

Çölyak Hastalarında D Vitamini Eksikliği ve Osteoporoz Sıklığı

Frequency of Vitamin D Deficiency and Osteoporosis in Celiac Patients

Muhammed Kaya¹, Selen Şipal², Umut Polat³, Mesut Sezikli⁴

¹Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

²Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

³Emet Dr. Fazıl Doğan Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

⁴Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Çölyak Hastalığı genetiği yatkın bireylerde diyetle gluten proteininin alımıyla ortaya çıkan, ince barsaklarda inflamasyonla seyreden otoimmün bir hastalıktır. Vitamin eksiklikleri ve osteoporoz da önemli bulgularındandır. Çalışmamızda takipli çölyak hastalarında vitamin D eksikliği ve osteoporoz sıklığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmamıza kliniğimizde çölyak tanısıyla takip edilen 18-65 yaş arası 80 hasta ve kontrol grubu olarak 45 sağlıklı birey dâhil edilmiştir. Her iki grubun demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, hemogram, biyokimya, vitamin B12, folat, ferritin, vitamin D düzeyleri ile hasta gruba ait TTG IgA, TTG IgG ve KMD sonuçları sistemde kayıtlı verilerden elde edilmiştir. Çölyak hastaları TTG antikor pozitifliğine göre glutensiz diyetle uyumlu ve uyumsuz olarak iki gruba ayrılmıştır. Diyetle uyumlu ve uyumsuz çölyak hastaları ile sağlıklı kontrol grubuna ait veriler karşılaştırılarak SPSS 22 istatistik programı ile analiz edilmiştir.

BULGULAR: Diyetle uyumlu ve uyumsuz hasta grupları ile kontrol grubu yaş cinsiyet ve sigara kullanımı açısından benzer özelliklerdedir. Diyetle uyumsuz çölyak hastalarında vücut ağırlığı, karaciğer fonksiyon testleri, hemogram ve anemi parametrelerinin kötüleştiği, diyetle uyum gösteren hastalarda ise sağlıklı popülasyona benzer olduğu görülmektedir. Çalışmamızda çölyaklılarda vitamin D eksikliği yüksek oranda (%73,8) saptanmış, ancak sağlıklı kontrollerden farksız bulunmuştur. Çölyak hastalarının %55,1'inde osteopeni, %17,9'unda osteoporoz saptanmıştır. Glutensiz diyetle uyumlu hastalarda %8,9 olan osteoporoz oranı diyetle uymayan hastalarda %30,3 olarak saptanmış ve anlamlı ölçüde artış görülmüştür.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Diyetle uyumsuz hastalarda hemogram, biyokimya, folat ve ferritin parametreleri anlamlı ölçüde bozulmaktadır. Vitamin D eksikliği hem çölyaklılarda hem de sağlıklı popülasyonda sık görülmektedir ancak çölyak hastalığı ve diyet uyumu ile ilişkisi saptanamamıştır. Osteoporoz, çölyak hastalarında sık görülmekte olup diyetle uyumsuz hastalarda anlamlı ölçüde artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çölyak hastalığı, Vitamin D, Osteoporoz, Glutensiz diyet

ABSTRACT

INTRODUCTION: Celiac is an autoimmune disease that presents itself due to intake of gluten in people genetically predisposed, a typical symptom of which includes inflammation in intestines. Vitamin deficiencies and osteoporosis are also important findings. The aim in this study to investigate the frequency of vitamin D deficiency and osteoporosis in celiac patients.

METHODS: 80 patients between the ages of 18 and 65 diagnosed with celiac disease as well as a healthy group of 45 people were included in this study. The demographical information, anthropometric, hemogram, biochemical, vitamin B12, vitamin D, folate and ferritin measurements were acquired from the hospital database. In addition, TTG IgA, TTG IgG, and DEXA results were obtained for the patients in the study. Patients with celiac disease were divided into two groups based on the TTG antibody test determining whether they are compatible with gluten-free diet or not. The results concerning the patients compatible and non-compatible with gluten-free diet as well as healthy control group are analyzed using the SPSS 22 program.

RESULTS: The patients compatible with the gluten-free diet as well as those that are not and the healthy group share the same characteristic in terms of age, gender, and tobacco use. The results indicate that weight, liver functions, and hemogram and anemia parameters deteriorated for patients not compatible with the gluten-free diet, whereas the same measurements are on par with the healthy group for those that are compatible with the gluten-free diet. In this study, the vitamin D deficiency in the patient group is high (73.8%), though is not statistically different than the healthy group. 55.1% of patients have osteopenia and 17.9% have osteoporosis. Only 8.9% of patients compatible with gluten-free diet are diagnosed with osteoporosis, compared to 30.3% in non-compatible patients, which is a statistically significant difference.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Hemogram, folate, ferritin and biochemical measurements deteriorate significantly in patients that are not compatible with gluten-free diet. In patients with and without celiac disease, a high rate of vitamin D deficiency has been shown and no association between disease and deficiency has been found. Osteoporosis is frequently seen in patients with celiac disease and increases significantly in patients with non-compliant of gluten-free diet.

