

Çölyak Hastalığının Önlenmesinde Bebek Beslenmesinin Önemi

Nevin Şanlıer¹, Sabriye Bolluk¹

¹Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak duyarlı kişilerde gluten ve prolaminlerin neden olduğu genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir sorundur. Son yıllarda çocuklarda özellikle anne sütü verilme süresi, tamamlayıcı beslenmeye erken başlama ve hayatın ilerleyen dönemlerinde ÇH'nin gelişimi üzerine glutenle tanışma zamanı ve miktarının etkileri vb. konular üzerinde durulmaktadır. Anne sütünün ÇH'na karşı koruyucu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen herhangi bir koruyucu etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcut olup uzun dönemde ÇH gelişimine karşı koruyucu olduğunu gösteren herhangi bir çalışma da bulunmamaktadır. Bu nedenle anne sütünün ÇH'nin klinik belirtilerinin görülmesini önleyip önlemediği ya da geciktirip geciktirmediği hala çelişkili bir konudur. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği (ESPGHAN) glutenle tanışma zamanının hem erken (< 4 ay) hem de geç (>7 ay) olmasından kaçılması gerektiğini ve gluten bebeğin beslenme programına eklenirken anne sütü alımının da devam etmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Gelecekte devam eden çalışmaların tamamlanmasıyla bu konuda daha detaylı bilgiler elde edilecek ve bebek beslenmesinde glutenle tanışma zamanı ve miktarı ile ilgili öneriler tekrar gözden geçirilecektir. Bu derlemede çölyak hastalığının önlenmesinde bebek beslenmesinde anne sütü alımı ve gluten ile ilgili çalışmalar irdelenmiştir.

Anahtar sözcükler: çölyak, bebek beslenmesi, anne sütü

THE IMPORTANCE OF INFANT NUTRITION FOR PREVENTING CELIAC DISEASE

ABSTRACT

Celiac disease (CD) is a multifactorial problem caused by gluten and prolamins, genetic and environmental factors in genetically susceptible individuals. In recent years, studies are focused in the early complementary feeding and time of gluten introduction and amount on the development of CD. Although some studies have shown a protective effect of breast milk against the development of CD. This has not been confirmed by other studies. Due to the lack of studies showing that breastfeeding would prevent CD in long term; the effect of breastmilk to prevent or delay the development of clinical manifestations remains a controversial issue. European Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Association (ESPGHAN) suggests that time of gluten introduction should not be early (< 4 months) and late (>7 months) and, when gluten introduction to diet breast milk should continue. With the completion of ongoing trials in the future more detailed information in this regard will be obtained and the recommendations regarding the introduction time and the amount of gluten in infant diet will be revised over time. In this review, studies related with breast milk and gluten intake in infant nutrition in the prevention of celiac disease are discussed.

Key words: celiac disease, infant nutrition, breast milk

Çölyak hastalığı (ÇH), Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birliği (ESPGHAN) tarafından genetik olarak duyarlı kişilerde gluten ve prolaminlerin neden olduğu, ÇH'na özel antikorların, HLA-DQ2 ya da HLA-DQ8 haplotipleri ile glutene bağlı çeşitli klinik belirtiler ve enteropatiyle karakterize immün aracılı sistemik bir hastalık olarak tanımlanmıştır

Gönderilme Tarihi: 13 Eylül 2013 • **Revizyon Tarihi:** 27 Kasım 2013 • **Kabul Tarihi:** 07 Aralık 2013
İletişim: Nevin Şanlıer • E-Posta: nevintekgul@gmail.com

(1). Gluten buğday; arpa ve çavdarda bulunan alkolde çözünen bir proteindir ve glutenin ile gliadin adlı iki major protein fraksiyonuna sahiptir. Çölyak hastalığında glutenin toksik etkisi daha çok gliadinden kaynaklanmaktadır. Çölyak hastalığına özel antikorlar gliadin peptidlerinin amitsizleştirilmiş formlarına karşı gelişen antikorlarla endomisyal antikorları (EMA) da içeren TG2'ye karşı gelişen otoantikörleri (anti-TG2) kapsamaktadır (1,2).

