

Renal Transplant Alıcılarında Gastroözefageal Reflü Hastalığı Belirtilerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Renal Transplant Recipients

¹Sultan Özkurt, ²Yasemin Sağlan, ¹Çiğdem Mengüş

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
²Odunpazarı Halk Sağlığı Merkezi, Eskişehir, Türkiye

Özet: Gastrointestinal semptomlar, özellikle retrosternal yanma ve regürjitasyon, son dönem böbrek hastalarında (SDBH) ve renal transplant alıcılarında sık görülen bulgulardır. Kronik böbrek hastalarında ve böbrek nakli yapılan hastalarda gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) prevalansı son birkaç yıldır tartışılmaya başlamıştır. Ülkemizde renal transplant alıcılarında GÖRH prevalansı araştırılmamıştır. Bu çalışmada renal transplant alıcılarında GÖRH sıklığını ve ilişkili olduğu faktörleri araştırmayı amaçladık. Kesitsel tipteki bu çalışmaya 69 fonksiyone grefte sahip renal transplant alıcısı hasta dahil edildi. Hastaların gastrointestinal sistem şikayetleri, özgeçmiş özellikleri ve kullandıkları ilaçlar yüz yüze görüşme yöntemi ile elde edildi. Anket formu, bireylerin sosyodemografik özelliklerini, GÖRH ile ilişkili olduğu düşünülen bazı faktörler ile ilgili soruları içermektedir. Çalışmada GÖRH'ün değerlendirilmesinde National Institutes of Health (NIH) PROMIS GERD Ölçeği kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 32'si (%46.4) erkek, 37'si (%53.6) ise kadındı. Hastaların yaşları 22-66 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 44.86±11.26 yıl idi. Hastalarda GÖRH sıklığı %21.7 oranında tespit edildi. Hastaların %79.7'si gastroprotektif ajan kullanmakta idi. GÖRH olanlarla olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, glomeruler filtrasyon hızı (eGFR), sigara kullanımı, medeni durum, gastroprotektif ilaç kullanımı, nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı, donör kaynağı (canlı, kadavra), nakil öncesi diyaliz süresi, eğitim durumu açısından fark bulunmadı (p>0.05). Renal transplant alıcılarında GÖRH sıklığı %21.7 bulunmuş olup, bu oranın genel Türk popülasyonu ile karşılaştırıldığında (%33.9) düşük, Türk hemodiyaliz hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında (%14) yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: gastroözefageal reflü; hemodiyaliz; regürjitasyon; renal transplantasyon

Özkurt S, Sağlan Y, Mengüş Ç. 2018, Renal Transplant Alıcılarında Gastroözefageal Reflü Hastalığı Belirtilerinin Değerlendirilmesi, *Osmangazi Tıp Dergisi*, 41(2):141-146, **Doi:** 10.20515/otd.464077

Abstract: Gastrointestinal symptoms, especially heartburn and regurgitation, are common findings in end-stage renal disease (ESRD) and renal transplant recipients. The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with chronic kidney disease and renal transplantation has been debated over the last few years. In our country, the prevalence of GERD in renal transplant recipients has not been investigated. In this study, we aimed to investigate the frequency and associated factors of GERD in renal transplant recipients. 69 renal transplant recipients patients who have functional graft included in this cross-sectional study. Gastrointestinal complaints of the patients, resume characteristics and the medication they used were obtained by face to face interview method. The questionnaire included questions about the sociodemographic characteristics of individuals and some factors that were thought to be related to gastroesophageal reflux disease (GERD). The National Institute of Health (NIH) PROMIS GERD Scale was used to assess gastroesophageal reflux disease in the study. 32 patients (46.4%) were male and 37 (53.6%) were female in this study. The ages of the patients ranged from 22 to 66 years and the mean age was 44.86 ± 11.26 years. The incidence of GERD was 21.7% in patients. 79.7% of the patients were using gastroprotective agent. There was no difference among those who have GERD and not in terms of age, sex, body mass index, glomerular filtration rate (eGFR), smoking status, marital status, gastroprotective drug use, nonsteroidal antiinflammatory drug use, donor source (live, cadaver), duration of dialysis before transplantation, education status (p>0.05). GERD frequency in renal transplant recipients was found to be 21.7% and when compared with the general Turkish population (33.9%) it is low, when compared with the Turkish hemodialysis patient population (14%) it is high.

