

# Pediyatrik gastrointestinal sistem hastalıklarına patolojik yaklaşım

## Patological approach to pediatric gastrointestinal tract diseases

Hülya TOSUN YILDIRIM<sup>1</sup>, Gülden DİNİZ<sup>2</sup>, Çiğdem ECEVİT<sup>3</sup>, Safiye AKTAŞ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir

<sup>2</sup>İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir

<sup>3</sup>Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, İzmir

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZET

Çocukluk çağında gözlenen gastrointestinal hastalıklar, her zaman erişkinlerde görülenlerin bir versiyonu değildir. Bazı hastalıklar ise hemen daima pediyatrik yaş grubuna sınırlıdır. Çocuklarda yapılan endoskopik biyopsilerin sayısı erişkinlerden daha az olduğu için, çocuklardaki gastrointestinal hastalıkların klinik özellikleri, genel pediyatristlere aşina olmayabilir ve çocuk endoskopik biyopsilerindeki histolojik bulgular büyük olasılıkla daha az bilinmektedir.

Bu makalede, pediyatrik gastroenterolojinin giderek artan popüleriteye sahip bir yan dal uzmanlığı olduğu ve pediyatrik gastroenterolojide deneyimli pediatri ve patoloji ekibi ile biyopsinin tanıya katkı oranının arttığı tartışılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Gastroenteroloji, pediyatrik, endoskopik biyopsi

### ABSTRACT

Gastrointestinal diseases in childhood are not smaller versions of those that seen in adults. Some disorders are almost always confined to the pediatric age group. Considering the number of endoscopic biopsies performed on children is less than the number performed on adults, clinical features of gastrointestinal disorders in children may not be familiar to general pediatricians and histological features are probably less well known.

In this article, it is discussed that pediatric gastroenterology has increasingly become a popular subspecialty and an experienced team of pediatricians and pathologists in pediatric gastroenterology increases the contribution of endoscopic biopsy to diagnosis.

**Key words:** Gastroenterology, pediatric, endoscopic biopsy

**Alındığı tarih:** 19.02.2014

**Kabul tarihi:** 23.09.2014

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Hülya Tosun Yıldırım, Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, İzmir  
**e-mail:** drhulyatosun@gmail.com

### GİRİŞ

Gastrointestinal sistem (GİS), özofagus ve mide dâhil olmak üzere ince-kalın bağırsakları içeren ve dış etkenlerle sürekli etkileşim içinde kalarak homeostazı sağlamaya çalışan sistemin en önemli parçasıdır<sup>(1)</sup>. Pediyatrik yaş grubunda ve erişkinlerde GİS patolojileri sıklıkla görülmektedir. Erişkin çağında görülen GİS'i ilgilendiren durumlar, pediyatrik yaş

grubunda da görülmekle birlikte, görülme sıklıkları ve etiyolojileri değişkenlik göstermektedir. Özellikle son yıllarda pediyatrik yaş grubunda radyolojik uygulamaların ikinci plana atılıp, birçok durumda endoskopinin ve kolonoskopinin rutin uygulamaya girme-siyle GİS hastalıkları konusunda bilgiler artmıştır. Ayrıca endoskopik incelemeler, biyopsi alma olanağı da sağlayarak GİS hastalıklarında tanının konması, infeksiyon varsa şiddetinin belirlenmesi (derecelen-

dirilmesi), tedavinin planlanması ve prognozun belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır <sup>(2)</sup>. Özellikle Çölyak hastalığı ve Hirschsprung hastalığının kesin tanı ve tedavisinin planlanmasında patoloji uzmanları daha sık endoskopik biyopsi materyalleriyle karşılaşmaktadır.

## ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ÜST GİS BİYOPSİLERİNDE GÖRÜLEBİLECEK HASTALIKLAR

**Pediyatrik yaş grubunda sık gözlenen özofagus hastalıkları**, özofagus atrezisi ve trakeoözofeal fistüller (TÖF), gastroözofeal reflü hastalığına (GÖRH) bağlı özafajit tablosu, koroziv madde alınmasına bağlı özofagus yanıklarıdır. Pediyatrik yaş grubunda özofagus atrezisi ve TÖF özofagusun en sık karşılaşılan yaşamı tehdit edici konjenital anomalileri olup, sıklıkla bu hastalık ek konjenital anomalilerle birlikte seyretmektedir. İnsidansı 1:3000-1:4500 canlı doğumda bir olarak bildirilmektedir. Bu olgulara olabildiğince erken tanı konulup, tanı konulduktan sonraki ilk 6 saat içinde müdahale edilmeli ve akciğer komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır. Son 10 yılda ameliyat mortalitesinde büyük düşüş olmakla birlikte, bu olgularda çoğunlukla alt özofagusta motilite ve sfinkter işlevi bozularak GÖRH gelişmektedir. Gastroözofeal reflü hastalığının özofagusta yaptığı hasarın saptanmasında en güvenilir altın standart endoskopi yapılarak biyopsi alınmasıdır. Endoskopi, GÖRH'na bağlı özofajit varlığının ve şiddetinin değerlendirilmesi, Crohn hastalığı, eozinofilik ve enfeksiyöz özofajit gibi özofajit yapan diğer durumların dışlanmasına da olanak sağlamaktadır <sup>(2,3)</sup>.

