hiperplastična lezija-povećan broj intraepitelnih limfocita, povećana dubina kripti, normalna visina resica
Stupanj 3: destruktivna lezija-atrofija resica (A-blaga, B-subtotalna, C-totalna), hipertrofija kripti



Slika 1. Patohistološki prikaz vilozne atrofije po Marsh Oberhuber klasifikaciji

Radiološke dijagnostičke metode uključuju snimke s barijevim kontrastom koji će se u slučaju celijakije nakupljati kao folikuli. Također možemo vidjeti i dilataciju crijeva. Ovakve promjene nisu specifične te se stoga u praksi vrlo rijetko primjenjuju (24).

1.5. Posljedice celijakije

Celijakija koja je otkrivena na vrijeme, dok lezije sluznice nisu postale prevelike, neće imati nikakve posljedice. To se odnosi samo na one oboljele koji se pridržavaju bezglutenske prehrane.

Ukoliko celijakija traje dugo i nije odgovarajuće liječena mogu se razviti brojne komplikacije. One mogu biti benigne i maligne. Jedna od benignih

komplikacija je ulcerozni jejunoileitis tj. transmuralna granulomatozna upala koja može i perforirati (25). Također, mogu se razviti refraktorna odnosno kolagena celijakija kod kojih bezglutenska prehrana nije dovoljno učinkovita. Kod kolagene celijakije subepitelno u tankom crijevu dolazi do odlaganja kolagena (26). Ova komplikacija je praćena visokom stopom razvoja paraneoplastičnih promjena duž gastroenteralnog trakta zbog čega ima visoku smrtnost (26). Iako se ne može definirati kao posljedica celijakije, u nekih se pacijenata s celijakijom dijagnosticira i Gravesova bolest. Slično je i kod Sjogrenovog sindroma, reumatoidnog artritisa i inzulinske ovisne dijabetes melitusa. Nažalost, neke posljedice nekontrolirane celijakije su puno teže. Čak 3-11% bolesnika s nekontroliranom celijakijom oboli od neke maligne bolesti: non-Hodgkinovog limfoma, karcinoma ždrijela, jednjaka i tankog crijeva (25).

1.6. Terapija celijakije

Unatoč simptomima koji značajno narušavaju kvalitetu života i svim neželjenim posljedicama, celijakija se uglavnom jednostavno liječi. Osnovni način liječenja je bezglutenska prehrana. Za pacijente je jedina sigurna namirnica ona koja ima na sebi oznaku prekriženog klasa pšenice (Slika 2.)



Slika 2. Oznaka sigurne bezglutenske prehrane

Ne zna se kolika je točno količina glutena koju bi oboljeli mogao unijeti tijekom dana bez posljedica, ali se pretpostavlja da se radi o 10 mg (20). Problem je što velik broj prehrambenih namirnica, ali i kozmetičkih preparata, sadrži gluten u tragovima pa pacijent vrlo lako dođe do tih 10 ili više miligrama. Nakon što započne bezglutensku dijetu, oboljeli već nakon par tjedana osjeća poboljšanje, a za par mjeseci se oporavi i sluznica tankog crijeva (20).

S obzirom da velik broj oboljelih ima manje ili više izražene simptome malapsorpcije često je potrebno nadoknađivanje određenih nutrijenata. Uglavnom se radi o željezu, vitaminima B-kompleksa, vitaminu K, vitaminu D, kalciju i magneziju. Preporuča se unositi barem 1000 mg kalcija na dan.

Zadnjih se par godina pokušava u liječenju celijakije pokušava koristiti protil endopeptidaza. Ona ima mogućnost relativno brže razgradnje glutena pa bi pacijenti s celijakijom povremeno mogli konzumirati gluten (27). Osim toga, pokušava se razvijati cjepivo koje bi imalo suprimirajući učinak na T-limfocite lamine proprije (28). Oba načina liječenja međutim, ne daju zadovoljavajuće rezultate.

1.7. Praćenje

Nakon što je dijagnoza postavljena svakog pacijenta bi valjalo pregledati jednom godišnje bez obzira na oblik bolesti i jesu li se simptomi nakon bezglutenske prehrane povukli. Vrijednost anti-tTg protutijela najvažnija je u praćenju stanja bolesti. Ovaj parametar uglavnom korelira sa stanjem sluznice tankog crijeva (7). Tek iznimno je potrebno raditi kontrolne gastroskopije s

biopsijama sluznice tankog crijeva. Važno je pratiti i mogući razvoj autoimunih bolesti pogotovo autoimunog tireoiditisa i inzulin ovisnog dijabetes melitusa. Preporuka je osim klasičnih laboratorijskih pretraga koje uključuju kompletnu krvnu sliku i jetrene enzime pratiti i vrijednosti elektrolita, vitamina i minerala. Posebno je važno voditi računa o željezu, vitaminu B12 i kalciju. Manjak nutrijenata u pacijenata može dovesti do razvoja osteoporoze, a posljedično tome i patoloških prijeloma (7).