Key Words: gastroesophageal reflux; renal transplantation; hemodialysis

Özkurt S, Sağlan Y, Mengüş C. 2018, Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Renal Transplant Recipients, *Osmangazi Journal of Medicine*, 41(2):141-146, **Doi:** 10.20515/otd.464077

ORCID ID of the authors: S.Ö. 0000-0001-7552-2186; Y.S. 0000-0002-5066-0432; Ç.M. 0000-0002-4355-9731

1. Giriş

Üst gastrointestinal komplikasyonlar böbrek transplant alıcıları arasında sık görülür. Bildirilen insidansı araştırma yöntemine bağlı olarak % 12 ile % 55 arasında değişmektedir (1, 2, 3). Özellikle retrosternal yanma ve regürjitasyon, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olanlarda ve renal transplant alıcılarında sık görülen bulgular olup, bu şikayetler gastroözofageal reflü hastalığına bağlı olabilir (4, 5). Bu hasta gruplarında gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) prevalansı son birkaç yıldır tartışılmaya başlamıştır ve bu durum hakkında çok az bilgi mevcuttur (6). GÖRH gastrik içeriğin yemek borusuna geri dönüşü olarak tanımlanır. Her ne kadar kesin prevalansını belirlemek zor olsa da, GÖRH'nin 1. basamak sağlık kuruluşlarında en sık görülen özofagus hastalığı olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde renal transplant alıcılarında GÖRH prevalansı araştırılmamıştır. Bu çalışmada renal transplant alıcılarında GÖRH sıklığını ve ilişkili olduğu faktörleri araştırmayı amaçladık.

2. Gereç ve Yöntemler

Kesitsel tipteki bu çalışmaya 69 fonksiyone grefte sahip renal transplant alıcısı hasta dahil edildi. Hastaların tamamı kalsinörin inhibitörü (CNİ), mikofenolat mofetil (MMF) ve steroid bazlı immünsüpresif tedavi alıyordu. Hastaların gastrointestinal sistem şikayetleri, özgeçmiş özellikleri ve kullandıkları ilaçlar yüz yüze görüşme yöntemi ile elde edildi. Anket formu, bireylerin sosyodemografik özelliklerini, GÖRH ile ilişkili olduğu düşünülen bazı faktörler ile ilgili soruları içermekteydi. Çalışmada GÖRH'ün değerlendirilmesinde National Institutes of Health (NIH) PROMIS GERD Ölçeği kullanıldı. (7). Bu ölçek, 2014 yılında NIH tarafından geliştirilmiş olup, Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2016 yılında Özşeker ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (8). Bu skala 5'li likert tipi 13 sorudan oluşmaktadır, her bir soru için verilen cevaplar 0 ile 4 arasında puanlanır. Bu ölçekten alınabilecek puanlar 0-52 arasında değişmekte olup 16 puan ve üzeri en semptomatik, 8-15 puan arasında orta

derecede semptomatik, 4-7 puan arasında hafif semptomatik, 1-3 puan arasında en az semptomatik, 0 puan ise asemptomatik olarak kabul edilmektedir. Son bir haftada en az 1 gün retrosternal bölgede yanma semptomu olanlar retrosternal yanma pozitif, kusma olmadan yiyecek veya içeceğin boğaza veya ağza geri gelme semptomu olanlar ise regürjitasyon pozitif olarak tanımlandı. Çalışmada haftada en az 1 gün retrosternal yanma ve regürjitasyon semptomları olan olgular GÖRH olarak kabul edildi.

Çalışmaya başlamadan önce Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan onay alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların gönüllü aydınlatılmış onam formunu okumaları ve imzalamaları sağlandı.

İstatistiksel Analiz

Veriler, IBM SPSS (versiyon 20.0) istatistik paket programında analiz edildi. Değişkenler için ki-kare ve Fisher Exact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

3. Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 22-66 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 44.86 ± 11.26 yıl idi. Hastaların 32'si (%46.4) erkek, 37'si (%53.6) ise kadındı. Hastaların tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) değeri $64,65 \pm 18,11$ ml/dk idi. Eğitim düzeyine göre bireylerin 45'i (%65.2) ilköğretim mezunu olup en büyük bölümü oluştururken, bireylerin sadece 6'sı (%8.7) üniversite mezunuydu. Hastaların %79.7'si gastroprotektif ajan kullanmaktaydı. Hastalarda GÖRH sıklığı %21.7 oranında tespit edildi. Hastaların %58.2 'sinde (32) hipertansiyon, %21.8'inde (12) Diabetes Mellitus tanısı mevcuttu. GÖRH sıklığı hipertansif (%12.5) ve diabetik hastalarda (%25.0) benzerdi ($p > 0.050$). GÖRH olanlarla olmayanlar arasında yaş, cins, sigara kullanımı, medeni durum, donör kaynağı (canlı, kadavra), gastroprotektif ilaç kullanımı, nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanımı, nakil öncesi diyaliz süresi, eğitim