Çölyak gastrointestinal olan ve olmayan semptomların görülmesiyle semptomatik olarak ilerleyebildiği gibi asemptomatik olarak da gelişebilir (1). Bu nedenle artan bir prevalansa sahip olmasına rağmen hastalığın gerçek prevalansı kesin olarak bilinmemektedir (2). Hastalığın görülme sıklığı coğrafi farklılıklara göre değişmektedir. En sık Türkiye, Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya gibi buğdayın beslenmede önemli yer tuttuğu ülkelerde görülmektedir (3). Avrupa'da genel nüfusta ÇH prevalansı %0.05-0.2 arasında iken Türkiye'de yapılan bir çalışmada prevalansı %0.51 olarak saptanmıştır (4).

Çölyak genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktöriyel bir durumdur (5). Ayrıca birçok otoimmün hastalığın da ÇH ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Örneğin ÇH'nin normal popülasyona göre Tip 1 diyabetlilerde daha sık görülmesi bu iki hastalığın benzer genetik mekanizmalarla oluşabileceğini düşündürmektedir (6).

Son yıllarda özellikle erken tamamlayıcı beslenme ve hayatın ilerleyen dönemlerinde ÇH'nin gelişimi üzerine glutenle tanışma zamanının ve besinlerle tüketilen miktarının etkileri üzerinde durulmaktadır (7). Örneğin 11 Avrupa ülkesinin katıldığı, halen devam eden ve oldukça kapsamlı olan PREVENTCD (Prevent Coeliac Disease) projesiyle genetik olarak hassas çocuklarda anne sütünün verildiği dönemde az miktarda glutenle tanışmayla gluten toleransının uyarıldığı hipotezi araştırılmakta olup, çalışma sonucunda çözüme ilişkin rehberlerin revizyonu hedeflenmektedir (8).

Bu derlemede son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında anne sütünün verilmesi, verilme süresi, glutenle tanışma esnasında anne sütü alma durumunun, glutenle tanışma zamanı ve tüketilen gluten miktarının ÇH gelişimi riskiyle ilişkili olup olmadığı irdelenmiştir.

Çölyak hastalığı ve anne sütü

Anne sütü; yenidoğanda optimum büyüme ve gelişme için gerekli olan tüm sıvı, enerji ve besin öğelerini içeren, biyoyararlılığı yüksek, sindirimi kolay doğal bir besindir. Ayrıca hem bebek hem de anne için başta beslenme olmak üzere büyüme, gelişme, sağlık, bağışıklık, psikolojik, sosyal ve ekonomik yönden çok sayıda yararları vardır (9). Büyüyen ve giderek hareket yeteneği artan bir bebekte, altıncı aydan sonra sadece anne sütünün verilmesi, enerji ve besin öğeleri gereksinimlerini tek başına karşılamaya yetmeyeceği için mutlaka tamamlayıcı beslenmeye geçilmesi gerekir (10). Anne sütünün yaşamın ileri dönemlerinde de sağlığı etkileyici olduğu hipotezi son yıllarda fazlasıyla ilgi çekmektedir. Yaşamın erken dönemlerindeki

kritik evrelerde hormonların, metabolitlerin ve nörotransmitterlerin sağlığı etkileyici özellikleri vardır. Bu nedenle anne sütünün içerdiği bileşenler sayesinde böyle bir programlayıcı etki yaratarak sağlığı etkilediği düşünülmektedir. Çölyak hastalığında ise anne sütünün koruyucu etkisi yanında glutenle tanışmayı ve semptomların ortaya çıkışını geciktirdiği düşünülmektedir (11).

Yapılan bir çalışmada bebeğin formüle ya da karışık beslenmeyle birlikte anne sütü alması veya sadece anne sütü almasının ÇH riskini azaltmasına ya da semptomların ortaya çıkışını geciktirmesine dair bir kanıt bulunmamıştır (12). Ulrike ve arkadaşlarının (13) yaptığı bir çalışmada hiç anne sütü almayan çocuklarla kıyaslandığında anne sütü almış çocukların ÇH açısından daha az risk altında olduğu saptanmıştır (13). Başka bir çalışmada ise anne sütü alma durumunun çölyak hastalarında (%86.6) kontrol grubuna (%76.5) göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (14). Başka bir çalışmada ise ÇH insidansının anne sütü alan (32.4/100000) ve almayan (43.2/100000) gruplar arasında farklılık göstermediği saptanmıştır (15).

