



## Kronik kabızlığı olan çocuklarda çölyak hastalığı taraması akılcı bir yaklaşım mı?

Is screening for celiac disease in children with chronic constipation a rational approach?

● Melike ARSLAN<sup>1</sup>, ● Fırat ÖZKEÇECİ<sup>1</sup>, ● Deniz YAPRAK<sup>2</sup>, ● Necati BALAMTEKİN<sup>1</sup>

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>1</sup>Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

**Giriş ve Amaç:** Kronik kabızlık çocukluk çağında en sık görülen yakınmalardan birisidir ve yüksek sağlık harcamalarına neden olur. Sınırlı sayıda çalışmanın sonuçlarına göre, bazı araştırmacılar ve kılavuzlar kronik kabızlığı olan tüm hastalarda organik nedenlerin dışlanması gerektiğini önerirken, bazı araştırmalar bunun maliyet etkin bir yaklaşım olmadığını savunmaktadır. Kabızlık, çölyak hastalığının başvuru semptomlarından biri olduğundan, organik nedenlerin dışlanması sürecinde kronik kabızlığı olan hastalar çölyak antikorları ile taranabilir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışma kapsamında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine 2017-2020 yılları arasında başvuran kronik kabızlığı olan toplam 1128 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Çölyak hastalığı açısından serolojik tarama yapılan hasta sayısı 675 (%59.8) idi. **Bulgular:** Kronik kabızlığı olan hastaların ortalama yaşı  $7.8 \pm 4.9$  yaş (dağılım 1-18) olup 617'si (%54.7) kızdı. Çölyak hastalığı serolojik taraması yapılan 675 hasta içerisinde çölyak antikor pozitifliği oranı %4.7 (n=32) ve biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı oranı %3.3 idi. Bu oran sağlıklı Türk çocuklarındaki çölyak hastalığı prevalansından (%0.45) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı ( $p < 0.001$ ). Çölyak hastalığı taramasının kronik kabızlığı olan hastalar için toplam fatura ücretleri 37 000 TL olarak hesaplandı. Yeterli bir ulusal hasta bilgi paylaşım ağının olmaması nedeniyle çölyak hastalığı taraması yapılan 675 hastanın 56'sında 2 kez, 9'unda ise 3 kez çölyak antikor panelinin gereksiz yere bakıldığı saptanmış ve bunun sonucunda 3250 TL ek maliyet ortaya çıkmıştır. **Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları, kronik kabızlığı olan hastalarda çölyak hastalığı prevalansının sağlıklı popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve tarama maliyetinin çok yüksek olmadığını göstermektedir. Tanı konmayan Çölyak hastalarının kronik sonuçları ve tekrarlayan başvuruları maliyeti artıracacağı için kronik kabızlığı olan hastalarda çölyak hastalığı taraması faydalı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, çölyak hastalığı, kabızlık, tarama

**Background and Aims:** Chronic constipation is one of the most common diseases in childhood and results in high health expenditures. Based on the results of a limited number of studies, some researchers and guidelines suggest that organic causes should be excluded in all patients with chronic constipation, while some studies argue that this is not a cost-effective approach. Since constipation is one of the presenting symptoms of celiac disease, patients with chronic constipation may be screened by celiac antibodies in the process of excluding organic causes. **Materials and Methods:** A total of 1128 patients with chronic constipation who applied to Gülhane Training and Research Hospital, Pediatric Gastroenterology outpatient clinic between 2017 and 2020 were retrospectively evaluated. Screening for celiac disease was determined in 675 (59.8%) patients. **Results:** The mean age of the patients with chronic constipation was  $7.8 \pm 4.9$  years (range 1-18 years) and 617 (54.7%) of them were girls. The rate of celiac antibody positivity was 4.7% (n=32) in the patients who had celiac disease screening and the rate of biopsy-proven celiac disease was 3.3%. This rate was significantly different from the prevalence of celiac disease (0.45%) in healthy Turkish children ( $p < 0.001$ ). Total billing fees for patients with constipation were 37,000 TL. However, due to the lack of an adequate national patient information sharing network, it was determined that the celiac disease screening was performed unnecessarily for two times in 56, and three times in 9 of 675 patients that result in an additional cost of 3,250 TL. **Conclusion:** The results of our study show that the prevalence of celiac disease in patients with chronic constipation is significantly higher than in the healthy population, and the cost of screening is not very high. Celiac disease screening in patients with chronic constipation will be beneficial, as the chronic outcomes and recurrent admissions of undiagnosed celiac patients will increase the cost.

