



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2018; 32 (3): 139 - 142
http://www.fusabil.org

Derya ALTAY^{1, a}
Aslıhan KARA^{2, b}
Yaşar DOĞAN^{1, c}

Çölyak Hastalığı Olan Çocuk Hastalarda Üriner Sistem Bozuklukları

Amaç: Bu çalışmada çölyak hastalığının ekstraintestinal bulgularından biri olan üriner sistem bozukluğunun görülme sıklığının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2006 ile Temmuz 2016 tarihleri arasında hastanemizde takip edilen çölyak hastalarında tanı sırasında eşlik eden üriner sistem bozukluklarını değerlendirmek amacıyla çölyak hastalığı tanısı konduğu anda tam idrar tetkiki, serum üre, kreatinin ve üriner sistem ultrasonografilerine bakılan hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 94 çölyak hastasının 8'inde (%8.5) tam idrar tetkiki ve/veya ultrasonografik olarak anormallik saptandı. Olgulardan ikisinde hem idrar tetkikinde hem de ultrasonografik olarak bozukluk mevcut idi. İdrar tetkikindeki bozukluklar arasında bir olguda hematuri, bir olguda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu, üç olguda proteinüri saptanırken ultrasonografik olarak birer olguda nefrolityazis, pelvikaliektazi, hidroüreteronefroz, Nutcracker sendromu ve at nalı böbrek bulguları mevcut idi.

Sonuç: Çalışmada çölyak hastalığı ve üriner sistem patolojilerinin birbirine eşlik ettiği belirlendi. Çölyak hastalığı tanısı konulan olgular olası üriner sistem bozuklukları açısından araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, çölyak hastalığı, üriner sistem

¹ Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme
Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

² Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-7415-1595

^b ORCID: 0000-0003-4410-0444

^c ORCID: 0000-0001-9738-9611

Urinary System Pathologies in Pediatric Patients with Celiac Disease

Objective: In this study, it was aimed to investigate the urinary system pathologies, one of the extra-intestinal findings of celiac disease.

Materials and Methods: Urinalysis, serum urea and creatinine levels, and urinary system sonography at time of diagnosis in order to assess urinary pathologies accompanying to celiac disease in pediatric patients who were followed in our hospital between January, 2006 and July, 2016 were reviewed retrospectively.

Results: Pathology in urinalysis and/or on sonography was detected in 8 (8.5%) of 94 patients with celiac disease included. In two cases, there was pathology in both urinalysis and sonography. There was hematuria in one case, recurrent urinary tract infection in one case and proteinuria in three cases in urinalysis while there was nephrolithiasis, pelvic ectasia, hydronephrosis, Nutcracker syndrome and horseshoe kidney detected in one case for each on sonography.

Conclusion: It was found that celiac disease and pathologies of the urinary system were associated with each other in our study. Patients diagnosed with celiac disease should be investigated in terms of possible urinary system pathologies.

Key words: Child, celiac disease, urinary system

Geliş Tarihi : 30.07.2018
Kabul Tarihi : 23.01.2019

Giriş

Çölyak hastalığı (ÇH) genetik olarak duyarlı kişilerin buğday, arpa ve çavdarda bulunan tahıl proteinlerine karşı kalıcı intoleransı olup ömür boyu glutensiz diyet yapmayı gerektiren otoimmün bir ince barsak hastalığıdır (1). Dünyada ÇH sıklığı %0.05-0.1 olarak bildirilmiştir (2). Ülkemizde ÇH sıklığı, 2-18 yaş grubundaki 1000 sağlıklı çocukta yapılan bir çalışmada %0.9, 7-18 yaş grubundaki 20190 sağlıklı çocukta yapılan bir başka çalışmada ise %0.47 olarak saptanmıştır (3, 4). İnce barsak hastalığı olarak tanımlanmasına rağmen gastrointestinal sistem dışı bulguların varlığı ile vücutta hemen hemen her sistemi etkileyebilmektedir. Çoğu hastada atipik ya da sessiz bir klinik söz konusudur (5). Hastalığın patogenezinde genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir. Kronik diyare, steatore, büyüme geriliği, kilo kaybı, kusma gibi ÇH'nin klasik bulguları iki yaşından küçük çocuklarda belirgindir. Daha büyük çocuklar ve adolesanlarda ekstraintestinal bulguların ön planda olduğu atipik ÇH söz konusudur (6). Ekstraintestinal bulgular arasında anemi, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, nörolojik bozukluklar vardır. Üriner sistem bozuklukları çok daha az bildirilmiştir. Bu çalışmada ÇH tanısı henüz konulmuş olgularda üriner sistem bozukluğu ve görülme sıklığı araştırıldı.

