

# Demir Eksikliği Anemili Olgularda Celiac Hastalığı Prevalansı

## PREVALENCE OF CELIAC DISEASE IN PATIENTS WITH IRON DEFICIENCY ANEMIA

Dr. Selim AYDEMİR,<sup>a</sup> Dr. Gülay KADIOĞLU,<sup>b</sup> Dr. Taner BAYRAKTAROĞLU,<sup>b</sup> Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ,<sup>a</sup> Dr. İshak ÖZELTEKİN,<sup>b</sup> Dr. Ali BORAZAN,<sup>b</sup> Dr. Erol AKTUNÇ,<sup>c</sup> Dr. Gamze NUMANOĞLU<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Gastroenteroloji BD, <sup>b</sup>İç Hastalıkları AD, <sup>c</sup>Aile Hekimliği AD, <sup>d</sup>Patoloji AD, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, ZONGULDAK

### Özet

**Amaç:** Celiac hastalığı gluten ile indüklenen, ince bağırsaklarda villöz atrofi ve malabsorpsiyon ile karakterize bir hastalıktır. Demir eksikliği anemisi bu hastalığın önemli bir prezantasyon şekli veya ilk bulgusu olabilir. Bu çalışmada, gastrointestinal sistem endoskopik incelemesinde kan kaybını açıklayacak bulgu saptanmayan demir eksikliği anemili olgularda celiac hastalığı prevalansını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Demir eksikliği anemisi tanısı konmuş, üst ve alt gastrointestinal sistem endoskopik incelemesinde kan kaybını açıklayacak bulgu saptanmayan toplam 39 olgu çalışma grubunu, üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan yaş ve cinsiyet uyumlu, anemik olmayan 35 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Olgularda duodenum ikinci kesiminden alınan biyopsi örneklerinde histopatolojik olarak celiac hastalığı varlığı araştırıldı.

**Bulgular:** Demir eksikliği anemili çalışma grubundan alınan biyopsi örneklerinde 4 (%10.2) olguda celiac hastalığı ile uyumlu bulgular saptanırken kontrol grubunda hiçbir olguda celiac hastalığı ile uyumlu bulgu saptanmadı. Celiac hastalığı saptanan 4 olgu glutensiz diyete alındıktan 6 ay sonra yapılan duodenal biyopsilerde patolojik bulgularda belirgin düzelmeye saptandı.

**Sonuç:** Demir eksikliği anemisi ile başvuran ve aneminin nedenini açıklayacak belirgin sebep olmayan olgularda celiac hastalığından şüphelenilmelidir. Bu olgulardan endoskopik inceleme sırasında duodenum ikinci kesim biyopsisi alınmalıdır.

### Abstract

**Objective:** Celiac disease is a disorder caused by dietary gluten, inducing villous atrophy and malabsorption in small intestinal mucosa. Iron deficiency anemia may be the first finding or an important presentation of this disorder. In this study, patients whom endoscopic examinations have not revealed any cause for iron deficiency anemia were investigated for celiac disease prevalence.

**Material and Methods:** Thirty-nine patients having the diagnosis of iron deficiency anemia whom did not have any endoscopic cause for upper or lower gastrointestinal bleeding consisted the study group. Thirty-five age and sex matched nonanemic patients, who had undergone endoscopic examinations for reasons other than iron deficiency anemia consisted the control group. Histologic findings for celiac disease were investigated in biopsy specimens taken from the second part of the duodenum of all subjects.

**Results:** In 4 of the specimens (10.2%) of the study group, histopathologic findings correlated with celiac disease whereas none of the specimens in control group revealed any findings related to celiac disease. Significant improvement was observed in histopathologic findings of 4 cases of celiac disease after 6 months of glutene free diet.

**Conclusion:** As a result, in all patients presenting with unknown cause of iron deficiency anemia there must be a high index of suspicion about celiac disease. Duodenal biopsies should be performed in these patients during endoscopic examination of the gastrointestinal tract.

