

KLİNİK ARAŞTIRMA**ÇÖLYAK HASTALIğI OLAN ÇOCUKLARDA
ÖZOFAJİTİN DEğERLENDİRİLMESİ****EVALUATION OF ESOPHAGITIS IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE**

Fatih ÜNAL
Maşallah BARAN
Ayşegül CEBE
Filiz EREN
Gülseren ŞAHİN
Erhun KASIRGA

ÖZET

Amaç: Çölyak hastalığı tanısı alan olgularda özofajit sıklığı, özofajiti olan ve olmayan hastalarda reflü semptomları ve duodenumdaki histopatolojik değerlendirmedeki ağırlık ile özofajit sıklığı arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çölyak hastalarının tanı anındaki bulguları geriye dönük tarandı. Hastalar özofajiti olan ve olmayan çölyak hastaları olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların histopatolojik bulguları, reflü semptomları ve demografik özellikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 71 (53%) çölyaklı hastada özofajit bulgularına rastlandı. Özofajitli çölyak hasta grubunda bulantı, kusma, pirozis gibi reflü semptomları daha sık saptanmıştır (p <0,001). Her iki grupta yaş, cinsiyet, vücut boy ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Özofajiti olan çölyaklı hastalar ile özofajiti olmayan hastalar arasında histopatolojik sınıflamaya (Marsh sınıflaması) göre anlamlı fark saptanmadı. Özofajitli çölyak hastalarındaki Marsh sınıflamasının ağırlığı ile özofajit gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Çölyaklı 71 olguda (%53) özofajit saptandı, özofajit olan hastalarda reflü semptomları daha belirgindi.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Çölyak hastalığı, Özofajit

SUMMARY

Aim: In current study, we evaluated the prevalence of reflux esophagitis in celiac patients. Dyspeptic symptoms were compared between those with and without esophagitis, and investigated the relationship between histopathological grade in duodenum and frequency of esophagitis.

Dörtçelik Devlet Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birimi, Bursa

(Uz Dr F. Ünal)

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Birimi, İzmir

(Uz Dr M. Baran)

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme BD, Manisa

(Prof. Dr. E. Kasırga, Uz. Dr. G. Şahin, Uz. Dr. A. Cebe)

Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Lab., Bursa

(Uz. Dr. F. Eren)

Yazışma : Uz. Dr. M. Baran

Material and Methods: Findings of patients with celiac disease at diagnosis were retrospectively reviewed the records of Dortcelik Children's Hospital Pediatric Gastroenterology Clinic. Celiac patients were divided in to two groups; with and without esophagitis. Histopathologic findings, reflux symptoms and demographic findings were compared with in both group.

Findings: Esophagitis findings were detected in 71 (%53) patients with celiac disease. Reflux symptoms such as vomiting, nausea and pyrosis were more common in celiac patients with reflux oesophagitis than those without reflux esophagitis ($p<0.01$). No difference was found between two groups according to age, gender and height. No significant difference was found in terms of histopathological grade (Marsh Classification) in celiac patients with and without reflux esophagitis. We did not find a significant correlation between Marsh Classification grade and the findings of esophagitis in celiac patients with esophagitis.

Conclusion: Esophagitis findings were detected in 71 (53%) patients with celiac disease. Reflux symptoms were more common in celiac patients with reflux esophagitis than those without reflux esophagitis

