

Inflamatuvar Barsak Hastalıklarında Vitamin Metabolizması

VITAMIN METABOLISM IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Mendane SAKA*, Tanju BESLER**, Ahmet ERDİL***

* Uz.Dyt., GATA Gastroenteroloji BD,

** Doç.Dr., H.Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü,

*** Yrd.Doç.Dr., GATA Gastroenteroloji BD, ANKARA

Özet

İBH'nın akut yada subakut ataklarından yakınan hastaların, çeşitli vitamin yetmezlikleri ve hipovitaminozis gelişmesi açısından yüksek risk taşıdıklarına ilişkin bilgiler yetersizdir. Bu hastalarda bazı vitaminlerin düzeyleri aşırı düşük de olsa, vitamin yetmezliklerinin klinik belirtileri gözlenmemiştir. Ancak çeşitli çalışmalarda Crohn hastalarında hipovitaminozis tanımlanmıştır. Bu çalışmalar, ölçülen vitamin çeşitleri veya çalışmalardaki hasta sayıları açısından henüz yeterli değildir. Akut inflamatuvar barsak hastalarında suboptimal vitamin düzeyleri, vitamene bağımlı bazı enzim sistemlerinin bozulması, inflamatuvar süreç nedeniyle artmış ihtiyaçlar, yetersiz besin alımı, malabsorpsiyon, safra tuzlarının enterohepatik dolaşımının bozulması gibi çeşitli etkenlerin birleşiminin bir sonucudur. Hem aktif inflamatuvar hastalık, hem de ülserli mukozanın iyileşme süreci, organizmada vitamin kullanımını arttırmaktadır. Crohn ve ülseratif kolitli hastalarda bazı vitamin yetersizliklerinin görülmesi, konuyu ilginç hale getirmektedir (1,2). Bu yazıda inflamatuvar barsak hastalıklarında vitamin metabolizması incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ülseratif Kolit, Crohn Hastalığı, Hipovitaminozis

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:45-53

Summary

A number of studies have determined hypovitaminosis in Crohn's disease. But yet, the data about the occurrence of hypovitaminosis in attacks of IBD is not conclusive. Clinical findings, as well as subclinical findings, in most of vitamin deficiencies could not be seen in spite of excessively low levels of some vitamins in these patients. Some factors, including the inflammatory process itself, increased demand, and decreased food intake, may be responsible of suboptimal vitamin levels. In addition, suppressed, vitamin-dependent enzyme systems as well as antioxidant system, can be diminished.

Key Words: Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Hypovitaminosis

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:45-53

Vitaminler, özel hücresel fonksiyonların yerine getirilmesinde vücudun eser miktarlarda gereksinim duyduğu organik bileşiklerdir (3). Fizyolojik fonksiyonlarından çok, suda veya yağda çözünebilirliklerine göre gruplandırılırlar. Çünkü çözünme özellikleri vitaminlerin emilim mekanizmalarını açıklamaktadır (4).

Vitamin A

Vitamin A ve provitamin A'nın emülsifikasyonu, safra tuzlarının ince barsak (İB) mukozal hücreleri tarafından alınımının artırılması yolu ile dir. Retinil esterler pankreatik retinil ester hidrolaz ile, kalan esterler fırçamsı kenar enzimleri tarafından

tarafından hidrolize olur. Serbest retinolün emilimi ise, uzun zincirli yağ asitleri ile mukozal hücrelerde yeniden esterifiye olması ile gerçekleşir (5-7). A vitamininin barsaktan absorbe edilebilmesi için, yağ absorpsiyonunun normal olması gerekir. Yağ malabsorpsiyonu durumunda A vitamininin emilimi azalır. Karotenin yeterli derecede absorpsiyonu için diyetle yağ bulunması gerekirken, retinolün absorpsiyonu için protein gereklidir; çünkü retinol kanda retinol bağlayan proteine (RBP) bağlı olarak taşınır ve önemli ölçüde karaciğerde depolanır (7, 8).

Yarı ömrü kısa olan RBP ve prealbümin, protein veya enerji yetersizliğinde albümin veya trans-

ferine göre daha duyarlıdır. Crohn'lu hastalarda protein depolarının boşalması ve protein malnutrisyonu nedeniyle de RBP ve prealbümin düzeyleri azalmaktadır. Bir çalışmada, 52 Crohn'lu hastanın %21'inin serum retinol konsantrasyonunun 1.2 mmol/L'den düşük olduğu saptanmıştır (9). Bu hastalardan, hastanede yatan 21 hastanın serum albümin, transferrin ve prealbümin düzeylerinin ise hastanede yatmayanlara göre anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir. Çalışmacılar, plazma RBP düzeyi 0.8 mmol/L olan hastaların karanlığa adaptasyon açısından yüksek risk altında olduklarını ve bu hastalara protein depolarının yerine konması ile birlikte vitamin A suplementasyonu yapılmasının uygun olacağını savunmuşlardır. Crohn'lu hastalarda protein malnutrisyonu düzeltilmez ise yeterli düzeyde vitamin A alınsa bile plazma retinol ve RBP düzeyleri düşük kalmaktadır. Özellikle yağ malabsorpsiyonunun belirgin bir sorun haline geldiği Crohn'lu hastalarda dolaşımda hepatik retinol bağlayan proteinin serbestleşmesi inhibe edilerek vitamin A kayıplarına neden olmaktadır (9). Yapılan bir çalışmada, 6 aydan uzun bir süre, 137 Crohn'lu hastanın serum retinol ve karoten düzeyleri incelenmiştir. Serum retinol düzeyleri normal bulunmuş, karoten düzeylerinin ise hastaların %14'ünde düşük olduğu saptanmıştır. Elli altı hastanın 48 saatlik dışkıları toplanmış, %41'inin dışkıyla attıkları yağ miktarının referans değerlerin üzerinde olduğu belirlenmiştir. Ayrıca dışkıyla yağ atımı yüksek olan hastaların normallerden daha düşük düzeyde serum karoten düzeylerine sahip oldukları belirlenmiştir. Düşük karoten düzeyi olanların %35'inde yüksek düzeyde yağ atımı olduğu ve Crohn'lu hastalarda düşük karoten düzeylerinin yağ malabsorpsiyonu için bir gösterge olmayacağı savunulmuştur (10). Bir başka çalışmada, 90 ülseratif kolitli ve 41 Crohn'lu hastada serum retinol düzeyleri ölçülmüştür. Onbeş aktif ülseratif kolit, 14 Crohn ve üç operasyonlu Crohn hastasında serum retinol ve RBP düzeyleri önemli derecede düşük bulunmuştur. Ancak A vitamini konsantrasyonunun İBH'nın lokalizasyonu, ileal rezeksiyon, hastalığın süresi ve hastaların yaşı ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir (11).