1.8. Probir na celijakiju

Probir na celijakiju potrebno je učiniti svakoj osobi koja je u bliskom srodstvu s oboljelim od celijakije tj. u prvom koljenu, neovisno o prisutnosti simptoma. Probir je potrebno učiniti i kod oboljelih od autoimunih bolesti kao što su šećerna bolest tip 1, autoimuna bolest jetre, autoimuna bolest štitnjače i selektivni nedostatak IgA. Svaki pacijent koji ima preranu osteoporozu, neplodnost ili neurološke simptome može imati celijakiju u podlozi. Zato se i kod svih pacijenata kod kojih ne postoji jasni uzrok njihovih smetnji treba učiniti testiranje na celijakiju (29).

2. CILJ I METODE RADA

Cilj rada je obraditi osnovna epidemiološka obilježja, kliničku sliku i dijagnostičke pretrage koje su učinjene tijekom postupka postavljanja dijagnoze celijakije u dobi od 0. do 18. godine života na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka. Klinika za pedijatriju KBC-a Rijeka skrbi

o oko 100.000 djece i adolescenata Primorsko-goranske, Istarske i Ličko-senjske županije.

Podatci su analizirani retrogradno iz povijesti bolesti oboljelih kojima je dijagnoza celijakije postavljena od 2017. do 2021. godine. Svi su podatci prikazani tablično i u grafovima nakon statističke analize.

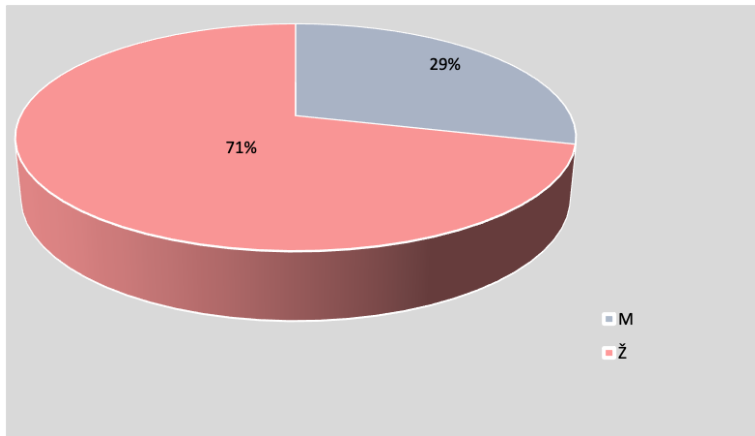
3. REZULTATI RADA

Obradom prikupljenih podataka ustanovljeno je, kako je u spomenutom razdoblju, dijagnoza celijakije postavljena u 42 bolesnika. U tablici 2. prikazana je raspodjela oboljelih po spolu u svakoj godini i ukupno.

Tablica 2. Raspodjela bolesnika po spolu

GODINA	M	Ž	UKUPNO
2017	1	4	5
2018	4	5	9
2019	5	7	12
2020	2	14	16
UKUPNO	12	30	42

Na slici 3. prikazana je raspodjela bolesnika po spolu. Uočljivo je češće poboljevanje djevojčica.



Slika 3. Raspodjela pacijenata po spolu

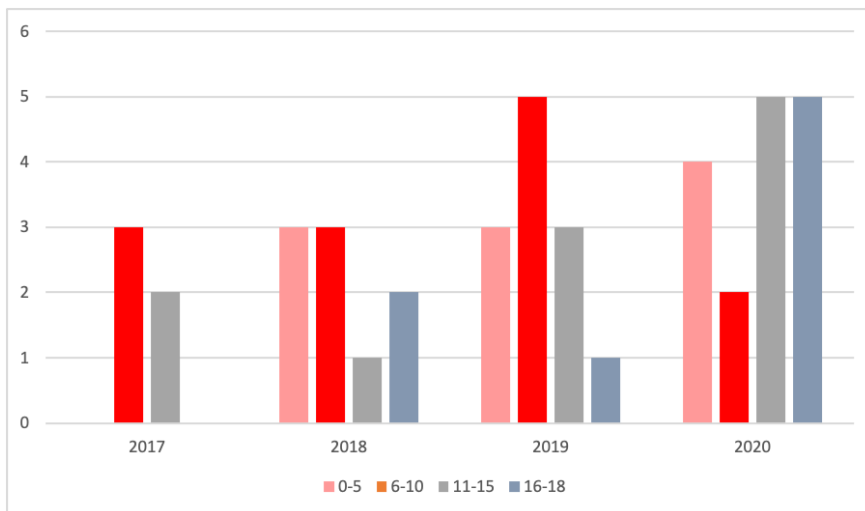
Osim podataka o spolu dobiveni su i podatci o dobi u kojoj je postavljena dijagnoza. Pacijenti su podijeljeni po skupinama: od 0 do 5 godina, od 6 do 10 godina, od 11 do 15 godina i od 16 do 18 godina što je vidljivo u tablici broj 3.

