

# AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

## THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

**Aralık/December:** 2018

**Cilt/Volume:** 17

**Sayı/Number:** 3

**Yayın Türü/Publication Type:** Yaygın Süreli/Periodical

**Basım Tarihi/Date of Issue:** 29.12.2018

**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/Technical Editor-Page Layout:**  
Bektaş ÇIRACI

**Sekreteryaya/Secretary:** Türk Gastroenteroloji Vakfı

**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

Fatih TEKİN

### **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 Bioistatistician**

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 başvurusu 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](http://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 75.00 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 kelimedenden 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](http://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, 75,00 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.

# authors

✓ 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 paranthesis. 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, 3<sup>rd</sup> 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.

# THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

---

## AUTHOR'S AGREEMENT

I hereby assign and transfer copyright in and to the submitted work, including the exclusive right to publish the same in all forms and media, now and hereafter known and all other rights under copyright to the Turkish Gastroenterology Foundation (TGV) if and when the manuscript is accepted for publication or published by TGV. I further acknowledge that all such rights under copyright may be transferred, assigned, or licensed by TGV to third parties.

To be signed by all authors:

### Title:

Author:..... Date:.....

Author:..... Date:.....

Author:..... Date:.....

Author:..... Date:.....

Author:..... Date:.....

Author:..... Date:.....

**Note:** Manuscripts cannot be processed for publication until the Publisher has received this signed form. If the manuscript is not published by TGV, this letter will not take effect. Copies of this form may be made for additional signatures.

## MANUSCRIPT CHECKLIST

Remember to submit the author's agreement plus three copies of the manuscript, with the components arranged in the following order:

- |                                |                                 |
|--------------------------------|---------------------------------|
| _____ 1. Title Page            | _____ 7. References             |
| _____ 2. Abstract              | _____ 8. Tables                 |
| _____ 3. Introduction          | _____ 9. Figure Legends         |
| _____ 4. Materials and Methods | _____ 10. Figures               |
| _____ 5. Results               | _____ 11. Author's agreement    |
| _____ 6. Discussion            | _____ 12. Bank transfer receipt |
-

# AKADEMİK

# GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

## KONTROL LİSTESİ

### Yayın kurulu

Editör  
Erkan PARLAK

### Yardımcıları

Engin ALTINTAŞ  
Reskan ALTUN  
Levent FİLİK  
Gökhan KABAÇAM  
Elmas KASAP  
Fatih Oğuz ÖNDER  
Erkin ÖZTAŞ

Ali ÖZDEN (DANIŞMAN)

### Yazışma Adresi

Türk Gastroenteroloji Vakfı  
Balkiraz Mah. Gaziler Caddesi. 22/1  
06620 Abidinpaşa - Ankara  
Tel : (90-312 ) 3620787 - 3622145  
Faks : (90-312 ) 3625948  
E-posta: akademik@tgv.org.tr  
Web adresi: www.akademik.tgv.org.tr

- Üç nüsha yazı
- Orjinal resim ve grafiklerden 3 kopya konuldu.
- Derginin yazım kurallarına uygunluğu gözden geçirildi.
- 75.00 TL Akademik Gastroenteroloji Dergisi'nin banka hesabına [Türkiye İş Bankası, Ankara Abidinpaşa Şubesi (Şube Kodu: 4232) TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. 512442 Nolu TL Hesabı (IBAN: TR21 0006 4000 0014 2320 5124 42)] yatırıldı, dekont ekte sunuldu.
- Yazının yayın hakkının Türk Gastroenteroloji Vakfı'na devredildiğine dair yazı tüm yazarlarca imzalanarak zarfa konuldu. Böylece tüm yazarlar çalışmayı tekrar gözden geçirmiş sayılacaktır.
- Yayın kurallarına uygun olmayan şekilde gönderilen yayınlar değerlendirmeye alınmayacaktır. Bu nedenle yayın başvurusu yapanların bu konulara azami dikkat etmeleri gerekmektedir.

## YAYIN HAKKI DEVRİ SÖZLEŞMESİ

Biz aşağıda isim ve imzaları bulunan yazarlar AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ'ne yayınlanmak üzere gönderdiğimiz yazımızın gerekli görülen düzeltmelerle birlikte her türlü yayın hakkını, yazının yayınlandığı günden itibaren Türk Gastroenteroloji Vakfı'na devrettiğimizi kabul ederiz.

Tarih:.....

Yazının adı:.....

Yazarların adı

Yazarların imzası

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

## İÇİNDEKİLER/CONTENTS

### Özgün Araştırmalar/Original Articles

- 91 **Gastroözofageal reflü hastalığında diyafram krusları arasındaki açı ile asit reflü şiddeti arasındaki ilişki: bir retrospektif kohort çalışması**  
Relationship between acid reflux severity and the angle between diaphragm crus in gastroesophageal reflux disease: a retrospective cohort study  
Süleyman ORMAN, Ahmet ASLAN
- 98 **Helicobacter pylori CagA IgG pozitifliğinin gastrointestinal yakınmalar ve histopatolojik bulgular ile ilişkisi**  
The relationship between Helicobacter pylori CagA IgG positivity and gastrointestinal complaints and histopathological findings  
Sibel BAKIRCI ÜREYEN, Cumali EFE, Narin NASIROĞLU İMGA, Tankut KÖSEOĞLU, Ersan ÖZASLAN, Hasan TUNCA, Engin SENNAROĞLU
- 104 **Sonoelastrografi ile fokal pankreas kitleleri; fokal pankreatit mi? Pankreatik adonakanser mi?**  
Pancreatic mass with sonoelastography, fokal pancreatitis or pancreatic adeno ca?  
Melike Ruşen METİN, Mustafa TAHTACI
- 110 **C-Reaktif protein/albumin oranının sirotik hastalarda prognostik amaçlı kullanımı**  
Prognostic utility of C-Reactive protein/albumin ratio in cirrhotic patients  
Mustafa KAPLAN, İhsan ATEŞ, Meral AKDOĞAN KAYHAN, Sabite KAÇAR, Muhammet Yener AKPINAR, Volkan GÖKBULUT, Orhan COŞKUN, Adem AKSOY, Ufuk Barış KUZU
- 117 **Prekanseroz lezyonların Helicobacter pylori eradikasyonuna olan etkisi**  
Precancerous lesions effects on the eradication of Helicobacter pylori  
Evrin KAHRAMANOĞLU AKSOY, Muhammet Yener AKPINAR, Ferdane PİRİNÇÇİ SAPMAZ, Zeynep GÖKTAŞ, Gülçin Güler ŞİMŞEK, Metin UZMAN, Yaşar NAZLIGÜL



**123 *Kolon polipleri ve diyet ilişkisi***

Relationship between colon polyps and diet

Yasin şAHİNTÜRK, Ayhan Hilmi ÇEKİN

**131 *Characteristics of non-hepatic cancers in cirrhotic patients***

Sirozlu hastalarda gelişen karaciğer dışı kanserlerin özellikleri

Enver AKBAş, Reskan ALTUN, Murat KORKMAZ

**137 *Kronik hepatitli ve karaciğer sirozlu hastaların biyoelektrik impedans yöntemi ile değerlendirilmesi***

Evaluation of chronic hepatitis and cirrhotic patients with bioelectrical impedance analysis

Haşim NAR, İdris KIRHAN, Hüseyin TAşKIRAN, Çiğdem CİNDÖĞLU, Ahmet UYANIKOĞLU, Necati YENİCE

**142 *Neopterin as an indicator of inflammation in chronic viral hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma***

Kronik viral hepatitler, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomada inflamasyon göstergesi olarak neopterin

Muhammed Fatih AYDIN, şule NAMLI KOÇ, Sabiye AKBULUT, Dilek OĞUZ

## Gastroözofageal reflü hastalığında diyafram krusları arasındaki açı ile asit reflü şiddeti arasındaki ilişki: bir retrospektif kohort çalışması

Relationship between acid reflux severity and the angle between diaphragm crus in gastroesophageal reflux disease: a retrospective cohort study

Süleyman ORMAN<sup>1</sup>, Ahmet ASLAN<sup>2</sup>

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, <sup>2</sup>Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

**Giriş ve Amaç:** Gastroskopi ve 24 saatlik pH metre gastroözofageal reflü hastalığının tanısında altın standarttır. Bu çalışma, 24 saatlik pH metre ile saptanan asit reflü şiddeti ile diyafram krusları arası açının ilişkisini belirlemeyi amaçlamıştır. **Gereç ve Yöntem:** Haziran 2011 ve Haziran 2017 arasında, gastroözofageal reflü hastalığı olan 32 hasta ile 20 normal bireyden elde edilen veriler retrospektif olarak incelendi. Diyafram krusları arasında açı ölçümü bilgisayarlı tomografi kesitleri üzerinden yapıldı. **Bulgular:** Diyafram krusları arasındaki açının genişlemesi ile DeMeester skorunun yüksekliği arasında anlamlı olarak orantılı ilişki bulundu ( $p < 0.004$ ). DeMeester skoru  $\geq 14.7$  olan hastalarda daha düşük DeMeester skoru olanlara göre bu açının ortalama değeri anlamlı olarak daha yüksekti ( $p = 0.033$ ). Kruslar arası açı normal bireylerde gastroözofageal reflü hastalığı olanlarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha düşüktü (normal birey ile DeMeester  $\geq 14.7$  olan gastroözofageal reflü hastalıklı birey,  $p = 0.001$ ; normal birey ile DeMeester  $< 14.7$  olan gastroözofageal reflü hastalıklı birey,  $p = 0.04$ ). DeMeester skorunun  $\geq 14.7$  olarak kestirilmesinde, açının  $65^\circ$  ve üzeri olmasının duyarlılığı %94.4, özgüllüğü %42.9, pozitif kestirim değeri %68.0 ve negatif kestirim değeri %85.7 olarak saptandı. **Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları, diyafram krusları arası açı ile asit reflü şiddeti arasında açık bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bilgisayarlı tomografi kruslar arasındaki açığı hesaplaması ile anti-reflü cerrahi öncesinde faydalı bir yöntem olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Gastroözofageal reflü hastalığı, 24 saatlik pH metre, bilgisayarlı tomografi, diyafram krusları

**Background and Aims:** Gastroscopy and 24-hour pH monitoring are currently the gold standards in diagnosing gastroesophageal reflux disease. This study aims to define the association between the acid reflux severity, as determined by the 24-hour pH monitoring, and the grade of the intercrural angle. **Material and Methods:** The clinical data from 32 patients with gastroesophageal reflux disease and 20 normal individuals without gastroesophageal reflux disease were retrospectively analyzed. The intercrural angle of all patients was measured using computed tomography and compared with the DeMeester score. **Results:** A significant proportional relationship was found between the enlargement of the angle between crura and the DeMeester score ( $p < 0.004$ ). The intercrural angle was significantly higher in patients with a DeMeester score  $\geq 14.7$  than in those with a lower DeMeester score ( $p = 0.033$ ). The intercrural angle was also significantly lower in normal individuals when compared with patients with gastroesophageal reflux disease (normal individual vs gastroesophageal reflux disease with DeMeester score  $\geq 14.7$ ,  $p = 0.001$ ; normal individual vs gastroesophageal reflux disease with a DeMeester score  $< 14.7$ ,  $p = 0.04$ ). The cutoff threshold for the angle between crura in predicting a DeMeester score  $\geq 14.7$  was  $\geq 65^\circ$  with 94.4% sensitivity, 42.9% specificity, 68% positive predictive value and 85.7% negative predictive value. **Conclusion:** Results of the present study indicate an association between the angle between crura and acid reflux severity. Computed tomography can be an ancillary method before anti-reflux surgery as it calculates the angle between crura.

**Key words:** Gastroesophageal reflux disease, 24-hour pH monitoring, computed tomography, diaphragmatic crura

### GİRİŞ

Batı nüfusunun yaklaşık %20'si gastroözofageal reflü hastalığından (GÖRH) muzdariptir. Bu hastaların çoğunluğu, diyet, yaşam tarzı değişiklikleri ve proton pompa inhibitörleri (PPI) ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilen GÖRH'e sahiptir (1). Bununla birlikte, inatçı semptomları olan hastalarda genellikle ek endoskopik işlemler veya anti-reflü cerrahisi gerekir. Laparoskopik Nissen fundoplikasyonu (LNF), ilk kez Rudolph Nissen tarafından tanımlanmış olup, GÖRH'li hastalarda tercih edilen etkin bir cerrahi yöntemdir (2,3). GÖRH'de hasta seçiminin doğru

yapılması ameliyat sonrası başarıda anahtar rol oynar. Bu nedenle, özofagogastrik bileşkenin anatomik yapısı dâhil olmak üzere hastaların klinik, demografik ve tanısal özellikleri titizlikle değerlendirilmelidir.

Günümüzde üst gastrointestinal sistem endoskopisinin reflüyü gösteremediği durumlarda objektif bir test olan 24 saatlik pH metre uygulanır. Alt özofageal sfinkterin (AÖS) 5 cm üzerine bir prob yerleştirilir ve pH  $< 4$  olduğu toplam süre kaydedilir. Bu testte 6 parametre ölçülür:

**İletişim:** Süleyman ORMAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Cerrahisi Bilim Dalı, 3. Kat, Kadıköy, İstanbul, Türkiye  
E-mail: suleymanorm@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 20.05.2018 • **Kabul Tarihi:** 21.09.2018

DOI: 10.17941/agd.469959

toplam aside maruz kalma süresi, ayakta aside maruz kalma süresi, reflü ataklarının sayısı, yatariken aside maruz kalma süresi, 5 dakikadan fazla süren ataklar ve en uzun reflü atağının süresi (4,5). DeMeester skoru, yukarıda belirtilen değişkenlere göre hesaplanır ve 14.72 skoru, patolojik asit reflüsü olarak kabul edilir (6). Bu çalışmanın temel amacı, GÖRH'de DeMeester skoru ve bilgisayarlı tomografi (BT)'de ölçülen diyafram krusları arasındaki açının ilişkisini belirlemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma retrospektif olarak planlanmış, etik kurul onayı alınmış ve Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır (Etik Kurul Kabul No: 2017/0172). Çalışmanın yapısı nedeni ile olgulardan çalışma hakkında bilgilendirilmiş onam formu alınmamıştır.

### Hasta Seçimi

Haziran 2011 ve Haziran 2017 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Cerrahisi Bölümü'ne başvuran pH metre ile DeMeester skoru elde edilmiş, özofagus veya mideye yönelik daha önce cerrahi yapılmamış, diyafram kruslarını gösterecek şekilde IV kontrastlı toraks veya abdomen BT incelemeleri olan 32 GÖRH'lü hasta ile, uygun BT tetkikleri olan, cerrahi veya travma öyküsü ile GÖRH olmayan 20 olgu çalışmaya dâhil edilmiştir.

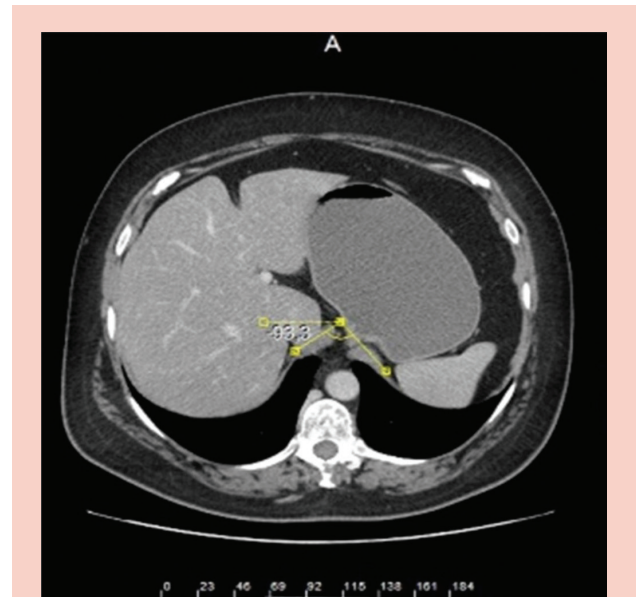
### Gastroözofageal Reflü Hastalığı Tanısı ve 24 Saatlik pH Metre

Her olguda, tipik reflü semptomlarıyla (mide ekşimesi, regürjitasyon, vs.) veya atipik semptomlarla bağlantılı olan GÖRH tanısı konuldu. Hastalara PPI ile 2 ay boyunca ampirik medikal tedavi başlandı. Medikal tedaviye dirençli veya yanıtız hastalarda ileri tanı çalışmalarına gidildi. Hiatal herni, kısa özofagus veya diğer atipik semptomlardan şüphelenilen hastalar için de bu testlere (24 saatlik pH metre ve özofageal manometre) ek olarak toraks ve üst batin BT incelemeleri yapıldı. BT görüntülemesi olmayan GÖRH'lü hastalar bu çalışmaya dâhil edilmedi. Hastaların 24 saatlik pH metre ve özofageal manometreleri, 7 yıllık deneyime sahip gastroenteroloji cerrahı tarafından gerçekleştirildi. Olguların pH metre ve özofageal manometreleri 6 saatlik ağılıktan sonra aynı gün ard arda işlemler olarak gerçekleştirildi. Hastalar işlemlerinden 1 hafta önce PPI ve diğer gastrointestinal motilite etkileyici ilaçlarından uzak tutuldu. Hastaların pH metre işlemleri (ZepHr® pH Reflux Monitoring System, Sandhill Scientific, CO, ABD) kullanılarak yapıldı.

### Bilgisayarlı Tomografi ve Kruslar Arası Açı Ölçümü

Bilgisayarlı tomografi (GE Lightspeed 64-slice scanner, Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, ABD) tetkikleri, diğer olası karın içi patolojileri veya akciğer hastalıklarını araştırmak için yapıldı. Görüntüler aksiyel düzlemde 0.75 mm BT dilim kalınlığı kullanılarak alındı. Toraks ve abdomen radyolojisinde 10 yıllık tecrübeye sahip deneyimli radyolog tarafından görüntüler analiz edildi. Uygun çekim protokolüne sahip, krusların izlenebildiği ve intra-abdominal veya akciğer patolojisi olmayan BT tetkikleri çalışmaya alındı.

Çalışmadaki hastaların kruslar arası açıları, derin inspiryum fazında yapılmış BT'ler kullanılmak suretiyle ölçüldü. Derin inspiryum görüntüleri, ekspiryum fazındaki görüntülerden daha yüksek kalitede olduğu için bu fazdaki ölçüm tercih edildi. Bu açının hesaplanması için, BT'de özofagusun T10-L1 omurgalar seviyesinde, karın içine girdiği ilk aksiyel kesiti kullanıldı. Krusların görüldüğü kesitte sağ ve sol krus üzerinden çizilen çizgilerin kesişim noktasında oluşan açı kruslar arası açı olarak kabul edildi (Resim 1). Diyafram krusları arası açı, radyolog ve gastroenteroloji cerrahı tarafından birbirlerinden bağımsız olarak yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak elde edildi ve gözlemciler arası uyum karşılaştırılması için kullanıldı. İstatistiksel karşılaştırma için radyolog gözlemcinin elde ettiği veriler kullanıldı.



**Resim 1.** BT ile kruslar arası açının hesaplanması (sağ ve sol krus üzerinden çizilen çizgilerin kesişim noktasında oluşan açı kruslar arası açı olarak kabul edilmiştir).

GÖRH cerrahisi sırasında ameliyatın ilk adımı hiatal defekti kapatmak ve iki krusu yan yana gelecek şekilde dikmektir. Bu manevradan iki sonuç elde edilir; birincisi, kruslar arası boşluğun fazlalığı kapatılır ve ikincisi, iki krus arasındaki açının büyüklüğü azaltılıp sıfır dereceye kadar indirilir.

## İstatistiksel Analiz

Öncelikle DeMeester skoru  $\geq 14.7$  (n=18) olan hastalar ile DeMeester skoru  $< 14.7$  (n=14) olan hastaların kruslar arası açıları karşılaştırıldı. İkinci olarak GÖRH olan hastaların kruslar arası açısı, GÖRH olmayan normal bireylerin kruslar arası açıları ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U Test kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında One-Way ANOVA test, normal dağılım göstermeyen üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Parametreler için kestirim değeri belirlemede tanı tarama testleri [duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri (PKD), negatif kestirim değeri (NKD)] ve ROC Curve analizi kullanıldı. İki gözlemci arasında diyafram krusları arası açı ölçümünün

güvenilirliğini test etmek için Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı (Intraclass Correlation Coefficient, ICC) kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0.05$  kabul edildi.

## BULGULAR

GÖRH olan 32 hastanın 18'i (%56.3) kadın, 14'ü (%43.7) erkekti. Ortalama yaş  $42.94 \pm 12.76$  yıl idi (Tablo 1). GÖRH olan hastaların verileri ile GÖRH olmayan 20 normal bireyin verileri karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 2).

Hastaların başvuru şikâyetleri sırasıyla mide ekşimesi (n: 22, %68.8), regürjitasyon (n: 20, %62.5), dispepsi (n: 15, %46.9), özofajit (n: 10, %31.3), kardiyak olmayan göğüs ağrısı (n: 7, %21.9) ve kronik larenjit (n: 7, %21.9) idi (Tablo 1).

Hasta grubunda ortalama kruslar arası açı  $80.60 \pm 18.20^\circ$ ; kontrol grubunda ise ortalama kruslar arası açı  $57.66 \pm 15.15^\circ$  olup anlamlı fark saptandı ( $p=0.033$ ) (Tablo 3). Bu fark DeMeester skoru  $\geq 14.7$  olan GÖRH'lü grup ile kontrol olan normal grup arasında daha belirgindi ( $p=0.001$ ) (Tablo 3). Hasta grubunda ortalama DeMeester skoru  $23.96 \pm 22.20$ , ortalama alt özofagus sfinkter (AÖS) basıncı  $10.23 \pm 5.33$  mmHg idi. Hasta grubunda, kruslar arası açı ile DeMeester skoru arası pozitif, zayıf ilişki mevcut idi (Tablo 4) (Şekil 1).

**Tablo 1. Hastaların demografik verileri**

	n (%)	Ort±SS	Medyan (min-maks)
Yaş		$42.94 \pm 12.76$	42 (21-67)
Cinsiyet			
Kadın	18 (56.3%)		
Erkek	14 (43.7%)		
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )		$30.52 \pm 5.19$	30.15 (21.1-42.1)
Hiatal Herni	7 (21.9%)		
Açı		$30.52 \pm 5.19$	84 (35-106)
DeMeester skoru		$23.96 \pm 22.20$	14.35 (2.80-90.10)
AÖS basıncı (mmHg)		$79.50 \pm 18.77$	8.80 (2.2-24)
Göğüs yanması	22 (68.8%)		
Regürjitasyon	20 (62.5%)		
Dispepsi	15 (46.9%)		
Özofajit	10 (31.3%)		
Kardiyak olmayan göğüs ağrısı	7 (21.9%)		
Kronik larenjit	7 (21,9%)		

VKİ: Vücut kitle indeksi, AÖS: Alt özofagus sfinkteri, Ort: Ortalama. SS: Standart sapma.

Tablo 2. Gruplara göre demografik özelliklerin değerlendirilmesi

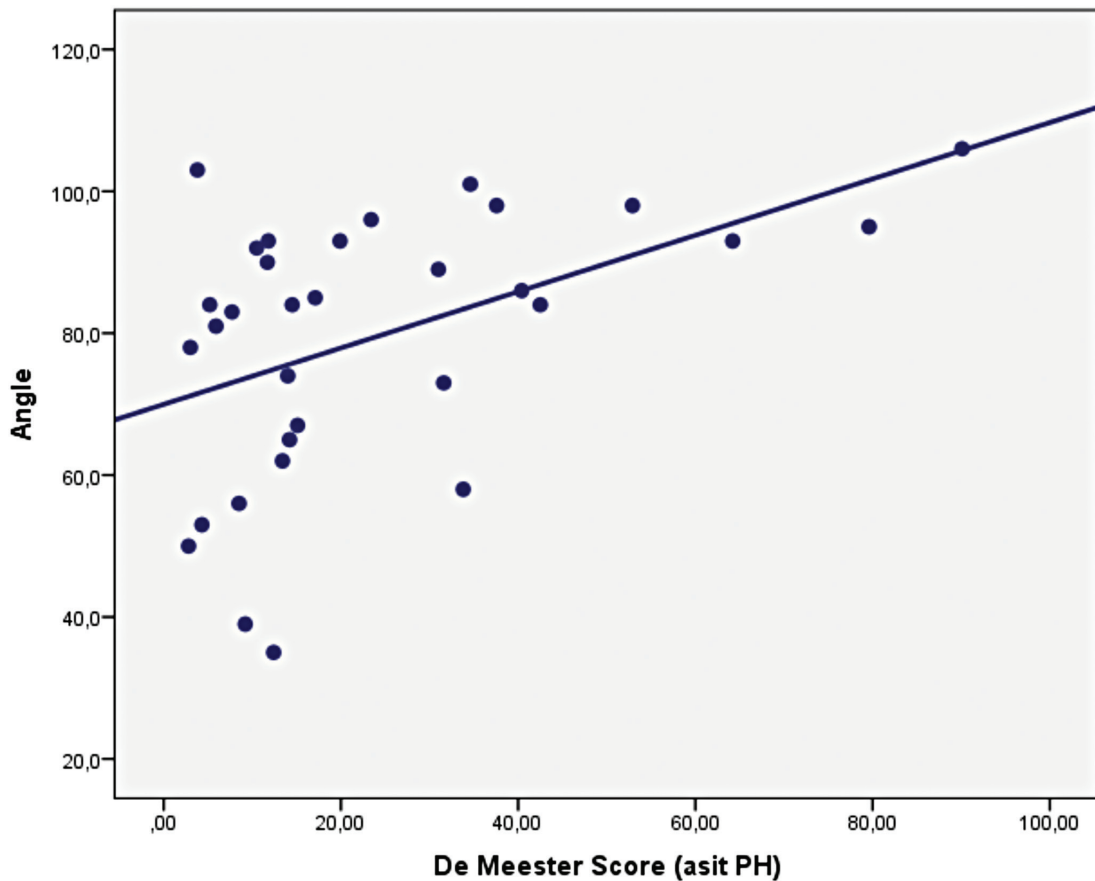
		DeMeester Skoru			P
		< 14.7 olan GÖRH (n=14)	≥ 14.7 olan GÖRH (n=18)	Kontrol (n=20)	
Yaş (yıl)	Min-Maks (Medyan)	21-62 (43.5)	22-67 (40.5)	23-67 (52.5)	$\chi^2=3.594$ <sup>a</sup> <b>0.163</b>
	Ort±SS	40.93±12.42	44.50±13.15	49.25±12.02	
Cinsiyet; n (%)	Kadın	10 (71.4)	8 (44.4)	8 (40.0)	F=1.882 <sup>b</sup> <b>0.185</b>
	Erkek	4 (28.6)	10 (55.6)	12 (60.0)	

<sup>a</sup>Pearson Chi-Square Testi, <sup>b</sup>Oneway ANOVA Testi

Tablo 3. GÖRH olan ve normal bireyler arasında kruslar arası açının karşılaştırılması

	Kruslar Arası Aç		P
	Medyan (min-maks)	Ort±SS	
DeMeester skoru <14.7 olan GÖRH (n=14)	35-103 (79.5)	71.36±21.77	<sup>a</sup> 0.033
DeMeester skoru ≥14.7 olan GÖRH (n=18)	58-106 (87.5)	85.83±13.52	
Normal birey (n=20)	40-89 (52.5)	57.66±15.15	
DeMeester skoru <14.7 olan GÖRH vs normal birey		0.040	
DeMeester skoru ≥14.7 olan GÖRH vs normal birey		0.001	

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi. Ort: Ortalama. SS: Standart sapma.



Şekil 1. Kruslar arası aç ve DeMeester skoru arasındaki ilişki.

**Tablo 4. Kruslar arası açı ile yüksek DeMeester skoru ( $\geq 14.7$ ), AÖS basıncı ve VKİ arasındaki ilişki**

	Kruslar Arası Açısı	
	r	p
DeMeester Skoru ( $\geq 14.7$ )	0.494	0.004
AÖS basıncı (mmHg)	-0.288	0.110
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0.094	0.608

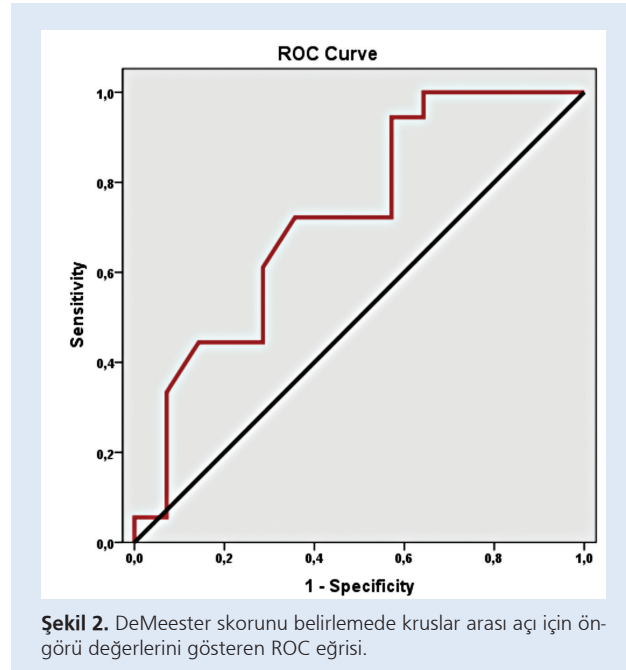
AÖS: Alt özofagus sfinkteri, VKİ: Vücut kitle indeksi, r= Spearman's korelasyon katsayısı.

Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ)  $30.52 \pm 5.19$  idi. Gruplara göre VKİ düzeyleri arasında anlamlı farklılık vardı ( $p < 0.01$ ). Anlamlılık incelendiğinde; DeMeester skoru  $\geq 14.7$  olan GÖRH olgularının VKİ'leri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.001$ ;  $p < 0.01$ ).

DeMeester skoru  $\geq 14.7$ 'nin kestirilmesinde kruslar arası açının kestirim değeri  $65^\circ$  olarak saptandı (%94.4 duyarlılık, %42.9 özgüllük, %68.0 PKD ve %85.7 NKD), (Tablo 5) (Şekil 2). Gözlemciler arası ölçümlerin uyumluluğunu test etmek için yapılan ICC'de mükemmel uyum saptandı (ICC: 0.977,  $p < 0.0001$ ).

Çalışmada 7 hastada (%21.9) hiatal herni saptandı. Hiatal herni varlığı ile kruslar arası açı büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

DeMeester skoru hesaplanmasında kullanılan parametreler tek tek irdelendiğinde; kruslar arası açı ile toplam reflü indeksi ( $pH < 4.0$ ), ayakta-uzanmış halde ve toplam reflü süresi ( $pH < 4.0$ ), toplam reflü sayısı, uzanmış halde  $>5$  dakika reflü sayısı ve uzanmış halde ortalama reflü süre-



si arasında pozitif yönde, zayıf, istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla  $r=0.352-0.380-0.356-0.395-0.380-0.350-0.410$ ) ( $p < 0.05$ ) (Tablo 7).

## TARTIŞMA

Alt özofageal sfinkterin aşırı mide asidine maruz kalması GÖRH'ün ana nedenlerinden biri olarak kabul edilir (7). Toplam AÖS uzunluğunun  $< 2$  cm, abdominal uzunluğunun  $< 1$  cm ve basıncının  $< 6$  mmHg olması reflüye neden olan temel anatomik bozukluklardır. Bu anormalliklerin üçü mevcut olduğunda, hastaların %92'sinin reflüye sahip olduğu gözlenmiştir (8).

**Tablo 5. Kruslar arası açı için tanı tarama testleri ve ROC eğrisi sonuçları**

	Tanısal Değerler				ROC Eğrisi			
	Kestirim	Sensitivite	Spesifite	PKD	NKD	EAA	95% CI	p
Kruslar arası açı	$\geq 65^\circ$	%94.4	%42.7	%68.0	%85.7	0.722	0.539-0.905	0.033

ROC: Receiver-operating curve, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri, EAA: Eğri altındaki alan, CI: Güvenlik aralığı.

**Tablo 6. Hiatal herni ve kruslar arası açı derecesi arasındaki ilişki**

Kruslar arası açı	Hiatal Herni		P
	Yok (n=25)	Var (n=7)	
Ort $\pm$ SS	77.40 $\pm$ 19,33	87.00 $\pm$ 15.55	$^a$ 0.151
Medyan (min-maks)	84 (35-106)	93 (58-101)	Z=-1.437

$^a$ Mann Whitney U Testi. Ort: Ortalama. SS: Standart sapma.

**Tablo 7. Kruşlar arası açığı göre reflüye ilişkin değerler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**

	Kruşlar Arası Açığı	
	r	p
Reflü indeksi (pH <4.0) (ayakta) (%)	0.321	0.073
Reflü indeksi (pH <4.0) (uzanmış) (%)	0.317	0.077
Toplam reflü indeksi (pH <4.0) (%)	0.352	0.048*
Reflü süresi (pH <4.0) (ayakta) (dk)	0.380	0.032*
Reflü süresi (pH <4.0) (uzanmış) (dk)	0.356	0.045*
Toplam reflü süresi (pH <4.0) (dk)	0.395	0.025*
Reflü sayısı (ayakta)	0.296	0.100
Reflü sayısı (uzanmış)	0.287	0.111
Toplam reflü sayısı	0.380	0.032*
>5 dk reflü sayısı (ayakta)	0.040	0.830
>5 dk reflü sayısı (uzanmış)	0.350	0.049*
Toplam >5 dk reflü sayısı	0.238	0.190
En uzun reflü süresi (ayakta) (dk)	0.211	0.247
En uzun reflü süresi (uzanmış) (dk)	0.262	0.147
Toplam en uzun reflü süresi (dk)	0.224	0.219
Ortalama reflü süresi (ayakta) (dk)	0.324	0.071
Ortalama reflü süresi (uzanmış) (dk)	0.410	0.020*
Toplam ortalama reflü süresi (dk)	0.352	0.052

r=Spearman's Korelasyon Katsayısı \*p&lt;0.05

DeMeester skoru 24 saat pH metre ile ölçülen ve asit reflü seviyesinin belirlenmesinde kullanılan bir belirteçtir. pH metre esnasında ayakta ve uzanmış halde reflü indeksi, süresi, sayıları ölçülür ve DeMeester skoru elde edilir (4,5). Her ne kadar zayıf olsa da; kruşlar arası açının genişliği ile DeMeester skoru ve bununla ilişkili olan diğer parametrelerin doğru orantılı bir ilişkisi olduğu gözlenmiştir. Bu ilişkinin zayıf oranda saptanması reflü etyopatogenezinde AÖS ilişkili faktörlerin etkisinin ana etmenler olduğunu ancak; bu faktörlere ek olarak diyafram kruşları arasındaki açının artışının da reflüye ek katkısı olabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada DeMeester skoru özellikle yüksek olan hastalarda kruşlar arası açının daha büyük olduğu saptanmıştır. Bu ilişkinin en çok toplam ve uzanmış halde ortalama reflü süresi ile ilişkili olması ilgi çekicidir. Uzanmış pozisyonda reflü süresi (pH <4.0), >5 dakika reflü sayısı ve ortalama reflü süresinin bu anlamlı ilişkide öne çıkması vücudun yatar pozisyondayken ayakta pozisyonuna göre batın-içi organların kruşlar arasındaki açığı olan arttırıcı etkisi nedeniyle olabilir. Ancak bu durumu gösterecek ek çalışmalar gerekmektedir.