Eozinofilik özofajit (EÖ), özofagus mukozasında eozinofil infiltrasyonu ile karakterize olup, ilk kez Dobbins tarafından 1977 yılında çocuklarda tanımlanmıştır <sup>(3)</sup>. Eozinofilik özofajit sıklıkla özofagusa ait GÖRH'nın semptomlarına benzer semptomlarla

seyreden GÖRH'dan farklı bir hastalıktır <sup>(3,4)</sup>. Eozinofilik özofajit tanısı endoskopik değerlendirme ve histopatolojik inceleme sonrasında konulur. Özofagus skuamöz epitelinde sıklıkla orta ve üst özofagus segmentinde, bir büyük büyütme alanında  $\geq 15$  eozinofil lökosit olması tanı için yeterlidir. Eozinofilik özofajit görece yeni bir hastalık olduğundan, erişkinlerden farklı olarak epidemiyoloji, klinik bulgular, patogenezi, tanı ve tedavi konusundaki bilgiler ve tecrübeler henüz gelişme evresindedir <sup>(5)</sup>. Ancak, eozinofilik özofajit GÖRH'dan farklı tedavi edilmesi gereken, kronik seyir ve relaps gösteren pediyatrik olgularda özofagus striktürü gibi komplikasyon gelişmesine yol açan bir hastalıktır <sup>(3,5,6)</sup>.

Ayrıca pediyatrik yaş grubunda, ender olmakla birlikte Barrett özofagusu zemininde gelişen özofagus adenokarsinomu ve koroziv madde içimine bağlı gelişen skuamöz hücreli karsinom da görülebilmektedir <sup>(7,8)</sup>.

**Pediyatrik yaş grubunda sık gözlenen mide hastalıkları**, peptik hastalık adı altında mide ve duodenum ülseri, gastrit, gastrointestinal yolun üst bölümü ile ilgili yakınmaları kapsayan genel bir terimdir. Son yıllarda endoskopik girişimlerin çocuklara rahatlıkla uygulanabilmesi ve endoskopik biyopsiler alınabilmesi nedeniyle peptik hastalıklar ve etiyolojileri konusunda bilgiler artmıştır <sup>(2)</sup>. Gastroduodenal ülseler ve gastrit olgularının önemli bir bölümünde *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu sık rastlanmakta ve etyopatogenezi önemli rol oynamaktadır <sup>(9,10)</sup>. Pediyatrik yaş grubunda *H. pylori* enfeksiyon sıklığı erişkine göre daha düşük olmakla birlikte, ülkelerin gelişmişlik durumuna göre sıklığı %10-70 arasında değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde insandan insana geçiş esas bulaşma yolu olmasına karşın, sosyoekonomik düzeyi düşük ülkelerde fekal-oral yolla, sularla bulaşma önemli rol oynar ve enfeksiyon sıklığı daha yüksektir <sup>(11)</sup>. Pediyatrik yaş grubunda refrakter anemi ve büyüme gelişme geriliğinin önemli nedenlerinin başında geldiği için, *H. pylori* eradikasyonu

yapılması çok önemlidir <sup>(2)</sup>. Pediyatrik olgulara ait mide biyopsilerinde, kronik inflamasyon (gastrit) yanı sıra glandların PNL lökosit infiltrasyonu ile karakterize aktivite bulguları sıklıkla izlenmekle birlikte; atrofi ve intestinal metaplazi ender olarak görülmektedir <sup>(11,12)</sup>. Benzer şekilde 10 yaşından küçük çocuklarda ülser de sık izlenmemektedir. Görüldüğünde sıklıkla duodenumda lokalizedir ve etiyopatjisinde *H. pylori* infeksiyonu bulunmaktadır <sup>(11)</sup>. Gastrik ülserler çok enderdir ve bunların büyük bir kısmı akut stres veya ilaçlara bağlı sekonder ülserler şeklinde görülmektedir <sup>(2,11)</sup>.

**Pediyatrik yaş grubunda sık gözlenen duodenum hastalıkları**, Çölyak hastalığı, abetalipoproteini, eozinofilik gastroenteropati ve otoimmün enteropati çocukluk çağında duodenum biyopsi örneklerinde karşılaşılabilecek hastalıklardır. Çölyak hastalığı, gluten bağlı enteropati çocukluk döneminde en sık karşılaşılan malabsorbsiyon sendromudur. Sıklık, değişik coğrafi bölgelerde 1:77-1:300 arasında bildirilmektedir. Çölyak hastalığının kesin tanısında, ince bağırsak biyopsisi zorunlu olmakla birlikte, bazı serolojik testler biyopsi endikasyonunu belirlemede yardımcı olmaktadır. Serolojik testlerde yanlış pozitiflik ve negatiflik olasılığı bulunduğundan ince bağırsak biyopsisi günümüzde hastalığın kesin tanısında değerini korumaktadır. Bu hastalıkta proksimal ince bağırsak segmentinde yamalı tutulum söz konusu olduğu için endoskopik bulgu olmasa da en az 4-6 biyopsi alınması önerilmektedir. Çölyak hastalığında morfolojik olarak villuslarda intraepitelial lenfosit artışı, lamina propriyada mikst tipte yangısal hücre infiltrasyonu ve villus düzleşmesi, kript hiperplazisi görülmektedir. Bu bulgulara dayanarak da olgular Marsh sınıflamasına göre sınıflandırılmaktadır <sup>(13)</sup>. Tip 1'de (infiltratif tip) mukoza normal görünümde; villuslarda intraepitelial lenfosit artışı vardır. Tip 2'de (hiperplastik tip) ek olarak kriptlerde hipertrofi ve kript epitelinde intraepitelial lenfosit artışı görülür. Tip 3'de (destrüktif tip) diğer bulgulara ek olarak