**Key words:** Child, celiac disease, constipation, screening

## GİRİŞ

Ülkemizde sağlık harcamaları ağırlıklı olarak genel sağlık sigortası tarafından karşılanmaktadır. Maliye Bakanlığının 2020 yılı verilerine göre bu miktar 2020 yılında 135,7 milyar TL idi. Bu tutar, ulusal bütçedeki en büyük harcama kalemlerinden biridir ve ülkemizin toplam bütçe harcamalarının %16.3'ünü oluşturmaktadır (1).

Sağlık harcamalarının ağırlıklı olarak özel sağlık sigortaları veya bireyler tarafından karşılandığı ülkelerde, sağlık hizmetlerinin sunumunda maliyet etkinliği temel önceliklerden biri olarak öne çıkmaktadır. Ancak maalesef ülkemiz gibi sağlık harcamalarının ağırlıklı olarak devlet tarafından karşılandığı ülkelerde bu durum çoğu zaman gözden kaçmaktadır. Bu yaklaşım, devlet için önemli bir ekonomik yük olan sağlık harcamalarının gereksiz yere artmasına ve ülke ekonomisinin zayıflamasına neden olmaktadır. Yeterli bir ulusal hasta muayene sonuç paylaşımı ağının olmaması, hastanın istediği hastaneyi keyfi olarak seçme özgürlüğü ve hekimlerin maliyet etkinliği konusunda sorumluluklarının olmaması da ülkemizde sağlık harcamalarını artıran faktörler arasındadır.

Kronik kabızlık, çocukluk çağında en sık görülen hastalıklardan biridir ve genel çocuk polikliniğine başvuran hastaların %3'ünü, Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine getirilen hastaların %25'ini oluşturmaktadır (2). Hastalığın etyopatogenezinde organik ve fonksiyonel nedenler rol oynamaktadır. Hastaların sadece %5'inde kabızlığa neden olan organik bir hastalık saptanırken (organik kabızlık); kalan ezici çoğunlukta (%95), kabızlığın organik bir nedeni yoktur (fonksiyonel kabızlık). Sınırlı sayıda çalışmanın sonuçlarına göre bazı araştırmacılar ve kılavuzlar kronik kabızlığı olan tüm hastalarda organik nedenlerin dışlanması gerektiğini önermekle birlikte, bazı araştırmalar bunun maliyet etkin bir yaklaşım olmadığını savunmaktadır (3,4). Nitekim Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji

Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin (NASPGHAN) 2006 yılında yayınladığı kılavuzda kronik kabızlıkta rutin çölyak hastalığı taraması yapılmasını önerilirken (5), Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ve NASPGHAN'ın 2014 yılında yayımlanan ortak kılavuzunda ise alarm semptomları varsa çölyak hastalığı taranması önerilmiştir (6).

Çölyak hastalığı (CH), glutene duyarlı bireylerde gluten alımının tetiklediği bir dizi anormal bağışıklık tepkisinden sonra ortaya çıkan ve enteropatiye neden olan otoimmün bir hastalıktır. ÇH asemptomatikten çölyak krizine kadar çok çeşitli semptomlarla karşımıza çıkabilir (7). Kabızlık, ÇH'nin başvuru semptomlarından biri olduğundan, kabızlığın organik nedenlerinin dışlanmasında hastalar çölyak antikoru ile serolojik olarak taranabilir. Kabızlığı olan çocukların sağlık giderlerinin kabız olmayanlara göre 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (8). Kabızlık gibi çok sık görülen hastalıklarda laboratuvar tetkikleri sağlık harcamalarının en önemli kısmını oluşturmaktadır. Yoğun hasta sayısı kabızlığı çok ciddi sağlık giderleri olan hastalıklardan biri haline getirmiştir (4).