Düşük düzeyde vitamin A alımı bazı Crohn'lu hastaların vitamin A düzeylerinin düşük olmasının diğer nedenleri arasındadır. İmes ve arkadaşları (10) 137 hastanın %34'ünün diyetle yeterli düzeyde vitamin A almadıklarını saptamışlar, ancak serum retinol düzeyi ile yetersiz vitamin A alımı arasında korelasyon olmadığını belirlemişlerdir. Çalışmacılar bu sonucu, vücut depolarının boşalmamasına ve serum değerlerinin korunmasına bağlamışlardır. Onbeş ülseratif kolit ve 14 aktif Crohn'lu hastada yapılan bir başka çalışmada ise serum retinol ve RBP düzeyleri incelenmiş ve kontrollerden belirgin düzeyde düşük bulunmuştur. Ülseratif kolitin başarılı tedavisi sırasında vitamin A desteği verilmeksizin serum retinol düzeylerinin normale döndüğü gözlenmiştir. Yine Crohn hastalarında atak döneminde serum retinol düzeyi düşük iken remisyonda vitamin A'nın normale döndüğü gözlenmiştir. Çalışma sonuçları aktif İBH'da serum retinol düzeyleri, serum RBP konsantrasyonunun azalmış olmasına ve artmış protein katabolizmasına bağlanmıştır (12). Onbir ülseratif kolit ve 20 kontrol bireyinde serum kolesterol, trigliserit ve retinol düzeyleri incelenmiştir. Serum kolesterol düzeyinde iki grup arasında farklılık bulunmazken, serum retinol düzeyinin ülseratif kolitlilerde düşük olduğu, serum trigliserit konsantrasyonunun ise iki hasta hariç ülseratif kolitli hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışma sonucunda ülseratif kolitlilerde yağ ve retinol kullanımının bozulduğu belirlenmiştir (13).

CH'da reaktif O₂ türlerinin artan üretimi plazma antioksidan vitamin (askorbik asit, alfa ve beta karoten, laylophen) düzeyinde azalmaya neden olabilmektedir. Lipid peroksidasyonu ve antioksidan vitamin düzeyinin CH ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmada; plazma antioksidan vitamin düzeylerinin CH'da kontrollerden anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir (14).

CH'lu hastalarda vitamin A ve altı karotenoidin serum düzeylerini belirleyip kontrollerle karşılaştırmak, CH'nın tedavisi sırasında serum karotenoid düzeyindeki değişimleri izlemek amacıyla planlanan çalışmada tedavi öncesi vitamin A ve karotenoidlerin kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir. Tedavi

ile birlikte bir yıl süre ile izlenen hastaların karotenoid düzeyleri artmış ancak bu artış anlamlı bulunmamıştır (15).

D Vitamini

Ergokalsiferol (D₂) ve Kolekalsiferol (D₃ vitamini) barsağın proksimal segmentlerinden absorbe edilirler. Vitamin D absorpsiyonunda, gastrik, pankreatik, biliyer sekresyonlar, miçel oluşumu, fırçamsı kenar membranından alım ve barsak hücrelerinin dışında transport dahil bir çok etken önemlidir. D vitamininin, sulu fazda absorpsiyon için safra tuzu ile miçel solüsyonuna katılarak çözünmesi gerekir. Normal pankreatik veya biliyer sekresyonlarda yetersizlik varsa bu süreç gerçekleşmez veya gecikir. Yağda çözünen vitaminler yağ absorpsiyonundaki bozukluklara oldukça duyarlı olduklarından, klinik steatorenin yokluğunda bile D vitamini malabsorpsiyonu görülebilmektedir (16). Absorbe edilen D vitamininin büyük kısmı şilomikronlara katılır ve lenf içinde dolaşıma geçer. Kanda özel bir alfa-globülin olan D vitaminini bağlayan protein tarafından taşınır. Kanda en fazla bulunan fraksiyon karaciğerde oluşan 25 (OH) Vitamin D'dir. D vitaminleri oldukça lipofilik maddelerdir, karaciğer ve yağ dokusunda birikirler (8). Vitamin D 1.25 (OH)₂ D₃ ince barsaklardan Ca⁺² ve fosfat emilimini uyarmaktadır (3).

Crohn'lu hastalarda kullanılan kolestramin ve kortikosteroid tedavisi, Ca⁺² ve kemik metabolizmasını bozarak metabolik kemik hastalıkların öncülük edebilir. Ekzojen kortikosteroidler kemik oluşumunu ve barsakta vitamin D'ye bağlı Ca⁺² emilimini inhibe eder ve idrarla Ca⁺² atımını artırır (17).

