

ARAŞTIRMA YAZISI / RESEARCH ARTICLE

ÇÖLYAK HASTASI ÇOCUKLARDA GLUTENSİZ DİYETİN HEMATOLOJİK PARAMETRELER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

EFFECTS OF GLUTEN-FREE DIET ON HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN
CHILDREN WITH CELIAC DISEASE

Semiha TERLEMEZ, Yavuz TOKGÖZ

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü

ÖZ

AMAÇ: Çölyak hastalıklı çocuklarda glutensiz diyetin hematolojik parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Öncelikle kliniğimizde çölyak hastalığı tanısı almış olan çocuk hastalar belirlenmiştir. Daha sonra retrospektif olarak bu hastalar arasında glutensiz diyeti doğru şekilde uygulayabilmiş hastalar belirlenmiştir. Bu hastaların tanı sırasında ve glutensiz diyetten 6 ay sonra hematolojik parametreleri karşılaştırılmıştır.

BULGULAR: Çölyak hastalığı konulmuş 97 çocuk hastadan 66'sı çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 44'ü kız (%66.7), 22'si erkek (%33.3) olup tanı yaşları ortalama 7.1 ± 4.2 yıl olarak saptanmıştır. Hastalarda en sık saptanan hematolojik bozukluklar, sırasıyla 38 hastada (%57.5) trombositoz ve 28 hastada (%42.2) anemi olmuştur. Anemilerin 24'ü (%36.6) demir eksikliği anemisi, 2'si (%3) folat eksikliği anemisi, 1'i (%1.5) vitamin B12 eksikliği anemisi olarak değerlendirilmiştir. Altı ay devam eden glutensiz diyetten sonra anemi sıklığı 8 hastaya (%13) düşmüştür. Glutensiz diyet sonrasında trombosit sayısı 351.2 ± 11.0 ($10^3/\mu\text{L}$)'den 310.5 ± 82.0 ($10^3/\mu\text{L}$) değerine, lökosit sayısı 8.82 ± 3.04 ($10^3/\mu\text{L}$)'den 8.04 ± 2.56 ($10^3/\mu\text{L}$)'ye, ortalama platelet hacmi 10.1 ± 1.1 fl'den 9.5 ± 1.2 fl değerlerine düşmüştür. Buna karşılık; hemoglobin, ortalama korpuskuler volüm ve eritrosit dağılım genişliği değerlerinde ise anlamlı derecede artış olduğu görülmüştür.

SONUÇ: Çölyak hastası çocuklarda en sık saptanan hematolojik bulgular, trombositoz ve anemi olmuştur. Glutensiz diyet sonrasında anemide düzelme olduğu görülmektedir. Bundan başka, hemostazda etkili birçok parametrenin de glutensiz diyetle birlikte düzeldiği gözlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELE: Çölyak hastalığı, Anemi, Trombositoz, Ortalama platelet hacmi

ABSTRACT

OBJECTIVE: This study aims to evaluate the effects on hematological parameters of the gluten-free diet in celiac disease children.

MATERIAL AND METHODS: Firstly, children with celiac disease were identified in our clinic. Then, retrospectively, among these patients who were able to perform gluten-free diet correctly were specified. Hematological parameters of these patients were compared during the diagnosis and 6 months after the gluten-free diet.

RESULTS: Sixty-seven of 97 children with celiac disease were included in the study. Forty-four patients were female (66.7%), 22 patients were male (33.3%) and the mean age of diagnosis was 7.1 ± 4.2 years. The most common hematologic disorders in patients were thrombocytosis in 38 patients (57.5%) and anemia in 28 patients (42.2%). Twenty-four patients with anemia (36.6%) had iron deficiency anemia, two patients with anemia (3%) had folate deficiency and one patient with anemia (1.5%) had vitamin B12 deficiency. After 6 months of gluten-free diet, only 8 patients (13%) had anemia. After the gluten-free diet, platelet counts decreased from 351.2 ± 11.0 ($10^3 / \mu\text{L}$) to 310.5 ± 82.0 ($10^3 / \mu\text{L}$), leukocyte count decreased from 8.82 ± 3.04 ($10^3 / \mu\text{L}$) to 8.04 ± 2.56 and mean platelet volume decreased from 10.08 ± 1.07 fl to 9.5 ± 1.19 fl. It was determined that there was a significant increase in hemoglobin, mean corpuscular volume and red cell distribution width values.

