

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

Nisan/April: 2018

Cilt/Volume: 17

Sayı/Number: 1

Yayın Türü/Publication Type: Yaygın Süreli/Periodical

Basım Tarihi/Date of Issue: 24.04.2018

Yılda üç sayı yayınlanır/Published every four months

Türk Gastroenteroloji Vakfı Adına Sahibi/On Behalf of
Turkish Gastroenterology Foundation, Owner/:

Ali ÖZDEN

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/Responsible Editor:

Ali ÖZDEN

Yapım/Production: TGV Ltd. Şti.

Tel/Phone: (+90-312) 362 07 87

Faks/Fax: (+90-312) 362 59 48

Basım/Print: Fersa Matbaacılık Ltd. Şti.

Tel/Phone: (+90-312) 386 17 00



Yayın Sorumlusu-Redaktör/Director of
Publication-Redactor: Jülide ÖZLER

Teknik Editör-Mizanpaj/Tecnical Editor-Page Layout:
Alev GÖZÜBÜYÜK/Bektaş ÇIRACI

Sekreteryaya/Secretary: Zekiye EYLENCEOĞLU

Yazışma Adresi/Correspondence:

Türk Gastroenteroloji Vakfı
Balkiraz Mah. Gaziler Caddesi 22/1
06620, Abidinpaşa - Ankara - Türkiye

Tel/Phone: (+90-312) 362 07 87

(+90-312) 362 21 45

Faks/Fax: (+90-312) 362 59 48

E-mail: akademik@tgv.org.tr

www.akademik.tgv.org.tr

© AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ'nde
yayımlanan yazıların tüm yayın hakkı
Türk Gastroenteroloji Vakfı'na aittir.

© All rights of the articles published in THE TURKISH
JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY
is reserved by Turkish Gastroenterology Foundation

Editörler/Editors in Chief

Erkan PARLAK

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Engin ALTINTAŞ

Reskan ALTUN

Levent FİLİK

Gökhan KABAÇAM

Elmas KASAP

Fatih Oğuz ÖNDER

Erkin ÖZTAŞ

Pediyatrik Gastroenteroloji Editörleri/Pediatric Gastroenterology Editors

Fulya GÜLERMAN

Hasan ÖZEN

Aydan KANSU TANCA

Danışman Editör/Consulting Editor

Ali ÖZDEN

Önceki Editör/Past Editor in Chief

Ömer ÖZÜTEMİZ

İngilizce Editör/English Editor

Crimson Interactive Inc (USA)

Enago English Editing Services

Biyoistatistik Danışmanı/Consulting Bioistatician

Muhip ÖZKAN

Bilimsel Danışma Kurulu/Editorial Board

Canan ALKİM

Arif Mansur COŞAR

Altay ÇELEBİ

Başak DOĞANAVŞARGİL

Kemal DOLAY

Hakan DURSUN

Mehmet DURSUN

Ahmet Tarık EMİNLER

Ayşe ERDEN

Esra ERDEN

Murat Taner GÜLŞEN

Ali Tüzün İNCE

Bülent KANTARÇEKEN

Muhsin KAYA

Aydın Şeref KÖKSAL

Nihat OKÇU

Cengiz PATA

Murat SARUÇ

Berna SAVAŞ

Mesut SEZİKLİ

İrfan SOYKAN

İnci SÜLEYMANLAR

Ebubekir ŞENATEŞ

Altuğ ŞENOL

Gökтуğ ŞİRİN

İlker TURAN

İhsan USLAN

Ahmet UYANIKOĞLU

Yusuf UZUN

Enver ÜÇBİLEK

Gonca ÜSTÜNDAÇ

Mehmet YALNIZ

Necati YENİCE

Bülent YILDIRIM

Mustafa YILMAZ

Özlem YÖNEM

Uluslararası Danışma Kurulu/International Advisory Board

A. ERTAN (USA)

M.J.G. FARTHING (UK)

C. O'MORAIN (Ireland)

S. H. LEE (Korea)

E. M. QUIGLEY (Ireland)

Dergimiz DOI ve CrossRef üyesidir. TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini tarafından indekslenmektedir.

yazarlara açıklama

- ✓ **AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ**'nde, gastroenteroloji alanındaki özgün araştırmalar, olgu sunumları, özgün görüntüler yayınlanır.
- ✓ Dergide derleme yazı yayınlanmayacaktır.
- ✓ Bütün yazılar **YAYINLAMA** ve **İNCELEME KURULU**'nun onayından geçtikten sonra yayınlanır.
- ✓ Dergide yayınlanacak yazı ve makaleler için dil TÜRKÇE'dir. Yabancı dilde yazılar yayınlanmayacaktır.
- ✓ Yazılar **AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ**, Türk Gastroenteroloji Vakfı, Gaziler Sokak, 22/1, 06620, Abidinpaşa, Ankara adresine 3 kopya gönderilmelidir. Ayrıca yazının düzeltilmiş son şeklinin dijital ortamda PC'de Windows altında Word programıyla yazılarak "doc" dosyası olacak şekilde (CD'ye) kaydedilmiş bir kopyasının gönderilmesi gerekmektedir. Postadaki kayıplardan dergi sorumlu değildir.
- ✓ Dergiye gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olmaları gerekir. Daha önce kongrelerde tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu özelliği belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilen yazıların geri alınması istenirse yazarın bir dilekçe ile başvurması gerekir.
- ✓ Yazılar gönderilirken kontrol listesi izlenecek ve yayın hakkının devri sözleşmesi tüm yazarlarca imzalanacaktır.
- ✓ Dergi, "İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygunluk (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş olur" (**informed consent**) aldıklarını belirtmek zorundadır.

- ✓ Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin **GEREÇ VE YÖNTEMLER** bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.
- ✓ Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş olur" (informed consent) alınmalıdır.
- ✓ Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisininin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır.
- ✓ Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.
- ✓ Gönderilen yazıların kontrol ve düzeltmeler için posta giderleri karşılığı olarak 50.00 TL, Türkiye İş Bankası, Ankara Abidinpaşa şubesi (Şube Kodu: 4232) TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. 512442 Nolu TL hesabına (IBAN: TR21 0006 4000 0014 2320 5124 42) yatırılacak ve dekontun kopyası yazıyla birlikte gönderilecektir.
- ✓ Başlık sayfasında kısaltma yapılmadan Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış başlıklar yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlıkların altına, en fazla 4 kelimededen oluşan kısa başlık yazılmalıdır. Bu sayfada başlık dışında şu bilgiler bulunmalıdır. Yazarların adları başlığın altına açık olarak yazılmalı, soyadlarının üzerine rakam yazılarak çalıştıkları kurumlar dipnot olarak belirtilmelidir. Yazışmalar için sorumlu yazarın adresi, telefon ve faks numarası ile E-posta adresi yazılmalıdır.
- ✓ Araştırma herhangi bir kuruluş tarafından maddi destek görmüşse makalenin başlığının son kelimesi üzerine yıldız (*) konularak aynı sayfada dipnot olarak belirtilir.

yazarlara açıklama

✓ Araştırma yazılarında özetler Türkçe ve İngilizce olarak, en fazla 250 kelimededen oluşacak şekilde yazılmalıdır. Giriş ve amaç, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşmalıdır. Özetlerde kaynak, tablo, resim ve kısaltma olmamalıdır. Olgu bildirilerinde Türkçe ve İngilizce olmak üzere kısa bir özet yazılmalıdır. Anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce özetlerin altına yazılmalıdır.

✓ Metin yazımı A4 (21X29.7) katıda çift aralıklı olarak sol ve sağ tarafta 3 cm, üst ve alt taraftan 2 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Tüm sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere numaralandırılmalıdır.

✓ Kısaltmalar mümkün olduğu kadar az kullanılmalı ve ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özetlerde kısaltma kullanılmamalıdır. Araştırma yazıları 15 sayfayı, olgu bildirimleri 5 sayfayı geçmemelidir.

✓ **ARAŞTIRMA YAZILARI** metni giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar ve resim alt yazıları şeklinde sıralanmalıdır.

✓ **ÖZGÜN GÖRÜNTÜLER** bölümünde yazı en fazla 4 fizik bulgu, cerrahi bulgu, cerrahi materyel, endoskopik, radyolojik veya histopatolojik resimlerden oluşmalı ve bir hastalığı tanımlamalıdır. Tanımlayıcı, kısa başlıkla başlamalı, ilave bir metin, kaynakça ve tablo olmamalıdır. İlk resim alt yazısında hasta kısaca tanımlanmalıdır. Resim alt yazıları toplam 120 kelimeyi aşmamalıdır ve çift aralıklı yazılmalıdır.

✓ **DERGİYE MEKTUP** köşesine gönderilecek yazılar **AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ**'nde son zamanlarda yayınlanmış yazılar üzerine olmalıdır. Kısa olgu sunuları, yeni bulgular ve yöntemler de bu köşeye gönderilebilir. Buraya gönderilecek yazının 2 sayfadan fazla olmaması arzu edilir.

✓ **Resim, grafik ve çizimler**, iyi kalitede kuşe kağıda çizilmiş ya da basılmış olmalıdır. Resim, grafik ve çizimlerin arkasında bir ok işareti ile üst kısmı, sıra numarası ve makalenin adı mutlaka belirtilmelidir.

✓ **Tablolar** her biri ayrı bir sayfaya arabik rakamlarla (Tablo 1, Tablo 2.... gibi) yazılmalıdır. Her tablonun başlığı olmalı ve tabloda geçen kısaltmalar tablo altında belirtilmelidir.

✓ **Kaynaklar**, yazıda geçiş sırasına göre yazılmalı ve metinde parantez içinde belirtilmelidir. Çift aralıklı yazılmalı, kısaltmalar Index Medicus'ta kullanıldığı gibi yapılmalıdır. Konuyla ilgili yerli yayın varsa yazılmalıdır. Kaynakların formatları şu 3 şekilde olmalıdır.

Üç veya daha az yazarlı makale için;

Özbek E, Eşrefoğlu M. Tavşan ve sıçan duodenumundaki bezlerin yapısal ve histolojik özellikleri. Turk J Gastroenterol 1999;10:126-32.

Üçten fazla yazarlı makale için;

Mungan Z, Demir K, Onuk MD, ve ark. Gastroözofageal reflü hastalığının ülkemizdeki özellikleri. Turk J Gastroenterol 1999;10:101-7.

Kitap kaynağı yazım örneği;

Pope CE II. Anatomy and developmental anomalies. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, Editors. Gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management. Section A. The esophagus, 3 rd ed. Philadelphia. Saunders 1983;407-14.

✓ Ölçü birimi olarak metrik sistem kullanılmalıdır.

✓ Reprint verilmeyecektir.

✓ Yayın kurallarına uygun olmayan şekilde gönderilen yayınlar değerlendirmeye alınmayacaktır. Bu nedenle yayın başvurusu yapanların bu konulara azami dikkat göstermesi gerekmektedir.

i n s t r u c t i o n s t o

Specific research papers, case reports and authentic images in the field of gastroenterology are published in the **THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY**.

- √ Review articles will not be published in the Journal.
- √ All articles are published subject to authorization of **Publishing and Editing Board**.
- √ Articles in Turkish and English languages will be published in the Journal.
- √ Articles should be mailed to **THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY**, Türk Gastroenteroloji Vakfı, Gaziler Sokak, 22/1, 06620, Abidinpaşa, Ankara, Turkey in 3 copies. The final edited version of the article should be submitted as softcopy written on Word under Windows as "doc" file format saved in a CD.

The journal do not undertake any liability for any possible losses in mail service.

- √ Articles submitted to the journal should not be unpublished or under consideration for publication elsewhere. The articles that were presented in congresses and the abstracts of which were published may be accepted for publication in the Journal, as indicated they were presented or published elsewhere. For the withdrawal of an article, the author should apply for the Journal with a petition.
- √ A check list will be followed when submitting articles and the Authors Agreement must be undersigned by all authors .
- √ The Journal abides by the principle of compliance to the Helsinki Declaration (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) in all its works that are based on the "human" factor. In such studies, authors should confirm compliance to such principles in the MATERIALS AND METHODS part and should clearly state that they have obtained "informed consents" from ethical boards of relevant institutions and study participants.

√ In studies involving "animal factor", authors should declare that they observe animals' rights and have taken approval from ethical boards of their institutions as per the principles of Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) in the MATERIALS AND METHODS part of the article.

√ Informed consent will be taken from the patients in case reports notwithstanding disclosure of patient identity.

√ As for direct and indirect commercial relations or financial sponsorship for the study, authors should acknowledge either absence of such commercial links with the commercial products, drugs, companies, ... or should disclose to the editor the type of relationship they have with relevant counterparts (consultation, other agreements) in the cover page of the article.

√ Articles' compliance to ethical rules is under the responsibility of authors.

√ As a mailing contribution of articles to be subject to further proofreading and editing, 50,00 TL (Turkish Liras) will be deposited to TL account of the TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. before Türkiye İş Bank (IBAN: TR21 0006 4000 0014 2320 5124 42) with a copy of the bank receipt submitted in attachment of the article.

√ The title in English will be stated in the title page without any abbreviation. The brief title of maximum 4 words will be stated under the title. On the title page, the following information will be stated besides the title: names of the authors will be written below the title. Footnotes will be added to the surnames of the authors and their institutions will be explained in the footnotes. The address, telephone and facsimile numbers and e-mail address of the author responsible for correspondences will be stated.

√ In case there is financial support given to the study, footnote (*) will be added to the last word of the title and it will be explained in the footnote on the same page.

a u t h o r s

✓ The abstracts of the research papers will be at most 250 words and be written in English. The articles will be structured in parts of Background and Aims, Material and Methods, and Results and Conclusions. The abstracts will not include references, tables, images and abbreviations. Case reports will be supported with a short abstract in English. The key words will be written right below the abstract.

✓ The text will be written on A4 paper (21x29.7) in double line spacing and with 3 cm of margin from left and right and 2 cm of margin from top and bottom. All the pages starting from the title page will be numbered.

✓ Abbreviations should be avoided as much as possible and should be indicated in brackets wherever they are used. No abbreviation should be used in abstracts. The research papers will not be more than 15 pages and case reports will not more than 5 pages.

✓ **RESEARCH PAPERS** will be structured in the order of introduction, material and method, results, discussion, references, tables and captions.

✓ **AUTHENTIC IMAGES** text will include at most 4 physical results, surgical results, surgical material, endoscopic, radiological or histopathological images; and they will define a disease. It will start with a definitive short title and no text, reference and table will be allowed. In the first caption the patient will be explained briefly. The captions will be at most 120 words and will be written in double line spacing.

✓ **LETTERS TO THE JOURNAL** will be on the recent publications of the **THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY**. Short case reports, new results and methods may also be sent to this part. The letter to the journal will not be more than 2 pages.

✓ **Pictures, graphics and charts**, will be drawn or printed on high quality coated paper. At the back page of the pictures, graphics and charts, the top side will be marked with an arrow and the number and the name of the article will be stated.

✓ **Each table** should be given in a separate page with Arabic numerals (Table 1, Table 2, etc.) with a title assigned for each table, and abbreviations used in the table should be given under the table.

✓ **References** should be indicated according to order of appearance in the article and they will be stated in the text in parenthesis. Double spacing will be used and the abbreviations will be given as in the format of Index Medicus. Relevant national publications, if any, will be stated. The format of the references will be as follows:

For Articles with three or less authors;

Özbek E, Eşrefoğlu M. Structural and histological characteristics of duodenal glands of rabbits and rats. Turk J Gastroenterol 1999;10:126-32.

For Articles with more than three authors;

Mungan Z, Demir K, Onuk MD, et al. Gastroesophageal reflux characteristics in Turkey. Turk J Gastroenterol 1999;10:101-7.

Book Reference entry sample;

Pope CE II. Anatomy and developmental anomalies. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, Editors. Gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management. Section A. The esophagus, 3rd ed. Philadelphia. Saunders 1983;407-14.

✓ Metric system will be used.

✓ Reprints will not be allowed.

✓ Articles that are not in compliance with the publication rules will not be taken into consideration. Therefore the applicants of publications need to pay utmost attention to the publication rules.

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Özgün Görüntüler/Original Images

01 **Porcelain Gallbladder**

Porselen safra kesesi

Muhammet Yener AKPINAR, Mustafa KAPLAN, Hale GÖKCAN, Vedat ERKAN, Ertuğrul KAYAÇETİN

Özgün Araştırmalar/Original Articles

02 **Konya il merkezinde gastroözofageal reflü hastalığı prevalansı**

Prevalence of gastroesophageal reflux in the central province of Konya

Özlem ÖZER ÇAKIR, Ahmet ÇİZMECİOĞLU, Murat BIYIK, Sami ÇİFÇİ, Hüseyin ATASEVEN, Hakkı POLAT, Ali DEMİR

12 **Çölyak hastalığında *Helicobacter pylori* prevalansının değerlendirilmesi**

Evaluation of *Helicobacter pylori* prevalence in celiac disease

Erim KAHRAMANOĞLU AKSOY, Ferdane SAPMAZ, Muhammet Yener AKPINAR, Metin UZMAN, Zeynep GÖKTAŞ

17 **Gaitada gizli kan testi pozitifliği nedeni ile kolonoskopi yapılan hastaların kolonoskopik ve patolojik sonuçlarının değerlendirilmesi**

Evaluation of colonoscopic and pathological outcomes of patients who have undergone colonoscopy with a positive fecal occult blood screening test

Özlem Gül UTKU, Bilal ERGÜL, Dilek OĞUZ

21 **MDCT findings on gastrointestinal tract lipomas located along the esophagus to the rectum**

Özofagustan rektuma gastrointestinal lipomların çok kesitli bilgisayarlı tomografi bulguları

Berat ACU

28 Changes in serum levels of cytokeratin-18 fragments in patients with chronic hepatitis C under antiviral therapy

Kronik hepatit C hastalarında antiviral tedavi ile serum sitokeratin-18 düzeylerinin değişimi

Altay KANDEMİR, Mustafa ÇELİK, Belkis ÜNSAL

33 Transhepatic endovascular portal vein embolization before hepatectomy

Hepatektomi öncesi transhepatik endovasküler portal ven embolizasyonu

Çetin Murat ALTAY, Osman Melih TOPCUOĐLU, Ayhan ALPAR, Murat Bülent KÜÇÜKAY, Fahrettin KÜÇÜKAY, Tuncer TEMEL

Olgu Sunumları/Case Reports

38 Jejunal duvar kalınlaşmasının nadir bir nedeni: Primer seröz papiller peritoneal karsinoma

A rare cause of jejunal wall thickening: Primary peritoneal serous papillary carcinoma

Banu Demet COŞKUN, Eylem SEVİNÇ

41 Alerjik rinitli bir olguda eozinofilik özofajit

Allergic rhinitis in eosinophilic esophagitis

Fatma DÜŞÜNÜR GÜNSEN, Serhat BOR, Murat SEZAK, Aytül Zerrin SİN

Porcelain Gallbladder

Porselen safra kesesi

Muhammet Yener AKPINAR, Mustafa KAPLAN, Hale GÖKCAN, Vedat ERKAN, Ertuğrul KAYAÇETİN

Department of Gastroenterology, Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Ankara

A 77-year-old female patient was admitted to our hospital with abdominal pain, fever, and fatigue. Ultrasonography was insufficient to evaluate her intraabdominal pathology due to intestinal gas. Computed tomography revealed abscess formation. Surprisingly, porcelain gallbladder appearance was observed (Figure 1). She was then administered intravenous antibiotics, followed by percutaneous abscess drainage.

Porcelain gallbladder is defined as intramural gallbladder calcifications (1). Despite its rare frequency, it is believed that porcelain gallbladder has a high malignant potential. Due to the risk of gallbladder cancer, prophylactic cholecystectomy is the treatment of choice for porcelain gallbladder (2).

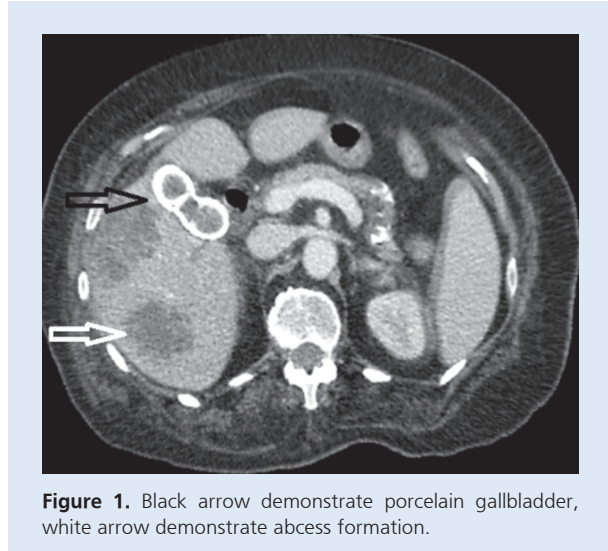


Figure 1. Black arrow demonstrate porcelain gallbladder, white arrow demonstrate abscess formation.

REFERENCES

1. Cornell CM, Clarke R. Vicarious calcifications involving the gallbladder. *Ann Surg* 1959;149:67-72.
2. Opatry L. Porcelain gallbladder. *Can Med Assoc J* 2002; 166: 933.

Correspondence: Muhammet Yener AKPINAR
Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Kızılay Street,
Sıhhiye 06100 Ankara, Turkey
Phone: +90 312 306 10 00 • E-mail: muhammet.yener@gmail.com

Manuscript: 25.02.2016 • **Accepted:** 23.03.2016

Konya il merkezinde gastroözofageal reflü hastalığı prevalansı

Prevalence of gastroesophageal reflux in the central province of Konya

Özlem ÖZER ÇAKIR¹, Ahmet ÇİZMECİOĞLU², Murat BIYIK³, Sami ÇİFÇİ⁴, Hüseyin ATASEVEN³, Hakkı POLAT³, Ali DEMİR³

¹Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, Antalya

²Konya Farabi Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Konya

³Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, Konya

⁴SBÜ Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji ve Hepatoloji Kliniği, İstanbul

Giriş ve Amaç: Gastroözofageal reflü hastalığı üst gastrointestinal kanalın sık rastlanılan bir hastalığıdır. Anatomik lokalizasyonu nedeniyle özofagus komşuluğu olan organların hastalıklarını taklit edebildiği gibi; asıl hastalığın şikayetini maskeleyebilmekte hatta oluşan komplikasyonları da başka organların fonksiyonlarını bozabilmektedir. Dünyada batı tipi yaşantısı olan toplumlarda daha sık görülmektedir. Türkiye’de hastalık epidemiyolojisi ile sınırlı veri vardır. **Gereç ve Yöntem:** Yaşadığımız çevrenin prevalansını belirleyebilmek amaçlı yapılan çalışmada Konya İli Merkez İlçelerinde önceden belirlenmiş rastgele adreslerdeki 2000 kişi ile anket görüşmesi yapılmıştır. **Bulgular:** 1188 kişi ile anket tamamlanabilmiş, (%59 geri dönüş oranı), katılımcıların 581’i kadın (%48.9), 607’si erkek (%51.1), yaş ortalaması 41.34±12.8 olarak hesaplanmıştır. Aylık semptomlar göz önüne alındığında aylık %10,9 prevalans bulunmuştur. Cinsiyet, medeni hal, eğitim düzeyi, meslek ve gelir durumu reflü ile ilişkili bulunmazken yaş ve vücut kitle indeksi ile korelasyon saptanmıştır (p<0.05). **Sonuç:** Bulunan sonuç itibarıyla Konya İli merkez ilçelerinde her üç kişiden birinin kilolu ya da obez olduğu saptanmış, reflü prevalansının batı ülkelerine yakın olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Gastroözofageal reflü, prevalans, Konya

Background and Aims: Gastroesophageal reflux is a common disease of the upper gastrointestinal tract. Because of the localization of esophagus, gastroesophageal reflux can mimic the disease symptoms of other organs and mask the symptoms of the main illness. Furthermore, some of its complications can impair the functions of other organs. Reflux is common in the Western societies; however, in Turkey, there is limited data related to the epidemiology of this disease. Therefore, this study aimed to determine the prevalence of gastrointestinal reflux in Turkey. **Materials and Methods:** In this study, 2000 individuals were randomly interviewed in the predetermined addresses of the central districts of Konya. **Results:** The questionnaire was completed by 1188 subjects (response rate, 59%), including 581 (48.9%) women and 607 (51.1%) men. The mean age of participants was 41.34±12.8 years. Gastroesophageal symptoms were prevalent in 10.9% of the study population. There were no significant associations between gastroesophageal reflux disease and sex, marital status, level of education, profession, or level of income. However, age and body mass index had a significant positive correlation with gastroesophageal reflux disease (p < 0.05). **Conclusion:** This study demonstrated that one of every three subjects in the central region of Konya was overweight or obese and the prevalence of gastroesophageal reflux was similar to that in the Western countries.

Key words: Gastroesophageal reflux, prevalence, Konya

GİRİŞ

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), mide veya duodenum içeriğinin özofagusu geçerek semptomlara ve histopatolojik hasara neden olması durumudur. Birçok önemli hastalığın benzer şikayetleri olması sebebiyle çoğu zaman diğer hastalıklar dışlandıktan sonra akla gelen; buna rağmen toplumda sık rastlanan bir sağlık sorunudur. Oysa masum gibi görülen hastalık; semptomları nedeniyle sadece kişinin yaşam kalitesini etkilemekle kalmakta, komplikasyonları ile de orta derecede morbidite ve mortaliteye de neden olmaktadır (1,2). Kaybettirdiği iş gücü kaybı ve maliyetler de değerlendirilecek olunursa

hastalığın boyutu daha iyi görülebilir. Amerikan Gastroenteroloji Birliği’ne (AGA-American Gastroenterological Association) göre GÖRH için, prevalansın %6 civarında olduğu 2000 yılında bile yaklaşık olarak 24 milyar dolar kadar harcama yapılmıştır (2,3). Antireflü mekanizmaların bozulması sonucu oluşan GÖRH, toplumun farklı kesimlerinde farklı yüzdelerde görülmekte olup haftalık şikayet %4 ile %20 arasında değişkenlik göstermektedir. Batı dünyasında sıklık daha da artmaktadır. GÖRH, Amerikan Gastroenteroloji Koleji (American College of Gastroenterology-ACG) tarafından mide içeriğinin özofagusu

İletişim: Özlem ÖZER ÇAKIR

Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
Tel: +90 242 510 60 60 • E-mail: tansozlem@yahoo.com

Geliş Tarihi: 26.09.2017 • **Kabul Tarihi:** 05.01.2018

DOI: 10.17941/agd.428376

anormal biçimde geçişi ile oluşan semptomlar topluluğu ve mukozal hasar olarak tanımlanmıştır (2). Bir başka görüş, Montreal Sınıflandırması (The Montreal Classification-TMC), mide reflüsünün semptomlara ve komplikasyonlara yol açtığı durumda hastalık olarak kabul edilebileceğini tanımlamıştır (3).

Reflü hastalığının ana semptomları mide yanması (heartburn) ve regürjitasyondur. Bu sebeple epidemiyolojik tahminlerde hastalık prevalansı ana semptomların olup olmamasına göre yapılmaktadır (4). Ancak hastaların hepsinde heartburn olmayabilir (5). TMC, nüfus tabanlı çalışmalarda haftada bir ya da fazla semptomları derecesine göre hafif, orta, ağır şeklinde gruplamıştır (3).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Gallup Organizasyonu (The Gallup Organization) tarafından ülke çapında yapılmış toplum temelli çalışmada, katılımcıların %44'ü ayda bir kez heartburn tariflemiştir (6). Yine ABD'de yapılmış bir ankette katılımcıların %22'si son bir ay içerisinde heartburn ve regürjitasyon tanımlarken, %16'sı sadece regürjitasyon tariflemiştir (5). 3 aylık süre içinde semptomatik reflüsü olan hastalar için Avrupa'daki prevalans ise %5 ile %15,5 arasındadır (7). GÖRH prevalansı, haftalık şikayetler baz alındığında batı dünyasında %10 ile 20 iken Asya'da %5 civarındadır (8,9). İnsidans ise batı dünyasında %0,5'dir. Hastalık her iki cinsiyeti neredeyse eşit oranda etkilese de komplikasyonları erkeklerde daha sık görülmektedir (10).

