

Pedriatrik Çölyak Hastalarında Homosistein, Vitamin B12 ve Folik Asit Düzeyleri

Homosistein, Vitamin B12 and Folic Acid Levels in Patients with Pediatric Celiac Disease

Dilek Beker Şanlı, Yüksel Aliyazıcıoğlu*, Ayhan Gazi Kalaycı**

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

*Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı Trabzon, Türkiye

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pedriatrik Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye



Öz

Giriş: Bu çalışmada amacımız çölyak hastalarında malabsorbsiyon nedeni ile gastrointestinal sistemden vitamin B12 ve folik asit emilimlerinin bozulmasının serum homosistein düzeyleri üzerine etkisini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 2-17 arasında değişmekte olan 32 tedavi öncesi çölyak hastası, 14 tedavi sonrası çölyak olgusu ve 30 sağlıklı kontrolde homosistein düzeyleri araştırıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta grubunda ayrıca plazma vitamin B12 ve folik asit düzeyleri bakıldı.

Bulgular: Homosistein için aritmetik ortalama±SD; tedavi öncesi hasta grubunda 22,87±1,69 µmol/L, tedavi sonrası hasta grubunda 17,31±1,94 µmol/L ve kontrol grubunda 15,21±1,69 µmol /L olarak belirlendi. Folik asit için ortalama±SD; tedavi öncesi hasta grubunda 7,04±0,74 ng/ml, tedavi sonrası hasta grubunda 12,95±1,9 ng/ml olarak bulundu. Folik asit ve homosistein için tedavi öncesi hasta grubu ile tedavi sonrası hasta grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Vitamin B12 için ortalama±SD; tedavi öncesi hasta grubunda 433,31±70,91 pg/ml, tedavi sonrası hasta grubunda 400,33±78,36 pg/ml olarak bulundu. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Araştırmamızda tedavi öncesi çölyak hastalarında homosistein düzeyleri tedavi sonrası ve kontrol grubundan yüksek bulundu. Bu çalışmada gruplar arasında folik asit düzeyleri açısından anlamlı fark bulunması, folik asit düzeylerinin homosistein konsantrasyonlarındaki artışla daha fazla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler

Çölyak hastalığı, homosistein, vitamin B12, folik asit

Keywords

Celiac disease, homocysteine, vitamin B12, folic acid

Geliş Tarihi/Received : 10.12.2013

Kabul Tarihi/Accepted : 25.12.2014

DOI:10.4274/jcp.92400

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Dilek Beker Şanlı, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 533 232 35 02

E-posta: dilekbeker@yahoo.com

Abstract

Introduction: Our aim in this study was to investigate effects of vitamin B12 and folic acid malabsorption to homocysteine levels in celiac patients.

Materials and Methods: Between 2-17 years of ages 32 celiac patients before treatment, 14 celiac patient in remission and 30 healthy controls involved in this study. Homocysteine levels were evaluated in all groups. In addition plasma levels of vitamin B12 and folic acid determined in celiac and remission groups.

Results: Homocysteine levels as arithmetic mean±SD found 22.8±1.69 µmol/L in celiac group, 17.31±1.94 µmol/L in remission group and 15.21±1.69 µmol/L in control group. Folic acid levels as arithmetic mean±SD found 7.04±0.74 ng/ml in celiac patients and 12.95±1.9 ng/ml in remission group. There is statistically significant difference between folic acid and homocysteine levels of two groups (p<0.05). Vitamin B12 levels as arithmetic mean±SD found 433.31±70.91 pg/ml in

celiac patients and 400.33 ± 78.36 pg/ml in remission group. Difference between two groups is not statistically significant ($p > 0.05$). **Conclusions:** In our study homocysteine levels were found to be higher in celiac group than remission group. In this study, difference in folic acid levels between two groups may show that changes in folic acid levels related to changes in homocysteine levels.

Giriş

Gluten sensitif enteropati ya da çölyak sprue olarak da bilinen çölyak hastalığı; genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde glutene karşı anormal T hücre cevabının görüldüğü multifaktöriyel, sistemik bir bozukluktur (1).

