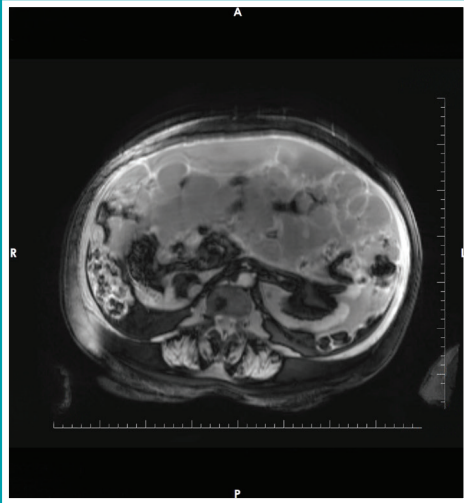
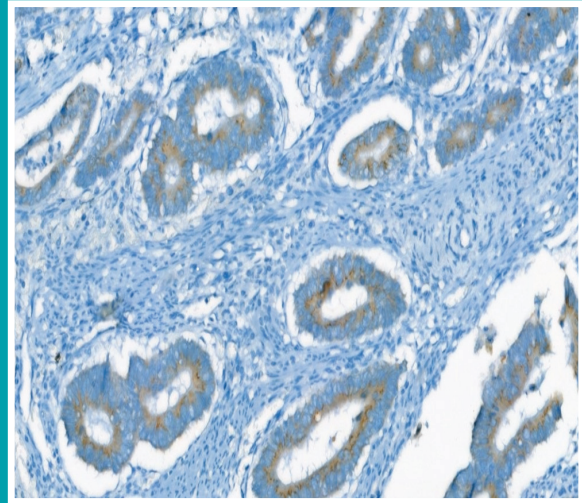


THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ



Magnetik rezonans görüntülemeye psedomiksoma peritonei görüntüsü



Kolon karsinom, anti-vitamin D boyası ile boyanma (streptavidin-biyotin,x25)

ISSN 1303-6629

Aralık/December 2019

Cilt/Volume 18

Sayı/Number 3



akademik.tgv.org.tr

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

Aralık/December: 2019

Cilt/Volume: 18

Sayı/Number: 3

Yayın Türü/Publication Type: Yaygın Süreli/Periodical

Basım Tarihi/Date of Issue: 25.12.2019

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) 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 kelimedenden oluşan kısa başlık yazılmalıdır. Bu sayfada başlık dışında şu bilgiler bulunmalıdır. Yazarların adları başlığın altına açık olarak yazılmalı, soyadlarının üzerine rakam yazılarak çalıştıkları kurumlar dipnot olarak belirtilmelidir. Yazışmalar için sorumlu yazarın adresi, telefon ve faks numarası ile E-posta adresi yazılmalıdır.

✓ Araştırma herhangi bir kuruluş tarafından maddi destek görmüşse makalenin başlığının son kelimesi üzerine yıldız (*) konularak aynı sayfada dipnot olarak belirtilir.

yazarlara açıklama

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Üç veya daha az yazarlı makale için;

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

Üçten fazla yazarlı makale için;

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

Kitap kaynağı yazım örneği;

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

✓ Ölçü birimi olarak metrik sistem kullanılmalıdır.

✓ Reprint verilmeyecektir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

√ As a mailing contribution of articles to be subject to further proofreading and editing, 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.

a u t h o r s

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

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

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

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

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

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

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

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

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

For Articles with three or less authors;

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

For Articles with more than three authors;

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

Book Reference entry sample;

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

✓ Metric system will be used.

✓ Reprints will not be allowed.

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

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 Görüntü/Original Image

79 Nadir görülen bir hastalık: psödomiksoma peritonei

A rare disease: pseudomyxoma peritonei

Ahmet UYANIKOĞLU, Burcu DİKEÇ, Muhammed AKIN, Hacer UYANIKOĞLU, Abdurrahim DUSAK

Özgün Araştırmalar/Original Articles

80 Increased ascites natural killer cells in patients with chronic hepatitis B cirrhosis using lamivudine: A pilot study

Kronik hepatit B'ye bağlı sirozda lamivudin kullanımı ile artan asit natural killer hücreleri: Pilot çalışma

İbrahim Hakkı KÖKER, Gülbin ÜNSAL

87 Hepatit B'ye bağlı siroz hastalarında hepatosellüler karsinom gelişiminde prediktif faktörlerin incelenmesi

Investigation of predictive factors for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B-induced cirrhosis

Alihan ORAL, Tolga ŞAHİN

91 Outbreak of hepatitis C virus infection in hemodialysis unit

Hemodiyaliz ünitesinde hepatit C virüsü enfeksiyonu salgını

Bengü TATAR, Şükran KÖSE, Murat SAYAN

95 Yeni tanı almış çölyak hastalarında tanı anında karaciğer fonksiyon testlerinin analizi

Analysis of liver function tests in patients newly diagnosed with celiac disease

Göksel BENGİ, Yakup DURAN

101 Vitamin D reseptör ekspresyonunun kolorektal kanserlerde evre ile ilişkisi ve prognoz üzerine etkisi

Expression of vitamin D receptor in colorectal cancer staging and its effects on prognosis

Mehmet Sezgin PEPELER, Berna SAVAŞ, Merve PAMUKÇUOĞLU, Murat TÖRÜNER, Hakan AKBULUT

109 Splenektomi yapılmış hastalarda splenomegalinin nedeni Gaucher hastalığı olabilir mi? 271 splenektomili hastanın incelenmesi

Can Gaucher disease be the cause of splenomegaly in patients after splenectomy? Examination of 271 patients with splenectomy

Mustafa Zanyar AKKUZU, Orhan SEZGİN, Serkan YARAŞ, Osman ÖZDOĞAN, Enver ÜÇBILEK, Engin ALTINTAŞ, Fehmi ATEŞ, Tuba KARA, Mustafa BERKEŞOĞLU

112 İnflamatuvar barsak hastalıklarında epidemiyolojik özellikler ve hastalık farkındağı; İzmir örneğı ile kesitsel bir çalışma

Epidemiological characteristics and awareness of inflammatory bowel diseases: a cross-sectional study in Izmir

Berna Nilgün ÖZGÜR SOY URAN, Elif SARITAŞ YÜKSEL, Elif ÜNSAL AVDAL, Burcu ARKAN

120 Total larenjektomi uygulanmış veya organ koruma protokolüne alınmış hastalarda yaşam kalitesi ve konstipasyon

Quality of life and constipation in patients undergoing total laryngectomy and organ preservation protocol

Seher ŞİRİN, Altay ÇELEBİ

Editöre Mektup/Letters To The Editor

126 Ruptured hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C and a sustained viral response

Kalıcı viral yanıtı olan kronik hepatit C hastasında hepatosellüler kanser rüptürü

Firdevs TOPAL, Sabiye AKBULUT, Fatih Esad TOPAL, Şebnem KARASU

Nadir görülen bir hastalık: psödomiksoma peritonei

A rare disease: pseudomyxoma peritonei

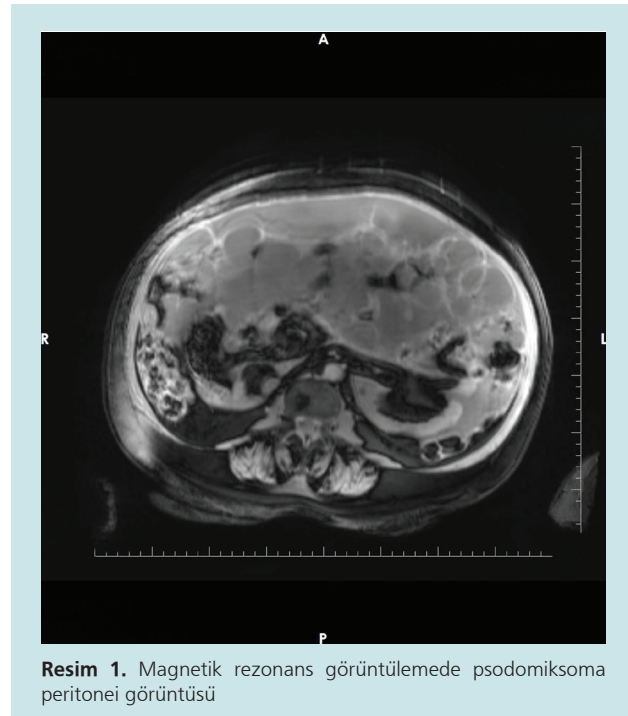
①Ahmet UYANIKOĞLU¹, ②Burcu DİKEÇ¹, ③Muhammed AKIN¹, ④Hacer UYANIKOĞLU², ⑤Abdurrahim DUSAK³

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı, ³Radyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa

Psödomiksoma peritonei (PMP) nadir görülen bir hastalıktır. Bir milyon laparotomide bir görülme insidansı bildirilmektedir. Karın içinde müsinöz bir sıvı birikimiyle karakterize, kadınlarda daha sık görülen, inatçı, progresif seyirli bir hastalıktır. Olguların çoğu apendiks ve over kaynaklıdır. Tedavide cerrahi ve intraperitoneal kemoterapinin yeri vardır. Bu yazıda apendiks kaynaklı olduğu düşünülen PMP'li ileri yaş kadın hasta sunulmuştur.

Karında şişlik şikayeti ile müracaat eden 80 yaşında kadın hastada, muayene ile asit saptanarak, asit tetkik amacıyla yatırıldı. 40 paket/yıl sigara, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipotroidi öyküsü olan hastanın fizik muayenesinde soluk, organomegali yok ve açıklığı yukarı bakan matite saptandı. Laboratuvar değerlerinde hemoglobin (8.7 g/dl) düşüklüğü ve karsinoembriyonik antijen yüksekliği dışında özellik yoktu. Hasta kadın doğum ile konsülte edildi, önerileriyle tüm batın magnetik rezonans (MR) görüntülemesi çekildi. MR'da perihepatik alanda, perisplenik ve pelvik bölgede yaygın serbest sıvı ve serbest sıvı içerisinde postkontrast görüntülerde kontrast tutan ince septasyonlar izlendi (Resim 1). Her iki over atrofik görünümde izlenmiş olup, sağ overde yaklaşık 17 mm çaplı kistik lezyon izlendi. Sol adneksial alanda kontrast tutan yoğun septasyonlar görüldü. Apendiks mukosel ile uyumlu görünüm izlendi. Hastaya 2 ünite eritrosit süspansiyonu, semptomatik tedavi verildi. Apendikste mukosel nedeniyle genel cerrahiye danışıldı, müdahale düşünülmedi. Onkoloji takibi önerilerek taburcu edildi.

Psödomiksoma peritonei nadir görülen bir hastalıktır, tanısı radyolojik olarak genellikle kolay konulabilmektedir. Karın şişliği ile müracaat eden, asit düşünülen ileri yaş kadın hastalarda akla gelmelidir.



Resim 1. Magnetik rezonans görüntülemede psödomiksoma peritonei görüntüsü

Bu olgu 1-6 Aralık 2017 tarihinde Antalya'da yapılan 34. Ulusal Gastroenteroloji Haftasında poster olarak sunulmuştur.

İletişim: Ahmet UYANIKOĞLU
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa
E-mail: auyanikoglu@hotmail.com

Uyanikoğlu A, Dikeç B, Akın M, et al. A rare disease: pseudomyxoma peritonei. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2019;18:79.