Türkiye'de yapılan GÖRH epidemiyolojik çalışmalarda ise Mayo soru formu ve GERD-Q formu kullanılmıştır (11-13). Bor ve arkadaşlarının Mayo skoru kullanarak yaptığı çalışmada GÖRH prevalansı %20 saptanmıştır (11). Türkiye'de Sivas ilinde yapılan çalışmada GÖRH prevalansı %19,3 (12), Bolu ilindeki prevalans %12,5 (14), GÖRHEN çalışmasındaki prevalans ise %22,8 (15) idi. Mungan ve arkadaşlarının GERD-Q kullanarak Türk genel popülasyonunda yaptıkları çalışmada GÖRH prevalansı %24,7 olarak saptanmıştır (13). Bu çalışmaların kümülatif değerlendirilmesinde ise GÖRH prevalansı %23 olarak hesaplanmıştır (16).

Konya İli merkez ilçelerinde yaptığımız anket çalışması ile buradaki popülasyonun GÖRH'den ne kadar ve ne şartlar altında etkilendiğini ortaya koymayı amaçladık. Bulduğumuz yerde GÖRH sıklığının yaş, cinsiyet, kilo, meslek, kronik hastalık birlikteliği, ekonomik durum gibi demografik özelliklere göre dağılımını inceledik. Bulunan prevalans ile Konya İli Merkez ilçesinde günlük yaşamda aynı şikayetlerle gelen yüz hastanın kaçında ayırıcı tanıda GÖRH düşünülmesi ihtimalini de göstermiş olduk. Çalışma esnasında günlük yaşantısını önemli derecede etkileyen semp-

tomlu hastaları ve hatta farklı tanı alanları birincil ve ikincil tedavisi için değerlendirme fırsatı bulduk.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız; Konya İl Merkezinde adresleri önceden rastgele belirlenmiş kişilere reflü hastalığının ana belirtilerini, sıklığını ve kişisel özelliklerini sorgulayan toplamda 39 soru içeren anketin yöneltilmesi sonucu yapılan kesitsel bir araştırmadır. Çalışma Haziran 2010-Ekim 2010 tarihleri arasında yapılmış olup 18-80 yaş arası gönüllü kişiler alınmıştır. Çalışma için, üniversitemizin ilaç dışı klinik araştırmalar değerlendirme komisyonunun 26 Mayıs 2010 tarih ve 2010/044 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. GERD-HRQL (Gastroesophageal reflux disease-health related quality of life), RDQ (Reflux disease questionnaire), GERD Impact Scale (Gastroesophageal reflux disease impact scale), CROME II (Combined ROME II questionnaire) gibi daha önceden kullanılmış anketler baz alınarak yeni bir anket yapıldı (Tablo 1). Ankette deneklerin yaş, cinsiyet, boy, kilo, medeni ve eğitim durumu, meslek, gelir gibi demografik özellikler yanı sıra alışkanlıklar, kronik hastalıklar gibi edinsel durumlar sorgulandı. Kullandığı ilaç ismini ya da grubunu bilen kişilerin kullandıkları ilaçlar da kayıt edildi.

İlk 5 soru GÖRH varlığını ortaya koyarken, 6, 7, 17, 22 numaralı sorular komplikasyonları irdelemekte; 1, 2, 3, 4, 5, 9, 16, 24 numaralı sorular özofagus semptomları ile ilişkili iken 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 numaralı sorular ise ekstra özofageal semptomları sorgulamakta idi. 17, 18 ve 25 numaralı sorular hariç diğer tüm sorular 1'den 6'ya kadar semptomun şiddetine göre derecelendirildi (11) (Tablo 2).

Buna göre ilk 5 soruya (4, 5'e ilaveten/veya 1, 2, 3) derece olarak 4, 5, 6 cevabını verenler reflü pozitif gruba dahil edildi. Dünyada benzer şekilde yapılmış çalışmalar değerlendirildi. Bunlardan rastgele olarak İspanya'da yapılmış olanın prevalans değeri alındı (12). %90 güç, ± 5 sapma ile bilinen bir değerden tahmini evrende örnek sayısı hesaplama tekniği ile 589 kişilik örnek sayısı oluşturuldu. Bu sayı düzeltme etkisi "2" ile çarpıldı ($589 \times 2 = 1188$). Örnek büyüklüğü 1188 olarak bulundu. Bir toplumda 30 ayrı küme alınmasının heterojeniteyi temsil edeceği varsayıldı. Böylece öngörülen örnek büyüklüğü içinde toplamda 40 adet küme hacmi hesaplandı ($1188/30 = 40$). Her evde en az 2 erişkin olması muhtemel varsayılarak, her mahalleden 20 evin ankete alınması planlandı ($40/2 = 20$). 20 evde istenilen küme hacminin elde edilemediği durumda ev sayısı 21-22-23... şeklinde artırıldı.

Tablo 1. Anket formu											
KONYA İLİ MERKEZ İLÇESİNDE REFLÜ PREVALANSI ANKETİ											
Ad:		Yaş:	Cinsiyet:		Medeni Hali:		Uyruk				
Eğitim durumu:		Meslek:			Aylık Gelir:						
Boy	Kilo	Sigara	Alkol		Spor						
Kronik hastalık	KAH	SVO	DM		KOAH	Astim					
KBY	KrKC	RA	OA		GUATR	Migren					
Depre	Anemi	Kanser	Hepatit		Gebelik						
İlaç											
Son 3 ay içinde; ne sıklıkla						Yok	3 ayda 1	Ayda 2 den az	Ayda 2 kez	Haftada 2 kez	Her gün
1	Mide üzerinde yanma hissiniz oldu?					1	2	3	4	5	6
2	Göğüs kemiği arkasında ağrınız oldu?					1	2	3	4	5	6
3	Göğüs kemiği üzerinde yanma hissi oldu?					1	2	3	4	5	6
4	Mideden ağzınıza yiyecek gelmesi oldu?					1	2	3	4	5	6
5	Ağzınıza acı, tuzlu su gelmesi oldu?					1	2	3	4	5	6
6	Ağrılı yutmanız oldu?					1	2	3	4	5	6
7	Yutma güçlüğünüz oldu?					1	2	3	4	5	6
8	Öksürük, gece öksürüğü oldu?					1	2	3	4	5	6
9	Bulantı, kusma oldu?					1	2	3	4	5	6
10	Nefeste ötme, ıslık oldu?					1	2	3	4	5	6
11	Ses kısıklığınız oldu?					1	2	3	4	5	6
12	Gıcıklandığınız oldu?					1	2	3	4	5	6
13	Ağız kokunuz oldu?					1	2	3	4	5	6
14	Boğazda acı tat hissettiniz?					1	2	3	4	5	6
15	Boğazda düğümlenme hissiniz oldu?					1	2	3	4	5	6
16	Salya artışınız oldu?					1	2	3	4	5	6
17	Kilo verdiniz?					EVET			HAYIR		
18	Kilo aldınız?					EVET			HAYIR		
19	Uykunuz bölündü?					1	2	3	4	5	6
20	Salya artışınız oldu?					1	2	3	4	5	6
21	Nefes darlığınız oldu?					1	2	3	4	5	6
22	Sinuzit oldu?					1	2	3	4	5	6
23	Geniz akıntınız oldu?					1	2	3	4	5	6
24	Şişkinlik, gaz hissettiniz?					1	2	3	4	5	6
25	Tedavi aldınız mı?					EVET			HAYIR		

Tablo 2. Anket sorularının derecelendirilmesi

1	2	3	4	5	6
Yok	3 ayda 1	Ayda 2'den az	Ayda 2 kez	Haftada 2 kez	Hergün

Mahalle bazında nüfusa ağırlıklı küme örnekleme yöntemiyle kümelerin hangi mahallelerden alınacağına karar verildi. İl sağlık müdürlüğünden alınan ev halkı tespit fişi (ETF) kayıtlarında merkez ilçelere bağlı köyler iptal edilerek Konya ili merkez ilçelerinde (Selçuklu, Meram, Karatay) mahalle niteliğinde toplamda 251 yerleşim yeri seçildi. Seçilen yerleşim yerlerinin toplam nüfusu 950.152 idi. Bu nüfus saptanılan küme sayısına bölündü ($950.152/30=31.672$). Rastgele sayılar tablosundan 5 rakamlı sayılar sınıfından rastgele bir sayı seçildi (24.323). Bu sayının içinde olduğu küme ilk küme olarak belirlendi. Bu seçilen sayı üzerine 31.672 eklenerek 2. kümenin başlayacağı mahalle, eklenilerek bulunan sayının üzerine tekrar 31.672 eklenerek 3. kümenin başlayacağı nüfusun olduğu mahalle bulundu. Bu şekilde 30 küme ve mahalle seçimleri yapıldı. Böylece nüfusa ağırlıklı olarak her 31.672 kişide 1 küme oluşturulmuş oldu. Belirlenen 30 mahalleye 20 sağlık ocağının hizmet verdiği görüldü. İlgili sağlık ocaklarının telefon numaraları il sağlık müdürlüğünden temin edildi. Her bir sağlık ocağı aranarak seçilen mahalleye bakan ebe ve/veya hemşire ile görüşüldü. ETF kartlarından rastgele birini seçmesi ve seçtiği adresi bildirmesi istenildi. Alınan adres seçilen mahalle için başlangıç noktası kabul edildi. Anket sorgulamasına bu noktadan itibaren 20 hane/40 kişi oluncaya kadar aynı sokakta, sokağın sonlanması durumunda saat yönünde olan ilk sokaktan devam edildi.

18 yaşından büyük 80 yaşından küçük gönüllü kişiler ankete alındı. Her evden 1. dereceden akraba olan en çok bir kişi alındı. Son 1 senedir Konya İl Merkezinde oturmayan, ankete katılmayı reddeden, 18 yaşından küçük olan kişiler ankete alınmadı. Anket esnasında gerek görüldüğünde alarm semptomları da soruldu. Semptomatik olan hastalar fakültemiz gastroenteroloji polikliniğine davet edildi.

Haziran-Ekim 2011 tarihleri arasında yapılan çalışmada hedeflenen 1188 anket formu için ankete katılmama isteği, yanlış cevap verme gibi nedenlerden dolayı yaklaşık olarak 2000 kişi ile görüldü (geri dönüş oranı: %59). Alınan kişisel bilgilerin kesinlikle paylaşılmayacağı her deneye anket öncesinde söylenildi. Önceden belirlenen bir hanede 2 kişi bulma ihtimalini artırmak için hafta sonları ve mesai saatleri dışında anket yapıldı. Birbirine komşu olan mahalleler anketin duyulma ihtimalini düşürmek için

ardışık olarak tarandı. Bazı mahallelerde ankete dahil edilme koşuluna uyan ve önceden belirlenen rastgele adres üzerine denk gelen işyerlerinde de anket uygulaması yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Anket verileri SPSS (Statistical Package For Social Science) 15.0 versiyon istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerinin yorumlanmasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi İstatistik Bilim Dalı'ndan destek alındı. Hastaların yaşı, ortalama±standart sapma, diğer değişkenler aksi belirtilmedikçe ortalama±ortalamanın standart hatası şeklinde ifade edildi. Sürekli verilerin bağıntısını belirlemek için "Pearson Korelasyon Katsayısı" kullanıldı. Tüm P değerleri için önemlilik düzeyi $P < 0.05$ kabul edildi. Kategorik değişkenlerde reflü varlığının derecesi ile ilişkisi için "backward" yöntemi uygulandı. Yöneltilen soruların reflülü hastalarla olan ilişkisini ortaya koyabilmek için "regresyon analizi" yapıldı.

BULGULAR

Anket çalışmasında 581'i kadın (%48.9), 607'si erkek (%51.1) toplam 1188 kişi ile görüldü. Yaş ortalaması 41.34 ± 12.8 yıl, ortanca yaş 40 idi. Deneklerin 1002'si (%84.3) evli iken 186'sı (%15.7) bekar ya da dul idi.

502 kişi (%42.2) ilköğretim mezunu iken, 397'si (%33.4) lise, 289'u (%24.3) üniversite mezunu idi. Aylık gelir beyanının yaklaşık %60'a yakını 1-2 bin lira arasında idi.

Kilogram olarak alınan ağırlık ve metre cinsinden alınan boy ölçüleri vücut kütle indeksi (VKİ) (kg/m^2) oranından hesaplandı. Buna göre ankete katılanların sadece %32.6'sı normal kilolu ($\text{VKİ}=18.5-24.9$), %57.9'u $\text{VKİ}=25-29.9$, %9.5'u ise $\text{VKİ}>30$ idi. Veriler değerlendirilirken santimetre olarak boy ve kilogram olarak ağırlık değerleri kendi içlerinde gruplandırılmıştı. Ancak VKİ hesaplanırken ankete katılanların bilgileri direkt hesaplanmıştı. Böylece verinin kendi grubu içinde düşük veya yüksek bir bölümde olup da VKİ hesaplanmasında yanlışlıkla yüksek ya da düşük çıkmasının önüne geçilmiş oldu.

Katılımcıların %31'i sigara kullanırken, %10'a yakını spor yapabiliyordu. %29.7'sinde dispeptik yakınmalar yapabilecek ilaçların kullanıldığı en az bir kronik hastalık mevcuttu (Tablo 3).

Tablo 3. Eşlik eden kronik hastalıklar

	Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde	Toplanmış yüzde
Yok	847	71,3	71,3	71,3
Hipertansiyon	72	6,1	6,1	77,4
Diabetes mellitus	61	5,1	5,1	82,5
Kroner arter hastalığı	29	2,4	2,4	84,9
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	12	1,0	1,0	85,9
Hipotroidi	30	2,5	2,5	88,5
Gebelik	16	1,3	1,3	89,8
Romatolojik hastalık	20	1,7	1,7	91,5
Diğer	101	8,5	8,5	100,0
Toplam	1188	100,0	100,0	

Tablo 4. Reflü ile demografik özellik arasındaki korelasyon

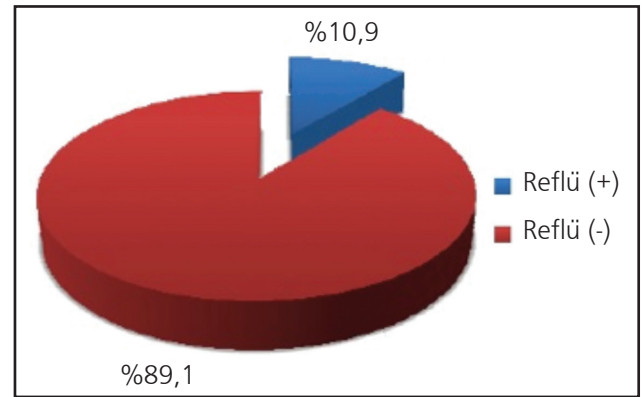
	Pearson korelasyonu	
	Sig. (2-tailed)	N
Yaş	,85 (**)	1188
	,003	
Cinsiyet	-,151 (**)	1188
	,000	
Eğitim	-,138 (**)	1188
	,000	
Meslek		1188
Gelir		1188
Medeni Hal	-,083 (**)	1188
	,004	
VKI	,119 (**)	1188
	,000	

** +0.01 üzeri değerlerde korelasyon anlamlı (2-tailed). VKI: Vücut kitle indeksi.

Hastalığı irdeleyen son 25 soruya bakıldığında reflü tanısı için 3, 4, 5 numaralı sorulara cevaben sıklık olarak 4, 5, 6 cevabını verenler reflü hastalığı var olarak kabul edildi (3,11). Sorular değerlendirildiğinde kriterlere uyan cevap derecesine göre bulunan gastroözofageal reflü prevalansı %10.9 idi (Şekil 1).

Ankete göre reflüsü saptanan katılımcıların demografik özelliklerine göre irdelenmesinde ise şu sonuçlara ulaşıldı; cinsiyet, medeni hal, eğitim durumu, meslek ve gelir durumu reflü ile korelasyon göstermezken artan yaş ve VKİ anlamlı şekilde koreleydi (Tablo 4).

Reflüsü saptananların verdiği cevaplarla reflü pozitifliğinin korelasyonuna bakıldığında ise 6, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 19, 21 ve 22 numaralı sorular kısmen; 1, 2, 9, 12, 18, 20, 23 ve 24 numaralı sorular orta derecede; 3, 4, 5 ve 16 numaralı sorular yüksek derecede ilişkili idi. Verilen "reflü yok" cevabına (derece 1) göre sıklık açısından değerlendirme yapıldığında soru 3 için 2,4; soru 4 için 12,3; soru 5 için 2,4; soru 16 için 1,6 Odds oranı tespit edildi. Buna göre retrosternal yanma hissinin bulunması, reflüsü olmayanlara göre riski 2,4 kat, ağıza mide içeriğinin gelmesi (soru 4) 12,3 kat, ağıza acı tuzlu sıvı gelmesi (soru 5) 2.4 kat ve salya artışının olması (soru 16) 1,6 kat artırmakta idi (Tablo 5).



Şekil 1. Gastroözofageal reflü prevalansı

Tablo 5. Reflü ile ilişkili sorularda Odds oranları

	B Alt	S.E. Üst	Wald Alt	df Üst	Sig. Alt	Exp(B) Üst	95,0% C.I. for EXP(B)	
							Alt	Üst
Soru 3	,902	,173	27,037	1	,000	2,465	1,754	3,463
Soru 4	2,515	,283	79,001	1	,000	12,365	7,102	21,530
Soru 5	,882	,173	26,121	1	,000	2,415	1,722	3,387
Soru 16	,477	,232	4,225	1	,000	1,611	1,022	2,540
Constant	-12,563	1,206	108,439	1	,000	,000		

Daha önceden tedavi alınıp alınmadığını sorgulayan 25 numaralı soru ile reflünün ilişkisi tedavi alanlar lehine oldukça anlamlıydı (PC=0,456, p<0,05). Kadınların %15'inde reflü pozitif bulunurken erkeklerde bu oran %6'da kalmakta; evli nüfusun %11'inde reflü var iken bekar ya da dulların %4'ünde; ilköğretim mezunlarının %16'sında reflü saptanmışken lise mezunlarının %7'sinde, üniversite mezunlarının %5'inde; normal ya da kilolu nüfusun %8'inde reflü varken obezlerde oran %24'lere çıkmaktaydı (Tablo 6).

Sigara, alkol ve sporla reflü arasındaki ilişki negatifti (PC =0,104, PC=-0,030 ve PC=-0,077, sırasıyla). Ancak bu korelasyon bir neden sonuç ilişkisi değildi.

Tablo 6. Reflü ile demografik veriler arasındaki ilişki korelasyon

		Reflüsü Olan	Reflüsü Olmayan
Cinsiyet	Kadın	91 (%15,7)	490 (%84,3)
	Erkek	38 (%6,3)	569 (%93,7)
Medeni hal	Evli	120 (%11,2)	882 (%88,8)
	Bekar	9 (%4,9)	177 (%95,1)
Öğrenim Durumu	İlkokul	45 (%16,3)	232 (%83,7)
	Ortaokul	36 (%16)	189 (%84)
	Lise	31 (%7,8)	366 (%92,2)
VKİ kg/m ²	Üniversite	17 (%5,9)	272 (%94,1)
	18,5-24,9	31 (%8,1)	356 (%91,9)
	25-29,9	70 (%10,2)	618 (%89,8)
>30	28 (%24,8)	85 (%75,2)	

VKI: Vücut kitle indeksi.

TARTIŞMA

GÖRH sık rastlanılan bir sağlık sorunudur. Fizyolojik olarak bazı insanlarda reflüye yatkınlık normal nüfusa göre sık olsa da demografik özellikler de reflü sıklığının artmasında çok önemli rol oynarlar. Hastalığın topluma verdiği zarar farklı boyutlarda kendini gösterebilmektedir. Kimi hastada sadece yemek sonrası regürjitasyon, rahatsızlık hissi şeklinde kendini gösterirken kimisinde de tanı alabilecek bir karsinom olarak ortaya çıkabilir. Hastalığın tanısında ileri teknolojik aletlerden ziyade sadece anamnezin yüksek olasılıkla tanıyı koydurması hastalık için kesinlikle bir avantajdır. Bu avantajı kullanarak yaşadığımız çevrenin reflü prevalansını belirlemek için semptomlara ve komplikasyonlara yönelik hazırladığımız anket vasıtasıyla yaptığımız çalışmada %11'e yakın prevalans elde ettik. Bizim ilimizdeki reflü prevalansı; Türkiye'de yapılan diğer çalışmaların kümülatif değerlendirilmesinden ortaya çıkan GÖRH prevalansı %23 olarak hesaplanmıştır (16)

ve buna göre düşüktür. Konya il merkezimizdeki GÖRH prevalansı %10,9 olup, Bolu ilindeki prevalansa (%12,5) benzerlik göstermiştir (14).

Hastalık için uzun yıllardır farklı ülkelerde prevalans çalışması yapılmış olup, birçok demografik özelliklere göre tasnif yapılmıştır. Modern yaşam, obezite, ekonomik durum, yaşlı olmak hastalıkla daha fazla karşılaşma ihtimalini arttırır gibi görünse de bölgesel çalışmalar oldukça değişik sonuçlar sunmaktadırlar.

Yetişkin nüfusu içine alacak şekilde Almanya'da yapılmış benzer bir çalışmada 18-79 yaş arası 7124 kişi beslenme, hayat kalitesi, demografik özellikler açısından araştırılmış, %25 hafif, %14 orta ve %4 şiddetli reflü prevalansı bulunmuştur (13). Yaş dikkate alınmadığında kadın-erkek oranı benzer bulunmuş; 60-70'li yaşlarda ise bayanlarda şiddetli reflü yakınmaları daha fazla bulunmuştur. Çalışmada reflü prevalansı yaşla son derece ilişkili bulunmuş, sosyoekonomik durum, VKİ, sigara içimi hakkında yeterli görüş belirtilmemiş, sadece reflü semptomları üzerinden yürütülmüş ekstraözafageal semptom ve komplikasyonlar hakkında soru sorulmamıştır. VKİ ile anlamlı korelasyonu gösterdiğimiz çalışmada tüm sorular araştırma görevlisi tarafından yönlendirilmiş olup hastalığı sorgulayan sorular yanında, özafagus dışı semptomları sorgulayan sorular ve komplikasyonları sorgulayan sorular da vardı. Çalışmamızda da reflüsü olan hastaların yaşa bağlı şikayet derecesinde artış vardı.

Yine Almanya'da reflüsü olan hastalarda disfaji prevalansını inceleyen bir diğer çalışmada 268 kişiye yöneltilen anket sorularının değerlendirilmesi neticesinde %34 reflü prevalansı bulunmuştur (14). Köln şehrinde en az 1 yıldan fazla ikamet etmiş kişilerle posta yoluyla irtibat kurulmuştur. Erkeklerin daha fazla şikayetlerinin bulunduğu (%36) çalışmada hastaların %90'ının aylık, %25'inin haftada ikiden fazla, %9'unun da günlük semptomlarının olduğu ayrıca %45'inin de reflü nedeniyle ilaç aldığı saptanmıştır. Çalışmamızda reflü nedeniyle ilaç kullanma oranı %13,8 idi. Çalışmada prevalans yüzdesini arttırıcı etken olarak reflünün semptomatolojisinin iyi irdelenmesi, yapılan görüşme sayısının çokluğu ve dönüş oranından bahsedilmiştir. Bizim çalışmamıza Konya merkez ilçeleri nüfusunu temsil edebilecek en yüksek oranda örnek sayısı alınmış, önceden belirlenen adrese gidilip anket yapıldığından geri dönüş oranı %59 olmuştur.

Amerika'da iyi örnekleme yapılmış GÖRH ve spastik kolon birlikteliğini sorgulayan bir diğer çalışmada 2298 kişi ile elektronik posta yolu ile anket yapılmış; erkeklerde %15, kadınlarda %14 reflü prevalansı bulunmuştur (15). Çalışmada reflü derece skorlaması süre olarak 1 sene üzerin-

den yapılmış, hastalık semptomları olan kişiler reflünün olduğu gruba alınmıştır. Değerlendirmede erkek-kadın, VKİ, eğitim durumu, medeni hali ve yaşlar arası fark saptanılmamıştır. Çalışmamızda son 3 aylık süre zarfında sorgulama yapılmış, ayda 2 ve daha fazla şikayeti olan kişiler reflülü olarak kabul edilmiştir. Çalışmamızın yapıldığı zaman aralığı yaz dönemine rastladığından bulunan rakamlar da mevsimsel özellik taşımaktadır. Bu nedenle senelik reflü prevalansını göstermemektedir. Çalışmamıza neredeyse eşit sayıda kadın ve erkek katılımcı alınmıştır. Bizim bulduğumuz değerlere göre de cinsiyet, eğitim durumu ve medeni hal reflü ile korelasyon göstermezken yaş ve VKİ yakın korelasyon göstermektedir.

Amerika'da azınlıklar üzerine yapılmış bir çalışmada ise haftalık ortalama %26,2 gibi yüksek prevalans bulunmuştur (16). Kafkas, İspanyol, Afrika ve Asya göçmenlerinde yapılmış araştırmada hastaların %32,9'u kilolu, %31,7'si obez bulunmuştur. VKİ, yaş ve düşük sosyoekonomik durum ile korele olan reflü hastalarından Afrika ve İspanyol kökenlilerde reflü prevalansı daha fazla bulunmuştur. Burada ilginç olan söz konusu ırkların kendi ülkelerinde yapılan benzer çalışmalarda reflü prevalanslarının daha az olmasıydı. Batı toplumlarında prevalansın artmış görülmesini destekler nitelikte olan bu durumun nedeni yapılacak büyük ve detaylı çalışmalarla ortaya konulabilecektir. Ancak anket sonrası verilen hediye çekinin de prevalansı yüksek çıkartma ihtimali unutulmamalıdır. Bizim çalışmamızda kilolu kişiler (VKİ 25-30 arası) %57,9, obezler ise %9,5 oranında idi. Sosyoekonomik farklılık yoktu. Lakin çalışmamızda etnik grup detayı gözetilmemişti. Arjantin'in farklı bölgelerinden toplamda 839 kişi ile anket çalışması yapılmış; yıllık reflü semptomları prevalansı %23, GÖRH prevalansı % 11,9 olarak rapor edilmiştir (17). Emekli olmuş yaşlılar ve aktif çalışanların seçildiği bu çalışmada, GERQ anketi semptom sıklığı bir sene ile her gün arasında olacak şekilde yeniden düzenlenerek 32 soruluk yeni bir anket yapılmış, değerlendirme sonrası aylık %16,8, haftalık %10,3 ve günlük %3,1 reflü prevalansı bulunmuştur. Yine değerlendirmelerinde cinsiyet açısından farklılık bulamazken yaş ve VKİ ile belirgin korelasyon bulmuşlardır. Arjantin'de yapılan bu çalışma yeni düzenlenmiş bir anketin ülkenin farklı özelliklerini sorgulayacak olması bakımından gerekliliğini savunmuştur. Ancak Avrupa ve Amerika kıtaları arasındaki belirgin reflü farklılığının olmasının bir nedeninin de farklı özellikte anket kullanımına bağlı olabileceğini de belirtmiştir. Anketimizdeki sorular daha önceden kullanılmış 4 farklı anketin yeniden düzenlenmesiyle yapılmıştır. Tahmin edilen birçok faktöre rağmen Avrupa ile Amerika arasındaki bu reflü prevalans farklılığı temelde halen belirsizdir (17).