Çölyak hastası çocuklarda tipik olarak diyare, abdominal distansiyon gibi gastrointestinal bulgular ya da anemi, büyüme ve gelişme geriliği gibi malnutrisyon semptomları bulunur. Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında folat, vitamin B12 ve vitamin B6 emilimi bozulabilir (2).

Vitamin B12, folik asit, vitamin B6 gibi kofaktörlerin eksiklikleri homosistein düzeylerinde artışa neden olabilir. Homosistein esansiyel bir aminoasit olan metioninin katabolizması sırasında oluşan sülfür içeren bir aminoasittir. Homosistein birçok dokuda metionin sentaz enzimi ile remetile olur, kofaktör olarak vitamin B12 ve kosubstrat olarak metiltetrahidrofolat gereklidir. Remetilasyon için yeterli miktarda folik asit ve metilen-tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi olmalıdır (3).

Kardiyovasküler hastalık, venöz tromboz ve strok için artmış risk uzun süre tedavi edilmemiş yetişkin çölyak hastalarında gösterilmiştir. Çölyak hastalarında vasküler hastalık gelişimi hiperhomosisteinemi ile ilişkili olabilir (4).

Çölyak hastalığı tedavisinde en önemli nokta, gluten içermeyen diyetle yaşam boyu uyulmasıdır. Gluten kısıtlamasına ilave olarak hastalar demir, folat, B12 vitamini, kalsiyum ve D vitamini eksikliği yönünden taranmalı ve tedavi edilmelidir (5).

Normal plazma homosistein düzeyleri pediatrik yaş grubunda (<15 yaş) $<10 \mu\text{mol/L}$, 15-65 yaş arası $<15 \mu\text{mol/L}$ ve 65 yaş üzeri $<20 \mu\text{mol/L}$ 'dir (6). Genetik, fizyolojik, patolojik ve beslenme ile ilişkili nedenlerle homosistein düzeylerinde orta düzeyde artış görülebilir (7). Majör klasik kardiyovasküler risk faktörleri ve yaş, cinsiyet, aile hikayesi gibi değiştirilemeyen risk faktörleri, neden bazı bireylerde miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler hastalıkların geliştiğini, diğerlerinde ise gelişmediğini tam olarak

açıklayamamaktadır. Patolojik ve epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki aterosklerozun anatomik yayılımındaki varyasyon ve aterosklerotik vasküler hastalık riskinin sadece 1/2-2/3'ü klasik risk faktörleri ile açıklanabilmektedir. Sonuç olarak kardiyovasküler hastalık ve aterogenez gelişme riskini arttıran çok sayıda farklı risk faktörü açığa çıkmış ve araştırılmıştır. Bunlar arasında artmış plazma ya da serum homosistein düzeyleri özellikle önemlidir (8,9). Yakın zamanda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hafif düzeyde artmış plazma homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkla klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ilişkili olduğu ve genel popülasyonda prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar total homosistein düzeylerini düşürmek için kullanılan B6, B12 vitamini ve folat ile tedavinin kardiyovasküler risk ve aterogenezle ilişkisinin homosistein düzeylerinden bağımsız olabileceğini göstermektedir (10).

Biz bu çalışmada pediatrik çölyak hastalarında tedavi öncesi aktif hastalık ve tedavi sonrası remisyon döneminde; vitamin B12 ve folat düzeylerinin nasıl etkilendiğini ve bu durumun total homosistein düzeyleri üzerine etkisini araştırdık. Hasta grubunda görülen yüksek serum total homosistein, çölyak hastası çocuklarda artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabilir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada çalışma grubunu; Samsun ve çevresinde yaşayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Gastroenteroloji polikliniğine başvuran 32 tedavi öncesi çölyak hastalığı tanısı almış çocuk oluşturmaktadır. Tedavi sonrası hasta grubu ise pediatrik gastroenteroloji polikliniğince takibe alınan daha önce çölyak hastalığı tanısı almış ve gluten içermeyen diyetle tedavisine başlanmış olup 6 ayda bir kontrol amaçlı gelen hastalardan oluşmaktadır.