Anne sütü alma süresi ve ÇH arasındaki ilişkinin incelendiği bir metaanalizde altı çalışmanın beşinde anne sütü alma süresinin uzunluğu ile ÇH'na karşı korumanın arttığı tespit edilmiştir (16). Ayrıca bu çalışmalardan birinde > 2 ay anne sütü alan çocuklarda ÇH gelişim riskinin ≤ 2 ay anne sütü alan çocuklara göre %63 daha az olduğu, anne sütünün alındığı her ayın ÇH gelişim riskini %11 azalttığı belirlenmiştir (13). Ancak bazı çalışmalarda kısa dönem anne sütü almanın ÇH riskinin artışıyla ilişkili olmadığı ifade edilmektedir (14,15,21-23).

Gluten içeren ürünlerin bebek beslenmesine eklenmesi sırasında anne sütü alma durumunun değerlendirildiği çalışmalarda glutenin diyetle girmesi esnasında anne sütünün verilmeye devam edilmesinin ÇH riskini anlamlı olarak azalttığı ifade edilmektedir (13,16,24,25). Bir başka çalışmada glutenin diyetle eklenmesi sırasında anne sütü alan bebeklerde, anne sütü almayan bebeklere göre ÇH gelişim riskinin %52 daha az olduğu tespit edilmiştir (16).

İngiltere'de yapılan bir başka çalışmada bebeklerin glutenle tanışma sırasında anne sütü almaya devam etmesiyle yılda 2500'den fazla ÇH vakasının önlenebileceği saptanmıştır (26). İsveç'teki ÇH epidemisi de anne sütünün koruyucu etkisini ortaya koymuştur. Glutene ilk maruziyet sırasında emziren çocukların (fazla miktarda gluten tüketse bile) formüleyle beslenenlere göre daha düşük ÇH gelişim riskine sahip olduğu, emzirmeye devam

edilmesiyle riskin daha da azalacağı bildirilmiştir. (27,28). Önceki çalışmaların aksine sezeryanla doğum yapan kadınların çocuklarında ÇH gelişim riskini araştıran bir çalışmada ise anne sütü almanın ÇH riskini artırdığı, bunun ÇH olan annelerin anne sütünün koruyucu etkisinden dolayı daha uzun süre bebeklerini emzirmelerinden kaynaklanıyor olabileceği ileri sürülmüştür (14). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise anne sütü alma süresi ile ÇH gelişim riski arasında bir ilişki saptanmamıştır (3).

Konuya ilişkin verilerin daha çok retrospektif olması, anne sütünün ÇH’na karşı koruyucu etkileriyle ilgili net verilerin olmaması ve uzun dönemde ÇH gelişimine karşı koruyucu olduğunu gösteren çalışmaların bulunmaması nedeniyle anne sütünün ÇH’nın klinik belirtilerinin görülmesini önleyip önlemediği ya da geciktirip geciktirmediği hala çelişkili bir konudur. Ancak bu anne sütünün koruyucu olmadığı anlamına da gelmemektedir. Çalışmalar retrospektif olduğundan anne babanın hatırlayamaması, yeterli sayıda randomize kontrollü çalışmanın olmaması, prospektif beslenme öykülerinin alınmaması, sadece anne sütü alımı ile anne sütü alımının ayırımının yapılamaması, ÇH tanı kriterlerinin farklı değerlendirilmesi vb faktörler çalışmaların tutarlı sonuçlar vermesini ve beraber değerlendirilmesini engellemektedir (17).