Kalixanda çalışmasında, İsveç'te yaklaşık olarak 3 bin katılımcı ile anket çalışması yapılmış, bunlardan rastgele bin tanesine özofagogastroskopi yapılmıştır (18). Haftalık prevalans %14 bulunurken, %15,4 özofajit saptanmıştır. Çalışmada ASQ kullanılmış olup prevalansın bu denli yüksek çıkmasının sebebi olabilir. ASQ üst ve alt abdominal semptomları beraber içeren sorulara sahiptir. Bizim çalışmamızda %90 güç ile yaşadığımız çevreyi temsil edebilecek optimal örnek sayısı tespit edilmiş, anket sorularının tamamen reflü semptomatolojisi ve komplikasyonlarını içermesine dikkat edilmiştir.

Avustralya'da yapılmış 2973 kişiden oluşan anket çalışmasında ise reflü ve antisekretuar ilaç kullanımı arasındaki ilişki öne çıkarılmıştır (19). Bulunan reflü prevalansı %12,4 iken, reflü semptomları nedeniyle ilaç kullanan hasta oranı %16,9 olarak rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda semptom nedeniyle ya da tedavi amaçlı ilaç kullananların oranı %13,8 idi. Antisekretuar ilaç kullanımının bu derece yüksek olması reflü sıklığının batı ülkelerinde artış sıklığının indirek bir göstergesi olabilmektedir. Yüzde 59 geri dönüşü olan bir diğer çalışmada 50 soruluk bir anket hazırlanmış, 2231 kişinin %21'inde GÖRH semptomu tariflenmiştir (20). Hastaların kişisel özelliklerine bakıldığında VKİ' ve iritabl barsak sendromu (İBS), dispepsi gibi bazı ek hastalıklar ile pozitif korelasyon bulunurken yaş ve cinsiyet ile korelasyon saptanılmamıştır. Diğer çalışmalarda saptanılmayan bir bulgu ise GÖRH etiolojisinde genetik faktörlerin de bulunabilecek olması ihtimaliydi. Çalışmada reflüsü olan hastaların birinci derece yakınlarında da reflü sıklığı artmış olarak bulunmuştur. Oysa yaptığımız çalışmada olduğundan fazla çıkabilecek prevalansı engellemek için bu ihtimali gözeterek birinci dereceden yakınlığı olan kişilerle anket görüşmesi yapılmamıştı. Fazla alkol tüketiminin reflü ile ilişkili bulunduğu çalışmada, bunun sebebi olarak kronik alkol tüketiminin neden olduğu nöropatik hasar sorumlu tutulmuştur. Bizim bulduğumuz alkol tüketimi %3 idi, ve reflülü hastalarla korelasyonu yoktu (PC -0,030).

İran'da yapılmış bir başka çalışmada %33 gibi oldukça yüksek bir reflü prevalansı bulunmuştur (21). Ancak bu çalışmada örnek sayısı nispeten az tutulmuş ve göçebeler üzerinde yapılmıştır. Yine de bulunan sonuçlar ilginçtir. Obez ya da olmayan kişiler ve cinsiyet arasında istatistiksel fark bulunamamış, risk faktörleri arasında özellikle meyve ve sebze tüketiminin reflüyü arttırmış olduğu görülmüştür. Çalışmaya göre meyve ve sebze tüketimi reflüyü 2,7 kat arttırmakta idi (OR:2,7). Bu durum yenilen yiyeceğin niteliği yanında araştırmanın yapıldığı toplumun ekonomik durumu ve alışkanlıkları ile daha alakalı gibi gözükmektedir. Çalışmamızda VKİ artışının reflüyü

arttırdığı gösterilmiş; yeme alışkanlıkları ve etnik kökene ait soruların olmaması nedeniyle VKİ'nin yüksek olduğu bölgemizde daha detaylı sonuçlar çıkarılamamıştır (22). Ancak çalışmamızın amaçları arasında yaşadığımız çevrenin prevalansını bulacak olmamız etnik kökeni sorgulamamamızın nedeni olabilir. Ayrıca belirtilen çalışmada yasak olmasından dolayı alkol sorgulaması yapılmamıştır. Bu nedenle olası alkol alımının etkileyeceği dispeptik yakınmalar nedeniyle prevalans yüksek bulunmuş olabilir.

Diğer bir Ortadoğu ülkesi olan İsrail'de de benzer bir araştırma yapılmış; haftalık reflü prevalansı %12,5 olarak bulunmuştur (23). Telefon konuşması şeklinde yapılan ankette toplamda 2027 görüşme yapılmış, değerlendirilmedi ise diğer çalışmalar gibi cinsiyet farkı saptanmamıştır. Çalışmada bazı açılardan eksik sorgulama yapıldığı kabul edilse de ilginç bazı saptamalar da belirtmiştir. Sosyoekonomik durum ile reflü diskordansı mevcuttu. Bu sonucu destekleyen diğer çalışmalarda da söylenildiği üzere sosyoekonomik olarak düşük kesimde sigara ve normal kiloyu aşma ihtimali daha fazla idi. Yine bu çalışmada şikayetlerden dolayı ilaç alan, almayan kesimin yanında bazı yöntemler ile reflü semptomlarını ortadan kaldırmaya çalışan %22,5'lük bir grup daha vardı. İçerik olarak doğal bitki karışımlarından ve geleneksel bazı yöntemlerden oluşmakta idi. Çalışmanın bir uzman tarafından yapılmaması, ekstra özofageal semptomların sorgulanmaması ve birçok çalışmada ispatlanmış VKİ-reflü ilişkisine rağmen VKİ hesaplanılmaması eksik tarafları idi. Bu nedenle her ne kadar ortalama bir reflü prevalansı rakamı bulunmuş olsa da bizim çalışmamızdaki şartlar oluşturulmamış, böylece olası diğer nedenler dışlanamamış olabilir.

Akdeniz kıyısında yapılan bir çalışmada ise haftalık prevalans %15 olarak bulunmuştur (12). Araştırmada bizim anketimize benzer demografik özelliklerden sadece VKİ ile reflü korelasyonu bildirilmiştir. Çalışmadaki yaş aralığında alkol alımının %100'e yaklaştığı halde reflü ile ilişkilendirilmemiş olması ilginçtir. Daha önceki çalışmalarda risk faktörü olarak bahsedilmemiş hiperkolesteroleminin bu çalışmada ilişkili bulunmuş olması dikkat çekicidir. Ancak bu faktörü çoğu zaman obeziteden ayırmak mümkün değildir. Örneklem modeli, benzer demografik özellikler ve ortalama reflü prevalansı nedeniyle anketimizin sayısal niteliklerini oluştururken bu çalışmadan esinlendik.

Avrupa, Orta Doğu ve Amerika'da reflü prevalansı %10-20 arasında iken Asya'daki veriler prevalansın %2-7 arasında olduğunu göstermektedir. Ancak Asya'da rakamsal olarak az gibi görülen prevalansın sanıldığından daha fazla olduğu endoskopik çalışmalarla gösterilmiştir (24).

Değişik ülkelerdeki reflü prevalansı farklılığının sebeplerinden bazıları da semptom tanımlama yanlışlığı ve tanıda standardizasyon yapılmaması olabilir. Bizce sadece semptomları olan hastaların değil; komplikasyonu olan hastaların da prevalansa dahil edilmesi gerekmektedir. Öyle ki bazı ülkelerde katılımcılara birebir çevrilmiş anket soruları sorulmuş, katılımcılar özellikle "heartburn" ifadesini tam olarak anlayamadan olumsuz yönde cevap vermişlerdir. Hatta kimi Uzakdoğu dillerinde "heartburn" teriminin tam olarak karşılığı yoktur.

Japonya'da rutin kontrole gelen kişilerde yapılmış bir çalışmada haftalık %4,6, aylık %12,8, ortalama %6,6 oranında prevalans bulunmuştur (11). Cinsiyet farklılığı bulunmayan değerlendirmenin tümünün belirli şirketlerde ve çalışanlar üzerinde yapılmış olması tüm nüfusa genellenemeyecek olmasını düşündürmektedir.

Tüm nüfusa genellenebilecek bir örnek sayısı ile yapılan diğer bir çalışmada ise prevalans aylık %20 olarak gösterilmiştir (25). Anketin katılımcı sayısının çok olmasına karşın anket sorularının detaysız, endoskopi kontrolüne gelen kişilerde yapılması ve üç sorudan ibaret olması topluma uyarlanabilirliğini şüphede bırakır gibiydi. Yine de seksen bin civarında kişinin anketinin yapılması ile yetinilmeyip endoskopisinin de yapılması güvenilirliğini arttıran etkenlerdir. Sonuçta hiatal hernili ve ülserli hastalarda cinsiyet gözetmeksizin prevalansın fazla olduğu saptanmıştır.

Kore'den gelen prevalans yüzdesi ise haftalık %3,5'dir (26). Yaş, cinsiyet, VKİ, sosyoekonomik durumla korelasyon bulunmamıştır. Doğu-Batı arasındaki reflü prevalans farkına dair genetik ve *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) etkisinin bahsedildiği çalışmada *H. pylori* koruyucu bir faktör olarak sunulmuştur. Oysa çalışmada *H. pylori*'ye ait veri olmamasına rağmen *H. pylori*'nin Güney Asya ve siyah ırkta fazla olması da istatistiksel olarak verileri destekler niteliktedir.

Son olarak ülkemizde birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda yapılmış bir prevalans çalışmasında dispeptik şikayetleri olan ve olmayan hastalar ankete tabi tutulmuş, dispeptik şikayetlerle gelen hastalarda %38,3 reflü tanısı konulurken, diğer grupta %25,4 gibi oldukça yüksek bir rakam bulunmuştur (27). Burada anketin doktor tarafından yapılması, dolayısıyla tanının doktor tarafından konulması dikkat çekerken, sağlık kurumuna zaten herhangi bir rahatsızlık nedeniyle başvuran hastalarda yüksek oranda reflü prevalansı bulunması kabullenilebilecek bir durumdur. Erkek/kadın oranı 2,25 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda anket soruları araştırma görevlisi tarafından yöneltilirken, değerlendirme sonrası reflü hastalarda erkek/kadın oranı eşit olarak çıkmıştır.

Referansı verilen çalışmanın şikayeti olan hastalar üzerinde yapılmış olması nedeniyle toplumdaki gerçek prevalansı yansıtmayacak olması bilinmelidir.

Sonuçta; yapılan tüm çalışmalarda ortak olarak GÖRH ile ilişkili durumlar kilo alımı, yaş, beslenme şekli, sigara-alkol kullanımı gibi literatürde zaten hastalığın etiyolojisinde bahsedilen sebepleri onaylamaktadır. Diyetteki yağ oranının batıya gidildikçe artması, hastalığın doğu ülkelerinde daha az görülmesini açıklayabilir. Hemen hemen bütün çalışmalarda zannedilenin aksine kadınlarda reflü prevalansı erkeklerdekine eşit bulunmuştur. Ancak yaş artışı ile beraber kadınlar aleyhine bir artış da söz konusu gibi görülmektedir.

Yapılan çalışmaların tamamında batı-doğu karşılaştırması yapılırken kuzey-güney kıyaslaması yapılmamıştır. Sıcaklık ve iklim değişikliklerinin de etiyolojide yer alabilmesi adına bu konuda da araştırma yapılması faydalı olacaktır.

Yine bütün çalışmalarda özellikle analjezik olarak non-steroid antiinflamatuarların (NSAİ) ne kadar fazla kullanıldığı rakamsal olarak da ifade edilmiştir. Etiyolojideki yeri

açık olan bu ilaçların kullanılma yüzdesinin batı toplumlarında daha fazla olması reflü prevalansının da bu toplumlarda daha fazla olmasını da beraberinde getirecektir. Anket çalışmalarının zorluğu daha görüşmenin başında katılımcının ikna olmasının sağlanmasıdır. Sorularının detaylı, anlaşılabilir ve sayısının fazla oluşu görüşmeyi uzatıp verilen yanıtların doğruluğunu azaltırken yarıda bırakılmasına dahi sebep olmaktadır.

Geri dönüş oranı olarak bilinen bu durumun bizim anketimizdeki oranı %59 idi. Çalışmamız bahsedildiği gibi 2011 yılı Haziran-Ekim ayları arasında yapılmıştır. Bu dönem yaşadığımız yerdeki yılın en sıcak zamanlarına rast gelmektedir ve tüm seneyi kapsamamaktadır. Ayrıca verilen tarihler arasında Ramazan Ayı denk gelmektedir. Bu nedenle Konya ili merkez ilçeleri için bulunan GÖRH sıklığına yaz ayları için prevalans demek daha doğru olacaktır.

Çıkar çakışması: Yazarlar, makalenin yazımı ve basımı açısından çıkar çakışması beyan etmemektedirler.

Finansal destek: Bu çalışma için finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014;63:871-80.
2. DeVault KR, Castell DO; American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:190-200.
3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20.
4. Camilleri M, Dubois D, Coulie B, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:543-52.
5. Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastroesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008;57:1354-9.
6. A Gallup Organization National Survey: Heartburn across America. Princeton, NJ, The Gallup Organization, 1988 from uptodate 18.3.
7. Stanghellini V. Three-month prevalence rates of gastrointestinal symptoms and the influence of demographic factors: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999;231:20-8.
8. Ho KY, Kang JY, Seow A. Prevalence of gastrointestinal symptoms in a multiracial Asian population, with particular reference to reflux-type symptoms. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1816-22.
9. Fujiwara Y, Takahashi S, Arakawa T, et al; IGICS Study Group. A 2008 questionnaire-based survey of gastroesophageal reflux disease and related diseases by physicians in East Asian countries. *Digestion* 2009;80:119-28.
10. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51(Suppl 1):24-9.
11. Bor S, Mandiacioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a low-income region in Turkey. *Am J Gastroenterol* 2005;100:759-65.
12. Yonem O, Sivri B, Ozdemir L, et al. Gastroesophageal reflux disease prevalence in the city of Sivas. *Turk J Gastroenterol* 2013;24:303-10.
13. Mungan Z. Prevalence and demographic determinants of gastroesophageal reflux disease (GERD) in the Turkish general population-based cross-sectional study. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:323-32.
14. Ergül R, Dağlı Ü, Özmen E, et al. Bolu İl Merkezi'nde gastroözofageal reflü hastalığı prevalansı: popülasyona dayalı çalışma. *Turk J Gastroenterol* 2012;23 (Suppl 1):SS-07.
15. Bor S, Vardar R, Vardar E, et al. Endoscopic findings of gastroesophageal reflux disease in Turkey: Multicenter prospective study (Gorhen). *Gastroenterology* 2008;134:4(Suppl 1); A-600.
16. Bor S, Yuksel ES. Gastroözofageal reflü hastalığı prevalansı, insidans ve komplikasyonlarının (striktür/özofajit/Barrett/karsinom) sıklığı dünyanın değişik coğrafi bölgeleriyle karşılaştırıldığında nasıldır? *Turk J Gastroenterol* 2017;28(Suppl 1):S4-9.
17. Fujiwara Y, Higuchi K, Watanabe Y, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal reflux disease symptoms in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:26-9.
18. Ponce J, Vegazo O, Beltran B, et al; Iberge Study Group. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:175-84.
19. Nocon M, Keil T, Willich SN. Prevalence and sociodemographics of reflux symptoms in Germany—results from a national survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1601-5.
20. Bollschweiler E, Knoppe K, Wolfgarten E, Holscher AH. Prevalence of dysphagia in patients with gastroesophageal reflux in Germany. *Dysphagia* 2008;23:172-6.

21. Jung HK, Halder S, McNally M, et al. Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:453-61.
22. Yuen E, Romney M, Toner RW, et al. Prevalence, knowledge and care patterns for gastro-oesophageal reflux disease in United States minority populations. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:645-54.
23. Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, et al; Argentinean Gastro-Oesophageal reflux study group. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:331-42.
24. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, et al. Gastrooesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population—the Kalixanda study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1725-33.
25. Watson DI, Lally CJ. Prevalence of symptoms and use of medication for gastroesophageal reflux in an Australian community. *World J Surg* 2009;33:88-94.
26. Mohammed I, Nightingale P, Trudgill NJ. Risk factors for gastro-oesophageal reflux disease symptoms: a community study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:821-7.
27. Mostaghni A, Mehrabani D, Khademolhosseini F, et al. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease in Qashqai migrating nomads, southern Iran. *World J Gastroenterol* 2009;15:961-5.
28. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II), http://www.turkendokrin.org/files/file/TURDEP_IL_2011.pdf
29. Moshkowitz M, Horowitz N, Halpern Z, Santo E. Gastroesophageal reflux disease symptoms: Prevalence, sociodemographics and treatment patterns in the adult Israeli population. *World J Gastroenterol* 2011;17:1332-5.
30. Wong BC, Kinoshita Y. Systematic review on epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:398-407.
31. Yamagishi H, Koike T, Ohara S, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in a large unselected general population in Japan. *World J Gastroenterol* 2008;14:1358-64.
32. Cho YS, Choi MG, Jeong JJ, Chung WC, Lee IS, Kim SW, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Asan-si, Korea. *Am J Gastroenterol* 2005;100:747-53.
33. Oğuz D, Köksal AŞ, Özden A. Türkiye' de birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran hastalarda gastroözofageal reflü hastalığı görülme sıklığı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2008;7:137-43.

Çölyak hastalığında *Helicobacter pylori* prevalansının değerlendirilmesi

Evaluation of *Helicobacter pylori* prevalence in celiac disease

Evrım KAHRAMANOĞLU AKSOY¹, Ferdane SAPMAZ¹, Muhammet Yener AKPINAR¹, Metin UZMAN¹
Zeynep GÖKTAŞ²

¹Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara,

²Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: *Helicobacter pylori*'nin çölyak hastalığına karşı koruyucu rolü olabileceğini gösteren çalışmaların yanı sıra; çölyak hastalığında *Helicobacter pylori* prevalansının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Biz çalışmamızda; kliniğimizde çölyak hastalığı tanısı almış hastalarda tanı anında *Helicobacter pylori* prevalansını saptamayı ve yaş uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 41 çölyak hastası, yaş ve cinsiyet uyumlu dispeptik şikayetleri nedeni ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış 82 kontrol hastası dahil edildi. **Bulgular:** *Helicobacter pylori* 41 çölyak hastasının 20'sinde (48,8%), 82 kontrol hastasının 70'inde (85,4%) tespit edildi. *Helicobacter pylori* prevalansı çölyak hastalarında genel popülasyondan daha az saptandı. **Sonuç:** Çölyak hastalığının patogenezinde *Helicobacter pylori*'nin rolünü değerlendirmek için çok sayıda hasta içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, *Helicobacter pylori*, prevalans

Background and Aims: Although studies have reported a protective role of *Helicobacter pylori* against celiac disease, some studies have shown an increased prevalence of *Helicobacter pylori* in celiac disease. We aimed to detect the prevalence of *Helicobacter pylori* at the time of the diagnosis of celiac disease and compared it with an age-matched control group in our clinic. **Materials and Methods:** In this study, 41 celiac and 82 control patients, with similar age and sex, who underwent an upper gastrointestinal endoscopy for dyspeptic symptoms were included. **Results:** *Helicobacter pylori* was detected in 20 (48.8%) of the 41 celiac patients and in 70 (85.4%) of the 82 control subjects. The prevalence of *Helicobacter pylori* was lower in celiac patients than in the general population. **Conclusion:** Multicenter studies including a larger number of patients are needed to assess the role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of celiac disease.

Key words: Celiac disease, *Helicobacter pylori*, prevalence

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH); genetik olarak yatkın bireylerde tahıl ve tahıl ürünlerinde bulunan glutene maruziyet sonrası tetiklenen T-hücre aracılı otoimmün bir hastalıktır (1). Dünya çapında birçok popülasyonda yapılan farklı çalışmalarda ÇH prevalansı yaklaşık %1 olarak gösterilmiştir (2). Hastalar asemptomatik olabildiği gibi, karın ağrısı, şişkinlik, kilo kaybı, ishal gibi semptomlar da görülebilir. Bunların yanı sıra mikronutrientlerin yetersiz absorpsiyonu sonucu anemi ve osteoporoz gibi çeşitli ekstraintestinal semptomlara da yol açabilir. Tip 1 diabetes mellitus (DM), otoimmün tiroidit, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar, Down ve Turner sendromu gibi genetik hastalıklar ile birliktelik gösterebilir (3).

ÇH'da klasik histopatolojik bulgular villuslarda atrofi, kript hiperplazisi, villus kript oranının azalması ve intraepitelial lenfosit (IEL) sayısının artmasıdır. Villus atrofi nor-

mal villus yapısının korunmasından, parsiyel ya da yaygın atrofiye kadar değişik derecelerde görülebilir. Ancak bu değişiklikler karakteristik olmasına rağmen ÇH için spesifik değildir. Duodenal lenfositozaya yol açan diğer nedenler arasında enfeksiyöz diyare, gıda alerjileri, insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enteropatisinin yanı sıra *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu sayılabilir (4,5).

H. pylori; kronik gastrit, peptik ülser, adenokanser gibi ciddi gastrointestinal hastalıklara yol açabilen gram negatif bir bakteridir (6). Otoimmün gastritin yanı sıra immün trombositopenik purpura, multiple skleroz, psoriasis gibi gastrointestinal sistem dışı otoimmün hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (7). Doğuştan immün inflamatuvar yanıtın yanı sıra sistemik humoral immün yanıt da hem ÇH hem de *H. pylori* enfeksiyonunda gösterilmiştir (8). ÇH ve *H. pylori* ilişkisini gösteren çelişkili çalışmalar mevcuttur. *H.*

İletişim: Evrim KAHRAMANOĞLU AKSOY

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara
Tel: +90 312 356 90 00 • Faks: +90 312 356 90 02
E-mail: evrims1979@yahoo.com

Geliş Tarihi: 19.10.2017 • **Kabul Tarihi:** 11.12.2017

DOI: 10.17941/agd.366411

pylori enfeksiyonunun ÇH ile birlikte duodenal mukozal hasarı daha da arttıracığını gösteren çalışmaların yanı sıra; ÇH ile *H. pylori* arasında zıt ilişkiyi gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. *H. pylori*'nin ÇH'na karşı koruyucu rolü olabileceği üzerinde durulmuştur (9-11).

Biz bu çalışmamızda; kliniğimizde ÇH tanısı almış hastalarda tanı anında *H. pylori* prevalansını saptamayı ve yaş uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, ÇH'larındaki *H. pylori* prevalansını saptamak üzere retrospektif olarak planlandı. Ocak 2007 ile Eylül 2017 tarihleri arasında üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış, mide ve duodenum biyopsisi alınmış, histopatolojik değerlendirme sonucu ÇH tanısı almış, 18 yaş üstü yeni tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastane veritabanından hastaların medikal kayıtları incelendi. Son dört hafta içerisinde antibiyotik ve proton pompa inhibitörü kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 41 çölyak hastası (29 kadın, 12 erkek) çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak dispeptik şikayetleri nedeni ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve mide ve duo-

denum biyopsisi alınmış, patolojisinde çölyak ile uyumlu bulgu saptanmamış, yaş ve cinsiyet uyumlu, son dört hafta içerisinde antibiyotik ve proton pompa inhibitörü kullanımı olmayan 82 hasta rastgele seçildi.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS IBM 22.0 (New York, ABD) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Nominal veriler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak belirtilmiştir. Nominal ve ordinal verilerin analizinde Ki-kare testleri kullanılmıştır. Odds Ratio (OR) ve %95 güven aralıkları hesaplanmıştır. İki grup ortalamaları Student t test kullanılarak analiz edilmiştir. P değeri 0.05'in altında istatistiksel olarak anlamlı sayılmıştır.

BULGULAR

H. pylori; 41 çölyak hastasının 20'sinde (%48.8), 82 sağlıklı kontrolün 70'inde (%85.4) pozitif olarak saptandı. Tedavi sonrası eradikasyon oranları her iki grupta da benzerdi ($p>0.05$). Mide mukozasındaki *H. pylori* şiddeti açısından gruplar arası fark mevcuttu. ÇH grubunda *H. pylori* şiddeti +1 olan hasta sayısı fazla iken, kontrol grubunda +2 *H. pylori* hasta sayısı fazla idi (Tablo 1). Çölyak hasta

Tablo 1. Çölyak hastaları ve kontrol grubu arasındaki demografik özellikler

	Çölyak Hasta Grubu (n=41)	Kontrol Grubu (n=82)	OR (CI 95%)	p
Yaş (yıl)	36.5±11.91	36.1±12.11	N/A	>0.05
Cinsiyet (%K)	29 (%70.7)	57 (%69.5)	1.06 (0.47-2.41)	>0.05
<i>H. pylori</i> pozitif hasta sayısı (%)	20 (%48.8)	70 (%85.4)	0.16 (0.07-0.39)	<0.001
<i>H. pylori</i> şiddeti				
(+)	9 (%45.0)	13 (%18.6)	N/A	<0.001
(++)	8 (%40.0)	36 (%51.4)	N/A	<0.001
(+++)	3 (%15.0)	21 (%30.0)	N/A	<0.001
Tedavi sonrası <i>H. pylori</i> pozitif hasta sayısı (%)	3 (%15.0)	8 (%11.4)	N/A	>0.05

Tablo 2. Çölyak hasta grubu ve kontrol grubunun endoskopi endikasyonları

Endoskopi Endikasyonu	Çölyak Hasta Grubu	Kontrol Grubu	OR (CI 95%)	p
Dispepsi	17 (%41.5)	58 (%70.7)	0.29 (0.13-0.64)	0.002
Anemi	27 (%65.9)	14 (%17.1)	9.37 (3.94-22.24)	<0.001
Reflü semptomları	0 (%0.0)	23 (%28.0)	N/A	<0.001
İshal etiolojisi	10 (%24.4)	0 (%0.0)	N/A	<0.001
Antikor pozitifliği	4 (%9.8)	0 (%0.0)	N/A	0.004
Disfaji	0 (%0.0)	3 (%3.7)	N/A	>0.05

Tablo 3. Çölyak hasta grubu ve kontrol grubundaki endoskopik bulgular

Endoskopi Bulgusu	Çölyak Hasta Grubu	Kontrol Grubu	OR (CI 95%)	p
Antral gastrit	0 (%0.0)	29 (%35.4)	N/A	<0.001
Pangastrit	29 (%70.7)	42 (%51.2)	2.30 (1.03-5.12)	0.039
Duodenit	15 (%36.6)	17 (%20.7)	2.21 (0.96-5.06)	>0.05
Taraklanma	7 (%17.1)	0 (%0.0)	N/A	<0.001
Nodüler duodenum	19 (%46.3)	0 (%0.0)	N/A	<0.001
AÖS yetmezliği	0 (%0.0)	21 (%25.6)	N/A	<0.001

AÖS: Alt özofagus sfinkter

Tablo 4. Çölyak hastalarında Marsh skorlamasına göre *H. pylori* pozitifliği

Marsh	Hp Pozitif	Hp Negatif	OR (CI 95%)	p
2	5 (%25.0)	3 (%14.3)	2.0 (0.41-9.78)	>0.05
3a	6 (%30.0)	4 (%19.0)	1.8 (0.43-7.76)	>0.05
3b	4 (%20.0)	4 (%19.0)	1.1 (0.23-4.98)	>0.05
3c	5 (%25.0)	10 (%47.6)	0.37 (0.10-1.38)	>0.05

Tablo 5. Çölyak hasta grubu ve kontrol grubu arasında *H. pylori* pozitifliğine göre Sydney sınıflaması parametrelerinin değerlendirilmesi

	Çölyak Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Hp Pozitif	Hp Negatif	Hp Pozitif	Hp Negatif
İnflamasyon				
(-)	1 (%5.0)	13 (%61.9)	0 (%0.0)	5 (%41.7)
(+)	2 (%10.0)	4 (%19.0)	16 (%22.9)	7 (%58.3)
(++)	10 (%50.0)	3 (%14.3)	46 (%65.7)	0 (%0.0)
(+++)	7 (%35.0)	1 (%4.8)	8 (%11.4)	0 (%0.0)
p	<0.001		<0.001	
Aktivasyon				
(-)	2 (%10.0)	20 (%95.2)	2 (%2.9)	8 (%66.7)
(+)	7 (%35.0)	0 (%0.0)	38 (%54.3)	4 (%33.3)
(++)	8 (%40.0)	1 (%4.8)	27 (%38.6)	0 (%0.0)
(+++)	3 (%15.0)	0 (%0.0)	3 (%4.3)	0 (%0.0)
p	<0.001		<0.001	
Atrofi				
(-)	20 (%100.0)	20 (%95.2)	69 (%98.6)	12 (%100.0)
(+)	0 (%0.0)	1 (%4.8)	1 (%1.4)	0 (%0.0)
p	>0.05		>0.05	
İntestinal metaplazi				
(-)	19 (%95.0)	19 (%90.5)	62 (%88.6)	12 (%100.0)
(+)	1 (%5.0)	0 (%0.0)	7 (%10.0)	0 (%0.0)
(++)	0 (%0.0)	2 (%9.5)	1 (%1.4)	0 (%0.0)
p	>0.05		>0.05	

*Ki-kare testi uygulanmıştır

grubunda en sık endoskopi endikasyonu anemi etiyolojisi araştırmak iken kontrol grubunda dispepsi etiyolojisi araştırmaktı (Tablo 2). Çölyak hasta grubundaki en sık endoskopik bulgu pangastrit (%70.7) iken bunu nodüler duodenum (%46.3), duodenit (%36.6) ve duodenumda taraklanma bulgusu (%17.1) izlemekteydi. Kontrol grubunda ise en sık endoskopik bulgu pangastrit (%51.2) iken bunu antral gastrit (%35.4), alt özofageal sfinkter yetmezliği (%25.6) ve duodenit (%20.7) izlemektedir (Tablo 3). Çölyak hastalarında Marsh sınıflamasına göre *H. pylori* pozitifliği karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4). Çölyak hastalarının ve kontrol grubunun *H. pylori* pozitifliğine göre inflamasyon, aktivite, atrofi ve intestinal metaplazi skorları Tablo 5’de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Biz çalışmamızda; ÇH’da *H. pylori* prevalansını kontrol grubundan daha az bulduk. Marsh sınıflaması ile *H. pylori* prevalansı arasında herhangi bir ilişki saptamadık.