**Anahtar Kelimeler:** Celiac hastalığı, demir eksikliği anemisi

**Key Words:** Celiac disease, iron deficiency anemia

Turkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2004, 15:101-105

Klinik ve pratik hematolojide, demir eksikliği aneminin en sık nedenidir. Demir eksikliğinin gelişiminde; azalmış demir alımı, artmış demir

kaybı ve artmış demir ihtiyacı rol alır.<sup>1,2</sup> Hastalarda gastrointestinal sistemden (GİS) belirgin kan kaybına yönelik bulgu olmasa da, açıklanamayan demir eksikliği anemisi (DEA) olan vakalarda endoskopik inceleme yapılmasının önemini vurgulayan çalışmalar mevcuttur.<sup>3-5</sup>

Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda, DEA gastrointestinal sistemden kan kaybı ile ilişkili olarak düşünülmesine rağmen, yapılan çalışmalarda bu hastaların endoskopik ve kolonoskopik

Geliş Tarihi/Received: 01.07.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 16.12.2004

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Selim AYDEMİR  
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Gastroenteroloji BD,  
67600 ZONGULDAK  
selimaydemir@hotmail.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

incelemelerde ancak %29-47'sinde kan kaybını açıklayacak aşikar sebep bulunabilmiştir.<sup>2,6,7</sup> Bu nedenle, DEA'de gastrointestinal sistemden kan kaybindan başka demir emilim bozuklukları göz önünde tutulmalıdır.

Celiac hastalığı (CH) gluten ile indüklenen, ince barsaklarda villöz atrofi ve malabsorpsiyon ile karakterize bir hastalıktır.<sup>8-10</sup> DEA'si bu hastalığın önemli bir prezantasyon şekli veya ilk bulgusu olabilir.<sup>6</sup>

Çalışmamızda, üst ve alt GİS endoskopik incelemesinde kan kaybını açıklayacak bulgu saptanmayan DEA olgularında CH prevalansı araştırılmıştır.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Aralık 2001-Kasım 2003 tarihleri arasında yapılan tetkikleri sırasında DEA tanısı konmuş, üst ve alt GİS endoskopik incelemesinde kan kaybını açıklayacak bulgu saptanmayan vakalar alındı. Kontrol grubu olarak ise anemi dışı sebeplerle üst GİS endoskopisi yapılan, yaş ve cinsiyetleri uygun olgular alındı.

Demir eksikliği anemisi tanısı için bayanda hemoglobin değeri <12 gr/dl (normal: 12-16 gr/dl), erkekte <14 gr/dl (normal: 12-16 gr/dl), ferritin <25 ngr/ml (normal: 25-300 ngr/ml), ortalama eritrosit hacmi <80 fl (normal: 80-96 fl) düzeyleri esas alındı.<sup>1</sup>

Gastrointestinal sistemden kan kaybını dışlamak amacı ile tüm olgular üç kez gaitada gizli kan (GGK) pozitifliği açısından değerlendirildi.

16 yaşından küçük olgular, menometroraji olan bayanlar, yapılan üst ve alt GİS endoskopik incelemelerde belirgin kan kaybını açıklayacak lezyonu olanlar, mide cerrahisi geçirenler, belirgin kan kaybı öyküsü olanlar, bilinen GİS malignitesi olanlar, kanser ve kronik hastalığı olanlar (kronik böbrek yetmezliği, siroz, ciddi kardiyopulmoner hastalık gibi), GGK pozitif bulunan olgular çalışmaya alınmadı.

Olgulardan anti gliadin IgA, anti gliadin IgG ve endomisyum antikollarının araştırılması için ön

kol yüzeyel venden venöz kan örnekleri alındı. Endomisyum antikolları indirekt immün floresan tekniği, gliadin antikolları ise ELISA yöntemi kullanılarak araştırıldı.

Gastroduodenal endoskopik inceleme gece açlığını takiben Pentax EG2930K gastroskop kullanılarak yapıldı. Histopatolojik inceleme için, duodenum ikinci kesimden görerek endoskopik biyopsi forsepsi ile 2 adet biyopsi alındı. Biyopsi örnekleri %10 formol içerisinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Parafin bloktan hazırlanan kesitler haematoxylin eozin ile boyanarak incelendi. CH tanısı European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN) kriterlerine göre duodenum ikinci kesiminden alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesi, glutensiz diyet sonrasında klinik ve histolojik düzelme ile konuldu.<sup>11</sup> Biyopsi örneklerinde histopatolojik incelemede CH'nın teşhisinde intraepitelyal lenfositozis, villöz düzleşme ya da villusların tamamen kaybı, kript hiperplazisinin varlığı araştırıldı. Celiac antikollarının pozitifliği tanıyı desteklemekle birlikte tek başına yeterli kabul edilmedi.