Keywords: Celiac disease, vitamin D, osteoporosis, gluten-free diet

İletişim / Correspondence:

Dr. Mesut Sezikli

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

E-mail: drsezikli@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 04.05.2012

Kabul Tarihi: 06.12.2019

GİRİŞ

Gluten Duyarlı Enteropati olarak da bilinen Çölyak Hastalığı (ÇH), genetiği yatkın kişilerde buğday, arpa ve çavdarda bulunan gluten proteininin gliadin adlı alt birimine karşı gelişen immün reaksiyon sonucunda ortaya çıkan, ince barsak hasarı ve malabsorbsiyonla seyreden bir otoimmün hastalıktır. Çoğunlukla çocukluk çağında saptanan bir hastalık olarak bilinmekle birlikte günümüzde yetişkin çağda da sık tanı alan kronik malabsorbsiyon nedenlerinden biridir. Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha sık görülmektedir (1). 2003 yılında Amerika’da yapılan bir çalışmada ÇH açısından risk taşımayan popülasyonda 1/133, ÇH hastalarının birinci derece yakınlarında 1/22, ikinci derece yakınlarında 1/33, semptomatik hastalarda da 1/56 oranda seropozitiflik saptanmıştır. Serolojik testlerin de gelişmesiyle risk grubunda olan asemptomatik hastalarda da tarama yapılarak tanı alanlar olmaktadır. Ailesinde ÇH olanlar, Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM), otoimmün karaciğer hastalığı, otoimmün tiroidit ve diğer otoimmün hastalıkları olanlar gibi riskli bireylerin taranmasıyla son yıllarda ÇH tanısı artmaktadır (2). Türkiye’de ÇH prevalansına bakıldığında, 2005 yılında Ertekin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, okul çağı çocuklarında biyopsi ile kanıtlanmış ÇH prevalansı 1/158 olarak saptanmıştır (3).

ÇH etiolojisinde genetik faktörler, çevresel faktörler ve hastalığı tetikleyici olarak diyetle gluten alımı etkili olmaktadır. Yapılan çalışmalarda hastalığın ailesel yatkınlık gösterdiği, tek yumurta ikizlerinde görülme sıklığının %70’e kadar arttığı saptanmış, hastalığın genetik ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur (4, 5). Bu genetik geçiş ile ilgili ilk tespit edilen HLA aracılı geçiş olup günümüzde HLA-DQ2 ve HLA-DQ8, ÇH’de genetik yatkınlığa neden olan en önemli 2 gen olarak bilinmektedir (6). Hastaların %95’inde pozitif saptanmakta olan bu genlerin negatifliği hastalık ekartasyonu açısından çok önemlidir. Ancak bu iki genin varlığı %50’den daha azında hastalıkla ilişkili olup özellikle HLA-DQ 2 geninin toplumun 1/3’ünde görülmesi, hastalığın başka genetik temellerinin de olabileceğini göstermiştir (7). ÇH otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmakla birlikte bu otoimmüniteyi tetikleyen pek çok çevresel etken

olabileceği düşünülmektedir. İlaçlar, viral enfeksiyonlar, beslenme alışkanlıkları, diyetdeki gluten miktarı ve kalitesi, erken çocukluk dönemi beslenmesi, anne sütü alımının erken kesilmesi gibi bazı dış etkenler genetik altyapısı olan bireylerde ÇH riskini artırmaktadır (8).

Tanıda serolojik testler ve histopatolojik değerlendirme, gerektiğinde de genetik testler kullanılmaktadır. ÇH tanısından klinik, laboratuvar ve serolojik testler yardımıyla şüphelenirse de tanıda altın standart yöntem proksimal ince barsak patolojik incelemesidir (9). Tedavi ömür boyu diyetten glutenin tamamen çıkarılmasıdır ve kabul görmüş başka bir tedavisi bulunmamaktadır (10).

ÇH’de özellikle çocukluk çağında gastrointestinal sistemle ilgili tipik bulgular olmakla birlikte malabsorbsiyona sekonder ya da hastalık nedeniyle salınan immün mediatörlerle ilişkili olarak çeşitli ekstraintestinal bulgular da görülmektedir. Diare, karın ağrısı, şişkinlik temel semptomlar olup, anemi, vitamin eksiklikleri, büyüme ve gelişme geriliği, adet düzensizliği de sık görülen semptomlardır. Osteoporoz da ekstraintestinal bulguların en sık rastlanılanlarından. Bu yüzden ÇH’de kemik kitlesi kaybının erken saptanması osteoporoz gelişiminin ve patolojik kemik kırıklarının önlenmesi açısından önemlidir (11).