CONCLUSIONS: The most common hematological findings in children with celiac disease are thrombocytosis and anemia. An improvement has been observed in anemia after gluten-free diet. In addition, many hemostasis parameters have been improved with the gluten-free diet.

KEYWORDS: Celiac disease, anemia, thrombocytosis, mean platelet volume

Geliş Tarihi / Received: 14.09.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 20.12.2017

Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Öğr. Üyesi Semiha TERLEMEZ
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü
semihaterlemez@yahoo.com

GİRİŞ

Çölyak hastalığı, sıklığı giderek artan otoimmün bir hastalıktır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde gluten içeren besinlere karşı gelişen aşırı hassasiyet nedeniyle hastalığın bulguları ortaya çıkar. Hastalığın en sık görülen klinik bulguları intestinal emilim bozukluğu sonucu meydana gelir (1,2). Özellikle yağda eriyen vitaminlerin ve çeşitli minerallerin emilimlerindeki bozulma, hastalığa bağlı hematolojik bulgulara neden olur. Çölyak hastalığında en sık görülen hematolojik bulgu anemidir (3). Hastaların %20'sinde görülmektedir (3). Bu hastalardaki aneminin en sık sebebi ise demir eksikliğidir (14). Ancak hastalıkta folat eksikliği, vitamin B12 eksikliği ve diğer mikroelementlerin eksikliği de anemi oluşmasında etkili olabilmektedir (5). Çölyak hastalarının bir kısmında ayrıca ferritin yüksekliği ve sedimantasyon yüksekliği ile birlikte saptanan mikrositer anemi, kronik hastalık anemisi olarak yorumlanmıştır (3).

Çölyak hastalarında anemi dışında başka hematolojik değişikliklerin olduğu da bilinmektedir. Trombositoz, trombositopeni ve lökopeni de çölyak hastalarında görülebilir. Farklı sebeplerin birlikteliği, çölyak hastalarında hem tromboembolik olaylara yol açabilir hem kanamaya eğilim yaratabilir (6,7). Bu hematolojik bozuklukların bir kısmının glutensiz diyet ile düzeldiği bilinmektedir (8,9). Çocukluk çağında tanı almış hastalarda hastalığın süreci daha kısa olduğundan söz konusu hematolojik bozuklukların ne kadarının görüldüğü ve glutensiz diyet ile hematolojik bulguların nasıl değiştiğine dair literatür bilgisi oldukça sınırlıdır. Bu çalışma, çölyak hastalığı tanısı almış çocuklarda tanı sırasında ve glutensiz diyetten sonra hematolojik bulguları değerlendirmeyi amaçlamıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif tasarlanmış ve Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2017/1209).

Ocak 2014-Ocak 2017 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çölyak hastalığı tanısı almış olan 0-18 yaş

arasında çocuk hastalar değerlendirilmiştir. Çölyak tanısı intestinal biyopsi ile konmuştur. Tanı aldıktan sonra 6 ay süre ile doğru şekilde glutensiz diyet uygulayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Glutensiz diyeti doğru ve başarılı uygulayan hastalar, poliklinik kontrolleri sırasında dosyalarına kaydedilen diyetle ilgili sorulara ve öykü ile uyumlu klinik iyileşmeye dayanarak belirlenmiştir. Hastaların demografik verileri ve tanı sırasındaki hematolojik parametreleri ve 6 ay glutensiz diyetten sonra elde edilmiş olan hematolojik verileri değerlendirilmiştir. Çölyak hastalığı tanısı konulan olguların polikliniğimizde 3 ay ara ile rutin muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri yapıldığı için süre olarak 6 ay seçilmiştir. Hematolojik parametreler, tam kan sayımı verilerinden elde edilmiştir. Buna göre, hemoglobin (Hb), ortalama korpuskuler hacim (MCV), ortalama korpuskuler hemoglobin (MCH), ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu (MCHC), ortalama platelet hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), lökosit, lenfosit ve trombosit sayıları değerlendirilmiştir. Tanı sırasındaki ve 6 ay glutensiz diyetten sonra elde edilen veriler karşılaştırılmıştır.