Sonuçların değerlendirilmesi; bilgisayarda 'SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows Version 9.0 sistemi kullanılarak yapıldı. Sonuçları ortalama  $\pm$  SD olarak ifade edildi. Sayısal değerler student-t testi ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Demir eksikliği anemisi grubunda 5'i (%12.8) erkek, 34'ü (%87.2) bayan toplam 39 olgu vardı. Olguların yaş ortalaması  $38.8 \pm 12.4$  idi. Kontrol grubunda ise 5'i (%14.2) erkek, 23'ü (%65.8) bayan olmak üzere toplam 35 olgu vardı. Olguların yaş ortalaması  $37.2 \pm 11.5$  idi. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

Çalışmaya alınan tüm olgularda GGK 3 kez negatifti. Endoskopik incelemede tüm olgularda duodenum ikinci kesimleri normal görünümdeydi.

Demir eksikliği anemisi grubunda olguların 6'sında (%15.3) anti gliadin IgA, 7'sinde anti gliadin IgG (%17.9), 4'ünde (%10.2) endomisyum antikoru pozitif olarak bulundu. Duodenum ikinci

**Tablo 1.** Olguların demografik özellikleri ve bulgular.

	Demir eksikliği anemisi (n:39)	Kontrol (n:35)
Yaş ortalaması (yıl±SD <sup>**</sup> )	38.8±12.4	37.2±11.5
Kadın/erkek	34/5	30/5
Hemoglobin (ortalama±SD)	9.6±1.9	14.1±3.3
Ferritin (ortalama±SD)	10.3±8.4	51.3±11.9
Anti gliadin IgA	6 (%15.3)	1 (%2.8)
Anti gliadin IgG	7 (%17.9)	2 (%5.7)
Endomisyum antikoru	4 (%10.2)	0 (%0)
Celiac hastalığı	4 (%10.2)	0 (%0)

\*n: olgu sayısı, \*\*SD: standart sapma

kesiminden alınan biyopsi örneklerinin patolojik incelemesinde, 4 olguda (%10.2) CH ile uyumlu bulgular saptandı. Bu 4 hasta glutensiz diyetle alındıktan 6 ay sonra yapılan endoskopik incelemede duodenum biyopsilerindeki patolojik bulgularda düzelme saptandı.

Kontrol grubundaki olguların 1'inde (%3.5) anti gliadin IgA, 2'sinde (%7.1) anti gliadin IgG pozitif iken hiç bir olguda endomisyum antikoru saptanmadı. Duodenum ikinci kesimde alınan biyopsi örneklerinin patolojik incelemesinde hiçbir olguda CH ile uyumlu bulgu saptanmadı.

## Tartışma

Demir eksikliği anemisi, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunu olma özelliğini korumaktadır. National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) bu konudaki en kapsamlı çalışmaları 1971-1974 ve 1976-1980 yılları arasında oluşturmuştur. Bu çalışmalarda NHANES II'ye göre DEA'nin erişkinlerde %4-6 sıklıkta görüldüğü belirtilmiştir.<sup>12</sup> Özellikle açıklanamayan DEA olgularında GİS semptomları ve GİS'den kanama bulguları olmasa da endoskopik değerlendirme önem kazanmaktadır. Bir çalışmada DEA'nin belirgin nedenleri dışlandıktan sonra (belirgin kan kaybına neden olaylar, yetersiz diyet, kronik hastalıklar ve malignansiler), 71 hastada etyolojiye yönelik endoskopik ve kolonoskopik incelemeler yapılmıştır. Belirgin kanama odağı olmayan 36 hastanın 4'ünde CH saptanmıştır.<sup>1</sup>