Barsak rezeksiyonu ve Crohn hastalığı olan hastalarda kolekalsiferol ve 25 OH kolekalsiferolun barsaktan emilimi üzerine yapılan bir çalışmada ise kolekalsiferol ve 25 OH kolekalsiferolun emiliminin Crohn ve barsak rezeksiyonlu hastalarda azaldığı ve bu azalışın rezeksiyon uzunluğu ile arttığı belirlenmiştir. Kısa ve orta rezeksiyonda 25 OH kolekalsiferol emilimi ise kolekalsiferol emilimi kadar azalmazken, uzun rezeksiyonda vitaminin her iki formunun emilimle-

indeki azalma birbirine yakın bulunmuştur. Kolekalsiferol emilimi intraluminal safra tuzu konsantrasyonuna bütünüyle bağımlı iken 25 OH kolekalsiferol emilimi intraluminal safra tuzuna daha az bağlıdır. Rezeksiyon uzunluğunun artması intraluminal safra tuzu konsantrasyonunda da azalmaya doğru eğilimi yaratır. Aynı çalışma Crohn ve ileal rezeksiyonlu hastaların vitamin D'nin uygun oral dozları ile etkin bir şekilde tedavi edilebileceğini vurgulamıştır (18).

Crohn'lu hastalarda plazma 25 (OH) D₃ düzeyinin azaldığı belirtilmiştir. Bu azalmada protein kaybettiren enteropati ve bozulmuş enterohepatik dolaşımın bir sonucu olarak vitaminin gastrointestinal yoldan aşırı kaybının sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu amaçla 25 OH D₃ ve majör metabolitleri Crohn'lu hastalarda ölçülerek, beslenme düzeyi ve hastalık aktivitesi ile ilişkileri bir çalışmayla incelenmiştir. Crohn'lu 40 hasta orta kol çevresi ideal standardın % 90'ının altında yada üstünde oluşuna göre yeterli ve yetersiz beslenmiş olarak gruplandırılmıştır. Plazma 25 OH D₃ ve dihidroksillenmiş metabolitleri 24, 25 (OH)₂ D₃ ve 1.25 (OH)₂ D₃ düzeyleri yaz sezonunda ölçülmüştür. Sonuçların klinik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi de araştırılmış, ülseratif kolitli ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Yetersiz beslenmiş Crohn'lu hastaların yeterli beslenenlere göre plazma 25 (OH)₂ düzeyinin azalmış olduğu belirlenmiştir. Yetersiz beslenen Crohn'lu hastaların %50'den fazlasının sekonder hiperparatroidizm belirtileri verdiği ve 1.25 (OH)₂ D₃ düzeyleri normal olmasına karşın alkalin fosfataz (ALP) konsantrasyonunun yüksek olduğu saptanmış ve düşük 25 (OH) D₃ düzeyinin hastalık aktivitesiyle ilgili olduğu belirlenmiştir. Yetersiz beslenen ve hastalık aktivitesi yüksek olan Crohn'lu hastaların vitamin D yetersizliği açısından risk taşıdıkları ve vitamin D ile beslenme durumlarının düzeltilmesine yönelik yaklaşımların geliştirilmesi vurgulanmıştır (19).

D vitamini eksikliği nedeniyle risk altında olan hastaların belirlenmesi için oral D vitamini absorpsiyon testinin yararı bilinmektedir. Serum vitamin D konsantrasyonu intestinal yağ malabsorpsiyonlu yedi hasta ile sağlıklı bireyde 50.000 IU ergokalsiferol oral tek doz verilmesin-

den sonra ölçülmüştür. Normal bireylerde serum vitamin D konsantrasyonları 5 ng/ml bazal seviyenin altındaki bir düzeyden 12 saat içinde 50 ng/ml üzerinde pik yaparak üç gün içinde bazal değerlere yavaşça düşmüştür. İntestinal yağ malabsorpsiyonlu yedi bireyin beşinde oral 50.000 IU ergokalsiferol verilmesi serum vitamin D konsantrasyonunu 10 ng/ml'nin üzerine çıkaramamıştır. İnflamatuvar barsak hastalığı olan iki bireyde ise normal absorpsiyon paterni olduğu belirlenmiştir. Çalışmacılar, D vitamini ince barsağın proksimal segmentlerinden emildiği için, İBH kolonun distal kısmında olan iki hastada D vitamini malabsorpsiyonunun gösterilememiş olmasını beklenen bir sonuç olarak yorumlamışlardır. Çalışma, intestinal yağ malabsorpsiyonu sendromu olan hastalarda D vitamininin sıklıkla absorbe olmadığını göstermiştir (16).

İnflamatuvar barsak hastalığında kemik mineral yoğunluğu azalır ve osteoporoz riski artar. Ancak kemik kaybının patogenezi henüz anlaşılamamıştır. Bir çalışmada, Dual Foton absorpsiyometri ile lumbal kemik mineral yoğunluğu, serum PTH, vitamin D metabolitleri ve kemik turnover markerleri (ALP ve Osteokalsin) 15 Crohn ve dört ülseratif kolitli hastada ölçülmüştür. Hastalara dört yıl süre ile 10 mg/gün prednizon şeklinde steroid tedavisi uygulanmış ve sonuçlar 19 kontrol ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuna oranla lumbal kemik mineral yoğunluğu (KMY) hastalarda % 11 azalırken, serum PTH, 25 OH Vitamin D ve Calsitriol düzeylerinde de belirgin azalma saptanmıştır. Hastalarda serum ALP düzeyinin yüksek ve lumbal KMY ile ters orantılı olduğu belirlenmiştir. Osteokalsin ve serum Ca^{+2} değerlerinde ise farklılık belirtilmemiş ancak serum fosfat düzeyi hasta grupta yüksek olarak bulunmuştur. Sonuçta Ca^{+} malabsorpsiyonunun kemik kaybının primer nedeni olmadığı sonucuna varılmıştır (20).