Steroid yapıda bir hormon olarak tanımlanan vitamin D’nin durumunu değerlendirmek için serumda 25hidroksi(OH) vitamin D düzeyi bakılmaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2018 Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Kılavuzu’na göre 25hidroksi(OH) vitamin D serum düzeyi >30ng/ml olması yeterli, 20-30 ng/ml arasında olması yetersiz, <20 ng/ml olması eksiklik, <10 ng/ml olması ciddi eksiklik olarak kabul edilmiştir (12).

TEMED tarafından 2018 yılında yayımlanan kılavuza göre osteoporoz düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliğinde ve kırık eğiliminde artışla sonuçlanan progresif bir metabolik kemik hastalığı olarak tanımlanmıştır. Osteoporoz tanısında kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek için Dual Enerji X-ışını Absorptiometrisi (DEXA) kullanılmakta, 50 yaş üstü

erkekler ve postmenopozal kadınlar için T skoru, 50 yaş altı erkekler ve pre-menopozal kadınlar için Z skoru kullanılmaktadır. Osteoporoz nedenleri değerlendirildiğinde de ÇH önde gelen sekonder osteoporoz nedenlerinden biridir. Son yıllarda çölyak hastalarında osteopeni-osteoporoz sıklığının %85'e kadar yükseldiğini ve glutensiz diyetle kemik mineral yoğunluğunda iyileşme sağlanabileceğini gösteren yayınlar mevcuttur (12).

Literatürde ÇH ile vitamin D eksikliği ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte Türk toplumunda bu konuda yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmadaki amacımız hastanemizde takipli çölyak hastalarında vitamin D eksikliği ve osteoporoz sıklığını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde takip edilen ÇH tanılı hastalar, hastane bilgisayar sistemi üzerinden hastalık tanı kodları taranarak tespit edilmiştir. Verilerine ulaşılabilen çölyak hastalarından 18-65 yaş arasında, en az 1 yıl önce tanı almış ve glutensiz diyet önerilerek kliniğimizde takip edilen hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların klinik takip notlarından yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, tanı anında başvuru şikâyeti, sistemde tetkikleri bulunan hastalardan daha önce yapılmış olan; tam kan sayımı, üre, kreatinin, alt, ast, ferritin, b12, folat, Doku Transglutaminaz (TTG) IgA-IgG antikorları, vitamin D düzeyleri ve DEXA-Kemik Mineral Dansitometrisi (KMD) sonuçları kayıt altına alınmıştır.

Yine kliniğimize rutin kontrol amacıyla başvuran, 18-65 yaş arasında kronik bir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerin sistemdeki kayıtlardan yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, daha önce yapılmış olan; tam kan sayımı, üre, kreatinin, alt, ast, ferritin, b12, folat tetkik sonucu verilerine ulaşılabilenlerin sonuçları da kayıt altına alınmıştır.

Elde edilen veriler SPSS 22 istatistik paket programı ile Kolmogrov Smirnov-Shapiro Wilk normal dağılım testleri, normal dağılım gösteren verilerde; Student T-test, One Way Anova analizi ve Pearson korelasyon testi, normal dağılım

göstermeyen verilerde; Man Whitney U testi, Kruskal Wallis analizi ve Spearman korelasyon testi, kategorik değişkenlerde ise ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. P<0,05 anlamlı kabul edilmiştir. Elde edilen sonuçlar literatür verileri eşliğinde yazılmıştır.

Çalışmamız Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulu 27.07.2018 tarih ve 71522473/050.01.04/97 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 80 hasta 45 sağlıklı birey dâhil edilmiştir. 80 hastanın 25'i(%31,3) erkek, 55'i (%68,7) kadın cinsiyette, ortalama yaş 40,76 (SD 13,71) dır. 45 sağlıklı kontrol grubunun 17'si (%37,8) erkek, 28'i (%62,2) kadın cinsiyette, ortalama yaş 39,76 (SD 13,90) dır. Hastaların en sık başvuru şikayeti diare (%25) olup bunu sırasıyla karın ağrısı (%18,8) ve anemi (%17,5) izlemektedir.

Çölyak hastaları kendi içinde TTG antikor pozitifliğine göre 2 gruba ayrılmıştır. TTG-IgA ya da TTG-IgG pozitifliklerinden yalnızca birinin bile olması yeterli kabul edilerek yapılan sınıflamaya göre toplam 35 (%43,8) hastada antikor pozitifliği, 45 (%56,2) hastada ise antikor negatifliği saptanmıştır. Antikor pozitifliği olan hastalar diyete uyumsuz olarak kabul edilmiştir.