Daha önceki ÇH’da *H. pylori* prevalansını gösteren çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Lebowohl ve ark. çalışmalarında *H. pylori* enfeksiyonu olan hastalarda ÇH riskinin azaldığı hipotezini öne sürmüşlerdir. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 136.179 hastadan mide ve duodenum biyopsisi almışlar ve kontrol grubunda *H. pylori* prevalansını ÇH grubundan daha az bulmuşlardır (%8.8 ve %4.4, sırasıyla $p<0.0001$) (12).

ÇH grubu ve kontrol grubu arasında *H. pylori* prevalansı bakımından fark olmadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Luzzza ve ark. 81 ÇH çocuk ve 81 yaş cinsiyet uyumlu kontrol grubuyla yaptığı çalışmada *H. pylori* prevalansını sırasıyla %18.5 ve %17.3 olarak bulmuştur (13). Yine Diamanti ve ark. (%89 ÇH, %97 kontrol grubu), Rostami-Nejad ve ark. (%82 ÇH, %86 kontrol grubu), Jocefc-

zuk ve ark. çocuklarda yaptığı çalışmada (%5.8 ÇH, %6.4 kontrol grubu) benzer sonuçlar elde etmişlerdir (14-17).

Villanacci ve ark. *H. pylori* saptanan Çölyak hastalarında villöz atrofi şiddetinin azlığından bahsetmişlerdir. Konturek ve ark. ÇH’da *H. pylori* prevalansının arttığını, bunun yanı sıra Cag-A pozitif *H. pylori* prevalansının azlığından söz etmişlerdir. Yazarlar düşük virülanlı *H. pylori* suşlarının ÇH’na yatkınlık yaratacağını, bunun yanı sıra yüksek virülanlı *H. pylori* suşlarının koruyucu rolü olacağı tezini öne sürmektedirler (18). Narang ve ark. 324 çölyak hastasını içeren çalışmasında 37 hastada (%11.4) *H. pylori* saptamışlar. ÇH ve *H. pylori* arasında saptadıkları ters ilişki, *H. pylori* enfeksiyonunun ÇH’na karşı koruyucu etkisi olabileceği sorusunu akıllara getirmektedir (19).

H. pylori; astım ve diğer immünolojik temelli hastalıklarda azalmış risk ile ilişkili bulunmuştur. Hayvan çalışmalarında; *H. pylori* tarafından ortama çekilen regülatör T lenfositlerin sistemik etkilerinin olduğu, allerjen tarafından indüklenen astıma karşı koruyucu rolü olduğu üzerinde durulmaktadır (20). Bunun yanı sıra; regülatör T hücreler ÇH patogeneğinde de rol oynayabilirler. Çölyak hastalarında barsak duvarında regülatör T hücreler tarafından düzenlenen hücrel yanıtın down-regülasyonu azalır. *H. pylori* olmayan veya ortamda gastrik regülatör T hücresi bulunmayan hastalarda glutene karşı immün yanıtın down regülasyonu azalır. *H. pylori*; gastrik pH’nın modifikasyonu veya proteazları racılığı ile parçalayarak sindirilmiş glutenin immünojenitesini azaltabilir (12,21).

Hasta sayısının azlığı ve retrospektif olması çalışmamızın temel kısıtlamalarıdır. Hastaların *H. pylori* pozitifliğini belirleyecek diyet alışkanlıkları, sosyoekonomik durum gibi bazı faktörler bilinmemektedir. Çölyak hastalarında *H. pylori* prevalansını, koruyuculuk ve yatkınlık durumunu belirlemek üzere daha çok hasta içeren çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007;357:1731-43.
- Biagi F, Klersy C, Balduzzi D, Corazza GR. Are we not over-estimating the prevalence of coeliac disease in the general population? Ann Med 2010;42:557-61.
- Kochhar GS, Singh T, Gill A, Kirby DF. Celiac disease: Managing a multisystem disorder. Cleve Clin J Med. 2016 Mar;83:217-27.
- Sergi C, Shen F, Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). World J Gastroenterol. 2017 Jan 28;23:573-589.
- Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. Gastrointest Endosc 2012;76:625-40.
- Ford AC, Axon ATR. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. Helicobacter 2010; 15 (Suppl 1):1-6.
- Smyk DS, Koutsoumpas AL, Mytilinaou MG, et al. Helicobacter pylori and autoimmune disease: cause or by stander. World J Gastroenterol 2014; 20: 613-29.
- Broide E, Sandbank J, Scapa E, et al. The immunohistochemistry profile of lymphocytic gastritis in celiac disease and Helicobacter pylori infection: interplay between infection and inflammation. Mediators Inflamm 2007;2007:81838.
- Konturek PC, Karczewska E, Dieterich W, et al. Increased prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3682-3.

10. Aydogdu S, Cakir M, Yuksekkaya HA, et al. Helicobacter pylori infection in children with celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43: 1088-93.
11. Ciacci C, Squillante A, Rendina D, et al. Helicobacter pylori infection and peptic disease in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1283-7.
12. Lebowhl B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with Helicobacter pylori colonization. *Am J Epidemiol* 2013; 178: 1721-30.
13. Luzzza F, Mancuso M, Imeneo M, et al. Helicobacter pylori infection in children with celiac disease: prevalence and clinicopathologic features. *J Pediatr Gastr Nutr* 1999; 28: 143-6.
14. Diamanti A, Maino C, Niveloni S, et al. Characterization of gastric mucosal lesions in patients with celiac disease: a prospective controlled study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1313-9.
15. Rostami-Nejad M, Villanacci V, Mashayakhi R, et al. Celiac disease and Hp infection association in Iran. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 850-4.
16. Rostami Nejad M, Rostami K, Yamaoka Y, et al. Clinical and histological presentation of Helicobacter pylori and gluten related gastroenteropathy. *Arch Iran Med* 2011; 14: 115-8.
17. Jozefczuk J, Bancierz B, Walkowiak M, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in pediatric celiac disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:2031-5.
18. Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, et al. Helicobacter pylori infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1880-5.
19. Narang M, Puri AS, Sachdeva S, et al. Celiac disease and Helicobacter pylori infection in children: Is there any Association? *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1178-82.
20. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, et al. Helicobacter pylori infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2011;121:3088-93.
21. Chen Y, Segers S, Blaser MJ. Association between Helicobacter pylori and mortality in the NHANES III study. *Gut* 2013;62:1262-9.

Gaitada gizli kan testi pozitifliği nedeni ile kolonoskopi yapılan hastaların kolonoskopik ve patolojik sonuçlarının değerlendirilmesi

Evaluation of colonoscopic and pathological outcomes of patients who have undergone colonoscopy with a positive fecal occult blood screening test

Özlem Gül UTKU, Bilal ERGÜL, Dilek OĞUZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü, Kırıkkale

Giriş ve Amaç: Kolorektal kanser taramasında gaitada gizli kan testi dışında, fekal immünokimyasal test, fleksible sigmoidoskopi ve kolonoskopi kullanılan diğer yöntemlerdir. Bu çalışmada gaitada gizli kan testi pozitif olması nedeni ile kolonoskopi istenmiş olan hastaların kolonoskopik ve patolojik bulgularını değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya Haziran 2014-Ekim 2016 yılları arasında gaitada gizli kan testi pozitif saptanan ve kolonoskopi yapılması için Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi endoskopi ünitesine yönlendirilen hastalar alındı. Yetersiz kolon temizliği, aktif hematokezyası, kolon operasyonu öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü veya üst gastrointestinal sistem endoskopisinde kanamaya neden olabilecek lezyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, kolonoskopik bulguları, patoloji sonuçları not edildi. Üç ya da daha fazla polip, 1 cm'den büyük adenomatöz polip, patolojik incelemede villöz komponent içeren ya da yüksek dereceli displazi saptanan hastalar yüksek riskli grup olarak değerlendirildi ve bu kriterlere göre kolon kanser tarama programına alındı. **Bulgular:** Çalışmaya toplam 225 hasta dâhil edildi. Hastaların 111'i (%49.3) erkek, 114'ü (%50.7) kadın, ortalama yaşları 58.52 (24-90), ortalama hemoglobin düzeyi 13.63 (7.2-18) idi. Endoskopik tanıları; normal kolonoskopik bulgular 86 (%38,2), polip 59 (%26,2), yalnızca perianal hastalık 27 (%12), divertikül 16 (%7,1), kolon kanseri 14 (%6,2), inflamatuvar barsak hastalığı 14 (%6,2), enfeksiyöz kolit 6 (%2,7), anjiyodisplazi 3 (%1,3) hasta şeklinde idi. Endoskopik olarak kolon kanseri düşünülen ve polip saptanan 73 (%32,4) hastanın patoloji sonuçları; tübüler adenom 31 (%42,5), adenokarsinom 17 (%23,3), hiperplastik polip 16 (%21,9), tübülovillöz adenom 7 (%9,6), serrated adenom 2 (%2,7) şeklinde değerlendirildi. Kolonoskopik olarak polip saptanan 3 (%5,08) hastanın patolojisinde erken evre karsinom saptandı. Polip saptanan 59 hastanın 30'u (%50,8) yüksek riskli, 29'u (%49,2) düşük riskli olarak bulundu. **Sonuç:** Gaitada gizli kan testi pozitifliği ile gelen hastaların yaklaşık yarısında kolon patolojisi tespit edilmiştir. Bu test, kolon kanseri ve öncül lezyonlarının tespitinde olduğu gibi, subklinik inflamatuvar barsak hastalığı, kronik kan kaybına yol açan divertikül, anjiyodisplazi gibi patolojilerin de tespitinde yardımcı olan ucuz, kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: Gaitada gizli kan testi, kolonoskopi, kolorektal kanser, polip

GİRİŞ

Kolorektal kanserler dünyada üçüncü sıklıkta karşılaşılan ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir (1). Tarama programları sayesinde erken evre

Background and Aims: Methods such as guaiac fecal occult blood-screening test, fecal immunological test, colonoscopy, and sigmoidoscopy are generally used in colorectal screening programs. The aim of this study was to evaluate the colonoscopic and pathological findings of patients with a g-fecal occult blood-screening test-positive result. **Materials and Methods:** This study was conducted between June 2014 and October 2016 on patients who were referred to Ahi Evran University Training and Research Hospital endoscopy unit after a positive stool blood test and then underwent colonoscopy. The exclusion criteria were inadequate colon cleansing, active hematochezia, a history of colonic surgery, inflammatory bowel disease, or any lesion that may lead to hemorrhage in the upper gastrointestinal system. Age, sex, and colonoscopic and pathological findings of the study participants were recorded. Patients with three or more polyps, an adenomatous polyp measuring >1 cm in diameter, pathological examination involving the villous component, or high-grade dysplasia were evaluated as the high-risk group. These patients attended the colon cancer screening program. **Results:** A total of 225 patients, including 111 (49.3%) males, were recruited in the study. The mean age was 58.52 (range: 24-90) years. Mean hemoglobin levels were 13.63 (range: 7.2-18) g/dl. Endoscopic findings of these patients included normal colonoscopy [86 patients (38.2%)], polyps [59 patients (26.2%)], perianal disease [27 patients (12%)], diverticulum [16 patients (7.1%)], colon cancer [14 patients (6.2%)], inflammatory bowel disease [14 patients (6.2%)], infectious colitis [6 patients (2.7%)], and angiodysplasia [3 patients (1.3%)]. Pathological findings of 73 (32.4%) patients who were diagnosed with colon cancer and polyps through endoscopy were as follows: tubular adenoma [31 patients (42.5%)], adenocarcinoma [17 patients (23.3%)], hyperplastic polyps [16 patients (21.9%)], tubulovillous adenoma [7 patients (9.6%)], and serrated adenoma [2 patients (2.7%)]. Early-stage carcinoma was diagnosed in the pathology of 3 (5.08%) patients who had colonoscopically detected polyps. Of the 59 patients who were diagnosed with polyps, 30 (50.8%) patients were at high risk and 29 (49.2%) were at low risk. **Conclusion:** Colonic pathology was detected in about half of the patients positive for g-fecal occult blood-screening test. This test is not only an inexpensive and easily applicable method for colon cancer screening, but it is also helpful for the detection of pathologies that could lead to chronic blood loss, such as subclinical inflammatory bowel disease, diverticulitis, and angiodysplasia.

Key words: Fecal occult blood screening test, colonoscopy, colorectal cancer, polyp

kolorektal kanserler ve prekanseröz lezyonların tespiti ile sağ kalım oranları artmaktadır. Tarama programı için uygulanacak yöntem invaziv olmayan, yüksek duyarlılık

İletişim: Bilal ERGÜL

Ostim Mah.1288. Sok. Nevbahar Konutları No:F/32
Yenimahalle, Ankara, Turkey
E-mail: bilalergul@gmail.com

Geliş Tarihi: 22.12.2017 • **Kabul Tarihi:** 03.02.2018

DOI: 10.17941/agd.431639

ve özgülüğe sahip, güvenilir, kullanışlı ve maliyet etkin olmalıdır. Kolorektal tarama programları ülkelere göre değişmektedir. Taramada kullanılan invaziv ve invaziv olmayan testler mevcuttur. Dışkıda gizli kan testi (GGK), dışkı immünokimyasal testi (FIT), fekalbazlı DNA testi ve kan bazlı DNA testi (SEPT9 testi) noninvaziv testlerdir. İnvaziv testler ise sigmoidoskopi ve kolonoskopidir. Kolonoskopi lezyonun direk tespiti ve biyopsi alınmasına olanak sağladığı için diğer testlere üstün olmakla beraber invaziv bir yöntemdir. Kolonoskopi Amerika Birleşik Devletleri, Almanya, Polonya ve İtalya gibi ülkelerde birinci basamak tarama testi programına alınmıştır. FIT ve DNA bazlı testler daha hassas yöntemler olmalarına rağmen, Fransa, Finlandiya ve İngiltere gibi ülkelerde GGK testi maliyet etkin olması nedeni ile hala tarama testi olarak kullanılmaktadır. Diğer Avrupa ülkelerinde GGK yerine FIT testi kullanılmaya başlanmıştır (2).

Gaitada gizli kan testi uzun zamandır kolorektal kanser tarama programlarında kullanılmaktadır. Birçok çalışmada sensitivite %12.9-%79.4, spesifitesi %86.7-%97.7 oranları arasında gösterilmiştir (3). GGK testinin dezavantajı üst ve alt gastrointestinal kanamaları ayırt edememesi ve diyetteki birçok faktörden etkilenmesidir. Buna rağmen, kolay uygulanabilir olması ve maliyet etkin olması nedeni ile ülkemizde tarama programlarında birinci sırada kullanılmaktadır. Bu çalışmada GGK testi pozitif olması nedeni ile kolonoskopi istenmiş olan hastaların kolonoskopik ve patolojik bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Haziran 2014-Ekim 2016 yılları arasında gaitada gizli kan testi pozitif saptanan ve kolonoskopi yapılması için Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi endoskopi ünitesine yönlendirilen hastalar alındı. Yetersiz kolon temizliği, aktif hematokezyası, kolon operasyonu öyküsü veya inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü olan, üst gastrointestinal sistemde erozyon, ülser ve malign lezyon tespit edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, kolonoskopik bulguları, patoloji sonuçları not edildi. Üç ya da daha fazla polip, 1 cm'den büyük adenomatöz polip, patolojik incelemede villöz komponent içeren ya da yüksek dereceli displazi saptanan hastalar yüksek riskli grup olarak değerlendirildi ve bu kriterlere göre kolon kanser tarama programına alındı.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 225 hasta dâhil edildi. Hastaların 111'i (%49.3) erkek, 114'ü (%50.7) kadın, ortalama yaşları 58.52 (24-90), ortalama hemogloblin düzeyi 13.63 (7.2-

18) idi. Endoskopik tanıları; normal kolonoskopik bulgular 86 (%38,2), polip 59 (%26,2), yalnızca perianal hastalık 27 (%12,1), divertikül 16 (%7,1), kolon kanseri 14 (%6,2), inflamatuvar barsak hastalığı 14 (%6,2), enfeksiyöz kolit 6 (%2,7), anjiodisplazi 3 (%1,3) hasta şeklinde idi (Tablo 1). Endoskopik olarak kolon kanseri düşünülen ve polip saptanan 73 (%32,4) hastanın patoloji sonuçları; tübüler adenom 31 (%42,5), adenokarsinom 17 (%23,3), hiperplastik polip 16 (%21,9), tübülovillöz adenom 7 (%9,6), serrated adenom 2 (%2,7) şeklinde değerlendirildi (Tablo 2). Kolonoskopik olarak polip saptanan 3 (%5,08) hastanın patolojisinde erken evre karsinom saptandı. Polip saptanan 59 hastanın 30'u (%50,8) yüksek riskli, 29'u (%49,2) düşük riskli olarak bulundu.

Tablo 1. Kolonoskopi bulguları

Kolonoskopi Bulguları	N (%)
Normal kolonoskopik bulgular	86 (%38,2)
Polip	59 (%26,2)
Perianal hastalık	27 (%12,1)
Divertikül	16 (%7,1)
Kolon kanseri	14 (%6,2)
İnflamatuvar barsak hastalığı	14 (%6,2)
Enfeksiyöz kolit	6 (%2,7)
Anjiodisplazi	3 (%1,3)

Tablo 2. Patoloji Bulguları

Patoloji Bulguları	N (%)
Tübüler adenom	31 (%42,5)
Adenokarsinom	17 (%23,3)
Hiperplastik polip	16 (%21,9)
Tübülovillöz adenom	7 (%9,6)
Serrated adenom	2 (%2,7)

TARTIŞMA

Gaitada gizli kan testi gastrointestinal sistemin herhangi bir noktasından kaynaklanan kanamayı gösteren bir testtir. Daha çok anemi etiyojisi araştırılırken veya kolon kanseri tarama programlarında kullanılır. GGK testi Guaiac metodu olarak adlandırılır. Guaiac reaksiyonu ortotoluidin, ortodonisidine ve benzidin gibi indikatörleri kullanan kimyasal bir metod olup, bu yöntemle 10 ml'den az kanamaları tespit etmek mümkündür. GGK tespiti için geçmişte farklı yöntemler kullanılmakla beraber günümüzde Guaiac ve immunokimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Guaiac metodu, çeşitli modifikasyonlarla sensitif bir test haline getirilmiş olsa da, hem grubunun peroksidaz benzeri aktivitesini (psödoperoksidaz) belirle-

meye dayalı bir test olduğundan spesifitesi düşüktür. Bu yöntem, intakt hemoglobine ve aynı zamanda serbest hale gelmiş hem grubuna duyarlı olmanın yanı sıra, peroksidaz aktivitesine sahip bütün moleküllerden ve yiyeceklerden etkilenir. Bu nedenle test yapılmadan birkaç gün önce yalancı pozitifliğe neden olabilecek kırmızı et, şalgam, turp, lahana, karnabahar, brokoli, elma, muz ve demir tedavisi gibi peroksidaz aktivitesi taşıyan besinlerin kesilmesi gerekir. Bol narenciye tüketilmesi ve C vitamini alımı testi yalancı negatif hale getirebilir (4,5).

Gastrointestinal kanserin önlenmesi, ölüm oranının azaltılması, prekanseröz lezyonların radikal tedavisi ve erken evre kanserlerin tespiti asemptomatik bir popülasyonun taranması yoluyla olur. Kolorektal kanser tarama programları ile mortalite ve morbiditenin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (6). Gaitada gizli kan testinin sensitivite ve spesifitesi düşük olsa da bazı ülkelerde 40 yaş bazılarında ise 50 yaş üzeri insanların bu testi yılda bir kez, ailesinde kolon kanseri olan bireylerin bu testi daha erken dönemde yaptırması gereklidir. Bu test pozitif tespit edildiğinde kolonoskopik ve endoskopik değerlendirme yapılmalıdır.

Literatürde Amerika Birleşik Devletleri, Danimarka ve Büyük Britanya'da Guaiac metodu ile tarama yapılan, uzun süreli kontrollü üç adet çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda hastalara sırasıyla 13, 10, 8 yıllık takiplerinde yılda 3 kez GGK takibi yapılmış. GGK testi taraması ile hastaların kolorektal kanserden ölüm oranlarının azalabileceği belirtilmiştir. Bu üç çalışmada ölüm oranlarında azalma sırasıyla %33, %18, %15 olarak tespit edilmiş ve kolorektal kanser taramasında ucuz ve etkili bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (7-9). GGK pozitif çıkan hastaların yaklaşık %60'ında kolonoskopik bulgular normaldir, ancak bu bulgulara sahip kişilerin nasıl takip edilmesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Danimarka ve Hollanda'da 8-10 yıl sonra tarama yapmak önerilse de İngiltere'de 2 yılda bir yapılmaktadır (10).

Paimela ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GGK pozitif tespit edilen hastalar arasında invaziv kolorektal kanser tespit oranı %8,2, adenom ve kolorektal mukozal invazyon gösteren kanser oranı ise %39,7 olarak tespit edilmiştir. Bu gruptaki hastalardan 2 tanesinde GGK pozitif olmasına rağmen kolonoskopi normal olarak rapor edilmiş, ilerleyen süreçte bu iki hastada sonraki kolonoskopide kanser tespit edilmiştir. Kolonoskopinin yetersizlik oranı %0,3 olarak tespit edilmiştir (11). Brenner ve arkadaşlarının yapmış oldukları toplum kökenli çalışmada kolorektal kanser tarama programına alınan bireyler değerlendirilmiştir. GGK pozitif tespit edilen bireyler ile negatif tespit edilen bireylerin kolonoskopik bulguları

değerlendirildiğinde GGK pozitif tespit edilen bireylerde kolorektal kanser daha sık bulunmuş (12). IJspeert ve arkadaşlarının yapmış oldukları kohort çalışmada İngiltere, İspanya, İtalya, Hollanda ve Polonya'da tarama programlarındaki veriler değerlendirilmiş ve serrated adenom ve eşlik eden adeomatöz polip oranları değerlendirilmeye alınmıştır. İngiltere'de GGK, İspanya ve İtalya'da fekal immünohistokimyasal test, Hollanda ve Polonya'da kolonoskopi tarama programı olarak kullanılmış. İngiltere'de 2009-2015 yılları arasında GGK testi tarama programına alınan 205.949 hastanın kolonoskopi bulguları değerlendirilmiştir. Adenomatöz polip %43 oranında tespit edilirken serrated polip %15,3 olarak tespit edilmiştir. Primer taramada kolonoskopi kullanan kohortlar ile GGK temelli tarama kullanan kohortların serrated adenom tespit oranları benzer bulunmuş (13). Andreas ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada GGK pozitif olan 26.123 kişiye kolonoskopi planlanmış 385 kişi daha önce kolorektal kanser tanısı almaları nedeni ile çalışma dışı bırakılmış. Kolonoskopik taramaya alınan bireylerin yaklaşık %5'inde kolorektal kanser, %15'inde adenoma, %15'inde diğer kolorektal patolojiler ve %65'inde negatif kolonoskopik bulgular tespit edilmiş (10). Steele ve arkadaşlarının Birleşik Krallıkta yapmış oldukları tarama programlı çalışmada hastalar 2 yıllık tarama programına alınmış, ilk turda 167.415, 2. turda 164.077, 3. turda 175.583 birey tarama programına girmeyi kabul etmiş. Bireylere GGK testi uygulanmış, hem negatif çıkan gruba hem pozitif çıkan gruba kolonoskopi yapılmış. Birinci turda GGK pozitif olan grupta kolorektal kanser tespit oranı %12, adenom tespit oranı %36,5, yüksek riskli adenom tespit oranı %4,3 olarak tespit edilmiş. İkinci turda kolorektal kanser tespit oranı %7, adenom tespit oranı %30,3, yüksek riskli adenom tespit oranı %3,1 olarak tespit edilmiş. Üçüncü turda kolorektal kanser tespit oranı %7,5, adenom tespit oranı %29,1, yüksek riskli adenom tespit oranı %3,1 olarak tespit edilmiş ve GGK'nın pozitif olması kolonoskopik tarama için önemli olduğu, ancak negatif çıkan hastaların da 2 yıllık tarama programlarına alınması vurgulanmıştır (14). Bizim çalışmamızda GGK'nın pozitif olması nedeni ile gastroenteroloji kliniğine gönderilen hastalar değerlendirmeye alındı. Kolonoskopide 17 hasta (%7,5) kolorektal kanser tanısı aldı. Polip saptama oranımız ise %26,2 idi, %50,2 hastada normal kolonoskopik bulgular ve perianal hastalık mevcuttu, %17,3 hastada diğer kolonoskopik bulgular mevcuttu. Bizim grubumuz literatürdeki gruplara kıyasla daha küçük bir grup olmakla beraber polip, kolorektal kanser tespit oranları literatürle uyumludur. Literatürde, GGK testi ile ilgili çalışmalar toplum bazlı kolon kanseri tarama programlarına dahil edilen bireylerin verilerini içermekte ve çoğunlukla prekanseröz

lezyonlar ve kolorektal kanserlerin tespit oranlarını yansıtmaktadır. Çalışmamızda GGK testi, kolon kanseri ve öncül lezyonlarının tespitinde olduğu gibi, subklinik inflamatuvar barsak hastalığı, kronik kan kaybına yol açan divertikül, anjiodisplazi gibi patolojilerin de tespitinde yardımcı olan ucuz, kolay uygulanabilir bir yöntem olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, gaitada gizli kan testi maliyet etkin olması, kolay uygulanabilir olması nedeni ile ülkemizde de bazı Avrupa ülkelerinde olduğu gibi asemptomatik bireylerin toplum kökenli tarama programlarında birinci sırada kullanılmalıdır. Ancak negatif GGK testi birey bazlı düşünüldüğünde kolonoskopik taramaya engel olmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Maida M, Macaluso FS, Ianiro G, et al. Screening of colorectal cancer: present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17:1131-46.
2. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol* 2017;23:5086-96.
3. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:1179-87.
4. Bond JH. Fecal occult blood tests in occult gastrointestinal bleeding. *Semin Gastrointest Dis* 1999;10:48-52.
5. Allison JE. Review article: faecal occult blood testing for colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1-10.
6. Yang H, Ge Z, Dai J, et al. Effectiveness of the immunofecal occult blood test for colorectal cancer screening in a large population. *Dig Dis Sci* 2011;56:203-7.
7. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
8. Hardcastle JD, Justin TA. Screening high-risk groups for colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:850-2.
9. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71.
10. Bjerrum A, Andersen O, Fischer A, et al. Long-term risk of colorectal cancer after negative colonoscopy in a Danish gFOBT screening cohort. *Int J Cancer* 2017;141:503-11.
11. Paimela H, Malila N, Palva T, Hakulinen T, Vertio H, Jarvinen H. Early detection of colorectal cancer with faecal occult blood test screening. *Br J Surg* 2010;97:1567-71.
12. Brenner H, Hoffmeister M, Birkner B, Stock C. Men with negative results of guaiac-based fecal occult blood test have higher prevalences of colorectal neoplasms than women with positive results. *Int J Cancer* 2014;134:2927-34.
13. IJspeert JEG, Bevan R, Senore C, et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: a European overview. *Gut* 2017;66:1225-32.
14. Steele RJ, McClements PL, Libby G, et al. Results from the first three rounds of the Scottish demonstration pilot of FOBT screening for colorectal cancer. *Gut* 2009;58:530-5.