Crohn hastaları, ince barsak hastalığı, Ca^{+2} ve vitamin D'nin sekonder malabsorpsiyonu nedeniyle ostenopeniye ülseratif kolitli hastalardan daha fazla duyarlıdır. İnflamatuvar barsak hastalığında azalmış kemik yoğunluğunun hastalığın teşhisine mi yoksa kortikosteroid kullanımına mı bağlı olduğunun belirlenmesi için planlanan çalışmada;

ülseratif kolit ve Crohn'lu hastaların L2-L4 vertebraların DEXA ile KMY ölçülmüştür. Yirmialtı Crohn'lu hastanın %64'ünün kalça, %44'ünün omur, 23 ülseratif kolitlinin ise %43'ünün kalça ve %48'inin omurlarında KMY'nun azaldığı belirlenmiştir. Çalışma sonucunda, kortikosteroid kullanımının azalmış KMY için anlamlı bir belirleyici olduğu, hastalığın ülseratif kolit ve Crohn oluşunun KMY'nun azalışı ile ilgili olmadığı saptanmıştır. Kortikosteroid kullananlarda serum kalsiyumunun düşük bulunmasına karşın serum hormonları ve biyokimyasal testler ile KMY arasında ilişki gözlenmemiştir (21).

İnflamatuvar barsak hastalığında vitamin D alımı, serum PTH ve 25 OH vitamin D konsantrasyonları ve KMY arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere 150 İBH ve 73 sağlıklı bireyi içeren bir çalışma yapılmıştır. İnflamatuvar barsak hastalığında vitamin D alımı ve serum PTH düzeyi kontrollerle aynı iken, serum 25 OH Vitamin D düzeyi düşük belirlenmiştir. İnflamatuvar Barsak Hastalığında vitamin D alımı, serum 25 OH Vitamin D ve PTH konsantrasyonları ile KMY arasında ilişki bulunmamıştır. İBH'daki kemik kaybı etiolojisinde malabsorpsiyonun major bir etken olmadığı belirtilmiştir (22).

Crohn hastalığında vitamin D yetersizliğini belirlemek için relapsta olmayan 30 bilgilendirilmemiş Crohn hastasının 7 gün süre ile diyet kayıtları incelenmiş ve veriler sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır. Diyetle vitamin D alımı her iki grupta da önerilen 5 mg/gün'ün altında bulunmuştur. Plazma 25 OH Vitamin D düzeyi düşük olan hastaların vitamin D alımı ile serum vitamin D düzeylerinin korele olduğu, Crohn hastalarının % 31'inde de kemik mineral içeriğinin azaldığı saptanmıştır (23).

Crohn hastalarında osteomalasi ve osteoporoz gelişimini ve kemik kaybını diyetle düşük doz vitamin D desteğinin önleyip önlemeyeceğini belirlemek amacıyla randomize bir çalışma planlanmıştır. Çalışmaya katılan 77 Crohn'lu hasta bir yıl boyunca günde 1000 IU vitamin D desteği alanlar ve almayanlar olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda, vitamin D desteği alanların % 57'sinde serum 25 OH Vitamin D düzeyi yüksek

bulunmuştur. Destek almayanlarda ise bu değer %37 olarak belirlenmiştir. Kemik Mineral Yoğunluğu, destek almayanlarda düşükken, destek alanlarda ise azalmamış ve KMY'da artış gözlenmiştir. Crohn hastalarında kemik kaybını önlemede uzun süreli oral vitamin D desteğinin etkin olduğu sonucuna varılmıştır (24).

K Vitamini

K vitamininin emilimi için barsakta safra tuzlarının bulunması gerekir. Safra ve pankreas lipazının yokluğu ile yağ absorpsiyonunu bozan diğer durumlar K vitamini absorpsiyonunun azalmasına neden olur. Bitkisel kaynaklı olan K1 vitamini aktif transport sistemiyle ince barsağın proksimal kısmından, barsak florasında yapılan K vitamini ise yapıldığı terminal ileum ve kolondan basit diffüzyonla absorbe edilir (8, 25).

Kronik barsak bozuklukları K vitamini yetersizlik riskini artırmaktadır. Crohn, ülseratif kolit, çölyaklı 58 hastanın incelendiği bir çalışmada hastaların % 31'nde K vitamini yetmezliği görülmüştür. K vitamini yetmezliği olan tüm hastaların ileumu ilgilendiren Crohn hastalığı ya da sülfasalazin veya antibiyotikle tedavi edilen ülseratif kolitli olduğu belirlenmiştir. Çalışmada, K vitamini ile tedavinin anormal protrombin düzeyine etkisi incelenmiştir. Günde 10 mg K vitamini ile 5-8 günlük tedavi, hastaların %60'ının anormal protrombin düzeyini yükseltmiştir (25). Crohn hastalığında osteoporoz prevalansı yüksektir. Patogenezi tamamiyle anlayamamıştır. Ancak multifaktoriyeldir. Crohn hastalığı, yağda eriyen vitamin yetersizlikleri ile ilişkilidir. Bunlardan vitamin K osteokalsin karboksilasyonu için bir kofaktördür. Crohn hastalarında serum ve kemik vitamin K düzeyini belirlemek ve KMY ile ilişkisini ortaya koyabilmek için planlanan çalışmada; serum vitamin K düzeyininin CH'da kontrol grubundan belirgin düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Serbest osteokalsin yüksek iken dolaşan osteokalsinin bağlanma kapasitesinin kontrolden düşük olduğu belirlenmiştir. Bu veriler CH'da düşük kemik vitamin K düzeyini göstermektedir (26).