Torako-abdominal BT bazen eş zamanlı hiatal herninin varlığını göstermek ya da malignite gibi ek patolojileri dışlamak için kullanılsa da, GÖRH'ün rutin tanısında kullanımı günümüzde yaygın değildir. Çoklu dedektörlü BT kullanılarak daha büyük bir hiatal yüzey alanı ile GÖRH arasında anlamlı bir ilişki olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (10). Önceki çalışmalarda BT yoluyla kruşların anatomisi de mükemmel şekilde tanımlanmıştır (11). BT görüntüleme sırasında doğru karın kesitini belirlemek her zaman kolay olmasa da, gözlenebildiği kadarıyla buradaki açığı rahatlıkla hesaplanmaktadır. Kuşkusuz, BT ile radyasyona maruz kalma istenmeyen bir yan etkidir. Ancak bilinmektedir ki, 24 saat pH metre de hastalar tarafından her zaman kolay tolere edilemez. Ayrıca BT asit reflü seviyesine ilişkin sadece topografik anatomiyi değil, aynı zamanda hiatal herninin varlığını da göstererek 24 saatlik pH metreden üstün olabilir.

GÖRH şiddeti ile VKİ arasında güçlü bir ilişki vardır. Önceki çalışmalarda VKİ arttıkça, AÖS'in abdominal uzunluğunun kıaldığı saptanmıştır (9). Ancak bu çalışmada, AÖS basıncı ve VKİ'de artış ile diyafram kruşları arası açığı

arasında ilişki saptanmadı. Bu durumun olgu sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

İki farklı tıp disiplininin oluşturduğu yüksek uyumluluk, bize bu tür bir açı ölçümünün radyolog olmayan tıp uzmanları tarafından da güvenle yapılabileceğini göstermiştir. Ancak, gastroözofageal reflü semptomları ile başvuran her hastada BT yapmak uygun değildir. Bu çalışmadaki hasta sayısının az olmasının temel sebebi de her reflü semptomu ile gelen hastaya BT tetkikinin istenmiş olmasıdır.

GÖRH oldukça çeşitli semptomları içinde barındıran, heterojen hasta grubunu ihtiva eden bir hastalıktır. Israrla reflü semptomları belirten hastalarda kimi zaman yapılan tüm tetkiklere rağmen pozitif net veriler elde edilemediği durumlarla sıkça karşılaşmakta, bu durum da hekimi bir açmaza itebilmektedir. Polikliniğe reflü şikayeti ile başvuran hastaların azımsanmayacak bir kısmında ne gastroskopi ne de 24 saatlik pH metre ile net GÖRH tanısı konulamadığı gözlenmektedir. Ancak pratikte DeMeester skorunun düşük (<14) olduğu GÖRH olduğu da bilinmektedir. Bu hastalara ya psikiyatrik öneriler ya da ısrarla reflü reçeteleri verilmektedir. Kimi hastaların ise herhangi ek tetkiğe başvurulmadan direkt cerrahi geçirdiği gözlenmektedir. Tüm bunlara rağmen hastaların semptomlarının devam etmesi reflü patogenezinde AÖS dışında ek patolojilerinde mi olduğu sorusunu bize sor-

durmuştur. Reflü cerrahisinin değişmez bir komponenti krusların kapatılması ve kruslar arası açının böylece sıfır dereceye indirilmesidir. Hastalarda ister hiatal herni olsun ister olmasın, fundoplikasyona krural yaklaştırma eklenmesi bu operasyonların vazgeçilmez bir parçasıdır (2,3). Her ne kadar günümüze kadar diyafram kruslarının ve ilişkili faktörlerin GÖRH üzerine etkisi araştırılmamış ve patogenezi net etkisi ortaya konmamışsa da bu cerrahi yaklaşımdan doğan soru işareti krural açığı irdelememize ve araştırmamıza vesile olmuştur. Bu açıdan bakıldığında DeMeester skoru 14'ün altında olan ve ısrarla reflü semptomları bulunan hastalarda krural açı ve/veya patolojilerin hastalığın semptomatolojisinde ek etkisi olabileceği kanaati doğmaktadır.

Bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. İlk olarak, çalışma retrospektif bir çalışmadır. İkinci olarak, örneklem büyüklüğü kesin bir sonuç için çok küçük olup, daha geniş GÖRH hasta popülasyonu ile bu konuda ek çalışmaların yapılması gerekliliğini göstermektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın sonuçları, kruslar arası açı ile asit reflü seviyesi arasında bir pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. BT kruslar arası açığı hesaplamakta yararlıdır ve anti-reflü cerrahisinde radyodiagnostik yöntemlerin potansiyelini gösterebilir. Kesin bir sonuca ulaşmak için daha geniş popülasyonlardan oluşan prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. De Bortoli N, Guidi G, Martinucci I, et al. Voluntary and controlled weight loss can reduce symptoms and proton pump inhibitor use and dosage in patients with gastroesophageal reflux disease: a comparative study. *Dis Esophagus* 2016;29:197-204.
2. Nissen R. A simple operation for control of reflux esophagitis. *Schweiz Med Wochenschr* 1956;86:590-2.
3. Davis CS, Baldea A, Johns JR, et al. The evolution and long-term results of laparoscopic antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *JLS* 2010;14:332-41.
4. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1102-11.
5. Ayazi S, Lipham JC, Portale G, et al. Bravo catheter-free pH monitoring: normal values, concordance, optimal diagnostic thresholds, and accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:60-7.
6. Johnson LF, DeMeester TR. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974;62:325-32.
7. Vaezi MF, Singh S, Richter JE. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: A review of animal and human studies. *Gastroenterology* 1995;108:1897-907.
8. Zaninotto G1, DeMeester TR, Schwizer W, et al. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988;155:104-11.
9. Vaishnav B, Bamanikar A, Maske P, et al. Gastroesophageal reflux disease and its association with body mass index: Clinical and endoscopic study. *J Clin Diagn Res* 2017;11:1-4.
10. Ouyang W, Dass C, Zhao H, et al; COPD Gene Investigators. Multiphase MDCT measurement of esophageal hiatus surface area: association with hiatal hernia and GERD. *Surg Endosc* 2016;30:2465-72.
11. Balfe DM, Gratz B, Peterson C. Normal abdominal and pelvic anatomy. In: Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ and Heiken JP, (eds). *Computed Body Tomography with MRI Correlation*. 4rd ed. New York: Lippincott Raven; 2006: 715-6.



## **Helicobacter pylori CagA IgG pozitifliğinin gastrointestinal yakınmalar ve histopatolojik bulgular ile ilişkisi**

The relationship between *Helicobacter pylori* CagA IgG positivity and gastrointestinal complaints and histopathological findings

Sibel BAKIRCI ÜREYEN<sup>1</sup>, Cumali EFE<sup>1</sup>, Narin NASIROĞLU İMGA<sup>1</sup>, Tankut KÖSEOĞLU<sup>2</sup>, Ersan ÖZASLAN<sup>2</sup>, Hasan TUNCA<sup>1</sup>, Engin SENNAROĞLU<sup>1</sup>

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Genel Dahiliye Kliniği, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

**Giriş ve Amaç:** Güçlü immünojen ve sitotoksin olan *Helicobacter pylori* CagA dış membran proteinine karşı oluşan IgG tipi antikorların tespitine dayanarak yapılan serolojik testlerin, bu mikroorganizmaların neden olduğu patolojilerin tespitinde kullanımı son yıllarda yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmada, *Helicobacter pylori*'ye karşı oluşmuş CagA IgG antikorlarının gastrointestinal yakınmalar, histopatolojik ve demografik veriler ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Farklı gastrointestinal yakınmalar ile dahiliye polikliniğine başvurduktan sonra rutin değerlendirmelerinde üre nefes testi ile *Helicobacter pylori* açısından pozitif olarak tespit edildikten sonra tanı amaçlı özofagogastroduodenoskopik biyopsi yapılan 18 yaş üzeri toplam 74 hasta çalışmamıza dahil edildi. Bu hastalarda CagA proteinine ait özgül IgG antikor varlığını saptamak için Enzyme Linked Immunosorbent Assay yöntemi kullanıldı. **Bulgular:** Yetmiş dört hastanın 20'si kadın (%27) ve 54'ü erkekti (%73). *Helicobacter pylori* pozitif saptanan hastaların %62'sinde CagA IgG pozitifliği saptandı. CagA IgG pozitif hasta grubunda en sık saptanan gastrointestinal şikayet karın ağrısı ve en sık histopatolojik bulgu kronik aktif gastrit olarak tespit edildi. **Sonuç:** *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile ilişkili patolojilerin erken tanısında daha ucuz, pratik ve invaziv olmayan bu serolojik testlerin kullanımının standardize edilmesi için uzun dönemli ve büyük örneklem büyüklüğüne sahip çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** *Helicobacter pylori*, CagA IgG, gastrointestinal şikayetler, histopatoloji, üre-nefes testi

**Background and Aims:** In recent years, there has been a widespread use of serologic tests based on detection of IgG-type antibodies against *Helicobacter pylori* CagA outer membrane protein, which is a strong immunogen and cytotoxin, for the identification of pathologies caused by these microorganisms. The aim of this study was to evaluate the relationship between CagA IgG antibodies against *Helicobacter pylori* and gastrointestinal complaints and histopathological and demographic data. **Material and Methods:** This study included 74 adult patients who were admitted to the internal medicine outpatient clinic with different gastrointestinal complaints, showed *Helicobacter pylori* positivity in the urea breath test, and underwent esophagogastroduodenoscopic biopsy because of the diagnosis. The presence of IgG antibodies against CagA protein was detected by Enzyme Linked Immunosorbent Assay. **Results:** The 74 patients included 20 (27%) females and 54 (73%) males. CagA IgG positivity was detected in 62% of the *Helicobacter pylori*-positive patients. The most common gastrointestinal complaint was abdominal pain, and the most common histopathological finding was chronic active gastritis in the CagA IgG-positive patient group. **Conclusion:** Further long-term studies with a large sample size are needed to standardize the use of these serologic tests, which are inexpensive, practical, and noninvasive, in the early diagnosis of pathologies associated with *Helicobacter pylori* infection.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, CagA IgG, gastrointestinal complaints, histopathology, urea breath test

### **GİRİŞ**

*Helicobacter pylori* (*Hp*), gram negatif, mikroaerofilik, spiral şeklinde bir mikroorganizma olarak tanımlanmıştır. Bütün dünyadaki insanların en az %50'sinin midesinde kolonize olmaktadır (1). Türkiye'de 2013 yılında yapılan bir çalışmada *Hp* prevalansı yaklaşık %82.5 oranında bulunmuştur (2).

Üzerinde birçok araştırma yapılan bu mikroorganizmanın, akut ve kronik gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, peptik ülser ve mide kanseri patogenezinde

rol oynadığı yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (3).

*Hp* enfeksiyonu tanısında, çok sayıda invaziv ve non-invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Non-invaziv testler; üre nefes testi (ÜNT), seroloji, dışkı kültürü, gaita antijen testi, dışkı polimeraz zincir reaksiyonu ve serolojik testlerdir. İnvaziv testler ise; endoskopik incelemeler ile yapılabilen histopatolojik değerlendirmeler, hızlı üreaz testi, kültür ve moleküler yöntemlerdir (4). Her bir testin kendine göre

**İletişim:** Sibel Bakırcı ÜREYEN

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, (Şirinevler Mah., Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok. No:195, 54100) Sakarya, Türkiye  
Tel: +90 444 5 400 • Faks: +90 264 255 21 05 • E-mail: bakircisibel@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 30.03.2018 • **Kabul Tarihi:** 10.09.2018

DOI: 10.17941/agd.469636

avantajı ve dezavantajı olmasından dolayı birden fazla testin tanı amacıyla kullanılması oldukça yaygındır. *Hp* tanısında kullanılan non-invaziv testlerden biri olan serolojik testler ile, *Hp* ile temas sonrasında serumda *Hp*'ye karşı gelişen immünglobulin A (IgA), immünglobulin G (IgG) ve immünglobulin M (IgM) antikorlarının ölçümü hedeflenir. Antikorlar enfeksiyona karşı koruyucu olmaktan çok tanı değeri taşımaktadır (5). *Hp* tanısında ilk kullanılan serolojik testlerden biri Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)'dır (4). Bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğünü artırmaya yönelik çabalar sonucu sitotoksin ilişkili gen A (CagA) gibi klinik ve patolojik önemi olan spesifik proteinlere karşı antikor cevabını ölçebilen enzim işaretli katı faz immunoassay, pasif hemaglutinin ve Western Blot gibi yeni serolojik yöntemler geliştirilmiştir (6).

CagA 128 kDa molekül ağırlığındadır ve güçlü bir immünojen ve sitotoksin olan CagA dış membran proteinini kodlar. CagA proteini bakteri stoplazması içerisinde membrana yakın bir bölgede lokalizedir ve dış ortamdaki pH'nın düşmesine cevap olarak ribozomlarda üretilir. *Hp* suşlarının %60-80'inde CagA geninin varlığı gösterilmiştir. CagA genini taşıyan *Hp* suşlarının daha virülen ve daha fazla peptik ülser ve gastrik adenokarsinom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). *Hp*'nin neden olduğu doku hasarını indükleyen faktörlerden biri olan CagA, bazı çalışmalarda onkoprotein olarak da tanımlanmıştır (8,9).

Çalışmamızda, farklı gastrointestinal sistem yakınmaları ile başvuran ve rutin değerlendirmelerinde ÜNT ile *Hp* pozitif saptanan ve tanı amaçlı özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) biyopsi yapılması planlanan hastalarda, *Hp*'ye karşı oluşmuş CagA IgG antikorlarının gastrointestinal yakınmalar, histopatoloji ve demografik veriler ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi (ANEAH) dahiliye polikliniklerine 2007 ve 2009 tarihleri arasında gastrointestinal semptomların araştırılması amacıyla başvuran ve ÜNT testi ile *Hp* pozitif tespit edildikten sonra tanı amacıyla ÖGD'si yapılan 18 yaş üzerinde toplam 74 hasta çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamız için etik kurulu onayı bağlı bulunduğumuz kurumdan alındıktan sonra hastalardan çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Çalışmaya katılmadan önceki 3 ay içerisinde anti-sekretuar, sükralfat veya bizmut içeren bileşik, non-steroid anti-enflamatuvar ilaç tedavisi alanlar; herhangi bir nedenle son 6 ay içerisinde antibiyotik tedavisi alanlar, son 1 yıl içerisinde *Hp* eradikasyon tedavisi alanlar, kronik organ

yetmezliği olanlar, mide ameliyatı geçirmiş olanlar ve mide dışı kanseri olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlıkları, ekonomik durum (gelir kaynaklarına göre subjektif olarak iyi, orta ve kötü olarak sınıflandırıldı) ve öğrenim düzeyi (ilk-orta okul veya okur yazar olmayan, lise ve üniversite olarak 3 gruba ayrıldı) gibi demografik verileri ve başvuru şikayetleri kaydedildi. Hastaların başvuru sırasındaki gastrointestinal şikayetleri; karın ağrısı, dispepsi ve diğer bulgular (hematemez, kilo kaybı, halsizlik) olarak 3 gruba ayrılarak CagA IgG pozitif ve negatif olan gruplarla ilişkisine bakıldı.

## Üre Nefes Testinin Değerlendirilmesi

Bu test için hastalar, bir mikroküri 14C ile işaretli üre tabletini, en az 4 saatlik açlık sonrası 50 ml su ile birlikte içtikten sonra dolaşıma geçen karbondioksit gazının solunum yoluyla atılması için 10 dakika beklenerek hastalardan nefes örneği vermeleri istenildi. Bu amaçla hastalar, özel olarak hazırlanmış nefes kartını üfleyerek şişirdiler. Ekspirasyonun doğru olarak yapıldığına emin olunduktan sonra membranın üzerindeki turuncu rengin sarıya dönmesi pozitiflik kriteri olarak değerlendirildi. ÜNT duyarlılık (%95) ve özgüllük (%100) oranı oldukça yüksek bir testtir (10).

## Üst Gastrointestinal Sistem Endoskopik İncelemesi

Endoskopik inceleme ANEAH endoskopi laboratuvarında, fiberoptik endoskoplar kullanılarak yapıldı (Fujinon-System-4400). Endoskopik işlem sırasında histopatolojik örnekleme için her hastadan küçük kurvatur ve büyük kurvatur tarafından 2 adet antrum ve 2 adet korpus biyopsi örnekleri alındı. *Hp*'nin varlığı histopatolojik olarak değerlendirildi. Tüm antral biyopsi örnekleri histolojik inceleme için %10 formalin ile fikse edildi. Parafin balmumu ile tespit edilip kesitlere bölündü. Tüm doku bölümleri histolojik inceleme için Hematoksilen-Eosin ve Giemsa ile boyandı. Tüm mide örnekleri aynı patolog tarafından çalışmadaki hastaların klinik bilgilerinden habersiz olarak değerlendirildi. Endoskopik bulgular; kronik gastrit, kronik aktif gastrit, intestinal metaplazi ve adenokarsinom olarak gruplandırıldı. Endoskopik biyopsi örneklerinin patoloji değerlendirilmesi şu şekilde yapıldı; lamina propriyada lenfosit ve plazma hücrelerinde artış gözlemlendiğinde "kronik gastrit", aynı alanda ve yüzey epitelinde nötrofil infiltrasyonu gözlemlendiğinde "kronik aktif gastrit" ve mukoza epitelinde intestinal metaplazi gözlenmesi durumunda ise "intestinal metaplazi" olarak yorumlandı. İntestinal displazi bu sınıflandırmanın içinde değerlendirilmedi (11).

## Mikroelisa Kiti (CagA IgG) Değerlendirilmesi

Endoskopik işlem yapılan günün sabahı hastalardan aç karnına ELISA analizleri için antekübital venden 10 cc venöz kan örnekleri alınarak -20 °C'de inceleme yapılacak güne kadar saklandı. *Hp* pozitif olan hastalarda CagA proteinine özgül antikor varlığını saptamak için mikroelisa kiti (CagA IgG) kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce serumlar oda sıcaklığına alınarak erimeleri sağlandı. Sonuçlar "arbitrary units per mililitre" (arb U/ml) cinsinden kantitatif olarak belirtildi. CagA >5 arbU/ml'in üzerinde olan değerler pozitif, 5 arb U/ml'in altında olan değerlerdeki örnekler ise CagA IgG antikoru negatif kabul edildi. Bu testin bilinen duyarlılığı >%98 ve özgüllüğü >%98 olarak tespit edilmiştir (6,12).

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS, Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenler ortalama (standart sapma) şeklinde gösterilirken nominal değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile bağımsız grup sayısının ikiden fazla olması durumunda "Tek Yönlü Varyans Analizi" ile ortancalar yönünden farkın önemliliği ise bağımsız grup sayısı iki olduğunda "Mann Whitney U testi" ile bağımsız grup sayısının ikiden fazla olması durumunda "Kruskal Wallis testi" ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunun önemli bulunması halinde an-

lamlı farka neden olan grup/grupları tespit etmek amacıyla parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testleri yapıldı. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Tam Sonuçlu Olasılık testi ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Patoloji ve ÜNT sonucu pozitif saptanan 74 hastanın 20'si kadın (%27) ve 54'ü erkekti (%73). Hastalar *Hp* CagA IgG negatif veya pozitifliği temel alınarak iki gruba ayrıldı. Endoskopik biyopsi ile *Hp* pozitif saptanan 38 hastanın %62.5'inde (n=20) CagA IgG pozitifliği tespit edildi. ÜNT ile *Hp* pozitif saptanan hasta grubunda demografik veriler CagA IgG pozitif (n=38) veya negatif (n=36) olmasına göre iki grupta karşılaştırılarak Tablo 1'de özetlendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlıkları, ekonomik durumu, öğrenim düzeyi ile CagA IgG pozitif ve negatif gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir veri saptanmadı.

Gastrointestinal başvuru şikayetleri; karın ağrısı, dispepsi (bulantı, kusma, şişkinlik, yanma) ve diğer bulgular (hematemez, kilo kaybı, halsizlik) olarak 3 gruba ayrılarak karşılaştırmalar yapıldı. Karın ağrısı, CagA IgG pozitif olan grupta istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamakla beraber dispepsi ve diğer şikayetlere göre daha yüksek sıklıkta tespit edildi (sırasıyla %65.8, %26.3, %7.9;  $p=0.172$ ) (Tablo 2).

**Tablo 1. CagA negatif ve pozitif olan hastalardaki demografik verilerin karşılaştırılması**

	CagA (-) (n=36)	CagA (+) (n=38)	p değeri
<b>Yaş (yıl)*</b>	46.4 (19.5)	51.5 (18.9)	0.372
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	9 (%25)	9 (%30)	
Erkek	27 (%75)	21 (%70)	
<b>Alışkanlıklar</b>			
Sigara	11(%30.6)	12 (%40)	0.618
Alkol	2 (%5.6)	2 (%6,7)	0.613
<b>Ekonomik Durum</b>			
İyi	7 (%19.4)	3 (%10)	0.316
Orta	21 (%58.3)	19 (%63.3)	
Kötü	8 (%22,2)	8 (%26,7)	
<b>Öğrenim düzeyi</b>			
İlk-orta okul veya okur yazar olmayan	24 (%66.7)	26 (%86.7)	0.243
Lise	8 (%22.2)	4 (%13.3)	
Üniversite	4 (%11.1)	-	

Tüm veriler ortalama (standart deviasyon)\* veya n (%) olarak verilmiştir.

**Tablo 2. CagA negatif ve pozitif hastalardaki gastrointestinal yakınmaların dağılımı**

Yakınmalar*	CagA (-) (n=36)	CagA (+) (n=38)	p değeri
Karın ağrısı	17 (%47.2)	25 (%65.8)	
Dispepsi	17 (%47.2)	10 (%26.3)	0.172
Diğer	2 (%5.6)	3 (%7.9)	

Tüm veriler n (%) olarak verildi. \*Hematemez, kilo kaybı ve halsizlik şikayetleri ise diğer başlık altında toplandı.

**Tablo 3. CagA negatif ve pozitif hastalardaki histopatolojik bulguların dağılımı**

Histopatolojik Bulgular	CagA (-) (n=36)	CagA (+) (n=38)	p değeri
İntestinal metaplazi	2 (%5.6)	2 (%5.3)	
Kronik gastrit	20 (%55.6)	14 (%36.8)	0.216
Kronik aktif gastrit	13 (%36.1)	17 (%44.7)	
Adenokarsinom	1 (%2.8)	5 (%13.2)	

Tüm veriler n (%) olarak verildi.

Histopatolojik bulgular; intestinal metaplazi, kronik gastrit, kronik aktif gastrit ve adenokarsinom olarak 4 gruba ayrılarak CagA IgG pozitif ve negatif olan gruplarla karşılaştırmalar yapıldı. CagA IgG pozitif olan grupta istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, kronik aktif gastrit ve kronik gastrit sıklığı diğer bulgulardan daha yüksek sıklıkta gözlemlendi (sırasıyla %44.7, %36.8, %5.3, %13.2; p=0.216) (Tablo 3).

Gastrointestinal yakınmalar ile histopatolojik bulguların karşılaştırmasında ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte tüm patolojik bulgulara en sık eşlik eden semptom karın ağrısı olarak saptandı. İntestinal metaplazisi olanların %75'i, kronik gastriti olanların %58.8'i, kronik aktif gastriti olanların %50'si, adenokarsinomu olan hastaların %66.7'si karın ağrısı şikayeti ile başvurmuştu (p=0.652).

## TARTIŞMA

*Helicobacter pylori* ile enfekte olan kişilerde devamlı bir humoral immün yanıt bulunması, tanı için serolojik yöntemlerden yararlanabilmeye olanak sağlamıştır (5,6). İnflamatuvar olaylar tüm midede homojen olarak dağılmadığı için, sadece biyopsi sonucu ile tanı koymak hatalı sonuçlara neden olabilmektedir. *Hp*'nin midede odaklar halinde bulunmasından dolayı bazı uzmanlar, tanı aşamasında serolojik testlerin, biyopsiden daha sağlıklı sonuçlar verebileceğini ileri sürmektedir (13).

*Helicobacter pylori* ile enfekte bireylerin çoğunun semptomsuz olması ve bu histopatolojik değişikliklerin her bireyde gelişmemesi nedeniyle bakteriyeye ait virülans faktörleri ve konakçının yanıtını etkileyen faktörler önem

kazanmıştır. Ayrıca, CagA, *Hp*'nin prekanseröz lezyonlar oluşturmada önemli bir katkıya sahiptir ve bu lezyonların görülme sıklığını artırmaktadır (8,9). Bu nedenle invaziv olmayan ve daha yaygın kullanılabilecek yöntemlere olan ihtiyacın zamanla artması nedeniyle serolojik testlere olan ilgi de artmıştır. Çalışmamızda ÜNT ve üst endoskopik biyopsi ile *Hp* tanısı konulan hastalarda CagA IgG pozitiflik oranı %62.5 oranında tespit edildi ve CagA IgG pozitif hasta grubunda en sık tespit edilen gastrointestinal şikayet karın ağrısı ve en sık tespit edilen histopatolojik bulgu kronik aktif gastrit olarak saptandı. CagA IgG negatif olan grupta kronik gastrit diğer bulgulara göre daha sık gözlenmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak, CagA IgG pozitifliği ile aktivite arasında bir ilişkili olabileceği konusunda bir hipotez öne sürülebilir. Daha önceki çalışmalarda da CagA genini taşıyan *Hp* suşlarının viral yükünün ve doku hasarının daha fazla olduğu belirtilmiştir (7-9).

*Helicobacter pylori* enfeksiyonunun prevalansı gelişmekte olan ülkelerde %70-80 olarak gözlenirken, gelişmiş ülkelerde %20-50 oranında gözlenir (14). Bu irksal ve çevresel faktörlerin *Hp* enfeksiyon oranlarındaki farklılıklar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Syam ve ark. *Hp* prevalansı ile cinsler ve yaş grupları arasında bir ilişkinin olmadığını belirtmişlerdir (15). CagA gen pozitifliği ile sigara kullanımı arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada hem virülans faktörleri hem de bakteriyel virülans yükü ile sigara kullanımının sinerjistik bir etkisinin olabileceği bildirilmiştir (16). Yakın zamanlı diğer bir çalışmada ise alkol kullanımı ile *Hp* varlığı arasında negatif bir ilişki olabileceği öne sürülmüştür (17). Eğitim seviyesi ile CagA pozitifliğini birebir literatürde irdeleyen bir çalışma tespit

edilmedi. Çalışmamızda demografik veriler ile CagA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

CagA, *Hp* suşlarının %60-70'inde tespit edilebilmekte, ancak pozitiflik oranı coğrafi farklılıklar göstermektedir (18,19). Bizim çalışmamızda da bu oran %62.5 oranında bulundu.

*Helicobacter pylori*'nin tanımlandığı dönemden itibaren karın ağrısı ve *Hp* arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için pek çok çalışma yapılmış ve çalışmalarda çelişkili bulgular tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda birliktelikleri sık bulunurken bazılarında bulunmamıştır (18,20).

*Helicobacter pylori* CagA antikor düzeyi daha yüksek tespit edilen hastaların daha ciddi doku hasarına maruz kaldıkları, artmış duodenal ülser, mide adenokarsinomu ve mide mukoza ilişkili lenfatik doku (MALT) lenfoma riski ile karşı karşıya oldukları yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (19,21,22). CagA pozitif suşların negatif olanlara göre daha belirgin mide mukozası enflamasyonu yaptığı ve atrofik gastrite yol açtıkları saptanmıştır (21). Bir çalışmada semptomu olan gastrik kanser ve peptik ülseri olan hastalarda CagA pozitifliği %73.3 olarak bulunurken, semptomu olup ülser ve kanseri bulunmayan hastalarda bu oran %40 olarak tespit edilmiştir (p=0.004) (18). Çalışmamızda, CagA IgG pozitif olan grupta adeno-karsinom varlığı, CagA IgG negatif olan gruptan daha fazla gözlemlendi (%2.8'e karşı %13.2).

Diğer bir çalışmada CagA IgG pozitif olan olgularda daha fazla kronik aktif gastrit (%66) olduğu gözlemlenmiştir (23). Çalışmamızda ise, CagA pozitif olan hastaların (n=38), 17'sinde kronik aktif gastrit, 14'ünde kronik gastrit, 2'sinde intestinal metaplazi, 5'inde ise adenokarsinom gözlemlendi (Tablo 2). Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan biri çalışmaya dahil edilen hasta grubunun yaş, cinsiyet açısından homojen olmamasıdır. Diğer bir kısıtlılığımız da şikayetlerin hastalarca tanımlanmasının subjektif olması ve görece olarak örneklem sayısının küçük olmasıdır.

*Hp* enfeksiyonunun tanısında aktivitenin ve klinik şiddetin önceden tahmin edilmesinde, endoskopi pahalı, zaman alıcı ve uygulamasında bazı problemler oluşturabilen girişimsel bir yöntemdir. Bu yüzden dispeptik yakınmaları olan hastaların endoskopi öncesi veya tedavi öncesi ilk tarama testi olarak serolojik testlerin kullanımının standardize edilerek uygulanmasının desteklenmesi için daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip, prospektif çalışmaların varlığına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak invaziv olmayan serolojik testlerin standardize edilerek kullanımının yaygınlaşması ile toplam endoskopi ihtiyacı azaltılabilir ve *Hp* enfeksiyonu ile ilişkili hastalıkların tanısı daha ucuz ve pratik bir yöntemle daha erken dönemde konulabilir.

## KAYNAKLAR

1. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2014;19:1-5.
2. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the 13C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013;13:1215.
3. McColl KE. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1597-604.
4. Tonkic A, Tonkic M, Lehours P, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2012;(17 Suppl 1):1-8.
5. Braden B. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2012;344:e828
6. Yilmaz O, Sen N, Küpeliolu AA, Simşek I. Detection of *H. pylori* infection by ELISA and Western blot techniques and evaluation of anti CagA seropositivity in adult Turkish dyspeptic patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:5375-8.
7. Wu H, Nakano T, Daikoku E, et al. Intrabacterial proton-dependent CagA transport system in *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol* 2005;54:1117-25.
8. Franco AT, Israel DA, Washington MK, et al. Activation of beta-catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:10646-51.
9. Krueger S, Hundertmark T, Kalinski T, et al. *Helicobacter pylori* encoding the pathogenicity island activates matrix metalloproteinase 1 in gastric epithelial cells via JNK and ERK. *J Biol Chem* 2006;281:2868-75.
10. Zhou Q, Li L, Ai Y, et al. Diagnostic accuracy of the 14C-urea breath test in *Helicobacter pylori* infections: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2017;129:38-45.
11. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
12. Fakhre-Yaseri H, Baradaran-Moghaddam A, Shekaraby M, et al. Evaluating the relationship between serum immunoglobulin G (IgG) and A (IgA) anti-CagA antibody and the *cagA* gene in patients with dyspepsia. *Iran J Microbiol* 2017;9:97-102.
13. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134:306-23.
14. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002; 347:1175-86.
15. Syam AF, Miftahussurur M, Makmun D, et al. Risk factors and prevalence of *Helicobacter pylori* in five largest islands of Indonesia: a preliminary study. *PLoS One* 2015;10:e0140186
16. Santibáñez M, Aguirre E, Belda S, et al. Relationship between tobacco, *cagA* and *vacA* i1 virulence factors and bacterial load in patients infected by *Helicobacter pylori*. *PLoS One*. 2015; 10: e0120444.
17. Ghosh P, Bodhankar SL. Association of smoking, alcohol and NSAIDs use with expression of *cagA* and *cag T* genes of *Helicobacter pylori* in salivary samples of asymptomatic subjects. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012;2:479-84.

18. Said Essa A, Alaa Eldeen Nouh M, Mohammed Ghaniem N, et al. Prevalence of cagA in relation to clinical presentation of *Helicobacter pylori* infection in Egypt. *Scand J Infect Dis* 2008;40:730-3.
19. Kantarceken B, Aladag M, Atik E, et al. Association of CagA and VacA presence with ulcer and non-ulcer dyspepsia in a Turkish population. *World J Gastroenterol* 2003;9:1580-3.
20. Erzin Y, Koksall V, Altun S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 genotypes and correlation with clinical outcome in Turkish patients with dyspepsia. *Helicobacter* 2006;11:574-80.
21. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301.
22. Suriani R, Colozza M, Cardesi E, et al. CagA and VacA *Helicobacter pylori* antibodies in gastric cancer. *Can J Gastroenterol* 2008;22:255-8.
23. Sozzi M, Valentini M, Figura N, et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection: the role of CagA status. *Am J Gastroenterol* 1998;93:375-9.

## Sonoelastografi ile fokal pankreas kitleleri; fokal pankreatit mi? Pankreatik adonakanser mi?

Pancreatic mass with sonoelastography, fokal pancreatitis or pancreatic adeno ca?

Melike Ruşen METİN<sup>1</sup>, Mustafa TAHTACI<sup>2</sup>

Sağlık Bakanlığı Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Radyoloji Bölümü, Ankara  
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

**Giriş ve Amaç:** Ultrasonografi pankreas kitlelerinde kullanışlı bir yöntem olmakla birlikte özellikle kuyruk lokalizasyonundaki lezyonların görüntülenmesinde sınırlılıkları vardır ve fokal pankreatik lezyonların benign-malign ayırıcı tanısına katkısı sınırlıdır. Bunun yanı sıra çok kesitli bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile de zaman zaman pankreas kanseri-fokal pankreatit ayırıcı tanısında bazı güçlükler yaşanmakta ve bazen biyopsiye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada kesitsel görüntüleme yöntemleri ile fokal pankreatit-pankreas kanseri açısından optimal ayırıcı tanı yapılamayan hastalarda transabdominal ultrasonografi ve eş zamanlı sonoelastografi tetkiki yapılarak sonoelastografinin ayırıcı tanıya katkısı araştırıldı. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 2013-2017 tarihleri arasında hastanemizde histopatolojik olarak 52 pankreas kanseri ve 14 fokal pankreatit tanısı alan hastanın sonoelastografi bulguları karşılaştırıldı. **Bulgular:** Pankreatik adenokanser hastalarının yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak fokal pankreatit hastalarından yüksekti. Yine adenokanser hastalarında ortalama serum alfa-fetoprotein seviyesi fokal pankreatit hastalarına oranla anlamlı olarak yüksekti. Fakat lezyonların çaplarında ve sonoelastografide elde edilen gerinim indeksi değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca adenokanser ve fokal pankreatit arasında renkle kodlanma tipleri açısından anlamlı fark elde edilmedi. **Sonuç:** Sonoelastografi, mükemmel duyarlılıkla görüntülenen benign ve malign kitleler arasındaki karakterizasyon ve farklılaşmayı artırabilecek ümit verici bir tekniktir. Fakat bu aşamada pankreatik adenokanser ile fokal pankreatit arasındaki fark açısından henüz sonoelastografinin özgüllüğü düşüktür.