Olgu grubu oluşturulurken; histopatolojik olarak ince barsak biopsisi yapılmış ve kesin çölyak hastalığı tanısı almış ancak henüz gluten içermeyen diyet başlanmamış olan hastalar seçildi. Hastaların

tümünden akut, kronik hastalık ya da son dönemde ilaç kullanımı ile ilgili anamnez bilgileri alındı.

Araştırma için kullanılan kan numuneleri rutin biyokimyasal tetkikler için kan alımı sırasında ayrı bir tüpe alınarak hızla laboratuvara ulaştırıldı ve santrifüj edildi.

Kontrol grubu ise Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Pediatri polikliniğine başvuran ve kronik ya da metabolik hastalığı olmayan çocuklar arasından seçildi. Spesifik olmayan semptomlarla başvuran ancak daha sonra diyabet, kanser, metabolik hastalık, toksikasyon gibi tanılar alarak servise yönlendirilen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubunda hastaların yaşları 2-17 arasında değişmekte olup ortalama yaş 11, tedavi sonrası hasta grubunda ise hastaların yaşları 5-17 arasında değişmekte olup ortalama yaş 11 olarak belirlendi.

Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındı.

Bu çalışmada vitamin B12 ve folik asit düzeyleri DPC firmasına ait tayin kiti ile immulite 2000 cihazında elektrokemilüminesans yöntemi ile belirlendi. Homosistein düzeylerinin tayini Axis-Shield firmasına ait enzim immünoassay kiti ile yapıldı. Bu metodla yapılan ölçümlerde öncelikle serum numunesinde disulfid ve protein bağlı formda bulunan homosistein dithiothreitol ile serbest homosisteine indirgenir. Bu işlemden sonra test numunesinde bulunan homosistein S-adenozil homosistein hidrolaz ile S-adenozil-L-homosistein'e (SAH) dönüştürülür. Metodun çalışma prensibi kuyucukları kaplayan immobilize SAH ile numunede bulunan SAH arasında monoklonal anti-SAH antikör bağlanma bölgeleri için yarışmaya dayanır. Bağlı olmayan anti-SAH antikörler uzaklaştırıldıktan sonra horse radish peroxidase enzimi ile işaretli sekonder anti-mouse antikör ilave edilir. Peroksidaz aktivitesi spektrofotometrik olarak substrat ilavesinden sonra ölçülür. Absorbans

numunede bulunan homosistein konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

Nexo ve ark.nın (11) çalışmasında homosistein ölçümü için farklı metodların laboratuvar içi varyasyon katsayıları hesaplanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre FPIA için CV değeri <%5, otomatize EIA için CV<%9 ve manuel EIA için <%13 bulunmuştur. HPLC ve GC-MS gibi kompleks ve uygulaması zaman alıcı metodlarla karşılaştırıldığında immünolojik metodlarla hata oranı düşük sonuçlar elde edildiği ve bu metodların rutin uygulama için konvansiyonel kromotografik metodlardan üstün olabileceği belirtilmiştir.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmede verilerin dağılımlarının normal dağılıma uygunluğu araştırıldı ve daha sonra parametrelerin aritmetik ortalama±standart hataları hesaplandı. Normal dağılıma uymayan vitamin B12 ve folik asit aktivitelerinin istatistiksel değerlendirilmesinde Man-Whitney U testi kullanıldı. Homosistein düzeyleri de normal dağılıma uymadığı için önce logaritmik dönüşüm yapılarak normal dağılıma uygunluğu sağlandı ve tek yönlü varyans analizi yapıldı. Daha sonra Post Hoc Tukey HSD testi ile gruplar arası fark araştırıldı.