Geliş Tarihi: 30.10.2018 • **Kabul Tarihi:** 14.11.2019

Increased ascites natural killer cells in patients with chronic hepatitis B cirrhosis using lamivudine: A pilot study

Kronik hepatit B'ye bağlı sirozda lamivudin kullanımı ile artan asit natural killer hücreleri: Pilot çalışma

İbrahim Hakkı KÖKER¹, Gülbin ÜNSAL²

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Edirne

Background and Aims: Natural killer cells play a direct role in liver injury and fibrogenic response. Peripheral blood natural killer cells have been studied widely in chronic liver diseases. We aimed to evaluate the ascites natural killer cell frequency and its significance in chronic hepatitis B related cirrhosis. **Materials and Methods:** Overall, 30 patients (23 males) with decompensated chronic hepatitis B cirrhosis with ascites were included. Patients with a recent ascites infection history and other etiologic factors besides chronic hepatitis B infection were excluded. After defining the demographic characteristics of the cases, we divided patients according to their Child-Turcotte-Pugh classification scores into two groups, and their natural killer (CD3-/CD16+/CD56+) cell frequencies in peripheral blood and ascites were studied using flow cytometry. Finally, we compared the natural killer cell frequencies in peripheral blood and ascites between the Child-Turcotte-Pugh classification groups based on lamivudine use. **Results:** Median lamivudine usage duration was 60 months, interquartile range 18.7–93 months in Child-Turcotte-Pugh B and 7.5 months, interquartile range 2.2–21 months in Child-Turcotte-Pugh C ($p = 0.053$). Ascites natural killer cells were significantly increased in lamivudine users of Child-Turcotte-Pugh B ($p = 0.049$), whereas no change was observed in peripheral blood - natural killer frequency in patients using lamivudine in the Child-Turcotte-Pugh B and C groups ($p = 0.574$ and $p = 0.174$, respectively). **Conclusion:** Long-term lamivudine use might have increased the ascites natural killer frequency, whereas no change was observed in the peripheral blood - natural killer cell frequency in patients with chronic hepatitis B cirrhosis, suggesting a potential role of antivirals in ascites natural killer cell response.

Keywords: Chronic hepatitis B, cirrhosis, ascites, natural killer cells, lamivudine

INTRODUCTION

Hepatic stellate cell activation during liver injury is the crucial factor in the development of liver fibrosis through the secretion of fibrosis-related factors (1). Natural killer (NK) cells are the third lineage lymphoid cells of the innate immune system, albeit different from the T and B cells, which recognize and kill the infected cells (2). They play a direct role in liver injury and fibrogenic response. Additionally, they exert a protective role through fibrosis induction owing to their inhibitory effect on hepatic stellate cells (3,4). Peripheral blood (PB) NK cells in chronic liver diseases

Giriş ve Amaç: Natural killer hücreler karaciğer hasarı ve fibrojenik cevapta doğrudan rol alırlar. Kronik karaciğer hastalıklarında periferik kanda natural killer hücreleri bir çok çalışmada araştırılmıştır. Amacımız asit natural killer sıklığını ve bunun kronik hepatit B'ye bağlı sirozdaki önemini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Otuz erişkin (23 erkek) ardışık asitle dekompanse kronik hepatit B sirotik hasta çalışmaya alındı. Son zamanlarda asit enfeksiyon öyküsü olanlar ve kronik hepatit B etiyolojisi dışında etiyolojik faktörü bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Olguların demografik özellikleri tanımlandıktan sonra Child-Turcotte-Pugh puanlarına göre iki gruba ayrıldılar. Bu olguların asit ve kan örneklerinde akım sitometrisi ile natural killer hücre sıklıkları araştırıldı. Daha sonra Child-Turcotte-Pugh B ve C grupları içinde lamivudine kullanımına göre natural killer hücre sıklıklarını karşılaştırdık. **Bulgular:** Lamivudin kullanım medyan süresi Child-Turcotte-Pugh B'de 60 ay, çeyrekler arası açıklık (18.7-93), Child-Turcotte-Pugh C'de 7.5 ay, çeyrekler arası açıklık (2.2-21) idi ($p=0.053$). Asit natural killer hücreleri Child-Turcotte-Pugh B grubunda lamivudin kullananlarda, kullanmayanlara göre belirgin olarak artarken ($p=0.049$), periferik kan natural killer hücrelerinde her iki grup arasında farklılık saptamadık (sırasıyla $p=0.574$ ve $p=0.174$). **Sonuç:** Uzun dönem lamivudin kullanımı kronik hepatit B'ye bağlı sirozda periferik kan natural killer hücre sıklığında değişiklik oluşturmamakta iken, asitte natural killer hücre sıklığını arttırmış olabilir. Bu durum asit natural killer hücrelerinin antivirallere cevapta potansiyel rollerinin olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, siroz, asit, natural killer hücreleri, lamivudin

have been studied widely in recent decades; however, the ascites NK cell frequency and its significance in chronic liver diseases have not been studied yet. Several studies have evaluated the effects of antivirals on PB-NK cell activation in patients with chronic hepatitis B (CHB), albeit with ambiguous findings (5-8). To our knowledge, the role of oral antivirals on the ascites NK has not been evaluated in patients with CHB. Therefore, we planned to assess the NK frequency in a limited number of patients with decompensated CHB with ascites undergoing LAM treatment.

Correspondence: İbrahim Hakkı KÖKER
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı
Fatih, İstanbul, Türkiye
E-mail: koker34@yahoo.com

Köker İH, Ünsal G. Increased ascites natural killer cells in patients with chronic hepatitis B cirrhosis using lamivudine: A pilot study. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2019;18:80-86. DOI: 10.17941/agd.676970

Manuscript received: 31.05.2019 • Accepted: 07.12.2019

Our study was presented as a poster presentation at the APASL Single Topic Conference on 27.09.2018 in İstanbul.

MATERIALS and METHODS

This cross-sectional pilot study included 30 consecutive adult patients [23 males (M), with median age 60 years [interquartile range (IQR) 50.7–66.2 years] with cirrhosis and ascites who were hospitalized for palliation of ascites. These patients were selected among patients who agreed to participate in the study. Patients with a recent peritoneal infection history and other etiologic factors besides a CHB infection were excluded. Demographic data, disease duration, and antiviral treatment history were recorded from the hospital files. For laboratory examination, 20 ml of PB and ascites samples were collected from each patient. After removing 5 ml of PB and ascites sample for flow cytometry analysis, the remaining PB

sample was used for biochemistry and complete blood count, and the remaining ascites sample was used to determine total protein, albumin, and leukocyte count. We grouped the patients according to their CTP scores. We then calculated the NK (CD3⁻/CD16⁺/CD56⁺) frequencies in PB and ascites through flow cytometry. Finally, we compared the NK cell frequencies in PB and ascites between the CTP groups. The demographic and biochemical characteristics of PB and ascites, and the flow cytometry results are presented in Table 1.

Our study was approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee. All patients were informed about the study and written informed consent was obtained from them.

Table 1. Patients' demographic, peripheral blood, and ascites biochemical characteristics and flow cytometry results in both CTP groups.

Characteristics	CTP B	CTP C	p
Patients (n), (F/M)	18 (4/14)	12 (3/9)	0.858
Age*	60 (52.2-67.2)	60 (50.2-65.5)	0.767
Peripheral Blood *			
T Bil (mg/dL)	1.2 (1.0–12.75)	2.8 (2.1–4.7)	0.001
AST (U/L)	46 (33.7–88.2)	70.5 (45.7–136.5)	0.086
ALT (U/L)	36.5 (25.5–51)	35.5 (26.7–70.5)	0.626
ALP (U/L)	91.5 (67.5–121.5)	118.5 (77.2–172.5)	0.099
GGT (U/L)	49 (30.7–85)	58 (33.5–106.5)	0.597
AFP (ng/dL)	3.2 (1.9–10.8)	3.5 (2.7–4.5)	0.916
T Pro (g/dL)	6.8 (5.9–7.6)	6.4 (5.2–7)	0.227
Alb (g/dL)	3 (2.4–3.6)	2.4 (2.2–2.6)	0.025
Wbc (number/mm ³)	4835 (3815–5950)	3690 (3200–7300)	0.498
Platelet (number/mm ³)	93.5 (71.2–144)	50.5 (41.2–114)	0.032
Ascites Values *			
T pro (g/dL)	0.9 (0.7–1.3)	0.5 (0.3–0.8)	0.037
Alb (g/dL)	0.4 (0.2–0.9)	0.3 (0.2–0.5)	0.125
SAAG	2.2 (1.8–2.7)	2.1 (1.9–2.4)	0.346
Wbc (number/mm ³)	200 (130–440)	290 (105–398)	0.498
Lymphocyte cellular markers*			
CD3 plasma %	69.9 (56.6–74.1)	58.7 (48.1–70.2)	0.236
CD16 plasma %	11.1 (7.3–15.5)	13 (7.5–24.4)	0.310
CD56 plasma %	8.2 (3.8–11.5)	13.8 (9.6–16.5)	0.014
CD3 ascites %	17.4 (6.9–29.9)	20.7 (8.1–24.1)	0.899
CD16 ascites %	28.5 (12.2–40.3)	23 (12.7–47.8)	0.799
CD56 ascites %	7.2 (3.7–12.6)	9.2 (3.8–12.2)	0.849
Plasma NK %	6.1 (3.7–10.1)	9 (6.8–15)	0.162
Ascites NK %	6.1 (2.7–9.7)	6.6 (3.1–10.1)	0.688

*Values are median, (IQR)

CTP: Child-Turcotte-Pugh classification, CTP B: Child-Turcotte-Pugh Class B, CTP C: Child-Turcotte-Pugh Class C, F: Female, M: Male, T. Bil: Total bilirubin, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase, GGT: Gamma-glutamyl transpeptidase, AFP: Alpha-fetoprotein, T. Pro: Total protein, Alb: Albumin, SAAG: Serum ascites albumin gradient; Wbc: White blood cells; NK (CD3⁻/CD16⁺/CD56⁺): Natural killer cells. Results expressed as median and IQR. IQR: Interquartile range. Mann-Whitney U test used for comparison of two groups.

PB and ascites samples were collected in tubes containing ethylenediaminetetraacetic acid and analyzed within the first 6 hours to keep the lymphocytes viable. Two tubes each were obtained of PB and ascites sample, with the first tube used as the control, and the second tube for assay. Cytofluorimetric analyses were performed using the EPICS-XL Coulter (Coulter Diagnostics, Hialeah, Florida, USA). The NK lymphocytes in the anticoagulated PB and ascites samples were determined per the manufacturer's instructions with the following modifications: 10 μ L of immunoglobulin (Ig) G1 antibody (FITC), IgG1-PE, and IgG1-PC5 were added into the control tube; 10 μ L of CD3PC5, CD16FITC, and CD56PE were added into the second tube; and 100 μ L of blood or ascites were added to each tube. The PB containing tubes were treated using the ImmunoPrep reagent system and TQ-prep (Beckman Coulter) to lyse the red blood cells and stabilize the white blood cells. Approximately 20 μ L of antihuman monoclonal antibodies, namely antiCD3 IgG1 (FITC), antiCD16 IgG1 (PE), and antiCD56 IgG1 (PE) were added to 100 μ L solution containing mononuclear cells. The samples were then analyzed using flow cytometry. Lymphocyte populations were described according to the dot plot profiles based on the forward and side scatter properties. Finally, the fluorescence densities were analyzed according to the following defined gates: 10,000 cells counted for each sample. The NK cell population was defined as the percentage of CD3-/CD16+/CD56+ cells in the lymphocyte population.

Statistical analyses were performed using the IBM SPSS Statistics for Windows, version 25.0 (Armonk, NY, USA). Descriptive statistics of variables were expressed as median and IQR values. Because the sample size in groups was small, we could not investigate the normality assumption. Mann-Whitney U test was employed to compare CTP groups regarding variables and to compare LAM users with the untreated subjects. Correlations of

the numerical variables were analyzed using Spearman's rank test. A two-tailed p value of <0.05 was accepted as statistically significant.

RESULTS

The demographic data and the laboratory results of the groups are presented in Table 1. The CTP B group comprised 18 patients (14 M) and the CTP C group 12 (9 M). The median age was 60 years in both groups with IQR of 52.2–67.2 and 0.2–65.5 years, respectively. Serum albumin ($p = 0.025$), platelets ($p = 0.032$), and ascites total protein ($p = 0.037$) were significantly higher, whereas total bilirubin ($p = 0.001$) was lower in the CTP B group.

Table 2 reveals the PB and ascites NK frequency based on LAM use in groups CTP B and C.

PB-NK frequency was not different among the groups based on antiviral use. In contrast, the ascites NK frequency was significantly higher in LAM users than nonusers in the CTP B group only ($p = 0.049$) (Figure 1).