Tablica 3. Dob pacijenata u trenutku postavljanja dijagnoze

GODINA	0-5 god.	6-10 god.	11-15 god.	16-18 god.
2017	0	3	2	0
2018	3	3	1	2
2019	3	5	3	1
2020	4	2	5	5
UKUPNO	10	13	11	8

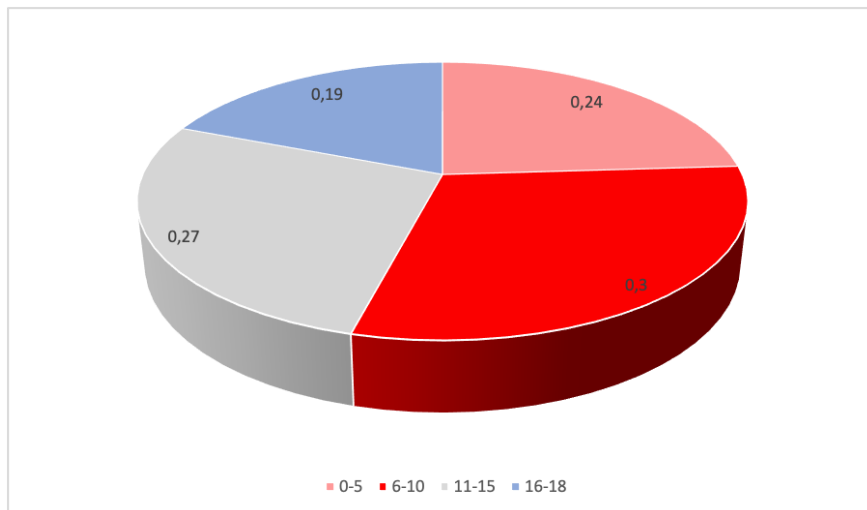
Na slici broj 4 vidimo raspodjelu postavljanja dijagnoze po dobnim skupinama tijekom godina. Svake je godine u svakoj dobnjoj skupini dijagnosticirana celijakija u barem

jednog bolesnika. Izuzetak je jedino 2017. godina. Tada u skupini do 5. godine života te od 16. do 18. godine nije postavljena dijagnoza celijakije niti jednoj osobi.



Slika 4. Raspodjela pacijenata po dobnim skupinama

Analizom oboljelih po dobnim skupinama uočava se kako je dijagnoza celijakije najčešće postavljena u dobi od 6 do 10 godina.



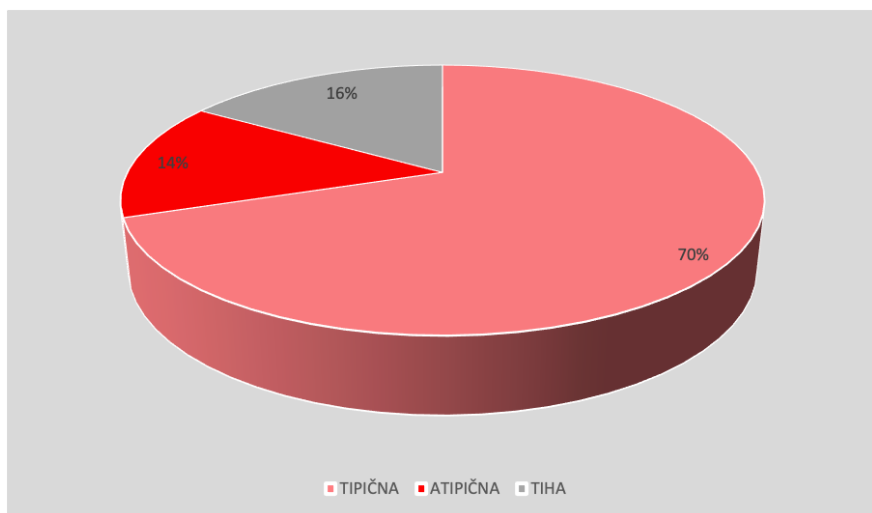
Slika 5. Raspodjela pacijenata po dobnim skupinama

Tablica 4. prikazuje raspodjelu pacijenata sukladno simptomima koje su imali u trenutku postavljanja dijagnoze. Smetnje su podijeljene u tipične, atipične te skupinu bez smetnji. Od ukupnog broja, 29 je razvilo simptome tipične za celijakiju, šest ih je imalo atipičnu kliničku sliku, a čak sedmero njih nije imalo nikakve simptome u trenutku postavljanja dijagnoze.

Tablica 4. Raspodjela pacijenata po kliničkoj slici

GODINA	TIPIČNA	ATIPIČNA	TIHA
2017.	3	1	1
2018.	8	1	0
2019.	9	2	1
2020.	9	1	6
UKUPNO	29	6	7

Slika 6. prikazuje raspodjelu pacijenata prema iskazanim simptomima.