Bulgular

Tablo 1 ve Şekil 1'de tedavi öncesi hasta ve tedavi sonrası hasta gruplarında homosistein düzeyleri görülmektedir. Kontrol grubunda homosistein için aritmetik ortalama±SD; 15,21±1,69 µmol/L olarak bulundu. Tedavi sonrası hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05), ancak tedavi öncesi hasta grubu ile tedavi sonrası hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Tablo 1 ve Şekil 2'de görüldüğü gibi tedavi öncesi hasta grubu ve tedavi sonrası hasta grubu arasında

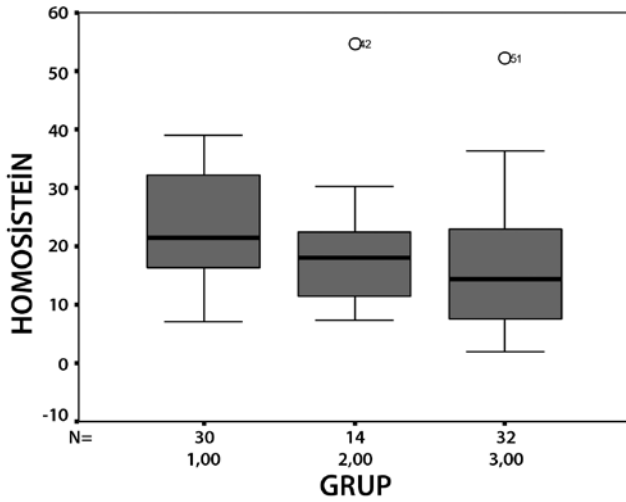
Tablo 1. Olgu grubu ve remisyon grubundaki çocuklarda homosistein düzeyleri (µmol/L), folik asit düzeyleri (ng/ml) ve vitamin B12 düzeylerinin (pg/ml) karşılaştırılması

Gruplar	Olgu grubu (n=32)		Remisyon grubu (n=14)		p
	Min.-Max.	Arit. Ort ± SD	Min.-Max.	Arit. Ort ± SD	
Homosistein	2,04-52,19	22,87±1,69	7,28-54,57	17,31±1,94	p<0,05
Folik Asit	2,26-19,9	7,04±0,74	5,25-24	12,95±1,90	p<0,05
Vitamin B12	159-1988	433,31±70,91	118-962	400,33±78,36	p>0,05

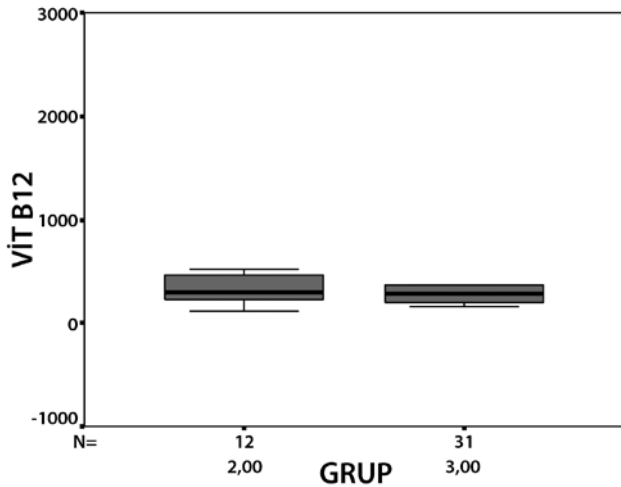
vitamin B12 düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 1 ve Şekil 3 'te görüldüğü gibi tedavi öncesi hasta grubu ve tedavi sonrası hasta grubunun folik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Bu çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta grubunda homosistein ile folik asit düzeyleri arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile araştırıldı. Homosistein düzeyleri ile folik asit düzeyleri arasında tedavi öncesi ($r=0,12$, $p>0,05$) ve tedavi sonrası hasta grubunda ($r=0,04$, $p>0,05$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.