Yazışma Adresi Correspondence

Derya ALTAY
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Çocuk Gastroenteroloji,
Hepatoloji ve Beslenme
Bilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

dr.deryaaltay@gmail.com

Gereç ve Yöntem

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından Ocak 2006 ile Temmuz 2016 tarihleri arasında ÇH tanısı yeni konulmuş hastalarımızda üriner sistem bozukluğunun varlığı araştırıldı. Bu nedenle hastaların dosya kayıtlarından tam idrar tetkiki, serum üre ve kreatinin değerleri ve üriner sistem ultrasonografileri değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet ve Marsh skorları kaydedildi. Toplam 94 çölyak hastası çalışmaya alındı. Olgulara ÇH tanısı Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu tanı kriterlerine (7) göre konuldu. Tipik veya atipik semptomlarla başvuran olgulardan doku-transglutaminaz IgA değeri normalin üzerinde olan hastalara üst gastrointestinal endoskopik değerlendirme yapıldı. Alınan duodenal biyopsi örneklerinin histopatolojik incelenmesinde Marsh skoru 2 ve üzerinde olan olgulara ÇH tanısı konuldu. Hastalardaki tam idrar tetkiki anormallikleri, üriner sistem enfeksiyonu, böbrek fonksiyon testlerindeki bozukluk, ultrasonografik olarak tanımlanmış taş, kalkül veya anatomik yapı farklılıkları üriner sistem bozuklukları olarak kabul edildi.

Doku transglutaminaz-IgA değeri normal sınırın üzerinde olup duodenal biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde Marsh skoru 1 olan hastalar ile önceden bilinen bir kronik böbrek hastalığı olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar için etik kurul onamı alındı (10.05.2016 / 09/ 08).

Tüm veriler SPSS 22.0 Windows istatistik programı kullanılarak kaydedildi ve tanımlayıcı istatistik yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 94 çölyak hastasının 58'i (%61.7) kız, 36'sı (%38.3) erkek cinsiyette olup yaş ortalaması kızlarda 103.07±54.69 ay ve erkeklerde 105.11±54.74 ay idi. Tüm olgular değerlendirildiğinde tamamının serum üre ve kreatinin değerleri normal

sınırlarda idi. Toplam 5 (%5.3) hastanın tam idrar tetkikinde ve 5 (%5.3) hastanın üriner sistem ultrasonografisinde anormallik saptandı. Hastalardan ikisinin hem idrar tetkiki hem de ultrasonografisi anormal idi. İdrar tetkikinde anormallik olan hastaların dördü kız, birisi erkek cinsiyette idi. Ultrasonografik olarak bozukluğu olan hastaların üçü kız idi. Tablo 1'de anormal tam idrar tetkiki ve üriner sistem ultrasonografisi olan hastaların demografik verileri belirtilmiştir.