durumu açısından fark bulunmadı ($p>0.05$) gastroözofageal reflü hastalığı şiddeti, orta Tablo 1. GÖRH ile tGFH arasında ilişki semptomatik idi (%34.8), GÖRH şiddetinin saptanmadı ($r: -0.81$ $p>0.05$). En çok görülen dağılımı şekil 1’de verilmiştir.

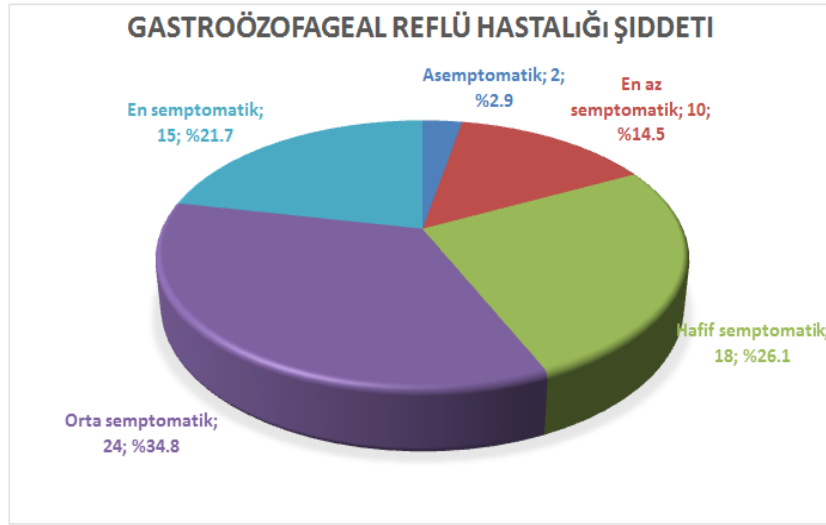
Tablo 1.
Gastroözofageal Reflü Hastalığı Olan ve Olmayan Hastaların Özellikleri

Özellikler	Gastroözofageal Reflü Hastalığı			Test Değeri
	Yok n (%)*	Var n (%)*	Total n (%)**	$\chi^2; p$
Cinsiyet				
Erkek	27 (84.4)	5 (15.6)	32 (46.4)	0.727;0.394
Kadın	27 (73.0)	10 (27.0)	37 (53.6)	
Yaş				
<35	11 (68.8)	5 (31.2)	16 (23.2)	3.842;0.146
35-50	26 (89.7)	3 (10.3)	29 (42.0)	
>50	17 (70.8)	7 (29.2)	24 (34.8)	
Öğrenim durumu				
İlköğretim mezunu	37 (82.2)	8 (17.8)	45 (65.2)	4.998;0.172
Lise mezunu	14 (77.8)	4 (22.2)	18 (26.1)	
Üniversite mezunu	3 (50.0)	3 (50.0)	6 (8.7)	
Medeni durum				
Bekar	8 (66.7)	4 (33.3)	12 (17.4)	1.230;0.541
Evli	43 (81.1)	10 (18.9)	53 (76.8)	
Dul	3 (75.0)	1 (25.0)	4 (5.8)	
Nakil öncesi diyaliz süresi				
<12 ay	17 (68.0)	8 (32.0)	25 (48.1)	1.873;0.392
1-6yıl	13 (76.5)	4 (23.5)	17 (32.7)	
>6yıl	9 (90.0)	1 (10.0)	10 (19.2)	
Donör kaynağı				
Kadavra	8 (100.0)	0 (0)	8 (11.6)	Fisher Test
Canlı	46 (75.4)	15 (24.6)	61 (88.4)	0.186
Gastroprotektif ilaç kullanımı				
Evet	42 (76.4)	13 (23.6)	55 (79.7)	Fisher Test; 0.718
Hayır	12 (85.7)	2 (14.3)	14 (20.3)	
NSAİİ kullanımı				
Evet	17 (81.0)	4 (19.0)	21 (30.4)	Fisher Test; 1.000
Hayır	37 (77.1)	11 (22.9)	48 (69.6)	
Sigara kullanımı				
Evet	7 (85.7)	1 (12.5)	8 (11.6)	0.477;0.788
Hayır	41 (77.4)	12 (22.6)	53 (76.8)	
Bırakmış	6 (75.0)	2 (25.0)	8 (11.6)	
VKİ (kg/m²)				
<25	27 (79.4)	7 (20.6)	34 (49.3)	0.000; 1.000
≥25	27 (77.1)	8 (22.9)	35 (50.7)	
eGFR (ml/dk)				
<60	20 (74.1)	7 (25.9)	27 (39.1)	0.142; 0.706
≥60	34 (81.0)	8 (19.0)	42 (60.9)	
Toplam	54 (78.3)	15 (21.7)	69 (100.0)	