villuslarda silinme ile karakteristik olan düzleşmiş ince bağırsak mukozası vardır. Tip 4'te (hipoplastik tip) villuslarda silinme yanında kriptalarda azalma ve hipoplastik görünüm izlenir. Tip 1 ve tip 2 bulguları çölyak hastalığının tanısı için özgül bulgular olmayıp, klinik bulguların ve serolojik testlerin desteklediği olgularda, birlikte değerlendirilerek tanıya gidilmelidir <sup>(2)</sup>. Sonuçta, Çölyak hastalığını düşündüren klinik bulguları olan ve histolojik incelemenin desteklediği hastalarda uygulanacak glutensiz diyetle klinik düzelme sağlanması tanıyı kesinleştirmektedir. Çünkü Çölyak hastalığında glutensiz diyetle gerçek yanıtızsızlık oldukça nadir olmaktadır. Tedavinin başarısız kaldığı olgularda Çölyak hastalığı tanısından ya da diyetin tam uygulanmamış olduğundan kuşku duyulmalıdır. Diyetle uyum göstermeyen hastalarda semptom çıkmasa bile geç dönemde T-hücreli non-hodgkin lenfoma gelişme riski anlamlı olarak yükseldiği için olgulara düzenli olarak endoskopi yapılmalı ve gerekli durumlarda biyopsi alınmalıdır <sup>(14)</sup>.

Abetalipoproteinemi pediyatrik yaş grubunda gelişme geriliği, steatore ve akantositoz ile ortaya çıkan nadir, otozomal resesif bir hastalıktır. Tanı konulamayan olgularda 5 yaştan sonra dejeneratif retina ve serebrum değişiklikleri ortaya çıkarak ağır nörolojik defekt, ataksi ve retinitis pigmentoza oluşmaktadır. Bu hastalıkta, bağırsağın emici hücrelerinin endoplazmik retikulumu tarafından lipoproteinlerin protein parçası sentez edilemez. Hastalarda kanda kolesterol ve trigliserid düzeyleri çok düşüktür. Yalnız düşük kolesterol düzeyleri ile birlikte steatore, Çölyak hastalığında da görülmektedir. Bu nedenle bu olgularda endoskopi yapılarak mukoza biyopsilerinin incelenmesi son derece önemlidir. Çünkü bu olgularda morfolojik olarak villus yapısı normal olmakla birlikte, taşınamayan trigliseridlerin oluşturduğu vakuollerle dolu tombul şiş hücreler görülmektedir. Bu olguların klinik ve histopatolojik açıdan erken tanınması; geri dönüşümsüz duruma gelmeden önce tedavinin planlanmasını sağlar <sup>(2,3)</sup>.

Eozinofilik gastroenterit, gastrointestinal sistemin bir veya daha fazla tabakasında eozinofilik infiltrasyonla karakterize, ender görülen hastalıktır. Eozinofilik gastroenterit, gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümünü etkilemekle birlikte, sıklıkla mide ve proksimal ince bağırsak segmentlerini tutmaktadır. Klinik özellikler, tutulan tabaka ve segmente bağlı olarak değişmektedir. Bu olguların büyük çoğunluğunda alerji öyküsü bulunmaktadır. Olgularda karın ağrısı, kusma, kilo kaybı ve asit görülmektedir. Olgularda sıklıkla eşlik eden hipereozinofili görülmektedir. Yapılan endoskopi sonucu alınan biyopsi örneklerinde mukoza-kas tabakası ve serozayı da etkileyebilen eozinofilik infiltrasyon tanı koydurucu olmaktadır. Tedavisinde prednizolon kullanılmaktadır (15).

Otoimmün enteropati, ender görülen, yaşamı ciddi oranda tehdit edici ishal ve dehidratasyona neden olabilen sendromun bir parçasıdır (16-18). Enteropati, sistemik hastalığın bir parçası olmakla birlikte; bu hastalarda diabetes mellitus, hematolojik anormallikler, ciddi alerji ve egzema görülebilmektedir. Bu sendrom IPEX sendromu (immün bozukluklar-poliendokrinopati-otoimmün enteropati, X-linkage) olup, otoimmün enteropatinin en ciddi ve en iyi karakterize formu bu sendromda görülmektedir (18,19). Son zamanlarda otoimmün enteropatinin patofizyolojisi keşfedilebilmiştir. Sonuçta, bu olgularda düzenleyici T hücrelerinin fonksiyon bozukluğunun yol açtığı immünolojik defekt bulunmaktadır (16,18). Bu hastalıkta, karakteristik olarak dolaşımdaki antikolar bağırsak duvar destrüksiyonuna neden olur. Otoimmün enteropati genellikle ince bağırsakları etkilemekle birlikte, mide ve kalın bağırsak tutulumları da görülebilmektedir. Endoskopik incelemede, mukozada değişen oranlarda inflamasyonla seyreden eritem yanı sıra ülserasyon ve erozyon görülebilmektedir. Histopatolojik olarak, ince bağırsak mukozası arşitektüründe ciddi anormallikler görülmektedir. Örneğin, villus atrofi, goblet hücre kaybı, lamina