İSTATİSTİK

İstatistiksel analizlerde SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Hasta grubunun preoperatif ve postoperatif bulgularını karşılaştırılmasında ise paired t testi kullanıldı. Klinik ve fizik muayene bulguları ile eko-kardiografik parametrelerin arasındaki ilişkiye pearson korelasyon katsayısı ile bakıldı. Anket verileri ve preoperatif muayene bulgularının frekans ve yüzde değer tabloları oluşturuldu. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık seviyesi 0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Çölyak hastalığı tanısı alan 97 çocuk hasta tespit edilmiştir. Diyetine uymayan, poliklinik takiplerine düzenli gelmeyen ve bilgileri eksik olan 31 hasta çalışmanın dışında bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın 44'ü kız (%66.7), 22'si erkek (%33.3) olup ortalama tanı yaşı 7.1 ± 4.2 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların demografik verileri (**Tablo 1**) de sunulmuştur.

Tablo 1: Hastaların demografik verileri

	Çölyak hastalığı olguları (n=97)	Çalışmaya alınan olgular (n=66)
Kız	51 (%52.5)	44(%66.7)
Erkek	46 (%47.5)	22 (%33.3)
Tanı yaşı (yıl)	6.6 ± 4.6	7.1 ± 4.2
Ağırlık (kg)	31.4 ± 20.4	33.6 ± 22.4
Boy (cm)	122.6 ± 49.4	124.4 ± 48

Hastalarda en sık saptanan hematolojik bozukluk trombositoz (%57.5) olurken ikinci sıklıkta anemi izlenmiştir. Toplam 28 hastada (%42.2) anemi saptanmıştır. Bunların 24'ü (%36.6) demir eksikliği anemisi, ikisi (%3) folat eksikliği anemisi ve biri (%1.5) vitamin B12 eksikliği anemisi (Tablo 2). Vitamin ve mineral eksikliği saptanan bu hastaların tamamına replasman tedavisi başlanmıştır. Ancak, demir eksikliği anemisi olan iki hastanın oral demir tedavisini kullanmadığı belirlenmiştir.

Tablo 2: Hastalarda saptanan hematolojik problemler

	Sayı (%)
Anemi	28 (%42.2)
Demir eksikliği anemisi	24 (%36.6)
Folat eksikliği anemisi	2 (%3)
Vitamin B12 eksikliği anemisi	1 (%1.5)
Diğer	1 (%1.5)
Trombositoz	38 (%57.5)
Trombositopeni	Yok
Lökopeni	Yok

Hastaların 6 ay glutensiz diyetten sonra elde edilen hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında beklendiği gibi anemi oranı belirgin şekilde azalmıştır ve %42.2'den %13'e düşmüştür. Glutensiz diyetten sonra vitamin B12 ve folat eksikliği düzelmiştir. Ayrıca, glutensiz diyetten sonra hastaların MPV, lökosit ve trombosit değerlerinde anlamlı derecede azalma görülürken Hb, MCV ve RDW değerlerinde ise anlamlı derecede artış olduğu belirlenmiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bu çalışmaya göre çocukluk çağındaki çölyak hastalığında en sık saptanan hematolojik bulgu, hastaların %57.5'inde saptanan trombositoz olmuştur. Bu oran, Croese ve arkadaşlarının saptadığı orandan (%44) ve Çatal ve arkadaşlarının saptadığı orandan (%16.5) oldukça yüksektir (8, 10). Çölyak hastalarındaki trombositoz; fonksi-

Tablo 3: Hastaların tanı sırasında ve 6 ay glutensiz diyetten sonra elde edilen hematolojik verileri

	Tanı sırasında	6 ay glutensiz diyet sonrası	p
Hemoglobin (gr/dl)	11.5 ± 1.6	12.4 ± 1.1	<0.01*
Ortalama korpuskuler hacim (fl)	76.2 ± 8.0	80.3 ± 6.1	<0.01*
Ortalama korpuskuler hemoglobin (pg)	24.7 ± 3.1	25.1 ± 2.8	0.36
Ortalama korpuskuler hemoglobin konsantrasyonu (gr/dl)	32.1 ± 2.0	32.0 ± 1.5	0.47
Eritrosit dağılım genişliği (%)	15.4 ± 3.6	14.5 ± 3.4	0.02*
Ortalama platelet hacmi (fl)	10.08 ± 1.07	9.5 ± 1.19	<0.01*
Lökosit (10 ³ /µL)	8.82 ± 3.04	8.04 ± 2.56	0.025*
Lenfosit (10 ³ /µL)	3.46 ± 1.53	3.45 ± 1.56	0.98
Trombosit (10 ³ /µL)	351.2 ± 11.1	310.5 ± 82.0	<0.01*