No significant correlation was observed among PB-NK frequency, ascites NK frequency, total serum protein, and ascites total protein levels (all with p values >0.05). AST ($p = 0.019$, $r = -0.886$) and total bilirubin ($p = 0.0420$, $r = -0.829$) reversely correlated with the ascites NK cells in patients using LAM. In addition, the ascites NK frequency negatively correlated with total bilirubin level in patients using LAM ($r = -0.653$, $p = 0.041$).

Overall, 10 patients were using LAM at the time of inclusion in the study. Patients' characteristics are presented in Table 3.

Figure 2 reveals that the LAM usage duration was almost significant in CTP B and C groups ($p = 0.053$).

Moreover, we did not detect a significant correlation between the PB and ascites NK frequency with LAM use ($p > 0.05$).

Table 2. Natural killer cell frequencies in PB and ascites according to LAM use in CTP B and C.

		CTP B				CTP C			
		n	Median	IQR	p	n	Median	IQR	p
PB-NK *	LAM (-)	12	6.1	4.5–10.3	0.574	8	7.8	4.1–15.9	0.174
	LAM (+)	6	5.3	3.1–10.5	4	11.4	9–15		
Ascites NK*	LAM (-)	12	4.5	2.3–8.2	0.049	8	7.4	4.9–14.7	0.174
	LAM (+)	6	10.5	5.7–34.2	4	4.1	2.2–8		

*Values represent the percentage of NK cells in peripheral blood and ascites.

CTP B: Child-Turcotte-Pugh Class B, CTP C: Child-Turcotte-Pugh Class C, PB: Peripheral blood, NK: Natural killer cells. LAM (-): Not using lamivudine, LAM (+): Using Lamivudine, IQR: Interquartile range. Results expressed as median values with IQRs. Mann-Whitney U test used for comparing differences among LAM users and nonusers in CTP groups.

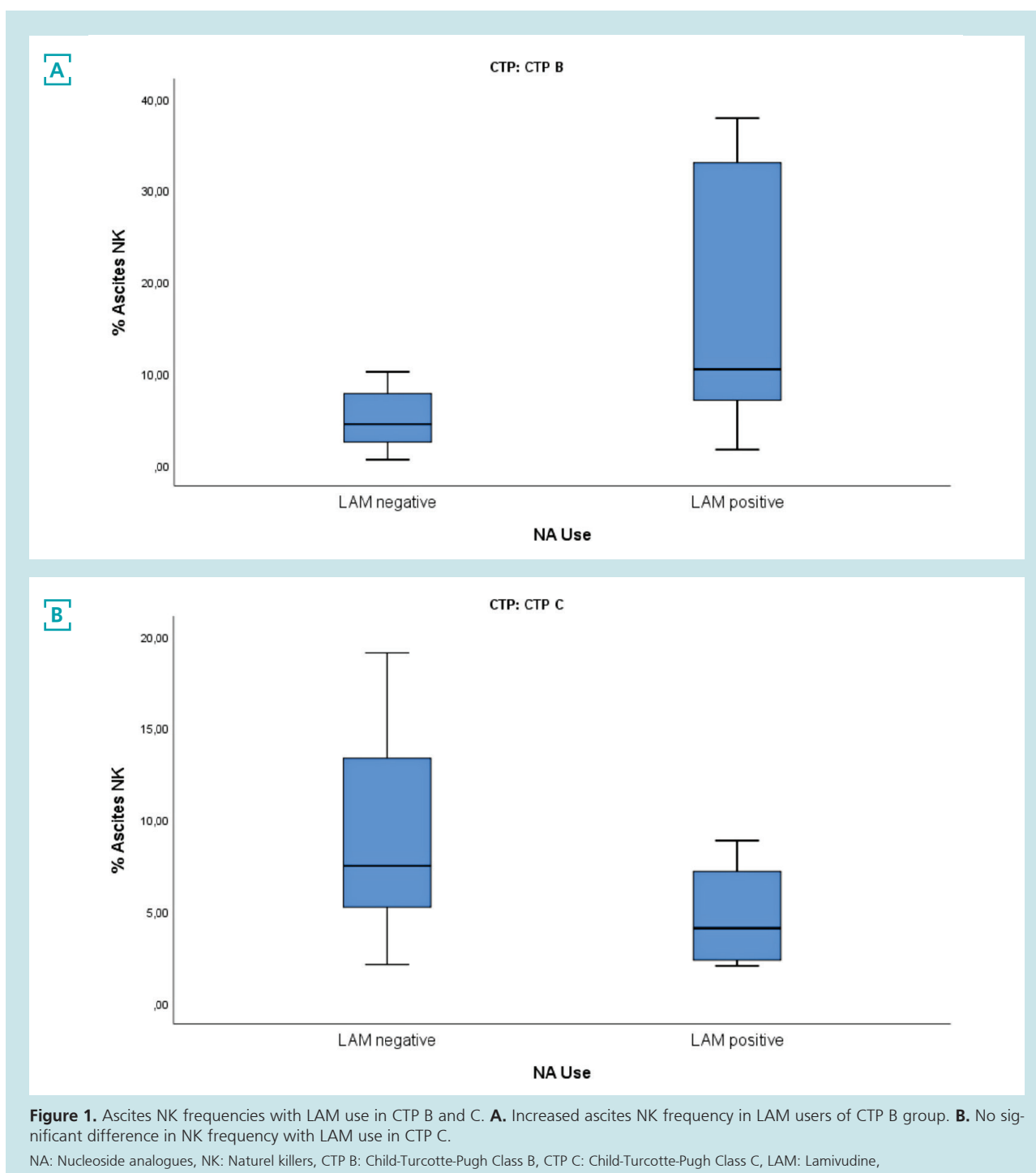


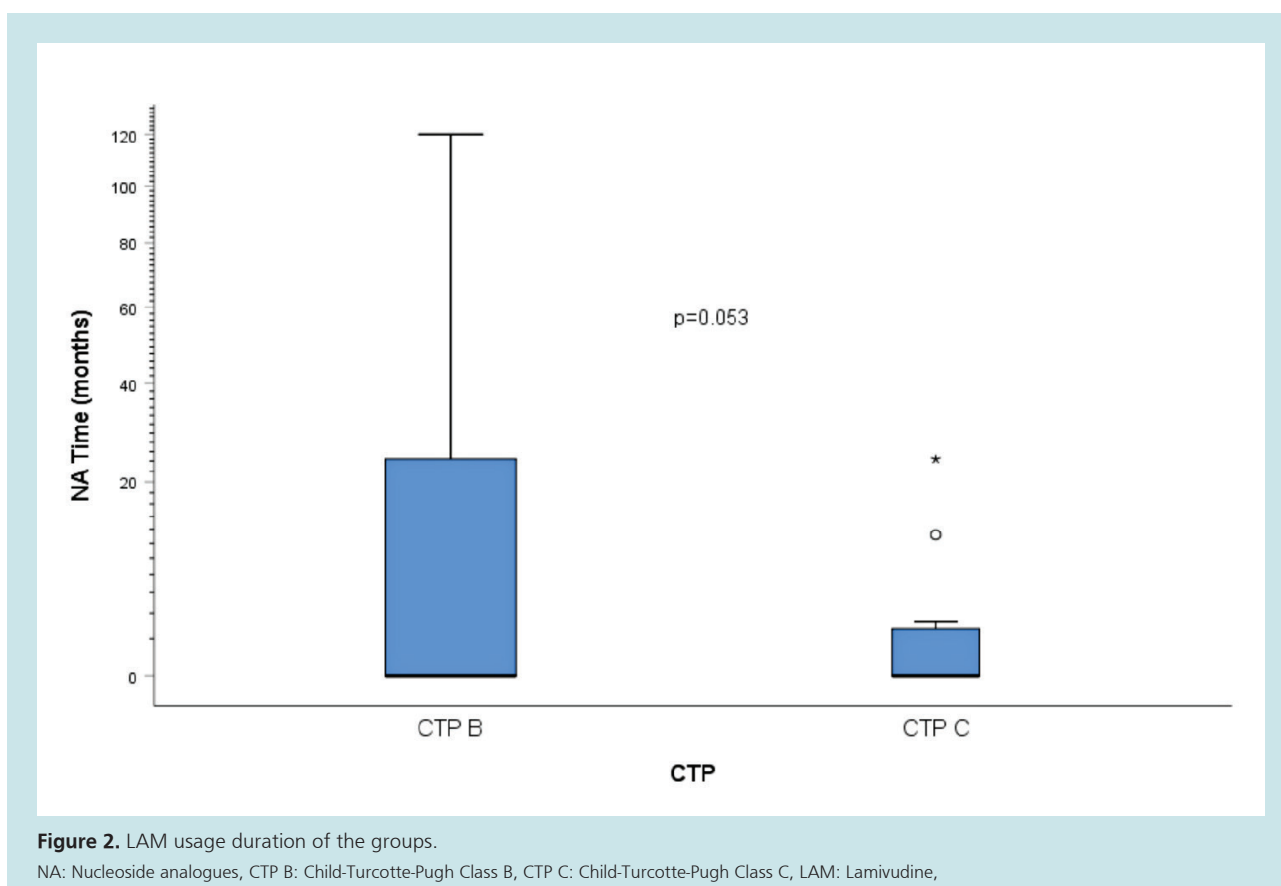
Table 3. Lamivudine use in CTP B and C.

Parameter	CTP B	CTP C	p
Lamivudine			
Users/Total*	6/18, (33.3)	4/12, (33.3)	0.545
Time (months)*	60, (18.7-93)	7.5, (2.2-21)	0.053*

*Values are n (%) or median, (IQR).

CTP B: Child-Turcotte-Pugh Class B, CTP C: Child-Turcotte-Pugh Class C., IQR: Interquartile range.

*Mann-Whitney U test used for comparison of two groups.



DISCUSSION

In the current study, we evaluated the role of LAM on the frequency of NK cells in the plasma and ascites of patients with decompensated CHB. Overall, 30 patients with decompensated CHB were divided into two groups based on their CTP score. Overall, 10 patients were on LAM treatment at the time of inclusion in the study. The median lamivudine usage duration was 60 months (IQR 18.7–93 months) in CTP B group, and 7.5 months (IQR 2.2–21 months) in CTP C. Lamivudine usage duration was significantly shorter in the CTP C group ($p = 0.053$) (Figure 2). We observed that ascites NK cell frequency was significantly higher in patients using LAM than the untreated patients in the CTP B group. However, we did not observe a significant increase in ascites NK frequency in patients using LAM in the CTP C group. This finding could probably be due to shorter LAM usage duration in the CTP C group. Furthermore, we observed beneficial effects of LAM on several laboratory parameters, such as lower AST ($p = 0.015$) and ALT ($p = 0.007$) in CTP B, lower bilirubin ($p = 0.011$) and ALP ($p = 0.007$) in CTP C, whereas the ascites albumin level ($p = 0.036$) was significantly higher in patients using LAM in CTP B group.

Ascites total protein concentration was reported to be related to a higher opsonic activity and survival rate in several studies (9-12). Serum and ascites total protein levels significantly correlated positively in patients using LAM ($p = 0.036$, $r = 0.841$). However, AST ($p = 0.019$, $r = -0.886$) and total bilirubin ($p = 0.042$, $r = -0.829$) exhibited negative correlation with the ascites NK cells in patients using LAM.

Based on the data presented in several studies, NK cells play a crucial role in fibrosis control and antiviral therapy, which improves PB-NK cell function (13-15). Moreover, the role of LAM and TNF on PB-NK cells was studied in patients with CHB (5,16). PB-NK cell frequency was observed to be lower in CHB and CHC patients than the healthy controls (3,16). In a study by Zheng et al. (17), NK cells were noted to migrate from the PB to the liver, thereby exacerbating hepatic injury in chronic HBV infection. This finding was also supported by another study where in patients with CHB had a lower PB-NK frequency than healthy individuals (18). This finding was corroborated by another study that revealed LAM suppresses the hepatic

fibrogenesis (19). Oral antivirals were observed to be effective in restoring liver function and improving survival in chronic HBV decompensated liver cirrhosis (20). The regression of liver fibrosis was determined to be related to the antifibrotic activity of NK cells (21). Another study noted that the intrahepatic NKp46 high subset of NK cells was inversely associated with the stage of fibrosis (22). Several studies on HBV and HCV have attributed the effects of antiviral drugs on NK cell activation (23,24).