propriyada yer yer epiteli de infiltre eden lenfosit, plazma hücresi, nötrofil ve eozinofiller görülmektedir. Ender olarak kript apseleri, parsiyel ya da total destrüksiyonlar, tek hücre nekrozları, apoptoz yanı sıra nekrotik hücre adaları da izlenebilmektedir. Ayrıca bu olgularda taze dokuda frozen kesitlerde direk immün floresan incelemede IgG birikimleri tanı koymada çok değerlidir (19).

Bu hastaların bazılarında, X kromozomu üzerindeki FOXP3 geninde mutasyon görülmektedir (16,19). Otoimmün enteropati tanısı alan olgularda tedavi seçeneği, immunosupresif tedaviye ek olarak beslenme desteği ve optimal büyüme ve gelişmeyi sağlamak için yeterli hidrasyon sağlanmasıdır. Olgularda kemik iliği nakli uygulanabilmektedir (16). Son yıllarda, biyolojik ajanların belirgin yararlı etkileri ortaya konmuştur (18). Sonuçta, otoimmün enteropatinin moleküler temelini aydınlatılması, tanı ve tedavide yeni ve önemli potansiyel fırsatların ortaya çıkmasını sağlayacaktır (16). Otoimmün enteropatinin en sık pediatrik yaş grubunda gözleendiği akılda tutularak, pediatrik endoskopik biyopsi örneği uygun şartlarda ve koşullarda incelenmelidir.

## ÇOCUKLUK ÇAĞI ALT GİS BİYOPSİLERİNDE GÖRÜLEBİLECEK HASTALIKLARI

**Pediatrik yaş grubunda sık gözlenen alt GİS hastalıkları**, sıklıkla infeksiyona bağlı akut ishal yanı sıra kronik ishal ve malabsorbsiyon hastalıklarıdır. Akut ishaller en sık 0-5 yaş grubunda izlenmekte ve özellikle yaşamın ilk 2 yılındaki ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Çocukluk çağında akut ishal etiolojisinde bakteriler, viruslar, parazitler ve başka birçok neden rol oynamaktadır. Bu olgularda, klinik bulgular etiyojiye, bağırsak tutulumunun lokalizasyonuna, ishalin ağırlık derecesine ve süresine göre değişkenlik göstermektedir. Klinik bulgular ve laboratuvar bulgularıyla, hastaların tedavisi planlanmakta

ve uygun tedavi ile hemen daima tam şifa ile sonuçlanmaktadır <sup>(2,3)</sup>.

Özellikle erken çocukluk döneminde kronik ishal-ler çoğu kez akut bir başlangıç göstermektedir. Akut başlayan bir ishalin 14 günden uzun devam etmesi genellikle kronikleşme olarak kabul edilir ve bu durum “persistan ishal” olarak adlandırılmaktadır. Pediyatrik olgularda, kronik ishal nedenleri çok çeşitlidir ve olguların büyük bir çoğunluğunda ishal, sindirim ve emilim işlevlerinde bozukluk sonucunda gelişmektedir. Bu tür ishallerde etiyojoloji farklı da olsa, hemen daima büyüme-gelişme geriliği, kilo kaybı, karın şişliği, kaslarda erime, miktarca fazla, soluk renkli ve kötü kokulu dışkılama ve sekonder vitamin eksikliği bulgularından oluşan klinik tablo görülmektedir. Bu olgularda, duodenum başta olmak üzere ince ve kalın bağırsakları ilgilendiren mukozal anatomik bozukluklar yanı sıra pankreas salgı bozukluğundan kaynaklanan ince bağırsak lümen içeriği ile ilgili bozukluklar görülmektedir <sup>(2,3)</sup>.

Özellikle malnütrisyon ve büyüme-gelişme geriliği ile birlikte olan kronik ishale öykü, klinik bulgular ve laboratuvar incelemeleri ile etiyojolinin aydınlatılması çok önemlidir. Öyküde ilk edinilecek bilgi ishal ve ishale bağlı malabsorbsiyonun başlama zamanıdır. Örneğin, semptomlar hemen doğumdan sonra başlamışsa kistik fibrozis, unluuların diyetten girmesiyle başlamışsa Çölyak hastalığı olasılığı yüksek oranda karşımıza çıkmaktadır. Şeker yenilmesi ile meydana gelen ishallerde sükröz-izomaltoz yetersizliği, akut bir ishalin devam etmesi şeklinde görülen kronik ishale ise ikincil disakkaridaz intoleransı ön planda düşünülmelidir. Bu nedenle bu olgularda öykü, klinik bulgular ve ayırıcı tanının yapılabilmesi için endoskopi yapılarak biyopsi alınması çok önemlidir <sup>(1,2)</sup>.