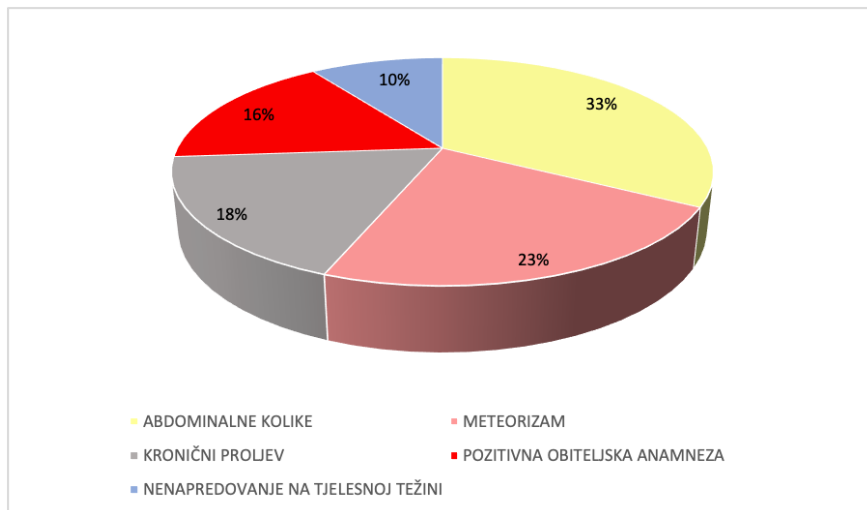
Slika 6. Raspodjela pacijenata po kliničkoj slici

U tablici 5 navedeni su svi simptomi i znakovi bolesti koji su uočeni u pacijenata. Poredani su sukladno učestalosti javljanja.

Tablica 5. Simptomi i znakovi celijakije po učestalosti

SIMPTOMI	BROJ OBOJELIH
ABDOMINALNE KOLIKE	20
METEORIZAM	14
KRONIČNI PROLJEV	11
POZITIVNA OBITELJSKA ANAMNEZA	10
NENAPREDOVANJE/GUBITAK NA TJELESNOJ TEŽINI	6
DERMATITIS	3
ANEMIJA	2
OPSTIPACIJA	2
POVRAĆANJE	2
KRV U STOLICI	2
UČESTALO PODRIGIVANJE	2
MUČNINA	2
KRONIČNI UMOR	2
AFTE U USTIMA	1
NIZAK RAST	1

Najveći broj pacijenata, njih čak 20 (gotovo polovica oboljelih) imalo je abdominalne kolike. Osjećaj napuhnutosti u abdomenu i povećanu količinu zraka imalo je 14, od kroničnog proljeva patilo je 11 pacijenata, a šestoro njih nije napredovalo na tjelesnoj težini sukladno dobi. Od nešto rjeđih simptoma bili su prisutni dermatitis, anemija, opstipacija, povraćanje, krv u stolici, mučnina, kronični umor, afte u ustima i zaostajanje u rastu. Udio 5 najčešćih simptoma prikazan je na slici 7.



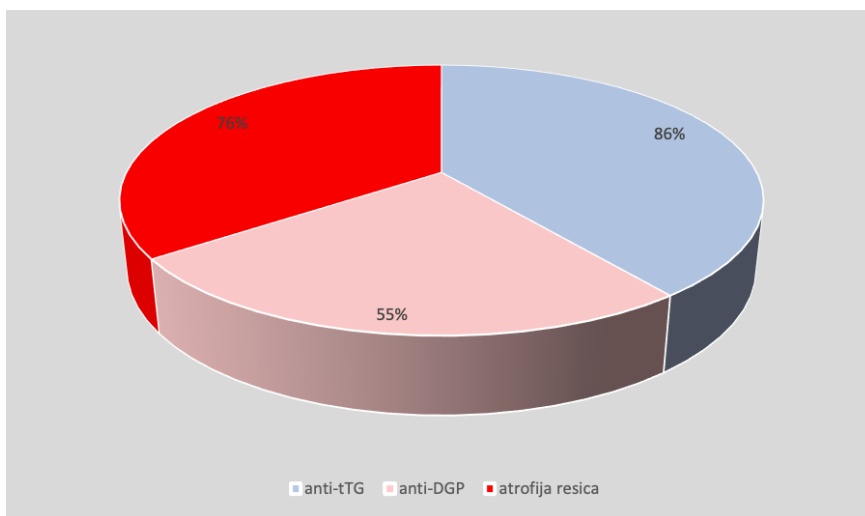
Slika 7. Učestalost simptoma u pacijenata s celijakijom

Sljedeća tablica pokazuje dijagnostičke metode koje su korištene pri dokazivanju celijakije. Gastroskopski uzet uzorak za patohistološki nalaz pokazuje moguću atrofiju resica tankog crijeva, a od laboratorijskih nalaza najvažnija je količina anti-tTg i anti-DGP protutijela.

Tablica 6. Dijagnostičke pretrage u otkrivanju celijakije

GODINA	PH nalaz	Anti-DGP	Anti-tTg
2017.	5	2	3
2018.	6	4	7
2019.	10	7	12
2020.	11	10	14
UKUPNO	32	23	36

Rezultati istraživanja pokazuju kako je 36 od 42 pacijenata imalo pozitivna anti-tTG protutijela što čini 86%. Dvadeset tri pacijenta tj. 55% je imalo pozitivno anti-DGP protutijelo, a nalaz biopsije je pokazao atrofiju resica tankog crijeva u 32 pacijenta tj. u 76%. (Slika 8.)



Slika 8. Dijagnostičke pretrage u otkrivanju celijakije

Tablica 7. prikazuje broj pacijenata s obzirom na vrijednosti anti-tTG protutijela po godinama.