TTG (+) grupta TTG (-) gruba göre kilo, vücut-kitle indeksi (VKİ), ferritin, folat, hemoglobin, hematokrit seviyeleri daha düşük, AST seviyeleri ise anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır. TTG (+) grupta sağlıklı gruba göre kilo, VKİ, üre, kreatinin, ferritin, folat, hemoglobin ve hematokrit daha düşük, AST ve B12 ise anlamlı ölçüde daha yüksek saptanmıştır. TTG (-) grupta sağlıklı gruba göre B12 düzeyi anlamlı ölçüde yüksek saptanmış olup bunun dışında hiçbir sonuçta anlamlı fark saptanamamıştır. TTG(+) ve TTG(-) çölyak grubu ile sağlıklı kontrol grubuna ait veriler Tablo-1'de verilmiştir.

Türk Hematoloji Derneği kılavuzuna göre anemi tanımında hemoglobin sınırı erkekler için 13g/dL, kadınlar için 12g/dL kabul edilerek anemi varlığı değerlendirilmiş ve gruplar arasında anemi sıklığı karşılaştırılmıştır. Diyete uyumsuz grupta anemi

sıklığı %54,3, diyetle uyumlu çölyaklılarda %24,4 ve sağlıklı kontrollerde %20,5 saptanmış, diyetle

uyumsuz çölyaklılarda anemi sıklığı anlamlı olarak artmıştır.

Tablo 1. TTG(+), TTG(-) ve sağlıklı kontrol gruplarına ait veriler

	TTG(+) (n=35)	TTG(-) (n=45)	Kontrol (n=45)
Yaş ortalaması	39,17 ± 14,73	42,00 ± 12,90	39,76 ± 13,90
Cinsiyet	E: 10 (%28,6) K: 25 (%71,4)	E: 15 (%33,3) K: 30 (%66,7)	E: 17 (%37,8) K: 28 (%62,2)
Sigara kullanımı	Evet: 11 (%32,4) Hayır:23 (%67,6)	Evet:12 (%27,9) Hayır:31 (%72,1)	Evet:13 (%30,2) Hayır:30 (%69,8)
Boy (cm)	164,21 ± 7,35 cm	165,49 ± 10,20 cm	167,65 ± 9,46 cm
Kilo (kg)	60,27 ± 11,36 kg	68,67 ± 15,01 kg	74,19 ± 16,58 kg
BMI	22,35 ± 3,88	25,02 ± 4,97	26,30 ± 5,19
ALT (U/L)	25,14 ± 17,37	19,09 ± 9,66	18,62 ± 10,65
AST (U/L)	25,83 ± 12,35	19,11 ± 6,27	18,67 ± 5,60
Üre (mg/dL)	21,74 ± 7,43	22,20 ± 8,49	25,76 ± 9,19
Kreatinin (mg/dL)	0,68 ± 0,11	0,71 ± 0,14	0,74 ± 0,10
Ferritin (ug/L)	19,01 ± 32,85	34,68 ± 51,77	41,41 ± 39,76
B12 (ng/L)	465,31 ± 266,35	394,91 ± 155,11	342,98 ± 163,49
Folat (ug/L)	6,56 ± 4,90	9,80 ± 4,43	8,55 ± 3,70
Hemoglobin (g/dL)	11,76 ± 1,59	12,78 ± 1,70	13,10 ± 1,88
Hematokrit (%)	36,13 ± 4,49	39,27 ± 5,04	39,69 ± 5,20
MCV (fL)	87,11 ± 8,35	88,71 ± 8,35	87,13 ± 6,84
Vitamin D (ng/mL)	18,29 ± 14,00	20,12 ± 18,24	18,09 ± 7,16

TTG (+), TTG (-) ve sağlıklı grupların vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Vitamin D eksikliği açısından değerlendirildiğinde ise tüm gruplarda belirgin düzeyde vitamin D eksikliği olduğu görülmüş, TTG (+) grupta 2 (%5,7)

, TTG (-) grupta 5 (%11,1) ve sağlıklı grupta da yalnızca 4 (%9,3) kişide vitamin D düzeyinin yeterli seviyelerde olduğu görülmüştür. Grupların vitamin D seviyeleri ve vitamin D eksikliği sıklıkları Tablo-2 ve Tablo-3'de verilmiştir.