E Vitamini

Hücre bileşenlerini, moleküler oksijen ve serbest radikaller tarafından enzimatik olmayan oksidasyonundan koruyan bir antioksidan olarak işlev görür. Safra varlığında ince barsaktan emilen vitamin E'nin yetersizliği, lipid emilimi ve taşınmasındaki sorunla birliktedir. İnsanlarda E vitamini eksikliğinin en önemli belirtileri eritrositlerin peroksitlere karşı duyarlılığı ve anormal hücre membranlarının oluşmasıdır (3, 5).

Yapılan bir çalışmada, Crohn teşhisi konmuş, 13 hastanın serum ve eritrosit vitamin E ile serum lipit konsantrasyonu ölçülmüş, 12 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Crohn'lu hastaların serum vitamin E düzeyi kontrollerden belirgin düzeyde düşükken, eritrosit konsantrasyonlarında ise kontrollere göre farklılık belirlenmemiştir. Hastalarda serum total lipit ve kolesterol düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Her iki grubun vitamin E eritrosit konsantrasyonu ile serum vitamin E/ total lipit oranı arasında belirgin bir korelasyon olduğu belirlenmiştir. Crohn hastalığı aktivitesi indeksi ile serum veya eritrosit vitamin E düzeyleri arasında ise korelasyon bulunmamıştır. Bu bulgular, Crohn hastalarında vitamin E düzeyindeki düşüklüğün hipolipideminin bir sonucu olduğu ve vitamin E eksikliğinin ciddi bir sorun olmayacağı belirtilmiştir (27).

Aynı bulgu bir başka çalışma ile desteklenmiş ve azalmış vitamin E düzeylerinin nedeninin Crohn hastalarında malnutrisyon ile ilgili olduğu belirtilmiştir (29).

C Vitamini

C vitamini proksimal ince barsaktan hem pasif süreçlerle, hem de aktif transportla absorbe edilmekte ve vücuda dağılmaktadır (4, 28). Kanda lökosit ve trombosit C vitamini içeriği, plazmadan daha yüksektir. Lökositlerin askorbik asit içeriğinin ölçülmesi, bu vitaminin eksikliğinin teşhisi ve izlenmesi için iyi bir yöntemdir (8).

Serum veya lökosit askorbik asit düzeylerinin belirlendiği çalışmalarda Crohn'lu hastalarda C vitamini yetmezliği olduğu saptanmıştır. Crohn'lu hastalarda C vitamini alımının düşük olduğu ve bu

hastalarda gelişen C vitamini yetmezliği ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu konuya ilişkin çalışmada, 137 Crohn'lu hastanın altı ay süre ile C vitamini alımları, serum ve lökosit askorbat ölçümleri ve bu ölçümlerle sigara içme alışkanlıkları arasındaki ilişki, seçilen tedavi ve Crohn hastalığı aktivitesi incelenmiştir. Çalışma sonucunda erkeklerin %18, kadınların %37'sinde C vitamini alımı düşük bulunmuştur. Serum askorbik asit düzeylerinin erkeklerin %11'inde, kadınların %18'inde olması gereken düzeylerin altında olduğu belirlenmiştir. Lökosit askorbik asit düzeyleri ise erkeklerin %26'sında ve kadınların %49'unda düşük bulunmuştur. Sigara içen bireylerde de serum askorbik asit düzeylerinin referans aralığının altında olduğu belirlenmiştir. Ancak ne lökosit, ne de serum askorbat düzeylerinin Crohn hastalığı aktivitesi, oral kontraseptif kullanımı, prednizon veya sulfasalazin gibi ilaçların alımından etkilenmediği bulunmuştur. Bu askorbik asit anomalilerinin Crohn hastalığının klinik seyri ni nasıl etkilediği ise bilinmemektedir (30).

Ülseratif kolitte C vitamini durumunu belirlemek üzere lökosit askorbik asit düzeyi total askorbik asidin üriner atımı (relatif doz yanıtı) ve askorbik asit saturasyon testi çalışılmıştır. Bu hastalarda üriner atımın azaldığı, plazma ve lökosit askorbik asit düzeyinin kontrollere göre düşük olduğu görülmüştür (31).

Folik Asit

Folat eksikliği, İBH veya çölyak hastalıkları gibi malabsorpsiyonla birlikte seyreden kronik hastalıklarda siktir. Serum folat düzeyleri, Crohn hastalığı olan hastaların yaklaşık %60'ında düşük bulunmuştur. Folik asit, jejunumun proksimal kısmından aktif ve pasif transport mekanizmaları ile absorbe edilmektedir (28, 32).

Crohn hastalığında folat eksikliğinin nedeni belirsizdir. Ancak azalmış diyetsel alım, artmış ihtiyaç ve mukozal bozulmaya bağlı malabsorpsiyon, absorptif alanın kaybı ve sulfasalazin gibi bazı ilaçlarla etkileşim tartışılmaktadır (32). Sulfasalazinin, folik asit absorpsiyonunu azalttığı bilinmektedir. Folik asit yetmezliğinde ince barsağın kolumnar epitel hücrelerinde megaloblastik değişik-

likler izlenir ve hücrenin absorptif kapasitesi düşer (28).

Folat eksikliği Crohn hastalığında jejunal tutulum olduğu zaman beklenebilir. Aktif transportun olmayıp folat için düşük affiniteli bir taşıyıcı ile kolaylaştırılmış diffüzyonun görüldüğü kolon tutumlu Crohn hastalarının bazılarında da serum folat düzeyinin düşük olduğu belirlenmiştir (32).