Tablica 7. Raspodjela pacijenata s obzirom na vrijednost anti-tTG protutijela

GODINA	20-40	40-100	100-200	200-400	>400	negativno
2017.	0	0	1	0	1	3
2018.	3	0	2	0	1	3
2019.	0	1	4	2	4	1
2020.	2	3	2	0	6	3
UKUPNO	5	4	9	2	12	10

U tablici 8. prikazan je udio pacijenata s obzirom na patohistološki nalaz. Svaki pacijent pripada određenom tipu po MARSH klasifikaciji.

Tablica 8. Broj oboljelih po MARSH klasifikaciji

GODINA	MARSH 1	MARSH 2	MARSH 3A	MARSH 3B	MARSH 3C
2017.	0	0	2	2	1
2018.	1	1	0	4	3
2019.	0	0	1	4	7
2020.	0	0	1	6	9
UKUPNO	1	1	4	16	20

Najveći broj pacijenata u razdoblju od 2017. do 2021. godine pripada MARSH 3C tipu (N=20 , 48%), drugi najčešći tip je MARSH 3B (N=16, 38%), a potom MARSH 3A (N=4, 9,5%). MARSH 1 i MARSH 2 tipu su u četiri godine pripadala samo 2 pacijenta tj. 4,7%.

4. RASPRAVA

Celijakija je kronična autoimuna bolest u čijem razvoju sudjeluju geni i okolišni čimbenici. HLA DQ geni čine osnovu ove bolesti, a gluten je čimbenik koji aktivira gensku predispoziciju za razvoj bolesti. Klinička slika koja se može pojaviti od pacijenata koji boluju od celijakije može biti izrazito različita. Pozitivna obiteljska anamneza je olakšavajući čimbenik u dijagnozi bolesti. Ključ u postavljanju dijagnoze jesu pozitivna anti- tTg i anti-DGP antitijela, ali i analiza bioptata sluznice tankog crijeva. Unatoč ponekad teškoj kliničkoj slici celijakija se liječi vrlo uspješno i jednostavno izbacivanjem glutena iz prehrane.

U ovom istraživanju obrađeni su podatci o oboljelima od celijakije od 2017. do 2021. godine liječenim na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Rijeka.

U navedenom razdoblju na Klinici za pedijatriju dijagnosticirano je 42 pacijenata s celijakijom. Bolest se u djevojčica pojavljivala gotovo dva puta češće, točnije omjer je 1,8:1. Raspodjela po spolu odgovarala je svjetskim i europskim istraživanjima (3,4) .

Rezultati dobiveni ovim istraživanjem podudaraju se sa sličnim istraživanjima koja su promatrala prevalenciju bolesti (3).

Većina istraživanja navodi kako se simptomi celijakije najčešće iskazuju u prvim godinama života. Točnije, većina pacijenata ima postavljenu dijagnozu do 5. godine života (13). Rezultati dobiveni našim istraživanjem djelomično se razlikuju – dijagnoza je postavljena podjednako, s neznatnim razlikama, u svim

dobnim skupinama. U 31% pacijenata celijakija je dijagnosticirana između 6. i 10. godine života, u 26% slučajeva 11. – 15. godine, u 24% do 5. godine, a u 19% između 16. i 18. godine.. To nam govori da postavljanje dijagnoze celijakije nije vezano isključivo za rano djetinjstvo. Razlozi mogu biti šarolika klinička slika ove bolesti, ali i različiti intenzitet simptoma. Također, jedna od pretpostavki je kako na pojavnost celijakije utječe prehrana djeteta (30). U našem istraživanju dominiralo je nekoliko simptoma što se podudara s rezultatima istovrsnih ispitivanja (32). Najveći broj pacijenata, njih 20, odnosno 48%, navelo je da ima abdominalne kolike. Te kolike uglavnom nisu bile locirane u određenoj abdominalnoj regiji, ali su ponekad ličile na smetnje koje se javljaju u apendicitisu ili kolecistitisu. Trideset tri posto ispitanika je u opisu svojih tegoba navelo osjećaj nadutosti i težine u trbuhu, a 26% pacijenata je imalo kronični proljev. Gotovo jednako toliko, 23% pacijenata nije napredovalo ili je čak gubilo na tjelesnoj težini. Svi ovi simptomi odgovaraju tipičnoj kliničkoj slici. Posljednjih godina sve rjeđe susrećemo s tipičnom kliničkom slikom (12). Zaključci ovog istraživanja, međutim to ne potvrđuju. Od 42 pacijenta 29 je razvilo tipičnu kliničku sliku što čini gotovo 70% svih ispitanika. Atipičnu kliničku sliku sa simptomima poput dermatitisa, anemije i afti u ustima je razvilo 6 pacijenata tj. 14%. Zanimljivo je da 7 pacijenata 16% pacijenata nije imalo nikakve simptome. Ovi su pacijenti otkriveni probirom zbog pozitivne obiteljske anamneze.