Tablo 2: TTG (+) ve TTG (-) Çölyak grupları ile Sağlıklı kontrol gruplarında Vitamin D düzeyleri

	Vitamin D (ng/mL)		
	En Düşük	En Yüksek	Ortalama
TTG (+)	8,0	90,3	18,29 ± 14,00
TTG (-)	8,0	118,0	20,12 ± 18,24
Sağlıklı	10,0	37,0	18,09 ± 7,16

Tablo 3. TTG (+) ve TTG (-) Çölyak grupları ile Sağlıklı kontrol gruplarında Vitamin D eksikliği

	Vitamin D (ng/mL)			P değeri
	Eksik (<20)	Yetersiz (20-30)	Yeterli (>30)	
TTG (+) (n:35)	26 (%74,3)	7 (%20)	2 (%5,7)	0,600
TTG (-) (n:45)	33 (%73,3)	7 (%15,6)	5 (%11,1)	
Sağlıklı (n:43)	27 (%62,8)	12 (%27,9)	4 (%9,3)	

Tablo 4. TTG(+) ve TTG (-) Çölyak gruplarının KMD sonuçları

	Normal	Osteopeni	Osteoporoz	P değeri
TTG(+) n=33	5 (%15,2)	18 (%54,5)	10 (%30,3)	0,020
TTG(-) n=45	16 (%35,6)	25 (%55,6)	4 (%8,9)	
Toplam n=78	21 (%26,9)	43 (%55,1)	14 (%17,9)	

Çölyak grubu verilerinde 78 hastanın KMD sonucuna ulaşılmış, TTG (+) ve TTG (-) hastalar KMD sonuçları açısından birbiriyle karşılaştırılmış, gruplar arasında osteopeni oranları açısından fark saptanmazken osteoporoz sıklığı TTG (+) grupta TTG (-) gruba göre anlamlı ölçüde artmıştır. Sonuçlar Tablo-4'te verilmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamıza 18-65 yaş aralığında 25 (%31,3) erkek, 55 (%68,7) kadın toplam 80 çölyak hastası dâhil edilmiş, kadın erkek oranı 2,2:1 bulunmuş, ortalama yaş 40,76 (SD 13,71) olarak saptanmıştır. 2018 yılında Jansson-Knodell ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında, 282 hastada kadın erkek oranı 1,85:1 saptanmış ve ortalama yaş 46 olarak raporlanmıştır (13). Rubio-Tapia ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı bir kohort çalışmasında ise 385 hastanın %71'i kadın olarak saptanmıştır (1). Bizim çalışmamızdaki yaş ve cinsiyet dağılımı da literatür verileri ile benzer özellikler göstermektedir.

Çalışmamızda antropometrik ölçümler değerlendirilmiş, diyetle uyumsuz grup hem sağlıklı gruba göre hem de diyetle uyumlu gruba göre anlamlı ölçüde daha düşük kilolu ve VKİ daha düşük saptanırken, diyetle uyumlu grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Çölyak hastalarının kontrol grubundan daha kısa boylu olduğu görülse de çalışmamızda boy ortalamaları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çölyak hastalarında kısa boy ve kilo kaybı önemli bulgulardandır. 2016 yılında Esmailzadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 216 çölyak hastası yaş ve cinsiyet açısından özdeş 657 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubun boy, kilo ve VKİ verileri anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır (14).

ÇH'de sık görülen ekstraintestinal bulgulardan biri de çölyak hepatiti olarak da tanımlanan, biyopside non-spesifik histolojik değişikliklerle karakterize

transaminaz enzim yüksekliğidir (15). Ayrıca ÇH otoimmün hepatitler, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, non-alkolik yağlı karaciğer gibi pek çok karaciğer hastalığı ile ilişkilidir. Bardella ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yetişkin çölyak hastalarının %42'sinde transaminaz enzim yüksekliği saptanmış ve glutensiz diyet sonrası bu hastaların %95'inde transaminaz seviyeleri normale gelmiştir(16). Albuquerque ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada 46 yetişkin çölyak hastası incelenmiş ve çölyak hepatitinin TTG IgA antikor pozitifliği ve ilişkili olduğu gösterilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da antikor pozitif saptanan hastalarda transaminaz düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek saptanırken antikor negatif hastalarda sağlıklı kontrol grubu ile fark saptanamamıştır.

Demir eksikliği anemisi ÇH'de yaygın bulgulardan biri olarak bilinmektedir. Benzer şekilde malabsorbsiyon nedeniyle B12 ve folat seviyelerinin de çölyaklılarda düşük olması beklenen durumlardan biridir. Bizim çalışmamızda anemi parametreleri değerlendirildiğinde, diyetle uyumsuz çölyaklıların %54,3'ünde anemi saptanırken bu oran diyetle uyumlu çölyaklılar da %24,4 ve sağlıklı kontrollerde %20,5 olarak saptanmış, diyetle uyumsuz hastalarda anemi sıklığının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür. Yine aynı şekilde diyetle uyumsuz hastaların ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri de hem diyetle uyumlu gruba hem de sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ferritin ve folat seviyeleri de benzer şekilde diyetle uyumsuz hastalarda diğer gruplara göre anlamlı ölçüde düşük saptanırken diyetle uyumlu hastalarla sağlıklı kontroller arasında fark saptanamamıştır. B12 seviyeleri ise çölyak hastalarında diyetle uyum fark etmeksizin sağlıklı kontrollerden anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Demir ve folat çoğunlukla duodenum ve proksimal jejunumdan absorbe olmaktadır, B12 absorpsiyonu bazı çölyaklı hastalarda kısmen korunmuş olabilen terminal ileumdan sağlanmaktadır (17). Çalışmamızda ferritin ve folat

seviyeleri literatür verileriyle uyumlu olarak düşük saptanırken B12 seviyelerinde bu düşüşün saptanmaması buna bağlı olabileceği gibi özellikle sağlıklı kontrol grubundan dahi yüksek olması eksojen B12 kullanımını akla getirmektedir.