*p<0.05, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

yonel hiposplenizm, demir eksikliği anemisine ikincil reaktif trombositoz ve inflamatuvar mediatörlerin bir sonucu olarak trombosit artışı gibi nedenler sonucu meydana gelebilir (11,12,13). Dolayısıyla çölyak hastalarında bu fizyopatolojik sebeplerden hangilerinin baskın olduğuna göre trombositozun sıklığı ve şiddeti değişebilir.

Anemi, yetişkin yaştaki çölyak hastalarına göre daha düşük oranlarda saptanmıştır(4,14). Bunun sebebi, hastalığın daha kısa sürmesi olabilir. Çatal ve arkadaşlarının çocukluk çağındaki çölyak hastalarında yaptığı çalışmaya göre anemi oranı %24'tür ve bu oran da yetişkin çölyaklı hastalardan oldukça düşüktür (10). Ancak, bahsedilen çalışmada ve bu çalışmadaki hasta yaşı ortalamaları benzer olmasına rağmen bu çalışmadaki anemi oranı belirgin olarak yüksektir. Benzer yaş gurubundaki çölyak hastalarında bu kadar farklı oranlarda anemi saptanması; farklı beslenme alışkanlıkları, çevresel faktörler ve rutin demir profilaksisinin kullanım oranlarındaki değişkenlik ile açıklanabilir. Bu çalışmada, 6 aylık glutensiz diyetten sonra anemi oranının belirgin şekilde azaldığı görülmektedir. Ancak tanı ile birlikte hastalara demir ve eksikliği saptanan diğer vitaminlerin replasmanı yapılmıştır. Dolayısıyla, bu iyileşmeyi tek başına glutensiz diyet ile açıklamak uygun değildir. Fakat demir replasmanını kullanmayan iki hastanın da anemisinin düzeldiği görülmektedir. Büyük olasılıkla, aneminin azalması, replasman tedavileri ve glutensiz diyetin birlikte etkisinin bir sonucudur. Bu konuyu aydınlatmak için randomize prospektif çalışmalar yapmak gereklidir.

Glutensiz diyetten sonra anemi oranındaki azalma ile birlikte beklendiği gibi MCV ve RDW düzeylerinde de düşüş saptanmıştır. Ayrıca diğer hematolojik belirtilerde de iyileşmeler görülmektedir. Örneğin, hastalarda MPV değerleriyle birlikte lökosit ve trombosit sayıları anlamlı derecede azalmıştır. Özellikle MPV değerlerindeki ve lökosit sayılarındaki değişiklikler, vitamin ve mineral replasmanlarından bağımsız olarak glutensiz diyetin etkisi gibi görülmektedir. Ortalama trombosit hacmini ifade eden MPV, pankreatit ve ülseratif kolit gibi çeşitli hastalıklarda bir inflamasyon belirteci olarak kabul edilmektedir (15,16). Purnak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise çölyak hastalığı olgularındaki MPV değerinin glutensiz diyetten sonra azalması, başarılı bir diyetin belirteci olarak sunulmuştur (17). Bu çalışmanın sonuçları, literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur. Glutensiz diyet uygulayan çölyak hastalığı olgularında MPV değeri azalmaktadır.

Çölyak hastalığında, çeşitli sebeplerle, hem tromboza hem de kanamaya eğilim olduğu düşünülmektedir (6,7). Tromboza eğilim olmasında öne sürülen mekanizmalardan biri vitamin B12 eksikliğine bağlı hiperhomosisteinemi (18), bir diğeri de, trombositoz ve K vitamini eksikliğine ikincil olarak gelişen protein C ve S eksikliğidir (19). Bu çalışmada, diyet uygulayan hastalarda vitamin ve mineral eksikliklerinin düzelmesi ile birlikte trombositozun azaldığı görülmektedir. Bu sonuçlar, çölyak hastalarında glutensiz diyetin hemostaz bozukluklarını da iyileştirdiği fikrini desteklemektedir.