Key words: Celiac disease, Children, Esophagitis

GİRİŞ

Çölyak hastalığı gluten alımına bağlı olarak ince bağırsaklarda histopatolojik anormallikler ile karakterize, malabsorbsiyona neden olan bir hastalıktır (1, 2). Hastalarda ağır malabsorbsiyon bulguları (ishal, kilo kaybı, gelişme geriliği) görülebileceği gibi, herhangi bir klinik bulgu olmayabilir. Popülasyon bazlı çalışmalarda çocukluk yaş grubunda prevalansın 1/80-1/300 olduğu rapor edilmiştir (3, 4). Ülkemizde okul çocuklarında yapılan çok merkezli bir çalışmada çölyak hastalığının sıklığı %0.47 olarak verilmiştir (5). Tedavisiz çölyak hastalarında, alt özofagus sfinkter basıncında azalma gösterilmiştir. Bununla birlikte çölyak hastalarında reflü özofajit olup olmadığına dair veriler yetersizdir (6,7). Çocuklarda gastroözofageal reflü hastalığı sıklığının %1-8 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Endoskopik inceleme sırasında alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi gastroözofageal reflü hastalığına bağlı özofagus zedelenmesini göstermede en güvenilir yöntemdir (8).

Bu çalışmada tedavi edilmemiş, yeni tanı alan çölyak hastalarında sırasıyla 1- Özofajit sıklığı, 2- Hastaların duodenumdaki histopatolojik bulgularının şiddeti ile özofajit arasında bir ilişki olup olmadığı, 3- Özofajiti olan ve olmayan hastalar arasında klinik bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların oluşturulması:

2007-2011 yılları arasında endoskopileri yapılan 1987 hastanın kayıtları geriye dönük olarak tarandı. Çalışmamıza çölyak hastalığı tanısı almış olan 134 hasta dahil edildi. Çölyak hastalığı tanısı; çölyak serolojisi (Antigliadin antikor, Endomisium antikor, Doku transglutaminaz antikor) pozitifliği ve endoskopik olarak duodenumdan alınan çoklu biyopsilerde saptanan histopatolojik değişiklikler ile ESPHGAN (Avrupa Çocuk Hepatoloji, Gastroenteroloji ve Beslenme Ku-

rumu) kriterlerine göre tanımlanmıştır (9). Yaş grubu uyumlu, çölyak hastalığı olmayan, sindirim sistemi semptomları nedeniyle endoskopi yapılan 88 hastada özofajit sıklığı % 45 olarak saptanan merkezimizde, çölyak hastalarındaki özofajit sıklığı araştırılmıştır.

Endoskopi ve Histopatoloji:

Tüm hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopi işlemi standart 6 saat açlıktan sonra uygulanmıştır. Hastalara endoskopi öncesi, sırasıyla farenks bölgesine %10 ksilokain sprey ile lokal anestezi uygulandı. Sedasyon için midazolam 0.1 mg/kg dozunda (maksimum 5 mg) intra venöz verildi. Endoskopi işlemi aynı doktor tarafından Fujinon EG 250WR5 endoskop (Fujinon, Japan) ile uygulandı. İşlem sırasında sırasıyla duodenumun 5, bulbusun 2, antrumun 2 ve özofagusun 3 farklı yerinden alınan biyopsi örnekleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Tüm biyopsi örnekleri aynı patoloj tarafından değerlendirilmiştir. Çölyak hastalığı tanısında histopatolojik bulgular Marsh sınıflamasına göre sınıflandırıldı (10). Reflü özofajit tanısı için özofagustan alınan biyopsi örnekleri epitelyal hiperplazi, intraepitelyal enflamasyon, lamina propriadaki vasküler değişiklikler, balon hücreler ve epitelyal değişiklikler (ülserasyon, kolumnar veya fundik epitel) yönünden araştırıldı (11).

Yeni tanı alan çölyak hastalarında, özofajiti olanlar (grup 1), özofajiti olmayanların (grup 2) olarak ayrıldı. Ayrıca her iki grup arasında demografik bulgular, klinik ve histopatolojik bulgular karşılaştırıldı.

İstatistik:

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. Gruplar arasındaki ilişki analizi için Chi-Square testi uygulandı. Sonuçların karşılaştırılmasında sayısal veriler için verilerin dağılımına göre Student t testi veya Mann-

Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar $p < 0.05$ ise anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çölyak hastalığı tanısı alan 134 olguda, kız/erkek oranı 86/ 48, medyan yaşı 10.02 ± 5.26 (1-18 yıl) saptandı. Hastalarımızın %64'nü kız olgular oluşturmakla birlikte, kız erkek oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,48$).