Bozulmuş folat absorpsiyonu olan, hiç folat absorpsiyonu olmayan ve normal folat absorpsiyonu olan hastalarda oral folat absorpsiyonu testinin (OFAT) etkinliği araştırılmıştır. Çalışma, anormal folat absorpsiyonu ile hastalığın tutulum yeri arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırmak amacıyla planlanmış ve çalışmaya 100 Crohn'lu hasta alınmıştır. OFAT, 100 Crohn'lu hastanın 25'inde(%25) anormal bulunmuştur. Yirmibeş hastanın 9'unda ise serum folat düzeylerinde hiç artış gözlenmemiştir. Kalan 16 hastada oral yüklemmeden sonra serum folat düzeylerinde belirgin artış saptanmış, ancak serum folatın zirve düzeyi 45 nmol/L'nin altında bulunmuştur. Ayrıca anormal folat absorpsiyonu hastalığın derecesi ve aktivitesi ile ilişkili bulunmamıştır. Bozulmuş folat absorpsiyonu olanlarda diyetle folat alımını artırmanın yeterli olduğu, serum folat düzeylerinde artış olmayanlarda ise parenteral folat desteğine gereksinim duyulduğu belirlenmiştir (32).

Ülseratif kolitte displazi ve kanser gelişiminde eritrosit folatı düzeyinin önemine yönelik yapılan çalışmada, 67 kronik ülseratif pankolitli hasta çalışmaya alınmıştır. Dört displazi, iki kanserden oluşan altı vakaya karşılık diğer 61 hasta sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuştur. Eritrosit folat düzeyi altı hastada ortalama 66.2 ng/ml ile kontrollerden düşük bulunmuştur. Serum folat düzeyi ise gruplar arasında farklı bulunmamıştır. Vitamin A, D, E ve karoten düzeyleri hastalarda kontrollere oranla daha düşük olarak belirlenmiştir. Çalışma sonuçları, ülseratif kolitte displazi ve kanser gelişiminde artan riskin, azalmış eritrosit folat düzeyiyle ilişkili olduğunu ve eritrosit folatındaki her 10 ng/ml artış için displazi veya kanser riskinin %18 azaldığını göstermiştir (33).

B₁₂ Vitamini

İnce barsaklarda vitamin emilimi bozukluğu olan hastalarda B₁₂ vitamini eksikliğin görülmesi yaygındır. Diyetle alınan vitamin B₁₂ ince barsaklarda intrinsik faktöre bağlanır. Kobalamin-intrinsik faktör kompleksi ileum mukoza hücrelerinin yüzeyinde bulunan özel reseptörlerle birlikte, mukoza hücrelerine taşınır ve daha sonra genel dolaşıma geçer (3). İntrinsik faktörün üretimini veya intrinsik faktör B₁₂ vitamin kompleksinin ileumdaki reseptörüne bağlanmasını engelleyen her türlü hastalık vitamin B₁₂'nin malabsorpsiyonuna neden olur (4). Bakteri çoğalması, distal ileum tutulumu ve fistüller Crohn hastalarında B₁₂ vitamin düzeyinin düşmesine yol açabilecek etkenlerden bazılarıdır (2).

Distal ince barsak hastalığı olan 25 hastada tüm vücut sayımı yolu ile direk ve kantitatif vitamin B₁₂ absorpsiyonu, aynı anda gaitada spot test ile de ölçülmüştür. Tüm vücut sayımı, biri hariç tüm Crohn hastalarında vitamin B₁₂ absorpsiyonunun azalmış olduğunu göstermiştir. İleostomili ülseratif kolitli hastaların sadece birinde vitamin B₁₂ absorpsiyonu belirgin oranda azalırken, iki hastada sınırdan normal değerler olduğu, kalanların ise normal değerlere sahip olduğu görülmüştür. İleal pelvik rezervuarı olan ülseratif kolitde ise vitamin B₁₂ absorpsiyonunun normal olduğu belirlenmiştir. Sonuçta ileal rezeksiyonlu Crohn'lu hastalarda vitamin B₁₂ desteğinin gerekli olduğu vurgulanmıştır (34).

İleorektal anastomoz yapılan 82 Crohn hastasında vitamin B₁₂ absorpsiyonu Schilling testi ile değerlendirilmiştir. Altmış cm'den fazla ileal rezeksiyon yapılan Crohn hastalarının yarıdan fazlasında vitamin B₁₂ malabsorpsiyonu belirlenmiştir. Altmış cm'den daha kısa ileum rezeksiyonu yapılanların % 53'ünde, 10 cm veya daha az rezeksiyon yapılanların ise % 38'inde vitamin B₁₂ malabsorpsiyonu saptanmıştır. Bu sonuçlar vücutta kalan ileum uzunluğundan başka bazı faktörlerin de vitamin B₁₂ absorpsiyonunda önemli olduğunu göstermektedir. Takip eden yıllarda yinelenen test sonuçlarında vitamin B₁₂ absorpsiyonunda bir düzelme olmadığı belirtilmiştir (35).

Hiperhomosisteinemi normal folat konsantrasyonu ile birlikte olduğundan, hücre için vitamin B₁₂ düzeyi değişikliğine bağlı, enzimin aktivasyonunda bir defekt olduğu düşünülmektedir (36).

Yüzyirmidört ülseratif kolit ve 196 Crohn'lu hastanın katıldığı bir çalışmada beslenme durumu ve hastalık aktivitesi Harvard/Willet/Sami kantitatif besin sorgulaması ile değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen besin tüketimi değerleri yaş ve cins gruplarına uygun RDA değerleri ile karşılaştırıldığında; İltihabi Barsak Hastalıklarında vitamin E, Ca, Mg, Zn, I ve Se düzeylerinin RDA standartlarının altında olduğu belirlenmiştir. Yaş ve cins için vitamin A, C, D ve niasin bakımından ise yetersizlik belirlenmemiştir (37).

