

ERİŞKİNLERDE GLUTEN ENTEROPATİSİ

Dr. Faruk MEMİK (X)

ÖZET

Bu çalışmada malabsorbsiyon sendromu ile gelip gluten enteropatisi teşhis edilmiş 38 vaka incelenmiştir. Teşhis, hematolojik, radyolojik, biyokimyasal ve absorbtion testleri yanında peroral ince barsak biopsileri ile yapılmış; ayrıca hastaların gluteniz diyete verdikleri müsbet cevap ile hastalık ispat edilmiştir. Bu çalışmada hastalardaki malabsorbsiyona has tüm bozukluklar incelenmiş olup, ayrıca tedavi den sonraki ince barsakların mukayesesi mukoza değişiklikleri ve klinik salahlarının da takipleri yapılmıştır.

1. GİRİŞ :

Celiac hastalığı, sprue veya non-tropikal sprue denen ve steatore ile seyreden, çok eskiden beri tanınan fakat mahiyeti kati olarak bilinmemiş bir hastalıktır.

İlk defa Milâtdan sonra iki yüz senelerinde Kapadokyalı Aretaeus yağlı ishal ve ileri derecede kilo kaybı ile müterafık bir sendrom tarif etti. 1888 de Gee, çocuklarda beslenme bozukluğu ile beraber olan diyare durumuna dikkati çekip buna "celiac hastalığı" dedi (1). Fakat sonraları bunun büyüklükte de olabileceğini iddia etti. 1932 de Thaysen bu hastalığın kahillerdeki şeklini tarif etti. Ve hastalık literatürde Gee-Thaysen hastalığı şeklinde geçti(2).

İkinci Dünya Harbi sonlarında, Hollanda'da Dicke ve Wiejers isimli doktorlar hastanelerinde bulunan celiac

hastalığı ile teşhisli çocukları n umumi durumlarında göze batar bir değişme müşahade ettiler. Hastalığın çoğunda ishal durdu ve kilo kazanmağa başladılar, fakat harbin bitiminde iktisadi durumun tekrar düzelmesine müteakip çocuklardaki gastro-intestinal arazlar, ishal ve kilo kaybı tekrar başladı.

Diyetin bu hadisede büyük rol oynadığını düşünen bu doktorlar, hastaların diyetinden un ve unlu gıdaları kestiler. Van da Kamer isimli kimyagerle beraber yaptıkları çalışmalarda hakikaten aldıkları neticeleri gösterdi ki, hasztlarda glutenli gıdaların diyetten çıkarılmasını takiben fekal yağ asitleri normale döndü, hastaların ishalleri durdu, karın şikâyetleri kayboldu, tekrar iştah ve eski kilolarını kazandılar(3).

1954 de Paulley bu hastaların ince barsağında atrofik bir lezyonun olaca-

(X) Doç. Dr. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Kliniği Öğretim Üyesi ve Yöneticisi.

ğını düşündü ve bunu laparotomi yaptığı sprue hastalarının ince barsaklarından aldığı biyopsilerde göstererek ispatladı (4).

1958 de Washington Dünya Gastroenteroloji kongresinde Shiner ve Doniach bu hastaların ince barsak mukozasında incelmeye ve villuslarda atrofi gösterdiler (5).

İnce barsağı peroral biopsi ile incelemek üzere bundan sonra çeşitli kapsüller yapılmış olup bunlardan Crosby ve Kuglaer'in kapsülü oldukça alaka toplamış ve hâlâ bir çok kliniklerde de kullanılmaktadır.

1961 den sonrada Ross ve Moor'un bir Müller-Abbott tübünden modifiye ettikleri, hidrostatik ve vakum prensipleri ile çalışan kapsülleri Crosby kapsülünden daha flexible olması ve içinde yay ve tel gibi parçaları ihtiva etmemesi bakımından tercihen kullanılmaktadır (6)

Eskiden yalnız çocuklarda görülür gibi bilinen bu hastalığın kahillerde de teşhis edilmesi yönünden biz malabsorbtion sendromu ile gelen hastalarda bu çalışmayı yaptık.

2. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmamız A.B.D Boston şehrinin Lahey kliniği Gastroenteroloji bölümünde yapılmış olup 26 sı kadın, 12 si erkek olan 38 hastayı içine alır. Hastalarda yaş ortalaması 51,3: en genç en genç 30, en ihtiyar 73 yaşında idi.

Gluten enteropatisi teşhisi koymak için şu kriterler esas olarak alındı.

1- Kilo kaybı ve diyare ile karakterize olan klinik arazlar (anemnez fizik ve laboratuvar bulgular)

2- İnce barsak biopsilerinde villusların atrofik görünümü.

3- Hastaların gıda rejiminden gluten'in çıkarılması ile klinik iyileşme.

4- Glutenli gıdaların diyetle ilâvesi ile arazların geri gelmesi.

Hastaların hepsinde hematolojik tetkikler, mide barsak tetkikleri, serum proteinleri, serum kalsiyum, alkalın phosphatase, serum kolesterol tayini yapıldı. 32 vakada D-Xylose absorbtion testi yapıldı. 38 vakadan yalnız ince barsak kapsülünü tolere edemeyen biri hariç bütün vakalara Ross-Moore kapsülü ile jejunum biopsisi yapıldı. Fekal yağ itrahi 26 hastada incelendi. Bunun için Van de Kamer'in yağ analizi metodu kullanıldı.

3. BULGULAR :

Şimdiye kadar anlaşılammış bir keyfiyet olan hastalığın kadınlarda daha fazla görülmesi bizim çalışmamızda da göze çarptı. 38 kişilik grupta 13 erkek ve 26 kadın vardı.

Hastaların dörtde üçü gastrointestinal arazlarla gastroenteroloji servisine direkt müracaat etmiş olup dörtde biri başka arazlarla başka servislere ilk defa gitmiş, sonra bize gönderilmişlerdir. Hastalarda en çok rastlanan şikâyet ishal olup diğer şikâyetler Tablo I de görüldüğü gibi idi.

İshalin başlanıgıcı ile bize gelmeleri arasındaki zaman periyodu 2-3 hafta ile 10-12 sene arasında değişiklik gösterdi. Uzun zaman sonra gelen hastalar genellikle spastik kolon teşhisi ile çeşitli tedaviler görmüşlerdi. İshalin karakteri aşağı yukarı bütün hastalarda birbirine benzer olup günde 3-7 arası deği-

Tablo: I.

En önemli şikâyet	Vaka sayısı
İshal (yağlı ve fena kokulu)	20
Kilo kaybı, halsizlik	6
Yaygın karın ağrıları	6
Sırt ağrıları	3
Hematüri	1
Göğüs ağrısı	1
Tetani	1
Toplam	38

şiyordu. Feçes umumiyetle açık renkte olup fena kokulu idi.

Kilo kaybı en önemli şikâyet gibi görülmesine rağmen hastaların hepsinde mevcuttu. Hastalığın süresine göre 10-25 kilo arasında değişiyordu. 38 Hasta içinde yalnız 6 tanesi şiddetli karın krampları ile şikâyet ettiler. Fakat hemen bütün hastalar karınlarında şişkinlik, fazla geyirme ve gaz çıkarmadan şikâyetçi idiler.

Hastalardan üçü şiddetli bel ve sırt ağrıları ile önce ortopedi bölümüne müracaat etmişlerdi. Sonra tarafımıza gönderilerek yapılan tetkiklerde şikâyetlerin gluten enteropatisine bağlı hipokalseminin yaptığı osteoporozdan ileri geldiği anlaşıldı.

Kronik hematüri ve zayıflama şikâyeti ile gelen bir hastada anormal absorbtion testleri yanında prothrombin zamanı normalin % 22 si (11,8 saniye) olarak bulundu.

Göğüs ağrısı şikâyeti ile gelen bir vakada ağrının mekanizması tam anlaşılmamakla beraber bu semptom glutensiz diyetle beraber kayboldu.