MDCT findings on gastrointestinal tract lipomas located along the esophagus to the rectum

Özofagustan rektuma gastrointestinal lipomların çok kesitli bilgisayarlı tomografi bulguları

Berat ACU

Department of Radiology, Osmangazi University, School of Medicine, Eskişehir

Background and Aims: To evaluate the multidetector computed tomography findings of gastrointestinal lipomas in various locations. **Materials and Methods:** This study included 45 patients who were referred from the gastroenterology or surgery department over the period of 2007 to 2016. The patients were referred for detailed abdominal examination for various reasons and symptoms. Among the included patients, 21 were males and 24 were females. The mean age of the patients was 62.64±11.82 (median 69.5, range 37-81). The main complaints of the patients were abdominal pain, abdominal distension, tiredness, and constipation. All patients were examined through enhanced or nonenhanced multidetector computed tomography. Images were acquired with 64-slice multidetector computed tomography. The densities of the masses were measured in Hounsfield units, and the detailed multidetector computed tomography findings of the masses were summarized. **Results:** Lipomas were found in 47 patients. Lipomas of the esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, and caecum were found in 1 (2.1%), 4 (8.5%), 2 (4.2%), 5 (1.0%), 3 (6.3%), and 9 (19.1%) patients, respectively. Lipomas of the ascending colon, transverse colon, descending colon, sigmoid colon, and rectum were found in 9 (19.1%), 4 (8.5%), 5 (1.0%), 4 (8.5%), and 1 (2.1%) patients, respectively. The lipomas had a mean Hounsfield unit density of -93±10.5 (median 85, range -70-100). The maximum mean diameter of the lipomas was 23 mm ± 18.5 (median 20, range 12-50 mm). All lesions were submucosal in location. **Conclusion:** Lipomas may be located anywhere along the gastrointestinal tract and may be found from the esophagus to the rectum. Multidetector computed tomography is a useful tool for the diagnosis, location, and definition of lesions and does not require or requires minimal assistance from endoscopic biopsy.

Key words: Lipoma, multidetector computed tomography, gastrointestinal

INTRODUCTION

Lipomas are benign tumors of adipose tissue. Although lipomas are mostly found in subcutaneous tissue, they are often observed in the retroperitoneum, striated muscle, and visceral organs (1-7). Lipomas are benign tumors of the gastrointestinal (GI) tract and usually lack malignant potential except when located in the esophagus (8,9). Given that they are usually asymptomatic, lipomas are mostly encountered incidentally during the investigation of the GI tract for other reasons (7). Lipomas of the GI

Giriş ve Amaç: Gastrointestinal sistemde değişik lokasyonlarda saptanan submukozal lipomların çok kesitli bilgisayarlı tomografi bulgularını değerlendirmek. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 2007-2016 tarihleri arasında gastroenteroloji ve genel cerrahi kliniklerinden değişik nedenlerle gönderilen ve abdomen bilgisayarlı tomografisi çekilen 47 hasta dahil edildi. Hastaların 21'i erkek, 24'ü kadın idi. Ortalama yaş 62,64 ± 11.82 (medyan 69.5, aralık 37-81) idi. Hastaların başlıca şikayeti abdominal ağrı, distansiyon, halsizlik ve kabızlıktı. Bütün hastalar kontrastlı veya kontrastsız çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Görüntüler 64 kesitli çok kesitli bilgisayarlı tomografi cihazı ile elde edildi. Hounsfield ünitesi olarak kitlelerin dansite ölçümleri yapıldı ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi bulguları özetlendi. **Bulgular:** Toplam 47 hastada lipoma saptandı. Özofagusta 1 (%2.1), midede 4 (%8.5), duodenumda 2 (%4.2), jejunumda 5 (%1.0), ileumda 3 (%6.3), çekumda 9 (%19.1), çıkan kolonda 9 (%19.1), transvers kolonda 4 (%8.5), inen kolonda 5 (%1.0), sigmoid kolonda 4 (%8.5) ve rektumda 1 (%2.1) lipom olgusu vardı. Lipomaların ortalama Hounsfield dansite değeri -93±10,5 (medyan 85, aralık -70 ile -100) idi. Ortalama en büyük tümör çapı 23 mm ± 18.5 (medyan 20, aralık 12 ile 50 mm) idi. Tüm lezyonlar submukozal yerleşimli idi. **Sonuç:** Gastrointestinal trakt lipomaları özofagustan rektuma kadar herhangi bir yerde izlenebilir. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi tanı, lokalize etme ve tanımlama açısından endoskopik biyopsinin minimal ya da hiç yardımı olmaksızın faydalı bir görüntüleme yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Lipom, çok kesitli bilgisayarlı tomografi, gastrointestinal sistem

tract are uncommon, slow-growing fatty tumors that can occur anywhere along the gut. They are generally solitary but may also occur in multiples. The peak occurrence of lipomas is during the fifth to seventh decades of life (2).

GI lipomas are localized encapsulated tumors of mature fatty tissue that are mostly often submucosal and occasionally subserosal and are usually solitary; the sizes of GI lipomas range from 1-to 30 cm (3). Most GI lipomas are located in the colon, ileum, and jejunum and are rarely

Correspondence: Berat ACU
Department of Radiology, Osmangazi University School of Medicine
Eskişehir, Turkey
Phone: +90 222 239 29 79/2865-2860 • E-mail: beratacu@gmail.com

Manuscript: 18.12.2017 • Accepted: 28.12.2017

DOI: 10.17941/agd.372265

responsible for clinical symptoms. Lipomas found in the stomach and esophagus are even more unusual and represent less than 1% of all gastric tumors and account for only 5% of GI lipoma cases (4-6). Their associated symptoms depend on their size and location. Lipomas smaller than 1 cm are generally incapable of inducing symptoms, however, 75% of lipomas with sizes exceeding 4 cm may cause GI symptoms (7).

The diagnosis of GI tract lipomas can be established through endoscopic and radiologic evaluation. However, clearly differentiating between gastric lipomas and other submucosal neoplasm through endoscopy is impossible because routine endoscopic gastric biopsies do not reach the submucosal layer (9). Distinguishing between lipomas and other submucosal neoplasms may not be always possible with endoscopy because the endoscopic sampling of the submucosal lesion may not be always possible (11). MDCT examination is an appropriate first step for definitive diagnosis of a lipoma (2,4).

The purpose of this study was to evaluate MDCT findings on lipomas found in various sites along the GI.

MATERIALS and METHODS

This study included 45 patients who were referred from the gastroenterology or surgery department over the period of 2007 to 2016. The patients were referred for detailed abdominal examination for various reasons and symptoms. This study was a retrospective single center study. Formal informed consent was obtained from the patients for imaging. The patient group comprised 21 males and 24 females with a mean age of 62.64 ± 11.82 (median 69.5, range 37–81) (Table 1). A total of 47 lipomas were found. The main complaints of the patients were abdominal pain, abdominal distension, tiredness, and constipation. All patients were examined through enhanced or nonenhanced MDCT. Images were acquired with 64-slice MDCT (Aquillion, Toshiba, Ottawara, Japan) with a slice thickness of 5 mm. Water was used as a negative gastrointestinal contrast agent. The density of the masses was measured in Hounsfield units (HUs), and the detailed MDCT findings of the masses were summarized. Routine endoscopic biopsy was not performed in all patients because the finding of a homogeneous mass

Table 1. Baseline characteristics and MDCT features of the study group.

Total number of patients	n = 45
Total number of lipomas	n = 47
Age—year, mean \pm standard deviation, (range)	62.64 \pm 11.2 (median 69.5, range 37–81)
Gender	21M (46.6%) 24F (53.4%)
Location of lipomas	Esophagus in 1 (2.1%) Stomach in 4 (8.5%), Duedonum in 2 (4.2%) Jejenum in 5 (1.0%) Ileum in 3 (6.3%) Cecum in 9 (19.1%) Ascending colon in 9 (19.1%) Transverse colon in 4 (8.5%) Descending colon in 5 (1.0%) Sigmoid colon in 4 (8.5%) Rectum in 1 (2.1%)
Mean HU unit of lipoma density	–93 \pm 10.5 (median 85, range –70 to –100)
Mean largest diameter of lipomas	23 mm \pm 18.5 (median 20, range 12 to 50 mm).
Contrast enhancement on MDCT	None
Contour of lipomas	All smooth (97.8%) except one ulcerated (2.2%)
Layer of lipomas	All submucosal (100%)
Internal structure of lipomas	All homogenous (100%)

with between -60 and -120 is nearly pathognomonic for a lipoma (2). One radiologist who has had at least 15 years of experience in abdominal imaging evaluated the images acquired by the workstation.

RESULTS

Lipomas of the esophagus, stomach, duodenum, jejunum, ileum, and caecum were found in 1 (2.1%, Figure 1), 4 (8.5%, Figure 2), 2 (4.2%, Figure 3), 5 (1.0%, Figure 4), 3 (6.3%), and 9 (19.1%, Figure 5) patients, respec-

tively. Lipomas of the ascending colon, transverse colon, descending colon, sigmoid colon, and rectum were found in 9 (19.1%, Figure 6), 4 (8.5%, Figure 7), 5 (1.0%, Figure 8), 4 (8.5%, Figure 9), and 1 (2.1%, Figure 10) patients. The mean HU density of the lipomas was -93 ± 10.5 (median 85, range -70 – -100). The maximum mean diameter of the lipomas was 23 ± 18.5 mm (median 20, range 12–50 mm). All lesions were submucosal in location. Enhanced MDCT examinations showed that none of the masses showed contrast enhancement. The HU units of lipomas in different locations did not significantly vary. The contours of all identified masses were smooth without lobulation. All masses were round or ovoid in shape with homogenous internal structures.

DISCUSSION

Lipomas may cause abdominal pain, bleeding, intussusception, obstruction, volvulus, diarrhea, constipation, or dyspepsia. Intestinal obstruction is a major result of the occlusion of the lumen by a large protruding lesion. Hemorrhage might be due to the ulceration of the overlying mucosa caused by direct pressure from the lipoma or due to intussusception (7). GI bleeding due to direct pressure is usually chronic and can cause anemia (2). Lipomas are usually incidentally found during GI imaging performed for unrelated reasons. Although lipomas lack malignant potential, concomitant malignant lesions can occur. Colonic adenocarcinomas occur in 39% of patients with colonic lipomas (8).

CT is an ideal noninvasive technique for the diagnosis of fatty tumors and can reliably differentiate fat from other

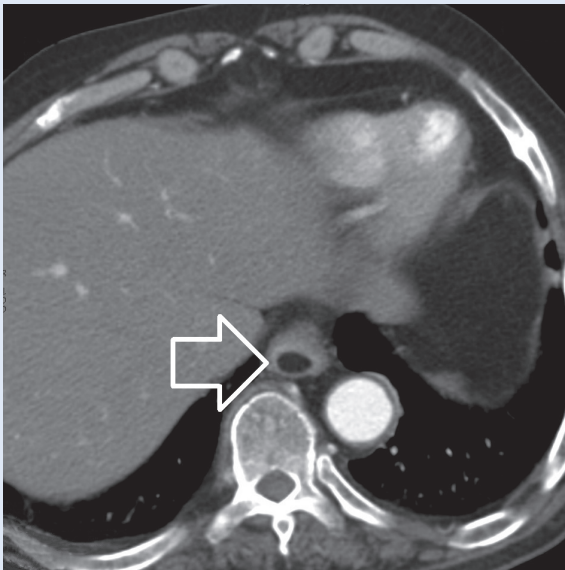


Figure 1. Axial MDCT image of a submucosal lipoma (arrows) in the distal esophagus.

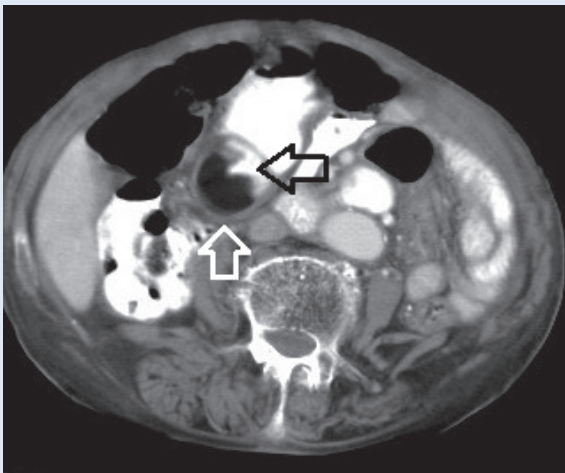


Figure 2. Axial MDCT image of a submucosal lipoma (white arrow) in the antrum. The lipoma was ulcerated (black arrow) and was bleeding.

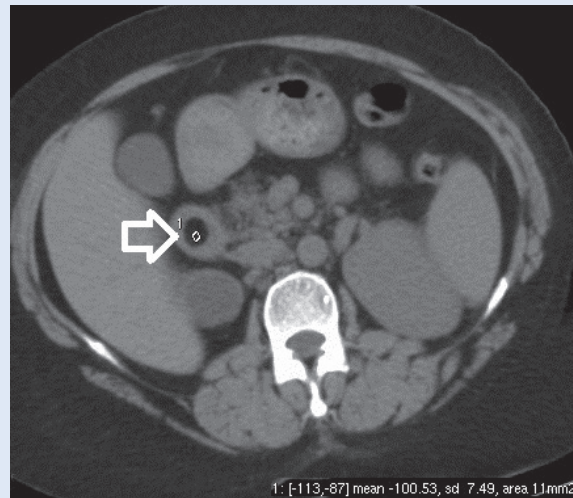


Figure 3. Axial MDCT image of a submucosal lipoma (arrows) in the second part of the duodenum.

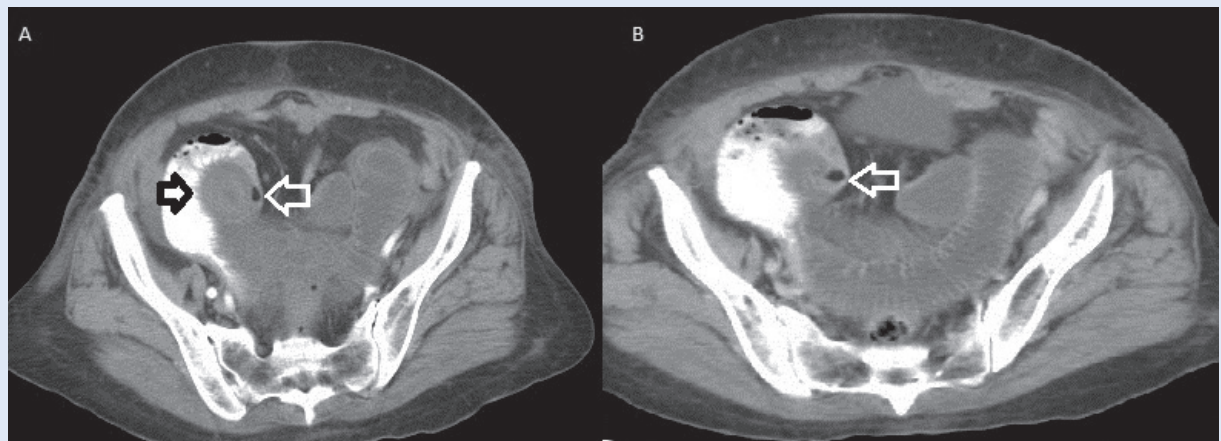


Figure 4. Axial MDCT images (a)–(b) of a jejunal lipoma (white arrows) that caused intussusception (black arrow).

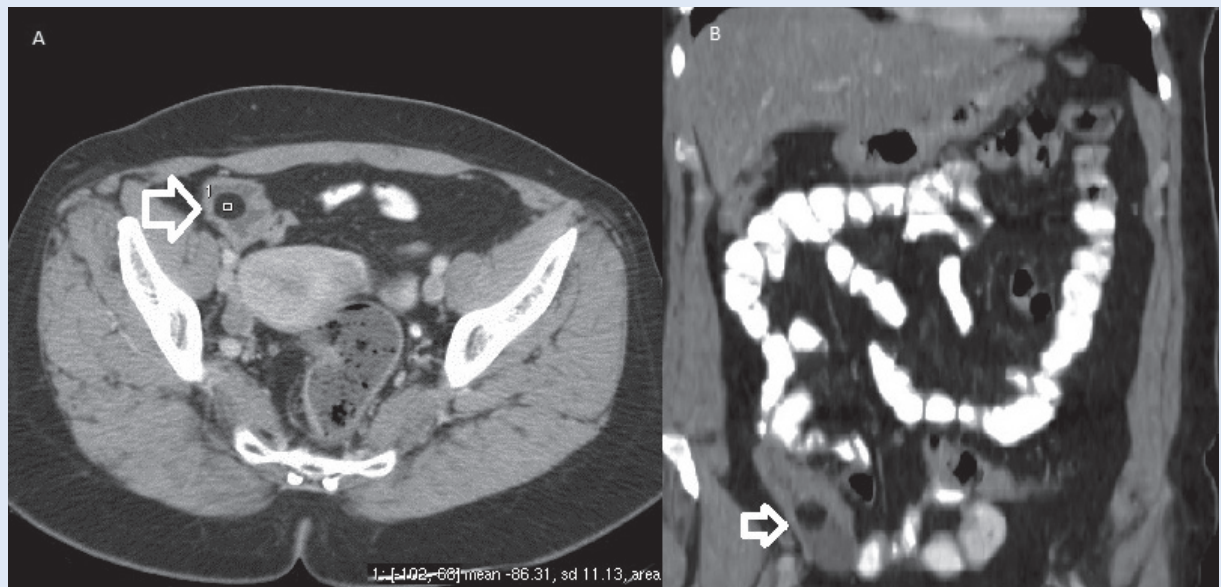


Figure 5. Axial (a) and coronal (b) reformatted MDCT images of a cecal lipoma (arrows).

tissues (4). The detection of fatty tissue density within masses on CT scans supports the presence of lipomas (7). The finding of a homogeneous mass with HU units of -80 – 120 is nearly pathognomonic for lipomas (2). On CT and MRI, lipomas are depicted as homogeneous, nonenhancing, well-margined lesions that are consistent with adipose tissue. Density measurements on CT images consistent with fat are virtually diagnostic for lipomas. Given that lipomas can be incidentally found, they should be considered in the differential diagnosis of GI system-related soft tissue masses. CT or MRI examinations can be performed to correctly diagnose a lipoma nonoperatively, thereby improving treatment planning (12)

Esophageal lipomas

Lipomas are rarely found in the esophagus and account for less than 1% of all esophageal neoplasms (13,14). Esophageal lipomas constitute the third most common benign tumors of the esophagus after sessile leiomyomas and fibrovascular polyps (1). Although esophageal lipomas account for only 0.4% of the benign tumors of the alimentary tract (14), they may undergo malignant differentiation because of the vascularity of large benign tumors and may be complicated by ulceration (14). The preoperative diagnosis of esophageal lipomas can be confirmed through CT and endoscopic examination, which are performed to evaluate the origin, extent, surface features,

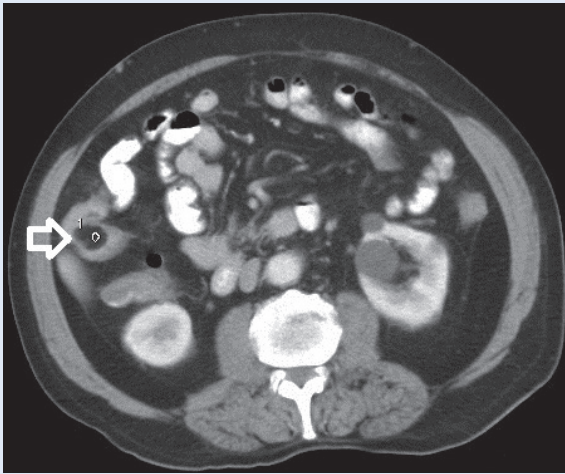


Figure 6. Axial MDCT image of an ascending colon lipoma (arrow).

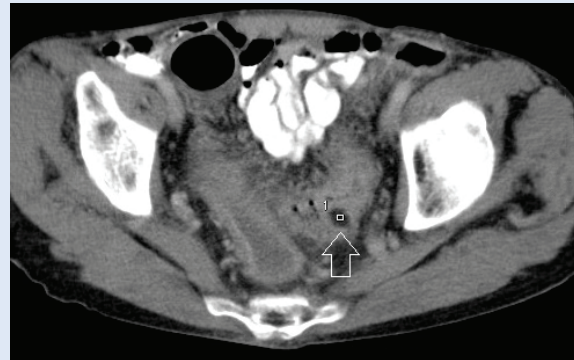


Figure 9. Axial MDCT image of a submucosal lipoma (arrow) located in the sigmoid colon.

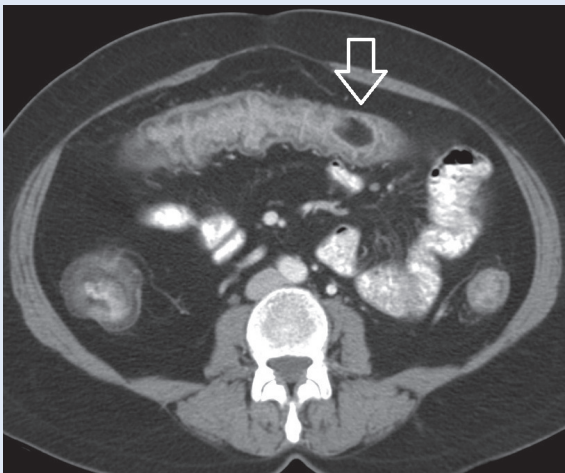


Figure 7. Axial MDCT image of a well-defined submucosal lipoma (arrow) located in the transverse colon.

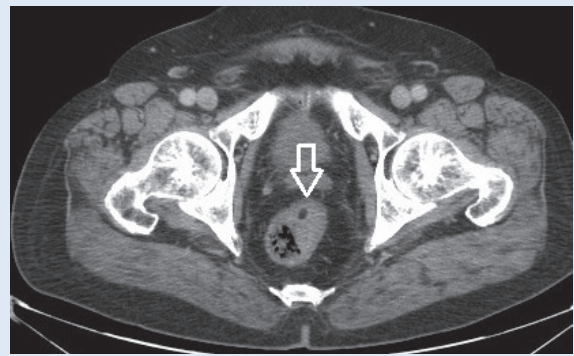


Figure 10. Axial MDCT image of a rectal lipoma (arrow).

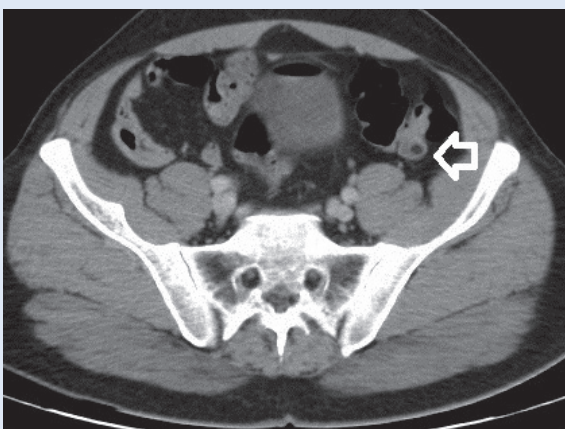


Figure 8. Axial MDCT image of a submucosal lipoma (arrow) located in the descending colon lipoma.

and consistency of the mass (7-9). Esophageal lipomas must be differentiated from esophageal lipomatosis and liposarcoma on the basis of location and appearance. Lipomas are well-circumscribed, uniform, fatty masses that are surrounded by a single ring of the normal esophageal wall. Esophageal lipomatosis exhibits a double ring appearance because of the circumferential deposition of fat within the esophageal wall. Liposarcomas may have fatty components but usually contain elements with the same density as soft tissue; moreover, these elements show contrast enhancement on CT or by MR (15). In this study, esophageal lipomas do not show contrast enhancement, and the characteristics of the identified lipomas are the same as those previously described.

Gastric lipomas

Gastric lipomas are rare lesions that account for only 5% of alimentary tract lipomas and for only 3% of all benign gastric masses (2). Gastric lipomas account for 10% of the GI tract lipomas identified in this study. This high ratio may be attributed to the different cohort recruited in this study. A typical gastric lipoma is usually a single, well-differentiated adipose tumor covered by a fibrous

capsule (10). The majority (95%) of gastric lipomas originate from the submucosal layer, and the remainder arises from either the subserosal or intramural layer (16). In the current study, all identified lipomas are submucosal. Lipomas are located mostly in the antrum (2), and others are spread throughout the body and fundus (1). Lipomas with an antral location may cause prolapses into the pylorus. In the current study, the identified lipomas are single and are located in the antrum (3/4, 75%) or in the corpus (1/4, 25%). Gastric lipomas usually occur singly (90%) but may also occur in multiples (1-17). Gastric lipomas larger than 3 cm are commonly symptomatic (16). In the current study, lipomas with diameters of 5 cm caused ulceration and hemorrhage. The most common presentation is chronic or acute upper GI hemorrhage caused by the ulceration of the lipoma. Hemorrhage caused by pressure necrosis overlying the mucosa can be mild and may lead to chronic anemia or it can be severe to the point of causing a medical emergency (1). Lipomas closest to the pylorus can cause obstructive symptoms, frequently by obstructing the pylorus or by prolapsing through the pylorus into the duodenum (6). Other symptoms include abdominal pain, dyspepsia, diarrhea or constipation, and obstruction. Thompson et al stated that CT should be applied to characterize large submucosal masses before endoscopic biopsy is performed (16).

In most cases, a gastric lipoma can be definitively diagnosed through CT. CT findings that suggest gastric lipoma include well-circumscribed areas of uniform fatty density within an attenuation range of -70 – -120 HU (16). However, if the tumor has ulcerations, inflammation and scarring may extend into the tumor and mask lipomatous characteristics on CT (18,19).