Bu çalışmanın amacı, kronik kabızlığı olan çocuk hastalarda ÇH taramasının akılcı bir yaklaşım olup olmadığını değerlendirmektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2017 - Temmuz 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Çocuk Polikliniği ve Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde (Ankara/Türkiye) yapılmıştır. Kronik kabızlık tanısı ile hastane sisteminin elektronik veri tabanına kaydedilen (1-18 yaş arası) hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Roma IV kriterlerine göre kronik kabızlık kriterlerini karşılamayan ve başlangıçta kronik kabızlık tanısı alıp daha sonra ÇH dışında organik etiyoloji bulan

hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubuna kronik kabızlığı olan toplam 1128 hasta alındı. Kronik kabızlık tanısı için demografik veriler, hastaneye başvuru sayıları ve laboratuvar tetkikleri tespit edilerek elektronik veri tabanından kayıt altına alındı. Her hastanın laboratuvar [anti-çölyak antikoları, immünoglobulin (Ig) A düzeyleri] ve endoskopik değerlendirmelerine ilişkin veriler alındı. Çölyak hastalığı antikoları pozitif olan hastaların ince bağırsak biyopsisi sonuçları incelendi. Anormal laboratuvar değerleri şu şekilde tanımlanmıştır: doku transglutaminaz (TTG) IgA > 10 U/ml; TTG IgG > 10 U/ml; seçici IgA eksikliği IgA < 5 mg/dL. Duodenal biyopsi örnekleri histopatolojik olarak Modifiye Marsh kriterlerine göre incelendi (10).

TC Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre muayene, anti-çölyak antikor titreleri ve serum IgA seviyeleri paket olarak satın alınmakta olup bunun genel sağlık sigortası kapsamında devlete maliyeti 50 TL'dir. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (04.09.2002 tarih ve karar no: 2020-356).

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0 sürümü kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler tanımlayıcı istatistiklerle, sayı ve yüzde ile sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ve minimum-maksimum değerlerle ifade edildi. Sayısal verilerin analizinde verilerin normal dağılıp dağılmadığı "Kolmogorov-Smirnov" ve "Shapiro-Wilk" testleri ile değerlendirilmiştir. Yaş, normal dağılım göstermeyen tek sayısal değişken olduğundan, gruplar arasındaki ortanca fark "Mann-Whitney U" testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde, koşulları sağlandığında Ki-kare testi kullanıldı; aksi takdirde Fisher'in kesin testi kullanıldı. Veriler %95 güven aralığında değerlendirildi ve < 0.05'lik bir P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Kronik kabızlık tanısı ile toplam 1128 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı  $7.8 \pm 4.9$  yaş (dağılım 1 - 18 yaş) olup 617'si (%54.7) kızdı. Kronik kabızlığı olan hastaların poliklinik muayene sayıları ortalama  $1.63 \pm 1.6$  idi. Kronik kabızlığı olan hastaların 675'inde (%59.8) ÇH taraması yapıldığı saptandı. Bu hastalardaki çölyak antikor pozitifliği oranı %4.7 (n=32) idi. Yüksek TTG IgA seviyeleri olan hastaların tamamına üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Serolojik tarama yapılan hastaların %3.3'ünde (n=22) biyopsi ile kanıtlanmış ÇH tanısı verildiği görüldü. Bu oran sağlıklı Türk çocuklarındaki ÇH prevalansından (%0.45) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı (p < 0.001) (Tablo 1).

**Tablo 1** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Kronik Konstipasyonlu Hastalar	1128 (%100)
Cinsiyet	
• Kız	617 (%54.7)
• Erkek	511 (%45.3)
Yaş (Ortalama $\pm$ SD)	7.8 $\pm$ 4.9
Çölyak hastalığı taranan hastalar	675 (%59.8)
• Pozitif çölyak serolojisi	32 (%4.7)
• Biyopsi kanıtlı çölyak hastalığı	22 (%3.3)

Ulusal hasta muayene sonuçları paylaşım ağının yeterli olmaması nedeniyle çölyak taraması yapılan 675 hastanın 56'sında 2 kez, 9'unda ise 3 kez çölyak antikor panelinin gereksiz yere bakıldığı tespit edildi. Çölyak hastalığı serolojik taraması yapılan kronik kabızlığı olan hastalarda uygulanan toplam fatura bedeli 37 000 TL'dir.