Orta derecede anemi hastaların çoğunda mevcuttu. 14 hastada hemo-

globin miktarı % 12 gm. den aşağı idi. En düşük hemoglobin % 6.3 gm. en yüksek % 14.9 gm. idi. Aneminin tipi çeşitli olup en çok rastlananlar makrositik; hipokromik ve normositik idi. Grubumuzdaki hastalarda önemli bir lökopeni ve agranülositoz gösteren olmadı. Trombositopeniye raslanmadı.

Bütün hastalarda yapılan mide, ince ve kalın barsak röntgen muayenelerinde, 38 hastadan 20 tanesinde anormal neticeler çıktı. Bu anormallik malabsortion'a has olun ince barsak dilatasyonu; segmentasyon, flokulasyon ve mulaj işareti idi. Dilatasyon'un derecesi ile hastalığın eksikliği ve şiddeti arasında bir uygunluk göze çarptı.

28 hastada serum proteinleri ve protein elektroforezi yapıldığında 20 hastanın total proteinlerinin % 6 gm. ın altında olduğu (en düşük % 4,4 gm. en yüksek % 7.2 gm.) görüldü.

32 vakada kalsiyum tayin edildi. (en düşük % 5.3, mg, en yüksek %10,6 mg.) Hipokalsemi gösteren hastaların çoğunda radyolojik ve kemik biyopsisi tetkikleri ile osteomalasi gösterildi. Kalsemisi % 5.3 mg. olan yalnız bir vakada hakiki tetani teşhis edildi. Diğerlerinde hipokalsemiye ait diğer bulgular vardı.

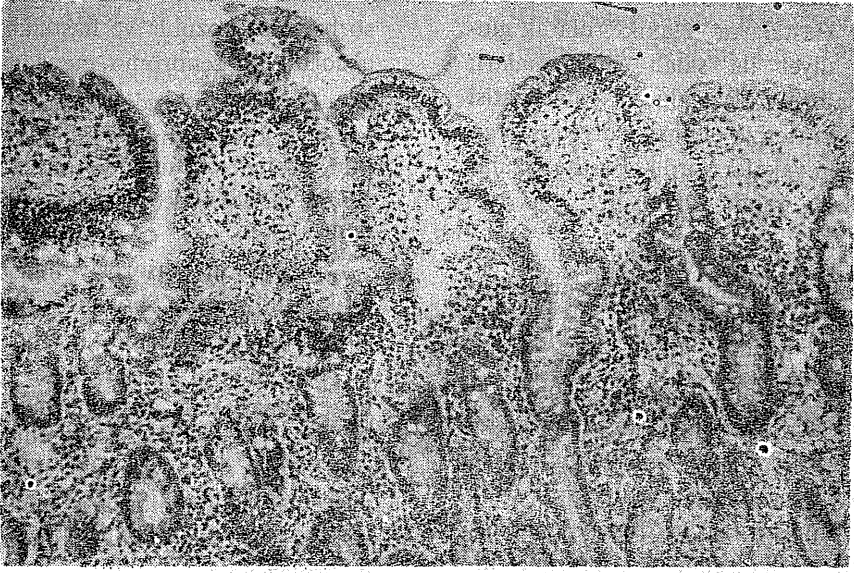
Alkalen fosfataz, 25 hastada yapılmış olup sadece 6 hastada normal değer üzerinde idi. D-Xylose absorbtion testi yapılan 32 hastadan 19 tanesinde anormal sonuç alındı. Günlük fekal yağ itrahi günde 7 gm. ın üzerinde idi. (En yüksek değer 98,6 gm). Serum kolesterol seviyesi 5 vakada 150 mg.den aşağı bulundu. En yüksek seviye de 280 mg. idi. (Normal % 150-280).

Bir hasta hariç bütün hastalarda peroral jejunal biopsi yapıldı. 2 vaka da mukoza normal görülmüş olup diğer bütün vakalarda gluten enteropatisine has değişiklikler vardı. Bu değişiklikler, villusların boylarının kısalması ve ince barsak mukozasının kalınlaşmasından başlayıp, villusların tam atrofiye uğrayıp mukozanın düz bir görünüm alması arasında değişiyordu. Böylece histopatolojik olarak hastalığı hafif, orta, şiddetli diye ayırabildik. Bu ayırmada lamina propria'daki inflamatuvar hadisenin tasviri faydalı oldu. Biyopsi bulguları ile klinik bulgular arasında tam bir münasebet vardı. Fakat biyopsi bulguları ile laboratuvar testleri daima paralellik göstermedi.