İnflamatuar bağırsak hastalığı (İBH), alevlenme ve iyileşme dönemleriyle kronik bir seyir gösteren etiyojijisi bilinmeyen ve klinikte sıklıkla kronik ishal ve rektal kanama yakınmasına yol açan bir has-

talık grubudur. Sıklıkla alt GİS tutulumu görülmekle birlikte, ender olarak özofagus ve mide tutulumu da görülebilmektedir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bu grupta yer alan başlıca hastalıklardır. İBH, her iki cinste eşit sıklıkla görülmektedir. Bu hastalıklar küçük çocuklarda da oluşabilmekle birlikte daha çok ergenlik yaş grubunda görülmektedir <sup>(3)</sup>. Bu hastalığın tanısı, yaygınlığı, şiddeti ve sonrasında da tedaviye verdiği yanıt ve komplikasyonların belirlenmesi için endoskopi yapılarak biyopsi alınması gerekmektedir. İnflamatuar bağırsak hastalıklarında yalnızca endoskopik biyopside görülen bulgularla tanı koymak olası değildir. Bu nedenle kliniko-patolojik korelasyon yanı sıra mikrobiyolojik, serolojik, radyolojik incelemeler ve lezyonun endoskopik biyopsilerinin incelenmesiyle doğru tanıya gidilebilmektedir <sup>(2)</sup>.

Endoskopik biyopsi örneklerinde inflamasyon değerlendirilirken en önemli kısıtlılık, kolon mukozasının farklı segmentlerinde ve farklı yaş gruplarındaki normal histolojik değişikliklerdir. Örneğin, normal çekum mukozasında distal kolona göre daha fazla lenfosit, plazma hücresi hatta eozinofillerin bulunduğu bilinmelidir. Bu nedenle çekumdan alınan birçok biyopsiye kronik kolit/nonspesifik kronik kolit tanısı verilmektedir. Çocuklarda çekumda daha fazla olmak üzere diğer segmentlerde de lamina propriayada eozinofiller görülebileceği için normal mukozalara alerjik kolit/ilaç reaksiyonu gibi yanlış tanımlar verilebilmektedir. Anüse yakın normal distal rektumda dilate ve irregüler kripterler görülmekte ve bu durum ülseratif kolitin en önemli tanı koydurucu özelliği olan kronik mukoza hasarı sonucu gelişen kripter distorsiyonu olarak değerlendirilebilmektedir <sup>(20)</sup>. Sonuç olarak, erişkinden farklı pediyatrik yaş grubuna ait normal histolojiye hâkim olmak, patolojileri yanlış tanı ve gereksiz birçok işlemden kurtarabilmektedir. Akılda tutulmalıdır ki, klinik bulguları belirgin pediyatrik ülseratif kolit olgularının %4-8'inin ilk biyopsileri tümüyle normal kolon mukozası şek-

linde olmaktadır. Bu nedenle bazı olgularda doğru tanı ve tedavi için kliniko-patolojik korelasyon çok önemlidir <sup>(2)</sup>.

Son yıllarda kanser tedavisi, İBH, AIDS olguları ve solid organ transplantasyonu sonrası, immunosupresif çocuklarda, immunosupresyon sonucu GİS’de CMV gibi fırsatçı infeksiyonlar sık görülebilmektedir. Klinik olarak karın ağrısı, diyare, alt GİS kanaması ve ateş izlenir. Endoskopik bulguları, İBH’na benzer olan bu hastalıkta, %30 sağ kolon tutulumu görülür, dolayısıyla sigmoidoskopik değerlendirme ve bu bölgeden alınan biyopsiler tanı için yetersiz olabilmektedir <sup>(21)</sup>. Biyopsi, tanı için altın standart kabul edilmektedir. Biyopsi örneğinde, iri, eozinofilik intranükleer inklüzyonlar görülebilmektedir. İmmunohistokimyasal boyama ile histolojinin duyarlılığı arttırılabilir. Olguların, klinik olarak değerlendirilmesi, tanı için doğru yerden biyopsi alınması çok önemlidir <sup>(1,22)</sup>.

İBH ve infeksiyöz kolitler dışında etiyojisi ve patogenezi çok çeşitli olan kolit tabloları bulunmakta ve erişkinlerden farklı olarak çocukluk çağında görülen kolit tabloları değişkenlik göstermektedir. Çocukluk yaş grubunda kronik granüloamatöz hastalıkta bağırsak tutulumu, immun yetmezlik durumlarında bağırsak tutulum biçimleri, NSAİİ’lerin bağırsak üzerine etkileri, amiloidozda görülen bağırsak değişiklikleri, otoimmun enteropati, mikroskopik kolit, eozinofilik gastroenterit tabloları akılda tutulmalı, klinik ve patolojik ayırıcı tanı yapılmalıdır <sup>(23)</sup>. Ayrıca protein kaybettiren enteropati grubunda lenfatik damarların tıkanıklığına yol açan pediatrik yaş grubunda en sık görülen intestinal lenfanjiektazi de akılda tutulması gereken, ender görülen bir hastalıktır. Primer intestinal lenfanjiektazi, intestinal lenfatiklerin konjenital dilatasyonu ve lenf sıvısının intestinal lümenine sızması sonucu hipoproteinemi ve ödemle bulgu veren; ender görülen bir hastalıktır. Protein kaybettiren enteropati tanısı öykü, fizik muayene ve klinik bulgular doğrultusunda, dışkıda alfa-1