Celiac hastalığı, gliadin ve gliadin ile ilişkili proteinlere intolerans sonucu gelişen, proksimal ince bağırsaklarda başlayarak diffuz ince bağırsak tutulumu ile seyredabilen, malabsorpsiyon ile karakterize hastalıktır.<sup>8-10</sup> Daha önce yapılan çalışmalarda prevalansının 1/1000'lerde olduğu sınımlanmasına rağmen son zamanlarda asemptomatik hastaların da toplum taramalarında saptanması ile prevalansının 1/200-300 olduğu bildirilmektedir.<sup>8,10,13,14</sup>

Çalışmamızda 39 DEA'li olgunun 4'ünde (%10.2) CH saptandı. Kontrol grubundaki 35 olgunun ise hiçbirinde CH saptanmadı. Ülkemizde CH prevalansı ile ilgili olarak veri bulunmamakla birlikte literatürde verilen prevalans değerleri göz önüne alındığında üst ve alt GİS endoskopik incelemesinde GİS'den kan kaybını açıklayacak bulgu saptanmayan DEA'li olgularda CH prevalansının yaklaşık 20-30 kat fazla olduğu söylenebilir.

Celiac hastalığı, 5 yaşından önce ve 40-50 yaşlarında olmak üzere 2 dönemde pik yapar. Ancak tanı herhangi bir yaşta konulabilir. Hollanda'da yeni tanı alan vakalarının %20'sinin 60 yaş ve üstü olduğu bildirilmektedir.<sup>15</sup> Kadın erkek oranı 2/1'dir. Bizim CH tanısı koyduğumuz olgularımızın 4'ü de bayan olup, yaşları 25-48 arasında değişmekte idi. CH olan olgular, asemptomatik hastalıktan ishal, steatore, kilo kaybı gibi malabsorpsiyon semptomlarına uzanan belirtilerle başvurabilir. Anemi sık görülen bulgulardan biridir.<sup>16</sup> CH'da demir, folat ve nadiren vitamin B 12 eksikliğine bağlı anemi görülebilir. Bu nedenle, anemi mikrositik ya da makrositik vasıfta olabilir. Erişkin yaştaki CH'lı olgularda DEA hastaların yaklaşık %46'sında bildirilmektedir.<sup>16,17</sup> Mukozal absorpsiyon yüzeyindeki azalma, fırçamsı kenar hasarı ve geriye kalan enterositlerdeki taşıyıcıların azlığına bağlı olarak diyetdeki demir emilimi azalmaktadır. Ayrıca hasarlanmış intestinal mukozada enterositlerin hızlı kaybı da DEA'ne katkısı bulunmaktadır.<sup>16,18</sup>

Demir eksikliği anemisinde CH prevalansının % 0-5 arasında değiştiği bildirilmektedir.<sup>19-21</sup> Ancak İtalya'da demir replasmanına cevap vermeyen bir alt grupta yapılan çalışmada CH prevalansı %20 bulunmuştur.<sup>21</sup> İngiltere'de DEA tanısı kon-

muş 114 hasta ile yapılan başka bir çalışmada hastalar gastroskopi, flexible sigmoidoskopi ve baryumlu kolon grafisi ile incelenmiş ve CH prevalansı %2.6 olarak bulunmuştur.<sup>22</sup> Bu çalışmada histopatolojik olarak CH tanısı almış 3 vakada da endoskopik bulguların normal olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda da, CH tanısı konan 4 hastanın endoskopik değerlendirmesinde duodenum normal görünümdeydi.

Çalışma için olgu seçiminde GİS kayıplarını dışlamak için GGK negatif olgular seçilmiştir. Ancak CH'da GGK pozitifliğinin olabileceği de bildirilmektedir.<sup>18</sup>

Yapılan çalışmalarda, CH saptamada antigliadin antikorlarının spesifite ve sensitivitesinin orta derecede olduğu, IgA tipi antikorların daha spesifik olduğu bildirilmektedir.<sup>23-26</sup> Antigliadin IgA tipi antikorların duyarlılığı selektif IgA antikor eksikliği olan olgularda azalmaktadır. Ayrıca Crohn hastalığı, postinfeksiyöz malabsorpsiyon gibi olaylar sırasında serum düzeyleri artabilir.<sup>15</sup> CH saptamada endomisyum antikor pozitifliğinin spesifitesi %99, sensitivitesi %100 olarak bildirilmektedir.<sup>10,14</sup> Bizim çalışmamızda CH'lı 4 olgunun 3'ünde antigliadin IgA (%75), 2'sinde antigliadin IgG (%50), 4'ünde endomisyum antikoru (%100) pozitif bulundu. CH tanısı alan olgularımızda antikor pozitifliği oranları literatürde verilenlerle uyumlu bulunmuştur. Özellikle endomisyum antikorlarının CH tanısında oldukça spesifik ve sensitif olması nedeniyle CH taramasında kullanılması pek çok otorite tarafından önerilmektedir.<sup>6,20,26,27</sup>