**Anahtar kelimeler:** Elastografi, pankreas, adenokanser, fokal pankreatit

**Background and Aims:** Ultrasonography is a useful method in pancreatic masses, especially in the localization of lesions in the tail, and the contribution to the benign-malignant differential diagnosis of focal pancreatic lesions is limited. In addition, multislice computed tomography and magnetic resonance imaging methods are used to detect pancreatic cancer-focal pancreatitis some difficulties are experienced in the differential diagnosis and sometimes biopsy is needed. In this study, transabdominal ultrasonography and simultaneous sonoelastography were performed in patients who could not undergo an optimal differential diagnosis for focal pancreatitis or pancreatic adeno ca, and the contribution of sonoelastography to differential diagnosis was investigated. **Materials and Methods:** In this study, sonoelastography findings of 52 pancreatic ca and 14 focal pancreatitis patients were compared histopathologically in our hospital between 2013-2017. **Results:** The mean age of pancreatic adeno-ca patients was statistically higher than focal pancreatitis patients. The mean level of serum alfa-fetoprotein was significantly higher in patients with adeno ca than in patients with focal pancreatitis. However, there was no statistically significant difference between the two groups in the diameter of the lesions and strain index values obtained in the sonoelastography. Furthermore, no significant difference was found between adenocarcinoma and focal pancreatitis in terms of color coding types. **Conclusion:** Sonoelastography is a promising technique to improve the characterization and differentiation between benign and malignant masses displayed with excellent sensitivity. However, at this stage, the specificity of sonoelastography is still low in terms of the difference between pancreatic adenocarcinoma and focal pancreatitis.

**Key words:** Elastography, pancreas, adeno ca, focal pancreatitis

### GİRİŞ

Ultrasonografi (USG) pankreas kitlelerinde kullanışlı bir yöntem olmakla birlikte özellikle kuyruk lokalizasyonundaki lezyonların görüntülenmesinde sınırlılıkları vardır ve fokal pankreatik lezyonların benign-malign ayırıcı tanısına katkısı sınırlıdır (1). Bunun yanı sıra çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ile de zaman zaman pankreas kanseri-

ri-fokal pankreatit ayırıcı tanısında bazı güçlükler yaşanmakta ve bazen biyopsiye ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonoelastografi (SE) USG probu ile kompresyon ve dekompresyon yöntemleri uygulanarak dokuların elastikiyeti ile ilgili bilgi veren ve malign-benign lezyon ayırıcı tanısına katkısı olan bir yöntemdir.

**İletişim:** Melike Ruşen METİN

Sağlık Bakanlığı Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Bölümü,  
Bilkent/Çankaya/Ankara  
E-mail: melikemetinrusen@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 20.05.2018 • **Kabul Tarihi:** 10.08.2018

**DOI:** 10.17941/agd.473867

SE, ilk kez malign meme lezyonlarının ayırıcı tanısı için kullanılmış ve fibroadenomların skiröz meme kanserlerine göre daha düşük sertlikte olduğu tespit edilmiş (2). Bojunga ve ark., elastografinin tiroid nodüllerinde gereksiz ince iğne aspirasyon biyopsilerinin (IIAB) sayısını önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir (3). Sadece tiroid değil, aynı zamanda kas-iskelet sistemi ve intraabdominal organlar artık elastografi ile değerlendirilebilmektedir (4,5). Çeşitli çalışmalarda karaciğerde sertliğe neden olan fibrozis derecesi elastografi ile değerlendirilmektedir (6,7). 2009 yılında Uchida ve arkadaşları ilk kez pankreas hastalıklarında SE'nin kullanımı ile ilgili bir çalışma yapmışlardır (8). Sonraki yıllarda ise kronik pankreatitte erken tanıda SE'nin yeri ve pankreas kitlelerinde benign-malign lezyon ayırıcı tanısıyla ilgili farklı sonuçlar bildiren çalışmalar vardır (9,10).

Bu çalışmada kesitsel görüntüleme yöntemleri ile fokal pankreatit-pankreas kanseri açısından optimal ayırıcı tanı yapılamayan hastalarda transabdominal USG ve eş zamanlı SE tetkiki yapılarak SE'nin ayırıcı tanıya katkısı araştırıldı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışma için etik kurul onayı ve yazılı bilgilendirilmiş onam formları elde edildi.

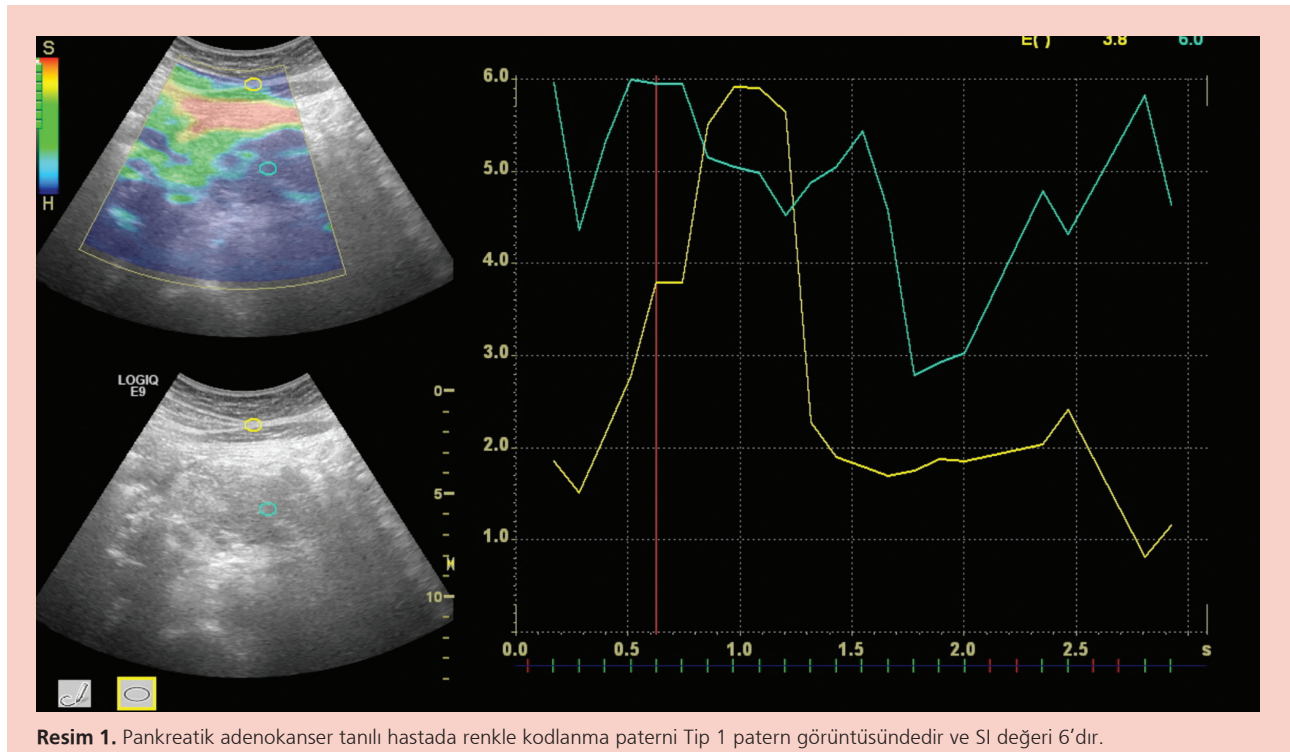
Bu çalışmada 2013-2017 tarihleri arasında hastanemizde histopatolojik olarak 52 pankreas kanseri ve 14 fokal pankreatit tanısı alan hastanın sonoelastografi bulguları

karşılaştırıldı. Abdominal radyoloji konusunda 12 yıl deneyimli radyoloji uzmanı tarafından ÇKBT ve MRG tetkikleri ile pankreas kanseri-fokal pankreatit ayırıcı tanısı açısından değerlendirilen hastalara ek olarak real time SE tetkiki yapıldı.

Hastaların, gerçek zamanlı doku elastografi yazılımı ile donatılmış bir dijital sonografi tarayıcısı (Logiq E9, GE Healthcare, Wisconsin, ABD) ile sırtüstü konumda B modlu ultrason ve SE muayeneleri 5-7,5 MHz multifrekans konveks prob kullanılarak gerçekleştirildi.

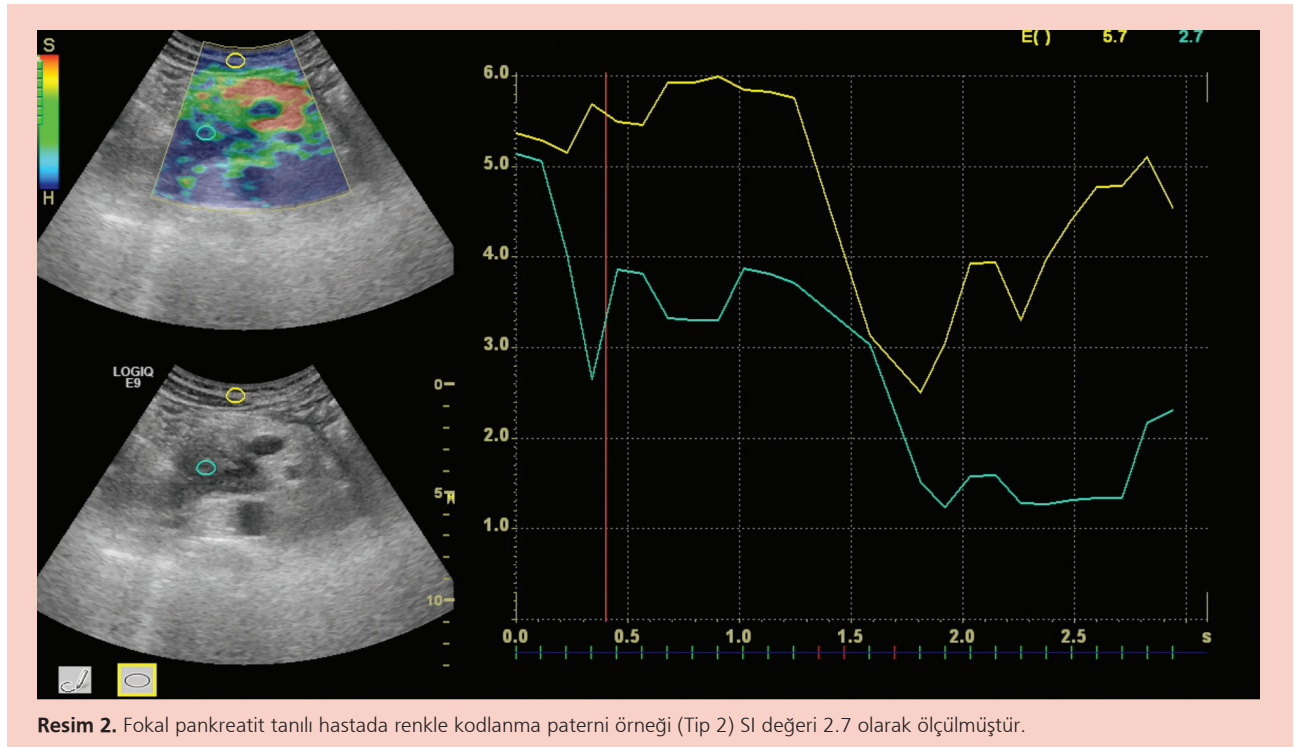
Abdominal SE sırasında, hastaya ekspiryum sonrası nefes tutturularak, manuel olarak prob basısı ile kompresyon-dekompresyonlar yapıldı. Fokal pankreatik lezyonlar ve çevre normal yumuşak dokular inceleme alanındaki görüntüleme kutucuğuna (box) kaydedildi. Kompresyon için ortalama basınç 5-7 bar aralık olarak öngörüldü.

SE yapılarak görüntüler USG cihazının hafızasına kaydedildi. Kayıtlardan geri çağrılabilen görüntülerden ilk önce normal cilt-cilt altı yumuşak dokuya ve sonra pankreasa ait fokal lezyondan ilgilenilen alana yönelik (region of interest-ROI) ölçümler alındı (Resim 1) ROI çapı her ölçümde eş tutulmaya çalışıldı ve ölçümler en homojen görüntülenen alandan yapıldı. Renkle kodlama 5 tipe ayrıldı; koyu mavi (T1-sert), mavi-yeşil (T2-orta sert), yeşil (T3-orta yumuşak), kırmızı (T4-yumuşak) ve mikst tip (sarı kırmızı ağırlıklı) (T5) (Resim 2). Kistik lezyonlar görüntülemeye dahil edilmedi.



Resim 1. Pankreatik adenokanser tanılı hastada renkle kodlanma paterni Tip 1 patern görüntüsündedir ve SI değeri 6'dır.





Resim 2. Fokal pankreatit tanılı hastada renkle kodlanma paterni örneği (Tip 2) SI değeri 2.7 olarak ölçülmüştür.

## İstatiksel Analiz

Değişkenlerin dağılım analizi için histogram ve Shapiro-Wilk's testleri kullanıldı. Değişkenler dağılım özelliğine göre sıklık, ortalaması±standart hata ve ortanca değerleri verildi. Gruplar arasında kategorik olan değişkenlerin karşılaştırılmasında 'ki kare' ve sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. Elastografinin adenokanser ve fokal pankreatit ayırımında Fisher exact testi uygulandı. İstatistiksel anlam düzeyi  $p < 0.05$  kabul edildi.

## BULGULAR

Pankreatik adenokanser hastalarının yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak fokal pankreatit hastalarından yüksekti. Yine adenokanser hastalarında ortalama serum alfa-fetoprotein seviyesi fokal pankreatit hastalarına oranla anlamlı olarak yüksekti. Fakat lezyonların çaplarında ve SE'de elde edilen SI değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). Her iki grupta lezyonların en sık görüldüğü lokalizasyon sırasıyla pankreas başı-kuyruk ve gövde idi (Tablo 2).

Tablo 1. Grupların demografik, alfa-fetoprotein ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması

	Pankreatit (n=14)	Adenocancer (n=52)	P değeri
Erkek/Kadın	14/0	31/21	0.002
Yaş/Yıl	50.85±3.13	61.88±1.71	0,009
Çap	36.28±2.57	41.86±2.69	0,594
Alfafetoprotein*	45.2 (26-337)	245.5 (11-201216)	0,034
SI	4.88±0.19	4.72±0.16	0.353

SI: Strain Index. \*Değişken ortanca ve aralık olarak verilmiştir.

Tablo 2. Lezyon sayı ve lokalizasyonlarının dağılımı

	Sayı	Baş	Gövde	Kuyruk
Tüm lezyonlar	66	54 (%81.8)	3 (%4.5)	9 (%13.6)
Adenokanser	52	41 (%78.8)	3 (%5.7)	8 (%15.2)
Fokal pankreatit	14	13 (%92.8)	0	1 (%7.1)

**Tablo 3. Elastografi paternleri**

	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4	Tip 5
Adeno ca n (%)	39 (%75)	13 (%25)	0	0	0
Fokal pankreatit n (%)	6 (%42.8)	7 (%50)	1 (%7.1)	0	0

Fokal pankreatit ve adenokanser grupları elastografi paternleri yönünden değerlendirildi. Adenokanser ve fokal pankreatit grubunda Tip 1 elastografi paterni saptanan olguların oranı sırasıyla %75, %42.8 idi. Tip 2 elastografi paterni oranı ise adenokanser ve fokal pankreatitte sırasıyla %25 ve %50 idi. Adenokanser ve fokal pankreatit arasında renkle kodlanma tipleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.089$ ). Her iki hasta grubunda lezyonların tümü elastografi ile görüntülenebildiği için duyarlılık açısından istatistiksel değerlendirme yapılmadı. Tip 3 patern fokal pankreatit grubunda 1 olguda (%7.1) saptanırken adenokanser grubunda saptanmadı. Tip 4 ve Tip 5 patern her iki grupta da izlenmedi (Tablo 3). Normal pankreas dokusu tüm hastalarda genel olarak yeşil (tip 3) kodlanma paterni göstermekte idi.

## TARTIŞMA

Fokal pankreatit inflamatuvar patoloji olmasına rağmen tıpkı pankreatik adenokarsinomlar gibi fokal kitle görünümünde olabilir. Preoperatif tanıyı doğrulamak çok önemlidir çünkü bu konudaki karışıklık, benign hastalık için majör pankreatik rezeksiyona veya potansiyel olarak opere edilebilecek bir malign lezyon için cerrahinin reddine yol açabilir.

Pankreasta malign kitle düşündürülen klinik özellikler ve biyokimyasal parametreler; ileri yaş, sarılık, karın ağrısı, mide çıkış obstrüksiyonu bulguları, belirgin kilo kaybı ve artmış CA 19:9 (300 U/mL'den fazla) seviyesidir (11). Bununla birlikte biyokimyasal parametreler ve görüntüleme bulguları ile de ayırıcı tanı yapılamayabilir. Pankreas kanseri kesin olarak ekarte edilmeden fokal pankreatit tedavisine başlamak da doğru değildir.

Fokal pankreatitte biyokimyasal parametrelerden hastaların bir kısmında saptanan artmış serum immünglobulin G4 (Ig G4) (>135 mg/dl) seviyesi, görüntüleme bulguları, steroid tedavisine olumlu cevap ve histomorfolojik bulgular tanıya yardımcı olmaktadır. Fakat pankreas kanserlerinin %10'unda IgG4 seviyesinin yükseldiği bilinmektedir (12). Dite ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 116 pankreas kanseri tanılı hastanın %11'inde normalin üstünde ve %6'sında serum Ig G4 seviyesinin normalin üç katı yükseklikte olduğunu bildirmişlerdir (13). Bizim hasta grubumuzda hastaların büyük kısmında serum Ig G4 se-

viyesine bakılmadığı için Ig G4 seviyeleri değerlendirmeye alınmadı.

Fokal pankreatit ile pankreatik adenokarsinomun ayırıcı tanısı açısından kullanılan görüntüleme yöntemleri; bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pankreatobiliyer ağacı görüntülemek için endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP)'dir (14). Ayrıca, manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP)'nin de ayırıcı tanıda yeri bulunmaktadır (15). Endoskopik US (EUS) yöntemi genellikle sedasyon gerektirir, transabdominal US ile karşılaştırıldığında invaziv bir yöntemdir. Histolojik inceleme için pankreasa yaklaşım genellikle zordur.

ÇKBT ile fokal pankreatiti pankreas kanserinden ayırmak bazen imkansız olabilir çünkü tanı kriterleri nerdeyse aynıdır (16). Eğer metastatik lezyon var ise pankreas kanseri tanısı öncelikli olarak düşünülür. MRG ve FDG-PET bu konuda umut verici görüntüleme yöntemleridir. Ayrıca MRG elastografi de özellikle pankreas kanserini ekarte etmek için ümit vadeden diğer bir yöntemdir (17). Ampulla wateri seviyesinden alınan biyopside Ig G4 yüksekliği saptanması otoimmün pankreatiti destekler fakat güvenilir bir yöntem değildir (18,19).

Pankreatik adenokanserde belirgin fibrozis ve desmoplastik reaksiyon olduğu bilinmektedir (20). Aynı şekilde fokal pankreatitte de pankreatitin akut ya da kronik evrede olmasına göre değişen derecelerde fibrozis ve atrofi mevcuttur. Daha önce de belirttiğimiz gibi; fokal pankreatit de, kesitsel görüntüleme yöntemlerinde pankreatik adenokanserde de izlenebilen fokal kitlesel lezyon ve pankreatik kanal ve/veya koledokta tıkanma bulgularına neden olabilmektedir. Bu nedenle ayırıcı tanıda güçlükler yaşanmaktadır.

Son zamanlarda, SE, derin doku sertliğini ölçmek için yeni bir yöntem olarak ortaya çıkmış ve sonuçta pankreasın transkutanöz elastografisini daha uygun hale getirmiştir (21). Pankreasta transkutanöz elastografi, EUS elastografiye göre daha az invazivdir ve muayene sırasında hastanın sedasyonunu gerektirmez (22,23).

2015 yılında Japon Tıbbi Ultrasonografi Derneği tarafından pankreasa yönelik elastografi için klinik uygulama kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuzda pankreas yönelik ya-

pılan SE'nin teknik ayrıntıları ve literatürde bulunan son çalışmaların analizleri belirtilmiştir. Bu kılavuz bilgilerine göre SE, yüksek riskli hasta grubunda pankreas kanseri erken tanısı açısından periyodik tarama için aday olabilir (24).

Farklı elastografi türleri vardır; gerilme (strain) elastografisi, akustik radyasyon kuvvet darbesi elastografisi (ARFI), kesme-dalga elastografisi (shear-wave-SWE) ve geçici elastografi (TE) (25-28). Manuel olarak kompresyon ve dekompresyon uygulanarak gerinim indeksi (SI) elde edilir. SI lezyona komşu normal doku ile lezyonun gerinim oranıdır.

SE, ROI içindeki ortalama suşa göre hesaplamaları varsayar. Bununla birlikte, tüm durumlarda elastografi hesaplarını etkileyebilecek farklı yakın yapıların varlığı ortadan kaldırılamaz. Kalp, ana damarlar veya omurga gibi çok düşük veya çok yüksek yoğunluk ve sertlik ile yakındaki yapıların varlığı da analiz edilen ROI'den dışlanmakta güçtür. ROI seçimi dikkatli bir şekilde sadece çevredeki yumuşak dokuları içermelidir (29).

Fokal pankreatik lezyonların değerlendirilmesinde transkutanöz veya EUS elastografi ile ilgili olarak, elastografik paternleri analiz eden daha önceki bazı çalışmalar, renk haritasının yorumlanmasının öznelliklerinden ve sensitivite ve spesifitenin yetersiz olmasından dolayı oldukça yetersizdir (30-33).

Uchida ve ark., tek başına B-modlu görüntülerin kullanımıyla karşılaştırıldığında lezyon bulma oranının ve tanı oranının B modu ve elastografik görüntülerin kombine kullanımını ile %90'ın üzerine çıkabileceğini bildirmiştir (33).

Giovannini ve arkadaşları 92 malign ve 29 benign lezyon ile toplam 121 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışma yürütmüşlerdir ve malign-benign lezyon ayırımında SE'nin

yüksek sensitivite ve spesifiteye (sırasıyla %92.3 ve %80) sahip olduğunu bildirmişlerdir (34).

Evet SE ile pankreatik lezyonların saptanması; normal doku paternine göre patolojik dokunun farklı renkle kodlanması nedeniyle kolaylaşmaktadır, fakat bizim çalışmamızda pankreas kanseri ile pankreatit arasında gerek elastografik renk kodlanma paterni gerekse SI değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ve literatür taramamızda bu konuda bizim bulgularımızı destekleyen birkaç çalışma mevcuttu. Kawada ve ark. çalışmalarında ortalama gerinim oranını benign kitleler için 4.15, malign kitleler için ise 12.16 olarak bildirmişlerdir. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.234$ ) (35). Jansenn ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde pankreas kanserlerinin çoğunun mavi ve mavi-yeşil bal peteği görünümde olduğunu belirtmişlerdir (36). Kronik pankreatit sklerozan bir hastalıktır ve taş oluşumu ve kalsifikasyonları içerir (37). Skleroz mavi (tip 1) renkli (sert) kodlanmaya neden olmaktadır. Bu da pankreaskanseri ile fokal pankreatitin benzer elastografik paternlere sahip olmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda da kronik pankreatitte SE'nin özgülüğü düşük bulunmuştur. Sevastita ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da bizim bulgularımızı desteklemektedir (38).

Sonuç olarak, SE, mükemmel duyarlılıkla görüntülenen benign ve malign kitleler arasındaki karakterizasyon ve farklılaşmayı arttıracak ümit verici bir tekniktir. Fakat bu aşamada pankreatik adenokanser ile fokal pankreatit arasındaki fark açısından henüz SE'nin özgülüğü düşüktür.

Yakın gelecekte SE'nin pankreas kanseri açısından yüksek risk taşıyan hastalarda tarama testi olarak kullanılabilmesi ve fakat bunun için hem teknik çalışmalara hem de geniş hasta serisiyle yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Park MK, Jo J, Kwon H, et al. Usefulness of acoustic radiation force impulse elastography in the differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic lesions. *Ultrasonography* 2014;33:26-33.
2. Ophir J, Garra B, Kallel F, et al. Elastographic imaging. *Ultrasound Med Biol* 2000;26(Suppl. 1):S23-9.
3. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules: a meta-analysis. *Thyroid* 2010;20:1145-50.
4. Ooi CC, Malliaras P, Schneider ME, Connell DA. "Soft, hard, or just right?" Applications and limitations of axial-strain sonoelastography and shear-wave elastography in the assessment of tendon injuries. *Skeletal Radiol* 2014;43:1-12.
5. Menzilioğlu MS, Duymus M, Gungor G, et al. The value of real-time ultrasound elastography in chronic autoimmune thyroiditis. *Br J Radiol* 2014;87:20140604.
6. Muller M, Gennisson JL, Deffieux T, et al. Quantitative viscoelasticity mapping of human liver using supersonic shear imaging: preliminary in vivo feasibility study. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:219-29.
7. Arda K, Ciledag N, Aribas BK, et al. Quantitative assessment of the elasticity values of liver with shear wave ultrasonographic elastography. *Indian J Med Res* 2013;137:911-5.
8. Uchida H, Hirooka Y, Itoh A, et al. Feasibility of tissue elastography using transcutaneous ultrasonography for the diagnosis of pancreatic diseases. *Pancreas* 2009; 38: 17-22.

9. Ito T, Ishiguro H, Ohara H, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:85-92
10. Shimosegawa T, Kataoka K, Kamisawa T, et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010;45:584-91.
11. Bedi MM, Gandhi MD, Jacob G, et al. CA 19-9 to differentiate benign and malignant masses in chronic pancreatitis: is there any benefit? *Indian J Gastroenterol* 2009;28:24-7.
12. Psarras K, Baltatzis ME, Pavlidis ET, et al. Autoimmune pancreatitis versus pancreatic cancer: a comprehensive review with emphasis on differential diagnosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2011;10:465-73. Review.
13. Díte P, Uvířová M, Bojková M, et al. Differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014;60:247-53. Epub 2014 Oct 7. Review.
14. Manikkavasakar S, Alobaidy M, Busireddy KK, et al. Magnetic resonance imaging of pancreatitis: An update. *World J Gastroenterol* 2014;20:14760-77.
15. McMahan CJ. The relative roles of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) and endoscopic ultrasound in diagnosis of common bile duct calculi: a critically appraised topic *Abdominal imaging* 2008;33:6-9.
16. Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, et al. Dual-phase CT of autoimmune pancreatitis: a multireader study. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:280-6.
17. Mariappan YK, Glaser KJ, Ehman RL. Magnetic resonance elastography: a review. *Clin Anat* 2010;23:497-511.
18. Rebours V, Le Baleur Y, Cazals-Hatem D, et al. Immunoglobulin G4 immunostaining of gastric, duodenal, or colonic biopsies is not helpful for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:91-4.
19. Kim MH, Moon SH, Kamisawa T. Major duodenal papilla in autoimmune pancreatitis. *Dig Surg* 2010;27:110-4.
20. Korc M. Pancreatic cancer associated stroma production. *Am J Surg* 2007;194(4 Suppl):s84-s86.
21. Park MK, Jo J, Kwon H, et al. Usefulness of acoustic radiation force impulse elastography in the differential diagnosis of benign and malignant solid pancreatic lesions. *Ultrasonography* 2014;33:26-33.
22. Onur MR, Goya C. Ultrasound elastography: abdominal applications. *Turkiye Klinikleri J Radiol Special Topics* 2013;6:59-69.
23. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: clinical applications. *Ultraschall Med* 2013;34:238-53.
24. Kawada N, Tanaka S. Elastography for the pancreas: Current status and future perspective. *World J Gastroenterol* 2016;22:3712-24.
25. Fahey BJ, Nelson RC, Bradway DP, et al. In vivo visualization of abdominal malignancies with acoustic radiation force elastography. *Phys Med Biol* 2008;53:279-93.
26. Yu H, Wilson SR. Differentiation of benign from malignant liver masses with acoustic radiation force impulse technique. *Ultrasound Q* 2011;27:217-23.
27. Nightingale KR, Palmeri ML, Nightingale RW, Trahey GE. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force. *J Acoust Soc Am* 2001;110:625-34.
28. Friedrich-Rust M, Wunder K, Kriener S, et al. Liver fibrosis in viral hepatitis: non invasive assessment with acoustic radiation force impulse imaging versus transient elastography. *Radiology* 2009;252:595-604.
29. Adrian Săftoiu, Peter Vilman. Endoscopic Ultrasound Elastography – a New Imaging Technique for the Visualization of Tissue Elasticity Distribution. *J Gastrointestin Liver Dis* June 2006;15:161-5.
30. Janssen J, Schlörler E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2007;65:971-8.
31. Hirche TO, Ignee A, Barreiros AP, et al. Indications and limitations of endoscopic ultrasound elastography for evaluation of focal pancreatic lesions. *Endoscopy* 2008;40:910-7.
32. Iglesias-Garcia J, Larino-Noia J, Abdulkader I, et al. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1101-8.
33. Uchida H, Hirooka Y, Itoh A, et al. Feasibility of tissue elastography using transcutaneous ultrasonography for the diagnosis of pancreatic diseases. *Pancreas* 2009;38:17-22.
34. Giovannini M, Thomas B, Erwan B, et al. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009;15:1587-93.
35. Kawada N, Tanaka S, Uehara H, et al. Feasibility of second-generation transabdominal ultrasound-elastography to evaluate solid pancreatic tumors: preliminary report of 36 cases. *Pancreas* 2012;41:978-80.
36. Janssen J, Schlörler E, Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2007;65:971-8.
37. Kloppel G, Detlefsen S, Feyerabend B. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern. *Virchows Arch* 2004;445:1-8.
38. Iordache S, Costache MI, Popescu CF, et al. Clinical impact of EUS elastography followed by contrast-enhanced EUS in patients with focal pancreatic masses and negative EUS-guided FNA. *Med Ultrason* 2016;18:18-24.

## C-Reaktif protein/albumin oranının sirotik hastalarda prognostik amaçlı kullanımı

Prognostic utility of C-Reactive protein/albumin ratio in cirrhotic patients

Mustafa KAPLAN<sup>1</sup>, İhsan ATEŞ<sup>2</sup>, Meral AKDOĞAN KAYHAN<sup>1</sup>, Sabite KAÇAR<sup>1</sup>, Muhammet Yener AKPINAR<sup>1</sup>, Volkan GÖKBULUT<sup>1</sup>, Orhan COŞKUN<sup>1</sup>, Adem AKSOY<sup>1</sup>, Ufuk Barış KUZU<sup>1</sup>

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Kliniği, Ankara  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmada yeni tanı siroz hastalarında tanı anındaki C-reaktif protein-albümin oranının hepatosellüler karsinom, hepatik ensefalopati, mortalite, Child-Pugh ve MELD skorları ile ilişkisini araştırdık. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma 2011-2017 yılları arasında Gastroenteroloji ve Hepatoloji polikliniğe başvuran yeni tanı siroz hastalarının hasta kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya alınma anında spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati veya hepatosellüler karsinom tanısı olanlar ve 18 yaşından küçük olanlar çalışmadan dışlanmıştır. **Bulgular:** Araştırma popülasyonu 78 erkek (%66.1) ve 40 kadın (%33.9) hasta olmak üzere 118 kişiden oluştu. Hastaların ortalama yaşı 50.3±11.7 yıldı. Hastalarda sirozun en sık etiyolojik faktörleri hepatit B (%37.3), kriptojenik (%17.8) ve hepatit C (%11.9) idi. Hastaların ortalama takip süresi 48 aydı. Risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli stepwise Cox regresyon modelinde; hepatik ensefalopati gelişmesi (HR=4.21; p=0.001), başlangıç MELD skoru (HR=1.17; p<0.001) ve C-reaktif protein-albümin oranı (HR=1.22; p<0.001) mortalite riskini öngören bağımsız prediktörler olarak saptandı. C-reaktif protein-albümin oranında %1'lik artışın 1.22 kat mortalite riskini arttırdığı saptandı. Mortaliteyi öngörmeye C-reaktif protein-albümin oranına ait kestirim değeri %77.1 duyarlılık ve %95.2 özgüllük ile ≥2.4 olarak saptandı. C-reaktif protein-albümin oranı 2.4 ve üzeri olan hastalarda HES gelişmesi (%35.5 vs %10.3; p=0.004), ortalama Child-Pugh skoru (7.4±1.9 vs 6.4±1.6; p<0.001), ortalama MELD skoru (14.2±3.7 vs 11.8±4.1; p<0.001) ve ölenlerin oranı (%87.1 vs %9.2; p<0.001) daha yüksek saptandı. **Sonuç:** C-reaktif protein-albümin oranı yeni tanı sirotik hastalarda mortalite ve siroz komplikasyonlarını öngörmeye kullanılabilir olarak kolay ölçülebilen ve spesifitesi yüksek bir parametredir.