U dijagnostici bolesti glavni čimbenici su bili nalaz biopsije tankog crijeva, anti-tTg i anti-DGP. Sedamdeset šest posto pacijenata je imalo patohistološki potvrđenu atrofiju resica tankog crijeva, 55% je imalo pozitivna anti-DGP, a

najveći broj pacijenata, tj. 86% je bilo pozitivno na IgA anti-tTg. Udio djece koja su imala pozitivna IgA anti-tTg antitijela otprilike odgovara rezultatima drugih istraživanja. Jedno istraživanje navodi kako su IgA anti-tTg antitijela bila pozitivna u 91,5% djece (32). Zbog podudarnosti atrofije resica tankog crijeva i pozitivnih anti-tTg antitijela ESPGHAN je 2019.godine usvojio smjernice po kojima ne treba raditi ezofagogastroduodeonoskopiju pacijentima koji imaju razina anti-tTg 10 puta viša od normale (33). Detaljniji opis sluznice tankog crijeva opisan je Marsh-Oberhuberovoj klasifikacijom koja je prema protokolu učinjena za svakog pacijenta ovog istraživanja. Od svih pacijenata samo je jedan pacijent spadao u MARSH 1, jedan pacijent u MARSH 2, a četiri pacijenta u MARSH 3A. Najveći broj dijagnosticiranih imao je MARSH 3B i 3C. Šesnaest pacijenata je bilo MARSH 3B što je 38% oboljelih, a 20 pacijenata je spadalo u MARSH 3C što je 48% pacijenata. Ovi rezultati pokazuju da je u trenutku dijagnosticiranja celijakije većina pacijenata već razvila značajne promjene sluznice tankog crijeva što je u skladu s ostalim istraživanjima (28,32).

5. ZAKLJUČAK

Unatoč određenim različitostima može se zaključiti kako se podaci o pacijentima oboljelim od celijakije na Klinici za pedijatriju KBC Rijeka u razdoblju od 2017. do 2021. ne razlikuju značajno od ostalih europskih, ali i svjetskih istraživanja. Većinom se radi o ženskoj djeci, u dobi od 6 do 10 godina koja su razvila tipičnu kliničku sliku.

Dijagnoza celijakije je postavljena nakon dobivenih patohistoloških nalaza biopsije sluznice tankog crijeva te se svaki pacijent svrstao u određenu skupinu po Marsh-Oberhuber klasifikaciji. Anti-tTg i anti-DGP antitijela su činila osnovu postavljanja dijagnoze bolesti. HLA genetska testiranja su učinjena kod nekih pacijenata, a po novim ESPGHAN-ovim smjericama HLA nije niti nužan za postavljanje dijagnoze celijakije (33).

Odstupanja ovog istraživanja u odnosu na ostala je prvenstveno dominacija tipične kliničke slike koja od 2012. godine nije toliko česta u ostatku svijeta. Također, naše je istraživanje pokazalo da postoji nezanemariv broj djece koji su imali tihu kliničku sliku i kod kojih je probirom moguće spriječen razvoj različitih teških tipičnih ili atipičnih simptoma. Osim toga, dobna skupina u kojoj se celijakija najčešće javlja po našem istraživanju je od 6 do 10 godina, a druga istraživanja navode da se češće javlja do 5. godine života.

Iako je celijakija posljednih desetak godina postala vrlo poznata široj javnosti, atipične kliničke slike ove bolesti se i dalje vrlo teško otkrivaju. Ponekad simptomi traju godinama prije postavljanja dijagnoze. U slučaju pozitivne obiteljske anamneze pacijenta treba obavezno testirati na celijakiju. Pojačana

svjesnost o postojanju ove bolesti i njezine atipične kliničke slike, osobito primarnih pedijatara koji se prvi susreću sa simptomima oboljelih je ključno u unaprjeđenju kvalitete života svake oboljele osobe.

6. SAŽETAK

Celijakija ili glutenska enteropatija je sistemska autoimuna bolest. Pacijenti koji boluju od celijakije imaju gensku predispoziciju za razvoj bolesti tj. imaju pozitivne HLA DQ2/DQ8 gene. Da bi se bolest razvila potrebno je konzumiranje glutena. Simptomi koji su tipični za ovu bolest jesu kronični proljevi, nadutost, gubitak ili nenapredovanje na težini, ali mogu se javiti i atipični simptomi koji su sve češći poput anemije, dermatitisa, epilepsije, osteopenije ili afte u ustima. Neki pacijenti nemaju nikakve simptome. Celijakija se češće javlja u bliskih srodnika. Dijagnoza se postavlja na temelju pozitivnog nalaza antitijela na tkivnu transglutaminazu (anti-tTg) i antitijela na deaminirane glijadinske peptide (anti-DGP), HLA DQ2/DQ8 gena i patohistološkog nalaza bioptata sluznice tankog crijeva uzetog tijekom ezofagogastroduodenoskopije. Osnova terapije je bezglutenska prehrana. Unatoč određenim različitostima može se zaključiti kako se analizirani podatci o pacijentima Klinike za pedijatriju KBC Rijeka u razdoblju od 2017. do 2021. ne razlikuju značajno od ostalih europskih, ali i svjetskih istraživanja. Većinom se radi o ženskoj djeci (71%), u dobi od 6 do 10 godina koja su razvila tipičnu kliničku sliku (70%). Odstupanje ovog istraživanja u odnosu na ostala je prvenstveno dominacija tipične kliničke slike koja od 2012. godine nije toliko česta u ostatku svijeta. Također, naše je istraživanje pokazalo kako postoji

nemali broj djece koji su imali tihu kliničku sliku i kod kojih je probirom moguće spriječen razvoj različitih teških tipičnih ili atipičnih simptoma. Većina djece tj. 86% njih, imala je pozitivna anti-tGt antitijela te su po MARSH klasifikaciji uglavnom spadali u 3C stupanj (48%) što je također u skladu sa ostalim istraživanjima.