Sonuç olarak DEA ile başvuran ve aneminin nedenini açıklayacak belirgin sebep olmayan olgularda CH'dan şüphelenilmeli ve bu olgulardan endoskopik inceleme sırasında duodenum ikinci kesim biyopsisi alınmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001; 111(6):439-45.
- Annibale B, Capurso G, Delle FG. The stomach and iron deficiency anaemia: a forgotten link. *Dig Liver Dis* 2003; 35(4):288-95.
- Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, Porter KG, McConnell JB. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32(5):469-72.
- Unsworth DJ, Lock FJ, Harvey RF. Iron-deficiency anaemia in premenopausal women. *Lancet* 1999; 353(9158):1100.
- Kepczyk T, Cremins JE, Long BD, Bachinski MB, Smith LR, McNally PR. A prospective, multidisciplinary evaluation of premenopausal women with iron-deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(1):109-15.
- Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30(2):153-6.
- Bampton PA, Holloway RH. A prospective study of the gastroenterological causes of iron deficiency anaemia in a general hospital. *Aust N Z J Med* 1996; 26(6):793-9.
- Corazza GR, Gasbarrini G. Coeliac disease in adults. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9(2):329-50.
- Greco L, Corazza G, Babron MC et al. Genome search in celiac disease. *Am J Hum Genet* 1998; 62(3):669-75.
- Hill ID, Bhatnagar S, Cameron DJ, et al. Celiac disease: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 Suppl 2:78-8.
- Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990; 65(8):909-11.
- Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277(12):973-6.
- Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2002; 94(4):474-8.
- Ransford RA, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35(3):228-33.
- Mulder JJ, Mearin ML. Celiac disease. In: Cremer M, Krejs G, Ransford RA, Raskin JB, editors. *Gastroenterology and hepatology*. 7th ed. London: McGraw Hill; 1999. p.263-71.
- Cuoco L, Cammarota G, Jorizzo RA, et al. Link between *Helicobacter pylori* infection and iron-deficiency anaemia in patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36(12):1284-8.
- Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(3):691-6.
- Fine KD. The prevalence of occult gastrointestinal bleeding in celiac sprue. *N Engl J Med* 1996; 334(18):1163-7.
- Swinson CM, Levi AJ. Is coeliac disease underdiagnosed? *Br Med J* 1980; 281(6250):1258-60.

20. Catassi C, Ratsch IM, Fabiani E, et al. Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg. *Lancet* 1994; 343(8891):200-3.
21. Karnam US, Felder LR, Raskin JB. Prevalence of occult celiac disease in patients with iron-deficiency anemia: a prospective study. *South Med J* 2004; 97(1):30-4.
22. McIntyre AS, Long RG. Prospective survey of investigations in outpatients referred with iron deficiency anaemia. *Gut* 1993; 34(8):1102-7.
23. Grodzinsky E, Franzen L, Hed J, Strom M. High prevalence of celiac disease in healthy adults revealed by antigliadin antibodies. *Ann Allergy* 1992; 69(1):66-70.
24. Maki M. The humoral immune system in coeliac disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9(2):231-49.
25. Dickey W, McConnell JB. How many hospital visits does it take before celiac sprue is diagnosed? *J Clin Gastroenterol* 1996; 23(1):21-3.
26. Ferreira M, Davies SL, Butler M, Scott D, Clark M, Kumar P. Endomysial antibody: is it the best screening test for coeliac disease? *Gut* 1992; 33(12):1633-7.
27. Aydemir S, Tekin NS, Aktunc E, Numanoglu G, Ustundag Y. Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15(3):192-5.