NSAİİ, Non steroidal antiinflamatuar ilaç; VKİ, Vücut kitle indeksi

* Satır toplamına göre yüzde alındı.

** Sütun toplamına göre yüzde alındı.



Şekil 1. Gastroözofageal Reflü Hastalığı Şiddetinin Dağılımı.

4. Tartışma ve Sonuç

Üst gastrointestinal komplikasyonlar böbrek transplant alıcıları arasında sık görülür, bildirilen insidansı araştırma metodu ve çalışma örneğine bağlı olarak değişmektedir(1,2,3).GÖRH, semptom bazlı entitedir ve genellikle ampirik tedavilerle başarısız denemen sonra veya önemli alarm bulgularının varlığında altta yatan spesifik etiyojolojiyi ortaya çıkarmak için tanısal prosedürler önerilmektedir. Aynı zamanda renal transplant alıcılarında proton pompa inhibitörleri ve H₂ reseptör antagonisti gibi gastroprotektif ilaçlarla posttransplant profilaksisi, gastrik hastalık insidansını azalttığı için asemptomatik hastalarda rutin endoskopi önerilmemektedir (9). Oğuz ve ark'nın birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran 7520 olgunun dahil edildiği çok merkezli anket çalışmasında GÖRH semptomları genel Türk popülasyonunda %33.9 tesbit edilmiştir (10). GÖRH'ün prevalansı çalışmanın yapıldığı popülasyona göre değişmektedir. GÖRH'ün Afrika ve Asya'daki sıklığı Avrupa ve Amerika'dakinden daha az olarak bildirilmektedir (11, 12). Bu durum genetik yapı, diyetel alışkanlıklar, Helicobacter pylori enfeksiyonu sıklığı ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır (13,14).Türkiye'de bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur, Bor ve ark ülkemizde düşük gelirli bir populasyonda GÖRH prevalansını, farklı bir semptom profili

ile yani daha düşük retrosternal yanma görülme sıklığı ve daha yüksek regürjitasyon ve dispepsi insidansı olmasına rağmen, gelişmiş ülkelerinkine benzer bulmuştur (15). Renal transplant alıcılarında GÖRH prevalansı dünyada ve ülkemizde daha az değerlendirilmiş olup İngiltere'de 42257 hastanın dahil edildiği geniş ölçekli popülasyon temelli anket çalışmasında renal transplant alıcılarında 3 yıllık kümülatif GÖRH prevalansı %20 bulunmuştur (16). Aynı çalışmada GÖRH tanısının, greft yetmezliği ve ölüm riskinde belirgin bir artış ile ilişkili olduğu saptanmış, çeşitli immünsüpresif rejimlerin üst gastrointestinal komplikasyonların insidansı üzerine farklı bir etkisi bulunmamıştır (16). Endoskopik olarak GÖRH'ün değerlendirildiği farklı bir çalışmada ise GÖRH prevalansı 36 renal tx alıcısında %75, kontrol grubunda %38.6 bulunmuş, tersine, renal transplant alıcılarında H.pylori enfeksiyonu %36.1, kontrol grubunda %75 bulunmuş, H.pylori'nin GÖRH'e karşı koruyucu olduğu yorumu yapılmıştır (6). Bu çalışmaya göre, renal transplant alıcılarında sık antibiyotik ve gastroprotektif ilaç kullanımı nedeni ile H.pylori enfeksiyonunun daha az görüldüğü ve GÖRH sıklığının normal populasyona göre artmış olduğu düşünülmüştür(6). Ülkemizde renal transplantasyonlu hastalarda GÖRH sıklığını değerlendiren çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda renal transplant alıcılarında