**Anahtar kelimeler:** CRP, albümin, hepatik ensefalopati, Child-Pugh skoru, MELD skoru

### GİRİŞ

Siroz yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden kronik bir hastalıktır (1). Özellikle hepatik ensefalopati (HES) ve hepatosellüler karsinom (HCC) gibi komplikasyonlar nedeniyle mortalite sık görülmektedir (2,3). Hastalık prognozunun belirlenmesi erken karaciğer nakil planı ve agresif tedavi seçimleri açısından önemlidir. Bu amaçla sıklıkla

**Background and Aims:** In this study, we investigated the relationships between C-reactive protein/albumin ratio and hepatocellular carcinoma, hepatic encephalopathy, mortality, Child-Pugh score and model for end-stage liver disease scores in newly diagnosed cirrhotic patients. **Materials and Methods:** This study was performed retrospectively by examining records of newly diagnosed cirrhotic patients who applied to the Gastroenterology and Hepatology Polyclinic between 2011 and 2017. Patients who were diagnosed with hepatic encephalopathy, hepatocellular carcinoma or spontaneous bacterial peritonitis at admission, and patients younger than 18 years were excluded from the study. **Results:** The study population was consisted of 118 patients; 78 men (66.1%) and 40 women (33.9%). The mean age of the patients was 50.3±11.7 years. The most common etiologic factors for cirrhosis were hepatitis B (37.3%), cryptogenic (17.8%) and hepatitis C (11.9%). The mean follow-up period for the patients was 48 months. Using the multivariate stepwise Cox regression model in which risk factors were included. hepatic encephalopathy development (HR=4.21; p=0.001), initial model for end-stage liver disease score (HR=1.17; p<0.001) and C-reactive protein/albumin ratio (HR=1.22; p<0.001) were found to be independent predictors of mortality risk. A 1% increase in C-reactive protein/albumin ratio was found to increase the mortality risk 1.22-fold. The cut-off value of C-reactive protein/albumin ratio for predicting mortality was found to be ≥2.4 with 77.1% sensitivity and 95.2% specificity. Development of hepatic encephalopathy (35.5% vs 10.3%, p=0.004), the mean Child-Pugh score (7.4±1.9 vs 6.4±1.6, p<0.001), the mean model for end-stage liver disease score (14.2±3.7 vs 11.8±4.1; p<0.001) and the proportion of dead patients (87.1% vs 9.2%, p<0.001) were significantly higher in patients with a C-reactive protein/albumin ratio of 2.4 or above. **Conclusion:** C-reactive protein/albumin ratio is an easily measured parameter with a high specificity that can be used in the prediction of mortality and complications in newly diagnosed cirrhotic patients.

**Key words:** C-reactive protein, albumin, hepatic encephalopathy, Child-Pugh score, model for end-stage liver disease score

Child-Pugh ve son dönem karaciğer hastalığı için model (MELD) skorları kullanılmaktadır (4). Ancak sıklıkla kullanılan bu parametrelerin dışında başvuru anında kolaylıkla ölçülebilen, basit, ucuz, invaziv olmayan ve mortalite gelişim riski hakkında bize fikir verebilecek parametrelere halen ihtiyaç duyulmaktadır. Siroz ve komplikasyonların

**İletişim:** Mustafa KAPLAN

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Kızılay Caddesi, 06100, Sıhhiye, Ankara  
Faks: +90 312 312 41 20 • E-mail: mustafakapladr@yahoo.com

**Geliş Tarihi:** 30.01.2018 • **Kabul Tarihi:** 09.06.2018

DOI: 10.17941/agd.10.17941/agd.440465

gelişiminde inflamasyonun önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (5). Bu nedenle sirotik hastalarda değişik inflamasyon markerlarının prognostik amaçlı kullanımı araştırılmıştır. C-reaktif protein (CRP) hepatositlerden salınan bir akut faz proteini olup sirotik hastalarda prognostik amaçlı kullanılmaktadır (6). Benzer şekilde bir negatif akut faz reaktanı olan albümin de Child-Pugh skoruna dahil olup sirotik hastalarda hastalığın tanısı ve gidişatı hakkında bilgi vermektedir (7). Bu iki parametrenin birbirine oranı ile ortaya çıkan CRP/Albümin oranı (CAO) ise yeni kullanılmaya başlanan ve hakkında çok fazla çalışma bulunmayan bir parametredir. Daha önce kanser başta olmak üzere değişik hasta gruplarında yapılmış çalışmalarda belirli bir kestirim değerinin üstünde olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (8,9). Crohn hastaları ile yapılan bir çalışmada ise CAO'nun hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Ancak literatürde CAO'nun sirotik hastalarda kullanılabilirliğini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada yeni tanı siroz hastalarında tanı anındaki CAO'nun Child-Pugh ve MELD skorları, HCC, HES ve mortalite ile ilişkisini araştırdık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 2011-2017 yılları arasında Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji ve Hepatoloji polikliniğe başvuran yeni tanı siroz hastalarının hasta kayıtları incelenerek retrospektif olarak yapılmıştır. Çalışmaya alınma anında spontan bakteriyel peritonit, HES veya HCC tanısı olanlar ve 18 yaşından küçük olanlar çalışmadan dışlanmıştır.

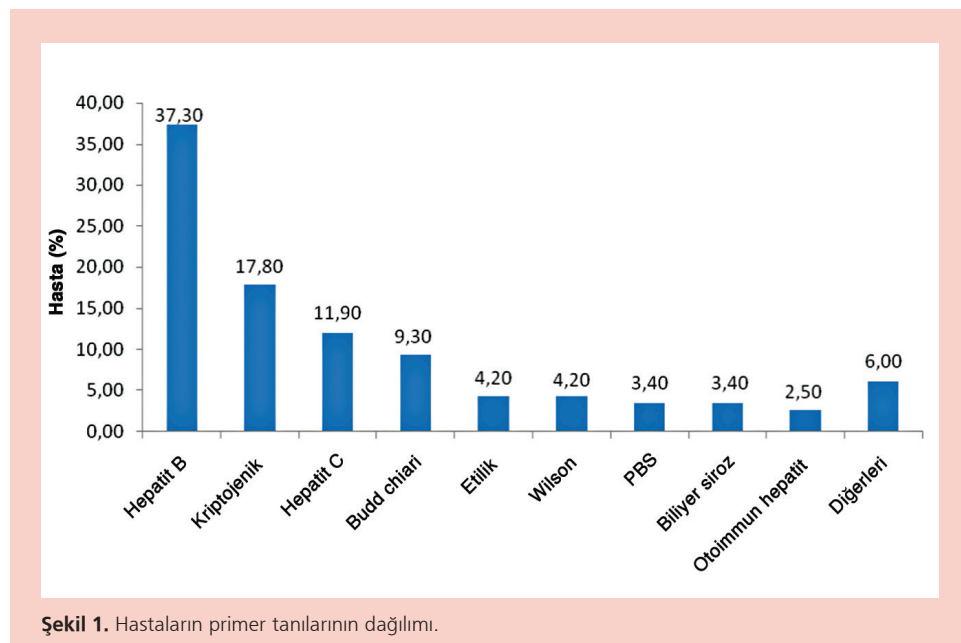
Hastaların ilk başvuru anındaki kan sonuçları, Child-Pugh ve MELD skorları dosyalarından elde edilmiştir. Hastalar 6 aylık aralıklarla siroz komplikasyonları açısından taranmış ve hastaların her gelişinde Child-Pugh ve MELD skorları hesaplanarak dosyasına kaydedilmiştir. Hastalarda mortalite gelişip gelişmediği bilgisine ulusal veri tabanı incelenerek ulaşılmıştır. Hastaların ilk başvurudan son kontrol zamanına veya mortalite gelişen hastalarda mor-

taliteye kadar geçen süre takip süresi olarak alınmıştır. CRP için 0-5 mg/L, albümin için ise 3.5-5.5 g/dL değerleri referans olarak alınmıştır. CAO, CRP değerinin albümine bölünmesi ile elde edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. CAO ile sayısal değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Mortaliteyi etkileyen bağımsız prediktörlerin tespitinde stepwise Cox regresyon analizi kullanıldı. Bağımsız prediktörlerin mortalite üzerindeki tanisal performansı ROC Curve analizi ile incelendi. CAO'ya ait kestirim değeri ROC Curve analizi Youden index metodu ile belirlendi. Sağ kalım grafikleri Kaplan Meier analizi ile gösterildi. İstatistiksel analizlerde p <0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Araştırma popülasyonu 78 erkek (%66.1) ve 40 kadın (%33.9) hasta olmak üzere 118 kişiden oluştu. Hastaların ortalama yaşı 50.3±11.7 yıldır. Hastalarda sirozun en sık etiyolojik faktörleri hepatit B (%37.3), kriptojenik (%17.8) ve hepatit C (%11.9) idi (Şekil 1). Hastaların takip süresi 12-84 ay aralığında olup ortancası 48 aydır. Takipte hastaların %6.8'inde (n:8) HCC, %29.7'sinde (n:20) HES saptandı. Hastaların %29.7'inde (n:35) takip süresince mortalite gelişti.



Şekil 1. Hastaların primer tanılarının dağılımı.

**Tablo 1. Mortalite ile ilişkili olası risk faktörleri**

Değişkenler	Mortalite		HR	95% CI	P
	Yok (n=83)	Var (n=35)			
Yaş	48.0±11.6	55.65±10.14	1.07	1.03-1.11	0.001*
Cins					
Kadın	30 (36.1)	10 (28.6)	Ref.		
Erkek	53 (63.9)	25 (71.4)	1.26	0.61-2.63	0.532
HCC gelişimi					
Yok	79 (95.2)	31 (88.6)	Ref.		
Var	4 (4.8)	4 (11.4)	3.49	1.20-10.21	0.022*
HES gelişimi					
Yok	78 (94.0)	20 (57.1)	Ref.		
Var	5 (6.0)	15 (42.9)	5.09	2.56-10.14	<0.001*
İlk Child-Pugh skoru	6.2±1.2	7.8±2.19	1.40	1.19-1.63	<0.001*
İlk MELD skoru	11.1±3.3	15.5±4.0	1.16	1.09-1.24	<0.001*
Hemoglobin (g/dL)	12.8±2.1	11.7±2.1	0.83	0.71-0.95	0.009*
WBC (x10 <sup>3</sup> /uL)	4700 (1000-10000)	4500 (1000-8300)	0.99	0.98-1.02	0.551
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /uL)	109 (12-426)	75 (18-205)	0.97	0.95-0.99	0.023*
INR	1.5±0.4	1.5±0.3	1.06	0.64-1.76	0.815
Kreatinin (mg/dl)	0.7 (0.3-2.5)	0.8 (0.4-1.9)	1.45	0.54-3.92	0.462
CRP (mg/L)	2.1 (0.1-12.0)	18.5 (2.5-49.0)	1.07	1.04-1.10	<0.001*
Albümin (g/dL)	3.9±0.6	3.4±0.7	0.46	0.30-0.71	<0.001*
CRP/Albümin oranı	0.6 (0.02-3.8)	4.5 (0.6-37.3)	1.21	0.15-1.27	<0.001*

\*p <0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. HCC: Hepatosellüler karsinom, HES: Hepatik ensefalopati, MELD: Model for End-Stage Liver Disease, WBC: Beyaz küre sayısı, CRP: C-reaktif protein, INR: International Normalized Ratio, Ref: Referans, HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval.

Mortalite açısından olası risk faktörleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Tablo 1’de anlamlı bulunan olası risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli stepwise Cox regresyon modelinde; HES gelişimi (HR:4.21; p=0.001), MELD skoru (HR:1.17; p <0.001) ve CAO (HR=1.22; p <0.001) mortalite riskini öngören bağımsız prediktörler olarak saptandı (Tablo 2). HES gelişen hastalarda gelişmeyenlere kıyasla mortalite riski 4.21 kat artmıştı. MELD skorunda 1 skorluk artışın mortalite riskini 1.17 kat arttırdığı saptandı. CRP/Albümin oranında %1’lik artışın mortalite riskini 1.22 kat arttırdığı saptandı.

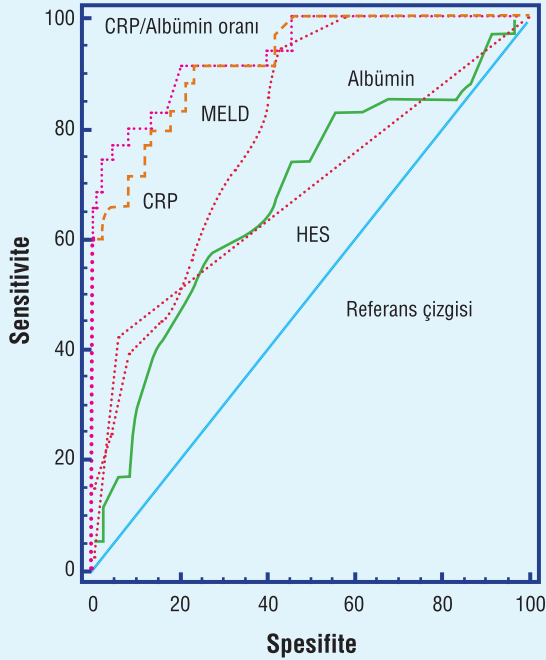
Mortaliteyi öngören bağımsız prediktörler ile albümin ve CRP düzeylerinin tanılabilir performansı ROC Curve analizi ile incelendi. Buna göre CRP/Albümin oranı diğer değişkenlerden anlamlı olarak yüksek AUC değerine sahipti (Şekil 2). Mortaliteyi öngörmede CRP/Albümin oranına ait kestirim değeri %77.1 duyarlılık ve %95.2 özgüllük ile ≥2.4 olarak saptandı (Şekil 3).

CAO 2.4 ve üzeri olan hastalarda ortalama yaş daha yüksekti (54.7±10.7 vs 48.7±11.7; p=0.001). CAO 2.4 ve üzeri olan hastalarda HES gelişmesi (%35.5 vs %10.3; p=0.004), ortalama Child-Pugh skoru (7.4±1.9 vs 6.4±1.6; p <0.001) ve ortalama MELD skoru (14.2±3.7 vs 11.8±4.1; p <0.001) daha yüksek saptandı. CAO 2.4 ve üzeri olan hastalarda ortalama hemoglobin düzeyi (11.9±2.2 vs

**Tablo 2. Mortaliteyi öngören bağımsız prediktörler**

Değişkenler	HR	95% CI	p
HES gelişimi			
Yok	Ref.		
Var	4.21	1.85-9.59	0.001*
İlk MELD skoru	1.17	1.07-1.26	<0.001*
CRP/Albümin oranı	1.22	1.14-1.28	<0.001*

\*p <0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. HES: Hepatik ensefalopati, CRP: C-reaktif protein, MELD: Model for End-Stage Liver Disease, Ref: Referans, HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval.

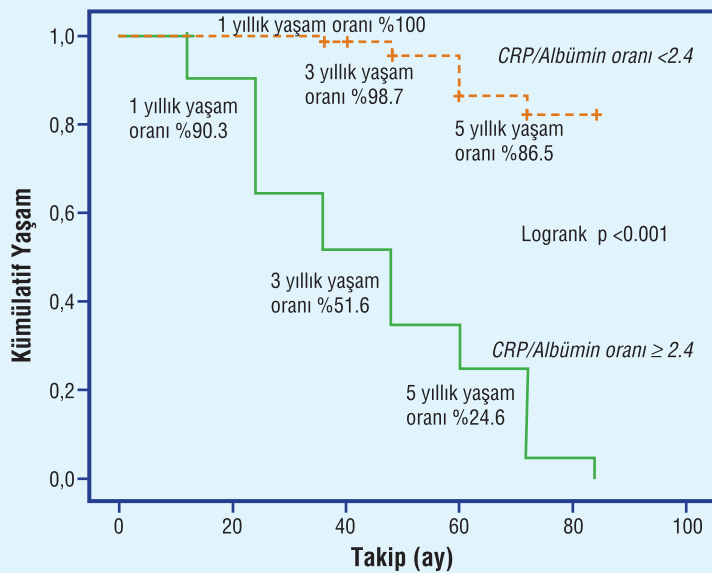


	AUC	SS	%95 CI
Albumin	0.678	0.056	0.586-0.761
CRP	0.922	0.025	0.858-0.963
CRP/Albumin oranı	0.937	0.024	0.877-0.974
HES	0.684	0.044	0.592-0.767
MELD	0.824	0.039	0.732-0.881

AUC: Area under the curve, SS: Standart sapma, CI: Confidence interval

<b>Albümin-CRP</b>	
Alanlar arası fark	0.244
Standart sapma	0.064
p	<0.001
<b>Albümin-CRP/Albümin oranı</b>	
Alanlar arası fark	0.259
Standart sapma	0.060
p	<0.001
<b>Albümin-HES</b>	
Alanlar arası fark	0.006
Standart sapma	0.068
p	0.929
<b>Albümin-MELD skoru</b>	
Alanlar arası fark	0.146
Standart sapma	0.064
p	0.050
<b>CRP-CRP/Albümin oranı</b>	
Alanlar arası fark	0.015
Standart sapma	0.007
p	0.040
<b>CRP-HES</b>	
Alanlar arası fark	0.238
Standart sapma	0.053
p	0.001
<b>CRP-MELD skoru</b>	
Alanlar arası fark	0.098
Standart sapma	0.052
p	0.034
<b>CRP/Albümin oranı-HES</b>	
Alanlar arası fark	0.253
Standart sapma	0.050
p	0.001
<b>CRP/Albümin oranı-MELD skoru</b>	
Alanlar arası fark	0.113
Standart sapma	0.051
p	0.019
<b>HES-MELD skoru</b>	
Alanlar arası fark	0.140
Standart sapma	0.061
p	0.041
Delog et al. 1988	

Şekil 2. Mortalite açısından bağımsız prediktörlerin tanılabilir performans değerlendirilmesi.



Şekil 3. CRP Albümin oranına ait kestirim değerinin sağkalım grafiği (2)

12.7±2.2; p=0.011) ve ortalama albümin düzeyi (3.3±0.8 vs 3.8±0.6; p=0.002) düşük saptandı. CAO 2.4 ve üzeri olan hastalarda ortanca kreatinin düzeyi (0.9 vs 0.7; p=0.044) ve ortanca CRP (20.5 vs 2.4; p < 0.001) daha yüksek saptandı. CAO 2.4 ve üzeri olan hastalarda ölenlerin oranı daha yüksek (%87.1 vs %9.2; p < 0.001) ve ortanca izlem süresi daha düşük (36 vs 48; p=0.007) saptandı (Tablo 3).



Tablo 3. CRP/Albümin oranına ait kestirim değerine göre demografik ve klinik bulguların dağılımı

Değişkenler	CRP/Albümin oranı		p
	< 2.4	≥2.4	
Yaş	48.7±11.7	54.7±10.7	0.001*
Cinsiyet			
Kadın	32 (36.8)	8 (25.8)	0.377
Erkek	55 (63.2)	23 (74.2)	
HCC gelişimi			
Yok	83 (95.4)	27 (87.1)	0.204
Var	4 (4.6)	4 (12.9)	
HES gelişimi			
Yok	78 (89.7)	20 (64.5)	0.004*
Var	9 (10.3)	11 (35.5)	
İlk Child-Pugh skoru	6.4±1.6	7.4±1.9	<0.001*
İlk MELD skoru	11.8±4.1	14.2±3.7	<0.001*
Hemoglobin (g/dL)	12.7±2.2	11.9±2.2	0.011*
WBC (x10 <sup>3</sup> /uL)	4700 (1000-10000)	5000 (1000-8300)	0.871
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /uL)	98 (12-426)	75 (30-205)	0.124
INR	1.5±0.6	1.5±0.3	0.574
Kreatinin (mg/dl)	0.7 (0.3-2.5)	0.9 (0.5-1.9)	0.044*
CRP (mg/L)	2.4 (0.1-10.7)	20.5 (7.2-49)	<0.001*
Albümin (g/dL)	3.8±0.6	3.3±0.8	0.002*
Sağ kalım			
Yaşayan	79 (90.8)	4 (12.9)	<0.001*
Ölen	8 (9.2)	27 (87.1)	
İzlem süresi	48 (12-84)	36 (12-84)	0.007*

\*p < 0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. HCC: Hepatosellüler karsinom, HES: Hepatik ensefalopati, MELD: Model for End-Stage Liver Disease, WBC: Beyaz küre sayısı, INR: International Normalized Ratio, CRP: C-reaktif protein.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada CRP/Albümin oranının yeni tanı sirotik hastalarda mortaliteyi öngörmeye bağımsız bir prediktör olduğu, CAO'nun 2.4 ve üzeri olduğu hastalarda ortalama Child-Pugh ve MELD skorunun daha yüksek bulunduğu ve bu hastalarda mortalite ve HES gelişmesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sirotik hastalarda CAO'nun prognostik önemini araştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızda sirotik hastalarda mortalite için birçok risk faktörü belirlenmiştir. İlerlemiş yaş, HCC ve HES gelişmesi, artmış Child-Pugh ve MELD skorları, düşük albümin, trombosit ve hemoglobin düzeyleri ve artmış CRP ve CAO bunların başlıcalarıdır. Tüm bu risk faktörlerinin dahil edildiği regresyon analizinde HES gelişmesi, MELD skoru ve CAO mortalite riskini öngören bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır. Stewart ve ark. yaptığı çalışmada hastalarda HES gelişmesi mortaliteyi öngörmeye prognostik

skorlar ile tek başına ve kombine şekilde kıyaslanmış ve HES gelişmesinin mortaliteyi öngörmeye efektif bir yöntem olduğu bulunmuştur (11). Yine benzer şekilde Wong ve ark. yaptığı çalışmada nakil bekleyen hastalarda evre 3 ve 4 HES varlığının MELD skorundan bağımsız olarak mortalite ile doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür (12). Bizim çalışmamızda da HES gelişmesinin mortaliteyi 4 kat arttırdığı bulunmuştur. MELD skoru da bilindiği gibi esas olarak nakil bekleyen hastalarda mortalite riskini öngörmek için kullanılmaktadır (13). Bizim çalışmamız bu bulguları desteklerken bu parametrelere benzer şekilde CAO'nun da mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Ancak bu üç risk faktörünün kıyaslandığı ROC Curve analizinde CAO en yüksek AUC değerine sahip bulunmuştur. HES tanısının ayrıntılı muayene ve laboratuvar testleri gerektirmesi, MELD skorunun ise sızda sık görülen kas kaybı ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) ölçümündeki uyumsuzluklar nedeniyle bazen

yanlış hesaplanması nedeniyle rutin laboratuvar testlerinden kolaylıkla ölçülebilen, basit, objektif, güvenilir ve ucuz bir parametre olan CAO'nun bu parametreler yerine kullanılabilirliğini düşünüyoruz. Nitekim çalışmamızda CAO'nun ROC Curve analizinde en yüksek tanısal ayrıma sahip olması da bizi desteklemektedir.

Daha önceki yapılan çalışmalarda CAO'nun özellikle malign hastalıklarda prognoz ve mortalite belirteci olarak etkinliği çalışılmıştır (14-16). CAO ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu kanser hastalarında yapılmış olup siroz gibi mortalitesi yüksek kronik hastalıklarda çok fazla çalışılmamıştır. Bizim çalışmamızda yukarıdaki çalışmalara benzer olarak CAO mortaliteyi öngörmeye bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur. Yukarıdaki çalışmalarda CAO, kanser hastalarında Glasgow Prognostik Score gibi sağ kalım beklentisi için standart kullanılan skorlar ile kıyaslanmış ve onlara üstün bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da sirotik hastalarda en sık kullanılan Child-Pugh ve MELD skorları ile CAO kıyaslanmış ve CAO en yüksek AUC ve tanısal değere sahip bulunmuştur.

CAO sadece mortalite belirteci olarak değil agresif tedavi uygulanacak hastaların seçiminde de efektif bir parametredir. Daha önce inflamatuvar barsak hastalıkları ile yapılmış çalışmalarda CAO'nun hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve erken steroid tedavisinin kimlere verileceği konusunda yararlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (10,17). Bizim çalışmamızda da sirotik hastalarda hastalık başlangıcında bakılan CAO'nun hastalığın seyri ve şiddeti hakkında fikir verebileceğini düşünüyoruz. Nitekim sirotik hastalarda hangi hastanın daha erken nakil ihtiyacı olduğunu öngörmeye sıklıkla kullanılan MELD skoru ile CAO'nun ilişkili bulunması bizim tezimizi desteklemektedir.

Daha önce yapılmış çalışmalarda mortaliteyi öngörmeye farklı kestirim değerleri bulunmuştur. Kestirim değerleri Wei ve ark.'nın yaptığı çalışmada 0.095 (14), Xu ve ark.'nın yaptığı çalışmada 0.5 (15), Sun ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise 0.189 saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda ise kestirim değeri 2.4 olarak bulunmuştur. Kestirim değerlerinin farklı çıkmasının sebebi ise çalışmalarda kullanılan birimlerin farklı olmasıdır. Yukarıdaki çalışmalarda albümin için referans değeri g/L, bizim çalışmamızda ise g/dL olarak alınmıştır. Bizim çalışmamızda referans değeri g/L alındığında kestirim değerimiz 0.24 olarak çıkmakta ve Peng ve ark.'nın çalışmasındaki kestirim değerine yakın bulunmaktadır. Çalışmamızda bulunan 2.4 kestirim değerinin yüksek bir spesifitesinin olması nedeniyle mortaliteyi öngörmeye etkin bir şekilde kullanılabilirliğini düşünüyoruz.

Daha önce yapılan çalışmalarda tek başına CRP mortaliteyi öngörmeye MELD skoruna üstün bulunmuştur (6). Ayrıca albümin de tek başına hem sirozda hem de kanser hastalarında sağ kalımın azalması ile ilişkilidir (18). Bu parametreler tek başına iyi bir mortalite belirteci iken bu parametrelerin kombinasyonundan oluşan CAO'nun daha yüksek AUC değerine sahip olması nedeniyle mortaliteyi öngörmeye daha efektif olduğunu düşünüyoruz. CAO'nun CRP ve albüminin basit bir oranından ziyade CRP ve albüminin geniş kapsamlı ve efektif bir hali olduğunu belirtmek gerekir. Bu nedenle de CAO'nun sirotik hastalarda mortaliteyi öngörmeye daha dinamik bir yapıya sahip olması nedeniyle bu parametrelerin tek başına kullanımından daha güvenilir ve doğru sonuçlar elde edileceğini iddia ediyoruz.

Çalışmamızda CAO'nun diğer klinik parametreler ile de ilişkisi araştırılmış ve kreatinin yüksekliği ve hemoglobin düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular CAO yüksek olan hastalarda görülen yüksek mortalitenin böbrek yetmezliği ve herhangi bir sebepli anemi gibi faktörlerden etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. CAO yüksek olan hastalarda takip süresinin kısa olmasının nedeni ise bu hastalarda mortalitenin diğer hasta grubuna göre fazla görülmesidir.

Çalışmamızın güçlü yanları takip süremizin uzun, hasta sayımızın yeterli ve CAO'nun non-invaziv, kolay ölçülebilen, basit ve klinikte sıklıkla kullanılan parametrelerden hesap edilebiliyor olmasıdır. Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif ve tek merkezde yapılmış olmasıdır. Ancak merkezimizin 3. basamak bir sevk merkezi olması nedeniyle yeterli sayıda ve çeşitte hasta profiline sahip olduğumuzu düşünüyoruz. Bir diğer önemli kısıtlılık ise CAO'nun sirozun diğer önemli komplikasyonlarından olan varis kanaması ve hepatorenal sendrom gibi komplikasyonlar ile kıyaslanmamış olmasıdır. Özellikle CRP değerinin enfeksiyonlardan etkilenmesi ise önemli bir sorundur ancak özellikle çalışmaya başlangıcında spontan bakteriyel peritonit gibi primer enfeksiyona sahip hastaların çalışmaya alınmaması nedeniyle bu çalışmada çok fazla etkisi olduğunu düşünmüyoruz.

Sonuç olarak CAO basit, ucuz ve rutin kullanımda olan klinik testlerden kolaylıkla ölçülebilen bir parametredir ve yeni tanı sirotik hastalarda mortalite, HES ve prognostik skorlarla ilişkilidir. CAO'nun klinik kullanımı ile ilgili daha ayrıntılı ve geniş kapsamlı prospektif klinik çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Altamirano-Barrera A, Barranco-Fragoso B, Méndez-Sánchez N. Management strategies for liver fibrosis. *Ann Hepatol* 2017;16:48-56.
2. Djimbou-Nganjeu H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *J Transl Int Med* 2017;5:64-7.
3. Chedid MF, Krueel CRP, Pinto MA, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and operative management. *Arq Bras Cir Dig* 2017;30:272-8.
4. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2877.
5. Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest* 2017;127:55-64.
6. Cervoni JP, Amorós À, Bañares R, et al. Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1028-34.
7. Brown RS Jr, Kumar KS, Russo MW, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pre-transplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002;8:278-84.
8. Yu ST, Zhou Z, Cai Q, et al. Prognostic value of the C-reactive protein/albumin ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2017;10:879-84.
9. Liu Z, Jin K, Guo M, et al. Prognostic value of the CRP/Alb ratio, a novel inflammation-based score in pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24:561-8.
10. Qin G, Tu J, Liu L, et al. Serum albumin and C-reactive protein/Albumin ratio are useful biomarkers of Crohn's disease activity. *Med Sci Monit* 2016;22:4393-400.
11. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:1366-71.
12. Wong RJ, Gish RG, Ahmed A. Hepatic encephalopathy is associated with significantly increased mortality among patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2014;20:1454-61.
13. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-70.
14. Wei XL, Wang FH, Zhang, et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer* 2015;15:350.
15. Xu XL, Yu HQ, Hu W, Song Q, Mao WM. A novel inflammation-based prognostic score, the C-reactive protein/Albumin ratio predicts the prognosis of patients with operable esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2015;10:e0138657.
16. Sun P, Chen C, Xia Y, et al. The ratio of C-reactive protein/Albumin is a novel inflammatory predictor of overall survival in cisplatin-based treated patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Dis Markers* 2017;2017:6570808.
17. Gibson DJ, Hartery K, Doherty J, et al. CRP/Albumin ratio: An early predictor of steroid responsiveness in acute severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2017 Jul 21.
18. Asher V, Lee J, Bali A. Preoperative serum albumin is an independent prognostic predictor of survival in ovarian cancer. *Med Oncol* 2012;29:2005-9.

## Prekanseröz lezyonların *Helicobacter pylori* eradikasyonuna olan etkisi

Precancerous lesions effects on the eradication of *Helicobacter pylori*

Evrım KAHRAMANOĞLU AKSOY<sup>1</sup>, Muhammet Yener AKPINAR<sup>1</sup>, Ferdane PİRİNÇÇİ SAPMAZ<sup>1</sup>, Zeynep GÖKTAŞ<sup>2</sup>, Gülçin Güler ŞİMŞEK<sup>3</sup>, Metin UZMAN<sup>1</sup>, Yaşar NAZLIGÜL<sup>1</sup>

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, <sup>2</sup>Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>3</sup>Patoloji Bölümü, Ankara

**Giriş ve Amaç:** Mide mukozasındaki *Helicobacter pylori* yoğunluğu, inflamasyonun aktivite derecesi, gastrit şiddeti ile eradikasyon başarısı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısı sınırlıdır. Biz çalışmamızda; *Helicobacter pylori* eradikasyon başarısı üzerine gastrit şiddetinin ve Sidney sınıflandırma parametrelerinin etkisini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya; Temmuz 2017 ve Aralık 2017 tarihleri arasında Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısı patolojik olarak konmuş, eradikasyon için bismut içeren standart dördüncü tedaviyi tamamlayan hastalar dahil edildi. **Bulgular:** Çalışmaya toplam 634 hasta dahil edildi. Antrumda atrofi varlığında *Helicobacter pylori* eradikasyon başarısı düşükken, intestinal metaplazi varlığında eradikasyon başarısı etkilenmemiştir (sırasıyla  $p=0,025$  ve  $p >0,05$ ); benzer şekilde korpusdaki atrofi ve intestinal metaplazi olan grupta da eradikasyon başarısı daha azdı (sırasıyla  $p=0,016$  ve  $p=0,01$ ). Şiddetli gastrit gruplarında eradikasyon başarısızlığı daha fazlaydı (OLGA III-IV için  $p=0,015$ , OLGIM III-IV için  $p=0,032$ ). Multiple lineer regresyon analizinde değerlendirildiğinde korpus intestinal metaplazi ve lenfoid agregasyon şiddeti bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (sırasıyla  $p=0,002$  ve  $p=0,042$ ). **Sonuç:** Gastrit ciddiyeti, intestinal metaplazi ve gastrik atrofi *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi başarısı üzerinde negatif etki göstermektedir. Bu yüzden, patolojilerinde bu özelliklere sahip olan hastalarda tedavi protokolü ve tedavi süresi yeniden gözden geçirilmelidir.

**Background and Aims:** There is limited data regarding the effect of gastritis severity, the existence of atrophy, and intestinal metaplasia on the *Helicobacter pylori* eradication. Herein we aimed to investigate the relationship between *Helicobacter pylori* eradication and histopathological parameters like gastritis severity, intestinal metaplasia and/or atrophy, and the Sydney classification. **Material and Methods:** Patients diagnosed with *Helicobacter pylori* gastritis were enrolled in the study between July 2017 and December 2017. All patients received standard quadruple therapy with bismuth salt. **Results:** In total, 634 patients were enrolled. The success of *Helicobacter pylori* eradication in the presence of atrophy in the gastric antrum was low, while the eradication success was not affected in the presence of intestinal metaplasia ( $p=0.025$  and  $p >0.05$ , respectively). Eradication success was lower in the group with atrophy and intestinal metaplasia in the antrum ( $p=0.016$  and  $p=0.01$ , respectively). Eradication failure was higher in the group with severe gastritis ( $p=0.015$  for OLGA III-IV,  $p=0.032$  for OLGIM III-IV). Intestinal metaplasia in the corpus and severity of the lymphoid aggregation were independent risk factors for treatment failure ( $p=0.002$  and  $p=0.042$ , respectively). **Conclusion:** Severity of gastritis, intestinal metaplasia, and gastric atrophy had a negative effect on *Helicobacter pylori* eradication success. Treatment protocols and duration should be carefully planned in patients with these features.

**Anahtar kelimeler:** Atrofi, *Helicobacter pylori*, intestinal metaplazi

**Key words:** Atrophy, *Helicobacter pylori*, intestinal metaplasia

### GİRİŞ

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu; dünyada kronik gastrite yol açan en sık etkenidir. Prevalansı gelişmekte olan ülkelerde %80 civarında iken gelişmiş ülkelerde %20-50 arasında değişmektedir (1). Kronik gastritin yanı sıra; duodenal ülser, mide ülseri, mide adenokarsinoma, mide MALToma gibi birçok hastalığa yol açmaktadır (2). 1994 yılında Uluslararası Kansere Araştırmaları Ajansı [(IARC) International Agency for Research on Cancer] tarafından mide kanseri için tip I kanserojen olarak sınıflandırılmıştır (3).

Kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazi; mide mukozasında gelişen prekanseröz değişiklikler olarak bilinmektedir. Mide mukozasında bu değişiklikleri gösteren

hastalar mide kanseri gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Kronik *H. pylori* enfeksiyonu prekanseröz histolojik değişikliklerin en önemli nedeni olarak bilinmektedir. *H. pylori* enfeksiyonunda; mide mukozasında çok sayıda aşamadan sonra kronik gastrit, atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişir (4,5). Atrofik gastrit ve intestinal metaplazi regresyonu; intestinal tip mide kanserinden korunmak için önemlidir. Her ne kadar bu konudaki çalışmaların sonucu çelişkili olsa da atrofik gastritin ve intestinal metaplazinin *H. pylori* eradikasyonundan sonra gerilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (6-8). 2012 yılında yayınlanan Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği

**İletişim:** Evrim KAHRAMANOĞLU AKSOY

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji, Pınarbaşı Mahallesi, Sanatoryum Caddesi, 06380, Keçiören, Ankara  
Tel: +90 312 356 90 00 • Faks: +90 312 356 90 02 • E-mail: evrim1979@yahoo.com

**Geliş Tarihi:** 28.02.2018 • **Kabul Tarihi:** 17.10.2018

DOI: 10.17941/agd.502358

(ESGE) kılavuzunda; *H. pylori* eradikasyonu ile atrofik gastritin parsiyel düzelebileceği; intestinal metaplazinin geriye dönüşünün olmayacağı ancak neoplastik progresyonun duraksayacağı belirtilmiştir (9).

Son yıllarda artan antibiyotik direncine bağlı olarak artan *H. pylori* eradikasyon başarısızlığı önemli bir sorun haline gelmektedir. Proton pompa inhibitörlerinin hızlı metabolizmasına yol açan CYP2C19 ve MDR polimorfizmleri, sigara, obezite, diabetes mellitus, tedavi uyumsuzluğu eradikasyon başarısızlığına yol açan diğer nedenler olarak sıralanabilir (10-13). Mide mukozasındaki *H. pylori* yoğunluğu, inflamasyonun aktivite derecesi, gastrit şiddeti ile eradikasyon başarısı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısı sınırlıdır (14,15). Biz çalışmamızda; *H. pylori* eradikasyon başarısı üzerine gastrit şiddetinin ve Sidney klasifikasyon parametrelerinin etkisini araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hastalar

Çalışmaya; Temmuz 2017 ve Aralık 2017 tarihleri arasında Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde non ülser dispepsi nedeni ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıp *H. pylori* enfeksiyonu tanısı patolojik olarak konmuş, eradikasyon için bizmut içeren standart dördütlü tedaviyi tamamlayan ardışık 634 hasta dahil edildi.

### Tedavi Protokolü

Tüm hastalar bizmut içeren standart dördütlü protokol ile tedavi edildi (14 gün boyunca bizmut subsalisilat 262 mg q.i.d., rabeprazol 20 mg b.i.d., tetrasiklin 500 mg q.i.d. ve metronidazol 500 mg t.i.d.).

### *H. pylori* Eradikasyon Kontrolü

Tedavi bitiminden 4 hafta sonra gaitada *H. pylori* antijen testi yapıldı, negatif sonuç eradikasyon olarak tanımlandı. Gaitada antijen testi yapılmadan önce son 4 hafta içerisinde proton pompa inhibitörü, antibiyotik, bizmut subsalisilat, H<sub>2</sub> blokörü kullanımına izin verilmedi. Hastalar eradikasyon başarısına göre; eradikasyon başarılı grup ve eradikasyon başarısız grup olarak ikiye ayrıldı.

## Histopatolojik Değerlendirme

Üst gastrointestinal sistem endoskopisi sırasında antrum ve korpustan iki biyopsi örneği alındı. Preparatlar hematoxilen eozin ile boyandı, bütün preparatlar aynı patolojik tarafından değerlendirildi. Gastrit aktivitesini, *H. pylori* yoğunluğunu, atrofi ve intestinal metaplaziyi derecelendirmek için güncellenmiş Sidney klasifikasyonu kullanıldı; 0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = belirgin olarak değerlendirildi. Gastriti derecelendirmek için; uluslararası OLGa (operative link for gastritis assessment) değerlendirmesi, intestinal metaplaziyi derecelendirmek için OLGIM (operative link on gastric intestinal metaplasia assessment) değerlendirmesi kullanıldı (Evre 0-4). Evre 3 ve 4 OLGa ve OLGIM şiddetli gastrit olarak değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS IBM 22.0 (New York, ABD) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma olarak belirtilmiştir. Nominal veriler sayı ve yüzde olarak belirtilmiştir. Sayısal veriler dağılım normalitesi incelenerek iki grup arası ortalamaların değerlendirilmesinde Student-t test kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testleri kullanılmıştır. *H. pylori* eradikasyon tedavisinin başarısız olmasına neden olan bağımsız değişkenlerin değerlendirilmesinde çoklu doğrusal regresyon modeli kullanılmıştır ve %95 güven aralıkları (CI) hesaplanmıştır. p değeri 0.05'in altında istatistiksel olarak anlamlı sayılmıştır.

## BULGULAR

### Demografik ve Klinik Özellikler

Hastaların ortalama yaşı 46.3±14.18 yıl idi. Hastaların %40.9'u erkek %59.1'i kadındı. 561 hastada eradikasyon sağlanırken 73 hastada eradikasyon sağlanamadı. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksine göre eradikasyon başarısı açısından fark yokken (p >0.05), sigara içmeyenlerde eradikasyon başarısı, içenlere oranla anlamlı oranda yüksekti (p <0.001) (Tablo 1).

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri**

	Hp (-) (n=561)	Hp (+) (n=73)	p	Toplam (n=634)
Yaş (yıl) (Ort±SS)	45.9±14.21	49.0±13.68	p >0.05	46.3±14.18
BKİ (kg/m <sup>2</sup> ) (Ort±SS)	28.1±4.14	28.1±5.89	p >0.05	28.1±4.37
Cinsiyet % (Erkek/Kadın)	40.8/59.2	41.1/58.9	p >0.05	40.9/59.1
Sigara içme durumu % (Evet/Hayır)	20.7/79.3	39.7/60.3	p <0.001	22.9/77.1

BKİ: Beden kitle indeksi.

**Tablo 2. Sidney klasifikasyon parametrelerine göre antrum ve korpus biyopsilerinde tedavi başarılı ve tedavi başarısız hastaların dağılımı**

	Antrum Biyopsi		Korpus Biyopsi	
	Tedavi Başarılı (n=561)	Tedavi Başarısız (n=73)	Tedavi Başarılı (n=561)	Tedavi Başarısız (n=73)
<b>H. pylori yoğunluğu</b>				
(-)	51 (%9.1)	1 (%1.4)	88 (%15.7)	6 (%8.2)
(+)	182 (%32.4)	22 (%30.1)	185 (%33.0)	23 (%31.5)
(++)	186 (%33.2)	30 (%41.1)	187 (%33.3)	24 (%32.9)
(+++)	142 (%25.3)	20 (%27.4)	101 (%18.0)	20 (%27.4)
<b>P</b>	<b>&gt;0.05</b>		<b>&gt;0.05</b>	
<b>İnflamasyon</b>				
(-)	52 (%9.3)	–	95 (%16.9)	4 (%5.5)
(+)	80 (%14.3)	8 (%11.0)	114 (%20.3)	16 (%21.9)
(++)	251 (%44.7)	45 (%61.6)	247 (%44.0)	42 (%57.5)
(+++)	178 (%31.8)	20 (%27.4)	105 (%18.7)	11 (%15.1)
<b>P</b>	<b>0.003</b>		<b>0.031</b>	
<b>Aktivite</b>				
(-)	179 (%31.9)	20 (%27.4)	215 (%38.3)	23 (%31.5)
(+)	130 (%23.2)	18 (%24.7)	155 (%27.6)	21 (%28.8)
(++)	187 (%33.3)	29 (%39.7)	149 (%26.6)	27 (%37.0)
(+++)	65 (%11.5)	6 (%8.2)	42 (%7.5)	2 (%2.7)
<b>P</b>	<b>&gt;0.05</b>		<b>&gt;0.05</b>	
<b>Atrofi</b>				
(-)	524 (%93.4)	60 (%82.2)	531 (%94.7)	62 (%84.9)
(+)	24 (%4.3)	7 (%9.6)	18 (%3.2)	6 (%8.2)
(++)	6 (%1.1)	3 (%4.1)	9 (%1.6)	5 (%6.8)
(+++)	7 (%1.2)	3 (%4.1)	3 (%0.5)	–
<b>P</b>	<b>0.025</b>		<b>0.016</b>	
<b>Metaplazi</b>				
(-)	489 (%87.2)	57 (%78.2)	519 (%92.5)	56 (%76.7)
(+)	45 (%8.0)	9 (%12.3)	23 (%4.1)	8 (%11.0)
(++)	22 (%3.9)	5 (%6.8)	17 (%3.0)	7 (%9.6)
(+++)	5 (%0.9)	2 (%2.7)	2 (%0.4)	2 (%2.7)
<b>P</b>	<b>&gt;0.05</b>		<b>0.001</b>	
<b>Lenfoid agregasyon/folikül</b>				
(-)	406 (%72.4)	56 (%76.7)	417 (%74.3)	60 (%82.2)
(+)	95 (%16.9)	14 (%19.2)	100 (%17.8)	12 (%16.4)
(++)	45 (%8.0)	3 (%4.1)	40 (%7.2)	1 (%1.4)
(+++)	15 (%2.7)	–	4 (%0.7)	–
<b>P</b>	<b>&gt;0.05</b>		<b>&gt;0.05</b>	

**Tablo 3. Tedavi başarısına göre şiddetli gastrit görülme durumu**

	Tedavi Başarılı (n=561)	Tedavi Başarısız (n=73)	p
OLGA III-IV (n, %)	12 (2.2)	4 (5.4)	p=0.015
OLGIM III-IV (n, %)	16 (2.8)	8 (11.0)	p=0.032

OLGA: Operative link for gastritis assessment, OLGIM: Operative link on gastric intestinal metaplasia assessment.

## Histopatolojik Bulgular ve Eradikasyon Oranları Arasındaki İlişki

Antrum ve korpus biyopsileri Sidney klasifikasyon parametrelerine göre değerlendirilmiş ve detayları Tablo 2’te verilmiştir. Antral biyopsiler ele alındığında; eradikasyonu başarısız olan 73 hastanın 13’ünde atrofi, 16’sında intestinal metaplazi saptanmıştır [13/73 (%17.8) vs. 37/561 (%6.6)], [16/73 (%21.8) vs. 72/561 (%12.8)]. Bu bağlamda intestinal metaplazi varlığı eradikasyon oranlarını etkilemezken ( $p > 0.05$ ), gastrik atrofinin varlığı eradikasyon başarısını istatistiksel anlamlı oranda azaltmaktadır ( $p=0.025$ ). Korpus biyopsileri ele alındığında ise; hem gastrik atrofi [11/73 (%15) vs. 30/561 (%5.3)] ve

hem intestinal metaplazi varlığının [17/73 (%23.3) vs. 42/561 (%7.5)] eradikasyon başarısını azalttığı izlendi ( $p=0.016$  ve  $p=0.001$ , sırasıyla). Şiddetli gastrit gruplarında eradikasyon başarısızlığı daha fazlaydı (OLGA III-IV için  $p=0.015$ , OLGIM III-IV için  $p=0.032$ ) (Tablo 3). Multiple lineer regresyon analizinde sadece sigara içmek tedavi başarısızlığı açısından bağımsız risk faktörü olarak saptandı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4). Antrum ve korpus biyopsilerinde Sidney klasifikasyon parametreleri multiple lineer regresyon analizinde değerlendirildiğinde korpus intestinal metaplazi varlığı tedavi başarısızlığı açısından ve lenfoid agregasyon şiddetinin tedavi başarısı açısından bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir ( $p=0.002$  ve  $p=0.042$ , sırasıyla) (Tablo 5).

**Tablo 4. *H. pylori* eradikasyon başarısızlık oranının multiple lineer regresyon analizi ile değerlendirilmesi**

	B Katsayısı	Standart Hata $\beta$	p	CI, 95%
Yaş	0.001	0.001	0.153	(-0.001-0.003)
Cinsiyet (K)	-0.014	0.026	0.585	(-0.064-0.036)
BKİ	<0.001	0.003	0.897	(-0.006-0.005)
Sigara içmek	0.121	0.030	<0.001	(0.062-0.180)
Antrum <i>H. pylori</i> yoğunluğu	0.014	0.015	0.347	(-0.015-0.043)
Korpus <i>H. pylori</i> yoğunluğu	0.023	0.014	0.113	(-0.005-0.051)
OLGA	0.037	0.027	0.169	(-0.016-0.090)
OLGIM	0.039	0.024	0.105	(-0.008-0.086)

BKİ: Beden kitle indeksi, OLGA: Operative link for gastritis assessment, OLGIM: Operative link on gastric intestinal metaplasia assessment.

**Tablo 5. *H. pylori* eradikasyon başarısızlık oranının antrum ve korpus biyopsi bulgularına göre multiple lineer regresyon analizi**

	B Katsayısı	Standart Hata $\beta$	p	CI, 95%
<b>Antrum biyopsi</b>				
<i>H. pylori</i> yoğunluğu	0.019	0.020	0.352	(-0.021-0.058)
İnflamasyon	0.022	0.021	0.288	(-0.019-0.063)
Aktivite	-0.018	0.016	0.251	(-0.049-0.013)
Atrofi	0.053	0.115	0.647	(-0.174-0.280)
Metaplazi	-0.034	0.064	0.600	(-0.160-0.092)
Lenfoid agregasyon/folikül	-0.025	0.024	0.303	(-0.072-0.022)
<b>Korpus biyopsi</b>				
<i>H. pylori</i> yoğunluğu	0.029	0.020	0.143	(-0.010-0.068)
İnflamasyon	0.003	0.020	0.898	(-0.037-0.042)
Aktivite	0.006	0.018	0.745	(-0.030-0.042)
Atrofi	-0.129	0.092	0.162	(-0.310-0.052)
Metaplazi	0.195	0.062	0.002	(0.074-0.316)
Lenfoid agregasyon/folikül	-0.056	0.028	0.042	(-0.110- -0.002)

## TARTIŞMA

Biz çalışmamızda, gastrik atrofi ve intestinal metaplaziye *H. pylori* eradikasyonunun başarısız olduğu grupta daha fazla bulduk. Yine eradikasyonun başarısız olduğu grupta şiddetli gastritin daha çok olduğunu saptadık (evre III-IV OLGA, OLGIM). Ayrıca sigara içimi, korpus biyopsisinde intestinal metaplazi şiddeti ve lenfoid agregasyonunun tedavi başarısızlığı üzerinde etkili olduğunu gösterdik.

*H. pylori* yoğunluğu ve inflamasyon şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen *H. pylori* yoğunluğu ve eradikasyon başarısı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sonuçları çelişkilidir (16-18). Sheu ve ark. başlangıç *H. pylori* yoğunluğu ve serolojik titre yüksekliği fazla olan, üçlü eradikasyon tedavi alan hastalarda eradikasyon başarısının daha az olduğunu göstermişlerdir (15). Gümürdülü ve ark. çalışmalarında antral *H. pylori* yoğunluğunun eradikasyon başarısını etkilemediğini, korpus *H. pylori* yoğunluğunun eradikasyon başarısını negatif yönde etkilediğini göstermişlerdir (19). Yine Shah ve ark. *H. pylori* yoğunluğu ve eradikasyon başarısı arasında negatif korelasyon saptamışlardır (20).

Biz çalışmamızda *H. pylori* yoğunluğunun eradikasyon başarısı üzerine etkisini saptamadık. Unler ve ark. üçlü tedavi rejimi kullanan hastalarda bakteri yükünün eradikasyon başarısını etkilediğini göstermişler fakat standart dördütlü tedavi kullanan hastalarda böyle bir ilişki saptamamışlardır (21). Önal ve ark.'nın çalışmasında da *H. pylori* yoğunluğu fazla olan hastalarda üçlü tedavi rejiminin başarısının daha az olduğu fakat bu durumun dördütlü tedavi rejimi alan grupta saptanmadığı belirtilmiştir (18). Yine aynı şekilde Kalkan ve ark.'nın çalışmasında dördütlü tedavi rejimi kullanan hastalar değerlendirilmiş eradikasyon başarısı ile bakteri yoğunluğu arasında bir ilişki saptanmamıştır (22).

Mide kanserinin; mide mukozasının non-atrofik gastritten atrofik gastrit ve intestinal metaplazi, displazi ve sonunda karsinomaya yol açan sıralı değişikliklerin yol açtığı çok aşamalı bir süreç olduğu düşünülmektedir. Bu sürecin *H. pylori* tarafından başlatılıp sürdürüldüğü düşünülmektedir. *H. pylori* eradikasyonunun gastrik atrofi ve intestinal

metaplazi üzerine etkisi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş olmasına rağmen bu mukozal değişikliklerin eradikasyon başarısı üzerine etkisini değerlendiren çalışma sayısı azdır (4-6,23). Kamada ve ark. antral gastrik atrofinin *H. pylori* eradikasyon başarısına etkisini saptamazken Kalkan ve ark. gastrik atrofi ve intestinal metaplazi saptanan hastalarda *H. pylori* eradikasyon başarısını düşük olarak saptamışlardır. Yine evre III-IV OLGA ve evre III-IV OLGIM hastalarının eradikasyonunun başarısız olduğu grupta daha çok olduğu saptanmıştır (22,24). Biz de çalışmamızda *H. pylori* yoğunluğu ile eradikasyon başarısı arasında ilişki saptamazken eradikasyon başarısız grupta evre III-IV OLGA ve evre III-IV OLGIM hastalarını daha yüksek oranda saptadık. Literatürde *H. pylori* enfeksiyonu, lenfoid agregasyon varlığı ve şiddeti ile korele olarak saptanmıştır (25,26). Biz çalışmamızda korpus intestinal metaplazi varlığını eradikasyon başarısızlığı açısından ve lenfoid agregasyon şiddetini literatürle çelişkili olarak eradikasyon başarısı açısından bağımsız risk faktörü olarak saptadık. Eradikasyon tedavi başarısını etkileyen faktörlerin değerlendirildiği Yang ve ark. ve Georgopoulos ve ark. da çalışmalarında bizim çalışmamızla farklı olarak başlangıç biyopsisinde lenfoid follikül varlığı ile eradikasyon başarısızlığı arasında ilişki saptamışlardır (27,28). Literatürle çelişkili olan bu sonucu çalışmamızın retrospektif dizaynından kaynaklanmış olabileceğini ve bu konuda prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünüyoruz.

Sigara içime durumunu tedavi başarısızlığında bağımsız risk faktörü olarak saptadık, bu durum Suzuki ve ark.'nın yayınladığı metaanalizle uyumlu idi (13).

Sonuç olarak biz çalışmamızda; standart dördütlü *H. pylori* eradikasyon tedavisi alan hastalarda sigara içimi ve korpus intestinal metaplazi varlığını eradikasyon başarısızlığı üzerine bağımsız risk faktörü olarak saptadık. Gatrik atrofi ve intestinal metaplazinin ileri evre OLGA ve OLGIM varlığının bağımsız risk faktörü olmasa da eradikasyon başarısını olumsuz yönde etkileyebileceğini, *H. pylori* yoğunluğunun standart dördütlü tedavi alan hastalarda eradikasyon başarısını etkilemeyeceğini saptadık.

## KAYNAKLAR

1. Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(Suppl 1):3-15.
2. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015;64:1353-67.
3. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241.
4. Rugge M, Capelle LG, Cappellesso R, et al. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:205-23.



5. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945-52.
6. Chen HN, Wang Zi Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer* 2016;19:166-75.
7. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, et al. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community based study of gastric cancer prevention. *Gut* 2013;62:676-82.
8. Hwang YJ, Kim N, Lee HS, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication - a prospective study for up to 10 years. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:380-90.
9. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy; European Helicobacter Study Group; European Society of Pathology; Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012;44:74-94.
10. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
11. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N, et al. Effect of MDR1 C3435T polymorphism on cure rates of *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin in relation to CYP 2C19 genotypes and 23S rRNA genotypes of *H. pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:693-703.
12. Abdullahi M, Annibale B, Capoccia D, et al. The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg* 2008;18:1450-4.
13. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, et al. Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Med* 2006;119:217-24.
14. Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y, et al. High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. *Gut* 1995;36:845-7.
15. Sheu BS, Yang HB, Su IJ, et al. Bacterial density of *Helicobacter pylori* predicts the success of triple therapy in bleeding duodenal ulcer. *Gastrointest Endosc* 1996;44:683-8.
16. Ghasemi Basir HR, Ghobakhlou M, Akbari P, et al. Correlation between the intensity of *Helicobacter* colonization and severity of gastritis. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:8320496.
17. Ardakani AS, Mohammadizadeh F. The study of relationship between *Helicobacter* density in gastric mucosa. *J Res Med Sci* 2006;11:282.
18. Onal IK, Sokmensuer C, Onal ED, et al. Clinical and pathological features of nodular gastritis in adults. *Turk J Med Sci* 2009;39:719-23.
19. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, et al. Low eradication rate of *Helicobacter pylori* with triple 7-14 days and quadruple therapy in Turkey. *World J Gastroenterol* 2004;10:668-71.
20. Shah DK, Jain SS, Mohite A, et al. Effect of *H. pylori* density by histopathology on its complications and eradication therapy. *Trop Gastroenterol* 2015;36:101-6.
21. Unler GK, Ozgur GT, Gokturk HS, et al. Does the urea breath test predict eradication of *Helicobacter pylori* infection? *Acta Gastroenterol Belg* 2016;79:3-7.
22. Kalkan IH, Sapmaz F, Güllter S, Atasoy P. Severe gastritis decreases success rate of *Helicobacter pylori* eradication. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128:329-34.
23. Liu KS, Wong IO, Leung WK. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. *World J Gastroenterol* 2016;22:1311-20.
24. Kamada T, Hata J, Sugiu K, et al. Clinical features of gastric cancer discovered after successful eradication of *Helicobacter pylori*: results from a 9-year prospective follow-up study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1121-6.
25. Kara N, Urganci N, Kalyoncu D, Yılmaz B. The association between *Helicobacter pylori* gastritis and lymphoid aggregates, lymphoid follicles and intestinal metaplasia in gastric mucosa of children. *J Paediatr Child Health* 2014;50:605-9.
26. Öner Rİ, Özdaş S. Histopathological findings in morbid obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy: Does *H. pylori* infection effective on pathological changes? *Obes Surg* 2018 Apr 16 [Epub ahead of print].
27. Yang HB, Sheu BS, Su IJ, et al. Clinical application of gastric histology to monitor treatment of dual therapy in *H. pylori* eradication. *Dig Dis Sci* 1997;42:1835-40.
28. Georgopoulos SD, Ladas SD, Karatapanis S, et al. Factors that may affect treatment outcome of triple *Helicobacter pylori* eradication therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin. *Dig Dis Sci* 2000;45:63-7.

## Kolon polipleri ve diyet ilişkisi

Relationship between colon polyps and diet

Yasin ŞAHİNTÜRK, Ayhan Hilmi ÇEKİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Kliniği, Gastroenteroloji Kliniği, Antalya

**Giriş ve Amaç:** Diyet alışkanlıkları ve spesifik besin gruplarının kolon polip gelişimi, histolojisi ve boyutları üzerindeki etkisinin aydınlatılması. **Ge-reç ve Yöntem:** 2012-2015 yılları arasında kolonoskopi yapılan 1004 hasta beslenme alışkanlıkları yönünden prospektif olarak değerlendirildi. Hastalar kolon polipi var-yok, kolon polipi olanlar ise hiperplastik-adenomatöz, <1 cm - >1 cm olarak sınıflandırıldı ve gruplar arası diyet alışkanlıklarının farkları incelendi. **Bulgular:** Çalışmamızda kolon polip gelişmesini; yaş, erkek cinsiyet, kırmızı et ve bulgur tüketimi artırırken, domates tüketimi azaltmaktadır. Adenomatöz histoloji görülme sıklığı- nı artıran faktörler yaş ve bulgur tüketimi olarak saptanırken; azaltan faktörler ise yumurta ve pirinç tüketimindeki artış olarak saptanmıştır. Kolon polip boyutlarını ise sadece bulgur tüketimindeki artış etkilediği saptanmıştır. **Sonuç:** Kolonda polip gelişimi, adenomatöz histoloji varlığı ve 1 cm'den büyük polip gelişimi şeklinde bu üç kolorektal kanser risk faktörünü de artıran tek besin maddesi bulgur olarak saptanmıştır. Bulgurun tüketim şekli, sıklığı ve kolon kanseri saptanan hastaların geçmiş dönemdeki bulgur tüketimleri ayrıntılı sorgulanmalı ve konuyla ilgili daha ayrıntılı çalışmalar yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Kolon polip, diyet, polip boyutu, polip histolojisi, spesifik besin ürünleri

**Background and Aims:** The aim of this study was to identify the effect of dietary habits and specific nutrient groups on colon polyp development, histology, and size. **Materials and Methods:** Between 2012 and 2015, 1004 patients who underwent colonoscopy were evaluated prospectively for their dietary habits. Patients were classified according to whether or not they had colon polyps. Patients with polyps were classified as hyperplastic-adenomatous, <1 cm - >1 cm and differences in dietary habits among the groups were examined. **Results:** In our study, colon polyp development decreased by tomato consumption whereas increasing age, male sex, red meat, and bulgur consumption increased development. While factors increasing the incidence of adenomatous histology were determined as age and bulgur consumption, the decrease was observed after an increase in egg and rice consumption. It was concluded that colon polyp diameter is only affected by bulgur consumption. **Conclusion:** The only nutrient that increases the risk of developing colonic polyps, which are larger than 1 cm in diameter, and have adenomatous histology, is bulgur. The type and frequency of consumption of bulgur should be questioned in detail, and additional studies on this subject that are more comprehensive should be performed.

**Key words:** Colon polyp, diet, polyp size, polyp histology, specific nutritional products

## GİRİŞ

Epitelyal yüzeyden doğan bir çıkıntı anlamında kullanılan polip; kalın barsak mukozasının anormal büyümesi sonucu mukozadan tomurcuklanan ve lümeneye doğru gelişen kabarıklıklardır. Kolon lümeninde gelişip gizli olarak büyüyen polipler saplı olup olmamasına, boyutlarına, sayılarına ve histolojik özelliklerine göre değerlendirilirler. Neoplastik olanlar ve olmayanlar olarak iki ana başlık altında incelenirler. Neoplastik olanlar adenomatöz polipler ve karsinomlar olup neoplastik olmayanlar ise hiperplastik polip, inflamatuvar polip ve hamartomatöz poliplerdir (1,2).

Kolorektal kanser (KRK) dünyada 3. en sık ölüm nedenidir (2). Sanayileşmiş ülkelerde daha sık görülen KRK, kansere bağlı ölümlerde 2. sırada yer alması nedeniyle önemli bir sosyal ve sağlık konusudur (1,2). Polipler KRK gelişmesinde risk faktörü olmalarına rağmen her polipten

kanser gelişmesi beklenmez. Özellikle 1 cm'den küçük tübüler adenomların (villöz özellik veya displazi içermeyen) kanser gelişimindeki klinik önemi aydınlatılmış değildir. Genel olarak kolon kanserlerinin tamamı adenomatöz poliplerden gelişmesi nedeniyle kolon ve rektumdaki adenomların gelişimini önlemek veya tespit edildiklerinde çıkarmak KRK'den korunmada önemli bir basamaktır (3). Bu nedenle kolorektal poliplerin gelişimini önlemeye yönelik daha fazla araştırma yapılmalıdır. Yapılan uluslararası çalışmalarda çevresel faktörlerin, özellikle diyet alışkanlıklarının kolon polip gelişmesinde önemli rolü olduğu vurgulanmıştır (4,5). Kolon poliplerinin gelişmesinde diyet alışkanlıklarının ne derecede önemli olduğu halen tam olarak kanıtlanmış değildir. Yapılan birçok çalışmada sebze, meyve, C vitamini, kalsiyum desteği ve tahılların koruyucu rolü olduğu bulunmuş (6,7), et ve yağlı yiyeceklerin

**İletişim:** Ayhan Hilmi ÇEKİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Kazım Karabekir Caddesi, 07100 Antalya, Turkey  
Faks: +90 242 249 44 00 • E-mail: ayhancekin@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 15.01.2018 • **Kabul Tarihi:** 26.11.2018

DOI: 10.17941/agd.498210

riski arttırdığı tespit edilmiştir (8,9). Bunların tersine birçok çalışmada besin grupları arasında anlamlı farklılıkların olmadığı da savunulmuştur (10,11). Özel besin gruplarının hangi mekanizma ile kolon polipleri ve kolon kanseri oluşumuna etki ettikleri bilinmemektedir. Özellikle bitkisel besinlerin biyoaktif içeriklerinden dolayı antioksidan etki sağlayarak hücreleri DNA hasarından korudukları, karsinogenezi inhibe eden genleri aktive ettikleri üzerinde durulmaktadır. Tersine, düşük lif içerikli besinlerin antioksidan içerikleri daha düşüktür ve kolon transit süresini kısaltarak karsinogenez ve DNA hasarını hızlandırır (12). Bu çalışmada prospektif olarak 2012-2015 yılları arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde kolonoskopi yapılan hastalar diyet alışkanlıkları yönünden birebir ankete tabi tutuldu ve polip saptanan hastalar polip histolojisi ve boyutları da değerlendirilerek normal kolonoskopik bulgulara sahip hastalarla beslenme alışkanlıkları yönünden istatistiksel olarak analiz edildi.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız prospektif anket çalışmasıdır. Etik kurul onayı Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan alınmıştır (evrak no/tarih: 31-02/26.12.2013).

### Çalışma Popülasyonu

Araştırma popülasyonunu Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde kolonoskopi yapılan hastalar oluşturmaktadır. Hastalar daha önce polip saptanması, kolon kanseri öyküsü, inflamatuvar barsak hastalığı tanısı olması ve geçirilmiş kolon operasyonu öyküsü olması durumunda araştırma popülasyonundan çıkarılmıştır. 2012-2015 yılları arasında kolonoskopisi yapılan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 1004 hasta kolonoskopi sonrası birebir ankete tabi tutulmuştur. Hastalar poliplerin patolojik sınıflamasına göre (hiperplastik, adenomatöz, serrated) ve boyutlarına göre <1 cm ve >1 cm olarak sınıflandırılmıştır.

### Diyet Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Hastaların beslenme ve yaşam tarzı bilgileri değerlendirilmek için Adventist Health Study tarafından geliştirilen food frequency questionnaire (FFQ) anketi kullanıldı (13) (Tablo 1). Demografik bilgiler, geçmiş tıbbi öykü ve psikososyal faktörler bu ankete dahil edildi. Katılımcılara her bir yiyecek ve içecek için ortalama ne sıklıkla tükettikleri soruldu. Genel et tüketimi ve et alt grupları (kırmızı, beyaz, balık), taze sebze, pişmiş sebze, meyve, kuruyemiş, baklagil, bulgur, pirinç, süt, peynir, yumurta gibi ana besin grupları tüketim sıklığına göre ve ekmek ise buğday, çavdar ve kepek ekmeği olarak sınıflandırılmıştır.

## İstatistiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki lineer ilişkiler için Linear by Linear Association Testi kullanılmıştır. Normallik testinde gruptaki örneklem sayısı 50'den küçük olduğunda Shapiro Wilks, büyük olduğunda Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiş, normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda Student t testi kullanılmıştır. Yapılan çapraz tablolar sonrasında ki-kare testleri anlamlı bulunan değişkenler tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerine dahil edilmiştir. Sonuçlar Wald istatistiği, Odds Ratio ve %95 güven aralıkları ile sunulmuştur. 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Analizler SPSS 18.0 paket programı ile yapılmıştır.

## BULGULAR

Toplam 1004 hastanın ortalama yaşı 52,17 olarak saptanırken popülasyon 423 (%42,1) erkek, 581 (%57,9) kadın hastadan oluşmaktaydı. 380 (%31,1) hastada polip saptanırken 624 (%68,9) hastada polip saptanmadı. Polip saptanan hastaların 112'sinde (%29,5) hiperplastik polip saptanırken, 268 (%70,5) hastada adenomatöz polip saptandı. Saptanan poliplerin 268 (%70,5) tanesi 1 cm'den küçükken, 112 (%29,5) tanesi 1 cm'den büyük olarak saptandı (Tablo 2).

Polip gelişimi, adenomatöz histoloji gelişimi ve polip boyutunu etkileyebilecek faktörler yapılan tek değişkenli analizlerle  $p < 0,05$  ya da çok yakın olmalarına göre saptandıktan sonra bu değişkenler çok değişkenli analiz ile değerlendirildi.

### Polip Gelişimini Etkileyen Faktörler

Polip gelişimini etkileyen risk faktörleri olarak; artan yaş, erkek cinsiyet, kırmızı et, domates ve bulgur tüketimi bulundu ( $p < 0,05$ ). Yaştaki her bir birimlik artışın polip görülme riskini artırdığı saptandı [Odds ratio (OR)=1,049 Confidence Interval (CI)=%95 1,034-1,063]. Hiç kırmızı et tüketmeyenlere göre haftada birden az kırmızı et tüketenlerde polip görülme sıklığı 3 kat (OR=3,016, CI=%95 1,763-5,159), haftada birden çok tüketenlerde ise 10 (OR=10,819, CI=%95 5,900-19,841) kat artmaktaydı. Haftada 7'den çok domates tüketenlerde, haftada 4 adet domates tüketenlere göre polip OR 0,583 olurken,

polip görülme riski 1,7 kat azalmaktaydı (CI:%95 0,376-0,905). Ayda 1-3 kez bulgur tüketenlere göre haftada 1-2 kez bulgur tüketenlerde polip görülme riski 1,7 kat (OR=1,730, CI=%95 1,157-2,586), haftada 2'den çok tüketenlerde ise 8 kat artmaktaydı (OR=8,330 CI=%95 5,109-13,600) (Tablo 3).