Anne sütü ve ÇH’na karşı olası koruyucu etkinin altında yatan mekanizma hala net olmamakla birlikte içerdiği sekretuar IgA vb. antikorlar, laktoferrin, lizozim ve immün yanıtın tipiyle immünitenin gelişimini etkileyen down-regülatör transforming growth faktör β gibi sitokinler ile diğer bazı maddelerin pasif immüniteye katkısı olmaktadır. Bu faktörlerin immün sistemde değişikliğe yol açarak ya da bağırsak permeabilitesini artırarak ÇH’nın patogenezinde de yer alması nedeniyle gastrointestinal enfeksiyonların görülmesini azaltabilmektedir (24). Anne sütünün içerdiği IgA antikorları glutene karşı oluşan immün yanıtı azaltabilir (26), ayrıca anne sütünün düşük miktarda gluten içermesi nedeniyle gluten toleransını uyardığı da ifade edilmektedir (27-29). Öne sürülen mekanizmalardan bir diğeri de emzirmenin devam etmesinin alınan gluten miktarını azaltması ile ilgili olabileceği yönündedir (20).

Glutenle tanışma zamanı

Glutenle ilk karşılaşılma zamanının ÇH’na yatkın kişilerde hastalığın başlamasını etkilediği hipotezi, gelişim boyunca kısa bir zaman içinde insanların yeni karşılaştıkları anti-jene karşı oral tolerans geliştirme yeteneğinin kaybolması esasına dayanmaktadır (30). Bununla birlikte katı besinlerin intestinal immün sistem belirli bir olgunluk seviyesine ulaşmadan diyetten erken eklenmesi intolerans gelişimine

yol açabilmektedir (31). Varsson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tahılların formülalara eklenmemesi ve glutenle bebeğin 4. aydan önce tanışmamasının ÇH’nın insidansını 1:1228’den 1:4168’e düşürdüğü saptanmıştır (32). Prospektif, gözlemsel bir kohort çalışmada ÇH açısından risk altında olan çocuklarda hem erken (< 3 ay) hem de geç (> 7 ay) glutenle tanışmasının hastalık gelişim riskini artırdığı ortaya konmuştur. Ayrıca 3 aydan önce glutene maruz kalan çocuklarda 4 ile 6 ay arasında glutenle tanışan çocuklara göre ÇH gelişim riskinin 5 kat fazla olduğu bildirilirken, benzer şekilde glutenle ilk kez ≥ 7 ay tanışan çocuklarda ilk defa 4-6 ayda gluten verilen çocuklara göre ÇH gelişim riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (33).

Dört-altıncı ayda glutenle tanışmanın referans olarak alındığı bir başka çalışmada 1-3. ayda glutenle tanışan bebeklerin ÇH riskinin 23 kat, 6. aydan sonra tanışanlarda ise 4 kat arttığı belirlenmiştir (21). Ulrike ve arkadaşları (13) ise glutenle tanışma zamanı (> 3 ay ve ≤ 3 ay) ile ÇH gelişme riski arasında bir ilişki bulamamışlardır. Ancak yaş, cinsiyet ve ÇH’na ailesel yatkınlık durumuna göre bir düzenleme yapıldığında, glutenle tanışma zamanının (> 4 ay ve ≤ 4 ay) ÇH’nın semptomlarının ortaya çıkış yaşını etkilediği belirtilmiştir, ayrıca ≤ 4 ay glutenle tanışanlarda > 4 ay glutenle tanışanlara göre ÇH’nın semptomlarının 5 ay daha erken ortaya çıktığı tespit edilmiştir (13). Ivarsson ve arkadaşlarının (20) yaptığı bir çalışmada da 5-6. ayda glutenle tanışmanın ÇH gelişme riskini arttırmadığı belirlenmiştir. Ayrıca başka bir çalışmada 3-4. ayda ya da 7-8. ayda glutenle tanışmayla referans olarak alınan 5-6. ayda glutenle tanışma karşılaştırıldığında ÇH gelişme riski açısından gruplar arasında bir farklılık bulunmamıştır (22).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise ÇH gelişim riski ile glutenli besinlere başlama zamanı arasında bir ilişki saptanmamıştır (3).