Small-bowel lipomas

After leiomyomas, lipomas are the second most common benign tumors of the small bowel. Small-bowel lipomas are usually asymptomatic and are discovered incidentally; they may sometimes cause symptoms and, rarely, gastrointestinal bleeding. Patients with small-bowel lipomas may present obstructive symptoms, vomiting, and intussusception (20). The diagnosis of these lipomas is often complicated by the lack of clinical signs and the problems in examining the small intestine through routine endoscopy (21,22). The diagnosis of asymptomatic intestinal lipomas can be facilitated by CT and US. Intestinal lipomas usually appear as sessile protrusions into the intestinal lumen (7). Benign tumors in the small intestine lack a characteristic CT appearance and, in most cases, are difficult to differentiate from malignant lesions. Lipomas can be definitively diagnosed on the basis of the presence of

fat attenuation within the mass (22). Small-intestine lipomas may appear on CT scans as round, homogeneous, well-circumscribed masses with densities similar to those of fat. In many cases, their morphological features provide sufficient information for diagnosis.

Small-bowel lipomas tend to cause intussusception but rarely cause intestinal intussusception (23). Intestinal lipomas arise from the mucinous layer. This origin accounts for the tendency of lipomas to invaginate into the intestine. Intussusception associated with lipoma usually develops rapidly and recovers spontaneously.

Colonic lipomas

The colon is the most common location of GI tract lipomas. Colonic lipomas account for 65%–75% of all cases of lipomas (2) and are the third most frequent benign neoplasia of the large intestine following hyperplastic and adenomatous polyps (24).

Colonic lipomas arise from the submucosa but may occasionally extend into the muscularis propria, and up to 10% of colonic lipomas have a subserosal origin. Lipomas are found most commonly in the colon, particularly in the ascending colon and cecum followed by in the transverse colon, descending colon, sigmoid, and least often in the rectum (25). They are generally solitary but may occasionally occur in multiples (2) and may be sessile or pedunculated. They are usually asymptomatic and detected incidentally during colonoscopy and laparotomy. They can cause symptoms when their sizes exceed 2 cm. These symptoms include bleeding with anemia, constipation, changes in bowel habits, abdominal pain, intestinal obstruction, and prolapse; colonic lipomas also rarely cause intussusception (26,27).

CT is used successfully in the diagnosis of colonic lipomas, especially of large lesions. On CT, colonic lipomas appear as sharply demarcated ovoid lesions with absorption densities of -40 – -120 HU. However, the surrounding soft tissue or stool may artificially increase CT density values. This phenomenon limits the accuracy of CT images in the diagnosis of colonic lipomas. In addition, small tumors are undetectable on CT given the presence of artifacts and partial volume averaging (26). Symptomatic lipomas can cause surgical emergencies, such as intussusception, obstruction, and very rarely massive hemorrhage (24-26).

Rectal lipomas

Rectal lipomas are extremely rare and could be confused with other lesions. The confusing characteristics of rectal lipomas could lead to diagnostic problems. Rectal lipomas may present with intussusception, ulceration, in-

testinal obstruction, prolapsus, and rectal bleeding (28). The current cohort was asymptomatic for rectal lipomas. This study is limited by its retrospective nature. Furthermore, CT cannot accurately determine the GI layer from which lipomas originate. EUS was not correlated in this study.

In conclusion, lipomas occur along the GI tract from the esophagus to the rectum. MDCT is a useful tool for the diagnosis, location, and definition of lesions and does not require or requires minimal assistance from endoscopic biopsy.

REFERENCES

1. Ferrozzi F, Tognini G, Bova D, Pavone P. Lipomatous tumors of the stomach: CT findings and differential diagnosis. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:854-8.
2. Taylor AJ, Stewart ET, Dodds WJ. Gastrointestinal lipomas: a radiologic and pathologic review. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:1205-10.
3. Ormson MJ, Stephens DH, Carlson HC. CT recognition of intestinal lipomatosis. *AJR Am J Roentgenol* 1985;144:313-4.
4. Heiken JP, Forde KA, Gold RP. Computed tomography as a definitive method for diagnosing gastrointestinal lipomas. *Radiology* 1982;142:409-14.
5. Pickhardt PJ, Kim DH, Menias CO, et al. Evaluation of submucosal lesions of the large intestine: part 1. Neoplasms. *Radiographics* 2007;27:1681-92.
6. Saltzman JR, Carr-Locke DL, Fink SA. Lipoma case report. *Med-GenMed* 2005;7(1):16.
7. Karadeniz Cakmak G, Emre AU, Tascilar O, et al. Lipoma within inverted Meckel's diverticulum as a cause of recurrent partial intestinal obstruction and hemorrhage: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2007;13:1141-3.
8. Siegal A, Witz M. Gastrointestinal lipoma and malignancies. *J Surg Oncol* 1991;47:170-4.
9. Algin C, Hacıoğlu A, Aydin T, Ihtiyar E. Esophagectomy in esophageal lipoma: report of a case. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:110-2.
10. Zak Y, Biagini B, Moore H, et al. Submucosal resection of giant gastric lipoma. *J Surg Oncol*. 2006;94:63-7.
11. Paksoy M, Böler DE, Baca B, et al. Laparoscopic transgastric resection of a gastric lipoma presenting as acute gastrointestinal hemorrhage. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2005;15:163-5.
12. Gençellac H, Demir MK, Özdemir H, et al. Computed tomographic and magnetic resonance imaging findings of asymptomatic intra-abdominal gastrointestinal system lipomas. *J Comput Assist Tomogr* 2008;32:841-7.
13. Samad L, Ali M, Ramzi H, Akbani Y. Respiratory distress in a child caused by lipoma of the esophagus. *J Pediatr Surg* 1999;34:1537-8.
14. Wang CY, Hsu HS, Wu YC, et al. Intramural lipoma of the esophagus. *J Chin Med Assoc* 2005;68:240-3.
15. Marom EM, Goodman PC. Double-ring esophageal sign: pathognomonic for esophageal lipomatosis. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:584-6.
16. Zameer M, Kanojia RP, Rao KL, et al. Gastric lipoma. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2010;15:64-6.
17. Lacy AM, Tabet J, Grande L, et al. Laparoscopic-assisted resection of a gastric lipoma. *Surg Endosc*. 1995 Sep;9(9):995-7.
18. Thompson WM, Kende AI, Levy AD. Imaging characteristics of gastric lipomas in 16 adult and pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:981-5.
19. Park SH, Han JK, Kim TK, et al. Unusual gastric tumors: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999;19:1435-46.
20. Pezzoli A, Pennazio M, Fusetti N, et al. Occult intestinal haemorrhage due to lipoma of the small bowel detected with the combined use of the new endoscopic techniques. A report of two cases. *Dig Liver Dis* 2008;40:306-9.
21. Tsushimi T, Matsui N, Kurazumi H, et al. Laparoscopic resection of an ileal lipoma: Report of a case. *Surg Today* 2006;36:1007-11.
22. Kızıltaş S, Yorulmaz E, Bilir B, et al. A remarkable intestinal lipoma case. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15:399-402.
23. Jai SR, Bensardi F, Chehab F, et al. Jejunal lipoma with intermittent intussusception revealed by partial obstructive syndrome. *Saudi J Gastroenterol* 2008;14:206-7.
24. Bahadursingh AM, Robbins PL, Longo WE. Giant submucosal sigmoid colon lipoma. *Am J Surg* 2003;186:81-2.
25. Dultz LA, Ullery BW, Sun HH, et al. Ileocecal valve lipoma with refractory hemorrhage. *JSL* 2009;13:80-3.
26. Atila K, Terzi C, Obuz F, et al. Symptomatic intestinal lipomas requiring surgical interventions secondary to ileal intussusception and colonic obstruction: report of two cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2007;13:227-31.
27. Katsinelos P, Chatzimavroudis G, Zavos C, et al. Cecal lipoma with pseudomalignant features: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007;13:2510-3.
28. Krishnan P, Adlekha S, Chadha T, Babu A. Rectal lipoma associated with genital prolapse. *Ann Med Health Sci Res* 2013;3(Suppl 1):S18-20.

Changes in serum levels of cytokeratin-18 fragments in patients with chronic hepatitis C under antiviral therapy

Kronik hepatit C hastalarında antiviral tedavi ile serum sitokeratin-18 düzeylerinin değişimi

Altay KANDEMİR¹, Mustafa ÇELİK², Belkis ÜNSAL³

¹Department of Gastroenterology, Adnan Menderes University Training and Research Hospital, Aydın

²Department of Gastroenterology, Pamukkale University Training and Research Hospital, Denizli

³Department of Gastroenterology, Katip Çelebi University Training and Research Hospital, İzmir

Background and Aims: Cytokeratin-18 is the known substrate for caspases, which are encountered during hepatic and pancreatic acinar apoptosis. Studies performed in recent years have indicated that the cleavage level of serum cytokeratin-18 (M30 antigen) is correlated with hepatic fibrosis and disease severity in both chronic hepatitis C and non-alcoholic steatohepatitis. It was shown that antiviral therapy in chronic viral hepatitis C patients significantly reduced hepatocellular apoptosis and cytokeratin-18 is accepted as a reliable marker of hepatocyte apoptosis. Our aim was to determine the correlation between the cytokeratin-18 level and treatment response in patients with chronic viral hepatitis C. **Materials and Methods:** Sixty patients with chronic viral hepatitis C were included in the study. A 48-week course of peginterferon-ribavirin therapy was given to appropriate patients. Hepatitis C virus RNA was measured at 0, 12, and 24 weeks at the end of therapy and 72 weeks. In addition, cytokeratin-18 levels were measured at 0, 24, and 72 weeks. **Results:** The mean age of 60 patients was 52±10.9 years. While 31 (51.6%) of patients were in the sustained viral response group, 29 (8.4%) of patients were in the non-sustained viral response group. It was determined that while the cytokeratin-18 level at week 0 in the sustained viral response group was 243±21, the cytokeratin-18 level at week 24 was 115±12 U/L and the difference between the level of cytokeratin-18 at weeks 0 and 24 were 127±209 U/L (p : .014). While the cytokeratin-18 level at week 0 in the non-sustained viral response group was 270±14; at week 24, the cytokeratin-18 level was 136±19 U/L and the difference between cytokeratin-18 levels at weeks 0 and 24 was 136±156 U/L (p > .5). At week 72, the cytokeratin-18 level in the sustained viral response group was 109±38 and the difference between weeks 0 and 72 was 134±215 (p < .002). **Conclusion:** In chronic viral hepatitis C patients, there was a correlation between sustained viral response and cytokeratin-18, which is a marker of apoptosis. During treatment, it was found that there was a relationship between sustained viral response and the decrease in cytokeratin-18 levels. This finding indicates that cytokeratin-18 level monitoring may be used as a predictive marker of sustained viral response.

Key words: Chronic hepatitis C, cytokeratin-18, sustained viral response

INTRODUCTION

Chronic HCV (CHC) infection is one of the major causes of severe liver diseases like chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. HCV infection, which affects approximately 3% of the world's population, is

Giriş ve Amaç: Sitokeratin-18, hepatik ve pankreatit asiner apoptozisi sırasında ortaya çıkan kaspazların bilinen substratıdır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; serum sitokeratin-18 (M30 antijen) düzeyi ile non-alkolik steatohepatit ve kronik hepatit C'nin şiddeti ve hepatik fibrozis ile korelasyonu belirtilmiştir. Kronik viral hepatit C hastalarında, başarılı antiviral tedavi ile hepatosellüler apoptozisin anlamlı olarak azaldığı, hepatosit apoptozisini göstermede sitokeratin-18'in güvenilir bir marker olduğu gösterilmiştir. Bizim amacımız kronik viral hepatit C'li hastalarda sitokeratin-18 düzeyi ve tedavi yanıtı arasındaki korelasyonu belirlemektir. **Gereç ve Yöntem:** Kronik viral hepatit C tanısı alan 60 hasta çalışmaya alındı. Tedavi için uygun hastalara 48 hafta peginterferon-ribavirin tedavisi verildi. Tedavinin 0-12-24. haftalarında, tedavinin sonunda ve 72. haftada hepatit C virusu RNA miktarı ölçüldü. Ayrıca tedavinin 0-24 ve 72. haftasında sitokeratin-18 düzeyleri ölçüldü. **Bulgular:** Altmış hastanın ortalama yaşı 52±10.9 yıl idi. Hastaların 31'i (%51,6) kalıcı viral yanıt grubunda iken, 29'u (%48,4) kalıcı viral yanıt elde edilemeyen grupta idi. Kalıcı viral yanıt grubunda 0. haftada sitokeratin-18 düzeyi 243±21 U/L iken, 24. haftada sitokeratin-18 düzeyi 115±12 U/L saptanmış olup 0. hafta ile 24. hafta arasındaki değişim 127±209 U/L bulunmuştur (p : 0.014). Kalıcı viral yanıt elde edilemeyen grupta 0. haftada sitokeratin-18 düzeyi 270±14 U/L iken, 24. haftada sitokeratin-18 düzeyi 136±19 U/L saptanmış olup 0. hafta ile 24. hafta arasındaki değişim 136±156 U/L bulunmuştur (p >0,5). Kalıcı viral yanıt grubunda, 72. haftada sitokeratin-18 düzeyi 109±38 saptanmış olup 0. hafta ile 72. hafta arasındaki değişim 134±215 bulunmuştur (p <0.002). **Sonuç:** Apoptozisin göstergesi olan sitokeratin-18 ile kronik viral hepatit C hastalarında kalıcı viral yanıt arasında korelasyon tespit edildi ve tedavi seyrinde sitokeratin-18 düzeyinde azalma ile kalıcı viral yanıt arasında ilişki bulunduğu gösterildi. Bu da sitokeratin-18 düzeylerinde azalmanın kalıcı viral yanıtı ön görmede bir parametre olarak kullanılabilirliğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik viral hepatit C, sitokeratin-18, kalıcı viral yanıt

a widespread and serious health problem. Pegylated-interferon (Peg-IFN) α 2a and 2b in combination with ribavirin are administered as the standard therapy for CHC. Treatment success rates with this therapy are 50%–60%

Correspondence: Altay KANDEMİR

Department of Gastroenterology, Adnan Menderes University, Medical Faculty, Aydın, Turkey
Phone: +90 256 218 20 00 • E-mail: altaykandemir@yahoo.com

Manuscript: 10.04.2017 • **Accepted:** 20.02.2018

DOI: 10.17941/agd.428359

among genotype 1 patients, and 80%–90% among genotypes 2 and 3 patients (1,2). Genotype 1, male gender, high viral load, age over 40 years, obese, immunosuppressive conditions, alcoholism, and advanced stage fibrosis confirmed by liver biopsy may be listed among factors that unfavorably affect treatment response to CHC (2,3).

Studies performed in recent years showed that cellular death, which occurred in chronic viral hepatitis C disease, was a significant determinant of clinical disease progression. There are two types of cell death in hepatocytes: apoptosis and necrosis. Apoptosis is programmed cell death with both morphological and biochemical changes, which is mediated by caspase enzymes following the apoptotic stimulus. In different pathophysiological conditions, the equilibrium between cellular proliferation and cellular death can deteriorate, and apoptotic pathways may be activated. Cytokeratin-18 (CK-18) is a major fibrillary protein and is present in glandular epithelial tissue like the pancreas, liver, biliary duct, and intestines. CK-18 is also the known substrate of caspases (aspartate-specific cysteine proteases), which is revealed during hepatic and pancreatic acinar apoptosis (3, 4). It is released with cytokeratins 8 and 18 by hepatocyte cells (5). CK-18 is the major cytoplasmic intermediate filament protein of hepatocytes and is specifically fragmented during apoptosis. Recently performed studies have revealed that the serum cleavage level of CK-18 (M30 antigen) by apoptotic caspases (caspases 3,6,7) might significantly reflect liver damage in chronic hepatitis C and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), and it was correlated with both hepatic fibrosis and disease severity (6). Over the years, it has been shown that there was not only a close relationship between apoptosis level and treatment responses of chronic viral hepatitis B and C but a significant correlation between decreases in CK-18 levels during both treatment and sustained viral response (SVR) (7-9).

Our aim in this present study was to reveal the relationship between CK-18 level, an indicator of apoptosis, and treatment responses of patients with chronic viral hepatitis C; and to show whether CK-18 level will be a predictive parameter for treatment response in the future.

MATERIALS and METHODS

In this present study, 60 patients, who were diagnosed with chronic viral hepatitis C in the Gastroenterology Clinic of Izmir Atatürk Training and Research Hospital between December 2009 and December 2010, and had HCV-RNA positivity longer than 6 months, were enrolled. Patients, who were pregnant or lactating; had known

allergy against drugs; had decompensated liver disease, severe coronary artery or cerebrovascular or neuropsychiatric diseases, renal failure, solid organ transplantation history, and alcohol and/or narcotic drug abuse, were excluded from the study. Before initiation of treatment, patients provided peripheral venous blood samples for HCV genotyping, HCV-RNA tests, CBC, CRP, AST, ALT, ALP, GGT, total bilirubin, INR, thyroid function tests, and antibodies. Liver biopsy was performed on patients, and samples were evaluated according to the modified histological activity index (ISHAK).

Eligible patients who fulfilled treatment criteria received the following: genotype 1 patients received 180 µg/week dose of PEG-interferon alpha-2a or 1.5 µg/kg/week dose of PEG-interferon alpha-2b for 48 weeks with 1000 mg/day ribavirin for patients <75 kg or 1200 mg/day for patients >75 kg; genotype 2 patients received 180 µg/week dose of PEG-interferon alpha-2a for 24 weeks or 1.5 µg/kg/week dose of PEG-interferon alpha-2b with 800 mg/day dose of ribavirin.

Laboratory tests were repeated in each month after the treatment initiation and at the end of treatment. HCV RNA was measured in Weeks 4, 12, and 24, at the end of treatment, and 24 months after treatment ended by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) meth-

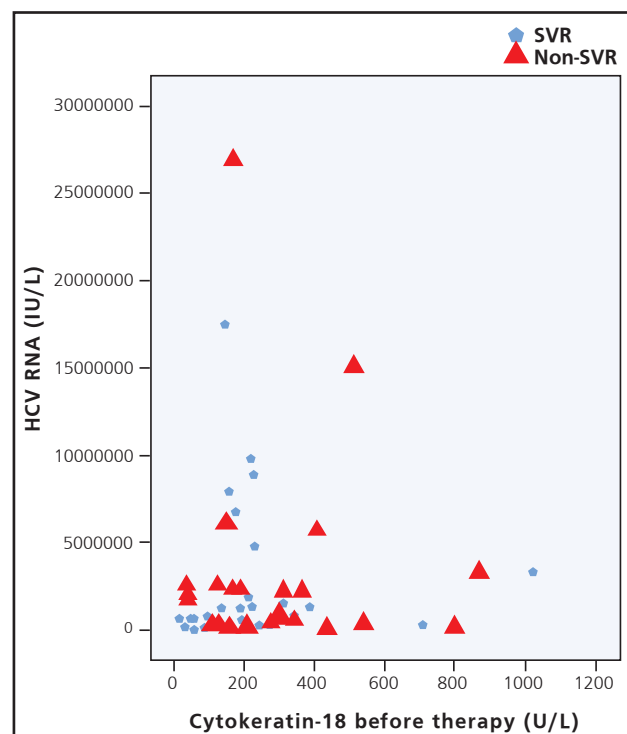


Figure 1. Distributions of CK-18 and HCV-RNA before treatment.

SVR: Sustained viral response. Non-SVR: Non-sustained viral response.

od. Therefore, rapid viral responses, early viral responses, end of treatment responses, and SVRs of patients were defined. Patients, who had no detectable HCV RNA 24 weeks after the end of treatment, were defined as SVR group; who had less than a 2 log decrease in Week 12 of treatment or had detectable HCV RNA levels in Week 24 of treatment, were defined as the nonresponder group; and who had positive HCV RNA 6 to 12 months after the end of treatment were defined as recurrences. Non-responder and recurrent patients were defined as patients without sustained viral response (non-SVR patients). Additionally, serum CK-18 levels were measured in Weeks 0, 4, 12, 24, and 72 of treatment by M30-ELISA (Peviva) kits, which used multiwell plates with cells reactive for 96 tests and were developed for quantitatively specific and sensitive measurement of caspase-cleaved cytokeratin 18 (CK18Asp396-NE: M30 neo-epitope).

Statistical Analysis

Data were evaluated using SPSS for Windows 15.0 program. For comparisons of two independent groups, an independent t-test and Mann–Whitney U test were used,

whereas the ANOVA method was used to compare more than two independent groups. Correlations between continuous variables were analyzed by correlation analysis, whereas correlations between categorical variables were tested by the Chi-square test.

RESULTS

The mean age of the 60 patients was 52 ± 10.9 years; 25 (41.6%) were males, and 35 (58.4%) were females. Of patients, 31 (51.6%) were sustained viral responders (SVR), and 29 (48.4%) were in the group without sustained viral response (non-SVR); and no significant difference was detected in age, gender, body mass index (BMI), HAI, and modified ISHAK scores, ALT values, and CK-18 levels in Week 0 between these two groups. There were statistically significant differences in baseline HCV-RNA and HOMA-IR values of groups ($P = .038/.025$). Differences in both laboratory and demographic characteristics of the two groups are given in Table 1. There was no correlation between baseline viral loads and CK-18 levels of patients (Figure 1).

Table 1. Laboratory and demographic characteristics of patient population

	SVR	Non-SVR	P
Age (years)	51.4±11.1	52.5±10.7	NS
Gender (male/female)	12/19	13/16	NS
BMI (kg/m ²)	26.4±4.2	27.4±5.0	NS
HCV RNA (IU/ml)	2645855±5024572	2703832±4683512	.038
HAI	5.1±1.9	5.2±1.7	NS
Fibrosis-Stage	2.4±1.9	2.8±1.7	NS
ALT	65±38	54±27	NS
HOMA-IR	3.9±3.6	7.7±7.1	.025
Ferritin	94±138	227±327	NS
CK18 in Week 0	243±214	270±143	NS

SVR: Sustained viral response, Non-SVR: Non-sustained viral response, BMI: Body mass index, HAI: Histological activity index, ALT: Alanine aminotransferase, HOMA-IR: Homeostatic model assessment for insulin resistance.

Table 2. CK-18 levels and correlation between CK-18 levels and treatment responses in SVR and non-SVR patients

	SVR	Non-SVR	P
M30-WEEK 0	243±21	270±14	NS
M30-WEEK 24	116±12	134±23	<.001
M30-Difference b/w WEEKS 0&24	127±20	136±15	
P	.014	NS	
M30-WEEK 72	109±38	251±43	.017
M30- Difference b/w WEEKS 0&72	134±21	115±10	
P	<.002	.049	

SVR: Sustained viral response, Non-SVR: Non-Sustained viral response.

At week 0, the CK level in the SVR group was 243 ± 21 whereas it was 270 ± 143 in the non-SVR group. This difference between week 0 CK levels was not statically significant ($p > .5$). At week 24, whereas the CK-18 level in SVR group was 116 ± 12.4 , the CK-18 level in the non-SVR group was 134 ± 23 . The difference between these levels at week 24 was statically significant ($p < .001$). At week 72, CK-18 level was 109 ± 37.0 in the SVR group. While at week 0, the CK-18 level in SVR group was 243 ± 21 , at week 24 it was 116 ± 12 , and the difference was 127 ± 20 . This difference was statically significant ($p: .014$).

While in non-SVR patients the CK-18 level was 270 ± 14 at week 0, 134 ± 23 at week 24, and the difference between weeks 0 and 24 was 136 ± 156 . This difference was not statically significant ($p > .5$).

While in SVR patients the CK-18 level was 243 ± 21 at week 0, it was 109 ± 38 at week 72, and the difference between weeks 0 and 72 was 134 ± 21 . This difference was statically significant ($p < .002$). The relationship between the CK-18 level and treatment response in SVR and non-SVR patients is shown in Table 2.

DISCUSSION

Infection with CHC is one of the leading causes of severe liver diseases, like chronic hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma (HCC). Hepatocellular apoptosis plays a major role in the pathogenesis of chronic hepatitis C. Compensatory regeneration and inflammation are initiated in hepatocytes, which are progressing to programmed cellular death. During apoptosis, intracellular cysteine caspases are activated, and specific degeneration products are formed. Cytokeratins are secreted from apoptotic or proliferating cells. Cytokeratin 18 (CK-18) is the major intermediate filament protein in hepatocytes. During apoptosis, CK-18 is cleaved at aspartate 238 and aspartate 396 by caspases. The M30 monoclonal antibody specifically recognizes the cleaved fragment of CK-18 at aspartate 396 (M30 antigen). Therefore, CKs can be used as apoptotic indicators (10). CK-18 is cleaved at a special position for apoptosis so that it will form a new epitope formation in cells progressing to apoptosis. The new antigen formed is called the caspase-cleaved CK-18 or M30 antigen. M30 antigens can be secreted from apoptotic cells into serum and can be easily measured by ELISA. It has been observed that the M30 antigen is an important prognostic marker in cancer patients. Because the M30 antigen can be measured in the serum, it seems to be a promising appropriate biomarker especially for follow up of diseases of epithelial origin (epithelial cancers) in routine clinical practice (11). Total CK-18 levels

are increased in patients with chronic liver diseases and NASH in correlation with hepatic inflammation and steatosis (6-9,12).

The correlation between hepatic fibrosis and apoptotic CK-18 level in the circulation has been demonstrated. In patients with successful HCV clearance, both disease progression and fibrosis related to a significant decrease of CK-18 in the circulation during hepatocellular apoptosis are decreased (5-7).

Our aim in this present study was to reveal the relationship between CK-18 levels as an apoptosis marker and both SVR and non-SVR in patients with chronic viral hepatitis and to define whether CK-18 levels would be not only a marker but also an indicator for the responsiveness to chronic viral hepatitis C treatment in the future. Levels of CK-18 were defined in blood samples of patients drawn in Weeks 0, 24, and 72 of the treatment. When differences in CK-18 levels were evaluated between treatment weeks of 0, 24, and 72 in SVR patients, and differences in CK-18 levels were evaluated between treatment weeks of 0 and 24 in non-SVR patients; the difference between Weeks 0 and 24 in SVR patients was statistically significant ($P = .014$). When the difference between Weeks 0 and 72 was evaluated in SVR patients, it was defined as significant ($P < .002$). In non-SVR patients, the difference between Weeks 0 and 24 was not significant ($P > .5$). Even though the level of CK-18 in the SVR and the non-SVR group was similar at first, the distribution was not homogeneous, and CK-18 levels in the non-SVR group were much higher initially. This increase was associated with cirrhotic patients who were more typically found in the non-SVR group even though there was no significant difference in HAI and fibrosis scores between the two groups. Bantel et al. showed that CK-18 level was associated with higher stages of fibrosis and a significant correlation between CK-18 levels and liver damage in 59 patients with chronic viral hepatitis C (5).

Sgier et al. reported significant decreases in CK-18 and ALT levels in SVR patients among 315 patients with chronic viral hepatitis C following treatment. This observed decrease was not significant in patients with relapse or without response. A decrease in hepatocellular apoptosis caused a significant decrease in CK-18 level in the circulation during hepatocellular apoptosis after HCV clearance by successful antiviral treatment. Also in the same study, no significant correlation was detected between HCV RNA and CK-18 level (8). Volkmann et al. reported in their study performed in 23 patients with chronic viral hepatitis C that CK-18 levels were significantly decreased in patients who responded to antiviral

treatment when compared with non-responsive patients or relapsing patients (13). Similarly, a significant decrease in CK-18 level was detected in SVR patients in our study ($P < .002$). However, no significant correlation was found with CK-18 levels in relapsing and non-responsive patients ($P > .5$). Sgier *et al.* showed that CK-18 levels were high in relapsing patients (8). Kronenberg *et al.* reported that a high basal apoptosis level was correlated with the slow decrease in HCV RNA level in their 19-patient study (6). Parfieniuk-Kowerda *et al.* reported that elevated serum M30-CK-18, an indicator of enhanced apoptosis of hepatocytes, parallels active hepatic inflammation and fibrosis but also biochemical activity in chronic viral hepatitis C; thus, it may serve as a comprehensive non-invasive marker of disease activity (14). El-Zefzafy *et al.* showed CK-18 is a sensitive indicator of the severity of liver disease. Patients with CHC infection can be followed up by measuring serum levels of CK-18 which can predict the development of HCC (15).