Tablo 1. Anket formu

ANTALYA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ Kolon Polip Çalışma Formu			
Adı:	Tarih:		
Soyadı:			
Protokol numarası:			
Yaş:			
Cinsiyet:			
Boy:			
Kilo:			
Vücut kitle indeksi:	1) <18	2) 18-25	3) >25
Ailenizde polip saptanan kişi var mı?	1) Var	2) Yok	
Eğitim durumu:	1) Okur yazar değil	2) İlkokul-ortaokul-lise	3) Üniversite
Fiziksel egzersiz:	1) Hiç	2) Ara sıra	3) Sık
Alkol kullanımı:	1) Hayır	2) Evet	
Sigara kullanımı:	1) Hayır	2) Evet	
Kabızlık:	1) Yok	2) Var	
Ağrı kesici kullanımı:	1) Hayır	2) Evet	
Aspirin kullanımı:	1) Hayır	2) Evet	
Vitamin desteği:	1) Hayır	2) Evet	
Aşağıdaki besin çeşitlerini yeme sıklığınızı seçeneklere göre belirtiniz:			
Toplam et tüketimi:	1) Hiç	2) Haftada birden az	3) Haftada birden çok
Beyaz et:	1) Hiç	2) Haftada birden az	3) Haftada birden çok
Kırmızı et:	1) Hiç	2) Haftada birden az	3) Haftada birden çok
Balık:	1) Hiç	2) Haftada birden az	3) Haftada birden çok
Salata:	1) Haftada 4'ten az	2) Haftada 4-7 arası	3) Haftada 7'den çok
Pişmiş yeşil sebze:	1) Haftada 4'ten az	2) Haftada 4-7 arası	3) Haftada 7'den çok
Domates:	1) Haftada 4 adet	2) Haftada 4-7 arası	3) Haftada 7'den çok
Baklagil:	1) Ayda bir kez	2) Ayda 1-4 kez	3) Haftada 1'den fazla
Kabuklu yemiş:	1) Haftada bir	2) Haftada 1-4 kez	3) Haftada 5 ya da daha çok
Meyve:	1) Haftada bir	2) Haftada 1-4 kez	3) Haftada 5 ya da daha çok
Bulgur:	1) Ayda 1-3 kez	2) Haftada 1-2 kez	3) Haftada 3 ve daha çok
Pirinç:	1) Ayda 1-3 kez	2) Haftada 1-2 kez	3) Haftada 3 ve daha çok
Ekmek:	1) Beyaz ekmek	2) Çavdar ekmeği	3) Diğer
Peynir:	1) Hiç	2) Haftada 1-3 kez	3) Haftada 3'den fazla
Süt:	1) Hiç	2) Haftada 1-7 arası	3) Günde birden fazla
Yumurta:	1) Hiç	2) Haftada 1-2 kez	3) Haftada 3 ya da daha çok

**Tablo 2. Hastaların polip durumuyla ilgili tanımlayıcı istatistikler**

Değişken	Kategori	n	%
Polip	Yok	624	60,9
	Var	380	31,1
Patoloji	Hiperplastik	114	29,5
	Adenomatöz	266	70,5
Boyut	Küçük 1 cm	268	70,5
	Büyük 1 cm	112	29,5

**Tablo 3. Polip oluşumunu etkileyen bağımsız risk faktörleri**

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz					Tek Değişkenli Analiz				
	Wald	p	OR	95% CI		Wald	p	OR	95% CI	
				Alt	Üst				Alt	Üst
Yaş	34,830	<0,001	1,031	1,021	1,042	46,147	<0,001	1,049	1,034	1,063
Cinsiyet (erkek/kadın)	4,335	0,037	1,321	1,016	1,717	12,260	<0,001	1,868	1,317	2,650
Eğitim (lise ve altı)	8,659	0,003	0,617	0,448	0,851	3,308	0,069	0,684	0,454	1,030
Ailede polip (var/yok)	5,383	0,020	1,536	1,069	2,208	2,082	0,149	1,419	0,882	2,282
Kırmızı et (referans hiç)	172,968	<0,001				66,701	<0,001			
Kırmızı et (haftada 1'den az)	28,205	<0,001	3,702	2,284	6,001	16,240	<0,001	3,016	1,763	5,159
Kırmızı et (haftada 1'den çok)	132,100	<0,001	18,796	11,397	30,997	59,236	<0,001	10,819	5,900	19,841
Domates (referans haftada 4 adet)	6,389	0,041				5,911	0,052			
Domates (haftada 4-7 adet)	4,158	0,041	0,706	0,505	0,987	3,023	0,082	0,685	0,447	1,049
Domates (haftada 7'den çok)	<0,001	0,998	1,000	0,717	1,395	5,778	0,016	0,583	0,376	0,905
Bulgur (referans ayda 1-3 kez)	189,676	<0,001				76,318	<0,001			
Bulgur (haftada 1-2 kez)	19,916	<0,001	2,185	1,550	3,079	7,133	0,008	1,730	1,157	2,586
Bulgur (haftada 2'den çok)	183,582	<0,001	15,086	10,188	22,338	72,081	<0,001	8,336	5,109	13,600
Beyaz et (referans hiç)	14,922	<0,001				2,667	,264			
Beyaz et (haftada birden az)	7,210	0,007	2,868	1,329	6,189	2,519	,112	2,084	,842	5,158
Beyaz et (haftada birden çok)	12,158	<0,001	4,022	1,839	8,794	1,725	,189	1,878	,733	4,808

### Polip Histolojisini Etkileyen Faktörler

Adenomatöz polip gelişimini etkileyen risk faktörleri; yaş, bulgur, pirinç ve yumurta tüketimi olarak bulundu ( $p < 0,05$ ). Yaştaki her bir birimlik artışın adenomatöz polip görülme riskini artırdığı saptandı (OR=1,043 CI=%95 1,030-1,056). Ayda 1-3 kez bulgur tüketenlere göre haftada 1-2 kez bulgur tüketenler adenomatöz polip görülme riskini 2 kat, haftada 2'den çok tüketenler ise 23 kat arttırmaktaydı (OR=2,628 CI=%95 1,790-3,858, OR=23.207 CI=%95 14,696-36,695). Ayda 1-3 kez pirinç tüketenlere göre haftada 1-2 kez pirinç tüketenlerde OR

0,636 saptanırken adenomatöz polip görülme riskinin 1,5 kat azaldığı, haftada 2'den çok tüketenlerde ise OR 0,403 saptanırken polip görülme riski 2,4 kat azalmaktaydı ( $p < 0,05$ ). Haftada 3'den fazla yumurta tüketen hastalarda hiç tüketmeyenlere göre adenomatöz polip görülme sıklığı 2,3 kat daha düşüktü (OR=0,419, CI=%95 0,330-0,621,  $p < 0,05$ ) (Tablo 4).

### Polip Boyutunu Etkileyen Faktörler

Tüm değişkenler bir arada incelendiğinde, Tablo 4.10'da görüldüğü gibi 1 cm'den büyük polip görülmedeki risk faktörü yalnızca bulgur tüketimi olarak bulundu ( $p < 0,05$ ).

Tablo 4. Polip histolojisini etkileyen bağımsız risk faktörleri

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz					Tek Değişkenli Analiz				
	Wald	p	OR	95% CI		Wald	p	OR	95% CI	
				Alt	Üst				Alt	Üst
Yaş	6,529	<b>0,011</b>	0,975	0,956	0,994	41,349	<b>&lt;0,001</b>	1,043	1,030	1,056
Aspirin (evet/hayır)	5,178	<b>0,023</b>	0,537	0,315	0,917	0,061	0,804	0,952	0,645	1,406
Yumurta (haftada 3'den fazla)	6,167	<b>0,013</b>	2,805	1,243	6,329	7,809	<b>0,005</b>	0,419	0,228	0,771
Baklagil (ayda 1-4 kez)	7,667	<b>0,006</b>	2,305	1,276	4,163	0,022	0,883	0,969	0,635	1,478
Baklagil (ayda 1-4 kez)	19,215	<b>&lt;0,001</b>	5,333	2,523	11,273	2,744	0,098	1,540	0,924	2,565
Bulgur (referans ayda 1-3 kez)	69,462	<b>&lt;0,001</b>				188,421	<b>&lt;0,001</b>			
Bulgur (haftada 1-2 kez)	55,636	<b>&lt;0,001</b>	18,914	8,735	40,952	24,317	<b>&lt;0,001</b>	2,628	1,790	3,858
Bulgur (haftada 2'den çok)	54,601	<b>&lt;0,001</b>	11,951	6,189	23,077	182,000	<b>&lt;0,001</b>	23,207	14,696	36,645
Pirinç (referans ayda 1-3 kez)	16,528	<b>&lt;0,001</b>				11,988	0,002			
Pirinç (haftada 1-2 kez)	16,335	<b>&lt;0,001</b>	2,876	1,723	4,801	5,850	<b>0,016</b>	0,636	0,440	0,918
Pirinç (haftada 2'den çok)	1,360	0,244	1,524	0,751	3,093	10,986	<b>0,001</b>	0,403	0,236	0,690

Tablo 5. Polip boyutlarını etkileyen bağımsız risk faktörleri

Değişkenler	Tek Değişkenli Analiz					Tek Değişkenli Analiz				
	Wald	p	OR	95% CI		Wald	p	OR	95% CI	
				Alt	Üst				Alt	Üst
Yaş	5,508	<b>0,019</b>	0,976	0,956	0,996	0,220	0,639	0,995	0,972	1,018
Cinsiyet (kadın/erkek )	5,029	<b>0,025</b>	1,853	1,081	3,177	0,284	0,594	1,188	0,630	2,240
Domates (referans haftada 4 adet)	9,779	0,008				6,029	0,049			
Domates (haftada 4-7 adet)	5,598	<b>0,018</b>	0,405	0,192	0,856	3,374	0,066	0,446	0,188	1,056
Domates (haftada 7'den çok)	0,342	0,559	1,199	0,653	2,202	0,144	0,704	1,151	0,558	2,374
Bulgur (referans ayda 1-3 kez)	40,882	<b>&lt;0,001</b>				27,215	<b>&lt;0,001</b>			
Bulgur (haftada 1-2 kez)	0,268	0,605	0,650	0,128	3,319	0,068	0,795	0,802	0,152	4,241
Bulgur (haftada 2'den çok)	18,330	<b>&lt;0,001</b>	13,648	4,125	45,155	15,133	<b>&lt;0,001</b>	13,234	3,602	48,622

Buna göre, haftada 2'den çok bulgur tüketenlerde ayda 1-3 kez tüketenlere göre 13 kat daha fazla 1 cm'den büyük polip görülmekteydi (OR=13,234, CI=%95, p <0,001) (Tablo 5).

Sonuç olarak tüm faktörler göz önüne alındığında çalışmamızda kolon polip gelişmesini yaş, erkek cinsiyet, kırmızı et ve bulgur tüketimi artırırken, domates tüketimi azaltmaktaydı. Adenomatöz histoloji görülme sıklığını artıran faktörler yaş ve bulgur tüketimi olarak saptanırken, azaltan faktörler ise yumurta ve pirinç tüketimindeki artış olarak saptandı. Kolon polip boyutlarını ise sadece bulgur tüketimindeki artışın etkilediği görüldü.

## TARTIŞMA

Adenomatöz polipler KRK için öncü lezyonlardır. KRK'e yaşam boyunca yakalanma riski %2,6 olup, polipektomi tekniklerindeki gelişmeleri takiben KRK insidansı azalmıştır. 1 cm'den küçük bir polipte KRK gelişimi için ortalama 10 yıl gereklidir. KRK gelişiminde polip varlığı, polibin histolojisi ve boyutu risk belirlemede en önemli faktörleri oluşturmaktadır (1).

## Kolon Polip Varlığı ve Değişkenlerin Tartışması

Artan kanser sıklığı ve olumsuz çevresel faktörler göz önüne alındığında yakın gelecekte kolon kanserinin pre-

valansında ve mortalitesinde artış beklenmektedir. Kolon kanserinden korunmada polipleri saptamak ve daha önemlisi diyet alışkanlıklarımızı düzenleyerek polip gelişimini engellemek en önemli basamağı oluşturmaktadır.

ABD’de yapılan bir otopsi çalışmasında kolon polip prevalansının %50 (14), kolonoskopi ile yapılan çalışmalarda ise %40’a kadar yükselen polip görülme sıklığı tespit edilmiştir (15,16). Benzer şekilde çalışmamızda polip görülme sıklığı %34,9, erkeklerde %39,5 kadınlarda %31,1 di.

Shinya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tespit edilen poliplerin %90’dan fazlası epitel kökenli olup bunların %75’i adenomatöz ve %25’i hiperplastiktir (17). Çalışmamızda ise adenomatöz polipler %70, hiperplastik polipler ise %30 oran ile literatüre paralellik göstermekteydi.

1 cm’den küçük polipler yapılan çalışmalarda 1 cm’den büyük poliplere göre 2-3 kat daha sık saptanmıştır (18,19). Sonuçlarımıza bakıldığında ise bu oran 1 cm’den küçük poliplerde %70,4 iken, 1 cm’den büyük poliplerde %29,6 idi.

Dünya genelinde beslenme alışkanlıkları son yıllarda özellikle dondurulmuş, hazır gıdalar ve fast-food tarzı beslenme nedeniyle değişmekte olup, bitkisel ve doğal olan besin ürünlerinden uzaklaşmaktadır. Bu tablo Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde daha hızlı ilerlemekte olup, çalışmamızı yaptığımız Antalya gibi seracılığın, bitkisel ürün yetiştiriciliğinin ve akdeniz tipi beslenmenin yaygın olduğu bir şehirde bile etkilerini göstermektedir. Değişen diyet alışkanlıkları; kabızlık, dispeptik şikayetler, irritabl barsak sendromu (İBS), kolon polipleri ve kolorektal kanser için risk oluşturmaktadır (20,21).

John S.ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasında 488 adet kolonoskopi yapılan hastanın diyet alışkanlıkları sorgulandığında sebze, meyve ve tahıl tüketiminin kolorektal poliplere karşı koruyucu olduğu saptanmıştır (21). Alfred I. yaptığı çalışmada 162 kadın 124 erkek toplam 286 adet adenomatöz polibi olan hastanın beslenme düzenlerini karşılaştırmış ve erkeklerde beslenme düzeni ile adenomatöz polip varlığı arasında ilişki saptanmazken, kadınlarda doymuş yağ tüketiminin adenomatöz polip görülme sıklığını arttırdığını saptamıştır. Kırmızı etin, beyaz et ve balığa göre polip riskinde artmış risk taşıdığı saptanırken bunun tam tersine beyaz et ve balığın adenomatöz polip gelişiminde koruyucu oldukları saptanmıştır. Sebze tüketimi, aspirin, C vitamini ya da non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanımı ile herhangi bir ilişki saptanmamıştır (22). Lanza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 405 hasta yüksek fiber (18 g/1000 kcal), düşük yağ (total enerjinin %20’si), yüksek meyve-sebze (3,5 porsiyon/1000 kcal) ile beslenmiş, 392 hasta nor-

mal diyet ile beslenmiş ve 8 sene prospektif olarak takip edilmiştir. Çalışma sonunda yapılan kolonoskopi sonuçlarında iki grup arasında polip gelişimi ile düşük yağ-yüksek fiber-sebze ve meyve ile beslenme arasında herhangi bir bağlantı saptanmamıştır (23).

Görüldüğü üzere literatür beslenme ve kolon polibi gelişme konusunda çelişkili bilgiler içermektedir. Çalışmamızda ise polip gelişimini artıran besin ürünleri olarak kırmızı et ve bulgur tüketiminin ön plana çıktığı, domates tüketiminin artmasıyla polip görülme sıklığının azaldığı saptanmıştır (p <0,05). Bu noktada özellikle bulgur tüketimi ile ilgili çarpıcı sonuçlar görülmektedir. Bulgur tahıl grubuna dahil bir üründür ve tam tahıl olarak geçmektedir. Fiber içerikli besinler içinde “çözünmeyen fiberler” grubundadır ve hemisellüloz bir üründür. Kolon transit süresini kısaltarak etki gösterir (23). Bu etkileri gözönüne alındığında bulgur kolon transit süresini kısaltarak fekal karsinojenlerle ve safra asitleriyle barsak duvarının temas süresini kısaltarak kolon kanserine karşı koruyucu olabileceğini düşündürse de; sonuçlarımızda bulgur tüketiminin artmasıyla kolon polip gelişimi riski arasındaki belirgin lineer artış düşündürücüdür ve daha detaylı araştırılması gereken bir konudur.

### **Kolon Polip Histolojisi ve Değişkenlerin Tartışması**

İtalya’da yapılan bir çalışmada sıkı akdeniz diyeti ile beslenen 314 kişinin poliplerinin histolojisi incelenmiş ve adenomatöz poliplerin sadece 1,5 kat daha sık görüldüğü saptanmıştır (24). Çalışmamızda kolorektal adenomatöz polipleri hiperplastik poliplerden 3 kat daha sık saptadığımız düşünüldüğünde bu durumun literatür ile uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. Fakat Türkiye’de Antalya’nın akdeniz diyetiyle beslenme konusunda üst sıralarda olan bir şehir olduğu düşünüldüğünde beklenenden daha sık adenomatöz polip saptadığımız sonucuna varılabilir ve bu konuda beslenme düzenimizdeki değişimler, özellikle batı tipi beslenmeye doğru olan değişimimiz ve sebze-meyve üretiminde kullanılan hormonal preparatların etkisi düşündürücüdür.

Yapılan çalışmalar genelde adenomatöz polipler konusunda olup özellikle son dekatta hiperplastik ve adenomatöz polipleri karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Juerger ve arkadaşlarının Almanya’da yaptıkları vaka kontrol çalışmasında 207 adenomatöz polipli, 77 hiperplastik polipli ve 277 adet polibi olmayan hasta sigara-alkol kullanımı, beslenme alışkanlıkları ve kullandıkları ilaçlar yönünden karşılaştırılmış. Yapılan çok değişkenli analizlerde yaş, erkek cinsiyet ve sigara tüketimi ile anlamlı risk artışı saptanmıştır. Hiperplastik polip gelişimi ile ilgili yapılan

çok değişkenli analizlerde ise salam-sosis tüketimi ve erkek cinsiyetin hiperplastik polip gelişiminde risk faktörü oldukları saptanmıştır (25).

Çalışmamızda ise adenomatöz polip gelişimini etkileyen risk faktörleri olarak yaş, bulgur, pirinç ve yumurta tüketimi bulundu.

Bulgur tüketiminin polip görülme sıklığında meydana getirdiği artış da göz önüne alındığında adenomatöz poliplerde de görülen bu risk artışı düşündürücüdür. Kolon kanserinin özellikle adenomatöz histolojideki poliplerden gelişiyor olması bulgur tüketimini prekanseröz lezyon gelişiminde çok önemli bir noktaya getirmektedir.

### Kolon Polip Boyutu ve Değişkenlerin Tartışması

Çoğu polip 1 cm'den küçüktür fakat poliplerin boyutu hastaların yaşı ve poliplerin kolonda yerleşme yerine göre değişkenlik gösterir. Bir otopsi çalışmasına göre poliplerin %13-16'sı 1 cm'den büyüktür. Küçük polipler genel olarak kolon girişinde yer alırlarken büyük polipler ise daha proksimal yerleşimlidir (16). Prospektif çalışmalarda ise proksimal yerleşimli adenomatöz polipler %24-34 oranında görülmüş olup 5 mm'den daha büyük poliplerdir (25). Suminori ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada düşük pirinç tüketimi ve yüksek et tüketiminin adenomatöz poliplerin boyutlarını büyütürken kolon kanseri gelişiminde risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (25,26). Literatürde özellikle kolon polip boyutlarını etkileyen faktörlerle ilgili yapılmış çalışma sınırlı sayıda olup çalışmamızda ise 1 cm'den büyük polip görülmesindeki risk faktörü yalnızca bulgur tüketimi olarak bulundu ( $p < 0,05$ ).

Çalışmamızda kolonda polip gelişimi, adenomatöz histoloji varlığı ve 1 cm den büyük polip gelişimi şeklinde bu üç kolorektal kanser risk faktörünü de arttıran tek besin maddesi bulgur olarak saptandı. Bulgur tahıl grubuna dahil bir üründür, buğdaydan yapılmaktadır ve tam tahıl olarak geçmektedir. Fiber içerikli besinler içinde "çözünmeyen fiberler" grubundadır ve hemisellüloz bir üründür. Kolon transit süresini kısaltarak etki gösterir (24). Genel bilgi olarak içerdiği düşük protein-yüksek karbonhidrat, selenyum-çinko ve yüksek lif içeriği kolon kanserinden

koruyucu olarak bilinmektedir. Özellikle son yıllarda artan nüfusun besin ihtiyaçlarını karşılamak için genetiği değiştirilmiş ürünler (GDÜ) geliştirilmiştir ve bulgur da bu durumdan etkilenen ürünlerden biridir. GDÜ'lerle ilgili uzun süreli deneyimiz olmayıp son dekada toksik etkileri hakkında yapılmış çok sayıda yayın mevcuttur. Bu duruma ek olarak bulgurun iyi kurutulmaması ya da nemli yerlerde saklanması sonucu küflenmeye ve aflatoksin, okratoksin ve patulin miktarında artışa yol açabilir. Bulgur posasının kolon lümeninde uzun süre kalması bildiğimiz ya da henüz bilmediğimiz toksinler ve karsinojenler aracılığıyla kolonda polip oluşmasına yol açabileceği düşünülebilir. Bulgurun etkisiyle oluşan bu poliplerin adenomatöz histolojide olması ve 1 cm'den büyük polipler gelişmesi bulgurun etkisini daha da önemli hale getirmektedir. Çalışmamızda beyaz ekmek gibi diğer buğday ürünlerinde aynı ilişkiyi saptamamız ise bu ürünlerin posasından tamamen ayrılarak un halindeyken yapılması ve yüksek ısıya maruziyet sonrası küflenme riskinin ortadan kalkması ile açıklanabilir ve bu durum hipotezimizi destekler niteliktedir.

### SONUÇ

Çalışmamızda saptadığımız yaşın ilerlemesi ile artan kolon polip sıklığı ve adenomatöz histoloji varlığı, beklenen ve literatürle paralellik gösteren bir bulguydu. Fakat bulgur tüketimi arttıkça anlamlı şekilde kolon polip görülme sıklığının artması, adenomatöz histoloji sıklığının artması ve 1 cm'in üstü boyutta daha sık polip görülmesi ve tüm bu etkenlerin aynı zamanda kolon kanseri için de risk faktörü olduğu gözönüne alındığında bulgurun tüketim şekli, sıklığı ve kolon kanseri saptanan hastaların geçmiş dönemdeki bulgur tüketimleri ayrıntılı sorgulanmalı ve bu konuyla ilgili daha ayrıntılı çalışmalar yapılmalıdır. Değişen beslenme düzenimiz, GDÜ'ler, yetiştirme sırasında kullanılan kimyasal maddeler, besinler bize ulaşana kadar saklama koşulları ya da değişen tüketim şekillerimiz göz önüne alındığında artık en güvenilir dediğimiz besin ürünlerinin bile kanserojen olabileceği akılda tutulmalı, besin maddelerine şüpheli yaklaşmalı ve kapsamlı araştırmalar ile sorunun nerede olduğunu geç olmadan saptamalıyız.

### KAYNAKLAR

1. Longo DL. Approach to the patient with cancer. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2008.
2. Neri E, Giusti P, Battolla L, et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. Radiology 2002;223:615-9.
3. Schor S, Behar S, Modan B, et al. Disposition of presumed coronary patients from an emergency room: a follow-up study. JAMA 1976;236:941-3.
4. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. Int J Cancer 1975;15:617-31.



5. Kono S, Ahn Y. Vegetables, cereals and colon cancer mortality: long-term trend in Japan. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:363-5.
6. Neugut AI, Garbowski G, Lee WC, et al. Dietary risk factors for the incidence and recurrence and recurrence of colorectal adenomatous polyps. *Ann Internal Med* 1993;118:91-5.
7. Witte JS, Longnecker M, Bird CL, et al. Relation of vegetable, fruit and grain consumption to colorectal adenomatous polyps. *Am J Epidemiol* 1996;144:1015-25.
8. MacLennan R, Macrae F, Bain C, et al; Australian Polyp Prevention Project. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1760-6.
9. Hofstad B, Almendingen K, Vatn M, et al. Growth and recurrence of colorectal polyps: a double-blind 3-year intervention with calcium and antioxidants. *Digestion* 1998;59:148-56.
10. [No authors listed] Guidelines on diet, nutrition, and cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. The American Cancer Society 1996 Advisory Committee on Diet, Nutrition, and Cancer Prevention. *CA Cancer J Clin* 1996;46:325-41.
11. Glade MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutrition* 1999;15:523-6.
12. Austin GL, Adair LS, Galanko JA, et al. A diet high in fruits and low in meats reduces the risk of colorectal adenomas. *J Nutr* 2007;137:999-1004.
13. Butler TL, Fraser GE, Beeson WL, et al. Cohort profile: the Adventist health study-2 (AHS-2). *Int J Epidemiol* 2008;37:260-5.
14. Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg* 1979;190:679-83.
15. Lanza E, Hartman T, Albert PS, et al. High dry bean intake and reduced risk of advanced colorectal adenoma recurrence among participants in the polyp prevention trial. *J Nutr* 2006;136:1896-903.
16. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010;116:544-73.
17. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, et al; National Polyp Study Workgroup. Flat adenomas in the National Polyp Study: is there increased risk for high-grade dysplasia initially or during surveillance? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:905-11.
18. Leggett BA1, Devereaux B, Biden K, et al. Hyperplastic polyposis: Association with colorectal cancer. *Am J Pathol* 2001;25:177-84.
19. DeCosse JJ, Miller HH, Lesser ML. Effect of wheat fiber and vitamin-C and vitamin-E on rectal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1290-7.
20. Tantamango YM, Knutsen SF, Beeson WL, et al. Foods and food groups associated with the incidence of colorectal polyps: the Adventist Health Study. *Nutr Cancer* 2011;63:565-72.
20. Witte JS, Longnecker MP, Bird CL, et al. Relation of vegetable, fruit, and grain consumption to colorectal adenomatous polyps. *Am J Epidemiol* 1996;144:1015-25.
21. Neugut AI, Garbowski GC, Lee WC, et al. Dietary risk factors for the incidence and recurrence of colorectal adenomatous polyps: a case-control study. *Ann Intern Med* 1993;118:91-5.
22. Lanza E, Yu B, Murphy G, et al; Polyp Prevention Trial Study Group. The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1745-52.
23. Erhardt JG, Kreichgauer HP, Meisner C, et al. Alcohol, cigarette smoking, dietary factors and the risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps—a case control study. *Eur J Nutr* 2002;41:35-43
24. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz G, et al. Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:91-8
25. Kono S, Imanishi K, Shinchi K, Yanai F. Relationship of diet to small and large adenomas of the sigmoid colon. *Jpn J Cancer Res* 1993;84:13-9.
26. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA* 2011;306:1352-8.

## Characteristics of non-hepatic cancers in cirrhotic patients

Sirozlu hastalarda gelişen karaciğer dışı kanserlerin özellikleri

Enver AKBAŞ, Reskan ALTUN, Murat KORKMAZ

Department of Gastroenterology, Başkent University School of Medicine, Ankara, Turkey

**Background and Aims:** Besides the incidence of hepatocellular carcinoma, the incidence of some non-hepatic cancers also increases in patients with cirrhosis. We evaluated whether there was an increase in the incidence of non-hepatic cancers in patients with cirrhosis diagnosed before transplantation in our center. **Materials and Methods:** In this retrospective study, a total sample of 1017 patients with cirrhosis who were followed up at our center was reviewed, of which the data of 37 patients who did not develop non-hepatic cancer were evaluated, and the incidence of cancer was determined. These data were compared with the incidence rate of cancer at our hospital. **Results:** The incidence of non-hepatic cancers was found to be increased by 4-fold in males and by 9-fold in females (overall 7.5-fold) among patients with cirrhosis compared with that in the control group ( $p < 0.05$ ). Comparison based on the type of cancers in cirrhotic patients revealed an increase by 93-fold for leukemia, 33-fold for lymphoma, 31-fold for gallbladder cancers, 15.5-fold for gastric cancers, 12-fold for renal cell cancers, 10-fold for sarcomas, 9-fold for urinary bladder cancers, ~6-fold for pancreatic, laryngeal, endometrial, and lung cancers, 4-fold for prostate cancers ( $p < 0.05$ ), 2.5-fold for colon cancers, and 1.2-fold for breast cancers ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** There was an increase in the incidence of all non-hepatic cancers, primarily lymphoma and leukemia, in patients with cirrhosis.

**Key words:** Cirrhosis, non-hepatic cancers, hepatocellular carcinoma

### INTRODUCTION

Cirrhosis is defined as the late phase of progressive liver fibrosis that is characterized by an impaired architecture of the liver and the development of regenerative nodules (1). The risk of developing hepatocellular carcinoma (HCC) is increased in cirrhotic patients so as the incidence of non-hepatic cancers (NHC). Berman et al. investigated hepatic and non-hepatic cancers in a cohort of 952 cirrhotic patients and found that 1, 3 and 5-years incidence rates were 1.2%, 4.4%, and 7.8% for HCC and 2.2%, 4.5%, and 6.8% for NHC. The most prevalent NHC were breast cancer, lung cancer, and lymphoma (3). Kalaitzakis et al. conducted a study in 1019 cirrhotic patients and found that the incidence of cholangiocarcinoma was 13-folds, esophagus cancer was 8-folds, pancreatic cancer was 5-folds, colorectal and lung cancers

**Giriş ve Amaç:** Sirozlu hastalarda hepatosellüler karsinom görülme sıklığının artmasının yanında bazı karaciğer dışı kanserlerin görülme sıklığı da artmaktadır. Bizim merkezimizde transplantasyon öncesi takip edilen karaciğer sirozlu hastalarda karaciğer dışı kanserlerin artış artmadığını değerlendirdik. **Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışmada merkezimizde takip edilen 1017 sirozlu hastadan karaciğer dışı kanser gelişen 37 hastanın verileri değerlendirildi ve kanser insidans oranları belirlendi. Bu veriler hastanemize ait kanser insidans oranları ile karşılaştırıldı. **Bulgular:** Karaciğer dışı kanserlerin görülme sıklığı kontrol grubuna göre erkeklerde 4 kat, kadınlarda 9 kat, toplamda ise 7,5 kat artmış idi ( $p < 0,05$ ). Sirozlu hastalarda kanser türlerine göre kıyaslandığında ise lösemilerde 93 kat, lenfomalarda 33 kat, safra kesesi kanserlerinde 31 kat, mide kanserlerinde 15,5 kat, renal hücreli kanserlerde 12 kat, sarkomlarda 10 kat, mesane kanserlerinde 9 kat, pankreas, larinks, endometrium ve akciğer kanserlerinde yaklaşık 6 kat, prostat kanserlerinde 4 kat ( $p < 0,05$ ), kolon kanserlerinde 2,5 kat, meme kanserlerinde ise 1,2 kat artış söz konusu idi ( $p > 0,05$ ). **Sonuç:** Sonuç olarak sirozlu hastalarda başta lenfoma ve lösemi olmak üzere bütün karaciğer dışı kanserlerin görülme sıklığı önemli oranda artmış olarak bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Siroz, hepatosellüler karsinom, karaciğer dışı kanserler

were 4-folds higher in cirrhotic patients compared to the normal population (4). The risk of developing cancer in cirrhotic patients is due to changes in hormonal levels, decreased metabolism of carcinogens, and alterations in the immune response. In our study, we evaluated data on NHC detected in patients with cirrhosis of various etiologies. We aimed to investigate whether the incidence of NHC is increased or not in cirrhotic patients compared to cancers in noncirrhotic patients in Turkey.

### MATERIALS and METHODS

This study was approved by the research council and ethics committee of the Ankara Başkent University of Medical and Health Sciences (Project no: KA12/ 52). In this

**Correspondence:** Enver AKBAŞ

Department of Gastroenterology, Başkent University School of Medicine, Ankara, Turkey  
e-mail: drenverakbas@gmail.com

**Manuscript:** 09.11.2018 • **Accepted:** 17.12.2018

**DOI:** 10.17941/agd.501918

study, we included retrospective data of patients older than 18 years admitted to the Ankara hospital, Baskent University from January 1995 to November 2011. We obtained archived data of 1076 cirrhotic patients. Etiology of cirrhosis, Child stage, the age of diagnosis, follow-up duration, NHC site, and concomitant HCC were recorded. Cirrhotic patients who underwent transplantation and later developed NHC were excluded. Since we intended to assess if the incidence of NHC increased in cirrhotic patients, we created a control group. We evaluated the data of patients diagnosed with cancer and reported to the Turkish Association of Cancer Research. From this list of patients, we included those over the age of 18 years, admitted to our hospital in 2005, and were noncirrhotic. Using this data, we calculated the incidence rates for all relevant types of cancer in our hospital. In addition, we compared these incidence rates with the incidence rates of cancers detected in cirrhotic patients. We used SPSS for Windows 15.0 (Microsoft, Washington, USA) for the statistical analyses. Data were presented as numbers, percentages, incidence, and comparisons.

## RESULTS

The present study evaluated retrospective data of 1076 patients: 689 males (64%) and 387 females (36%), between 18 and 90 years old that were admitted to our hospital from 1995 to 2011. NHC was detected in 37 patients: 24 males (64.9%) and 13 females (35.1%).

In the control group, we obtained the data of 516 patients (306 males and 210 females) diagnosed with

various types of cancer out of a total of 90380 patients (33750 males and 56630 females) admitted to our hospital in 2005. The incidence of developing cancer among these patients was 0.90% for males and 0.37% for females with an overall mean incidence of 0.57%. The mean age of cancer development in the control group was  $57.5 \pm 18.7$  (18-92) years.

The mean age of cirrhotic patients was  $60.9 \pm 15.5$  (19-91) years. The mean age of 37 cirrhotic patients diagnosed with NHC was  $63.0 \pm 13.7$  (26-91) years. The difference in the mean age between the cirrhotic patients developing NHC and the control group patient developing cancer was statistically insignificant ( $p > 0.05$ ). The follow-up duration ranged from 1 to 30 years with a mean follow-up period of 6.4 years. The time of NHC development after the diagnosis of cirrhosis ranged from 1 to 16 years with a mean time of 3.2 years.

Distribution of cirrhotic patients with NHC according to the Child stage was as follows: Child A 35.2%, Child B 37.8%, and Child C 27%. Of the patients with NHC, 26% and 21% were infected with HBV and HCV, respectively. The total prevalence of cirrhotic patients with a viral etiology was 47%.

The distribution of etiologic factors in cirrhotic patients with NHC is shown in Figure 1.