Hematüri şikayeti ile başvuran olgunun çekilen bilgisayarlı tomografisinde sol böbrekte 5 mm boyutunda taş saptandı. Sıvı alımının artırılması ve diyet önerileri ile takip edilen hastanın izleminde ikinci yılın sonunda taşının kaybolduğu ve hematürisinin düzeldiği görüldü. İdrar yolu enfeksiyonu olan olgunun enfeksiyonu düzeldikten dokuz ay sonra ikinci kez idrar yolu enfeksiyonu (*E.coli* 100000 koloni) geçirdiği ve glutensiz diyete uyum problemi olduğu belirlendi. Aynı olgunun beş yaşında iken çekilen voiding sistoureterografisinde solda grade 4, sağda grade 1 vezikoüreteral reflü saptandı ve sistoskopi ile sol ureter orifisine deflux enjeksiyonu yapıldı. Kontrol voiding grafisinde soldaki reflü grade 1 olarak değerlendirildi. Hastanın rekürren idrar yolu enfeksiyonunun vezikoüreteral reflüye sekonder olduğu belirlendi. Anti-reflü işlem sonrası idrar yolu enfeksiyonu görülmedi. Olgulardan üçünün tam idrar tetkikinde proteinüri olmasına rağmen üriner sistem ultrasonografileri normal idi. Üçüncü olguda mevcut olan proteinürinin ortostatik olduğu saptanmış olup nonnefrotik düzeyde idi. Bu hastalardan birisinin (üçüncü olgu) idrar anomalisi iki ay sonrasında düzelmiş, diğer ikisi kontrole gelmedikleri için sonuçları hakkında bilgi sahibi olunamadı. Ultrasonografik olarak sol böbrekte pelvikaliektazi saptanan olgunun renal pelvis anteroposterior çapı 7.8 mm saptanmış olup geçici ureteropelvik bileşke darlığı olarak değerlendirildi. Yedinci olgunun üst abdomen bilgisayarlı tomografisinde Nutcracker sendromu tanısı mevcut olup hastanın idrar tetkikinde herhangi bir anormallik saptanmadı. At nalı böbrek saptanan olgunun ise böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda olup Pediatrik Nefroloji Bölümünden takipleri yapılmaktadır.

Tablo 1. ÇH tanısı sırasında üriner sistem patolojisi olan olguların demografik verileri

	Olgu-1	Olgu-2	Olgu-3	Olgu-4	Olgu-5	Olgu-6	Olgu-7	Olgu-8
Yaş (ay)	120	28	147	30	25	85	204	168
Cinsiyet	Kız	Kız	Kız	Kız	Erkek	Erkek	Erkek	Kız
Tam idrar tetkiki	Eritrosit (2+)	Lökosit (129)	Protein (2+)	Protein (1+)	Protein (1+)	Normal	Normal	Normal
İdrar kültürü	Üreme olmadı	K.pnömoni (100000 c)	-	-	-	-	-	-
Üriner sistem USG	Sol nefrolitiazis (5 mm)	Bilateral grade 1 HÜN	Normal	Normal	Normal	Sol böbrekte pelvikaliektazi	Nutcracker sendromu	At nalı böbrek
Marsh skoru	3	2	3	3	3	3	2	3
ÇH süresi (ay)	70	49	75	84	79	11	54	117

Tartışma

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) çocukluk çağının en sık karşılaşılan bakteriyel enfeksiyonu olup ilk ÜSE'yi geçiren çocukların %30'unda 6-12 ay içinde rekürren enfeksiyonlar görülmektedir (8). Üriner sistem anomalilerinin varlığında ÜSE sıklığında artış olduğu bilinmektedir. Üriner sistem anomalisi olan çocukların %30'unda ÜSE ilk bulgu olabilmektedir (9). Çocukluk döneminde oldukça sık karşılaşılan ÜSE'nin tanısı zamanında konulmayıp tedavisinde gecikmeler olduğunda renal parankimal hasar oluşturarak kronik böbrek hastalığına zemin oluşturabilmektedir.

Multisistemik bir hastalık olan ÇH'nda dermatolojik, hematolojik, endokrinolojik, nörolojik ve iskelet sistemi bozuklukları, üriner sistem bozukluklarına göre daha sık görülen atipik bulgular arasındadır. Tanı için serolojik testlerin yaygın kullanımı ile birlikte atipik bulgulara sahip olguların yakalanma şansı artmıştır.