In the current study, PB-NK frequency was not significant in the two cirrhotic stages with or without LAM use ($p = 0.574$). However, we detected an increased ascites NK frequency with LAM use in CTP B ($p = 0.049$), whereas no significant difference was detected in CTP C with LAM use. Although not significant but close to the significance level, the CTP B LAM usage duration was longer than CTP C ($p = 0.053$). Therefore, this may be attributed to the relatively short-term LAM use in CTP C.

Kramer (22) reported an association between the increased AST, bilirubin, and the decreased intrahepatic NK cell frequency. Our study also detected significant inverse correlations of AST ($p = 0.019$, $r = -0.886$) and total bilirubin ($p = 0.042$, $r = -0.829$) with the ascites NK cell frequency. Nonetheless, we did not detect a significant correlation between the PB-NK and ascites NK cells with LAM treatment ($p > 0.05$).

Nevertheless, we acknowledge the small number of patients as the limitation of our study. To our knowledge, no previous study has assessed ascites NK cell frequency in long-term LAM users with CHB-related cirrhosis. Hence, we designed a pilot study to evaluate the frequencies of PB-NKs and ascites NKs in patients with decompensated CHB cirrhosis with or without antiviral use.

Notably, increased ascites NK cell frequency was observed in patients using long-term LAM with no change in PB-NK frequency, thereby suggesting a potential role of antivirals on ascites NK cells response.

REFERENCES

- Lin J, Wu JF, Zhang Q, Zhang HW, Cao GW. Virus-related liver cirrhosis: molecular basis and therapeutic options. *World J Gastroenterol* 2014;20:6457-69.
- Gao B, Radaeva S. Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832:1061-9.
- Melhem A, Muhanna N, Bishara A, et al. Antifibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC. *J Hepatol* 2006;45:60-71.
- Notas G, Kisseleva T, Brenner D. NK and NKT cells in liver injury and fibrosis. *Clin Immunol* 2009;130:16-26.
- Lv J, Jin Q, Sun H, et al. Antiviral treatment alters the frequency of activating and inhibitory receptor-expressing natural killer cells in chronic hepatitis B virus infected patients. *Mediators Inflamm* 2012;2012:804043.
- Tjwa ET, van Oord GW, Biesta PJ, et al. Restoration of TLR3-activated myeloid dendritic cell activity leads to improved natural killer cell function in chronic hepatitis B virus infection. *J Virol* 2012;86:4102-9.
- Oliviero B, Varchetta S, Paudice E, et al. Natural killer cell functional dichotomy in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C virus infections. *Gastroenterology* 2009;137:1151-60.
- Scott-Algara D, Mancini-Bourguine M, Fontaine H, Pol S, Michel ML. Changes to the natural killer cell repertoire after therapeutic hepatitis B DNA vaccination. *PLoS One* 2010;18:e8761.
- Kiyici M, Nak SG, Budak F, et al. Lymphocyte subsets and cytokines in ascitic fluid of decompensated cirrhotic patients with and without spontaneous ascites infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:963-9.
- Runyon BA, Morrissey RL, Hoefs JC, Wyle FA. Opsonic activity of human ascitic fluid: a potentially important protective mechanism against spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1985;5:634-7.
- Mal F, Huu TP, Bendahou M, et al. Chemoattractant and opsonic activity in ascetic fluid. A study in 47 patients with cirrhosis or malignant peritonitis. *J Hepatol* 1991;12:45-9.
- Llach J, Rimola A, Navasa M, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascetic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992;16:724-7.
- Gao B, Radaeva S, Jeong WI. Activation of natural killer cells inhibits liver fibrosis: a novel strategy to treat liver fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2007;1:173-80.
- Glassner A, Eisenhardt M, Kramer B, et al. NK cells from HCV-infected patients effectively induce apoptosis of activated primary human hepatic stellate cells in a TRAIL-, FasL- and NKG2D-dependent manner. *Lab Invest* 2012;92:967-77.
- Shabani Z, Bagheri M, Zare-Bidaki M, et al. NK cells in hepatitis B virus infection: a potent target for immunotherapy. *Arch Virol* 2014;159:1555-65.
- Li WJ, Jiang YF, Jin QL, et al. Immunologic characterization of post-hepatitis cirrhosis caused by HBV and HCV infection. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010:138237.
- Zheng Q, Zhu YY, Chen J, et al. Activated natural killer cells accelerate liver damage in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Clin Exp Immunol* 2015;180:499-508.
- Zhang QF, Shao JY, Yin WW, et al. Altered immune profiles of natural killer cells in chronic hepatitis B patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:0160171.
- Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, et al. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001;35:749-55.
- Peng CY, Chien RN, Liaw YF. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy. *J Hepatol* 2012;57:442-50.
- Shi J, Zhao J, Zhang X, et al. Activated hepatic stellate cells impair NK cell anti-fibrosis capacity through a TGF- β -dependent emperipolesis in HBV cirrhotic patients. *Sci Rep* 2017;7:44544.

22. Kramer B, Korner C, Keschull M, et al. Natural killer p46^{High} expression defines a natural killer cell subset that is potentially involved in control of hepatitis C virus replication and modulation of liver fibrosis. *Hepatology* 2012;56:1201-13.
23. Zhao J, Li Y, Jin L, et al. Natural killer cells are characterized by the and cytotoxicity in acute resolved hepatitis B patients. *PLoS One* 2012;7:e49135.
24. Stegmann KA, Björkström NK, Veber H, et al. Interferon alpha induced TRAIL on natural killer cells is associated with control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:1885-97.

Hepatit B'ye bağlı siroz hastalarında hepatosellüler karsinom gelişiminde prediktif faktörlerin incelenmesi

Investigation of predictive factors for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B-induced cirrhosis

Alihan ORAL¹, Tolga ŞAHİN²

Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı kronik hepatit B'ye bağlı siroz hastalarında, hepatosellüler karsinom gelişimini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2010 - Ocak 2019 yılları arasında Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi gastroenteroloji polikliniğinde hepatit B virüsüne bağlı karaciğer sirozu nedeniyle takip edilen 18 yaş üstü 324 hasta çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik (yaş, cinsiyet), beden kitle indeksi, laboratuvar [biyokimyasal ve serolojik parametreler (hepatit B yüzey antijeni, hepatit b virüs-DNA)], görüntüleme ve biyopsi sonuçları hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak toplandı. Hastalar hepatosellüler karsinom ve non-hepatosellüler karsinom olarak iki gruba ayrıldı. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların 114'ü hepatosellüler karsinom ve 210'u ise non-hepatosellüler karsinom sirozlu idi. Hastaların yaş ortalaması 54.50±9.30 idi. Hepatosellüler karsinom ile non-hepatosellüler karsinom grupları karşılaştırıldığında yaş ortalaması, Homeostatic Model of Assessment Insulin Resistance, hepatit B virüs-DNA ve alfa fetoprotein değerleri hepatosellüler karsinom grubunda istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Asit, özofagus varis kanaması ve hepatik ensefalopati non-hepatosellüler karsinom grubunda daha yüksek oranda görülürken, spontan bakteriyel peritonit ise hepatosellüler karsinom grubunda istatistiksel olarak daha yüksek oranda bulundu. Hepatosellüler karsinom oluşumunu öngörebilecek bağımsız risk faktörleri incelendiğinde, alfa fetoprotein ve hepatit B virüs-DNA değerlerinin istatistiksel olarak bağımsız risk faktörü olduğu görüldü (sırasıyla; p=0.001 ve p=0.037). **Sonuç:** Çalışmamızda hepatit B virüsüne bağlı siroz hastalarında hepatosellüler karsinom için alfa fetoprotein ve hepatit B virüs-DNA değerleri bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Alfa fetoprotein ve hepatit B virüs-DNA değerleri hepatit B virüsüne bağlı siroz hastalarında hepatosellüler karsinom gelişiminde kullanışlı birer belirteç olabilir.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, HBV, siroz, hepatosellüler karsinom

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HCC) dünyada en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır (1). Aynı zamanda kansere bağlı ölüm nedenleri arasında da ilk sıralarda bulunmaktadır (2). HCC etiolojisinde hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü, alkol, diyet, sigara ve aflotoksin gibi birçok faktör yer almaktadır (3,4). HCC'nin sirozlu hastalarda sirozlu olmayanlara göre görülme oranı çok yüksektir (5). Yapılan çalışmalarda ileri yaş, obezite, yüksek alfa

Background and Aims: This study aimed to investigate the factors affecting the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B-induced cirrhosis. **Materials and Methods:** In total, 324 patients of >18 years of age, who were followed up with the diagnosis of chronic hepatitis B-induced cirrhosis in the gastroenterology outpatient clinic of Demiroglu Bilim University between January 2010 and January 2019, were included in this study. Demographic details (age, gender, body mass index), laboratory (biochemical and serological tests, such as hepatitis B virus surface antigen and hepatitis B virus DNA) test results, radiological imaging, and liver biopsy findings were retrospectively scanned and recorded from the hospital's central information system. The patients were divided into two groups: hepatocellular carcinoma cirrhosis and non-hepatocellular carcinoma cirrhosis group. **Results:** In total, 114 patients of this study were assigned to the hepatocellular carcinoma group, whereas 210 patients were assigned to the non-hepatocellular carcinoma cirrhosis group. The mean age of patients in this study was 54.50±9.30 years. When hepatocellular carcinoma and non-hepatocellular carcinoma groups were compared, mean age, homeostatic model of assessment insulin resistance, and the values of hepatitis B virus DNA and alpha-fetoprotein were significantly higher in the hepatocellular carcinoma group. Ascites, esophageal variceal hemorrhage, and hepatic encephalopathy were higher in the non-hepatocellular carcinoma cirrhosis group, whereas spontaneous bacterial peritonitis was higher in the hepatocellular carcinoma group. Alpha-fetoprotein and hepatitis B virus DNA values were found to be statistically independent risk factors (p=0.001 and p=0.037, respectively). **Conclusion:** Alpha-fetoprotein and hepatitis B virus DNA values were detected as the independent risk factors in patients with chronic hepatitis B-induced cirrhosis in this study. Therefore, alpha-fetoprotein and hepatitis B virus DNA can be useful markers for hepatocellular carcinoma development in these patients.

Keywords: Hepatitis B, HBV, cirrhosis, hepatocellular carcinoma

fetoprotein (AFP) ve siroz gibi faktörler HCC için prediktif faktörler olarak bulunmuştur (6). HBV, HCC'nin en önemli nedenlerinden biridir ve dünyada birçok ölüme sebep olmaktadır (7). Akut enfeksiyondan altı ay sonra hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğinin devam etmesi kronik enfeksiyon olarak değerlendirilmektedir (8). HCC'lilerin %50'den fazlası HBV ile ilişkilidir (9,10). HBV ile HCC ilişkisini etkileyen faktörler, ilgili birçok çalışma yapılmasına

İletişim: Alihan ORAL

Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Büyükdere Cad. No: 120 34394 Esentepe, Şişli/İstanbul

Tel: +90 212 375 65 65 • Faks: +90 212 272 34 61 • E-mail: dr.alihanoral@gmail.com

Oral A, Şahin T. Investigation of predictive factors for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B-induced cirrhosis. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2019;18:87-90. DOI: 10.17941/agd.654291

Geliş Tarihi: 07.10.2019 • Kabul Tarihi: 23.11.2019

rağmen hala net anlayışmamıştır (11-13). Bu nedenle bu çalışmada HBV'ye bağlı siroz hastalarında HCC gelişimini etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmaya 01.01.2010-01.01.2019 yılları arasında Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi gastroenteroloji polikliniğinde HBV'ye bağlı karaciğer sirozu nedeniyle takip edilen 18 yaş üstü 324 hasta dahil edildi. Etik kurul onayı Demiroğlu Bilim Üniversitesi Etik Kurulu tarafından verildi ve Helsinki Bildirgesi'ne uyuldu (Karar tarih: 06.08.2019, Karar no: 2019-16-03). Olguların demografik (yaş, cinsiyet, boy, kilo), beden kitle indeksi (BMI), laboratuvar [biyokimyasal ve serolojik parametreler (HBsAg, HBV-DNA)], görüntüleme ve biyopsi sonuçları hasta ne bilgi sisteminden ve dosyalarından retrospektif olarak toplandı. Hastaların ayrıca insülin direnci Homeostatic Model of Assessment (HOMA-IR) ($22.5 \times \text{açlık insülin [mU/mL]} \times \text{glukoz [mmol/L]}$) olarak hesaplandı. Hastalar HCC ve non-HCC olarak iki gruba ayrıldı. HCC tanısı karaciğer biyopsisi ile konulmuştu.