## TARTIŞMA

Kronik kabızlık çocukluk döneminde yaygın bir sorundur. ÇH prevalansı birçok ülkede yaklaşık 1/150-200 iken Türkiye'de %0.45'tir (9). İshal,

büyüme geriliği ve karın şişliği gibi klasik semptomlar yerine kronik kabızlık gibi atipik semptomlar ÇH'nin tek belirtisi olabilir (11). En son ortak ESPGHAN/NASPGHAN kılavuzları, sadece alarm semptomlarının varlığında kabızlık hastalarında ÇH'nin taranması gerektiğini rutin olarak önermekle birlikte, çoğu klinisyen bu testleri ilk başvuruda organik nedenleri dışlamak için yapmaktadır (11).

Peptid YY, ileum, kolon ve rektumdaki endokrin hücrelerde lokalize olan, gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde ve su ve elektrolitlerin emiliminde önemli rol oynayan bir nöroendokrin peptittir (12). Yavaş geçişli kabızlığı olan çocuklarda peptid YY düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve yeni tanı konmuş ÇH tanılı hastalarda bu düzeyin yükseldiği bildirilmiştir, bu nedenle ÇH ile kronik kabızlık birlikteliği daha sık görülebilmektedir (12,13).

Çocuklarda ÇH ile kronik kabızlık arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları oldukça farklıdır. Chogle ve arkadaşları (ark.) (4) 7472 kabızlık hastasının 1731'inin (%23) çölyak hastalığı açısından tarandığını, 55'inde (%3.2) yüksek anti TTG seviyeleri saptandığını ve bu hastaların 29'unda (%1.7) biyopsi ile kanıtlanmış ÇH tanısı olduğunu göstermiştir. Dehghani ve ark. (14) 2-18 yaş arası 101 kabız çocukta ÇH sıklığını %0.99 olarak bildirmiştir ve Chogle ve ark'nın (4) çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde bu oranın genel popülasyondan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle kronik kabızlığı olan çocuklarda ÇH taramasını önermemişlerdir (14). Çakır ve ark. (11) kronik kabızlığı olan 313 çocuktan 8'inde (%2.5) çölyak serolojisinin pozitif olduğunu, bu olguların histopatolojik inceleme ile potansiyel ÇH olduğunu belirlediklerini, bu nedenle kronik kabızlığı olan çocuklarda ilk muayenede ÇH taramasının yapılabileceğini öne sürmüşlerdir. Akman ve ark. (15) yaptıkları çalışmada, kronik kabızlığı olan 1046 çocukta ÇH prevalansını %3.25 olarak bul-

muşlar ve konvansiyonel tedaviye dirençli kabızlığı olan çocuklarda ÇH için tarama testlerinin kullanılmasını önermişlerdir. Pelleboer ve ark. kronik kabızlığı olan çocuklarda ÇH prevalansının arttığını bildirmişler (370 hastada 7, %1.9) ve medikal tedaviye yanıt vermeyen kronik kabızlığı olan hastalarda ÇH taraması yapılmasını önermişlerdir (16). Bizim çalışmamızda, biyopsi ile kanıtlanmış ÇH oranı %3.3 olup sağlıklı popülasyondan önemli ölçüde daha yüksekti.