Literatürde ÇH ile üriner sistem bozuklukları arasındaki ilişkiden bahseden az sayıda çalışma vardır. Bilgilerimize göre çölyak hastalarındaki üriner sistem enfeksiyonu hakkındaki ilk çalışma Saalman ve ark. (10) tarafından yapılmış olup çalışmalarında ortalama yaşları 15 ay olan 107 çölyak hastasının 18'inde (%16.8) ÜSE saptadıklarını ve bu hastaların beşinde radyolojik olarak üriner sistemde anomali (reflü, mesanede divertikül, parankim kaybı ile birlikte fokal renal skar, mesanede trabekülasyon) tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada tedavi edilmemiş çölyak hastalarında ÜSE'nin daha fazla görüldüğünü vurgulamışlardır. Bunun da muhtemel nedenleri arasında üriner sistemde motilite bozukluğu, barsakta bakteriyel flora değişikliğinin üriner sistemde kontaminasyona zemin hazırlaması veya enfeksiyonlara karşı immünolojik savunmada azalma olarak sıralamışlardır.

Fanos ve ark. (11)'nin çalışmasında 97 çölyak hastasının 22'sinin (18'i kadın) bir veya daha fazla ÜSE epizodu geçirdiğini, bu hastalardan 16'sında ilk ÜSE tanısının ÇH'ndan önce konulduğu, beş olguda daha sonra konulduğu ve bir hastada iki tanının eş zamanlı konulduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada çölyak hastalarında ÜSE riskinin yüksek olduğunu ve bunun da immünite bozukluğundan kaynaklanabileceğini vurgulamışlardır. Çalışmada üriner sistem anomalisi olan 8 hastanın sadece birisinde tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu saptandı ve bu hastanın da glutensiz diyetle yeterince uymadığı belirlendi. Hastanın serum doku-transglutaminaz IgA değerleri normal sınırın üzerinde (1.3 kat) olup gluteninimmün sistemde bozukluk oluşturarak tekrarlayan ÜSE riskini artırdığı görüşünü desteklemektedir. Olguya ÇH tanısı 28 aylıkken konuldu ve takibinin üçüncü yılında solda grade 4 vezikoureteroreflü saptandı. Burada çoğunlukla tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonların etkisi olabileceği, kısmen de glutenin toksik etkilerinin katkısı olduğu düşünüldü.

Menekşe ve ark. (12) 187 ürolityazisli çocuk hasta ile yaptıkları çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek oranda (%3.7) ÇH seropozitivitesi saptadıklarını ancak %1 oranında histopatolojik olarak kanıtlanmış ÇH tanısı olduğunu belirtmişlerdir. Jejunum ve ileumdan önemli miktarda safra tuzları ve yağ asidi emilimi gerçekleşir. Bu bölgelerde emilim problemi olduğunda safra tuzları ve yağ asitleri kolona geçer ve kalsiyumu bağlayarak atılırlar. Bu şekilde serbest kalan oksalat emilerek idrarda konsantrasyonu artar. Malabsorbsiyonda oluşan diyareye sekonder oluşan dehidratasyon, kalsiyum okzalat taşı oluşumunu hızlandırır. Bu çalışmada renal taşı olan hastaya taş analizi yapılmadığından taş oluşum mekanizması hakkında fikir sahibi olunamadı.

Ludvigsson ve ark. (13)'nin çalışmasında ÇH ile ilişkili bağışıklık özelliklerinin her tür akut ve kronik glomerulonefrit ile kronik böbrek hastalığı riskini artırdığını bildirmişlerdir. Ancak çalışmalarında erişkinlerde olan risk artışının çocuklarda anlamlı derecede olmadığını belirtmişlerdir.

Yakın zamanda yapılan bir derlemede ÇH'nda kronik inflamasyon sonucunda böbrek hastalığı riskinde artışın olabileceği özellikle IgA nefropatisi, diyabetik nefropati ve son dönem böbrek yetmezliği riskinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (14). Çalışma grubunda IgA nefropatisi sıklığında artıştan bahsedilmiş olmakla birlikte bu çalışmada IgA nefropatili hasta yoktu.