Çalışma dışında bırakılma kriterleri; 18 yaşından küçük olan, tetkik bakılmayan veya bilinmeyen hastalar, aktif enfeksiyonu olanlar, HBV ile beraber HDV veya HCV enfeksiyonu olan hastalar, alkol ve sigara kullanan hastalar, HBV dışında kronik karaciğer hastalığı olanlar idi.

İstatiksel analiz olarak; sayısal veriler ortalama-standart sapma olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler student-t testi ile; normal dağılım göstermeyen veriler ise Mann-Whitney U testi ile hesaplandı. Kategorik veriler ise Chi-kare ile hesaplandı. Bağımsız risk faktörü için lojistik regresyon analizi kullanıldı. İstatiksel analiz SPSS-21 programı ile yapılarak CI %95 ve P CI %95 ve P <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 114'ü HCC ve 210'u ise non-HCC idi. Hastaların yaş ortalaması 54.50 ± 9.30 ve %74.8'i erkek, %25.2'si kadındı. HCC ile non-HCC grupları karşılaştırıldığında cinsiyet, beden kitle indeksi (BMI), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfotaz (ALP) ve HBsAg pozitifliği benzerdi. Yaş ortalaması, gama glutamil transferaz (GGT), albümin, trigliserit, total kolesterol, HOMA-IR, HBV-DNA ve AFP değerleri HCC grubunda istatistiksel olarak daha yüksek saptanırken aspartat aminotransferaz (AST) ve total bilirübin değerleri ise non-HCC grubunda daha yüksek saptandı (Tablo 1).

Siroz komplikasyonlarının HCC ve non-HCC gruplarındaki oranları Tablo 2'de gösterilmiştir. Asit, özofagus varis kanaması ve hepatik ensefalopati non-HCC grubunda daha yüksek oranda görülürken spontan bakteriyel peritonit ise istatistiksel olarak HCC grubunda daha yüksek bulundu.

Tablo 1. HCC grubu ile non-HCC grubunun klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	HCC (n=114)	Non-HCC (n=210)	P*
Yaş	54.62±7.61	49.54±9.49	<0.001
Cinsiyet (kadın/erkek, n)	22/92	56/154	0.88**
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	27.30±3.78	26.03±3.88	0.36
ALT (IU/L)	65.82±48.60	64.47±60.89	0.31
AST (IU/L)	80.01±63.93	95.20±76.30	0.009
ALP (U/L)	160.26±136.06	155.77±89.86	0.666
GGT (U/L)	138.95±198.09	79.52±90.02	<0.001
Total bilirübin (mg/dl)	2.27±2.85	5.86±8.17	<0.001
Albümin (g/dl)	3.54±0.75	2.92±0.57	<0.001
Trigliserit (mg/dL)	92.41±42.44	75.73±34.80	<0.001
Total kolesterol (mg/dl)	152.80±44.46	117.01±43.89	<0.001
HOMA-IR	5.58±4.74	4.09±4.95	<0.001
AFP (ng/ml)	101.02±190.31	11.51±22.63	<0.001
HBsAG + (%)	93.00	90.00	0.36**
HBV-DNA (IU)	239 233.32±98 323.79	150 478.78±75 233.89	0.004

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; GGT: Gamma-glutamil transferaz; HOMA-IR: Homeostasis model assesment-Insulin resistance; AFP: Alfa fetoprotein; HBsAG: Hepatit B surface antijeni; HBV-DNA: Hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit

*Mann Withney Testi, **Ki-Kare Testi

Tablo 2. HCC ve non-HCC hastalarının siroz komplikasyonları açısından değerlendirilmesi

	HCC (n=114)	Non-HCC (n=210)	P*
Özofagus varis kanaması n (%)	20 (17,5)	69 (32,9)	0,003
Spontan Bakteriyel Peritonit n (%)	26 (22,8)	22 (10,5)	0,003
Hepatik Ensefalopati n (%)	20 (17,5)	99 (47,1)	<0,001
Asit n (%)	46 (40,4)	172 (81,9)	<0,001

HCC: Hepatosellüler karsinom; *Ki-Kare Testi

Tablo 3. HCC için bağımsız risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	Odds Oranı	95% CI	P*
Yaş	0.273	0.067 – 1,109	0.069
Cinsiyet (erkek)	1.046	0.985 – 1.110	0.144
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	1.071	0.925 – 1.240	0.358
ALT (IU/L)	1.015	0.994 – 1.037	0.171
AST (IU/L)	0.981	0.963 – 1.000	0.055
ALP (U/L)	1.009	1.003 – 1.006	0.004
GGT (U/L)	0.998	0.993 – 1.003	0.334
Total bilirubin (mg/dl)	0.872	0.670 – 1.136	0.311
Albümin (g/dl)	3.954	1.508 – 10.368	0.005
Trigliserit (mg/dl)	1.010	0.993 – 1.027	0.242
Total kolesterol (mg/dl)	1.007	0.992 – 1.022	0.379
HOMA-IR	0.999	0.914 – 1.092	0.980
AFP (ng/ml)	1.017	1.011 – 1.107	0.001
HBV-DNA (IU)	1.000	1.000 – 1.000	0.037
HBsAG (+)	0.728	0.147 – 3.611	0.698

ALT: Alanine aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; ALP: Alkaline fosfataz; GGT: Gamma-glutamil transferaz; HOMA-IR: Homeostatic model assessment insulin resistance; AFP: Alfa fetoprotein; HBV-DNA: Hepatit B virüsü deoksiribonükleik asit; HBsAG: Hepatit B yüzey antijeni

*Lojistik regresyon analizi modelinde HCC ile bağımsız risk faktörleri arasındaki ilişkiye bakıldı. HCC'nin varlığına göre değerlendirilme yapıldı.

HCC oluşumunu öngörebilecek bağımsız risk faktörleri incelendiğinde ALP, AFP ve HBV-DNA değerlerinin istatistiksel olarak bağımsız risk faktörü olduğu görüldü (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda HCC olan grupta yaş ortalaması, GGT, albümin, trigliserit, total kolesterol, HOMA-IR, HBV-DNA ve AFP değerleri daha yüksek saptanırken, ALP, AFP ve HBV-DNA'nın da HCC için bağımsız risk faktörü oldukları bulundu. Bu çalışma; HBV'ye bağlı siroz hastalarında HCC ile ilişkili faktörlerin ortaya konması açısından literatüre katkıları olacağından önemli bir çalışmadır.

Dünyada sık görülen, agresif olan HCC kansere bağlı ölümlerin 3. nedenidir (14). HCC'nin etiolojisine bakıldığında en çok HBV enfeksiyonu suçlanmaktadır (9,10). HBV'nin mikro-RNA ile insan DNA'sına integrasyon yapı-

rak, supressor gen mutasyonunu indükleyerek ve hücrel onkogenleri aktive ederek HCC'ye sebep olduğu varsayılmaktadır (15-18) Her ne kadar siroz olmadan da HBV HCC'ye sebep olsa da HCC'nin çoğunluğu sirotik karaciğerden gelişmektedir (19). Sirozlu hastalarda HCC gelişme riski %3 civarında olup sirozun dekompanse olması bu riski arttırmaktadır (20,21). Yapılan çalışmalarda ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite, yüksek AFP değeri, sigara, alkol ve siroz gibi birçok etken HCC için prediktif faktörler olarak bulunmasına rağmen, HBV'li siroz hastalarında HCC ile ilişkili faktörler üzerine çalışmalar da devam etmektedir (6,11-13,22). HBV'li siroz hastalarında HBsAg pozitifliği ile veya HBsAg düzeyi ile ve HBV-DNA değeri ile HCC arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olsa da (22,23) buna karşın ilişki olmadığını hatta HBsAg ve HBV-DNA'nın azaldığını gösteren çalışmalar da (12,13) mevcuttur.

Bizim çalışmamızda HBV'ye bağlı siroz hastalarında HCC olan grupta literatürle uyumlu olarak yaş ortalaması, HOMA-IR, HBV-DNA ve AFP değerleri daha yüksek saptandı. Yine literatürle uyumlu olarak BMI, HCC grubunda daha yüksek olmasına rağmen non-HCC grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildi. Cinsiyet ve HBsAg pozitifliği ise HCC ile non-HCC grubunda benzer bulundu. Aynı zamanda HBV'ye bağlı siroz hastalarında HCC gelişimi için prediktif faktörler incelendiğinde albümin, AFP, ALP ve HBV-DNA bağımsız risk faktörü olarak bulundu. Çalışmalarda erkek cinsiyet HCC için prediktif faktör olarak belirlenmesine rağmen bizde HCC için prediktif faktör olarak saptanmaması hastalarımızın çoğunluğunun erkek olmasından kaynaklanmış olabilir.

Siroz hastalarında siroz süresi ve sirozun dekompanse olmasının HCC gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir (21). Bizim çalışmamızda sirozun komplikasyonları incelendi-

ğinde HCC grubunda non-HCC grubuna göre özofagus varis kanaması, asit ve hepatik ensefalopati daha az görülürken, spontan bakteriyel peritonitin fazla görüldüğü saptandı. Bunda HBV'ye bağlı sirozun ilerleme olmadan da HCC'ye gelişimi ve HCC hastalarının sirozun ileri evrelerine gelmeden kaybedilmesinin rolü olabilir.

Çalışmamızda bazı kısıtlayıcı faktörler de bulunmakta idi. Çalışmamızın retrospektif olması, tek merkezli olması, erkek cinsiyet oranının yüksek olması ve çalışmadaki hasta gruplarının tek etnik kökenden gelen hastalardan oluşturulması çalışmamızın başlıca dezavantajları olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda HBV'ye bağlı siroz hastalarında HCC için AFP ve HBV-DNA değerleri bağımsız risk faktörü olarak saptandı. AFP ve HBV-DNA değerleri HBV'ye bağlı siroz hastalarında HCC için önemli birer belirteç olabilirler.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Chang UK, Kim MS, Han CJ, Lee DH. Clinical result of stereotactic radiosurgery for spinal metastasis from hepatocellular carcinoma: comparison with conventional radiation therapy. *J Neurooncol* 2014;119:141-8.
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;83:1-1438.
4. Yeo Y, Gwack J, Kang S, et al. Viral hepatitis and liver cancer in Korea: an epidemiological perspective. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:6227-31.
5. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study. *Ann Intern Med* 1992;116:97-102.
6. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:35-50.
7. Lok ASF. Hepatitis B infection: Pathogenesis and management. *J Hepatology* 2000;32:89-97.
8. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2002;2:479-86.
9. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006;45:529-38.
10. Gurtsevitch VE. Human oncogenic viruses: hepatitis B and hepatitis C viruses and their role in hepatocarcinogenesis. *Biochemistry* 2008;73:504-13.
11. Chen XL, Xu YY, Chen L, Wang GL, Shen Y. TLR3 plays significant roles against HBV-associated HCC. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:572171.
12. Tantiwettrueangdet A, Panvichian R, Sornmayura P, Sueangoen N, Leelaudomlapi S. Reduced HBV cccDNA and HBsAg in HBV-associated hepatocellular carcinoma tissues. *Med Oncol* 2018;35:127.
13. Wei Y, Ye W, Zhao W. Serum iron levels decreased in patients with HBV-related hepatocellular carcinoma, as a risk factor for the prognosis of HBV-related HCC. *Front Physiol* 2018;9:66.
14. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
15. Wang M, Xi D, Ning Q. Virus-induced hepatocellular carcinoma with special emphasis on HBV. *Hepatol Int* 2017;11:171-80.
16. Daud M, Rana MA, Husnain T, Ijaz B. Modulation of Wnt signaling pathway by hepatitis B virus. *Arch Virol* 2017;162:2937-47.
17. Gao J, Xiong Y, Wang Y, et al. Hepatitis B virus X protein activates Notch signaling by its effects on Notch1 and Notch4 in human hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2016;48:329-37.
18. Yoneda M, Hyun J, Jakubski S, et al. Hepatitis B Virus and DNA Stimulation Trigger a Rapid Innate Immune Response through NF-κB. *J Immunol* 2016;197:630-43.
19. Yang JD, Kim WR, Coelho R, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:64-70.
20. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328:1797-801.
21. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-80.
22. Hoshida Y. Risk of recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: impact of viral load in late recurrence. *J Hepatol* 2009;51:842-44.
23. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2:1129-33.