Şekil 1. Olgu grubu, remisyon grubu ve kontrol grubunda homosistein düzeylerinin karşılaştırılması ($p<0,05$)



Şekil 2. Olgu grubu ve remisyon grubunda vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması ($p>0,05$)

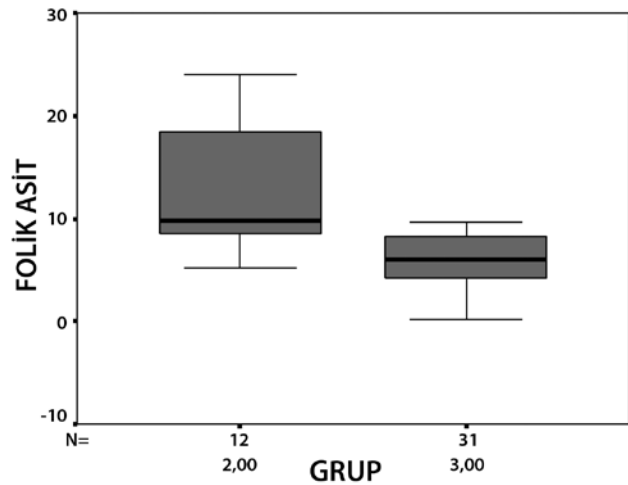
Çalışmamızda tedavi öncesi hasta grubunda ve tedavi sonrası çölyak hastalarından oluşan grupta homosistein ile vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile araştırıldı. Homosistein düzeyleri ile vitamin B12 düzeyleri arasında tedavi öncesi çölyak hastalarında ($r=0,00$, $p>0,05$) ve tedavi sonrası hasta grubunda ($r=0,06$, $p>0,05$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Tartışma

Son yıllarda homosistein ve vasküler hastalıkla ilgili çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların önemli bir kısmı artmış plazma total homosistein konsantrasyonlarının artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Artmış plazma total homosistein düzeyleri; koroner, serebral ve periferik arterlerde ve venlerde tıkanma için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (12).

Çölyak hastalığı olan çocuklarda; homosistein, folat ve vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı az sayıda yayınlanmış çalışma bulunmaktadır. Bu konuda literatürde yer alan çalışmaların çoğu yetişkin çölyak hastaları üzerinde yapılmıştır.

Yetişkinlerde total homosistein düzeylerinde $5 \mu\text{mol/L}$ 'lik artış kardiyovasküler hastalık için relatif riskte yaklaşık %70 artışla ilişkilidir. Ancak çocuk ve adolesanlar için veriler sınırlıdır. Papandreou ve ark.'nın (13) çalışmasında yaşları



Şekil 3. Olgu grubu ve remisyon grubunda folik asit düzeylerinin karşılaştırılması ($p<0,05$)

6-15 arasında değişen 520 sağlıklı okul öğrencisinde total homosistein, folat ve B12 düzeyleri bakılmış, diyetle folat ve vitamin B12 alımının homosistein düzeyleri üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada serum folat düzeylerinin bağımsız olarak total homosistein düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde etkilediği görülmüştür. Bizim çalışmamızda homosistein düzeyleri ile folik asit düzeyleri arasında tedavi öncesi hasta grubu ($r=0,12$, $p>0,05$) ve tedavi sonrası hasta grubunda ($r=0,04$, $p>0,05$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı gözlemlendi.

Ponziani ve ark.'nın (14) bir çalışmasında bazı gastrointestinal hastalık durumlarında (çölyak hastalığı, karaciğer hastalığı) folat homeostazının nasıl etkilendiği analiz edilmiştir. Bu çalışmada gastrointestinal hastalığı olan bireylerin mutlaka folat eksikliği yönünden değerlendirilmesi gerektiği ve folatın diğer hastalıklar (kardiyovasküler, nörolojik, neoplastik vb.) ile ilişkili rolünün değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da yetişkin çölyak hastalarında yapılan çalışmalarla uyumlu olarak aktif çölyak hastalığı olan çocuklar ile tedavi sonrası remisyon grubu arasında folik asit düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0,05$).

Verhoef ve ark.'nın (15) çalışmasında plazma folat ve daha düşük düzeyde plazma vitamin B12 ile plazma homosistein konsantrasyonlarının ters orantılı olduğu ve beslenme ile yeterli miktarda vitamin alan bireyler dahil olmak üzere folat düzeylerinin plazma homosistein için en önemli belirleyici olduğu belirtilmiştir.

Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında özellikle ince bağırsak proksimal kısmı etkilendiği için demir ve folat emiliminin bozulması sık rastlanan bir durumdur. Vitamin B12 eksikliği ise terminal ileum daha az etkilendiği için daha az sıklıkla görülür. Dahele ve ark.'nın (16) çalışmasında tedavi edilmeyen çölyak hastalarının %41'inde vitamin B12 eksikliği görülmüştür. Vitamin B12 konsantrasyonlarının sadece gluten içermeyen diyet uygulanarak normalize olduğu ancak semptomatik hastalarda vitamin suplemantasyonunun gerekebileceği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi aktif çölyak hastalığı olan çocuklar ile tedavi sonrası remisyon grubu arasında vitamin B12 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Vitamin B12 düzeylerinin etkilenmemesi pediatrik

hastalarda da yetişkin çölyak olgularında olduğu gibi terminal ileumun daha az etkilenmesi nedeni ile olabilir.

Hadithi ve ark.'nın (17) yaptığı bir çalışmada çölyak hastalarında vitamin takviyesinin homosistein düzeyleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Vitamin takviyesi alan grupta, vitamin almayan çölyak hastası grubu ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında plazma homosistein düzeyleri daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Vitamin B6 ve folat düzeyleri ile homosistein düzeyleri arasında birbirinden bağımsız ve istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. Ancak vitamin B12 düzeyleri ile homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir. Biz de çalışmamızda yetişkin çölyak olgularında yapılan çalışmalarla uyumlu olarak homosistein düzeyleri ile vitamin B12 düzeyleri arasında tedavi öncesi çölyak hastalarında ($r=0,00$, $p>0,05$) ve tedavi sonrası hasta grubunda ($r=0,06$, $p>0,05$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını gördük.

Hallert ve ark.'nın (18) çalışmasında 8-12 yıl diyet tedavisi alan ve biopsi ile remisyonunda olduğu kanıtlanmış 30 yetişkin çölyak hastası yer almıştır. Bu olgularda plazma homosistein, folat, vitamin B12 ve vitamin B6 düzeyleri ölçülmüştür. Çölyak hastalarında genel popülasyona göre total plazma homosistein konsantrasyonları daha yüksek plazma folat ve vitamin B6 konsantrasyonları sırası ile %37 ve %20 daha düşük bulunmuştur ($p<0,008$). Bizim çalışmamızda da daha önce yetişkin çölyak olgularında yapılan çalışmalarla uyumlu olarak tedavi öncesi pediatrik çölyak grubunda total homosistein düzeyleri tedavi sonrası hasta ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Hozyasz ve ark.'nın (19) yayınladığı bir olgu sunumunda; 17 yaşında çölyak hastası bir kız çocuğunda hiperhomosisteinemi tespit edilmiş (açlık plazma total homosistein konsantrasyonu $19,93 \mu\text{mol/L}$), hastanın hikayesinde 15 yaşında glutensiz diyet uygulamayı bıraktığı ve kronik malabsorbsiyona işaret eden folik asit eksikliği ve demir eksikliği gibi bulguların olduğu görülmüştür. Hasta gluten içeren diyet almaya devam ederken 5 mg folik asit suplemantasyonu 2 hafta süre ile verilmiş serum folat düzeylerinde artış ve homosistein konsantrasyonlarında $13,2 \mu\text{mol/L}$ 'ye düşüş görülmüştür. Gluten içermeyen diyetle ve 0,5 mg folik asit suplemantasyonuna 4 ay devam edilmiş homosistein konsantrasyonlarının $12,1 \mu\text{mol/L}$ 'ye düştüğü görülmüştür.

Çölyak hastalığı ve koroner arter hastalığı riski ile ilgili yapılan çalışmalarda riskin arttığı, azaldığı ya da değişmediği yönünde tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Ludvigsson ve ark.'nın (20) yaptığı popülasyon bazlı kohort çalışmasında ince bağırsak biopsisi ile villöz atrofi tespit edilmiş 28.190 çölyak hastası yer almıştır. Bu çalışmada çölyak hastalığı ve ince bağırsak enflamasyonunun iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda literatürde konu ile ilgili çölyak hastalarında yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak tedavi öncesi aktif pediatrik çölyak olguları ile birlikte tedavi sonrası remisyonda olan pediatrik çölyak olguları da yer almaktadır. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda genellikle çölyak hastaları ile sağlıklı çocuklar karşılaştırılmıştır.