The incidence of developing any kind of cancer (excluding HCC) among cirrhotic patients was 3.4% for males and 3.3% for females with a total incidence of 3.4%. Concomitant HCC was present in only 2 out of 37 pa-

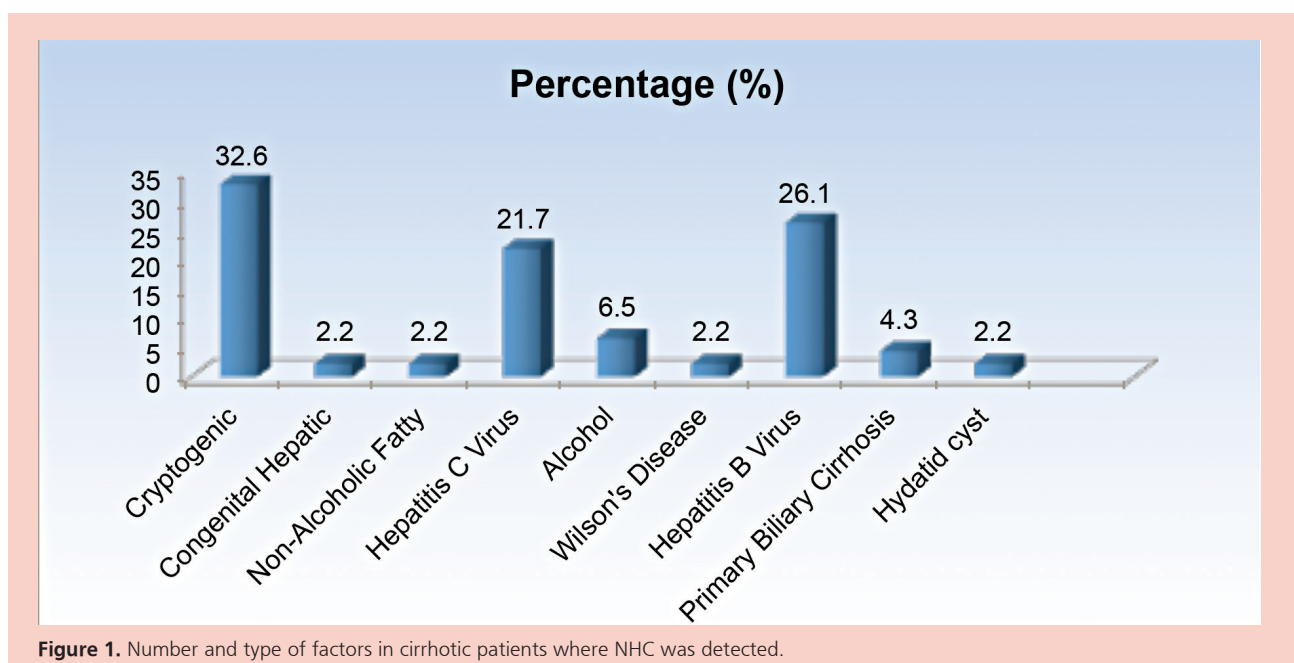


Figure 1. Number and type of factors in cirrhotic patients where NHC was detected.

tients with NHC. One patient had renal cell carcinoma and the other had prostate carcinoma. In these 37 patients, hematological cancers accounted for 27%, gastrointestinal cancers accounted for 24.3%, genitourinary cancers accounted for 24.3%, and thoracic-breast cancers accounted for 10%. In patients with NHC, the incidence of leukemia was 16.2%, gastric cancer was 13.5%, and lymphoma was 10.8%. Lung cancer, bladder cancer, renal cell carcinoma, and prostate cancer was 8.1%. Pancreas cancer and gallbladder cancer was 2.7%.

When comparing cirrhotic patients with the control group in terms of NHC incidence rates according to the region of cancer, an increase of 5-folds was found in head-neck cancers, 4-folds in thorax-breast cancers, 6-folds in GI cancers, 63-folds in hematological cancers, 5-folds in genitourinary cancers, 3-folds in gynecological cancers, 6-folds in skin cancers, and 21-folds in musculoskeletal cancers ( $p < 0.05$ ). The overall increase in the incidence rates was 4-folds in males and 9-folds in females with a mean overall incidence rate of 7.5-fold ( $p < 0.05$ ). When comparing groups according to the cancer type, an increase by 93-folds was observed in leukemia; 33-folds in

lymphomas; 31-folds in gallbladder cancers; 15.5-folds in gastric cancers; 12-folds in renal cell carcinomas; 10-folds in sarcomas; 9-folds in bladder carcinomas; 6-folds in pancreas, larynx, endometrium, and lung carcinomas; 4-folds in prostate carcinoma ( $p < 0.05$ ); 2.5-folds in colon carcinomas ( $p = 0.085$ ); and 1.2-fold in breast carcinomas ( $p = 0.428$ ). The increase fold in colon and breast cancer was not statistically significant. The differences between cirrhotic patients and the control group are shown in Figures 2 and 3 according to the cancer type and body region.

While the number of cases was adequate when the cancers were classified according to the groups, we should bear in mind that the number of cases was inadequate in the subgroups regarding the type of cancer.

## DISCUSSION

In cirrhotic patients, besides the higher incidence of HCC, the incidence of NHC is also increased. It is not clear whether cirrhosis itself or exposure to the etiological factor of cirrhosis or the hormonal and metabolic changes

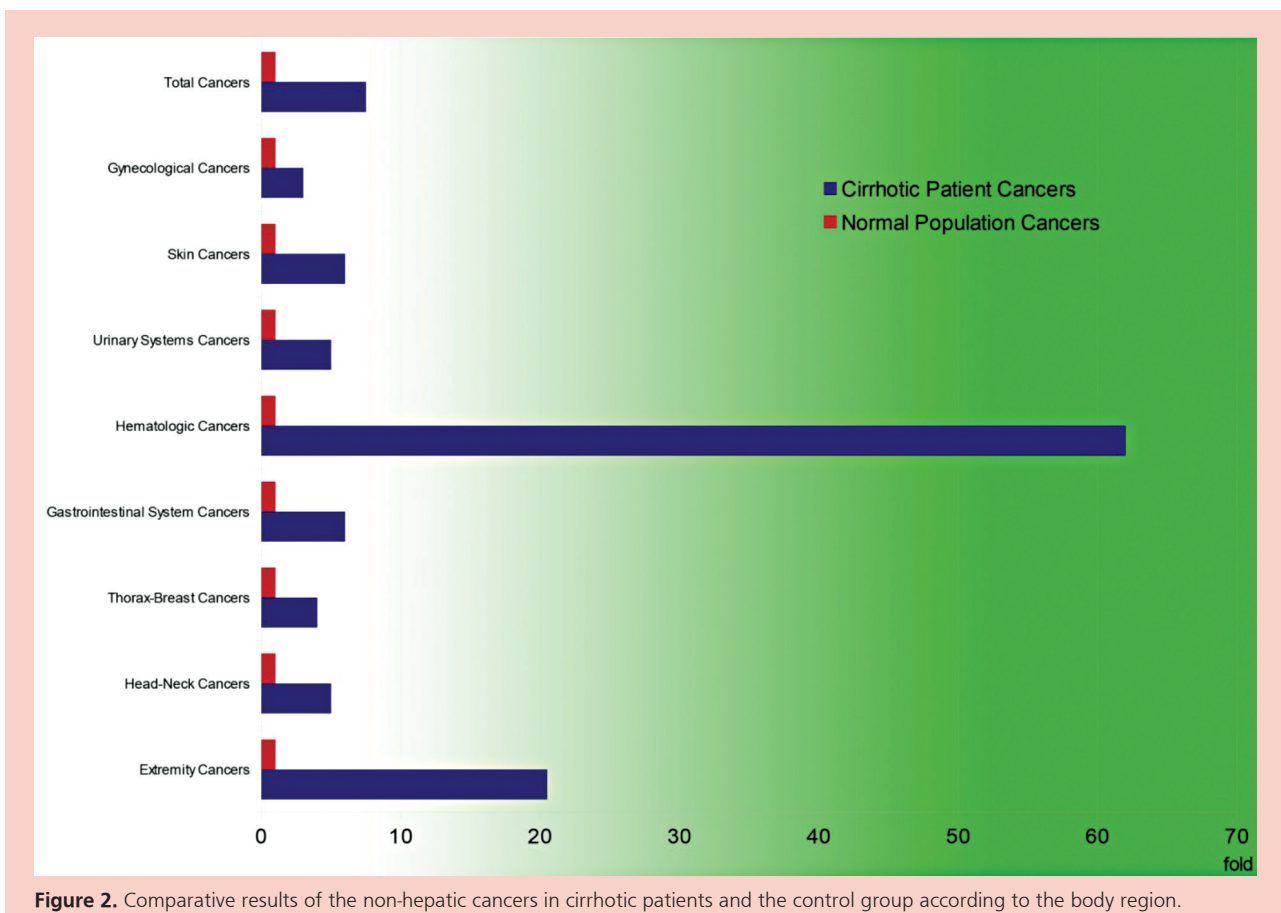
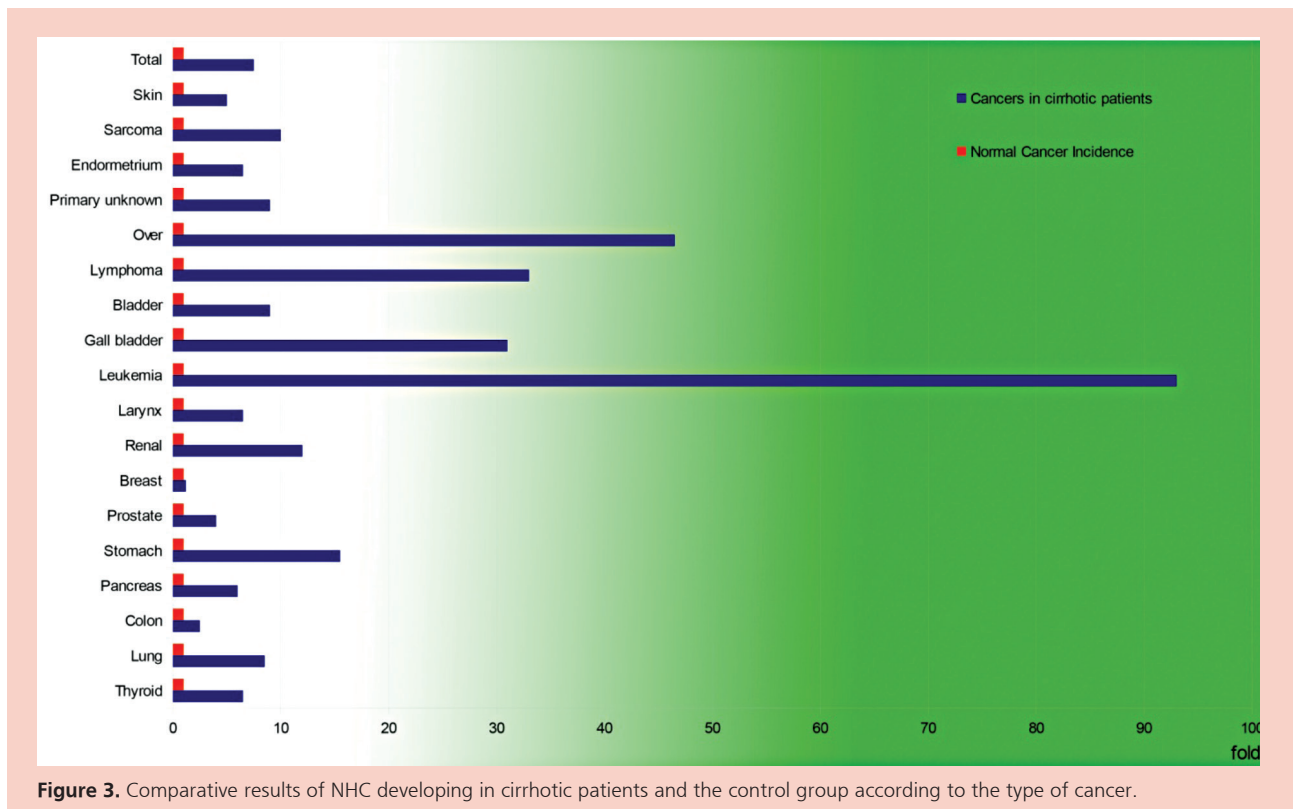


Figure 2. Comparative results of the non-hepatic cancers in cirrhotic patients and the control group according to the body region.



**Figure 3.** Comparative results of NHC developing in cirrhotic patients and the control group according to the type of cancer.

due to cirrhosis plays the main role in this oncogenesis process. Sorensen *et al.* conducted a study in cirrhotic patients in Denmark and determined a 25-fold increase in the risk of HCC, whereas the risk of cholangiocarcinoma increased by 10-folds. A mild elevation was found in lung, larynx, pharynx, oral cavity, pancreas, bladder, and renal cancers in alcoholic cirrhotic patients, which were related to alcohol and tobacco consumption (7).

In the present study, there was an overall mean of 7.5-folds increase in the risk of NHC with a 4-fold increase in males and 9-folds increase in females. This was consistent with the literature data. However, female/male distribution was not specified in previous studies, it is difficult to explain the 2-fold risk increment that we found in females. This could be due to the female ratio of approximately 1/3 and male ratio of 2/3 in the 1076 cirrhotic patients we analyzed. The high risk of developing cancer in cirrhotic female patients could also be related to hormonal level changes.

Considering affinity of the virus to hematopoietic cells, it can be stated that HBV might have a role in the pathogenesis of some hematological malignancies developed in patients with HBV-related hepatitis and cirrhosis (9). Considering the probable role of HBV in the development of lymphoma, it is important to know that the virus in-

fects hematopoietic and lymphoid cells and is replicated thereafter. Moreover, the presence of HBV nucleic acids was demonstrated during acute infections in tissues such as lymph node, spleen, gonads, thyroid gland, kidney, pancreas, and adrenal gland (10,11). HBV binds to mononuclear cells (12) and may infect hematopoietic cells and their precursors (13,14). Hepatitis B virus-deoxyribonucleic acid (HBV-DNA) was detected in all major subgroups of mononuclear cells in peripheral blood during acute and chronic HBV infections (15,16). Hepatitis B surface antigen (HBs Ag) and Hepatitis B core antigen (HBc Ag) have been detected in the precursors of mononuclear cells in the blood (17,18). These findings reveal that the lymphoid system is an important reservoir for HBV (19). Although the relation between HBV and non-Hodgkin lymphoma (NHL) has not been investigated as well as in HCV, the majority of studies demonstrated a positive correlation between HBV infection and NHL.

HCV alone or together with other factors (infection, environmental, and genetics) may trigger immunological changes. Viral antigens may produce a chronic stimulus in the immune system by molecular imitation or changing autoantibodies. Lymphotropic characteristics of HCV may explain the relationship between the virus and some immune-lymphoproliferative diseases. The presence of

circulating immune complexes and antibodies may explain the autoimmune findings that are frequently encountered in monoclonal gammopathies, such as chronic lymphocytic leukemia and low-grade NHL. In 1994 an Italian study detected HCV, which is replicated in serum and peripheral lymphocytes, in one-third of the patients with B-cell lymphoma of various grades (22,23). This finding was of great significance since the prevalence of HCV infection was two times higher in HL (3%) when compared to normal healthy population (1.5%). The presence of HCV genomic sequences was detected in serum and neoplastic tissues (bone marrow and lymph node) both in idiopathic B-cell lymphomas and HCV-related malignant lymphomas (24-26). Similar outcomes were reported in other European countries (27-29) and Japan (30,31). Since HCV infection often becomes chronic and remains latent in the lymphocytes, it might play a role in the development of lymphoma.

In the comparison of cirrhosis patients and the control group, an increase in the incidence of all types of cancers was observed; however, the increase in the incidence of hematological cancers was the highest. This was consistent with an increased incidence of lympho-hematological cancers in cirrhotic patients reported in the literature. Out of 10 patients with hematological cancer, 5 had multiple myeloma, 4 had lymphoma, and 1 had leukemia. Interestingly, none of these patients had HBV-related cirrhosis, whereas 3 had HCV-related cirrhosis, 5 had cryptogenic cirrhosis, 1 had alcoholic cirrhosis, and 1 had cirrhosis secondary to a hydatid cyst. Although the fact that HBV and HCV trigger lymphoproliferative diseases was demonstrated in several studies, the results of the present study were consistent with the studies mentioning no correlation between them. The cause of cirrhosis was HBV in 3 out of 9 patients with GI cancer, 6 patients had non-viral cirrhosis.

When comparing the groups according to the type of cancer, in previous studies the most frequent increase was in breast cancer. In our study, 1.2-folds increase in breast cancer did not attain a statistically significant level. The low number of breast cancer cases may be due to the fact that the number of women patients followed for cirrhosis is low. Increase in lymphomas and lung cancer was consistent with our findings. Similarly, the lowest increase was observed in colon cancer and was consistent with our findings. The high incidence of lympho-hematological cancers in cirrhosis patients could be verified in our study. However, we observed no direct correlation between the type of malignancy and cirrhosis of HBV or HCV origin. The increased incidence of gallbladder cancers can be attributed to viral etiologies and was consistent with cases reported in the literature. The high incidence of GI cancers was also consistent with our findings; however, we encountered no publication reporting an increase only in the incidence of gastric cancers. The etiology of cirrhosis was HBV in 2, alcohol in 1 and cryptogenic in the remaining 2 out of 5 patients with gastric cancer. In the literature, it is reported that there is a tendency of malignancies in case of chronic HBV and HCV infections, which is not contradictory to the data in our study.

The distribution of cirrhotic patients among Child stages was similar and no significant difference was determined in terms of NHC incidence. The incidence rates found in the present study are representative of a section of the patients in our hospital and the Ankara province, these findings are relevant because they expose a substantial increment in NHCs. Performing liver transplantation to appropriate patients and eradication of hepatotropic viruses might lead to a reduction in this type of cancer. It is clear that more works need to be done in this issue.

## REFERENCES

1. Goldberg E, Chopra S, Runyon BA. Overview of the complications, prognosis, and management of cirrhosis. UpToDate 2012.
2. Conn H, Atterbury C. Cirrhosis. In: Schiff L, Schiff E (Eds), Diseases of the Liver, 7th edition, Lippincott Company, Philadelphia 1993;875.
3. Berman K, Tandra S, Vuppalanchi R, et al. Hepatic and extrahepatic cancer in cirrhosis: a longitudinal cohort study. Am J Gastroenterol 2011;106:899-906.
4. Kalaitzakis E, Gunnarsdottir SA, Josefsson A, Björnsson E. Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:168-74. Epub 2010 Oct 26.
5. Becker U, Tønnesen H, Kaas-Claesson N, Gluud C. Menstrual disturbances and fertility in chronic alcoholic women. Drug Alcohol Depend 1989;24:75-82.
6. Hara K, Kohno S, Koga H, et al. Infections in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Intern Med 1995;34:491-5.
7. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: A nationwide cohort study in Denmark. Hepatology 1998;28:921-5.
8. Heimann R. Cirrhosis and lymphoproliferative disorders. Lancet 1971;2:101.
9. Galun E, IlanY, Livni N. Hepatitis B virus infection associated with hematopoietic tumors. Am J Pathol 1994;145:1001-7.

10. Ciesek S, Helfritz FA, Lehmann U, et al. Persistence of occult hepatitis B after removal of the hepatitis B virus-infected liver. *J Infect Dis* 2008;197:355-60.
11. Yoffe B, Burns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic hepatitis B virus DNA sequences in patients with acute hepatitis B infection. *Hepatology* 1990;12:187-92.
12. Neurath AR, Strick N, Sproul P, et al. Detection of receptors for hepatitis B virus on cells of extrahepatic origin. *Virology* 1990;176:448-57.
13. Romet-Lemonne JL, McLane MF, Elfassi E, et al. Hepatitis B virus infection in cultured human lymphoblastoid cells. *Science* 1983;221:667-9.
14. Zeldis JB, Mugishima H, Steinberg HN, et al. In vitro hepatitis B virus infection of human bone marrow cells. *J Clin Invest* 1986;78:411-7.
15. Pontisso P, Poon MC, Tiollais P, Brechot C. Detection of hepatitis B virus DNA in mononuclear blood cells. *Br Med J* 1984;288:1563-6.
16. Bouffard P, Lamelin JP, Zoulim F, et al. Phytohemagglutinin and concanavalin A activate hepatitis B virus in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 1992;37:255-62.
17. Yoffe B, Noonan CA, Melnick JL, Hollinger FB. Hepatitis B virus DNA in mononuclear cells and analysis of cell subsets for the presence of replicative intermediates of viral DNA. *J Infect Dis* 1986;153:471-7.
18. Stoll-Becker S, Repp R, Glebe D, et al. Transcription of hepatitis B virus in peripheral blood mononuclear cells from persistently infected patients. *J Virol* 1997;71:5399-407.
19. Pontisso P, Vidalino L, Quarta S, Gatta A. Biological and clinical implications of HBV infection in peripheral blood mononuclear cells. *Autoimmun Rev* 2008;8:13-7.
20. Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari FV. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994;93:230-9.
21. Anderson LA, Pfeiffer R, Warren JL, et al. Hematopoietic malignancies associated with viral and alcoholic hepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3069-75.
22. Ferri C, La Civita L, Caracciolo F, Zignego AL. Non-Hodgkins lymphoma: a possible role of hepatitis C virus infection. *JAMA* 1994;272:355-6.
23. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, et al. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkins lymphoma. *Br J Haematol* 1994;88:392-4.
24. Luppi M, Ferrari MG, Bonaccorsi G, et al. Hepatitis C virus infection in subsets of neoplastic lymphoproliferations not associated with cryoglobulinemia. *Leukemia* 1996;10:351-5.
25. Ferri C, La Civita L, Monti M, et al. Can type C hepatitis be complicated by B-cell malignant lymphoma? *Lancet* 1995;346:1426-7.
26. Ferri C, La Civita L, Monti M, et al. B-cell non-Hodgkins lymphoma complicating type C chronic hepatitis. *Q J Med* 1996;89:117-22.
27. Ellenrieder V, Beckh K, Muller D, et al. Intrahepatic high-grade malignant non-Hodgkin lymphoma in a patient with chronic hepatitis C infection. *Z Gastroenterol* 1996;34:283-5.
28. Fink FM, Hocker-Schulz S, Mor W, et al. Association of hepatitis C virus infection with chronic liver disease in paediatric cancer patients. *Eur J Pediatr* 1993;152:490-2.
29. Heimann R, Lespagnard L, Dargent JL, Desmet VJ. Is there a link between viral hepatitis and lymphoproliferative disorders? From the autopsy room to the PCR thermal cyclers. (Review). *Curr Diagn Pathol* 1996;3:177-81.
30. Izumi T, Sasaki R, Miura Y, Okamoto H. Primary hepato-splenic lymphoma: association with hepatitis C virus infection. *Blood* 1996;87:5380-1.
31. Izumi T, Sasaki R, Tsunoda S, et al. B-cell malignancy and hepatitis C virus infection. *Leukemia* 1997;11(Suppl 3):516-8.

## Kronik hepatitli ve karaciğer sirozlu hastaların biyoelektrik impedans yöntemi ile değerlendirilmesi

Evaluation of chronic hepatitis and cirrhotic patients with bioelectrical impedance analysis

Haşim NAR<sup>1</sup>, İdris KIRHAN<sup>2</sup>, Hüseyin TAŞKIRAN<sup>2</sup>, Çiğdem CİNDÖĞLU<sup>2</sup>, Ahmet UYANIKOĞLU<sup>3</sup>, Necati YENİCE<sup>3</sup>

Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Servisi, Elazığ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmada, kronik hepatitli, sirozlu ve sağlıklı bireyler arasında biyoelektriksel impedans analiz yöntemi ile fark olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Haziran 2012-2013 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji polikliniğinde takip edilen 31 kronik hepatit B ve kronik hepatit C hastası, 35 karaciğer sirozlu ve 38 sağlıklı erişkin alındı. Olgular kronik hepatit, karaciğer sirozu ve sağlıklı kontrol olarak üç gruba ayrıldı. Olguların yaş, cinsiyet, boy, kilo, hematokrit, sodyum, potasyum değerleri ve biyoelektriksel impedans analiz ölçümü sonrası elde edilen değerler kaydedildi ve istatistiksel analiz yapıldı. **Bulgular:** Siroz grubunun hematokrit ve sodyum değeri anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.05$ ). Vücut kapasitans değeri kronik hepatitli grupta ve siroz grubunda kontrol grubuna göre yüksekti ( $p < 0.05$ ). Kronik hepatitli grupta rezistans kontrol grubuna göre düşüktü ( $p < 0.05$ ). Vücut hücre kitlesi kronik hepatitli grupta kontrol grubuna göre yüksekti ( $p < 0.05$ ). Kronik hepatitli grupta bazal metabolik hız kontrol grubuna göre yüksekti ( $p < 0.05$ ). Kronik hepatitli grubun yağsız vücut kitlesi kontrol grubuna göre yüksekti ( $p < 0.05$ ). Kronik hepatitli grubun intrasellüler sıvı ve total vücut suyu kontrol grubuna göre yüksekti ( $p < 0.05$ ). Faz açısı kronik hepatitli grupta diğer gruplara göre yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). **Sonuç:** Biyoelektriksel impedans analiz ile sirotik grupta, kontrol ve kronik hepatitli grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik saptanmasına rağmen kronik hepatitli grupta saptanan değişiklikler biyoelektriksel impedans analiz açısından ileri için ümit vericidir.

**Anahtar kelimeler:** Kronik hepatit, biyoelektrik impedans, karaciğer biyopsisi

### GİRİŞ

Karaciğer sirozu (KCS), karaciğer yapısının yaygın olarak hepatosellüler nekroz, rejenerasyon, nodüler oluşum ve fibroz doku ile bozularak değişmesi sonucu meydana gelen ilerleyici bir hastalıktır (1,2). Ülkemizde karaciğer sirozunun nedenleri başlıca kronik hepatit B ve C olmak üzere viral hepatitlerdir (3-6).

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu dünyadaki en yaygın enfeksiyonlardan biridir. Ülkemizde ve dünyanın bazı

**Background and Aims:** The aim of this study was to investigate whether there was a difference between chronic hepatitis patients, cirrhotic patients, and healthy individuals with bioelectrical impedance analysis method. **Materials and Methods:** Between June 2012 and June 2013, 31 chronic hepatitis B and C patients, 35 cirrhotic patients who had been followed up in the Gastroenterology outpatient clinic at Harran University Faculty of Medicine and 38 healthy individuals were included in the study. Cases were divided into three groups as chronic hepatitis, liver cirrhosis, and healthy controls. Each patient's age, sex, height, weight, hematocrit, sodium, potassium values, and values obtained after bioelectrical impedance analysis measurements were recorded and a statistical analysis was performed. **Results:** The cirrhotic group's hematocrit and blood sodium level were significantly lower ( $p < .05$ ). The body capacitance value in the chronic hepatitis and cirrhosis group was higher than that in the control group ( $p < .05$ ). Resistance in the chronic hepatitis B group was lower than that in the control group ( $p < .05$ ). The body cell mass value in the chronic hepatitis group was higher than that in the control group ( $p < .05$ ). The chronic hepatitis group's basal metabolic rate value was higher than that of the control group ( $p < .05$ ). The chronic hepatitis group's lean body mass value was higher than that of the control group ( $p < .05$ ). The chronic hepatitis group's intracellular water and total body water values were higher than both of these were in the control group ( $p < .05$ ). The phase angle was higher in the chronic hepatitis group when compared with other groups, but was not statistically significant ( $p > .05$ ). **Conclusion:** Although this study did not find significant changes between cirrhotic patients, chronic hepatitis patients, and control groups with bioelectrical impedance analysis, detecting any changes in patients with chronic hepatitis is promising for the future regarding bioelectrical impedance analysis.

**Key words:** Chronic hepatitis, bioelectrical impedance, liver biopsy

bölgelerinde de kronik hepatitlerin en önemli nedenlerindedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, tüm dünyada yaklaşık 350-400 milyon kişi bu virüsü taşımakta, her yıl 1-2 milyon kişi doğrudan HBV enfeksiyonu ve komplikasyonlarına bağlı olarak yaşamını kaybetmektedir. Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın ve oldukça ciddi bir sağlık sorununu oluşturur. Dünyada HCV enfeksiyonunun ortalama sıklığı %3 olup, yaklaşık 210 milyon insan HCV ile enfektedir (7).

**İletişim:** Hüseyin TAŞKIRAN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Şanlıurfa, Turkey  
E-mail: hutaskiran@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 24.11.2017 • **Kabul Tarihi:** 30.10.2018

DOI: 10.17941/agd.498555



Kronik HBV ve kronik HCV'de tedavi endikasyonlarının tespit edilebilmesi için doğru tanı testlerine ihtiyaç vardır. Tanı testleri içinde, serolojik testler, viral yükün belirlenmesi ve karaciğer biyopsisi yapılması önem taşır. Kronik viral hepatitlerin tanı ve evrelendirilmesi, karaciğer biyopsisinin başlıca endikasyonları arasında yer alır (8,9).

Karaciğer biyopsisinin komplikasyonlar, örnekleme hatası ve patolojik değişkenliği gibi kısıtlamaları vardır ve invaziv bir yöntemdir. Özellikle komplikasyonlar ve invaziv bir işlem olduğundan biyopsinin yerini alabilecek non-invaziv testler günümüzde önem kazanmaktadır (10-13).

Biyoelektriksel impedans analizi (BİA) vücuda elektrotlar bağlanarak uygulanan ve vücuda verilen düşük frekanslı akıma karşı oluşan direnç, faz açısı (FA) gibi değerlerin hesaplandığı ve vücut bileşenlerinin (su, kas, yağ) öngörülebildiği basit, ucuz, invaziv olmayan, taşınabilir bir yöntemdir (14).

Bu çalışmada kronik hepatitli, sirozlu ve sağlıklı bireylerin arasında BİA yöntemi ile fark olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Biyoelektriksel İmpedans Analizi

Tüm maddeler sürekli elektrik akımının (DC) akmasına karşı bir direnç (R) gösterirler. Eğer bir madde üzerinden bir alternatif akım akarsa, bu madde bu akıma karşı, frekansa bağlı olarak, kompleks bir direnç oluşturur. Bu dirence de impedans denilmektedir. İmpedans tanımına bağlı olarak biyolojik maddelerin alternatif akımına karşı oluşturdukları dirence de 'Biyoiimpedans' denilmektedir. BİA vücut kompozisyonunu değerlendirmede kullanılır. Doku yatağına elektrotlar aracılığı ile değişik frekanslarda alternatif akımlar verilir ve akımın voltajındaki düşme 'impedans' olarak tespit edilir. İmpedans dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir, iletkenlikle ters orantılıdır. Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha düşük direnç oluştururlar. Bu fenomen BİA kullanımının temelinde yatan prensiptir. Tüm vücut ve bölgesel impedansdaki değişkenlik doku kompozisyonu ile ilişkilidir (15). Bu nedenle doku suyu, sıvı ve ilişkili yağsız yumuşak dokuya göre ölçülen impedansı birbiriyle ilişkilendiren formüller geliştirilmiştir (16,17). 50 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun (TVS, total body water) miktarını verirken, 1 kHz gibi düşük akımlar hücre membranını geçemez ve sadece ekstrasellüler sıvı (ESS, extracellular water) miktarını verirler. Elde edilen impedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması

ile vücut yağ oranı (VYO), vücut yağ miktarı (VYM, fat mass), yağsız vücut yüzdesi (YVY, % lean body mass), yağsız vücut kitlesi (YVK, lean body mass), total vücut suyu (TVS, total body water), vücut kitle indeksi (VKİ) gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır (15). Oda sıcaklığında, dört saat süreyle gıda ve sıvı almadan, boş mesane ile sırtüstü yatar pozisyonda ölçüm alınmalıdır (18).

### Hastalar ve Yöntem

Araştırmaya Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji polikliniğine başvuran ve kronik hepatit B, kronik hepatit C, karaciğer sirozu tanısı almış hastalar ve 38 sağlıklı erişkin alındı. Kronik B ve C hepatitli toplam 31 hasta birinci grubu, karaciğer sirozlu 35 hasta ikinci grubu ve sağlıklı 38 olgu üçüncü grubu oluşturacak şekilde üç gruba ayrıldı. Vücut ağırlığı ve kompozisyonu BİA yöntemiyle saptandı. Vücut kompozisyonu ölçümleri için denekler dört saat süreyle gıda ve sıvı almadı. İşlemden Biodynamics BIA 450, USA Bioimpedance Analyzer cihazı kullanıldı.

### Biyoelektrik İmpedans Ölçümü

Sağ ya da sol el bileği dorsal yüze ve el bileği distalinde metakarpo-falangeal eklem hizasına elektrotlar yapıştırıldı ve aynı taraf ayak bileği ve distalinde metatarso-falangeal eklem birleşimi noktasına elektrotlar yapıştırılmak suretiyle cihaz üzerindeki panele yaş, cinsiyet, boy, kilo verileri girilerek ölçüm yapıldı. Kan hematokrit, sodyum ve potasyum değerleri ölçüldü. BİA yöntemiyle tüm deneklerin, faz açısı (FA), vücut kapasitansı (BC), rezistans (R), reaktans (Rc), vücut hücre kitlesi (BCM), ekstrasellüler kitle (ECM), yağsız vücut kitlesi (LBM), yağ kitlesi (FM), ESK/VHK, vücut kitle indeksi (BMI), bazal metabolik hız (BMR), intrasellüler sıvı (IW), ekstrasellüler sıvı (EW) litre, ESS yüzde (%), total vücut suyu (TBW), TBW/YB, TBW/Total ağırlık değerleri ölçüldü.

### İstatistik

Üç grup arasındaki karşılaştırmalar için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Anlamli sonuç bulunan parametrelerde iki grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi için p <0.05 alındı. İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 18 programı kullanıldı.

### BULGULAR

Kontrol grubunda ortalama yaş 40.1, ortalama boy 164.3 cm, ortalama kilo 69.7 kg, kronik hepatitli grupta ortalama yaş 42.7 yıl, ortalama boy 167.1 cm, ortalama kilo 75 kg, siroz grubunda ortalama yaş 52.6 yıl, ortalama boy 165.1 cm, ortalama kilo 72.9 kg idi.