antitripsin atılımında artışın gösterilmesi ile konur. İntestinal lenfanjiektazilerde, endoskopide bağırsak mukozası üzerinde genişlemiş lenfatiklerin oluşturduğu beyaz kadifemsi bir görünüm ve yer yer noktasal beyaz alanlar izlenir. Biyopside de geniş ve distorsiyone lenfatikler görülür. Endoskopi ve biyopside fokal ve segmental tutulum olabilir. Ayırıcı tanıda lenfatik damarların tutulumunu sekonder etkileyebilecek GİS’i ilgilendiren nedenlerden Crohn hastalığı veya lenfomalar da kesinlikle akılda tutulmalıdır <sup>(2,3)</sup>.

İmmun yetmezlik hastalıkları, çocuklarda sıklıkla primer immun yetmezlikler olarak, erişkinlerde ise infeksiyon, malnutrisyon, yaşlanma, immunosupresyon, otoimmunité veya kemoterapi gibi diğer etkenlerin sekonder etkilerinin sonucunda gelişirler. İmmun yetmezliği olan hastaların %50’den fazlasında kronik diare görülmektedir. Primer immun yetmezlik durumlarından olan antikor eksikliği, kombine immun yetmezlikler, T hücre hastalıkları, fagosit fonksiyon hastalıkları gibi primer immun yetmezlik durumları gastrointestinal sistem tutulumu yapabilmektedir <sup>(1)</sup>. İmmun yetmezlik durumlarında en sık karşılaşılan mikroskopik bulgular lamina propriyada plazma hücrelerinde azlık veya yokluk, nodüler lenfoid hiperplazi, belirgin apopitoz artışı, köpüksü makrofajlar ve tam olmayan kronik granülomlardır. Bu nedenle pediatrik yaş grubunda, daha az olasılıkla da adolesan yaş grubunda GİS tutulumu yapan immun yetmezlik durumları akılda tutulmalı, ayırıcı tanıda kesinlikle irdelenmeli ve bu konuda tecrübeli pediatrik patoloji uzmanlarının eğitimi sağlanmalıdır <sup>(24)</sup>.

Pediatrik yaş grubunda ishal kadar kabızlık da sık karşılaşılan bir gastrointestinal sorundur <sup>(2)</sup>. En sık görülen, kökeninde psikososyal sorunların yattığı kabul edilen idiyopatik/fonksiyonel kabızlıktır. Fakat, pediatrik yaş grubuna spesifik, patoloji uzmanlarının sık karşılaştığı bir başka kronik kabızlık nedeni de Hirschsprung hastalığı (HH)’dır. Hirschsprung hastalığı’nın sıklığı 1:5000 canlı doğumda bir olarak bildirilmekte olup, kronik kabızlığı olan çocukların

%10'unu oluşturmaktadır. Histopatolojik olarak bu hastalıkta, bağırsak biyopsi örneklerinde submukoza-da Meissner pleksusu ve muskularis propriyada Auerbach pleksusuna ilişkin ganglion hücrelerinin agenezisi mevcuttur. Ganglion hücrelerinin yokluğu yanında, mukozadaki sinir liflerinin proliferasyonu, myenterik pleksusun belirgin hiperplazisi ve hipertrofisi başlıca patolojik bulgulardır <sup>(2,3)</sup>. Günümüzde HH' da tercih edilen biyopsi yöntemi mukozal biyopsi örnekleme olup, örnekler yeterli submukozayı da içerecek şekilde olmalıdır. Rutin Hematoksilin-Eosin (H&E) inceleme için bu biyopsi örneklerinin 30-100 seri kesit ile incelenmesi önerilmektedir. Hirschsprung hastalığının kesin cerrahi tedavisi sırasında frozen çalışılması kaçınılmazdır. Ayrıca histopatolojik inceleme sırasında dikkat edilmesi gereken diğer önemli bir nokta da yenidoğan ve sütçocuklarına spesifik olan immatür ganglion hücrelerinin varlığıdır. Bu hücreler, erişkinlerde görülen ganglion hücrelerine göre daha küçük, daha koyu nukleuslu, daha az ve belirsiz nukleolusa sahip, gri-mavi, ekzantrik nukleuslu hücrelerdir. Bilindiği gibi HH'da ganglion hücrelerinin yokluğu ve kolinerjik liflerin artışına genellikle kalınlaşmış sinir lifleri eşlik eder. Kolinerjik lifleri saptamaya yönelik olarak "Asetil kolin esteraz (AChE)" tekniğinin kullanılması önerilir. İlk tanımlandığında yaygın kabul gören AChE tekniğinin, uygulandıkça birtakım olumsuzlukları ortaya çıkmaya başlamıştır. Literatürde söz edilen bu olumsuzluklar; boyanmanın homojen olmayışı, eritrosit membranındaki yüksek enzim oranı nedeniyle özellikle kanamalı örneklerde yanlış pozitifliğin yüksek bulunması ve boyanma şiddetinin yaşla artmasıdır. Tanıdaki en büyük sorun ise neonatal dönemde genellikle yanlış negatifliğin varlığıdır. Hatta postnatal bir aylık sürede AChE boyanması negatif bile bulunsa HH tanısı konulamamaktadır. Öte yandan total kolonik agangli-onozisde de AChE sıklıkla yanlış negatiftir. Son yıllarda özellikle neonatal dönemde en büyük sıkıntı olan immatür ganglion hücrelerini saptamaya yönelik