In our study, no statistically significant difference was detected in CK-18 levels between SVR and non-SVR patients ($P > .5$).

A statistically significant difference was detected in CK-18 levels between SVR and non-SVR patients measured

in treatment week 24 ($P < .001$). At Week 72, the CK-18 level in the SVR group continued to decrease, whereas the opposite occurred in the non-SVR group since the CK-18 level increased. It was thought that this happened because the nonresponder patient ratio was 69% (20/29) in the non-SVR group and treatment of these patients had to be interrupted before treatment was completed. Sgier *et al.* defined a significant correlation between decreases in both CK-18 level and ALT level (8). Furthermore, a significant correlation was not detected between baseline HCV RNA levels and CK-18 level in SVR patients. In conclusion, the findings of this study show that hepatocellular apoptosis was significantly decreased in chronic viral hepatitis C patients with successful antiviral therapy; and CK-18 was a reliable marker to indicate hepatocyte apoptosis. However, there are contradictory results reported from studies performed on the availability of basal CK-18 levels in predicting treatment response. Thus, larger scale studies should be performed to reach results about this issue that are more conclusive. When our results are evaluated with the results of previous studies, CK-18 can be used as a follow up to assess treatment efficacy and improvement in apoptosis level as well as a non-invasive marker instead of liver biopsy.

REFERENCES

1. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet* 2003;362:2095-100.
2. McCaughan GW, Omata M, Amarapurkar D, *et al.* Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:615-33.
3. Strnad P, Paschke S, Jang KH, Ku NO. Keratins: markers and modulators of liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:209-16.
4. Yagmur E, Trautwein C, Leers MP, *et al.* Elevated apoptosis-associated cytokeratin 18 fragments (CK18Asp386) in serum of patients with chronic liver diseases indicate hepatic and biliary inflammation. *Clin Biochem* 2007;40:651-5.
5. Bantel H, Luger A, Heidemann J, *et al.* Detection of apoptotic caspase activation in sera from patients with chronic HCV infection is associated with fibrotic liver injury. *Hepatology* 2004;40:1078-87.
6. Kronenberger B, Zeuzem S, Sarrazin C, *et al.* Dynamics of apoptotic activity during antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2007;12:779-87.
7. Kronenberger B, Wagner M, Herrmann E, *et al.* Apoptotic cytokeratin 18 neoepitopes in serum of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2005;12:307-14.
8. Sgier C, Mullhaupt B, Gerlach T, *et al.* Effect of antiviral therapy on circulating cytokeratin-18 fragments in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2010;17:845-50.
9. Wei X, Wei H, Lin W, *et al.* Cell death biomarker M65 is a useful indicator of liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis B: A cross-sectional study of diagnostic accuracy. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6807.
10. Leers MP, Kolgen W, Bjorklund V, *et al.* Immunocytochemical detection and mapping of a cytokeratin 18 neo-epitope exposed during early apoptosis. *J Pathol* 1999;187:567-72.
11. Oshima RG. Apoptosis and keratin intermediate filaments. *Cell Death Differ* 2002;9:486-92.
12. Rosso C, Caviglia GP, Abate ML, *et al.* Cytokeratin 18-Aspartate396 apoptotic fragment for fibrosis detection in patients with non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *Dig Liver Dis* 2016;48:55-61.
13. Volkman X, Cornberg M, Wedemeyer H, *et al.* Caspase activation is required for antiviral treatment response in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2006;43:1311-6.
14. Parfieniuk-Kowerda A, Lapinski TW, Rogalska-Plonska M, *et al.* Serum cytochrome C and m30-neoepitope of cytokeratin-18 in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2014;34:544-50.
15. El-Zefzafy W, Eltokhy H, Mohamed NA, Abu-Zahab Z. Significance of serum cytokeratin-18 in prediction of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C infected Egyptian patients. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3:117-23.

Transhepatic endovascular portal vein embolization before hepatectomy

Hepatektomi öncesi transhepatik endovasküler portal ven embolizasyonu

Çetin Murat ALTAY¹, Osman Melih TOPCUOĞLU², Ayhan ALPAR³, Murat Bülent KÜÇÜKAY⁴, Fahrettin KÜÇÜKAY⁵, Tuncer TEMEL⁶

¹Department of Radiology, Karabük University Research and Training Hospital, Karabük

²Department of Interventional Radiology, Yeditepe University Faculty of Medicine, İstanbul

³Department of Radiology, Sancaktepe Regional Hospital, İstanbul

⁴Department of Internal Medicine, Lokman Hekim Hospital, Ankara

⁵Department of Interventional Radiology, ⁶Department of Gastroenterology, Eskişehir Osmangazi University, Faculty of Medicine Eskişehir

Background and Aims: To evaluate the safety and efficacy of transhepatic portal vein embolization with Embosphere, Gelfoam, and Amplatzer vascular plug II before extended hepatectomy in patients with metastatic liver disease. **Materials and Methods:** Between January 2008 and October 2014, patients with metastatic liver disease, who were treated with transhepatic endovascular portal vein embolization before extended hepatectomy to increase the future remnant liver volume, were retrospectively evaluated. Multidetector computed tomography was utilized before and after the hepatectomy to calculate the future remnant liver volume. Ipsilateral portal vein embolization was performed in all patients with a microspheric embolic agent (Embosphere, 700–900 µm), gelatin foam (Gelfoam), and Amplatzer vascular plug II. Primary outcome measures are the increase in the percentage of the future remnant liver volume, procedure-related mortality and morbidity, and both technical and clinical success rates. **Results:** Fourteen (78%) right portal vein and 4 (22%) left portal vein embolizations were performed in a total of 18 patients (12 men and 6 women) with a mean age of 48±10.1 years (range, 32 to 59 years). The mean increase in the future remnant liver volume at 6 weeks was 41.6±6.7% (range, 35% to 45%), which was sufficient for extended hepatectomy, and the clinical success rate was 100%. The technical success rate was 100%, and there was no procedure-related mortality. A self-limited subcapsular hematoma occurred in one patient (5%). There was no recanalization of embolized portal veins during follow-ups. **Conclusion:** Transhepatic portal vein embolization with Embosphere, Gelfoam, and Amplatzer vascular plug II before extended hepatectomy in patients with metastatic liver disease, is a safe and effective procedure.

Key words: Liver, portal vein, embolization, Embosphere, Gelfoam, Amplatzer vascular plug, hepatectomy

INTRODUCTION

Surgical resection is the most effective treatment option in patients with primary or secondary liver malignancies regarding long-term survival (1). However, insufficient future remnant liver (FRL) volume after hepatectomy is the

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı, metastatik karaciğer hastalığında genişletilmiş hepatektomi öncesi transhepatik portal ven embolizasyonu için Embosphere, Gelfoam ve Amplatzer vascular plug II kullanımının etkinlik ve güvenilirliğini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2008 ile Ekim 2014 tarihleri arasında, gelecekteki remnant karaciğer hacmini artırmak amacıyla, genişletilmiş hepatektomiden önce transhepatik endovasküler portal ven embolizasyonu yapılan metastatik karaciğer hastalığı olan hastalar, geriye dönük değerlendirildi. Gelecekteki remnant karaciğer hacmini hesaplamak için hepatektomiden önce ve sonra çok detektörlü bilgisayarlı tomografi görüntüleri kullanıldı. Tüm hastalarda ipsilateral portal ven embolizasyonu, mikrosferik embolik ajan (Embosphere, 700-900 µm), jelatin köpük (Gelfoam) ve Amplatzer vascular plug II kullanılarak yapıldı. Primer sonuç ölçütleri, gelecekteki remnant karaciğer hacminin yüzdeler artışı, prosedüre bağlı mortalite ve morbidite, teknik ve klinik başarı oranları olarak belirlendi. **Bulgular:** Ortalama yaşı 48±10.1 yıl (dağılım 32-59 yıl) olan toplamda 18 hastanın (12 erkek ve 6 kadın), 14'ünde (%78) sağ portal ven ve 4'ünde (%22) sol portal ven transhepatik yaklaşımla embolize edildi. Gelecekteki remnant karaciğer hacminde 6 haftada ortalama artış oranı %41.6±6.7 (dağılım %35-45) olup genişletilmiş hepatektomi için yeterli idi ve klinik başarı oranı %100, teknik başarı oranı %100 idi ve prosedüre bağlı mortalite yoktu. Bir hastada karaciğerde kendini sınırlayan subkapsüler hematoma vardı (%5). Embolize edilen portal venlerde takip süresince rekanalizasyon olmadı. **Sonuç:** Metastatik karaciğer hastalığı olan hastalarda genişletilmiş hepatektomiden önce transhepatik portal ven embolizasyonu için Embosphere, Gelfoam ve Amplatzer vascular plug II güvenli ve etkili prosedürdür.

Anahtar kelimeler: Karaciğer, portal ven, embolizasyon, Embosfer, Gelfoam, Amplatzer vascular plug, hepatektomi

main limiting factor for surgical resection. An FRL volume of 25% is generally adequate in patients with normal liver, but an FRL volume below 40% increases mortality and morbidity in patients with cirrhotic liver (1).

Correspondence: Fahrettin KÜÇÜKAY

Department of Interventional Radiology, Osmangazi University, Faculty of Medicine Buyukdere mah. Meşelik kampüsü 22480 Eskişehir, TURKEY
E-mail: fkucukay@hotmail.com

Manuscript: 28.03.2017 • **Accepted:** 01.04.2017

DOI: 10.17941/agd.405337

Portal vein embolization (PVE) can be performed preoperatively to increase FRL volume. In 1920, atrophy of the ipsilateral liver lobe and compensatory hypertrophy of the contralateral liver lobe were first defined in a patient with portal vein thrombosis (2). From 1920 to the present, surgeries with high complication rates, such as portal vein ligation and transileocolic PVE, and interventional techniques, such as percutaneous transhepatic ipsilateral or contralateral PVE, have been developed (1,3-23). Many embolic agents, as gelfoam, glue, polyvinyl alcohol, microspheric particles, coils, Amplatzer vascular plug (AVPIL; AGA Medical, Plymouth, MN), or different combinations of these can be utilized for percutaneous PVE (3-23). The choice of embolic material is pivotal to get sufficient FRL volumes because recanalization of the embolized portal vein diminishes compensatory hypertrophy of the contralateral liver lobe (6). In the literature, many papers define different usage and combinations of embolic agents for PVE; however, a single worldwide robust embolic agent or combination of embolic materials has not yet been accepted worldwide.

In this retrospective study, we aimed to assess the safety and efficacy of transhepatic PVE with Embosphere (Biosphere Medical, Rockland, MA), Gelfoam (Gelfoam, Upjohn, Kalamazoo, MI), and AVPIL before extended hepatectomy in patients with metastatic liver disease.

MATERIALS and METHODS

This study is a single-center retrospective study. Formal consent and informed consent for all individual partic-

ipants included in the survey were obtained. Between January 2008 and October 2014, a total of 18 patients [12 men (66.6%) and 6 women (33.3%)] with a mean age of 48 ± 10.1 years (range, 32-59 years) and with metastatic liver disease (all colorectal cancer liver metastasis) who were treated by transhepatic endovascular PVE before extended hepatectomy, were included in the current study. All patients underwent contrast-enhanced multidetector computed tomography (MDCT) evaluation before both procedures and volume measurements were analyzed with the software. Fourteen (78%) right portal vein and 4 (22%) left portal vein embolizations were performed. There were no patients with cirrhotic liver.

Portal Vein Embolization

All patients tolerated the percutaneous PVE procedure well. The portal vein was punctured under ultrasound guidance in all patients, and ipsilateral portal vein was embolized with microspheric embolic agent (Embosphere, 700-900 μm), gelfoam, and AVPIL. Embosphere was administered until observing flow stasis in the peripheral branches of the portal vein. Thereafter, gelfoam was administered until flow stasis was seen in central parts of portal veins. Last, AVPIL was deployed according to the size of the ipsilateral portal vein (Figure 1). Contralateral PVE was not performed. In all patients, blood flow to the targeted portal vein was totally stopped.

Follow-Ups

Liver function tests and other biochemical data were assessed. All patients were evaluated with contrast-en-

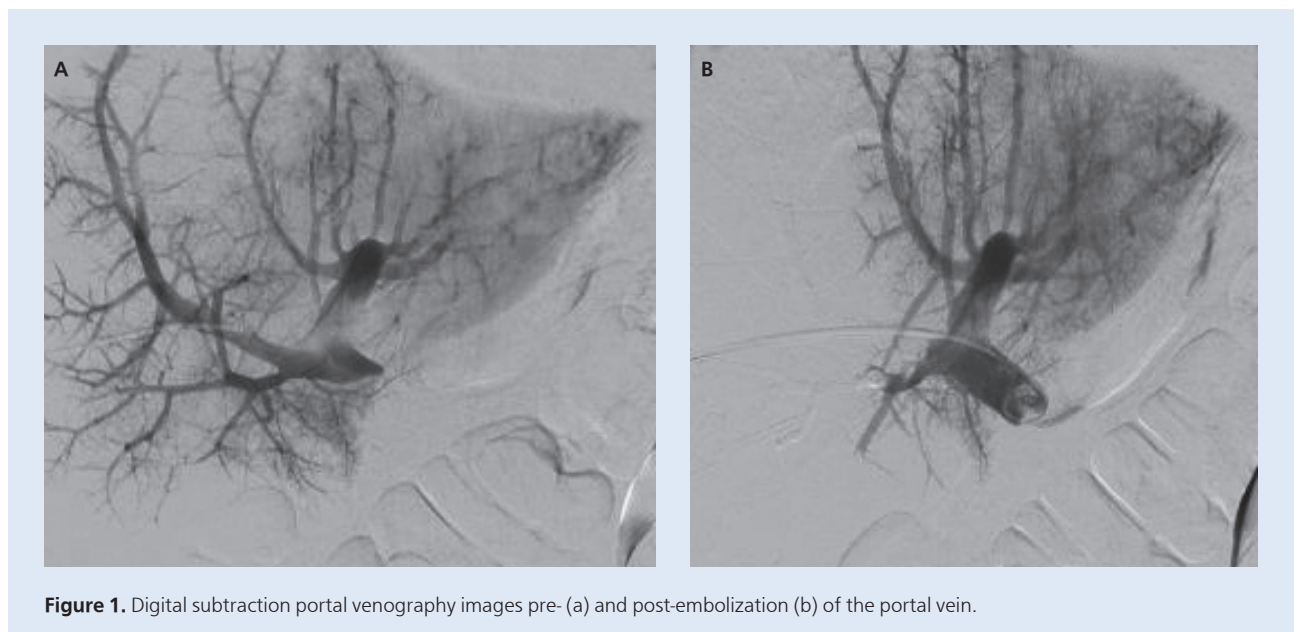


Figure 1. Digital subtraction portal venography images pre- (a) and post-embolization (b) of the portal vein.

hanced MDCT 6 weeks after PVE. Volume measurements were obtained using software. Increases in FRL volumes were discussed, and all patients underwent surgery.

RESULTS

The technical success rate was 100%. There was no procedure-related mortality. Only one patient (5%) had a self-limiting subcapsular hepatic hematoma. An intervention or blood transfusion was not necessary for this particular patient. There were not any other major complications.

The increase in FRL volumes was sufficient to prevent liver failure in the early post-operative period after hepatectomy in all patients. Adequate FRL volumes were achieved at 6 weeks, and the mean increase in FRL volume was $41.6 \pm 6.7\%$ (range, 35% to 45%). Recanalization was not detected in embolized target portal veins during follow-ups. In all patients, extended hepatectomy was performed for surgical treatment of hepatic metastases.

DISCUSSION

In the current study, we discussed the safety and efficacy of pre-operative PVE with a combination of Embosphere, Gelfoam, and AVPII before extended hepatectomy in patients with metastatic liver disease to increase FRL volume. Adequate FRL volume was achieved at 6 weeks, and extended hepatectomy was performed successfully in all patients. The procedure was very safe, and there was no detected liver failure after hepatectomy due to inadequate FRL volume.

The use of PVE has grown to become a standard procedure to raise remnant liver volume before extended hepatectomy (7,8). However; the exact mechanism of atrophy in the liver lobe in which the portal vein was embolized and the hypertrophy of the remnant liver lobe, are not clearly understood. Animal models and post-resection studies have revealed that growth factors stimulated liver regeneration (8). In particular, alterations in portal vein pressure provoke the secretion of nitrous oxide that causes the intrahepatic release of both hepatic growth factor and transforming growth factor alpha and eventually results in the hypertrophy of the remnant liver (8,9).

New embolic agents and embolization techniques are emerging to increase FRL volume with minimal side effects in a very short period of time. There are many embolic materials and different combinations of them for PVE. In a meta-analysis by van Lienden et al., (5) N-Butyl cyanoacrylate (NBCA; TruFill, Cordis, Miami Lakes, FL; Glubran 2, Gem, Viareggio, Lucca, Italy) was found to be the

most utilized embolic agent, and it caused more hypertrophy in the remnant liver compared with 18 different embolic agents. But NCBA can lead to both intense periportal inflammation and fibrosis, which complicate surgical resection (10). This critical disadvantage limits the usage of NBCA in PVE procedures. Another disadvantage of NBCA is non-target embolization of the remnant liver, especially in inexperienced hands. Thus, during the PVE procedure, also with liquid or particular embolic agents, placement of vascular plugs or occlusive balloons at the proximal part of the targeted portal vein is recommended (11,12).

AVP is a relatively new embolic material that is used successfully in the embolization of aneurysms, acquired or congenital arteriovenous malformations, and portal vein (13). Bent et al. (14) reported that AVP usage in conjunction with other embolic agents for PVE reduced the risk of non-target embolization and increased FRL volume as high as 68%. Also, in the current study, non-target embolization was prevented with AVP deployment. However, because AVP occludes the proximal part of the targeted portal vein, it does not hamper the intrahepatic porta-portal collateralization, which leads to decreased FRL volumes (14,15). This is the reason why it is necessary to embolize the portal vein distally also. For this purpose, Embosphere microspheres (700-900 μm) and Gelfoam were used in the current study. Better vascular penetration and fewer surgical hemorrhages are the main advantages of microspheric embolic agents over other embolic materials (16). Madoff et al. (17) found that spherical embolic particles as Embosphere microspheres were more effective than non-spherical embolic particles as polyvinyl alcohol regarding the increase in the amount of FRL volume. Embosphere microspheres are small- (40-120 μm) or large-sized (700-900 μm) particles and the latter were shown to cause less inflammation (18).

Gelfoam is an inexpensive, safe, and effective temporary embolic agent that has already been used for uterine artery embolization for a long time (19). In addition, Gelfoam can easily be injected into the vessel and absorb the fluid within it. So, it can be utilized for the embolization of large portal vein branches (20). However, usage of Gelfoam solely may increase the risk of recanalization, which in the end can cause decreased remnant liver hypertrophy. In other words, Gelfoam can preclude recanalization only when used in combination with permanent embolic agents and vascular plugs (21). To produce a sufficient FRL volume increase, the ideal embolic agent must occlude the portal vein effectively without recanalization and complication rates must be low.

In the current study, we achieved a mean increase of $41.6\% \pm 6.7\%$ (range, 35% to 45%) in the FRL volume. In the literature, there were two comprehensive meta-analyses reporting FRL volume increases as 17.8%-69.4% and 16%-44%, respectively, in patients with PVE (1,5). The wide spectrum of the rise in FRL volumes was probably due to both different embolic materials and combinations used, experience level of interventionalists, coexistence of cirrhosis, and use of chemotherapeutic drugs before PVE. Cirrhosis reduces the amount of hypertrophy in the remnant liver (22). It was found that chemotherapeutic drugs, except those that were platinum-based, did not affect the percentage of liver hypertrophy; however, diabetes mellitus decreased the hypertrophy ratios (1,5,10). However, Giraudo et al. (23) demonstrated that cirrhosis and diabetes mellitus did not decrease the percentages of liver hypertrophy but increased the essential time interval to reach sufficient FRL volumes.

The technical success indicates the feasibility of percutaneous PVE and the clinical success indicates a sufficient increase in the FRL volume to perform hepatectomy after PVE. In a comprehensive meta-analysis, the technical and clinical success rates were found to be 99.3% and 96.1%, respectively (5). In the current study, both the technical and clinical success rates were 100%. The higher percentages of clinical success rates than those reported in literature might be attributed to having no patients with a cirrhotic liver. Another reason might be our small sample size. With a larger number of patients, both the technical and clinical success rates may approach those reported in the literature.

After PVE, some minor complications can be observed such as fever, increase in serum transaminase levels,

pain, ileus, nausea, or vomiting, and the incidence was reported to be 8.9%-14.9% (5,24). In contrast, major complications were rarer and biliary leakage, subcapsular hematoma, portal hypertension, non-target embolization, infection, abscess or transient liver failure might be observed (5,24). Procedure-related mortality in PVE was reported in only one study (23). Hemorrhage could be seen in the form of hemobilia, hemoperitoneum, or subcapsular hematoma, and the most frequent major complication in PVE occurred with an incidence of approximately 2%-4% (24). In our study, there was a self-limiting subcapsular hematoma in only one patient (5%). It was relatively higher compared with that reported in the literature; however, it might be acceptable because there was no need for intervention, blood transfusion, and no permanent morbidity occurred.

The current study had several limitations. First, the low number of patients restricted the statistical analysis. The retrospective design of the study, lack of randomization, and absence of a control group for comparison with other embolic materials were the other limitations. Finally, the patient population did not contain any individuals with cirrhotic liver. Despite all these limitations, the current valuable study was first to report the results of pre-operative percutaneous PVE with a combination of Embosphere, Gelfoam, and AVPII.

In conclusion, transhepatic PVE in combination with Embosphere, Gelfoam, and AVPII to increase the FRL volumes before extended hepatectomy in patients with metastatic liver disease was both a safe and effective procedure with excellent technical success and low complication rates.

*The authors have nothing to disclose.

REFERENCES

1. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008;247:49-57.
2. Rous P, Larimore LD. Relation of the portal blood to liver maintenance: a demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *J Exp Med* 1920;31:609-32.
3. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990;107:521-7.
4. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012;255:405-14.
5. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, et al. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:25-34.
6. Geisel D, Malinowski M, Powerski MJ, et al. Improved hypertrophy of future remnant liver after portal vein embolization with plugs, coils and particles. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014;37:1251-8.
7. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, et al., Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1271-80.
8. May BJ, Madoff DC. Portal vein embolization: rationale, technique, and current application. *Semin Intervent Radiol* 2012;29:81-9.
9. Huh CG, Factor VM, Sánchez A, et al. Hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway is required for efficient liver regeneration and repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4477-82.

10. de Baere T, Roche A, Elias D, et al. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology* 1996;24:1386-91.
11. Jaber A, Toor SS, Rajan DK, et al. Comparison of clinical outcomes following glue versus polyvinyl alcohol portal vein embolization for hypertrophy of the future liver remnant prior to right hepatectomy. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:1897-905.
12. Di Stefano DR, de Baere T, Denys A, et al. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology* 2005;234:625-30.
13. Wang W, Li H, Tam MD, et al. The amplatzer vascular plug: a review of the device and its clinical applications. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:725-40.
14. Bent CL, Low D, Matson MB, et al. Portal vein embolization using a nitinol plug (Amplatzer vascular plug) in combination with histoacryl glue and iodized oil: adequate hypertrophy with a reduced risk of nontarget embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009;32:471-7.
15. Wilms C, Mueller L, Lenk C, et al. Comparative study of portal vein embolization versus portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant using a mini-pig model. *Ann Surg* 2008;247:825-34.
16. Laurent A. Microspheres and nonspherical particles for embolization. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007;10:248-56.
17. Madoff DC, Abdalla EK, Gupta S, et al. Transhepatic ipsilateral right portal vein embolization extended to segment IV: improving hypertrophy and resection outcomes with spherical particles and coils. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:215-25.
18. Stampfl U, Stampfl S, Bellemann N, et al. Experimental liver embolization with four different spherical embolic materials: impact on inflammatory tissue and foreign body reaction. *Cardiovasc Interv Radiol* 2009;32:303-12.
19. Katsumori T, Kasahara T, Akazawa K. Long-term outcomes of uterine artery embolization using gelatin sponge particles alone for symptomatic fibroids. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:848-54.
20. Kim GC, Bae JH, Ryeom HK. Percutaneous preoperative portal vein embolization using a combination of gelatin sponge and histoacryl glue. *Acta Radiologica* 2009;50:1119-25.
21. Ko HK, Ko GY, Sung KB, et al. Portal vein embolization via percutaneous transsplenic access prior to major hepatectomy for patients with insufficient future liver remnant. *J Vasc Interv Radiol* 2016;27:981-6.
22. Aoki T, Kubota K. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: consensus and controversy. *World J Hepatol* 2016;8:439-45.
23. Giraudo G, Greget M, Oussoultzoglou E, et al. Preoperative contralateral portal vein embolization before major hepatic resection is a safe and efficient procedure: a large single institution experience. *Surgery* 2008;143:476-82.
24. Ganeshan DM, Szklaruk J. Portal vein embolization: cross-sectional imaging of normal features and complications. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:1275-82.

Jejunal duvar kalınlaşmasının nadir bir nedeni: Primer seröz papiller peritoneal karsinoma

A rare cause of jejunal wall thickening: Primary peritoneal serous papillary carcinoma

Banu Demet COŞKUN¹, Eylem SEVİNÇ²

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Kayseri

²Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Karabük

Primer seröz papiller peritoneal karsinoma, peritonun nadir görülen bir adenokarsinomudur ve histolojik özellikleri overin seröz papiller karsinomu ile benzerdir. Ancak primer seröz papiller peritoneal karsinomada tipik olarak overler normaldir. Sıklıkla postmenapozal kadınlarda (ortalama yaş 55-65) görülür. En sık görülen bulgular asit ve karsinoembriyonik antijen-125 yüksekliğidir. Abdominal bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerde asit, peritoneal kalınlaşma, omental kek ve intraabdominal kitle görülen bulgulardır. Bu yazımızda jejunoileal duvar kalınlaşması ve asit ile başvuran ve primer seröz papiller peritoneal karsinoma tanısı alan olgu sunuldu. Literatürde jejunoileal tutulum ile prezente olan ilk vakadır.

Anahtar kelimeler: Primer seröz papiller peritoneal karsinoma, jejunoileal duvar kalınlaşması

Primary papillary serous carcinoma is a rare neoplasm of the peritoneum and is histologically similar to papillary serous carcinoma of the ovary. However, the presence of ovaries is quite common in primary papillary serous carcinoma. It is predominantly present in postmenopausal women (mean age, 55–65 years). The most common clinical findings are ascites and elevated carcinoembryonic antigen 125. Radiological findings, such as computed tomography and magnetic resonance imaging, on the abdomen showed ascites, peritoneal thickness, omental cake, and intra-abdominal mass. In this abstract, we are presenting the clinical findings of a patient with primary papillary serous carcinoma along with jejunoileal wall thickening and ascites.