Üç grup karşılaştırıldığında siroz grubunun hematokrit değeri kontrol ve kronik hepatit grubuna göre anlamlı olarak düşük ( $p < 0.05$ ), kronik hepatitli grubun sirozlu gruba göre kan sodyum değeri anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Gruplar arasında potasyum değerinde anlamlı fark bulunmadı. Demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

BlA yöntemiyle ölçülen faz açısı, vücut kapasitans, rezistans, reaktans, vücut hücre kütlesi, ekstrasellüler kitle, yağsız vücut kütlesi, yağ kütlesi, vücut kitle indeksi, bazal metabolik hız, intrasellüler sıvı, ekstrasellüler sıvı, total vücut suyu gibi parametrelerin, gruplara göre ortalama değerleri, istatistik yöntemlerle kıyaslandı. Sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Grupların yaş, boy, kilo, hematokrit, sodyum ve potasyum ortalama değerleri**

	Kontrol	Kronik Hepatit	Siroz	p Değeri
Yaş (yıl)	40.1	42.7	52.6	$p < 0.05$
Boy (cm)	164.3	167,1	165,1	$p > 0.5$
Kilo (kg)	69.7	75	72.9	$p > 0.5$
Hematokrit (%)	42.6	45.8	40.5	$p < 0.05$
Sodyum (mEq/L)	138.1	139	137	$p < 0.05$
Potasyum (mEq/L)	4.1	4.3	4.3	$p > 0.5$

**Tablo 2. BiA (Biyoelektriksel impedans analizi) sonuçlarının gruplara göre ortalama değerleri**

	Kontrol	Kronik Hepatit	Siroz	p Değeri
FA (°)	7.06	8.17	7.67	$p > 0.5$
VK (pF)	621.5	763.2	683.8	<b><math>p &lt; 0.05</math></b>
R (ohm)	633.5	572.4	618.9	<b><math>p &lt; 0.05</math></b>
Rc (ohm)	79.6	105.5	91.7	$p > 0.5$
VHK kg	22.3	26.8	23.7	<b><math>p &lt; 0.05</math></b>
VHK %	33.3	35.5	32.4	$p > 0.5$
ESK kg	23.3	26.9	24.2	$p > 0.5$
ESK %	34	33.5	34.3	$p > 0.5$
YVK kg	45.6	53.7	47.9	<b><math>p &lt; 0.05</math></b>
YVK %	67.4	71.1	66.2	$p > 0.5$
YK kg	23	23.3	25	$p > 0.5$
YK %	32.6	28.8	33.7	$p > 0.5$
ESK/VHK	1.08	1.01	1.06	$p > 0.5$
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	25.5	27.2	26.6	$p > 0.5$
BMH	1424	1678	1495	<b><math>p &lt; 0.05</math></b>
İSS litre	18.9	23.1	20.6	<b><math>p &lt; 0.05</math></b>
İSS %	56.9	59.1	58.7	$p > 0.5$
ESS litre	14.4	16.1	14.6	
ESS %	43	40.8	41.2	
TVS litre	33.4	39.2	36.7	<b><math>p &lt; 0.05</math></b>
TVS/YVK	90.4	71.5	73.5	$p > 0.5$
TVS/Total ağırlık	49.6	52.5	48.8	$p > 0.5$

FA: Faz açısı, VK: Vücut kapasitans, R: Rezistans, Rc: Reaktans, VHK: Vücut hücre kütlesi, ESK: Ekstrasellüler kitle, YVK: Yağsız vücut kütlesi, YK: Yağ kütlesi, VKİ: Vücut kitle indeksi, BMH: Bazal metabolik hız, İSS: Intrasellüler sıvı, ESS: Ekstrasellüler sıvı, TVS: Total vücut suyu.

## TARTIŞMA

Karaciğer biyopsisi kronik hepatitlerde önceki dönemlerde yalnız tanı amacıyla uygulanırken, günümüzde tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve takip amacıyla da yaygın olarak yapılmaktadır. Hastaların klinik bulguları ve karaciğer fonksiyon testleri ile histopatolojik bulgular genellikle korelasyon göstermektedir. Kronik viral hepatitlerin tanı ve evrelendirilmesi karaciğer biyopsisinin başlıca endikasyonları arasında yer alır (8). Bu çalışma kronik hepatitlerdeki dinamik inflamatuvar süreç ve karaciğer sirozunda meydana gelen yapısal ve vücut kompozisyonundaki değişiklikler nedeniyle BİA yöntemi ile kronik hepatit, karaciğer sirozu ve kontrol grupları arasında saptanabilecek fark ile karaciğer biyopsisine alternatif olabileceği düşüncesiyle yapıldı.

Karaciğer sirozunda gelişen portal hipertansiyon nedeniyle plazma hacim artışı, sirozun geç evrelerinde sabit bir bulgudur (19). Bu nedenle bizde BİA ölçümleri sonucu saptanacak vücut su dağılımının buna uygun olmasını beklerken üç grup arasında ekstrasellüler sıvı dağılımında litre ve yüzde olarak fark saptanmadı. Kronik hepatitli grubun total vücut suyunun kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. Asiti olan sirozlu hastalarda karın içi asit miktarının ölçülmesi ve değişimlerinin takibinde BİA yönteminin kullanılması önerilmemektedir (20,21). Bizim çalışmamızda hastalar asit varlığı veya yokluğu ile ilgili gruplandırılmamıştır ve sirotik gruptaki olguların bir kısmının asitli olduğu düşünülürse sirotik gruptaki sıvı dağılım oranlarının diğer gruplardan farklı olmaması buna bağlanabilir.

Sirotik hastaların % 75'inde anemi görülür. Bu zaman zaman kanama ve hemolize bağlı olabileceği gibi kronik hastalık anemisi de görülebilir. Serum elektrolit değişiklikleri özellikle hiponatremi karşımıza çıkar (22). Bizim çalışmamızda da buna uyumlu olarak sirotik grupta kan hematokrit değerleri kontrol ve kronik hepatit grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Kronik hepatitli gruba göre de siroz grubunun kan sodyum değeri anlamlı olarak düşüktü.

Çalışmamızda BİA yöntemi ile ölçülen ortalama bazal metabolik hız kronik hepatitli grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yine bu grupta yağsız vücut kitlesi ve vücut hücre kitlesi kontrol grubuna göre anlamlı

olarak yüksek, rezistans değeri ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca kronik hepatitli grupta intrasellüler sıvı ve total vücut sıvısının da kontrol grubuna göre yüksek olması yukarıdaki bulguları desteklemekteydi. Vücut hücre kitlesindeki artış ile beraber total vücut kapasitansı da kontrol grubuna göre artmıştı.

BİA ölçümü ile elde edilen rezistans ve kapasitans değerlerinden hesaplanan faz açısı (FA) insan vücudundaki sıvı (rezistans) ve hücresel membranların (kapasitans) göreceli oranlarını yansıtır. Faz açısı kapasitans ile doğru, rezistans ile ters orantılıdır. Faz açısı intra ve ekstrasellüler sıvı dağılımı hakkında fikir verir ve bu da malnütrisyonun en önemli indikatörlerinden biridir. BİA ile elde edilen faz açısı hücresel membran bütünlüğünün bozulduğu ve sıvı dağılımında değişiklikler olan malnütrisyon, ileri neoplastik hastalıklar ve karaciğer sirozu gibi klinik durumlarda prognostik bilgi verebilir (23). Guida ve arkadaşları yüksek faz açısı ile yüksek VKİ arasındaki korelasyona dikkat çekmişlerdir (24). Yaşla birlikte faz açısının azaldığı tespit edilirken Barbosa-Silva ve arkadaşları bu ilişkide olası olarak yağ dokusunun rezistansının etkili olduğunu bildirmişlerdir (25). Selberg ve arkadaşları karaciğer sirozlu hastalarda 5.4 derece ve daha düşük faz açısının kısa sağ kalım süresi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (26). Sirozlu hastalarda beslenme durumunu ölçmede yatak başı metotlar arasında BİA kullanarak vücut hücre kitlesi (BCM) veya faz açısı saptamanın, antropometrik yöntemlere göre daha üstün olduğu düşünülmektedir (27). Ancak bizim çalışmamızda beklenenin aksine siroz grubunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında faz açısı yönünden anlamlı fark yoktu. VKİ yönünden de gruplar arası fark saptanmadı. Siroz grubunda vücut hücre kitlesinde de yine kontrol gruba göre fark saptanmazken kronik hepatitli grupta kontrole göre vücut hücre kitlesi anlamlı olarak yüksekti.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda BİA ile sirotik grupla kronik hepatit ve kontrol grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik saptanmamasına rağmen kronik hepatitli grupta saptanan bazal metabolik hız, yağsız vücut kitlesi, vücut hücre kitlesi, intrasellüler sıvı ve total vücut sıvısındaki istatistiksel anlamlı yükseklik ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da faz açısındaki yükselme ve bu bulgulara uyumlu olarak rezistans değerindeki anlamlı düşüklük ileriki çalışmalar için umut vericidir. Bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition 2005;1858-9.
2. Memik F, Dolar E. Karaciğer sirozu. Tabak F, editör. Klinik Gastroenteroloji. I. Baskı, İstanbul; Nobel ve Güneş Tıp Kitapevleri. 2005;626-33.
3. Tabak F, Yurdaydın C, Kaymaklı S, et al; Guidelines Study Group VH. Diagnosis, management and treatment of hepatitis B virus infection: Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines. Turk J Gastroenterol 2017;28(Suppl 2):73-83.

4. Idilman R, Baykam N, Kaymakoğlu S, et al; Guidelines Study Group VH. Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines on recommendations for screening diagnosing and managing hepatitis C virus. *Turk J Gastroenterol* 2017 Dec;28(Suppl 2):90-93.
5. Ökten A, Mungan Z, Çakaloğlu Y. Karaciğer sirozu: Gastroenterohepatoloji. Nobel Tıp Kitabevi 2001;449-50.
6. Ökten A. Türkiye’de karaciğer sirozunun etiyolojisi. *Hepatolojide Güncel Gelişmeler Sempozyumu Kitabı*,1998; 67.
7. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (eds). *Viral hepatitis*. Massachusetts, USA. Third Edition. Blackwell Publishing, 2005;407-25.
8. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344:495-500.
9. Şahin M, Karayakar F, Erdogan KE, et al. Liver tissue trace element levels in HepB patients and the relationship of these elements with histological injury in the liver and with clinical parameters. *J Trace Elem Med Biol* 2018;45:70-77.
10. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S152-60.
11. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289-93.
12. Silva AM, Matias CN, Nunes CL, et al. Lack of agreement of in vivo raw bioimpedance measurements obtained from two single and multi-frequency bioelectrical impedance devices. *Eur J Clin Nutr* 2018 Oct 22. [Epub ahead of print]
13. Ruiz-Vargas A, Ivorra A, Arkwright JW. Design, Construction and Validation of an Electrical Impedance Probe with Contact Force and Temperature Sensors Suitable for in-vivo Measurements. *Sci Rep* 2018;8:14818.
14. Kushner RF. Bioelectrical impedance analysis: a review of principles and applications. *J Am Coll Nutr* 1992;11:199-209.
15. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Impedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev* 1990;18:193-224.
16. Houtkopper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr* 1996;64(3 Suppl):436S-448S.
17. Köksal İ, Yılmaz G, Parlak M, et al; Study Group TCHC. Diagnostic value of combined serum biomarkers for the evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection: A multicenter, non interventional, observational study. *Turk J Gastroenterol* 2018;29:464-472.
18. Kushner RF, Guidivaka R, Scholler DA. Clinical characteristics influencing bioelectrical impedance analysis measurements. *Am J Clin Nutr* 1996;64(3 Suppl):423S-427S.
19. Kravetz D, Arderiu MT, Bosch J, et al. Increased plasma volume in two models of portal hypertension in the rat: Cirrhosis of the liver and partial portal vein ligation. *Rev Esp Fisiol* 1987;43:179-83.
20. Guglielmi FW, Contento F, Laddaga L, et al. Bioelectric impedance analysis: experience with male patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991;13:892-5.
21. Cabré E, de León R, Planas R, et al. Reliability of bioelectric impedance analysis as a method of nutritional monitoring in cirrhosis with ascites. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:359-65.
22. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum ascites albumin gradient is superior to the exudates-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Int Med* 1992;117:215-20.
23. Kahraman A, Hilsenbeck J, Nyga M, et al. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: implications for hepatitis C therapy BIA and hepatitis C. *Virology* 2010;7:191.
24. Guida B, Laccetti R, Gerardi C, et al. Bioelectrical impedance analysis and age-related differences of body composition in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:175-80.
25. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, et al. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr* 2005;82:49-52.
26. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *Eur J Appl Physiol* 2002;86:509-16.
27. Pirlich M, Schutz T, Spachos T, et al. Bioelectrical impedance analysis is a useful bedside technique to assess malnutrition in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 2000;32:1208-15.

## Neopterin as an indicator of inflammation in chronic viral hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma

Kronik viral hepatitler, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomada inflamasyon göstergesi olarak neopterin

Muhammed Fatih AYDIN<sup>1</sup>, Şule NAMLI KOÇ<sup>2</sup>, Sabiye AKBULUT<sup>3</sup>, Dilek OĞUZ<sup>4</sup>

Department of <sup>1</sup>Gastroenterology, Istanbul Altınbaş University, Medical Park Bahçelievler Hospital, Istanbul, Turkey

Department of <sup>2</sup>Gastroenterology, Istanbul Memorial Ataşehir Hospital, Istanbul, Turkey

Department of <sup>3</sup>Gastroenterology, University of Health Sciences, Kartal Koşuyolu High Specialty Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Department of <sup>4</sup>Gastroenterology, Kırıkkale University School of Medicine, Kırıkkale, Turkey

**Background and Aims:** Neopterin is a proinflammatory indicator that plays a role in cell-mediated immunity, and elevated concentrations of neopterin indicate the presence of interferon- $\gamma$  in body fluids. In this study, neopterin concentrations were determined in patients with a virus-induced chronic liver disease (chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular cancer), inactive hepatitis B virus carriers, and in a healthy control group to assess whether neopterin can be used as a disease marker in patients with virus-induced chronic liver disease.

**Materials and Methods:** A total of 110 subjects (42 females and 68 males, with an average age of 44 $\pm$ 8.90 years) were included in this study. Of these patients, 33 had chronic hepatitis; 22, liver cirrhosis; 22, hepatoma; 18, inactive hepatitis B virus carriers; and 15 were included in the healthy control group. Neopterin levels were measured before and after interferon treatment in patients with chronic hepatitis. Data collected among the groups were analyzed statistically using the Mann-Whitney test, considering  $p < 0.05$  as statistically significant. **Results:** Neopterin concentrations and gender showed no statistically significant correlation. Patients with cirrhosis, hepatocellular cancer, and chronic hepatitis had statistically significantly higher neopterin levels than the healthy control and healthy carrier groups. A positive correlation was observed between neopterin levels and other disease activity indicators such as aspartate transaminase, alanine transaminase, hepatitis B virus deoxyribonucleic acid, hepatitis C virus ribonucleic acid, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein levels, and their levels were also high. Although 14 patients, who were also evaluated after interferon treatment, showed good response to the treatment, no statistically significant correlation was observed between their neopterin levels and disease activity indicator levels. **Conclusion:** Neopterin concentrations were found to be significantly higher in patients with inflammation than in inactive hepatitis B virus carriers who had no ongoing inflammatory activity and in the healthy control group. No correlation was detected between neopterin levels and hepatitis B virus deoxyribonucleic acid and hepatitis C virus ribonucleic acid levels in patients who received interferon treatment and benefitted from it. Although neopterin levels indicate inflammatory activity in cases of chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular cancer, additional studies are necessary to determine its usefulness in clinical practice.

**Key words:** Neopterin, chronic hepatitis, liver cirrhosis, hepatocellular cancer

**Giriş ve Amaç:** Neopterin hücre aracılı immünitede rol oynayan proinflatuvar bir belirleyicidir ve konsantrasyonu vücut sıvılarındaki  $\gamma$  interferonun varlığını gösterir. Viral etiyojili karaciğer hastalığı olan kronik hepatit, karaciğer sirozu, hepatosellüler kanserli olgularda, inaktif hepatit B virüsü taşıyıcısı olanlarda neopterin seviyesini saptamak ve kontrol grubu ile karşılaştırarak; viral etiyojili kronik karaciğer hastalıklarında yeri olabilecek bir belirteç olabileceğini ispatlamak amacıyla bu çalışma planlandı. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya toplam 110 kişi (42 kadın, 68 erkek, yaş ortalaması 44 $\pm$ 8.90) alındı. Bunlardan 33 hasta kronik hepatit, 22'si karaciğer sirozu, 22'si hepatoma, 18'i inaktif hepatit B taşıyıcısı ve 15'i sağlıklı kontrol grubu olarak belirlendi. Neopterin düzeyleri kronik hepatitli hastalarda interferon tedavisinden önce ve sonra ölçüldü. Gruplar arasındaki ölçümler istatistiksel olarak Mann-Whitney testiyle araştırıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. **Bulgular:** Cinsiyet ve neopterin düzeyleri arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı. Hastalıklar değerlendirildiğinde, neopterin seviyeleri siroz, hepatosellüler kanser, kronik hepatit grubundaki hastalarda sağlıklı taşıyıcı ve sağlıklı kontrol grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Neopterin düzeyleri, bu hasta gruplarında aktivite göstergeleri olan aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, hepatit B virüs deoksiribonükleik asit, hepatit C virüs ribonükleik asit, sedimentasyon ve C-reaktif protein değerleri ile arasında pozitif korelasyon vardı ve yüksek olarak saptandı. İnterferon tedavisi sonrası değerlendirilen 14 hastada ise tedaviye cevap alınmasına rağmen, neopterin düzeyleri ile aktivite belirteçleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. **Sonuç:** Sonuç olarak neopterin seviyeleri inflamasyonu olan hastalarda sağlıklı kontrol ve inflamasyon aktivitesi beklenmeyen hepatit B taşıyıcılarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. İnterferon tedavisi verilen ve tedaviden fayda gören hastalarda hepatit B virüs deoksiribonükleik asit ve hepatit C virüs ribonükleik asit düzeyleri ile neopterin arasında bir korelasyon saptanmadı. Neopterin seviyesi kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatosellüler kanserli olgularda inflamasyon aktivitesini gösterirken bunun klinik pratikteki yararı konusunda ilave çalışmalara gerek olduğu açıktır.

**Anahtar kelimeler:** Neopterin, kronik hepatitler, karaciğer sirozu, hepatosellüler kanser

**Correspondence:** Sabiye AKBULUT

Department of Gastroenterology, University of Health Sciences, Kartal Koşuyolu High Specialty Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey  
Fax: +90 216 459 63 21 • E-mail: sabiye4@hotmail.com

**Manuscript:** 28.07.2018 • **Accepted:** 30.10.2018

**DOI:** 10.17941/agd.502317

## INTRODUCTION

Liver homeostasis depends on regulatory factors produced by the hepatocytes and the balance between non-parenchymal liver cells and cells of other organs. The microenvironment within the sinusoid is the where hepatocytes, sinusoidal endothelial cells, Kupffer cells, lymphocytes, and stellate cells interact with each other. The main roles of these cells are to carry out immunologic homeostasis, develop tolerance, select immune cells, activate local immunologic responses, and to maintain immunity. A great number of signal molecules, cytokines and metabolites are released from these cells. Neopterin is one of them (1).

Neopterin is a derived pteridin and is found as united with pyrazino- (2,3-d-) pyrimidine in the living cells (1,2). Pteridin was isolated as biological material in 1889 for the first time. Then, other pteridins were identified. They are categorized as aromatic pteridins, 7,8, dihidropteridins, 5,6,7,8, tetrahidropteridins, and unidentified pteridins. Neopterin takes place in the group of aromatic pteridins in this categorization (3). Neopterin is a reagent which is produced with the activity of monocytes/macrophages and is spread to body fluids (4). There is a relationship between the quantity of neopterin released and the hydrogen peroxide oscillation capacity of these cells because the presence of neopterin is a sign for oxidative stress by the immunologic system (5). Neopterin is metabolized in the liver, excreted by the kidneys, and its clearance is more than inulin. Neopterin is most likely excreted by glomerular filtration and tubular secretion (6).

Neopterin is determined in a variety of body fluids like serum, cerebrospinal fluid, synovial fluid, pancreatic fluid, urine, and saliva. The upper limit of serum neopterin is 10 nmol/l. Neopterin serum level is age dependent. It is high in children and elderly; however, there is no relation between neopterin serum level and gender. Neopterin levels can be found abnormally high in a variety of clinical situations such as infections, allograft rejection, autoimmune diseases, malignancies, cardiac insufficiency, renal insufficiency and myocardial infarctions (7, 8). Increased neopterin concentration is clinically important for the diagnosis and prognosis on cell-mediated immunity cases (9). Neopterin levels increase at different rates according to the inflammatory activity in viral liver infections, acute or chronic liver diseases, and liver cirrhosis (10). These changes at molecular levels translate into high levels of neopterin in blood and urine and therefore can be useful as inflammatory indicators (11).

In this study, we aimed to determine the neopterin levels in cases of chronic hepatitis of viral etiology, liver cirrhosis, hepatocellular cancer, and inactive HBV carriers before and after the interferon treatment. We also obtained neopterin levels in a control group for comparison and see if neopterin can be used as a marker in chronic liver diseases.

## MATERIALS and METHODS

The research protocol was reviewed and approved by the ethical committee of the Türkiye High Specialty Hospital. Patients were informed about the study and informed consents obtained. In this study, we included patients that consulted for treatment and follow-up on an outpatient basis and hospitalized patients in the Türkiye High Specialty Hospital Gastroenterology Clinic. We recruited 110 patients (42 female, 68 male). Within these 110 patients, 22 patients had hepatomas, 33 patients had chronic hepatitis, 18 patients were inactive HBV carriers, 22 patients had liver cirrhosis, and 15 patients were included as the healthy control group.

In patients with hepatoma, 21 out of 22 patients were due to HBV. In chronic hepatitis cases, 21 out of 33 patients were due to HCV, while 12 of them had HBV infection. In liver cirrhosis cases, 12 out of 22 patients had cirrhosis due to hepatitis B.

Neopterin levels were measured after interferon treatment in patients with chronic hepatitis. Control serum samples were taken from 11 out of 21 patients having chronic hepatitis C and 3 patients having chronic hepatitis B at 6 months of treatment.

### Neopterin Measurement Procedure: Test Principles

We used the competitive ELISA method which is based on the principle of competition between a known amount of enzyme-linked antigen and an unknown amount of antigen. Antigen-antibody complexes are bound to microwells covered with the goat-anti-rabbit antibody. The unbound antigen is removed from the environment during the irrigation. The color intensity after substrate incubation is inversely correlated with the quantity of the antigen in serum. The amount of neopterin in the samples is determined by using a standard curve. There are 6 standard curve in the test: 0, 1.35, 4.0, 12.0, 37.0, and 111 nmol/l. We also included 2 control serums. Direct light was removed from the environment during the test because neopterin can react with light. The values above 10 nmol/l were considered positive (Neopterin Biochemistry- Methods-clinical Applications; H. Wachter et al 1992, Berlin-Newyork).

## Statistical Analysis

The analysis of the data was done using the SPSS 11.5 package program. Continuous measurement variables were shown as mean,  $\pm$  standard deviation, or median while categorical variables were shown as the number of observation and percentages. The Mann Whitney test was used to assess the values obtained in the measurement between groups. For categorical comparisons, Ki-Kare, Fisher's Exact, and McNemar tests were used. Results were accepted as statistically significant when the p-value is  $<0.05$ .

## RESULTS

The study was completed with 110 patients, 14 of these patients were called back to repeat neopterin measurements after 6 months of treatment. The average ages and genders of patients and the number of patients with high neopterin levels in the different groups are shown in the Table1.

When the relation between gender and neopterin level was evaluated, 42 out of 68 male patients (61.8%) had high neopterin level while 23 out of 42 female patients (54.8%) had high neopterin level. There was no statistically significant difference between the two groups. Gender had no influence on neopterin level ( $p >0.05$ ). When the relation between diseases and neopterin levels were evaluated, there was a statistically significant difference in terms of neopterin level among the carrier, healthy control, and other diseases groups ( $p <0.001$ ). When the carriers and healthy control group were compared, a statistically significant difference was not detected between these two groups ( $p >0.05$ ).

When the relation between  $\alpha$ -Feto Protein ( $\alpha$ FP) and neopterin level was analyzed, 20 out of 21 patients with

high  $\alpha$ FP (95.2%) also had high neopterin level. Then 43 out of 86 patients had a normal  $\alpha$ FP level (50%) and high neopterin level, the difference between them was statistically significant ( $p <0.001$ ).

When the relation between hepatitis B virus (HBV) deoxyribonucleic acid (DNA) and neopterin level was analyzed, 40 out of 49 patients with positive DNA level (81.6%) had high neopterin level. Then 2 out of 13 patients with negative DNA level (15.4%) had high neopterin level. The difference between them was statistically significant ( $p <0.001$ ).

When the relation between hepatitis C virus (HCV) ribonucleic acid (RNA) and neopterin level was analyzed, 19 out of 30 patients with positive RNA (63.3%) had high neopterin level, 1 patient with negative RNA did not have high neopterin level. Statistical analysis could not be completed because the number of patients having negative RNA was low. In contrast, the patient group with positive RNA had high neopterin level.

When the relation between sedimentation and neopterin level was analyzed, 12 out of 13 patients with high sedimentation level (92.3%) had high neopterin level. Then 53 out of 96 patients with normal sedimentation level (55.2%) had high neopterin level, and the difference between them was statistically significant ( $p <0.005$ ). Nine out of 9 patients with high CRP level had high neopterin level. Fifty-six out of 100 patients with normal CRP level (56%) had high neopterin level. The difference between them was statistically significant ( $p <0.005$ ).

When the relation between aspartate aminotransferase (AST) level and neopterin level was analyzed, 43 out of 56 patients with high AST level (76.8%) had high neopterin level, 21 out of 42 patients with normal AST level (50%) had high neopterin level. The difference between them was statistically significant ( $p <0.001$ ). When the

**Table 1. The distribution of patients according to age, gender and high neopterin level**

Disease	Total (n)	Average Age (year)	Female (n)	Male (n)	The number of patients with high neopterin level n (%)
Hepatocellular Cancer	22	54 $\pm$ 8.40	4	18	20 (90.9)
Chronic Hepatitis C	21	45 $\pm$ 7.96	10	11	9 (42.9)
Chronic Hepatitis B	12	38 $\pm$ 6.89	4	8	8 (66.7)
Liver Cirrhosis	22	51 $\pm$ 8.72	7	15	21 (95.5)
HBV Carrier	18	35 $\pm$ 7.80	7	11	3 (16.7)
Healthy Control	15	32 $\pm$ 6.71	10	5	4 (26.7)
Total	110	44 $\pm$ 8.90	42	68	65 (59.9)

relation between alanine aminotransferase (ALT) level and neopterin level was analyzed, 36 out of 52 patients with high ALT level (69.2%) had high neopterin level, 28 out of 56 patients with normal ALT level (50%) had high neopterin level. The difference between them was statistically significant ( $p < 0.003$ ).

When hepatitis B e antigen (HBeAg) was considered, in 49 out of 56 (91.4%) cases HBeAg was antiHBe (+), 3 out of 7 patients with HBeAg (+) (42.9%) had high neopterin level, and 32 out of 49 patients with HBeAg (-) (65.3%) had high neopterin level. There was no statistically significant difference between them ( $p > 0.05$ ). When the relation between lesion size and neopterin level in cases with hepatocellular cancer was analyzed, in 20 out of 22 cases with cancer, neopterin level was found to be high. The relation between lesion size and neopterin level could not be evaluated statistically. In these patients, the lesion size was found to be 5 cm (2 to 11 cm) on average.

When 14 chronic hepatitis patients that received interferon treatment were called for follow-up, only one of the 14 patients had high sedimentation rates previously, the other patient's sedimentation rate was found normal. When the patients' C-reactive protein (CRP) values were analyzed, CRP values were normal before and after treatment, there was no statistical difference. In 11 out of 12 patients having high AST level (12/14), AST level became normal after the treatment. There was no change in the other 2 patients' AST values, these values were statistically significant. When ALT levels were analyzed, there was no change in 1 patient; in 11 out of 13 patients having high ALT level, ALT level became normal and in 2 patients with normal ALT levels at the beginning, ALT levels were found to be higher afterward. This was statistically significant.

In 14 patients controlled after the treatment, 3 cases with chronic hepatitis B were determined to have HBV DNA (+) in the beginning and to have HBV DNA (-) after the treatment. In 2 of these patients, the initial neopterin level was (+) while in the other one it was (-) before the treatment; after the treatment, there was no change in neopterin levels. In 2 patients, HBeAg was (+), in the other one it was (-). In 3 patients, AST and ALT levels were high before the treatment. After the treatment, they returned to normal. While in 11 patients with chronic hepatitis C, HCV RNA was (+) before the treatment, in 9 patients HCV RNA was (-), and in 2 patients, HCV RNA was (+) after the treatment. In the cases whose HCV RNA stayed (+), in 1 patient neopterin level was (-) before the treatment and after the treatment it was (+). In the other patient, neopterin level was (+), then it became (-) after

the treatment. Before the treatment, in each patient, AST and ALT levels were high; after the treatment, they remained high.

The following patients did not benefit from the interferon treatment. In 2 out of 9 patients, neopterin was (+), and after the treatment became (-). In 3 cases it was (-) and stayed (-). In 3 cases, neopterin was (-), and after interferon treatment became (+). In one case, neopterin stayed (+). In 9 patients whose HCV RNA became (-) after the treatment, AST and ALT levels were high but they returned to normal after the treatment. In 4 out of 8 patients whose neopterin level was (-) before the treatment, it stayed (-) after the treatment. In the other 4 patients, neopterin level became (+). One of these cases was the patient with chronic hepatitis C who did not benefit from the treatment and whose HCV RNA continued (+). Although other patients benefited from the treatment, and their HCV RNA became negative, their neopterin level became (+). In 6 cases whose neopterin level was (+) before the treatment, neopterin level of 3 cases became (-) and the other 3 cases continued (+) after interferon treatment.

One of the 3 patients whose neopterin level became (-) was the one that did not benefit from the interferon treatment and still had high ALT and HCV RNA levels after the treatment. Other 2 cases that benefited from the treatment were the cases whose HCV RNA and ALT levels became normal following the treatment. When patients' HCV RNA and HBV DNA were analyzed, it was detected that HCV RNA and HBV DNA became (-) after the treatment in 12 out of 14 cases. In the other two cases, HCV RNA levels stayed (+), and these cases were the ones that did not benefit from the treatment.

## **DISCUSSION**

In previous studies, it was shown that neopterin levels in children and elderly people were higher than the general population. In our study, these high levels of neopterin did not have a significant effect on the results within different patient groups. We also found that gender had not an effect on neopterin level similar to other studies that also did not found that gender had an effect on neopterin level (8).

When the relation between neopterin and diseases were analyzed, the patient groups (hepatocellular cancer, chronic hepatitis B and C, and liver cirrhosis) were expected to have high inflammatory activity and higher neopterin levels than the healthy control group. In hepatitis B carriers and the healthy control group the inflammatory



activities were expected to be normal, there was no significant difference in the neopterin levels. With these findings, we can affirm that measuring neopterin levels is significant for showing inflammation in the body.

In patients whose sedimentation rates and CRP values were high, their neopterin levels were also high. This enables us to use neopterin as an inflammation marker. In the control group, there was no significant change in sedimentation rates and CRP values after the treatment, so their relationship with neopterin could not be analyzed.

When the relation between the patients levels of  $\alpha$ FP and their neopterin levels were assessed, we found that patients with significantly high  $\alpha$ FP levels had high neopterin levels. In these patients, neopterin measurement can be valuable because it can be used as a marker of hepatocellular carcinoma. In most of the hepatocellular cancer cases, neopterin levels were high, but there was no relation between the lesion size and the neopterin level. However, the correlation was significant when displaying the inflammation in the body (12,13).

When the patients' HBeAg statuses were determined, 91.4% of the cases had anti-HBe positivity. Neopterin positivity was discovered in 65.3% of these patients, neopterin was high in 3 out of 7 cases with HBeAg(+) (42.9%). The difference between them was not statistically significant. We believe this could be due to the fact that the majority of the patients had anti-HBe positivity.

A significant relation was detected between neopterin levels and HBV DNA or HCV RNA levels which indicate viral activity. Especially in patients with high HBV DNA, high neopterin levels were detected. Similarly, a significant relation was detected between neopterin levels and AST or ALT values which indicate liver inflammation. With these findings, we can conclude that neopterin could be used

as a marker of inflammation in viral hepatitis. These findings were similar with previous studies that showed a positive correlation among viral replication, cellular immunity, and neopterin levels (14-16).

When the patients' parameters were assessed after interferon treatment, in most HBV DNA and HCV RNA levels decreased (12/14 cases). However, in only 3 patients a decreased neopterin level was observed (3/14 cases). One of these three cases was the patient whose HCV RNA did not improve, ALT levels continued to be as high and the treatment was not effective. In these cases, AST and ALT levels had a positive correlation with HBV DNA and HCV RNA levels. In patients that benefited from the interferon treatment, there was a decrease in AST and ALT levels while there was no decrease in AST and ALT levels in patients that did not benefit from the treatment. However, neopterin levels were not in correlation with HBV DNA and HCV RNA levels following treatment. There was an increase or there was no change in neopterin levels in patients who benefited from the treatment. The number of patients whose neopterin levels were decreased after treatment was 2 out of 14. As a result, while the patients with some kind of inflammatory activity in their liver had significantly higher neopterin levels compared to healthy controls and hepatitis B carriers who were not expected to have any inflammatory activity, there was no correlation with HBV DNA and HCV RNA levels in patients that had interferon treatment and benefited from this treatment.

More significant results can be obtained if the number of control patients is higher and if neopterin levels could also be measured in urine samples. Neopterin levels show the presence of inflammatory activity in cases with chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular cancer, however, it is also clear that additional studies are needed to show the benefits of this information in clinical practice.

## REFERENCES

1. Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs D, et al. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. *Hepatology* 1988;8:771-4.
2. Eisenhut M. Neopterin in diagnosis and monitoring of infectious diseases. *J Biomark* 2013;2013:196432.
3. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:319-29.
4. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, et al. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med* 1984;160:310-6.
5. Haavik J. [From butterflies to neurobiology and the diagnosis of AIDS. The 100th anniversary of the discovery of pteridines]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1989;109:1986-9. Norwegian.
6. Oettl K, Reibnegger G. Pteridines as inhibitors of xanthine oxidase: structural requirements. *Biochim Biophys Acta* 1999;1430:387-95.
7. Weiss G, Widner B, Zoller H, et al. Immune response and iron metabolism. *Br J Anaesth* 1998;81(Suppl 1):6-9.
8. Oda K, Arai T, Nagase M. Increased serum and urinary neopterin in nephrotic syndrome indicate cell-mediated immune dysfunction. *Am J Kidney Dis* 1999;34:611-7.
9. Müller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in clinical practice. *Clin Chim Acta* 1991;201:1-16.
10. Schennach H, Schoenitzer D, Fuchs D. Association between chronic hepatitis C virus infection and increased neopterin concentrations in blood donations. *Clin Chem* 1998;44:2225-6.

11. Daito K, Suou T, Kawasaki H. Clinical significance of serum and urinary neopterin levels in patients with various liver diseases. *Am J Gastroenterol* 1992;87:471-6.
12. Kawasaki H, Watanabe H, Yamada S, et al. Prognostic significance of urinary neopterin levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Tohoku J Exp Med* 1988;155:311-8.
13. Melichar B, Spisarová M, Bartoušková M, et al. Neopterin as a biomarker of immune response in cancer patients. *Ann Transl Med* 2017;5:280.
14. Kaleli I, Demir M, Cevahir N, et al. Serum neopterin levels in patients with replicative and nonreplicative HBV carriers. *BMC Infect Dis* 2006;6:157.
15. Demirturk N, Demirdal T, Aktepe OC, et al. Serum neopterin levels in patients with HBV infection at various stages. *Hepatogastroenterology* 2007;54:903-5.
16. Gulcan EM, Tirit I, Anil A, et al. Serum neopterin levels in children with hepatitis-B-related chronic liver disease and its relationship to disease severity. *World J Gastroenterol* 2008;14:6840-3.