Iako je celijakija posljednjih 10 godina postala vrlo poznata široj javnosti, čini se kao da se kod atipične kliničke slike vrlo teško dijagnosticira. Ponekad simptomi traju godinama prije postavljanja dijagnoze. U slučaju pozitivne obiteljske anamneze pacijenta treba obavezno testirati na celijakiju. Buđenje svijesti svih pedijatara o postojanju ove bolesti i njezine atipične kliničke slike, ali pogotovo onih iz primarne zdravstvene zaštite, koji se prvi susreću sa simptomima oboljelih, ključno je u unaprijeđenju kvalitete života svake oboljele osobe.

7. SUMMARY

Celiac disease also known as gluten enteropathy is a systemic autoimmune disease. Patients with celiac disease have a genetic predisposition to develop the disease, i.e. they have a positive HLA DQ2 / DQ8 gene. In order for the disease to develop, it is necessary to consume gluten. Typical symptoms are chronic diarrhea, bloating, weight loss, or failure to progress, but also atypical symptoms such as anemia, dermatitis, epilepsy, osteopenia, or mouth sores, may also occur. Some patients have no symptoms. Celiac disease is more common in close relatives. The diagnosis is based on the findings of anti-tTg and anti-DGP antibodies, the HLA DQ2 / DQ8 gene, and the

pathohistological findings of a small bowel mucosal biopsy taken during esophagogastroduodenoscopy. The basis of therapy is a gluten-free diet.

Despite certain differences, it can be concluded that the analyzed data on patients of the Clinic for Pediatrics of the University Hospital Center Rijeka in the period from 2017 to 2021 do not differ significantly from other European and global studies. Most of them are female children (71%), 6 to 10 years old, who have developed a typical clinical picture (70%). The deviation of this research from the rest is primarily the dominance of typical clinical pictures, which since 2012 is not so common in the rest of the world. Also, our research has shown that there is a significant number of children who had a silent clinical picture and in whom screening may have prevented the development of various severe typical or atypical symptoms. The majority of children, i.e. 86% of them had a positive anti-tGt antibody and according to the MARSH classification, generally belong to grade 3C (48%), which is also in line with other studies.

Although celiac disease has become very well known to the general public in last 10 years, it seems to be very difficult to diagnose in atypical clinical pictures. Sometimes symptoms last for years before diagnosis. In case of a positive family history, the patient should be tested for celiac disease. Awakening the awareness of all pediatricians about the existence of this disease and its atypical clinical picture, but especially primary pediatricians who are the first to encounter the symptoms of patients, is crucial in advancement the quality of life of every patient.

8. LITERATURA

1. Nakić S. Određivanje rizika za pojavu celijakije na temelju genetskog biljega HLA-DRB1*0301. Digitalni akademski arhivi i repozitoriji.Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2015.

Pristupljeno: 16.5.2021.

Dostupno na: <https://repozitorij.mefst.unist.hr/islandora/object/mefst:44/datastream/PDF>

2. Gjural N, Freeman H, Thomson A. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol. 2012;18:6036–6059.

Pristupljeno: 14.6.2021.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496881/>

3. Catassi C, Gatti S, Fasano A. The New Epidemiology of Celiac Disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;59:7-9.

Pristupljeno: 16.5.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24979197/>

4. Catassi C, Yachha SK. The epidemiology of celiac disease. The science of gluten-free foods and beverages. Proceedings of the First International Conference of Gluten-Free Cereal Products and Beverages, Cork, Ireland.2007.

Pristupljeno: 19.05.2021.

Dostupno na: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20103038379>

5. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Naklada Ljevak.2008; 4.izd.: str. 738-41.

6. Hill ID, Dirks MH, Liptath GS. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac

disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*2005;40:1–19.

Pristupljeno: 11.05.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15625418/>

7. Kagnoff MF. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of celiac disease. *Gastroenterology.*2006;6:1977–1980.

Pristupljeno: 28.5.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17087935/>

8. Rewers M. Epidemiology of coeliac disease: what are the prevalence incidence and progression of celiac disease? *Gastroenterology.*2005;4:47-51.

Pristupljeno: 23.4.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15825126/>

9. Singh P, Arora A, Strand TA, Leffler DA, Catassi C, Green PH, et al. Global prevalence of celiac disease: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.*2018;16:823–836

Pristupljeno: 23.4.2021.

Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.037>

10. Parzanese I, Qehajaj D, Patricicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J. Gastrointest Patophysiol.*2017;8:27–38.

Pristupljeno: 25.4.2021.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437500/>

11. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Medicine. 2012;10:133.

Pristupljeno: 2.5.2021.

Dostupno na: <https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-10-13>

12. Rostami N, Rostami K, Pourhoseingholi MA, Nazemalhosseini Mojarad E, Manijeh H, Dabiri H. Atypical presentation is dominant and typical for coeliac disease. J Gastrointestin Liver Dis. 2009;3:285-91.