Yukarıda saydığımız bulgular ve kriterlerle gluten enteropatisi teşhisi koyduğumuz hastalarda glutensiz diyet'e başlandı. Hastalığın şiddet farkına tabi olmadan bütün -vakalar hemen hemen tedaviye aynı zaman süresi içinde cevap verdiler. Bütün hastalar ortalama 3-5 hafta içinde klinik arazlarını kaybetmeye, kilo almaya başladılar ve absorbtion testleri düzelmeye başladı. Klinik olarak tedaviye en erken cevap 2 en geç 10 haftada başladı. Bazı vakalarda 1-2-3 ay sonra jejunal biopsi tekrarlanarak mukoza incleelendi. Çoğunda villus atrofisinin tamamiyle kaybolup normal hal aldığı, fakat bazısında da klinik salah'a rağmen mukozadaki iyileşmenin tam olmadığı müşahade edildi.



Şekil I : Vak'a 2. Jejunal Biopsi. Şiddetli villus atrofisi ve lamina propriada infiltrasyon görülmektedir.



Şekil II : Vak'a 2. Üç ay glutensiz diyetden sonra alınan jejunal biopsi Villuslar tekrar büyümüş fakat infiltrasyon daha tam olarak kaybolmamıştır

4. TARTIŞMA :

Gluten enteropatisi nadir olarak teşhis edilen bu yüzden de diğer mal absorpsiyon yapan sebepler arasında kaybolmuş gibigörünen bir hastalıktır. Hastalığın teşhisinde, evvelâ sekonder malabsorpsiyon yapan diğer sebepleri ekarte etmek, ondan sonra da, diğer laboratuvar testleri arasında bu hastalıkta çok önemli olan jejunal biyopsiyi ihmal etmemek gerekir. Fakat hemen ilâve etmek gerekir ki hastalıkta en mümkün diagnostik bulgu, hastanın glutensiz diyetle hemen ve kati olarak cevap vermesidir. Nebati bir protein olan gluten en çok buğday, çavdar ve arpada bulunur. Gluten'in elektroforetik olarak ayırt edebilecek 9 fraksiyonu vardır. Bunlardan en toksik olan gliadin fraksiyonu olup çok miktarda amino asitler, glutamin ve prolin ihtiva eder. Glutamin'in dezamine edilmesi sonucu toksik tesir kaybolur. Glutensiz diyet

programları aşağı yukarı bütün klinikçiler tarafından benzer şekilde tatbik edilmektedir. Hastaların diyetle konduktan sonra elde ettikleri klinik salah % 80-100 arasında olup, diyetle cevap verme süresinde birkaç gün ile 6-12 ay arasında değişmektedir (7) Glutensiz diyetle konduğu halde iyileşmeyen % 10-20 vakada ise genel olarak şu 3 ihtimalden biri mevcuttur.

1. Hastanın diyetle riayet etmemesi ki bu en sık rastlanan bir komplikasyondur. Hastalar ya diyeti iyi anlamadıklarından veya glutensiz diyeti iştah açıcı bulmadıklarından dolayı glutensiz diyetle riayet etmezler.

2. Teşhisin yanlış oluşu; Daha evvel belirttiğimiz gibi sekonder olarak bir çok ince barsak hastalığı vardır. Hastaların glutensiz diyetle cevap vermemesi halinde daha etraflı taşhis metodlarına baş vurmak gerekir.

3. Hastaların "Hakiki" olarak glutensiz diyet ile salah bulmamaları; çok nadirde olsa gluten enteropatisi diye kati teşhis edilip te diyete cevap vermeyen vakalar vardır. Bu tip vakalar az olarak rapor edilmiştir.