Gluten miktarı

Hopman ve arkadaşları (34) Hollanda’da 6 aylık bebeklerin ortalama günde 1 g, 8 aylık bebeklerin ise 6 g gluten tükettiğini ve alınan bu miktarın 12. aya kadar devam ettiğini tespit etmişlerdir. Çocukların tükettiği gluten miktarının analiz edildiği başka bir çalışmada diyetlerine az ya da orta miktarlarda gluten eklenen çocuklara göre fazla miktarlarda gluten eklenen çocuklarda ÇH gelişme riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır (20). Benzer şekilde 1980’lerde 2 yaşın altındaki çocuklarda epidemi şeklinde ÇH görülen İsveç’te, 1982’den sonra ÇH yıllık insidansın 200-240/100000 vakaya ulaştığı ancak 1995’ten itibaren tüketilen gluten miktarı azaltıldığında ÇH insidansının yıllık 50-60/100000 vakaya

Tablo 1. Glutenle tanışma zamanıyla ilgili-ulusal ve uluslararası öneriler (29)

Birlik/ülke	Yıl	Öneri
Hollanda	1999	Altıncı aydan sonra başlanmalıdır.
Polonya	2007	Dördüncü ay bittikten sonra ve 6. ay bitmeden önce, azar azar ve tercihen anne sütü alırken verilmelidir.
ESPGHAN Beslenme Komitesi	2008	Glutenle tanışma zamanının hem erken (4 aydan küçük) hem de geç (7 aydan büyük) olmasından kaçınılması gerekir. Gluten diyetine eklenirken anne sütü alınmasına devam edilmelidir. Bu durum çölyak, tip 1 diyabet ve buğday alerjisi riskini azaltabilir.
İsrail	2009	ESPGHAN kılavuzları ile uyumludur.
Hırvatistan	2010	Dördüncü aydan sonra tercihen anne sütü alırken başlanmalıdır.
Almanya	2011	Küçük miktarlarda, anne sütü alırken başlanmalıdır. Glutene başlama zamanı ne 5. aydan önce ne de 7. aydan sonra olmamalıdır.
İsveç	2011	Az miktarlarda tercihen anne sütü alırken başlanmalı, başlama zamanı ne 4. aydan önce ne de 6. aydan sonra olmalıdır.
Amerika (Amerikan Pediatri Akademisi)	2012	Tamamlayıcı besinlere 4-6 ay arasında başlanmalıdır. Gluten içeren besinler formüla ya da hayvan sütü ürünleri alırken değil, yalnızca anne sütü verilirken diyetine eklenmelidir.
Türkiye (42)		Tamamlayıcı beslenmeye 6.aydan sonra başlanmalıdır.

düştüğü gözlenmiş (32), günlük tüketilen gluten miktarındaki 2 katlık bir artışın ÇH görülme riskinde 4 katlık bir artışa yol açtığı ifade edilmiştir (32).

Yapılan bir çalışmada diyetle ilk kez eklenen un miktarının ÇH vaka grubu ve kontrol grubu arasında farklılık göstermediği tespit edilmiştir (20). Bazı araştırmacılar Avrupa'daki ÇH insidansındaki farklılıkların unun tüketim miktarındaki farklılıklardan kaynaklandığını bildirmektedirler (25,35,36). Hindistan'daki ÇH'nin epidemiyolojisindeki bölgesel farklılıklar ÇH'nin ortaya çıkışıyla tüketilen gluten miktarının ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Hastalık fazla miktarda buğday tüketen kuzey Hindistan bölgesinde sıklıkla görülürken, temel besinleri pirinç olan güney bölgelerde oldukça nadir görülmektedir (37). Ayrıca diyetdeki gluten miktarının mukozal hasar ile ilişkili olduğu, anne sütü almayan çocukların fazla miktarda gluten tükettiği ve bu durumun da ÇH'na sahip çocuklarda semptomları daha fazla tetiklediği düşünülmektedir (38,39).

Kaynaklar

- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2012;54(1):136-160.
- Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: the yin and yang of celiac disease. *Immunological Reviews* 2005;206(1):219-231.
- Dalgıç B, Sarı S, Özcan B, Baştürk B, Ensari A, Eğritaş Ö, et al. Türk çocuklarında çölyak hastalığı ile ilişkili olası etmen ve belirtilerin değerlendirilmesi. *Türk Arch Ped* 2011;46:323-330.
- Göral V, Yıldırım N, Kaplan A, Şit D, Çelik M. The frequency of gluten enteropathy disease. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2007;6(3):144-148.
- Silano M. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. *World Journal of Gastroenterology* 2010;16(16):1939.