Hastaların klinik bulguları değerlendirildiğinde; en sık bulgu kilo azlığı ve karın ağrısı %73 iken, diğer bulgular sırasıyla iştahsızlık, karın şişliği, bulantı %65 ve kronik ishal %64 oranında saptandı. Çölyak hastalarında reflü semptomları değerlendirildiğinde piroziz ve geğirme %48, ağız kokusu %55, bulantı ve iştahsızlık %65 sıklığında saptandı.

Çölyak hastalığı tanısı alan hastaların %53 ($n=71$)'ünde histopatolojik olarak özofajit gözlemlendi. Hiçbir olguda eozinofilik özofajit saptanmadı. Özofajiti olmayan hastalar %47 ($n=63$) oranındaydı. Özofajitli olgularda özofagusun histopatolojik bulgu-

ları incelendiğinde, 68 (%95.7) olguda hafif özofajit, 2 olguda (%3) orta derecede özofajit, bir olguda (%1.4) ise ağır özofajit bulguları saptandı.

Grup 1 ve grup 2 hastalarının yaşı, cinsiyet, ortalama semptom süreleri ve ortalama boy bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmezken, her iki grup arasında ortalama vücut ağırlık bulguları arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0.007$, Tablo 1).

Özofajit saptanan hastalarda ($n=71$) reflü semptomları, özofajiti olmayan hasta grubu ($n=63$) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Semptomlara göre p değerleri Tablo 2'de görölmektedir.

Tüm olguların duodenum histopatolojik bulguları Marsh sınıflamasına göre değerlendirildiğinde Evre 1 olgu saptanmadı. Olguların %91.7 ($n= 123$)'ü Marsh Evre 3 düzeyinde histopatolojik bulgular göstermekteydi. Grup1 ve Grup 2'de yer alan olgularda duodenumdaki histopatolojik bulgular Marsh sınıflamasına göre karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 1. Grup1 ve Grup 2 ölyak hastalarda demografik bulguların karşılaştırılması.

	Grup1 s=71)	Grup 2 (s=63)	p değerı
Yaşı ortalama \pm SD (yıl)	8,88 \pm 4,85	9,71 \pm 4,54	0,323
Semptomların süresi (ay)	16,16 \pm 18,27	20,28 \pm 25,62	0,353
Cinsiyet (erkek /kız),	27/44	21/42	0,431
Ağırlık (kg)	20,10 \pm 10,49	28,55 \pm 14,43	0,007
Boy(cm)	108 \pm 27,71	117,42 \pm 28,60	0,064

Grup 1 (Özofajiti olan ölyak hastaları), Grup 2 (Özofajiti olmayan ölyak hastaları)

Tablo 2. Grup 1 ve Grup 2 ölyak hastalarının, sindirim sistemi semptomlarının karşılaştırılması.

Semptom	Grup 1, s (%)	Grup 2, s (%)	p değerı
Karın şişliği	53 (%74)	35 (%55)	0,020
Karın ağrısı	55 (%77)	43 (%68)	0,230
Bulantı	57 (%80)	21 (%33)	<0,001
Göğüste yanma	51 (%72)	14 (%22)	<0,001
Ağız kokusu	52 (%73)	22 (%35)	<0,001
Regurjitasyon	51 (%72)	14 (%22)	<0,001
Kilo kaybı	57 (%80)	28 (%44)	<0,001
iştahsızlık	46 (%65)	42 (%66)	0,819

Grup 1 (Özofajiti olan ölyak hastaları), Grup 2 (Özofajiti olmayan ölyak hastaları)

Tablo 3. Grup 1 ve Grup 2 olgularda, duodenum histopatolojisinin (Marsh sınıflamasına göre) karşılaştırılması.