Vitamin D deride güneş ışığı sayesinde prohormon olarak sentezlenip önce karaciğerde, ardından böbrekte hidrosillenerek aktif formuna dönüşmektedir. Vitamin D ihtiyacımızın %20'si besinlerden sağlanırken yaklaşık %80'i Ultraviyole B ışınları sayesinde ciltte sentezlenmektedir. Çok az miktarı diyetle alınmasına rağmen yetersiz güneş ışığı ya da başka nedenlerle vücuttaki üretimin azaldığı durumlarda, diyetle alınan vitamin D ve nutrisyonel destek tedavileri önem kazanmaktadır (18). 2013 yılında Türkiye'de Cigerli ve arkadaşları tarafından 2131 yetişkin bireyle yapılan bir çalışmada, ortalama vitamin D düzeyi 17,4 (SD 11,5) ng/mL bulunmuş, katılımcıların %66,3'ünde vitamin D eksikliği, %24'ünde yetersizliği saptanmış yalnızca %9,8'inde vitamin D seviyesi yeterli bulunmuştur (19). 2013 yılında Tavakkoli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 530 yetişkin çölyak hastasının %25,1'inde vitamin D eksikliği, %34'ünde de yetersizliği saptanmıştır. Aynı çalışmada total villöz atrofi saptanan 80 hastanın %20'sinde, daha düşük seviyelerde villöz hasar olan 111 hastanın %27'sinde vitamin D eksikliği saptanmıştır (20).

Bizim çalışmamızda Vitamin D düzeyleri tüm çölyak hastalarının yalnızca %8,8'inde normal saptanmış, %17,5'inde yetersizlik, %73,8'inde eksiklik olduğu görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunun da yalnızca %9,3'ünde normal vitamin D düzeyleri saptanmış olup, %27,9'unda yetersizlik, %62,8'inde eksiklik olduğu görülmüştür. Yaş, cinsiyet ve sigara kullanımları açısından aralarında istatistiksel fark bulunmayan bu iki grubun ortalama vitamin D düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanamamıştır. Aynı şekilde diyetle uyum açısından gruplara ayrılarak bakıldığında da gruplar arası fark saptanamamıştır. Sağlıklı grubun vitamin D düzeyleri 10,0-37,0 ng/mL aralığındayken, çölyak grubunun 8,0-118,0 ng/mL aralığında saptanmış ve intoksikasyon seviyelerine varan bu değerlerin çölyak hastaları arasında çok yaygın olan eksojen vitamin D alımına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızdaki çölyaklı bireylerde daha önceki literatür verilerine göre daha yüksek oranda vitamin D eksikliği görülse de, sağlıklı kontrol grubuna göre fark saptanamamış, ayrıca Cigerli ve arkadaşlarının yaptığı prevalans çalışmasında da gösterildiği gibi Türk toplumunda vitamin D eksikliğinin yüksek oranda görülmesinin bunda etkili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu sonuçlar ışığında ÇH'de diyet uyumsuzluğu ile vitamin D eksikliği şiddetinin ilişkisiz olduğu düşünülmüş, vitamin D kaynaklarında intestinal absorpsiyonun küçük bir yer kaplaması nedeniyle malabsorpsiyon durumunda da düşük oranda etkilenmiş olabileceği akla gelmiştir. Tavakkoli ve arkadaşlarının sonuçlarında villöz atrofi şiddeti ile vitamin D eksikliği arasında ilişki saptanamamış olması da bize ÇH şiddeti ve diyet uyumsuzluğu ile vitamin D eksikliği arasında doğrudan bir ilişki olmayabileceğini düşündürmüştür.

Osteoporoz çoğunlukla postmenopozal kadınların hastalığı olarak bilinmekte ancak premenopozal kadınlarda ve erkek cinsiyette de görülmekte olup, bunların içinde sekonder nedenlere bağlı olanların oranının %90'a kadar ulaştığını gösteren çalışmalar mevcuttur (21). ÇH ve inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) gibi gastrointestinal hastalıklar da sekonder osteoporoz nedenleri arasında önemli bir yer tutar. Bernstein ve arkadaşlarının Kanada'da yaptıkları bir çalışmada İBH hastaları arasında osteoporoz riskinin sağlıklı popülasyona göre %40 oranında artmış olduğu gösterilmiştir (22). Osteoporozlu hastalarda ÇH sıklığına bakıldığında; 2005 yılında osteoporoz hastaları arasında yapılan bir tarama çalışmasında ÇH sıklığının normal popülasyona göre 17 kat artmış olduğu saptanmıştır (23).