Bu çalışmanın kısıtlayıcı özellikleri retrospektif yapılmış olması ve az sayıda hastanın değerlendirilmiş olması ve tek merkezli yapılmış olmasıdır.

Sonuç olarak, çölyak hastalığı olgularında glutensiz diyet başarı ile uygulandığında, başta anemi düzelmekte ve pek çok hematolojik değişiklik meydana gelmektedir. Glutensiz diyet ile birlikte hastalarda MPV değerlerinin yanı sıra lökosit ve trombosit sayıları azalmaktadır. Bu hematolojik değişiklikler, çölyak hastalığı olgularındaki hemostaz bozukluklarının düzelmesine katkı sağlayacağı gibi bu olgularda uygula-

nan glutensiz diyetin başarısı için de bir belirteç olarak yorumlanabilir.

TEŞEKKÜR

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji çalışanlarına yardımları için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Guandalini S, Setty M. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008;24:707–12.
2. Setty M, Hormaza L, Guandalini S. Celiac disease: risk assessment, diagnosis, and monitoring. *Mol Diagn Ther* 2008;289–98.
3. Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol* 2007;996–1000.
4. Jones S, D'Souza C, Haboubi NY. Patterns of clinical presentation of adult coeliac disease in a rural setting. *Nutr J* 2006;24.
5. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;412–21.
6. Morello F, Ronzani G, Cappellari F. Migraine, cortical blindness, multiple cerebral infarctions and hypocoagulopathy in celiac disease. *Neurol Sci* 2003;85–9.
7. McNeill A, Duthie F, Galloway DJ. Small bowel infarction in a patient with coeliac disease. *J Clin Pathol* 2006;216–18.
8. Croese J, Harris O, Bain B. Coeliac disease. Haematological features, and delay in diagnosis. *Med J Aust* 1979;335–8.
9. Carroccio A, Giannitrapani L, Di Prima L, Iannitto E, Montalto G, Notarbartolo A. Extreme thrombocytosis as a sign of coeliac disease in the elderly: case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;897–900.
10. Çatal F, Topal E, Ermiştekin H, Yildirim Acar N, Sinanoğlu MS, Karabiber H, Selimoğlu MA. The hematologic manifestations of pediatric celiac disease at the time of diagnosis and efficiency of gluten-free diet. *Turk J Med Sci*. 2015;45(3):663–7.
11. Mohamed M. Functional hyposplenism diagnosed by blood film examination. *Blood*. 2014;124(12):1997.
12. Goyens P, Brasseur D, Cadranet S. Copper deficiency in infants with active celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;677–80.
13. Voigt W, Jordan K, Sippel C, Amoury M, Schmoll HJ, Wolf HH. Severe thrombocytosis and anemia associated with celiac disease in a young female patient: a case report. *J Med Case Reports* 2008;96.
14. Zipser RD, Patel S, Yahya KZ, Baisch DW, Monarch E. Presentations of adult celiac disease in a nationwide patient support group. *Dig Dis Sci* 2003, 48:761–4

- 15.** Yuksel O, Helvacı K, Basar O, Koklu S, Caner S, Helvacı N, et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: mean platelet volume. *Platelets*. 2009;20: 277–81.
- 16.** Mimidis K, Papadopoulos V, Kotsianidis J, Filippou D, Spanoudakis E, Bourikas G, et al. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2004;4:22–7.
- 17.** Purnak T, Efe C, Yuksel O, Beyazit Y, Ozaslan E, Altiparmak E. Mean platelet volume could be a promising biomarker to monitor dietary compliance in celiac disease. *Ups J Med Sci*. 2011;116(3):208-11
- 18.** Maurizio G, Angelo S, Giovanni G, Paolo P, Antonio G. Latent coeliac disease, hyperhomocysteinemia and pulmonary thromboembolism: a close link. *Thromb Haemost* 2003;203–4.
- 19.** Rakesh K, Ibrahim M, Usha D, Singhal M, Amit M, Paramjeet S, et al. Celiac disease and Budd-Chiari syndrome: report of a case with review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;1092–4