Evre	Grup 1	Grup 2	p değerı
Marsh 2	6	5	0,873
Marsh 3a	14	18	0,223
Marsh 3b	39	31	0,345
Marsh 3c	12	9	0,457

Grup 1 (Özofajiti olan ölyak hastaları), Grup 2 (Özofajiti olmayan ölyak hastaları)

TARTIşMA

Obezite günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gastroözofageal reflü hastalığı düşünölen olgularda özofajit sıklığı %15-62 sıklığında olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte çocukluk yaş grubunda çölyak hastalarında reflü özofajit sıklığı hakkında sınırlı literatür bilgisi mevcuttur (8, 12). Çalışmaya alınan çölyaklı hasta grubumuzda özofagus biyopsilerinde histopatolojik olarak özofajit bulguları %53 olarak bulundu.

Pediyatrik yaş grubunda yapılan çalışmalarda ise özofajit saptanan çölyak hastalarında dispepsi ile ilgili semptomların daha sık olduğu gösterilmiştir (8). Çalışmamızda da özofajit saptanan çölyak olgularında, özofajit saptanmayan çölyak olgularına göre, gastroözofageal reflü hastalığının özellikle pirozis ve regürjitasyon gibi önde gelen semptomlarının anlamlı olarak sık göröldüğu gözlenmiştir (p <0,001). Coumo ve ark. (13) erişkin çölyak olgularında, çölyak olmayan kontrol grubuna göre, iki kat yüksek oranda endoskopik özofajit bulguları saptamışlardır.

Glutensiz diyet tedavisi ile olgulardaki özofajit bulgularının ne oranda düzeldiği hakkında veriler yetersiz olmakla beraber, pediyatrik yaş grubundaki çölyak hastalarında glutensiz diyet tedavisi altındayken yapılmış olan bir çalışmada ise özofajit sıklığının kontrol grubundan daha düşük olduğu gösterilmiştir (14). Reflü özofajiti olan çölyak hastalarında glutensiz diyet tedavisi ile belirtilerde gerileme olması, glutenin kas hücrelerine direkt toksik etkili olduğunu düşündürmüştür (15). Tedavi edilmemiş çölyak hastalarında üst sindirim sisteminin motor bozuklukları gösterilmiştir (7). Özellikle özofagusun manometrik incelemesinde %30 anormal bulgular olduğu gözlenmiştir (16). Çalışmamızda özofajit saptanan olgular ile özofajiti olmayan hastaların, duodenum biyopsi örneklerinde (Marsh sınıflamasına göre) yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca özofajiti olan hastalarımızdaki duodenum histopatolojik bulgularının şiddeti ile özofajit arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu bulgular hastalardaki özofajitin “glutenin direkt toksik etkisi” ile oluşması hipotezinin aksine, motor bozuklukların rol oynabileceğini düşündürmektedir. Artmış enteroglukagon ve nörotensinin alt özofageal sfinkter basıncında azalmaya ve mide boşalımında yavaşlamaya neden olduğu gösterilmiştir (17, 18). Erişkin çölyak hastalarında motilite ile ilgili yapılan çalışmalarda; ince bağırsağın manometrik incelemelerinde anormal

düzensiz ve dev motor dalgalar saptanmış ve karın ağrısı, kronik ishal gibi semptomların bu anormal motiliteye bağlı olabileceği ileri sürölmüştür (7). Diğer çalışmalarda da tedavi edilmemiş çölyak hastalarında mide boşalma zamanında uzama saptanmış ve bulguların glutensiz diyet ile düzeldiği gösterilmiştir (6).

Sonuç olarak çölyak hastalarında özofajit sıklığı %53 oranında saptanmıştır. Özofajit saptanan çölyaklı olgularda reflü semptomlarının daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Çölyak hastalarında ince bağırsaktaki histopatolojik bulguların şiddeti ile özofajit arasında ilişki saptanmamıştır.