Ret-onkoprotein immün boyaması yapılması önerilmektedir <sup>(25)</sup>. Ret onkoprotein RET geninin ürünü olup, post natal dönemde ise salt ganglion hücre sitoplazmasında gözlenir. İmmatür ganglion hücreleriyle karışabilecek endotelial hücreler, fibroblastlar ve makrofajlar ret onkoprotein ile immün reaksiyon vermezler. Hipertrofik sinir lifleri ve Schwann hücreleri ise çok zayıf boyanır. Ancak boyanma süresinin uzunluğu, boyanma gücü ve standardizasyon sorunları nedeniyle intra operatif tanıda kullanılacak bir yöntem değildir. Yalnızca yine rektal biyopsi alma gereksinimini ortadan kaldırır. Günümüzde eğer tek seanslı bir tedavi protokolü düşünülüyorsa, deneyimli bir pediatrik patolog tarafından H&E ile boyanmış frozen kesitlerde ganglion hücrelerinin araştırılması HH tanısında altın standarttır <sup>(3,25)</sup>.

Pediyatrik yaş grubunda görülen GİS polipleri rektal kanama, abdominal ağrı ve rektal prolapsusa yol açmaktadır <sup>(26)</sup>. Bu yaş grubunda görülen poliplerin %90'ı benign juvenil polip olup, sıklıkla rektosigmoid bölgede lokalizedir. Juvenil polipler genellikle soliterdir ve malignite potansiyeli taşımazlar. Fakat ender de olsa polip yüzeyinde adenomatöz değişiklikler ve adenokarsinom gelişimi bildirilmiştir <sup>(27,28)</sup>. Eğer bir hastada birden fazla polip varsa veya aile öyküsünde kolon veya ilişkili başka kanser öyküsü varsa, bu olgularda polipozis veya herediter kolorektal kanser sendromları düşünülmelidir <sup>(26)</sup>. Dolayısıyla, bu olguların sistemik taraması yapılmalı, aile öyküsü dikkatle sorgulanmalı ve düzenli kolonoskopik incelemeleri yapılmalıdır.

Pediyatrik yaş grubunda primer GİS benign ve malign neoplazmları çok ender de olsa görülebilmektedir <sup>(1)</sup>. GİS'in primer non-Hodgkin lenfomaları bu yaş grubunda en sık görülen ekstranodal malignitelere dir. Primer non-Hodgkin lenfomalar sırasıyla kolon, ince bağırsak özellikle ilioçekal valf ve mide-de lokalizedir. Bu tümörlerden %75'inde görülen histolojik alt tip Burkitt lenfomadır <sup>(1,2,29)</sup>. Doğru pre-operatif tanı ender oluşur ve kesin tanı laparotomi

veya endoskopi sırasında doku örneklemesinin patolojik incelemesi sonucunda konur. Bu hastalarda sıklıkla non-spesifik kronik karın ağrısı, kilo kaybı ve kanama yakınması vardır ve intüpsiyon, apandisit, perforasyon ve bağırsak tıkanıklığı gibi akut alevli tablo ile acil cerrahi müdahale sırasında tanı konur. Bu olguların erken tanı ve tedavisi için dikkatli klinik öykü ve erken müdahale çok önemlidir <sup>(29)</sup>.

## SONUÇ

Sonuç olarak, teknolojideki gelişmeler ve tekniğin kolaylaşması endoskopik biyopsi alımını yaygınlaştırmış, bu nedenle patoloji uzmanları daha sık pediatrik endoskopik biyopsi materyalleriyle karşılaşmaya başlamışlardır. GİS'in histolojik özelliklerinde yaşlara göre normal varyasyonların bulunması, erişkin ve çocukta ortak görülen hastalıkların sıklığındaki farklılıklar ve bazı gastrointestinal hastalıkların hemen daima çocukta ortaya çıkması benzeri nedenlerden dolayı rutin patoloji ile ilgilenen patoloğların, pediatrik endoskopik biyopsileri değerlendirmesi güç olabilmektedir. Bu nedenle pediatrik endoskopik biyopsiler konusunda da deneyimli pediatrik patoloji uzmanlarının yetiştirilmesi ve çocuktan alınan endoskopik biyopsilerin deneyimli pediatrik patoloji uzmanları tarafından değerlendirilmesi yeğlenmelidir.