PREVENTCD projesinde yer alan 11 ülke ve Türkiye için mevcut olan glutenle tanışmayla ilgili öneriler aşağıdaki Tablo 1'de verilmiştir (29).

Sonuç ve öneriler

Anne sütü ve glutenle tanışma (miktar ve zaman) arasındaki karmaşık ilişkinin ÇH gelişimi üzerine etkisi tartışmalı bir konudur. Glutenle tanışma sırasında anne sütü alınmanın ÇH gelişim riskini azalttığına gösterilmesine rağmen etkili olmadığı da bildirilmektedir. Tamamlayıcı beslenmeye başladıktan sonra hızlıca fazla miktarda gluten alınmasının ÇH riskini artırdığı düşünülebilir. Şuanki bilgiler ışığında glutenin diyetine eklendiği dönemde anne sütünün verilmesine devam edilmesinin gerektiği söylenebilir. Bazı çalışmalar ve otoriteler tarafından glutenin bebeğin diyetine eklenme zamanı ise 4-6. ay olarak önerilmektedir. Ancak bu konuda net bir öneri yapabilmek için daha kapsamlı yapılacak deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Doğdu G, Duru NS, Eevli M, Çivilibal M. Tip 1 Diyabetes Mellituslu Çocuklarda Tiroid Otoimmünitesi ve Gluten Duyarlı Enteropati. *Haseki Tıp Bülteni* 2012;50:39-42.
- Tronccone R, Ivarsson A, Szajewska H, Mearin ML, Members of European Multistakeholder Platform on CD. Review article: future research on coeliac disease - a position report from the European multistakeholder platform on coeliac disease (CDEUSSA). *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(11):1030-1043.
- Hogen Esch CE, Rosen A, Auricchio R, Romanos J, Chmielewska A, Putter H, et al. The PreventCD Study design: towards new strategies for the prevention of coeliac disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2010;22(12):1424-1430.
- Samur G. Anne Sütü. *TC Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı Yay., Klasmat Mat., Ankara*. 2008. http://www.seah.gov.tr/pdf/anne_sutu.pdf Erişim tarihi: 15.11.2013