GÖRH sıklığı %21.7 bulundu, bu oranın genel Türk popülasyonu ile karşılaştırıldığında (%33.9) düşük, Türk hemodiyaliz hasta popülasyonu ile karşılaştırıldığında (%14) yüksek olduğu tesbit edilmiştir (10, 17). Önceki çalışmalar Kafkas ırkı, obesite, kadın cinsiyet, sigara kullanımının GÖRH ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir (18). Biz çalışmamızda yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, eğitim durumu ile GÖRH arasında ilişki bulmadık. Kalsiyum antagonistleri, nitratlar ve alfaadrenerjik agonistler gibi antihipertansif ilaçların alt özefagus sfinkterine etkisi nedeniyle hipertansif hastalar GÖRH ile

ilişkilendirilmiştir (19). Çalışmamızda hipertansif hastalara göre diyabetik hastalarda GÖRH'ün daha fazla olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tesbit ettik.

Sonuç olarak ülkemizde renal transplant alıcılarında yüksek gastroprotektif ilaç kullanım oranına rağmen, GÖRH sıklığı HD hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeninin, spesifik immünsüpresif ilaçların etkileri de dahil olmak üzere, daha geniş hasta grubunda, tanısal değeri daha yüksek yöntemlerle araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kamar N, Oufroukhi L, Faure P, et al. Questionnaire-based evaluation of gastrointestinal disorders in de novo renal-transplant patients receiving either mycophenolate mofetil or enteric-coated mycophenolate sodium. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 2231.
2. Budde K, Curtis J, Knoll G, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: Results of a 1-year study. *Am J Transplant*. 2004; 4: 237.
3. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant*. 2004; 4: 231.
4. Bayerdoerffer E, Miehke S, Lehan E. Chronic type B gastritis as an important denominator of peptic ulcer healing. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1993;5:99-105.
5. Ala-Kaila K. Upper gastrointestinal findings in chronic renal failure. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22:372-6.
6. Abdulrahman IS, Al-Quorain AA. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and its association with Helicobacter pylori infection in chronic renal failure patients and in renal transplant recipients. *Saudi J Gastroenterol*. 2008 Oct;14(4):183-6.
7. Spiegel BM, Hays RD, Bolus R, Melmed GY, Chang L, Whitman C, et al. Development of the NIH Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) gastrointestinal symptom scales. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1804-14.
8. Özseker B, Yasar NF, Bilgin M, Kurt Y, Balcioglu H, Bilge U. Turkish validation of National Institutes of Health (NIH) patient-reported outcomes measurement information system (PROMIS) Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) scale. *Biomedical Research*. 2016;27:577-81.
9. Helderman JH, Goral S. Gastrointestinal complications of transplant immunosuppression. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 277.
10. Oğuz D, Köksal AŞ, Özden A. The frequency of gastroesophageal reflux disease in patients admitting to primary health care centers in Turkey. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2008;7:137-43.
11. Fock KM, Talley N, Hunt R, Fass R, Nandurkar S, Lam SK, et al. Report of the Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:357-67.
12. Segal I. The gastro-oesophageal reflux disease complex in sub-Saharan Africa. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10:209-12.
13. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, Inadomi JM, Crooks LA, Feddersen RM. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut*. 1999;45:181-5.
14. Kang JY, Ho KY. Different prevalences of reflux oesophagitis and hiatus hernia among dyspeptic patients in England and Singapore. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:845-50.
15. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, Caymaz-Bor C, Gilbert RJ. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(4):759-65.
16. Luca Neri, Lisa A. Rocca Rey, Brett W. Pinsky, Krista L. Et.al. Increased Risk of Graft Failure in Kidney Transplant Recipients After a Diagnosis of Dyspepsia or Gastroesophageal Reflux Disease. *Transplantation*. 2008;85: 344-352.

17. Sultan Özkurt, Yasemin Sağlan, Handan Gölgeci, Ramazan Sağlan, Hüseyin Balcıoğlu, Uğur Bilge, İlhami Ünlüoğlu. Hemodiyaliz Hastalarında Gastroözefageal Reflü Hastalığı Sıklığının Değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Med J. 2017;57(3):167-171.
18. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Locke GR . Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. AmJ Med. 1999;106(6):642-9.
19. Bortolotti M, Labriola E, Bacchelli S, et al. "Oesophageal angina" in patients with angina pectoris: A possible side effect of chronic therapy with nitroderivates and Ca-antagonists. Ital J Gastroenterol. 1992;24(7):405-8.