Outbreak of hepatitis C virus infection in hemodialysis unit

Hemodiyaliz ünitesinde hepatit C virüsü enfeksiyonu salgını

✉ Bengü TATAR¹, ✉ Şükran KÖSE¹, ✉ Murat SAYAN^{2,3}

University of Health Sciences, İzmir Tepecik Education and Research Hospital, ¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, izmir, Turkey

²Kocaeli University, Medical Faculty, Clinical Laboratory, PCR Unit, İzmit, Kocaeli, Turkey

³Near East University, Research Center of Experimental Health Sciences, Nicosia, Northern Cyprus

Background and Aims: Hepatitis C virus transmission continues to be a significant public health concern in patients undergoing hemodialysis and occasionally causes outbreaks despite risk reduction after the anti-HCV screening. This study aimed to investigate an outbreak of hepatitis C virus in the hemodialysis unit to identify the infection source and underline lapses in the infection control practices. **Materials and Methods:** Patients and staff were assessed for hepatitis C virus infection after the outbreak. All anti-HCV-positive patients were tested for genotype or subtypes by performing a phylogenetic analysis of NS3 sequences. The current infection control applications and possible risk factors in the unit were examined to determine the source of infection. **Results:** Overall, 115 patients, including three patients who were followed up for chronic hepatitis C infection, were evaluated. Anti-HCV seroconversion was detected in 10 new patients. All patients were in the same room and during the same shift. Several lapses in infection control practices were observed. Phylogenetic analysis showed that the outbreak was caused by the same viral strain. Notably, all patients were infected with genotype 1a, and mutations in the NS3 region, subgenotype, and drug resistance were identical to one of the three patients with chronic hepatitis C. **Conclusion:** Direct observation and molecular test results indicated a transmission from patient to patient, thereby highlighting the importance of infection control.

Keywords: Hepatitis C virus, outbreak, hemodialysis

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) is one of the leading causes of liver disease. Notably, approximately 130–170 million people worldwide have been infected with HCV infection, with a higher prevalence observed in patients undergoing hemodialysis (HD) compared with the general population (1). In our country, approximately 1%–8.2% of patients undergoing HD and 4.8% of patients undergoing peritoneal dialysis are infected with HCV (2,3).

HCV transmission continues to be a significant public health concern and may cause outbreaks (4). It is well-known that HCV does not cross the dialysis membranes;

Giriş ve Amaç: Hepatit C virüsü bulaşı hemodiyaliz hastalarında önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir ve hepatit C virüsü taramasından sonra risk azalmasına rağmen zaman zaman salgınlara neden olmaktadır. Bu çalışmada amaç, hemodiyaliz ünitesinde hepatit C virüsü salgınını araştırmak, enfeksiyon kaynağını belirlemek ve enfeksiyon kontrol uygulamalarındaki eksiklikleri vurgulamaktır. **Gereç ve Yöntem:** Salgın sonrası hastalar ve personel hepatit C virüsü enfeksiyonu açısından tarandı. Tüm anti-hepatit C virüsü pozitif hastalar, NS3 sekans filogenetik analizi ile genotip/alt tipler için test edildi. Enfeksiyonun kaynağını belirlemek için mevcut enfeksiyon kontrol uygulamaları ve üniteye olası risk faktörleri incelendi. **Bulgular:** Üçü kronik hepatit C enfeksiyonu nedeniyle takip edilen toplam 115 hasta değerlendirildi. Anti-hepatit C virüsü serokonversiyonu 10 yeni hastada tespit edildi; hepsi aynı odada ve aynı seansta diyalize girmekteydi. Enfeksiyon kontrol uygulamalarında birkaç eksiklik gözlemlendi. Filogenetik analiz, salgının aynı viral suştan kaynaklandığını gösterdi; tüm hastalar genotip 1a ile enfekte ve NS3 bölgesindeki mutasyonlar, subgenotip, ilaç direnci, üç kronik hepatit C hastasından biri ile benzerdi. **Sonuç:** Doğrudan gözlem ve moleküler test sonuçları hastadan hastaya bulaşmanın varlığını gösterdi ve enfeksiyon kontrolünün önemini vurguladı.

Anahtar kelimeler: Hepatit C virüsü, salgın, hemodiyaliz

thus, the infection is typically transmitted from one patient to the other. Blood transfusion, especially recurrent blood transfusions, is most often the transmission mode (5). Unsafe injections, especially with injectors and needles used several times, are another pathway of HCV transmission (6). Detection of acute hepatitis C (AHC) can be difficult because the infection is typically asymptomatic with normal or only slightly elevated serum aminotransferase levels in patients undergoing HD. Notably, spontaneous HCV clearance occurs in 20%–30% of patients after acute infection; however, most often, it progresses to chronic infection (7,8).

Correspondence: Bengü TATAR

University of Health Sciences, İzmir Tepecik Education and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Konak, İzmir, Turkey • Phone: +90 232 469 69 69 • E-mail: b.gtatar@hotmail.com

Tatar B, Köse Ş, Sayan M. Outbreak of hepatitis C virus infection in hemodialysis unit. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2019;18:91-94. DOI: 10.17941/agd.662463

Manuscript received: 20.08.2019 • Accepted: 11.12.2019

The natural history of chronic hepatitis C (CHC) infection in patients undergoing HD is ambiguous. Nevertheless, several studies have revealed that it is associated with an increased risk of all complications and liver-related mortality (9,10).

Previously, interferon or pegylated interferon (PEG-IFN) therapy was used in hepatitis C treatment. However, in patients with CKD, low renal clearance caused interferon-related side effects and increased toxicity, and the addition of ribavirin deepened the anemia. Moreover, sustained virologic response (SVR) rates are low (33%–37%) (11,12). Nonetheless, the recent development of direct-acting antiviral agents (DAAs) has provided an alternative to interferon-based HCV treatment regimens that are no longer preferred in clinical practice. DAA regimens are shorter, interferon-free, well-tolerated, and highly effective, with SVR rates of 95%–100% (13). However, the current therapies for AHC infection are not available in our country.

This study aimed to identify the source of the outbreak in the clinic and highlight the errors in infection control (IC) measures.

MATERIALS and METHODS

This study evaluated the outbreak of hepatitis C at one center between February and July 2015. After the outbreak, all patients undergoing HD ($n = 115$) and all personnel ($n = 28$) who worked in this unit were tested for HCV infection. The HCV-RNA test was performed again 15 days and 1 month after the outbreak. During the follow-up period, ALT and anti HCV tests of all uninfected patients were examined for 6 months. Furthermore, the NS3 gene phylogenetic tree analysis of the AHC epidemic was performed to delineate the epidemic nature.

Laboratory analyses

Cases were tested for anti-HCV (ELISA, Liaison, Diasorin, Italy) and HCV-RNA (Roche, COBAS TaqMan, real-time reverse transcriptase PCR, v2.0; the lower limit of quantification <15 IU/ml). ALT (IU/L), AST (IU/L), total bilirubin (mg/dL), and direct bilirubin (mg/dL) were analyzed using the AU5800 auto-analyzer (Beckman Coulter Inc., CA, USA). HCV genotype or subtypes were identified by performing a phylogenetic analysis of the NS3 sequences (codon 27–181 of protease domain). Nucleotide sequences were compared with HCV consensus sequences obtained from strains H77, D90208, HPCPLYPRE, HPCCGAA, HPCJCG, HPCHUMR, HPCCGS, and AY051292. Phylogenetic comparisons were performed using the neighbor-joining method (CLC Sequence Viewer 6.9.1 Bio A/S, Denmark).

RESULTS

The clinic had 115 patients undergoing HD, of which three were chronically infected with HCV, and a separate machine was used for them.

One patient who was negative on the routine screening tests in January 2015, seroconverted to anti-HCV antibody positivity in February 2015. Subsequently, the staff and patients were tested for HCV infection. The staff were noted to be negative. In the follow-up period, anti-HCV seroconversion occurred in 10 more patients (7 males, 3 females) who were seronegative before; seven were detected in two months. Subsequently, three additional cases were reported. The characteristics of patients are presented in Table 1.

All the newly infected patients had received HD in the same room on the same shift, along with one of the

Table 1. Characteristics of patients

Patient	1	2	3	4	5	6	7
Sex	F	M	F	M	M	M	M
Age (year)	56	42	34	77	50	71	34
Hemodialysis Time (year)	4	8	2	1	17	4	4
Anti-HCV	+	+	+	+	-	+	+
HCV-RNA							
(IU/ml)	8.7E+6	1.08E+6	5.1E+7	1.5E+1	1.6E+6	6.7E+4	3.7E+5
ALT (U/L)	318	358	334	28	95	74	105
Total bilirubin (mg/dL)	12.3	4.6	2.0	0.3	2.8	0.7	0.7
Ishak score	1	3	-	-	4	-	-

ALT: Alanine transferase. HCV RNA: Hepatitis C virus ribonucleic acid.

Table 2. Sequence information of cases

Genetic region	NS3
Predicted subgenotype	1a (similarity of DNA to the closest reference = 95.64%)
Predicted clade of subgenotype	I (similarity of DNA to the closest reference = 95.64%)
Codons covered in NS3 region	52–181 (relevant positions not covered: 36, 43)
Mutations in NS3 region	L153I, N174S
Reference used	H77

NS: Nucleotide sequences

Table 3. Drug resistance of cases.

Drugs	Scored Mutations	Resistance Analysis
Boceprevir	174S	Substitution on scored position
Paritaprevir	None	Susceptible
Simeprevir	None	Susceptible
Telaprevir	174S	Possibly resistant

patients with CHC. Three patients were followed up at another center; hence, their sequence information and drug resistance could not be examined. All patients were infected with genotype 1a and had the sequence information and drug resistance similar to the patient with CHC (Tables 2 and 3). This case was defined as the index case. Mutations in the NS3 region, subgenotype, and drug resistance were identical to the index case.

During the follow-up period, one patient died within two months of diagnosis, and two patients did not develop CHC infection. Three cases had pruritis, five cases had fatigue, and three cases were asymptomatic. During the eighth week, seven patients with HCV-RNA positivity were scheduled to receive PEG-IFN therapy; however, the treatment could not be commenced because of low hemoglobin levels and refusal of the treatment.