10. Köksal G, Özel HG. Bebek beslenmesi. *Sağlık Bakanlığı Yayın*. 2008(726). http://www.beslenme.gov.tr/content/files/arastirmalar/uyelik/beslenme_bilgi_serisi/Kitaplar/a/a_08_bebek_beslenmesi.pdf Erişim tarihi: 15.11.2013
11. Kalkanoğlu HS. Çocukluk Çağı Beslenmesinin İleri Yaşama Etkisi. <http://www.danoneenstitusu.org.tr/news.php?id=124&cat=9> Erişim tarihi: 15.11.2013
12. Nash S. Does exclusive breast-feeding reduce the risk of coeliac disease in children? *British Journal of Community Nursing* 2003;8(3):127-132.
13. Peters U, Schneeweiss S, Trautweina EA, Erbersdoblera HF. A Case-Control Study of the Effect of Infant Feeding on Celiac Disease. *Annals of Nutrition & Metabolism* 2001;45:135-142.
14. Decker E, Engelmann G, Findeisen A, Gerner P, Laaß M, Ney D et al. Cesarean delivery is associated with celiac disease but not inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics* 2010;125(6):e1433-1440.
15. Roberts SE, Williams JG, Meddings D, Davidson R, Goldacre MJ. Perinatal risk factors and coeliac disease in children and young adults: a record linkage study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(2):222-231.
16. Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of Disease in Childhood* 2006;91(1):39-43.
17. Ascher H, Krantz I, Rydberg L, Nordin P, Kristiansson B. Influence of infant feeding and gluten intake on coeliac disease. *Archives of Disease in Childhood* 1997;76:113-117.
18. Auricchio S, Follo D, de Ritis G, Giunta A, Marzorati D, Prampolini L, et al. Does breast feeding protect against the development of clinical symptoms of celiac disease in children? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1983;2(3):428-433.
19. Greco L, Auricchio S, Mayer M, Grimaldi M. Case control study on nutritional risk factors in celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1998;7(3):395-399.
20. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LÅ. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:914-921.
21. 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 : the Journal of the American Medical Association*. May 18 2005;293(19):2343-2351.
22. Welander A, Tjernberg AR, Montgomery SM, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. Infectious disease and risk of later celiac disease in childhood. *Pediatrics*. Mar 2010;125(3):e530-536.
23. Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early Infant Feeding and Risk of Developing Type 1 Diabetes-Associated Autoantibodies. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003;290:1721-1728.
24. Fälth-Magnusson K, Franzen L, Jansson G, Laurin P, Stenhammar L. Infant feeding history shows distinct differences between Swedish celiac and reference children. *Pediatric allergy and immunology* 1996;7(1):1-5.
25. Mitt K, Uibo O. Low cereal intake in Estonian infants: the possible explanation for the low frequency of coeliac disease in Estonia. *European journal of clinical nutrition* 1998;52(2):85.
26. Akobeng AK, Heller RF. Assessing the population impact of low rates of breast feeding on asthma, coeliac disease and obesity: the use of a new statistical method. *Archives of Disease in Childhood* 2007;92(6):483-485.
27. Persson L, Ivarsson A, Hernell O. Breast-feeding protects against celiac disease in childhood—epidemiological evidence. *Integrating Population Outcomes, Biological Mechanisms and Research Methods in the Study of Human Milk and Lactation: Springer*; 2002:115-123.
28. Agostoni C, Shamir R. Can a change in policy of complementary infant feeding reduce the risk for Type 1 Diabetes and celiac disease? *Pediatric endocrinology reviews: PER*. 2008;6(1):2.
29. Szajewska H, Chmielewska A, Piescic-Lech M, et al. Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(7):607-618.
30. Strobel S. Immunity induced after a feed of antigen during early life: oral tolerance v. sensitisation. *Proceedings of the Nutrition Society* 2001;60(04):437-442.
31. Cummins AG, Thompson FM. Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut* 2002;51(5):748-754.
32. Ivarsson A, Persson L, Nyström L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatrica* 2000;89(2):165-171.
33. Jill M. Norris, Katherine Barriga, Edward J. Hoffenberg, et al. Risk of Celiac Disease Autoimmunity and Timing of Gluten Introduction in the Diet of Infants at Increased Risk of Disease. *JAMA* 2005 293:2343-2351.
34. Hopman EG, Kiefte-de Jong JC, le Cessie S, Moll HA, Witteman JC, Bleeker SE, Mearin ML, et al. Food questionnaire for assessment of infant gluten consumption. *Clinical Nutrition* 2007;26(2):264-271.
35. Michaelsen K, Weile B, Larsen P, Samuelson G, Krasilnikoff P. Does the low intake of wheat in Danish infants cause the low incidence rate of coeliac disease? *Acta Paediatrica* 1993;82(6-7):605-606.
36. Weile B, Cavell B, Nivenius K, Krasilnikoff PA. Striking differences in the incidence of childhood celiac disease between Denmark and Sweden: a plausible explanation. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1995;21(1):64-68.
37. Gupta R, Reddy DN, Makharia GK, Sood A, Ramakrishna BS, Yachha SK, et al. Indian task force for celiac disease: current status. *World journal of gastroenterology: WJG* 2009;15(48):6028.
38. Catassi C, Rossini M, Rättsch I, Bearzi I, Santinelli A, Castagnani R, et al. Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: a clinical and jejunal morphometric study. *Gut* 1993;34(11):1515-1519.
39. Doherty M, Barry R. Gluten-induced mucosal changes in subjects without overt small-bowel disease. *The Lancet* 1981;317(8219):517-520.
40. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, Goulet O, Kolacek S, Koletzko B, et al. Complementary Feeding A Commentary by the ESPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008;46:99-110.
41. Johnston M, Landers S, Noble L, Szucs K, Viehmann L. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129(3):e827-841.
42. Devocioğlu E, Gökçay G. Tamamlayıcı Beslenme. *Çocuk Dergisi* 2012;12(4):159-163.