Sonuç

Araştırmamızda tedavi öncesi çölyak hastalarının homosistein düzeyleri tedavi sonrası hasta grubundan daha yüksek bulundu. Tedavi sonrası mukozal hasarın düzelmesine bağlı olarak homosistein metabolizması için gerekli vitaminlerin emiliminin artması nedeni ile homosistein düzeyleri daha düşük beklenebilir. Ayrıca bu çalışmada gruplar arasında folik asit düzeyleri açısından anlamlı fark bulunması, folik asit düzeylerinin homosistein konsantrasyonlarında artışla daha fazla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Tedavi öncesi hasta grubunda homosistein düzeylerindeki artışın mekanizmasının daha iyi açıklanması, homosistein ve folik asit düzeylerinin tedavi ve takip parametresi olarak kullanılabilmesi için bu konuda daha fazla sayıda olgunun yer aldığı, daha uzun takip süresi olan çalışmaların yapılması gerektiği kanısındayız.

Çölyak hastalarında mukozal hasara bağlı lipid emiliminin de bozulduğu dikkate alındığında kardiyovasküler riskin doğru olarak belirlenebilmesi için homosistein düzeyleri ile birlikte lipid parametrelerinin ve hatta diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de bir arada değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Schuppan D. Current concepts of celiac disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000;119:234-42.
- Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Eng J Med* 1996;334:1163-7.
- Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation. *Eur J Pediatr* 1998;157:40-4.
- Lim PO, Tzemos N, Farguharson CAJ, Anderson JE, Deegan P, MacWalter RS, et al. Reversible hypertension following celiac disease treatment: the role of moderate hyperhomocysteinemia and vascular endothelial dysfunction. *J Hum Hypertens* 2002;16:411-5.
- Nelson DA Jr. Gluten sensitive enteropathy (celiac disease): more common than you think. *Am Fam Physician* 2002;66:2259-66.
- Rifai N, Warnick GR. Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins and Other Cardiovascular Risk Factors. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:968.
- Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693-8.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the framingham study. *Ann Intern Med* 1979;90:85-91.
- Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- Rimm EB, Ascheiro A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease in men. *JAMA* 1996;275:447-51.
- Nexo E, Engbaek F, Ueland PM, Westby C, O'Gorman P, Johnston C, et al. Evaluation of Novel Assays in Clinical Chemistry: Quantification of plasma total homocysteine. *Clin Chem* 2000;46:1150-6.
- El-Khairi L, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Plasma total cysteine, mortality, and cardiovascular disease hospitalizations: The Hordaland Homocysteine Study. *Clin Chem* 2003;49:895-900.
- Papandreou D, Mavromichalis I, Makedou A, Rousso I, Arvanitidou M. Reference range of total serum homocysteine level and dietary indexes in healthy Greek school children aged 6-15 years. *Br J Nutr* 2006;96:719-24.
- Ponziani FR, Cazzoto IA, Danese S, Faquoli S, Gionchetti P, Annicchiarico BE, et al. Folate in gastrointestinal health and disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:376-85.
- Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12 and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845-59.
- Dahele A, Ghosh S. Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:745-50.
- Hadithi M, Mulder CJ, Stam F, Azizi J, Crusius JB, Pena AS, et al. Effect of B vitamin supplementation on plasma homocysteine levels in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:955-60.
- Hallert C, Grant C, Grehn S, Grännö C, Hultén S, Midhagen G, et al. Evidence of poor vitamin status in celiac patients on a gluten free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(7):1333-9.
- Hozyasz K, Milanovski A. Hyperhomocysteinemia in celiac disease heterozygote for the two common mutations of MTHFR gene. *Med Wieku Rozwoj* 2002;6:57-61.
- Ludvigsson JF, James S, Askling J, Stenstrand U, Ingelsson E. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation* 2011;123:483-90.