DISCUSSION

HCV infection is more common among patients on dialysis than in the general population. Despite reduced incidence, intermittent outbreaks continue to occur in the dialysis units (14). The American Association for the Study of Liver Disease and Center for Disease Control and Prevention recommends HCV screening for specific groups based on demographics, possible exposures, high-risk behaviors, and medical conditions, such as people who receive blood and blood products, IV drug users, patients on dialysis, people with persistently abnormal liver enzymes, children born to HCV infected women, and

healthcare workers exposed to needlesticks, sharps, or mucosal exposures to HCV infected blood (15,16). Even though no HCV transmission occurs via the dialysis machine, blood transfusions, dialysis duration, dialysis type, and the prevalence of HCV infection are risk factors for HCV infection among patients undergoing dialysis. Additionally, anti-HCV false-negativity can be observed more frequently in immunocompromised patients than immunocompetent patients and can cause virus transmission (15,17). Anti-HCV negativity may be present in the hyper-acute phase, such that anti-HCV positivity could not be detected in one of the patients during the outbreak. The diagnosis of AHC in this patient was determined through serum HCV-RNA positivity. Moreover, acute infections are typically asymptomatic and anicteric, thereby causing increased transmission risk. Outbreaks of new HCV infections are associated with lapses in IC, including improper parenteral medication handling and preparation, inadequate cleaning and disinfection of environmental surfaces between patient treatments, and poor hand hygiene and glove use (18,19). We evaluated the patient intake and IC practices in this clinic. We identified lapses in IC, such as hand hygiene and glove use, vascular access care, parenteral medication preparation and administration, environmental and machine surface cleaning and disinfection between shifts and at the end of the day. We observed the lack of hand hygiene and glove changes during vascular interventions and inter-patient transitions. The same sequence information and drug resistance identical to one of the patients with chronic

HCV infection who was in the same HD room and on the same shift as all new cases suggested that the outbreak was associated with transmission between patients, thereby revealing the lapses of IC in this clinic.

Detection of the same viral strain in this outbreak thereby emphasizes the importance of adhering to the recommended IC practices in dialysis settings, as well as highlights the importance of routine hepatitis C screening in patients at increased risk of infection.

Ethics approval and consent to participate: Not applicable. This article does not contain any studies conducted by any of the authors on humans or animals.

Conflict of interests: The authors declare that they have no conflict of interests.

Acknowledgments: The authors would like to thank everyone in the hemodialysis clinic

Funding: The authors received no specific funding.

REFERENCES

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107-15.
2. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61(1Suppl):45-57.
3. Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis* 2008;12:239-44.
4. Perz JF, Grytdal S, Beck S, et al. Case-control study of hepatitis B and hepatitis C in older adults: Do healthcare exposures contribute to burden of new infections? *Hepatology* 2013;57:917-24.
5. O'Brien SF, Yi QL, Fan W, et al. Current incidence and residual risk of HIV, HBV and HCV at Canadian Blood Service. *Vox Sang* 2012;103:83-6.
6. Kermode M. Unsafe injections in low-income country health settings: need for injection safety promotion to prevent the spread of blood-borne viruses. *Health Promot Int* 2004;19:95-103.
7. Loomba R, Rivera MM, McBurney R, et al. The natural history of acute hepatitis C: clinical presentation, laboratory findings and treatment outcomes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:559-65.
8. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26:401-12.
9. Liu CH, Kao JH. Treatment of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:228-39.
10. Fabrizi F, Takkouche B, Lunghi G, et al. The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat* 2007;14:697-703.
11. Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS Jr. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1610-5.
12. Bunchorntavakul C, Maneerattanaporn M, Chavalitdhamrong D. Management of patients with hepatitis C infection and renal disease. *World J Hepatol* 2015;7:213-25.
13. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology* 2014;146:1176-92.
14. Fabrizi F, Messa P. Transmission of hepatitis C virus in dialysis units: a systematic review of reports on outbreaks. *Int J Artif Organs* 2015;38:471-80.
15. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-74.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47(RR-19):1-39.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:362-5.
18. Patel PR, Thompson ND, Kallen AJ, Arduino MJ. Epidemiology, surveillance, and prevention of hepatitis C virus infections in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010;56:371-8.
19. Thompson ND, Novak RT, Datta D, et al. Hepatitis C virus transmission in hemodialysis units: Importance of infection control practices and aseptic technique infect control hosp. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:900-3.

Yeni tanı almış çölyak hastalarında tanı anında karaciğer fonksiyon testlerinin analizi

Analysis of liver function tests in patients newly diagnosed with celiac disease

İD Göksel BENGİ, İD Yakup DURAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Tedavi almayan çölyak hastalığında karaciğer anormallikleri sıklıkla görülür. Çölyak hastalığı direkt karaciğer hasarı yapabileceği gibi diğer karaciğer hastalıklarıyla da birliktelik gösterebilir. Çölyak hastalığına sahip yetişkinlerin %24-40'ında tanı anında izole hipertransaminazemi rapor edilmiştir. Ortalama bir yıl uygulanan glutenden fakir diyet hem karaciğer enzimlerini hem de karaciğerdeki histolojik değişiklikleri geri döndürebilmektedir. Çalışmamızda çölyak hastalığında tanı anında karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve transaminaz yüksekliğinin olası nedenlerinin araştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** 2012-2017 yılları arasında çölyak hastalığı tanısı alan 100 hastanın klinik bulguları, laboratuvar değerleri, duodenal ve karaciğer biyopsileri retrospektif olarak analiz edildi. Çölyak transaminiti tanısı alan hastalarda 1 yıllık glutensiz diyet sonrası transaminaz değerleri de incelenmiştir. **Bulgular:** Çölyak hastalığı tanısı sırasında 36 hastada eş zamanlı olarak transaminaz yüksekliği tespit edilmiş olup klinik ve varsa histopatolojik verileri değerlendirildiğinde bunların 2 tanesinde kronik viral hepatit B, 34 tanesinde ise çölyak transaminiti tespit edilmiştir. Ortalama aspartat aminotransferaz düzeyi 45.2 ± 50.0 IU/L ve ortalama alanin aminotransferaz düzeyi 44.6 ± 43.6 IU/L idi. Transaminaz yüksekliği ile demografik veriler arasında bir korelasyon saptanmamıştır ($p = 0.53$). Çölyak transaminiti tanısı alan 34 hastanın 31 tanesinde 1 yıllık glutenden fakir diyet sonrası transaminaz değerlerinin normale döndüğü izlenmiştir. **Sonuç:** Yeni tanı almış çölyak hastalarında karaciğer fonksiyon testleri yüksekliği; diğer spesifik karaciğer hastalıkları dışında çölyak hastalığına bağlı olabilir ve %34 gibi sık oranda görülür. Genellikle de hastalar glutenden fakir diyet tedavisine yanıt verirler.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, karaciğer enzimleri, çölyak transaminiti

Background and Aims: Liver anomalies frequently occur in untreated celiac disease. Notably, celiac disease not only causes direct liver injury but also other liver diseases. Isolated hypertransaminasemia was reported in 24%–40% of adults diagnosed with celiac disease. Nevertheless, liver enzyme level and histological changes in the liver can be reversed by adhering to a gluten-free diet for 1 year on average. In this study, we aimed to evaluate liver function tests during celiac disease diagnosis and investigate the probable causes of hypertransaminasemia. **Materials and Methods:** The clinical signs, laboratory values, and duodenal and liver biopsies were retrospectively analyzed in 100 patients who were diagnosed with celiac disease between 2012 and 2017. Transaminase values after 1 year of gluten-free diet were examined in patients with celiac transaminitis. **Results:** Overall, 36 patients were noted to have high levels of transaminase at the time of their celiac disease diagnosis. Upon clinical and histopathological evaluation, two patients had chronic viral hepatitis and 34 had celiac transaminitis. Average aspartate aminotransferase and alanine transaminase levels were 45.2 ± 50.0 IU/L and 44.6 ± 43.6 IU/L, respectively. A correlation was observed between high levels of transaminase and demographic data ($p = 0.53$). Transaminase levels of the 34 patients with celiac disease were observed to normalize after 1 year of gluten-free diet. **Conclusions:** In patients newly diagnosed with celiac disease, high levels of transaminase may be due to celiac disease besides other specific liver diseases, with an incidence rate of 34%. Patients usually respond to a gluten-free diet.

Keywords: Celiac disease, celiac transaminitis, liver enzymes

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (glüten enteropatisi, ÇH), genetik yatkınlığı olan bireylerde; buğday, arpa, yulaf ve çavdarın depo proteini olan gluten ve diğer prolamine karşı kalıcı duyarlılıkla karakterize, ince barsağın immün aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıdır. ÇH toplumun %1'inde görülür ve önceleri sadece ince bağırsağı tutarak malabsorbsiyon oluşturan bir hastalık olarak tanımlansa da son zamanlarda sinir sistemi, kemikler, deri, kalp ve karaciğer gibi diğer

organları da etkileyen bir multisistem hastalığı olarak da düşünülmektedir. İnce bağırsakta reversibl olarak villöz atrofi, kript hiperplazisi ve intraepitelyal lenfosit infiltratlarıyla karakterize immün ilişkili bir hasar gözlenir. ÇH tanısı; klinik değerlendirme ve serolojik testlerle konulurken bazen histolojik kanıtlara da ihtiyaç duyulmaktadır (1). Tüm bu değişiklikler, glutenden fakir diyet uygulandığında düzelmekle birlikte diyet bozulduğunda tekrar relaps izlenmektedir (2).

İletişim: Yakup DURAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir
Tel: +90 232 412 37 99 • E-mail: duran.yakup@hotmail.com

Bengi G, Duran Y. Analysis of liver function tests in patients newly diagnosed with celiac disease. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2019;18:95-100. DOI: 10.17941/agd.637625

Geliş Tarihi: 14.06.2019 • Kabul Tarihi: 10.10.2019

Semptomatik hastaların çoğunda gastrointestinal bulgulara rastlanırken, ekstraintestinal bulgularla seyreden hasta oranı da azımsanmayacak kadar fazladır. Birçok hastada uzun süredir devam eden hepatobiliyer hastalıklar, demir eksikliği anemisi, infertilite, osteoporoz, dermatitis herpetiformis, otoimmün miyokardit ve nörolojik disfonksiyonların çölyak hastalığının ekstraintestinal bulguları olabileceği akılda tutulmalıdır (3).

Tedavi almayan ÇH'da karaciğer anormallikleri sıklıkla. Asemptomatik sitolizisten siroza kadar değişen spektrumda ÇH ile ilişkili hepatobiliyer hastalıklar tanımlanmıştır (4). ÇH direkt karaciğer hasarı yapabileceği gibi diğer karaciğer hastalıklarıyla da birliktelik gösterebilir. Çölyak hastalığına sahip yetişkinlerin %24-40'ında tanı anında izole hipertransaminazemi rapor edilmiştir (5). Bu yüksekliğin sebebi asemptomatik karaciğer enzim yüksekliği, nonspesifik hepatit, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), otoimmün ve kolestatik karaciğer hastalıkları olabileceği gibi nedeni açıklanamayan karaciğer enzim yüksekliklerinin %10'unda da çölyak hastalığının saptandığı akılda tutulmalıdır (6). Bu hastaların serumlarındaki aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği en yaygın ve bazen tek laboratuvar bulgusudur. Korpimaki ve arkadaşları (7), semptomları daha yoğun olan ÇH'da şikayeti hafif ya da olmayanlara göre daha fazla hipertransaminazemi olduğunu göstermişlerdir.

ÇH'da karaciğer hasarının patogenezi hala aydınlatılamamıştır. Ortalama bir yıl uygulanan glütenden fakir diyet hem karaciğer enzimlerini hem de karaciğerdeki histolojik değişiklikleri geri döndürebilmektedir. Bu süre sonunda karaciğer enzimlerinde normale dönüş izlenmiyorsa eşlik eden diğer otoimmün karaciğer hastalıkları olasılığı gözden geçirilmelidir. Birçok derlemede tanı anında ÇH'da mutlaka karaciğer fonksiyon testlerine bakılması önerilse de kanıta dayalı kılavuzlarda henüz böyle bir öneri yer almamaktadır.