Pristupljeno: 2.5.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19795021/>

13. Salmi T. Dermatitis herpetiformis. Clinical and experimental dermatology. 2019;44:728-731.

Pristupljeno: 14.6.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093998/>

14. Admou B, Essaadouni L, Krati K, Zaher K, Sbihi M, Chabaa L, et al. Atypical Celiac Disease: From Recognizing to Managing. Gastroenterol Res Pract. 2012:637187.

Pristupljeno: 20.4.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811701/>

15. Pietzak M. Celiac disease, wheat allergy, and gluten sensitivity: when gluten free is

not a fad. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012;36:68-75.

Pristupljeno: 20.4.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22237879/>

16. Anderson J. What is silent celiac disease? VeryWell Health.2020.

Pristupljeno: 14.6.2021.

Dostupno na: <https://www.verywellhealth.com/asymptomatic-or-silent-celiac-disease-563125>

17. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology.2015;148:1175–1186.

Pristupljeno: 21.4.2021.

Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.01.044>

18. Hahn M, Hagel A, Hirschmann S, Bechthold C, Konturek P, Neurath M, et al. Modern diagnosis of celiac disease and relevant differential diagnoses in the case of cereal intolerance. Allergo J Int. 2014;23:67-77

Pristupljeno: 14.6.20221

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26120517/>

19. Nellikkal S, Hafed Y, Larson J, Murray J, Absah I. High Prevalence of Celiac Disease Among Screened First-Degree Relatives. Mayo Clin Proc.2019;94:1807-1813.

Pristupljeno: 14.6.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447136/>

20. Bean K. Diagnosis Dilemma: Eating Gluten Again to Test for Celiac Disease. *Gluten-Free Living*. March 2019.

Pristupljeno 20.6.2021.

Dostupno na: <https://www.glutenfreeliving.com/gluten-free/celiac-disease/diagnosis-dilemma-eating-gluten-again-to-test-for-celiac-disease/>

21. Barbarić I. Dijagnostički testovi za celijakiju. *Medicina*.2009;45:44-48.

Pristupljeno 14.6.2021.

Dostupno na: file:///C:/Users/Zvonimir/Downloads/barbaric_medicina_1_2009.pdf

22. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo S, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020 *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2020;70:141–156

Pristupljeno: 14.5.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22197856/>

23. Vandenplas Y. Lactose intolerance. *Asia Pac J Clin Nutr*.2015;24:9-13.

Pristupljeno: 14.6.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26715083/>

nonspecific finding. *Pediatrics*.1984;74:530–3.

Pristupljeno: 14.5.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6483519/>

25. Kolaček S. Celijakija. *Medicinska naklada*.2002;561-73.

Formatted: Font: 12 pt, Font color: Black

26. Freeman HJ. Collagenous sprue. Can J Gastroenterol.2011;25:189-92.

Pristupljeno 14.6.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21523258/>

27. Yoosuf S, Makharia GK. Evolving Therapy for Celiac Disease. Front Pediatr.2019;7:193.

Pristupljeno: 14.5.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31157194/>

28. Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease.Lancet.2018; 391:70–81.

Pristupljeno: 23.5.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760445/>

29. Collin P. Should adults be screened for celiac disease? What are the benefits and harms of screening? Gastroenterology. 2005;128:104–8.

Pristupljeno: 23.5.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15825117/>

Pristupljeno: 14.6.2021.

Dostupno na: file:///C:/Users/Zvonimir/Downloads/peric_ana_mefst_2017_diplo_sveuc.pdf

31. Anderson J. What is silent celiac disease? VeryWell Health.2020.

Pristupljeno: 14.6.2021.

Dostupno na: <https://www.verywellhealth.com/asymptomatic-or-silent-celiac-disease-563125>

32. Saeed A, Assiri A, Ullah A, Rashid M. Celiac disease in Saudi children. Evaluation of clinical features and diagnosis. Saudi Med J. 2017;38:895-899.

Pristupljeno: 15.6.2021.

Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889146/>

33. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, et al.

ESPGHAN guidelines for diagnosing coeliac disease 2019. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2019.

Pristupljeno: 20.6.2021.

Dostupno na: https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Gastroenterology/2019_ESPGHAN_guidelines_for_diagnosing_coeliac_disease

Field Code Changed

Ines Zubović rođena je 1.7.1995. u Rijeci. Školovanje je započela 2002. godine u Osnovnoj školi Jurja Dalmatinca u Pagu, a nakon toga nastavila srednjoškolsko obrazovanje u Općoj gimnaziji Bartula Kašića u Pagu. Srednju školu završila je s odličnim uspjehom te je proglašena učenicom generacije. Akademske godine 2015./2016. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij Medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Na studiju obnaša dužnost demonstratora na Katedri za anatomiju. Sudjeluje na kongresima hitne medicine kao aktivni i pasivni sudionik. Autorica je prikaza slučaja za časopis Medicina Fluminensis. Volontira u Kliničkom bolničkom centru Rijeka tijekom pandemije COVID-19. Vlada engleskim i talijanskim jezikom.