İntestinal malabsorpsiyon ve kronik inflamasyon çölyaklılardaki sekonder osteoporozdan sorumlu tutulmaktadır (24). Tedavisiz hastalardaki intestinal villöz atrofi ve çölyaklılarda sık görülen sekonder laktöz intoleransı da kalsiyum alımında azalmaya neden olmaktadır. Kalsiyumdaki azalma serum paratiroid hormon düzeyini artırarak kemik kitlesinde azalmaya yol açmaktadır (25). Ayrıca kronik inflamasyonda artan TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, osteoklast aktivitesini artırdıkları için kemik rezorpsiyonundan

sorumlu tutulmaktadır (26-28). Kemik metabolizmasında bilinen RANKL/RANK/Osteoprotegerin yolağı çölyak hastalarında incelendiğinde; Osteoprotegerin ve RANKL düzeylerinin arttığı ancak Osteoprotegerin/RANKL oranının azaldığı saptanmıştır. Bu oranın azalmasının, azalmış kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (29). 2009 yılında Riches ve arkadaşlarının yayınladığı bir vaka raporunda; çölyaklı bir hastada glutensiz diyet, kalsiyum ve vitamin D replasmanlarına yanıt vermeyen şiddetli osteoporoz araştırılmış, bu hastada osteoprotegerine karşı gelişmiş otoantikörler saptanmıştır (30). Bu durum ÇH'de kemik metabolizmasındaki yolakları hedef alan otoantikörlerin de osteoporoz nedenlerinden biri olabileceğini göstermiştir. Bunların dışında erken menopoza, hipogonadizm, otoimmün tiroiditler ve Tip 1 DM gibi çölyak hastalığıyla birlikte sık görülen diğer hastalıklar da osteoporoz riskini artırmaktadır.

Çalışmamızdaki tüm çölyak hastalarının %73,1'inde kemik mineral yoğunluğunda azalma saptanmış, %17,9'unda ise osteoporoz saptanmıştır. Diyete uyumsuz hastalarda osteoporoz sıklığı %30,3 osteopeni sıklığı ise %54,5'tir. Diyete uyumlu hastalarda ise osteoporoz sıklığı %8,9, osteopeni sıklığı ise %55,6'dır. Grupların osteopeni sıklıkları benzer saptanırken diyete uyumsuz hastalarda osteoporoz sıklığı anlamlı ölçüde artmıştır. Sonuçlara göre çalışmamıza katılan çölyak hastalarında osteoporoz ve osteopeni sıklığının literatür verileri ile uyumlu olarak yüksek saptandığı, yine literatüre uygun şekilde glutensiz diyet yapan hastalarda kemik mineral yoğunluğunun daha iyi olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak bizim çalışmamız ve literatürdeki daha önce yapılan çalışmalara göre; tedavisiz çölyak hastalarında vücut ağırlığı, karaciğer fonksiyon testleri, hemogram ve anemi parametreleri kötüleştiği, glutensiz diyete uyum gösteren hastalarda ise sağlıklı popülasyona benzer olduğu görülmektedir. Çölyaklılarda sık görülen vitamin D eksikliği, bizim çalışmamızda literatür verilerine göre daha yüksek oranlarda saptanmış ancak Türk toplumunda sağlıklı bireylerde de çok sık görülmesi nedeniyle kontrol grubuyla benzer olduğu

görülmüştür. ÇH'de malabsorbsiyon, kronik inflamasyon, otoimmünite ve eşlik eden diğer metabolik hastalıklar nedeniyle osteoporoz sıklığında artış görülmektedir. Glutensiz diyete uyum gösteren hastalarda kemik mineral yoğunluğunun düzeldiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da bunu doğrular nitelikte glutensiz diyete uyumlu hastalarda daha düşük oranda osteoporoz görülmektedir. Bu çalışma ÇH'nin günümüzde kabul görmüş tek tedavisi olan glutensiz diyetin önemini bir kez daha vurgulamakta, takipte ÇH'nin önemli komorbiditelerinden olan osteoporoz taramasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeniyle yalnızca çölyak hastalarının rutin taramalarında yapılan KMD verilerine ulaşılabilmiş, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Sağlıklı kontrol grubuyla değerlendirmeye imkan tanıyacak ve diyete uyumsuz hastaların da takipte glutensiz diyetle kemik mineral yoğunluğunda düzelme olup olmadığını değerlendirecek daha ileri prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