## KAYNAKLAR

- Liu C, Crawford JM. The Gastrointestinal Tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed. Elsevier Saunders 2005; 797-875.
- Sökücü S, Saner G, Durmaz Ö. Sindirim Sistemi ve hastalıkları. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. Pediatri. 4. baskı. Nobel Tıp Kitapevi 2010; 895-1025.
- Liacouras CA. The Digestive System. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Elsevier Saunders 2011; 1240-1362.
- Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977;72(6):1312-6.
- Gülcan E.M, Vitrinel E. Eozinofilik özofajit. *Türk Ped Arş* 2010;45:232-7.  
<http://dx.doi.org/10.4274/tpa.45.232>
- Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy* 2012;67(4):477-90.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02787.x>
- Issaivanan M, Redner A, Weinstein T, Soffer S, Glassman L, Edelman M, Levy CF. Esophageal carcinoma in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34(1):63-7.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e31822814b2>
- Nguyen DM, El-Serag HB, Shub M, Integlia M, Henderson L, Richardson P, Fairly K, Gilger MA. Barrett's esophagus in children and adolescents without neurodevelopmental or tracheoesophageal abnormalities: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2011;73(5):875-80.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2011.01.017>
- Ugras M, Pehlivanoglu E. Helicobacter pylori infection and peptic ulcer in eastern Turkish children: is it more common than known? *Türk J Pediatr* 2011;53(6):632-7.
- Gottrand F. Abdominal pain and gastritis in children. *Rev Prat* 2011;61(5):639-42.
- Koh H, Noh TW, Baek SY, Chung KS. Nodular gastritis and pathologic findings in children and young adults with Helicobacter pylori infection. *Yonsei Med J* 2007;48(2):240-6.  
<http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2007.48.2.240>
- Langer M, Machado RS, Patricio FR, Kawakami E. Evaluation of gastric in children and adolescents with Helicobacter pylori gastritis using the Update Sydney System. *Arq Gastroenterol* 2009;46(4):328-32.  
<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032009000400015>
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ("coeliac sprue"). *Gastroenterology* 1992;102:330-354.
- Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: coeliac disease and the risk of all-cause mortality, any malignancy and lymphoid malignancy. *Aliment Pharmacol* 2012;35(5):540-51.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04972.x>
- Maàmouri N, Guellou S, Belkahla N, Mohsni B, Naija N, Chouaib S, Chaabouni H, Ben Mami N. Eosinophilic gastroenteritis. *Rev Med Interne* 2012;29 Geneeskld 2011;155:A3246.
- Moes ND, Ruemmele FM, Rings EH. Autoimmune enteropathy in children. *Ned Tijdschr* 2011;155:A3246.
- Pi-ero Pérez C, Velasco Guardado A, Fernández Pordomingo A, Tejedor Cerde-a M, Prieto Vicente V, Alvarez Delgado A, et al. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33(10):704-8.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2010.09.002>
- Montalto M, D'Onofrio F, Santoro L, Gallo A, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy in children and adults. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(9):1029-36.  
<http://dx.doi.org/10.1080/00365520902783691>
- Patey-Mariaud de Serre N, Canioni D, Ganousse S, Rieux-Laucat F, Goulet O, Ruemmele F, Brousse N. Digestive histopathological presentation of IPEX syndrome. *Mod Pathol* 2009;22(1):95-102.  
<http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2008.161>
- Scudiere JR, Maitra A, Montgomery EA. Selected topics in the evaluation of pediatric gastrointestinal mucosal biopsies. *Adv Anat Pathol* 2009;16(3):154-60.  
<http://dx.doi.org/10.1097/PAP.0b013e3181a12dec>



21. Ataseven H, Yüksel İ, Ülker A. Sitomegalovirüs ve inflamatuvar barsak hastalıkları. *Güncel Gastroenteroloji* 2007;11:40-47.
22. Richard W. Goodgame Gastrointestinal Cytomegalovirus Disease. *Annals of internal Medicine* 1993;119(9):924-35. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-119-9-199311010-00010>
23. Göksel S. Diğer kolitler ve kolon biyopsilerinde ayırıcı tanı. Ege Patoloji Derneği Gastrointestinal Sistem Endoskopik biyopsileri kurs notları. 2010; 81-88.
24. Daniels JA, Lederman HM, Maitra A, Montgomery EA. Gastrointestinal tract pathology with common variable immunodeficiency (CVID): clinicopathologic study and review. *Am J Surg Pathol* 2007;31(12):1800-12. <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0b013e3180cab60c>
25. Diniz G, Aktas S, Ortac R. Evaluation of the diagnostic enigma in Hirschsprung disease. *Minerva Pediatr* 2011;63:449-57.
26. Huang SC, Erdman SH. Pediatric juvenile polyposis syndrome: an update. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11(3):211-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-009-0033-3>
27. Durno CA. Colonic polyps in children and adolescents. *Can J Gastroenterol* 2007;21(4):233-9.
28. Lee HJ, Lee JH, Lee JS, Choe YH. Is colonoscopy necessary in children suspected of having colonic polyps? *Gut Liver* 2010;4(3):326-31. <http://dx.doi.org/10.5009/gnl.2010.4.3.326>
29. Primary pediatric gastrointestinal lymphoma. Bandyopadhyay R1, Sinha SK, Chatterjee U, Nag D, Mukhopadhyay S, Chowdhury SR, Biswas PK. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2011;32(2):92-5.