Key words: Primary papillary serous carcinoma, jejunoileal wall thickening

GİRİŞ

Primer seröz papiller peritoneal karsinoma (PSPK) nadir görülen abdomen veya pelvikperitoneal yüzeyden kaynaklanan bir adenokarsinomdur. Swerdlow ve arkadaşları tarafından ilk kez 1959'da yeni bir tümör antitesi olarak tanımlanmıştır (1). Gerçek insidansı bilinmemektedir, ancak over kanserlerine göre sıklığı 1/10'dur (2). Çoğunlukla kadınlarda görülmesine rağmen erkeklerde de görülen olgular rapor edilmiştir (3,4). Sıklıkla yaşlılarda (ortalama yaş 55-65) ve postmenapozal kadınlarda görülür. Tümör histolojik, sitolojik ve immünohistokimyasal özellikler bakımından overin seröz papiller karsinomu ile benzerdir. Ancak PSPK tipik olarak normal görünümlü overlerin varlığı ile karakterizedir. Hastalar tipik olarak karın ağrısı, abdominal distansiyon, asit, bulantı ve kusma gibi subileus şikayetleri ile başvurabilirler (5). Bu yazımızda jejunoileal duvar kalınlaşması ve asit ile başvuran hastalarda PSPK'ında akılda tutulması gerektiğini vurgulamak istedik. Literatürde jejunoileal tutulum ile prezente olan ilk vakadır.

OLGU SUNUMU

Elli sekiz yaşında kadın hasta 1 aydır devam eden epigastrik ağrı, dolgunluk hissi, tekrarlayan kusma ve kilo kaybı (5 kg) nedeniyle gastroenteroloji servisine yatırıldı.

Hastanın özgeçmişinde 30 yıldır diabetes mellitusu (DM) olduğu ve son 4 yıldır diyabetik nöropatiye bağlı düşük ayak nedeniyle takip edilmekte olduğu öğrenildi. DM için insülin ve diyabetik nöropati için gregabalin kullanmakta idi. Hastanın fizik muayenesinde konjonktivalar soluk ve cilt yaygın hafif ödemli idi. Hastanın vital bulguları stabil idi. Hastaneye kabulünde bakılan laboratuvar tahlillerinde beyaz küre (WBC): 8190/mm³, nötrofil %70, hemoglobin: 10 gr/dl, ortalama eritrosit hacmi (MCV): 85, total protein: 5,1 gr/dl, albümin: 2,7 gr/dl, sodyum: 127, sedimentasyon: 6, C-reaktif protein (CRP): 4 idi. İdrar tetkikinde glukozüri dışında özellik yoktu. Serum tiroid stimüle edici hormon (TSH): düzeyi 1,2 ng/dl idi. Hastanın üst endoskopisi normaldi. Diyabetik gastroparezi düşünülerek sintigrafik mide boşalma hızı ölçüldü ve normal olarak raporlandı. Batın ultrasonografi (US) normal olarak değerlendirildi. Çekilen tüm batın magnetik rezonans görüntülemesinde yaygın jejunoileal anlarda inflamatuvar duvar kalınlaşması tespit edildi (Resim 1,2).

Bilgisayarlı tomografi anjiyografik incelemede mezenterik arter ve venler açık olarak yorumlandı. Kolonoskopi ile ağızdan girilerek jejunumun 1/3 proksimaline kadar ilerlendi. Endoskopik bakıda jejunumda 4-5 cm aralıklarla

İletişim: Banu Demet COŞKUN

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Kayseri
Tel: +90 352 336 88 84 • Faks: +90 352 336 88 57
E-mail: demetcoskun2@gmail.com

Geliş Tarihi: 23.11.2015 • **Kabul Tarihi:** 11.03.2016

DOI: 10.17941/agd.428340

mukozada sirküler tarzda eritemli alanlar izlendi ve biyopsi alındı. Jejunal biyopsi mukozal ödem olarak raporlandı. Hastanın izlemi esnasında vücutta yaygın ödem ile birlikte plevral mai ve asit gelişti. Asit örneklemede serum asit albümin gradienti: 0,8, assitadenozindeaminasyon (ADA) 5 mg/dl, EZN boyaması ile ARB (-), tüberküloz PCR negatif, asit sitoloji class II olarak raporlandı. Tümör markırlarından karsinoembriyonik antijen (CEA): 75 (normal, <3 IU/ml), kanser antijeni (CA)-125: 835 (normal, < 20 U/ml) idi. Kadın doğum muayenesinde adneksiyel yapılar normal olarak değerlendirildi. Perkütan jejunal biyopsisi için girişimsel radyoloji ile görüşüldü ancak sağ üst kadranda peritoneal kalınlaşma tespit edilerek periton biyopsisi alındı. Periton biyopsi sonucu serözal yüzeylerin papiller karsinomu olarak rapor edildi. Hasta tedavi planı için medikal onkoloji bölümüne devir edildi. Hastaya paklitaksel ve karboplatinden oluşan kombine kemoterapi protokolü başlandı. 3 kür sonrası hastanın gerek şikayetleri gerekse jejunoileal duvar kalınlaşmasının belirgin şekilde azaldığı ve kontrol CA-125 düzeyinin gerilediği gözlemlendi.

TARTIŞMA

PSPK nadir görülen peritoneal yüzeyden kaynaklanan bir adenokarsinomdur. Hastalık ağırlıklı olarak abdomen ve

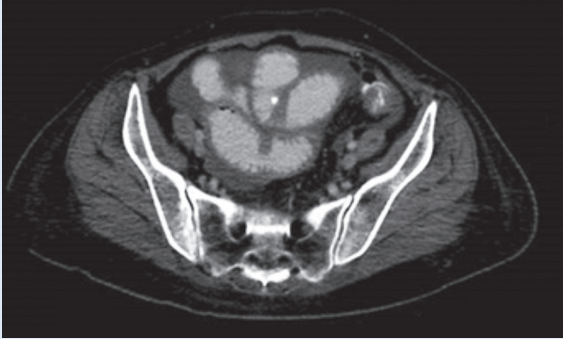
pelvik bölgenin peritoneal, mezenterik ve omental yüzeyinde görülür (1,2).

PSPK gerek histolojik gerekse prognostik açıdan papiller seröz over adeno karsinomlarına (PSOK) benzer özellikler gösterebilir. Bu benzerliği açıklamak için 2 teori öne sürülmüştür. 1. teori: peritoneal karsinoma, overlerin embriyonik gelişimi süresince peritonun içerisinde kalan overial doku kalıntılarından orjin almaktadır, 2. teori: hem overial hem de peritoneal doku (mezodermal orjinli) müllerian sistem kaynaklıdır (6,7). Jinekolojik Onkoloji Grubu tarafından PSPK'ı PSOK'dan ayırt etmek için tanı kriterleri tanımlanmıştır. Bunlar; her iki overin normal boyutta ya da benign bir lezyon nedeniyle normalden büyük olması, lezyonun her iki over yüzeyinden daha büyük olması, overyan tutulum varsa, over yüzeyinde veya korteksinde maksimum 5x5 mm'yi aşmayan implant varlığının olması ve tümörün histolojik ve sitolojik karakteristiğinin seröz tip ile uyumlu olmasıdır (8).

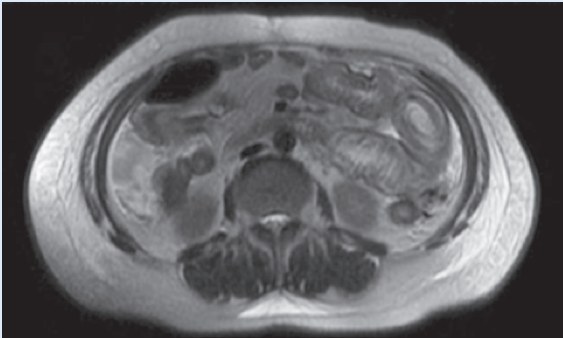
PSPK'ın görülme yaşı ortalama 55-65'dir. Hastalar karın ağrısı, abdominal distansiyon, abdominal kitle, asit ve subileus ile başvurabilir. Rapor edilen olguların %70-90'ında CA-125'de anormal yükselme ve asit bulunmaktadır. Böylece CA-125 tedavi etkinliğinin takibinde ve nüksün erken tespitinde kullanılabilir (9,10). Morita ve arkadaşlarının yayınladıkları 11 PSPK'lı vaka serisinde; 9 hasta karın ağrısı, 7 hasta abdominal rahatsızlık, 5 hasta abdominal distansiyon, 3 hasta asit ve 3 hasta abdominal ele gelen kitle şikayetleri ile başvurmuş olup tüm hastalarda CA-125 seviyeleri artmış idi (10). Bizim hastamız da PSPK'nın jejunoileal duvar invazyonuna sekonder yaygın duvar kalınlaşmasına sekonder subileus şikayetleri ile başvurmuş olup hastamızın takiplerinde asit gelişmiştir. Literatürle uyumlu olarak bizim hastamızda da CA-125 seviyeleri yüksekti.

Olguların bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans (MR) görüntülemelerinde asit, peritoneal kalınlaşma, peritoneal nodül, omental nodül veya kek, ve lenfadenopati en sık görülen bulgulardır (9,11). Olguların %20-70'inde pelvik/retro-peritoneal lenf nodlarına, <%15 visseral ve ekstraperitoneal lenf nodu yayılımı rapor edilmiştir (5). PSPK, nadiren de olsa intestinal duvarı invaze ederek intestinal kitlelere neden olabilmektedir. Literatürde günümüze kadar kolonda kitle (kolon karsinomu) ile prezente olan ve kötü diferansiye PSPK tanısı konulan yalnızca 3 olgu bildirilmiş olup ince bağırsak tutulumu şu ana kadar hiç bildirilmemiştir (12-14). Bizim olgumuzda PSPK'un jejunum orta kısmından başlayıp ileal duvarı yaygın bir şekilde infiltre ettiği gözlemlendi.

Jejunoileal duvar kalınlaşmasında ayırıcı tanıda; inflamatuvar nedenler (Crohn hastalığı), infeksiyöz nedenler (tü-



Resim 1. İleal duvar kalınlaşması.



Resim 2. Jejunal duvar kalınlaşması.

berküloz, tifo, giardia, *Yersinia enterocolitis*), malignensi (lenfoma, sarkom), iskemi ve infarkt, vaskülit (sistemik lupus eritematozus, Henoch-Schönlein sendromu), intestinal ödem (nefrotik sendrom, siroz, protein kaybettiren enteropati), intramural hemoraji (hemofili, antikoagülan kullanımı) yer almaktadır (15). Hastamızın endoskopik bakışı ve biyopsisinde Crohn hastalığına ait bulgu izlenmedi. BT anjiyografisinde superior mezenterik arter ve ven açık olup duvar kalınlaşması hematoma ile uyumlu değildi. Asit tüberküloz PCR negatif idi. Diğer nedenlerde dışlanarak peritoneal kalınlaşmadan biyopsi yapıldı ve hastamıza PSPK tanısı kondu.

PSPK'nın tedavisi stage III-IV seröz ovarian papiller kan-

serler ile benzerdir. Tedaviyi; platinyum temelli kemoterapiyi takiben histerektomi, salpingoferektomi ve omentektomiye içeren debulking cerrahi oluşturur (16). Bizim hastamız da paklitaksel ve karboplatinden oluşan kombine kemoterapi aldı. 3 kür kemoterapi sonrası hastanın jejunoileal duvar kalınlaşması belirgin şekilde azaldı ve yükselmiş olan CA-125 seviyelerinin normale döndüğü izlenmiştir.

Sonuç olarak orta-ileri yaşta kadın hastalarda peritoneal karsinomatozis varlığında tespit edilebilir bir malignensi yokluğunda ve normal over durumunda PSPK akla getirilmelidir. Nadiren de olsa ince bağırsaklarda duvar kalınlaşmasına neden olabileceği düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Swerdlow M. Mesothelioma of the pelvic peritoneum resembling papillary cyst adenocarcinoma of the ovary. Case report. Am J Obstet Gynecol 1959;77:197-200.
2. Halperin R, Zehavi S, Langer R, et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a new epidemiologic trend? A matched-case comparison with ovarian serous papillary cancer. Int J Gynecol Cancer 2001;11:403-8.
3. Shah IA, Jayram L, Gani OS, et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum in a man: a case report. Cancer 1998;82:860-6.
4. Shmueli E, Leider-Trejo L, Schwartz I, et al. Primary papillary serous carcinoma of the peritoneum in a man. Ann Oncol 2001;12:563-7.
5. Steinhagen PR, Sehouli J. The involvement of retroperitoneal lymph nodes in primary serous-papillary peritoneal carcinoma. A systematic review of the literature. Anticancer Res 2011;31:1387-94.
6. Kannerstein M, Churg J, McCaughey WT, Hill DP. Papillary tumour of the peritoneum in women: mesothelioma or papillary carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1977;127:306-14.
7. Lauchlan SC. The second müllerian system. Obstet Gynecol Surv 1972;27:133-46.
8. Bloss JD, Liao SY, Buller RE, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. Gynecol Oncol 1993;50:347-51.
9. Chiou SY, Sheu MH, Wang JH, Chang CY. Peritoneal serous papillary carcinoma: a reappraisal of CT imaging features and literature review. Abdom Imaging 2003;28:815-9.
10. Morita H, Aoki J, Taketomi A, et al. Serous surface papillary carcinoma of the peritoneum: clinical, radiologic and pathologic findings in 11 patients. Am J Roentgenol 2004;183:923-8.
11. Voultsinos V, Semelka RC, Elias J Jr, et al. Primary peritoneal carcinoma: computed tomography and magnetic resonance findings. J Comput Assist Tomogr 2008;32:541-7.
12. Chand M, Moore PJ, Clarke AD, et al. A diagnostic dilemma following risk-reducing surgery for BRCA1 mutation-a case report of primary papillary serous carcinoma presenting as sigmoid cancer. World J Surg Oncol 2007;5:102.
13. Kim HS, Sung JY, Park WS, et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma presenting as a single colonic mass without peritoneal dissemination. Intern Med 2013;52:227-32.
14. Tran TA, Holloway RW. Primary peritoneal low-grade serous carcinoma forming a mass in the colon mimicking a colonic primary carcinoma: a case report. Eur J Gynaecol Oncol 2013;34:86-9.
15. Eisenberg RL. Thickening of small bowel folds. AJR Am J Roentgenol 2009;193:W1-6.
16. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: Unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2010;75:27-42.

Alerjik rinitli bir olguda eozinofilik özofajit

Allergic rhinitis in eosinophilic esophagitis

Fatma DÜŞÜNÜR GÜNSEN¹, Serhat BOR², Murat SEZAK³, Aytül Zerrin SİN¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ¹Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, ³Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Eozinofilik özofajit; özofagus mukozasında eozinofilik infiltrasyon ile karakterize kronik, immün aracılı bir tablodur. Erişkinlerde özofageal disfonksiyon semptomları olan disfaji, gıda takılma hissi, regürjitasyon, kusma ve göğüs ağrısı en sık görülen yakınmalardır. Tanı hastanın semptomları eşliğinde endoskopik ve histolojik bulgular ile konur. Bu olguda alerjik riniti ve eozinofilik özofajiti olan bir hasta tanımlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Disfaji, eozinofilik infiltrasyon, alerjik rinit

Eosinophilic esophagitis is a chronic, immune-mediated disease that is characterized by eosinophilic infiltration into the esophagus mucosa. In adults, the symptoms of esophageal dysfunction include dysphagia, food bolus impaction, regurgitation, vomiting, and chest pain. The diagnosis of eosinophilic esophagitis should be based on the symptoms, endoscopic appearance of the esophagus mucosa, and histological findings. This case report describes a 23-year-old male with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis.

Key words: Dysphagia, eosinophilic infiltration, allergic rhinitis

GİRİŞ

Eozinofilik özofajit (EÖ); kronik, immün aracılı, eozinofilden zengin inflamasyonla seyreden özofagus disfonksiyonu ile karakterize bir hastalıktır (1). Normal şartlarda özofagus eozinofilden yoksundur. Özofagusta eozinofil infiltrasyonunun gösterilmesi tipik olarak eozinofilik özofajit veya gastrointestinal reflü hastalığını düşündürmektedir (2,3). Eozinofilik özofajitli olguların %75'i atopik yapıda olup; çoğunlukla gıda, ikinci sırada da inhale alerjen duyarlılığı saptanmaktadır.

OLGU SUNUMU

23 yaşında erkek hasta, alerji kliniğimize başvurusunda 10 yaşından beri yıl boyu süren ancak özellikle bahar aylarında yoğunlaşan şiddetli burun akıntısı, burun kaşıntısı, damakta kaşıntı, gözlerde kızarıklık ve kaşıntı şeklinde şiddetli alerjik rinit ve konjonktivit semptomları mevcuttu. Öksürük, nefes darlığı veya hırıltı gibi astım semptomları yoktu. Ayrıca sorgulamasında 2-3 yıldır olan, son 3 ayda artış gösteren ve özellikle bahar aylarında olan gıdalarla boğazda takılma hissi, yutma güçlüğü ve kusma yakınması mevcuttu. Fizik muayenesinde; tansiyon arteriyel (TA): 120/80 mmHg, nabız (Nb): 75/dk, konjonktivalar hiperemik, burun bakısında mukoza soluk izlendi, hafif sulu sekresyonu mevcuttu. Solunum sistemi muayenesi

ve diğer sistem muayeneleri olağandı. Kulak burun boğaz tarafından yapılan fizik muayenesinde de burun mukozası soluk, rinitle uyumlu mukozal değişiklikler olup polip saptanmadı. Nazal smear örnekleme rutin uygulamada kullanılmadığından ve tanıya ek fayda sağlamadığından yapılmadı. Özgeçmişinde ek hastalık öyküsü, sigara kullanımı, operasyon öyküsü yoktu; soy geçmişinde ailesinde alerjik hastalık öyküsü yoktu. 13 yaşına kadar evde kedi beslediği ancak 10 yıldır kedisinin olmadığı öğrenildi. Buna rağmen hastanın rinit semptomları kedi teması ile belirgin olarak artıyordu. Mevcut rinit yakınmaları ile çeşitli merkezlere başvurmuş, değişik antihistaminik tablet ve nazal steroid tedavileri kullanmasına rağmen rinit yakınmaları hiçbir zaman tam olarak gerilememişti. Hastanın kan biyokimyasında karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi; hemogramda eozinofil sayısı 470/μL (0-500/μL), normal sınırlarda idi, bu değer periferik yayma ile doğrulandı. Total (immünglobulin E) IgE seviyesi 36.1 IU/mL (0-100 IU/mL) normal, GX1 (Grass Panel-ot karışımı paneli) spesifik IgE: 0.58 kUA/l Rast Mtd (>0.35 pozitif) pozitif, WX3 (Weed Panel-yabani ot karışımı paneli) spesifik IgE: 0.36 kUA/l Rast Mtd (>0.35 pozitif) pozitif saptandı. Deri prik testinde ot polenleri +3, sinir otu +2, kedi +3 pozitif saptandı. Gıda alerjisi açısından yapılan

İletişim: Fatma DÜŞÜNÜR GÜNSEN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Bornova-İzmir
Tel: +90 232 390 35 23 • E-mail: fatmadusunur@hotmail.com

Geliş Tarihi: 23.11.2017 • **Kabul Tarihi:** 28.12.2017

DOI: 10.17941/agd.428946

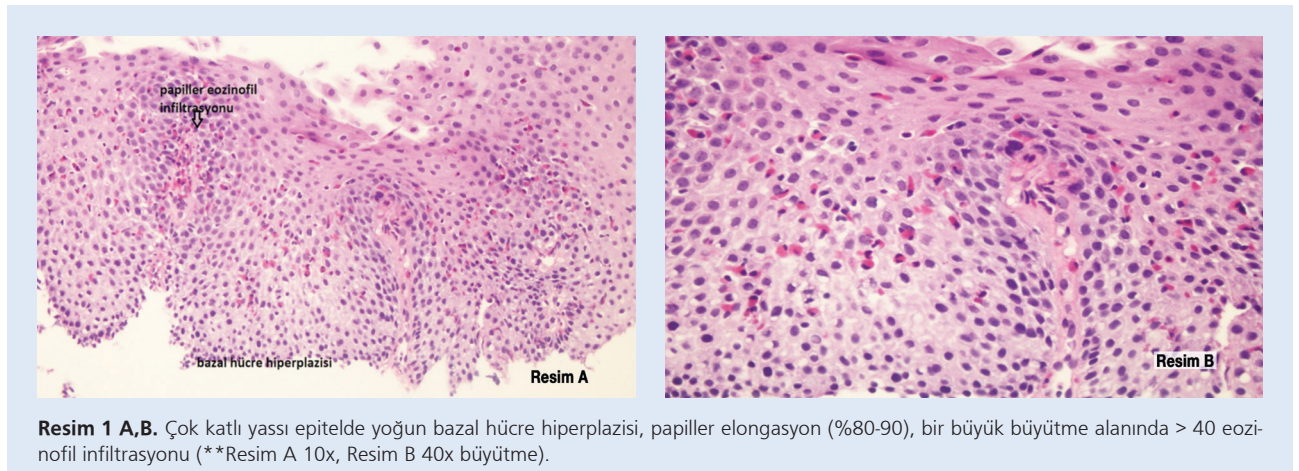
testleri negatifti. Gastroenteroloji tarafından yapılan gastroskopi; distal özofagusta geçişi daraltmayan Schatzki halkası ve hiatus hernisi izlendi. Alınan biyopsilerde; distal özofagusta skuamöz epitel içerisinde bir büyük büyütme alanında 30 ve üzeri; proksimal özofagusta bir büyütme alanında 20 eozinofil izlendi; bulgular eozinofilik özofajit ile uyumlu olarak yorumlandı (Resim 1 A-B). Gastroözofageal reflü hastalığı açısından yapılan özofagus manometrisi, empedans ve pH analiz sonuçları normaldi. Hastaya eozinofilik özofajit ve alerjik rinit tanısı konarak rinite yönelik polenlerle sublingual immünoterapi (OralAir®) başlandı, özofajite yönelik oral budesonid kapsül 400 mcg 2,5 ay süreyle verildi. Tedavinin birinci ayının sonunda hastanın gıda alımı sonrası ortaya çıkan klinik yakınmaları ve alerjik rinit semptomları düzeldi.

TARTIŞMA

Eozinofilik özofajit; ilk olarak 1970'li yıllarda tanımlanmış olup, farkındalığın artması ve tanı yöntemlerinin gelişmesi ile son yıllarda insidansı artmakta olan bir hastalıktır (4,5). Gastroözofageal reflü tanısına sahip hastaların aslında yaklaşık %6-10'unda gerçek tanının EÖ olduğunu öne süren yayınlar mevcuttur (6). Yetişkinlerde genellikle erkeklerde görülmekte olup; hastaların yaklaşık %60-70'inde periferik eozinofili, artmış serum total IgE düzeyi ile alerjik astım, alerjik rinit veya atopik dermatit gibi alerjik hastalıklar eşlik edebilmektedir (7). Çocuklarda ise gıda alerjisi birlikteliği solunum yolu alerjilerine göre daha sık rastlanmaktadır. Bizim olgumuzda da yapılan testlerde gıda duyarlılığı saptanmamış olup, tablo aeroalerjenlerle ilişkilendirilmiştir. Solunum yoluyla alınan alerjenlerin özofagusa ulaşanlarının burada inflamasyonu başlattığı ve bu yolla özofagusta eozinofil infiltrasyonu oluştuğu düşünülmektedir (8).

Hastaların klinik yakınmaları yaşa göre değişkenlik gösterebilmektedir. Yetişkin hastalarda ilk yakınma sıklıkla katı gıdalara karşı gelişen disfajidir. Buna ek olarak gıda takılma hissi, tedaviye yanıtız reflü yakınmaları ve üst batin ağrısı olabilmektedir (9). Ayrıca literatürde özofagusta motilite bozukluğu, striktürler, spontan özofagus perforasyonu (Boerhaave sendromu) veya endoskopi sırasında özofagus perforasyonu gibi klinik durumlar da tanımlanmıştır. Disfaji nedeniyle endoskopi yapılan hastaların yaklaşık %15'inde EÖ saptanmaktadır (10). Çocuklarda ise klinik bulgularda yutma problemleri, kusma, karın ağrısı ve ilerleyen olgularda büyüme-gelişme geriliği ön planda olmaktadır.

Tanı yaşı yetişkinlerde 20-30 arasındadır. Tanı klinik bulgular eşliğinde endoskopik biyopsi ve histolojik inceleme ile konmaktadır. Histolojik incelemede; mukozal eozinofili, eozinofil mikroabseleri, ekstrasellüler alanlarda eozinofil granülleri, yüzey epitelinde deskuamasyon, bazal zon hiperplazisi, intersellüler alanlarda dilatasyon, subepitelial fibrozis/sklerozis/lamina propriada fibrozis görülebilmektedir (1). Buna göre tanı için; bir büyük büyütme alanında 15 ve üzeri eozinofil görülmesi, klinik bulgu olması, gastrointestinal sistemde özofagusa sınırlı eozinofil infiltrasyonu olması, sekonder özofageal eozinofili nedenlerinin dışlanması (reflü gibi...) ve bu bulgular eşliğinde diyet-steroid tedavisi ile klinik yanıt alınması gerekmektedir (11). Özofagusta eozinofili saptanabilecek ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıkların başında gastroözofageal reflü gelmektedir. Bunun dışında da; eozinofilik gastrointestinal hastalık, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, enfeksiyonlar, hipereozinofilik sendrom, akalazyza, ilaç hipersensitivitesi, vaskülitler, pemfigus vegetans, bağ doku hastalıkları, graft versus host hastalığı gibi birçok değişik klinik durumda da özofageal eozinofil infiltrasyonu olabilmektedir, ayırıcı tanıda akla gelmelidir (1).



Tedavide özellikle gıda alerjisi saptanan vakalarda gıda eliminasyon diyetleri önerilmekte, alerjenle temas kesinlikle tablo düzelebilmektedir. Ancak gıda alerjisi saptanamaması durumunda elemental diyet gibi uygulaması zor diyet tedavileri hem hasta açısından uygulaması zor olduğundan hem de kanıt düzeyi düşük olduğundan önerilmemektedir. Farmakolojik tedavide öncelikle asit süpresyonu (proton pompa inhibitörleri ile) yapılmalı, özellikle altta reflü gibi klinik tabloyu karıştıran bir durum var ise düzeltilmelidir. Öncelikle en az iki ay gibi bir süre ile bu tedavinin verilmesi ve sonrasında kontrol endoskopi ile değerlendirme yapılması önerilmektedir (12). Topikal kortikosteroidler esas tedaviyi oluşturan ajanlardır. Budesonid ve flutikazon bu konuda en çok çalışılan steroid-

ler olup, kullanılacak süre ya da hasta seçimi konusunda randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak genel kullanımda olan yetişkin dozları şu şekildedir; flutikazon inhaler yetişkin dozu 440-880 mcg- günde 2 kez, budesonid süspansiyon 2 mg/gün. Hastaların bu tedaviyi kullanırken ilaç alımından sonra 30 dk herhangi bir şey yememesi-içmemesi önerilmektedir. Daha ağır hastalık durumunda ise birkaç hafta süre ile 1-2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg/gün) dozunda sistemik prednizolon kullanılabilir. Tedavi bırakıldığında relaps olasılığı fazladır, bu yüzden sistemik steroidlerin sadece çok ağır durumlarda kullanılması ve yan etkileri açısından dikkatli olunması gerekmektedir (13-16).

KAYNAKLAR

1. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20.
2. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28.
3. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002;56:260-70.
4. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1055-61.
5. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, et al; Swiss EoE study group. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1349-50.
6. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:336-43.
7. Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, et al. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1090-2.
8. Fogg IM, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:796-7.
9. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516-22.
10. Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, et al. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia—a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1140-6.
11. Aceves SS, Ackerman SJ. Relationships between eosinophilic inflammation, tissue remodeling, and fibrosis in eosinophilic esophagitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:197-211.
12. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, et al. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1312-9.
13. Arora AS, Perrault J, Smyrk TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin Proc* 2003;78:830-5.
14. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381-91.
15. Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010;139:418-29.
16. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1673.