REFERENCES

1. Rubio-Tapia A, Jansson-Knodell CL, Rahim MW, See JA, Murray JA. [Influence of gender on the clinical presentation and associated diseases in adults with celiac disease]. *Gaceta medica de Mexico*. 2016; 152(Ek 2): 38-46.
2. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Archives of internal medicine*. 2003; 163(3): 286-92.
3. Ertekin V, Selimoglu MA, Kardas F, Aktas E. Prevalence of celiac disease in Turkish children. *Journal of clinical gastroenterology*. 2005; 39(8): 689-91.
4. Uenishi RH, Gandolfi L, Almeida LM, Fritsch PM, Almeida FC, Nobrega YK, et al. Screening for celiac disease in 1st degree relatives: a 10-year follow-up study. *BMC gastroenterology*. 2014;14: 36.
5. Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S, Maglio M, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut*. 2002; 50(5): 624-8.

6. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2005; 3(9): 843-51.
7. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. *Current opinion in gastroenterology*. 2008 Nov;24(6):687-91.
8. Lionetti E, Catassi C. The Role of Environmental Factors in the Development of Celiac Disease: What Is New? *Diseases*. 2015; 3(4): 282-93.
9. Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World journal of gastroenterology*. 2012; 18(42): 6036-59.
10. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013; 108(5): 656-76; quiz 77.
11. Kamycheva E, Goto T, Camargo CA, Jr. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2017; 28(3): 781-90.
12. Kotze LM, Skare T, Vinholi A, Jurkonis L, Nisihara R. Impact of a gluten-free diet on bone mineral density in celiac patients. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2016; 108(2): 84-8.
13. Jansson-Knodell CL, King KS, Larson JJ, Van Dyke CT, Murray JA, Rubio-Tapia A. Gender-Based Differences in a Population-Based Cohort with Celiac Disease: More Alike than Unalike. *Digestive diseases and sciences*. 2018; 63(1): 184-92.
14. Esmailzadeh A, Ganji A, Goshayeshi L, Ghafarzadegan K, Afzal Aghayee M, Mosanen Mozafari H, et al. Adult Celiac Disease: Patients Are Shorter Compared with Their Peers in the General Population. *Middle East journal of digestive diseases*. 2016; 8(4): 303-9.
15. Albuquerque A, Rodrigues S, Macedo G. High levels of immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibodies at diagnosis are a predictive factor for celiac hepatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2016; 51(11): 1316-20.
16. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1995; 22(3): 833-6.
17. Caruso R, Pallone F, Stasi E, Romeo S, Monteleone G. Appropriate nutrient supplementation in celiac disease. *Annals of medicine*. 2013; 45(8): 522-31.
18. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007; 357(3): 266-81.
19. Cigerli O, Parildar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public health nutrition*. 2013; 16(7): 1306-13.
20. Tavakkoli A, DiGiacomo D, Green PH, Lebwohl B. Vitamin D status and concomitant autoimmunity in celiac disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013; 47(6): 515-9.
21. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ, 3rd. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone*. 1994;15(5): 551-5.
22. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Annals of internal medicine*. 2000; 133(10): 795-9.
23. Stenson WF, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Archives of internal medicine*. 2005; 165(4): 393-9.
24. Di Stefano M, Mengoli C, Bergonzi M, Corazza GR. Bone mass and mineral metabolism alterations in adult celiac disease: pathophysiology and clinical approach. *Nutrients*. 2013; 5(11): 4786-99.
25. Keaveny AP, Freaney R, McKenna MJ, Masterson J, O'Donoghue DP. Bone remodeling indices and secondary hyperparathyroidism in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91(6): 1226-31.
26. Wei S, Kitaura H, Zhou P, Ross FP, Teitelbaum SL. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis. *The Journal of clinical investigation*. 2005; 115(2): 282-90.

27. Fornari MC, Pedreira S, Niveloni S, Gonzalez D, Diez RA, Vazquez H, et al. Pre- and post-treatment serum levels of cytokines IL-1beta, IL-6, and IL-1 receptor antagonist in celiac disease. Are they related to the associated osteopenia? *Am J Gastroenterol*. 1998; 93(3): 413-8.
28. Kontakou M, Przemioslo RT, Sturgess RP, Limb AG, Ciclitira PJ. Expression of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-2 mRNA in the jejunum of patients with coeliac disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1995; 30(5): 456-63.
29. Fiore CE, Pennisi P, Ferro G, Ximenes B, Privitelli L, Mangiafico RA, et al. Altered osteoprotegerin/RANKL ratio and low bone mineral density in celiac patients on long-term treatment with gluten-free diet. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2006; 38(6): 417-22.
30. Riches PL, McRorie E, Fraser WD, Determann C, van't Hof R, Ralston SH. Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin. *The New England journal of medicine*. 2009; 361(15): 1459-65.