KAYNAKLAR

- Farrel RJ, Kelly CP. Celiac sprue. N Engl J Med 2002 Jan 17; 346(3):180-8.
- Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007 Oct 25;357(17):1731-43
- Ertekin V, Selimoğlu MA, Doneray H, Orbak Z, Ozkan B. Prevalence of celiac disease in a sample of Turkish children and adolescents with type I diabetes mellitus. J Clin Gastroenterol 2006 Aug;40(7):655-62
- Aydoğdu S, Cakır M, Yuksekkaya HA, Tumgor G, Baran M, Arıkan C, Yağcı RV. Helicobacter pylori infection in children with celiac disease. Scand J Gastroenterol 2008;43(9):1088-93
- Dalgic B, Sari S, Basturk B, Ensari A, Egritas O, Bukulmez A, Baris Z; Turkish Celiac Study Group. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. Am J Gastroenterol 2011 Aug;106(8):1512-7.
- Perri F, Pastore M, Zicolella A, Annese V, Quitadamo M, Andriulli A. Gastric emptying solids is delayed in coeliac disease and normalizes after gluten withdrawal. Acta Paediatr 2000 Aug; 89(8):921-5
- Basotti G, Castellucci G, Betti C, Fusaro C, Cavalletti ML, Bertotto A, Spinozzi F, Morelli A, Pelli MA. Abnormal Gastrointestinal motility in patients with celiac sprue. Dig Dis Sci 1994 Sep;39(9):1947-54
- Çakır M, Tümgör G, Yüksekaya HA, Terlemez S, Yağcı RV, Aydoğdu S. Frequency of reflux esophagitis in celiac disease. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2007;50: 91-5.
- Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Arch Dis Child 1990 Aug;65(8): 909-11.
- Wahab PJ, Meijer JW, Goerres MS, Mulder CJ. Coeliac disease: changing views on gluten-sensitive enteropathy. Scand J Gastroenterol Suppl 2002;(236): 60-5.
- Dahms BB. Reflux esophagitis: sequelae and differential diagnosis in infants and children including eosinophilic esophagitis. Pediatr Dev Pathol 2004 Jan-Feb; 7(1): 5-16.
- Sayej WN, Alkhouri R, Baker RD, Patel R, Baker SS. Esophagitis in children with celiac disease. Gastroenterol 2011;2011:489065. Epub 2011 Jul

13. Cuomo A, Romano M, Rocco A, Budillon G, Del Vecchio Blanco C, Nardone G. Reflux oesophagitis in adult coeliac disease:benefical effect of a gluten free diet. Gut 2003 Apr;52(4):514-7.
14. Oderda G, Forni M, Morra I, Tavassoli K, Pellegrino P, Ansaldi N. Endoscopic and histologic findings in the upper gastrointestinal tract of children with coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993 Feb;16(2):172-7.
15. Simonati A, Battisella PA, Guariso G, Clementi M, Rizzuto N. Coeliac disease associated with peripheral neuropathy in achild: a case report. Neuropediatrics 1998 June;29(3):155-8.
16. Usai P, Usai Satta P, Lai M, Corda MG, Piras E, Calcara C, Boy MF, Morelli A, Balestrieri A, Bassotti G. Autonomic dysfunction and upper digestive functional disorders in untreated adult coeliac diasese. Eur J Clin invest 1997 Dec;27(12):1009-15.
17. Kilander AF, Dotevall G, Lindstedt G, Lundberg PA. Plasma enteroglucagon related to malabsorbtion in coeliac disease. Gut 1984 June;25(6):629-35.
18. Bardella MT, Fraquelli M, Peracchi M, Cesana BM, Bianchi PA, Conte D. Gastric emptying and plasma neurotensin levels in untreated coeliac patients. Scand J Gastroenterol 2000 Mar;35(3):269-73.

İLETİŐİM

Uz. Dr. Maşallah Baran
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme Birimi,
35120 İzmir
Tel: 0232-4696969 / 3872
Faks: 0232-4330756
E-posta: baran19712002@yahoo.com