Hastalar diyete alındıktan sonra tedavinin diğer mühim bir kısmı da hastada bozuk olan elektrolit ve mineral dengesinin hemen düzeltilmeye başlamasıdır. Hastalarda anemi kronik olması ve acil ehemmiyet taşımaması yönüyle genellikle kan transfüzyonları icap ettirmez. Çoğu kere orta dozlarda folik asit verilip hastalara yardımcı olunabilir. Şiddetli hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi gösteren vakalarda tedavinin başlangıcında bunlar yerine konmalıdır. İshalleri duran ve süratle iyileşmeye başlayan vakalarda uzun müddet ilâç tedavisine lüzum yoktur.

5. SONUÇ :

Gluten enteropatisi, kahillerin celiac hastalığı, nontropikal sprue, primer malabsorbsiyon veya idiopatik steatore hep bir hastalık olup irsi olarak taşınan bir metabolizma bozukluğundan meydana gelir.

En çok buğday arpa ve çavdarda bulunan ve suda eriyen bir nebati protein olan glutenin "gliadin" fraksiyonu hastalığa sebebiyet verir. Bunun sebebi de bu irsi metabolizma bozukluğu olan hastaların ince barsaklarında toksik bir madde olan gliadini hidrolize eden peptidazın eksikliğidir. Böylece gliadin, ince barsak mukozasında absorbtif sahayı bozar. Villus ve mikro villuslarda atrofi ve anormallikleri neticesinde birçok gıda maddesinin ab-

sorbsiyonu bozulur ve hastalarda malabsorbsiyon sendromu meydana çıkar.

Hastalığın kardinal arazları yağlı ishal ve kilo kaybıdır. Elektrolit, vitamin, protein ve mineralerin malabsorbsiyonu neticesinde hususi arazlar meydana çıkar.

Teşhis; malabsorbsiyonun hematolojik, radyolojik, biyokimyasal ve absorbsiyon testleri ile ispat edilmesi ve en mühimi bu hastalığa has olan ince barsak değişmelerini ince barsak biyopsisi ile göstererek yapılır. Biyopside barsak mukozasında en göze çarpan anormallik villusların kısalıp düzleşmesi ve Lieberkuhn guddelerinin hiperplazisidir.

Yegâne ve en tesirli tedavi hastaların diyetinden glutenli gıdaların çıkarılmasıdır. Ayrıca acil düzeltilmesi lazım gelen elektrolit ve mineraller hastaya verilir. Hastaların klinik salâhlarına paralel olarak histopatolojik bozukluklar düzelir.

SUMMARY

In this study, 38 human subjects who presented with malabsorbtion syndrome and diagnosed as gluten enteropathy were investigated.

Diagnosis of the patients were based on hematological, radiological, biochemical test, special absorbtion test and the peroral small intestinal biopsies.

In addition to these, test, diagnosis were verified by the positive response of the patients to gluten free diet.

All of the disturbances caused by malabsorbtion were studied and comparative studies of the small intestinal mucosal changes before and after therapy and clinical improvements were observed.

REFERANSLAR

1. Gee, S.: Coeliac affectation. St. Barth. Hospt. Rep. 24: 17, 1888.
2. Thaysen, T.E.H.: Non - Tropical sprue Copenhagen, Levin and Mursgaard 1932.
3. Dicke, W.K., Weijens, H.A., Van de Kamer, J.H.: Coeliac disease, presence of wheat as a factor having deleterious affect in cases of coeliac disease. Acta. Pediat. 42:34, 1954.
4. Paulley, J.J.: Histologic and psychologic Findings in idiopathic steatorhea. Proc. World Cong. Gastroenterology, Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1959. p. 469.
5. Shiner, M., Doniach, I.: Histo-pathologic studies in Steatorrhea. Gastroenterology, 38: 419, 1960.
6. Ross, J.R., Victor, A. Moore : Small Intestinal Biopsy Capsyle utilizing hydrostatic and suction principles. Gastroenterology, Vol: 40: 113-119. 1961.
7. Green, P.A., Wollager, E.E.: The Clinical Behavior of sprue in the U.S.A. Gastroenterology, 38: 399. 1960.