İnflamatuar Barsak Hastalıklarının akut yada subakut atakları nedeniyle hastaneye sevk edilen yaşları 33±3 yıl olan 13 erkek, 10 kadın toplam 23 hastada suda ve yağda eriyen vitamin düzeyleri prospektif olarak belirlenmiş ve 89 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Protein-enerji düzeyi, triceps deri kıvrım kalınlığı, orta kol kas çevresi ve serum albumin ölçümleri ile belirlenmiştir. Hastalardan ülseratif kolitli 15'i grup A olarak, Crohn'lu 8 hasta ise grup B olarak nitelendirilmiştir. Her iki hasta grubunda da biotin, folat, ve beta karoten, vitamin A, vitamin C, vitamin B₁ düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı şekilde düşük olduğu belirlenmiştir. Vitamin B₁₂ düzeyinin grup B'de, riboflavinin ise grup A'da daha düşük olduğu bulunmuştur. Bazı hastaların vitamin değerleri çok düşük olsa da vitamin yetmezliğinin klinik semptomları gözlenmemiştir. Protein-enerji açısından beslenmeyi gösteren parametreler ve vitamin değerleri arasında zayıf bir korelasyon bulunmuş bu da muhtemelen örneklem grubunun küçük olmasına bağlanmıştır. Sonuç olarak akut İBH'da suboptimal vitamin düzeylerinin hastalığın patofizyolojisi ve klinik nedenleri bilinmemekte, ancak bu hastalarda vitamene bağlı bazı enzim sistemlerinin bozulduğu belirtilmektedir (38).

Herhangi bir nutrisyonel tedavide olmayan 24 Crohn hastası ile 24 sağlıklı kontrol, serum, kan ve kırmızı hücrelerinde çeşitli vitaminlerin düzeyleri ölçülerek karşılaştırılmıştır. Hastaların 12' sinde sadece ince barsak, 2'sinde kalın barsak ve kalan

10'unda ise her iki bölgenin tutulduğu belirlenmiştir. Crohn hastalığında A ve E vitaminleri ve B₁, B₂, B₆ ve folik asit düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. B₁₂, C vitamini, nikotinik asit ve biotin her iki grupta farklı bulunmazken, pantotenik asit düzeyi Crohn hastalarında kontrollerden yüksek bulunmuştur. Ayrıca B₂ vitamini ve nikotinik asit Crohn hastalığı aktivite indeksi ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu bulgular, Crohn hastalığında, tedavi öncesinde vitamin eksikliklerinin olduğunu ve B₂ vitamini ve nikotinik asit gibi bazı vitamin konsantrasyonlarının hastalık aktivitesini yansıttığını düşündürmüştür. Nikotinik asit çalışmadaki hastaların hiçbirinde radyolojik olarak tutulum olmayan üst jejunumdan absorbe olduğundan azalmış nikotinik asit konsantrasyonunun, ince barsağın subklinik olarak tutulmuş segmentleri ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (29).

Antioksidan savunmadaki azalma ve yağ asit profilindeki değişiklikler CH'da inflamasyonun patofizyolojisinde rol oynayabilirler. Bir çalışmada; serum antioksidan vitamin ve mineraller, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz aktivitesi, hastalık aktivitesi, diyetle alım, plazma ve eritrosit fosfolipitlerinin yağ asit profili aktif, inaktif CH ve kontrol bireylerinde incelenmiştir. Aktif CH'ları, inaktif CH ve kontrol ile karşılaştırıldığında antioksidan düzeylerinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Yağ asit profili ise hastalık aktivitesi ve serum antioksidan konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Remisyon durumundaki CH'nın normal diyetlerine hem n-3 yağ asidi hem de antioksidan (AO) içeren sıvı formul ilavesi 3 ay süre ile verilmiştir. Destek öncesi kontrollerle karşılaştırıldığında önemli şekilde düşük olan selenyum, vitamin C ve vitamin E'nin serum düzeyi, süperoksit dismutaz aktivitesi ve total antioksidan düzeyi AO desteğinden sonra anlamlı şekilde artmıştır.

Bu çalışma n-3 yağ asitleri ve AO içeren immunmodulator formulaların CH'nın tedavisinin belirgin role sahip olabileceğini göstermiştir.

Sonuç olarak, akut İnflamatuar Barsak Hastalıklarında bulunan suboptimal vitamin düzeylerinin

patofizyolojisi ve klinik nedenleri tümüyle bilinmemektedir. Subklinik yetersizliklerde doku yaranması ve inflamasyonun önemli olduğu belirtilmektedir. Bu hastalarda, hipovitaminosis gelişme riski önemlidir ve değerlendirilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Banares FF, Lacruz AA, Xiol X. Vitamin Status with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterology* 1989; 84 (7): 744-8.
2. Kuroki F, Iida M. Multiple Vitamin Status in Crohn's Disease. *Digestive Disease and Science* 1993 38(9): 1614-8.
3. Champe PC, Harvey RA. (Çev.Dirican M.): *Vitaminler Biyokimya*, 1997 2.Baskı; 319-30.
4. Castro AG. Digestion and Absorption, *Gastrointestinal Physiology*, 1991 4. Baskı, 128-130.
5. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook Of Clinical Chemistry*, 2.Baskı, 1994 1278-1316.
6. Goodman and Gilman's.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics.*, 8.Baskı, 1985 1531-1571.
7. Tannenbaum SR, Walstra P. *Food Science and Technology, Handbook of Vitamins*, 1984.
8. Kayaalp SO. Yağda ve Suda Çözünen Vitaminler. *Tıbbi Farmakoloji* 1990; 3: 2947-991.
9. Mills A, Russell R. Vitamin a Deficiency in Crohn Disease. *Gut* 1983 24, 1169-75.
10. Imes S, Pinchbeck B. Vitamin a Status in 137 Patients with Crohn's Disease, *Digestion*, 1987; 37: 166-70.
11. Rombeau JL. Nutritional-Metabolic Aspects of IBD, *Current Opinion in Gastroenterology* 1993; 9, 566-70.
12. Janczewska I. Metabolism of Vitamin a in IBD. *Hepatogastroenterology* 1991 38 (5): 391-5.
13. Regoly MA. Effect of Fat and Retinol Loading on Serum Trglyceride and Retinol Levels in Patients with Üc., *Nahrung* 1991; 35 (1): 21-6.
14. Wendlan BE, Aghdassi E, Tom C. Lipid Peroxidation and Plasma Antioxidant Micronutrient in Crohn Disease, *Am J Clin Nut* 2001; 74 (2): 259-64.
15. Rami G Jr, Szabo I, Vincze A. Decrease of Serum Carotenoids in Crohn's Disease *J Physiol Paris* 2000; 94(2): 159-61.
16. Clifford Wlo, Philippe WP. Vitamin D Absorption In Healthy Subjects And In Patients with Intestinal Malabsorption, *Am J Clin Nutrition* 1985 42, 644-9.
17. Irwin HR, Joel MM. *Inflammatory Bowe Disease, Modern Nutrition in Health and Disease*, 8.ed. 1994: 1043-9.
18. Leichtmann GA. Intestinal Absorbtion of Cholecalciferol and 25 Hydroxycholecalcifeerol in Patient with Both Crohn's Disease And Intestinal Resection, *Ab J Clin Nutr* 1991; 54; 548-52.
19. Harries AD, Brown R, Heatley RV. Vitamin D Status in Crohn's Disease: Association With Nutrition and Disease Activity. *Gut* 1985 26; 1197-203.
20. Scharla SH, Minne HW. Bone Mineral Density and Calcium Regulating Hormones in Patients with IBD, *Ex-Clin.Endocrinol* 1994 102 (1): 44-9.