Önceki çalışmalar, kabızlığın yüksek sağlık hizmetleri maliyetlerine yol açtığını belgelemiştir. Olmsted ilçesinde (Minnesota, ABD) kronik kabızlığı olan bir hasta için ayaktan tedavi hizmetlerinin ortalama maliyetinin 13 927 ABD doları olduğu bildirilmektedir (17). Başka bir araştırma, kabızlığı olan her çocuk için ulusal sağlık hizmeti kullanımının yılda 3430 Amerikan doları olduğunu göstermiştir (18). Stephens ve ark. poliklinikte kabızlık harcamasının vizit başına 120 ABD doları olduğunu bildirmiştir (19). Ansari ve ark. çocuklarda kabızlığın Avustralya, Victoria'da önemli bir maliyet yükü olduğunu belirlemiştir (kamu hastanelerine ~ 5,5 milyon ABD doları/yıl) (20). Tüm çalışmalar, kabızlığı olan çocukların sağlık maliyetlerinin yüksek olduğunu göstermektedir. Çölyak hastalığı, değişken ve yaygın semptomları olan sık görülen bir hastalık olduğundan, tanıda uzun gecikmeler olabilir ve tanıyı beklerken hastaların sağlığı tehlikeye girebilir. Toplu tarama bu yükü azaltmak için bir seçenek olabilir, ancak maliyet etkinliğine ilişkin yetersiz kanıt nedeniyle, bunun en iyi seçenek olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur (21). Ayrıca teşhis edilmemiş ÇH'de morbidite ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (22). Çalışmamızda ÇH taramasının kronik kabızlık hastalarına uygulanan toplam fatura bedeli 37 000 TL olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları, kronik kabızlığı olan hastalarda ÇH prevalansının sağlıklı popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve tarama

maliyetinin çok yüksek olmadığını göstermektedir. Tanı konmayan Çölyak hastalarının kronik sonuçları ve tekrarlayan başvuruları maliyeti artıracak için kronik kabızlığı olan hastalarda ÇH taraması faydalı olacaktır.

**Etik Kurul:** Bu çalışma SBÜ Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.04.2020 tarih ve

2020-356 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

**Finans Beyanı:** Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. <https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2022/06/Genel-Faaliyet-Raporu-2021.pdf>
2. Timmerman MEW, Trzpis M, Broens PMA. The problem of defecation disorders in children is underestimated and easily goes unrecognized: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2019;178:33-9.
3. Koppen IJN, Vriesman MH, Saps M, et al. Prevalence of functional defecation disorders in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2018;198:121-30.
4. Chogle A, Saps M. Yield and cost of performing screening tests for constipation in children. *Can J Gastroenterol* 2013;27:e35-8.
5. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:405-7.
6. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:258-74.
7. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr* 2010;52:239-44.
8. Choung RS, Branda ME, Chitkara D, et al. Longitudinal direct medical costs associated with constipation in women. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:251-60.
9. Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1512-7.
10. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
11. Çakir M, Cezaroğlu S, Çobanoğlu Ü. Celiac disease in children with chronic constipation. *Turk J Med Sci* 2016;46:651-6.
12. El-Salhy M, Mazzawi T, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders (review). *Int J Mol Med* 2013;31:275-82.
13. El-Salhy M. Chronic idiopathic slow transit constipation: pathophysiology and management. *Colorectal Dis* 2003;5:288-96.
14. Dehghani SM, Ehsaei Z, Honar N, Javaherizadeh H. Frequency of celiac disease in children with chronic functional constipation in Shiraz-Iran. *Middle East J Dig Dis* 2015;7:166-9.
15. Akman S, Şahaloğlu Ö, Dalkan C, Bahçeciler NN, Arkan Ç. Is celiac disease misdiagnosed in children with functional constipation? *Turk J Gastroenterol* 2018;29:210-4.
16. Pelleboer RA, Janssen RL, Deckers-Kocken JM, et al. Celiac disease is overrepresented in patients with constipation. *J Pediatr* 2012;88:173-6.
17. Choung RS, Shah ND, Chitkara D, et al. Direct medical costs of constipation from childhood to early adulthood: A population-based birth cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:47-54.
18. Liem O, Harman J, Benninga M, et al. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr* 2009;154:258-62.
19. Stephens JR, Steiner MJ, DeJong N, et al. Healthcare utilization and spending for constipation in children with versus without complex chronic conditions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:31-6.
20. Ansari H, Ansari Z, Lim T, Hutson JM, Southwell BR. Factors relating to hospitalisation and economic burden of paediatric constipation in the state of Victoria, Australia, 2002-2009. *J Paediatr Child Health* 2014;50:993-9.
21. Norström F, Myléus A, Nordyke K, et al. Is mass screening for coeliac disease a wise use of resources? A health economic evaluation. *BMC Gastroenterol* 2021;21:159.
22. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88-93.