Bu çalışmada 94 çölyak hastasının 8'inde (%8.5) beraberinde üriner sistem bozukluğu saptandı. Olguların beşi kız cinsiyet idi. Üriner sistem patolojileri minimal boyutta olup ilerleyen aylar ve yıllarda düzelme olduğu (at nalı böbrek dışında) kaydedildi. At nalı böbrek konjenital bir anomali olduğu için ÇH ile ilişkilendirilmedi. Sadece bir hastada tekrarlayan ÜSE olduğu belirlendi. Literatürde Nutcracker sendromu ile ÇH arasındaki ilişkiden bahseden bir çalışmaya rastlanmadı. Proteinürisi olan hastalar, rastlantısal olarak yakalanmış geçici proteinüri olarak değerlendirildi.

Çocuklarla yapılan toplumsal çalışmalarda nefrolityazis görülme oranının yılda 57/100.000 olduğu (15), ÜSE görülme oranının %7.8 olduğu (16), sağlıklı çocuklarda ortostatik proteinürinin %20'lere varan oranda görüldüğü (17), üriner sistemin konjenital anomalilerinin %0.9 oranında görüldüğü (18) belirtilmiştir. Bu çalışmada bir olguda (%1) nefrolityazis, bir olguda (%1) ÜSE, üç olguda (%3.2) proteinüri, bir olguda (%1) at nalı böbrek anomalisi olduğu belirlendi. Bu çalışmadaki farklı oranlar, olgu sayısının azlığı ile ilişkilendirildi.

Sonuç olarak, ÇH'nın ekstraintestinal bulguları arasında yer alan üriner sistem patolojilerinin akılda tutulması ve hem ÇH'nda üriner sistemde patoloji varlığının araştırılması hem de üriner sistem bozukluğu olan hastalarda ÇH'nın araştırılması erken tanı ve tedavi açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. Troncone R, Auricchio S. Celiacdisease. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M (Editors). *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 5th Edition, Philadelphia: Elsevier, 2016: 395-404.
2. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiacdisease, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219-231.
3. Demirçeken FG, Kansu A, Kulođlu Z, et al. Human tissue transglutaminaseantibody screening by immunochromatographic line immunoassay for early diagnosis of celiac disease in Turkish children. *Turk J Gastroenterol* 2008; 19: 14-21.
4. Dalgıç B, Sarı S, Baştürk A, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1512-1517.
5. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 467-478.
6. Mantegazza C, Zuccotti GV, Dilillo D, Koglmeier J. Celiac disease in children: A review. *Int J Dig Dis* 2015; 1: 1-7.
7. Husby S, Koletzko S, Szabo-Korponay R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.
8. Stein R, Dogan HS, Hoebek P, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. *Eur Urol* 2015; 67: 546-558.
9. Sastre JB, Aparicio AR, Cotallo GD, Colomer BF, Hernandez MC. Urinary tract infection in the newborn: Clinical and radioimaging studies. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1735-1741.
10. Saalman R, Fallström SP. High incidence of urinary tract infection in patients with coeliac disease. *ArchDis Child* 1996; 74: 170-171.
11. Fanos V, Verlato G, Matti P, Pizzini C, Maffei C. Increased incidence of urinary tract infections in patients with coeliac disease. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 570-571.
12. Menekşe E, Selimođlu AM, Temel İ, Tabel Y, Gürgöze M. Celiac disease in children with urolithiasis. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 382-386.
13. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Olen O, et al. Coeliac disease and risk of renal disease-a general population cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1809-1815.
14. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawan P, et al. Celiac disease and the risk of kidney diseases: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 1418-1424.
15. Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals. *J Urol* 2010; 184: 1100.
16. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 302.
17. Brandt JR, Jacobs A, Raissy HH, et al. Orthostatic proteinuria and the spectrum of diurnal variability of urinary protein excretion in healthy children. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1131-1137.
18. Caiulo VA, Caiulo S, Gargasole C, et al. Ultrasound mass screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27: 949-953.