21. Bernstein CN, Seeger LI. Decreased Bone Density in IBD is Related To Corticosteroid Use and Not Disease Diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995; 10 (2); 44-9.
22. Silvennoinen J. Relationships Between Vitamin D., Parathyroid Hormone and Bone Mineral Density in IBD.; *J.Intern-Med* 1996; 239 (2): 131-7.
23. Vogelsang H, Klamert M. Dietary Vitamin D Intake In Patients With Crohn's Disease, *Wien-Klin. Wochenschr.* 1995; 107 (19): 578-81.
24. Vogelsang H, Ferenci P. Prevention Of Bone Mineral Loss In Patients With Crohn's Disease By Long-Term Oral Vitamin D Supplementation 1995; 7(7): 609-14.
25. Krasinski SD, Russell RM. The Prevalence of Vitamin K Deficiency in Chronic Gastrointestinal Disorders, *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 639-43.
26. Schoon EJ, Muller MC, Vermeer C. Low Serum and Bone Vitamin K Status in Patients with Longstanding Crohn's Disease : Another Pathogenetic Factor of Osteoporosis in Crohn's Disease? *Gut* 2001; 48 (4):448.
27. Kuroki F, Lida M. Is Vitamin E Depleted in Crohn's Disease at Initial Diagnosis? *Digestive Diseases* 1994 12(4); 248-54.
28. Tatar G. Vitamin ve Minerallerin Absorpsiyonu, *Gastroenteroloji* 1993; 1: 357-61.
29. Kuroki F, Iida M. Multiple Vitamin Status in Crohn's Disease, *Digestive Diseases and Sciences* 1993; 38(9): 1614-8.
30. Imes S, Dinwoodie A. Vitamin C Status in 137 Outpatients with Crohn's Disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8(4): 443-6.
31. Dubey SS, Sinha KK, Gupta JP. Vitamin C Status, Glutathione and Histamine in Gastric Carcinoma, Tuberculous Enteritis and Non-Specific ÜS Indian-J *Physiol-Pharmacol*, 1985; 29(2): 111-4.
32. Guenther GS, Robert MM. Folate Absorbtion in Crohn's Disease, *Digestion*, 1994; 55: 234-8.
33. Lashner BA. Red Blood Cell Folate is Associated with the Development Of Dysplasia And Cancer İn ÜC. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993 119(9): 549-54.
34. Bayat M, Brynskov J. Direct And Quantitative Vitamin B12 Absorption Measurement İn Patients with Disorders in the Distal Part Of The Bowel. Comparison Of Stool Spot Test with Whole Body Counting İn Patients with Ileal Pelvic Reservoir, Ileostomy Or Crohn's Disease. In *J Colorectal Dis* 1994 9(2), 68-72.
35. Behrend C, Jeppesen PB. Vitamin B12 Absorption After Ileorectal Anastomosis For Crohn's Disease, *European J of Gastroenterology and Hepatology* 1995; 7(5): 397-400.
36. Belleville F, Gaucher P. Crohn's Disease and Vitamin B12 Metabolism, *Dig.Dis.Sci.*, 1996; 41(7): 1417-22.
37. Wasser TE, Reed JF. Nutritional Assessment and Disaesa Activity For Patients with IBD 1995; 9(3): 131-6.
38. Fernandez FB, Abad LA. Vitamin Status in Patients With IBD, 1989 84 (7): 744-8.
39. Geerling BJ, Houwelingen AC, Badart-Smook A, The Relation Between Antioxidant Status and Alterations in Fatty Acid Profile in Patient with Crohn Disease and Controls *Scand J Gastroenterol* 1999; 34 (11): 1108-16.
40. Geerling BJ, Badart-Smook A, Van Deursen C, Nutrition Supplementation with N-3 Fatty Acid and Antioxidants in Patients with Crohn's Disease in Remission: Effects on Antioxidant Status and Fatty Acid Profile, *Inflamm Bowel Dis* 2000 6(2): 77-84.

Geliş Tarihi: 06.04.2001

Yazışma Adresi: Uz.Dyt.Mendane SAKA
GATA Gastroenteroloji BD,
06018 Etilik, ANKARA