Çalışmamızda ÇH'da tanı anında karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve transaminaz yüksekliğinin olması nedenlerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2012-2017 yılları arasında klinik, endoskopik ve serolojik kriterler (8) ile çölyak hastalığı tanısı konulan 26'sı erkek, 74'ü kadın toplam 100 hastanın demografik (yaş, cinsiyet) ve klinik (gastrointestinal ve ekstraintestinal manifestasyonlar) verileri DEÜTF hastane bilgi sistemi veri tabanından geriye yönelik olarak incelendi. İshal veya kabızlık, şişkinlik, karın ağrısı ve gaz yakınmaları gastrointestinal bulgu-

lar olarak kaydedildi. Yorgunluk, nörolojik semptomlar, dermatitis herpetiformis ve artralji de ekstraintestinal bulgular olarak kaydedildi. Hastaların ilaç ve alkol anamnezleri titizlikle irdelendi.

ÇH tanısı anti-endomisyum immünglobulin A (EMA) [Euroimmun, EUROPLUS liver (monkey)] ve/veya anti doku transglutaminaz immünglobulin A antikoru (anti TgA) (Euroimmun, ELISA metodu negatif: <20 RU/mL, pozitif: ≥20 RU/mL) ve endoskopik duodenal biyopsi sonuçlarına göre konuldu. Ek olarak, hastaların selektif immünglobulin A (IgA) eksikliği açısından IgA düzeyleri (normal referans aralığı: 70-400 mg/Dl) için test edilip edilmedikleri de kontrol edildi. Hastalar patoloji sonuçlarına göre Marsh sınıflaması kullanılarak gruplara ayrıldılar. Marsh-1 (infiltratif); her 100 enterositte 30'dan fazla intraepitelyal lenfosit, Marsh-2 (infiltratif-hiperplastik); her 100 enterositte 30'dan fazla intraepitelyal lenfosit, normal villus ve kript hiperplazisi, Marsh-3; intraepitelyal lenfositoz ve villos atrofinin eşlik ettiği kript hiperplazisi (A. parsiyel villöz atrofi B. subtotal villöz atrofi, C. total villöz atrofi) olarak kabul edildi.

Çölyak hastalığı tanısında hastalardan istenen AST, ALT, gama glutamil transpeptidaz (GGT), laktat dehidrojenaz (LDH), alkalen fosfataz (ALP), albümin, total bilirübin, direkt bilirübin, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), anti hepatit C virüs (anti-HCV), antinükleer antikor (ANA), anti-mitokondrial antikor (AMA), anti-düz kas antikor (ASMA), anti-liver kidney mikrozomal antikor (anti-LKM), demir, total demir bağlama kapasitesi, ferritin, seruloplazmin, bakır, alfa-1 antitripsin tetkikleri not edildi. AST ve ALT için üst değer 35 U/L olarak alındı. Çölyak transaminaz tanısı alan hastalarda 1 yıllık glütensiz diyet sonrası transaminaz değerleri de hastane kayıt sisteminden taranmıştır. Ayrıca hepatosteatoz açısından hastaların batın ultrasonografi (USG) raporları da irdelenmiştir.

Hastanemiz invaziv olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan bu retrospektif çalışma için 2018/125 protokol numarasıyla gerekli izin alındı.

İstatiksel Analiz

SPSS 19.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama, standart deviasyon (SD) olarak verildi. İki kategorik değişken arasındaki ilişki için pearson ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0.05'in altında olması kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 100 hasta dahil edildi. Hastaların %74'ü kadın ve %26'sı erkekti. Hastaların ortalama yaşı

42.3 (19-76) bulundu. Erkeklerin ortalama yaşı 42.5±12.9, kadınlar ise 41.6±16.1 idi.

Karaciğer fonksiyon testlerinden herhangi birinin yüksek saptandığı hasta sayısı 36 idi. Sadece AST yüksekliği bir hastada saptanırken, sadece ALT yüksekliği iki hastada saptandı. Geriye kalan 33 hastada AST-ALT birlikte yüksek izlendi. Transaminaz seviyesi baş katı geçen hasta sayısı 4'tü. Ortalama AST düzeyi 45.2±50.0 IU/L ve ortalama ALT düzeyi 44.6±43.6 IU/L idi. ALP yüksekliği 16 hastada ve GGT yüksekliği de sadece bir hastada saptandı. ALP yüksekliği olan hasta grubundaki ortalama ALP değeri 184 ve ortalama GGT değeri de 103 bulundu. Anormal karaciğer fonksiyon testi yüksekliği olanların %30'unda albümin düşüklüğü mevcutken %13.7'sinde de hiperbilirübinemi eşlik etmekteydi. Bu hastalarda eşlik eden gastrointestinal semptomlar sırasıyla diyare, karın ağrısı, dispepsi, ekstraintestinal semptomlar ise sırasıyla yorgunluk, artralji, dermatitis herpetiformis ve nörolojik semptomlar idi (Tablo 1). Transaminaz yüksekliği ile cinsiyet ve yaş açısından bir korelasyon izlenmedi (p=0.53).

İmmünolojik tetkiklerden anti doku transglutaminaz IgA pozitif olan hasta sayısı 84, anti endomisyum IgA pozitif hasta sayısı ise 68 idi. 35 hastada ÇH tanısı sırasında diyare olduğu görüldü. Transaminaz yüksekliği olan hastalarda diyare oranı %30'du. Yine 28 ÇH tanısı sırasında hastada anemi saptandı ve transaminaz yüksekliği olan hastalarda bu oran %35 idi.

Tüm hastalarda endoskopik biyopsi yapılmış olup transaminaz yüksekliği olan hastaların duodenal biyopsi örneklerinde Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre dağılım %77 IIIc, %12 IIIb, %5 IIIa, %4 II, %1 I şeklindeydi.

Bir hastada ANA testi pozitif saptandı, bunun dışında hiçbir hastada otoimmün karaciğer hastalığına yönelik immünolojik testlerden herhangi birinin pozitifliği gözlenmedi. AMA, ASMA, anti-LKM testleri negatif olan, immünglobulin G (IgG) düzeyi normal sınırlarda olan hastada otoimmün hepatit tanı kriterleri hesaplandığında otoimmün hepatit düşünülmüdü.

Kronik viral hepatite yönelik serolojik testlerden sadece HBsAg 2 hastada pozitif saptandı ve biyopsi sonuçlarıyla da birlikte kronik hepatit B tanısı aldı.

Eşlik eden hepatosteatoza yönelik yapılan batın USG'de 12 hastada (9 hastada grade 1, 2 hastada grade 2, 1 hastada grade 3) hepatosteatoz saptanmıştır.

Analize alınan 8 (%24) hastaya karaciğer biyopsisi yapıldığı görüldü. Karaciğer biyopsisinde 2 (%6) hastada kronik hepatit B ile uyumlu bulgular, diğer 6 (%18) hastada non-spesifik bulgular saptandı. Tüm bu bulgular eşliğinde çölyak transaminaz sıklığı %34 olarak saptandı.

Bir yıllık glütensiz diyet sonrası 34 hastamızın sadece üçünde transaminazların normale dönmediği, %91'inde normale döndüğü izlendi.

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

Yaş (mean±SD)	42.3±13.7
Kadın	41.6±16.1
Erkek	42.5±12.9
Cinsiyet (%)	
Kadın	74
Erkek	26
Gastrointestinal semptomlar (%)	
Diyare	35
Karın ağrısı	15
Dispepsi	10
Ekstraintestinal durumlar (%)	
Yorgunluk	20
Artralji	13
Dermatitis herpetiformis	0
Nörolojik semptomlar	2
Labaratuvar	
Transaminaz (mean±SD)	
AST	45.2±50.0
ALT	44.6±43.6
Serolojik belirteçler (%)	
Doku-transglutaminaz	84
Anti-endomisyum IgA	68
Anti-gliadin IgA	28
Anemi (%)	28
Otoimmün belirteçler (%)	
ANA	1
ASMA/LKM/AMA	0
Duodenal histoloji (%)	
Marsh 3C	77
Marsh 3B	12
Marsh 3A	5
Marsh 2	4
Marsh 1	2
Radyoloji (USG)	
Hepatosteatoz (n)	
Grade 1	9
Grade 2	2
Grade 3	1

SD: Standart sapma. AST: Aspartat aminotransferaz. ALT: Alanin aminotransferaz. IgA: İmmünglobulin A. ANA: Antinükleer antikor. ASMA: Anti-düz kas antikor. LKM: Liver kidney mikrozomal antikor. AMA: Anti-mitokondrial antikor. USG: Ultrasonografi.

TARTIŞMA

Tedavi edilmemiş ÇH'da hafif derecede hipertransaminazemi siktir. ÇH'da özellikle iki karaciğer hastalığı tablosu daha ön plandadır: kriptojenik hipertransaminazemi ile giden çölyak transaminiti ve ÇH ilişkili otoimmün karaciğer hastalıkları. Ayrıca ÇH olanlar normal popülasyona göre karaciğer sirozundan ölüm riskinde de 8 kat artış gösterirler (9). Yeni tanı alan ÇH'da karaciğer enzimlerinin test edilmesi kuvvetle önerilmektedir. Kronik karaciğer hastalığının klinik bulgularının yokluğunda transaminaz düzeylerindeki orta derecedeki yükselme çölyak transaminiti için karakteristiktir. Glütenden fakir sıkı bir diyetle karaciğer enzimlerinin normale dönmesi de tanıyı doğrular (10). Çölyak hepatiti sıklığı literatürde %9-40 arasında bildirilirken bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak %34 idi. Ayrıca vakaların yaklaşık %5'inde spesifik bir karaciğer hastalığı saptanmıştır.

Çölyak hepatitinin altında yatan mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Başlıca olarak intestinal immünitinin disregüle olması ve intestinal geçirgenliğin artması sorumlu tutulmaktadır. Karaciğer enzimleri yüksek olan ÇH'da intestinal geçirgenliğin artmış olduğu tespit edilmiştir (11). İntestinal bariyer bozulduğunda diyet antijenleri ve bakteriyel antijenler intestinal epiteli normal bireylere göre daha fazla oranda geçerek lenfatik doku uyarmakta ve tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin (IL) 1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerle kemokinleri ve eikazonoidlerin salınımını uyarmaktadırlar. İntestinal geçirgenliğin artmasıyla birlikte toksinler, mikrobiyal ve diğer antijenler, sitokinler kolaylıkla portal dolaşıma girip karaciğerde hasar, inflamasyon ve fibrojenesi oluşturmaktadırlar. Karaciğer birçok antijene karşı immüniteyi baskılayabilmekle birlikte ÇH'da diyetle alınan glüten ve immünojenik buğday proteinleri hepatik immüniteyi bozabilmektedir. Patogenezde disbiozis de son dönemlerde sorumlu tutulmaktadır. Mikrobiyota; proteolitik aktivite yoluyla gliadin peptidlerinin immünojenitesini değiştirerek ve intestinal permeabilite ve inflamasyonu etkilemek suretiyle ÇH ve karaciğer tutulumu patogenezine katkıda bulunmaktadır. Ayrıca doku iyileşmesi, fibrojenesis, apoptozis, inflamasyon ve hücre siklusunun düzenlenmesinde rol oynayan bir enzim olan doku transglutaminaz 2 (TTG2) de çölyak ilişkili karaciğer hasarında rol oynamaktadır. Artmış TTG2 enzimatik aktivitesi karaciğeri akut ve kronik hasara karşı korumaktadır. ÇH'da çölyak antikoları TTG2 enzimatik aktivitesini inhibe ederek aktif dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) beta salınımını azaltmaktadır (12).

Çölyak hepatitli hastaların çoğunda karaciğer hastalığı bulgusu ya da semptomu yoktur. Hastalarımızda en çok

yorgunluk yakınması mevcutken ekstraintestinal manifestasyonlara rastlanmamıştır.

Çalışmamızda çölyak hepatitinde ortalama ALT-AST düzeyi literatüre benzer şekilde 1-2 kat arası yüksekti. Transaminazlardaki yüksekliğin yapılan daha önceki çalışmaların çoğunda cinsiyet, kilo, boy ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Yakın zamanlı bir çalışmada kadın cinsiyetin transaminaz yüksekliğine karşı koruyucu etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (13). Burada laboratuvarlarda kullanılan cut-off değerlerinin erkek ve kadın cinsiyet için tek bir değer olmasından kaynaklanmış olabilir. Bizim çalışmamızda da transaminaz yüksekliği ve cinsiyet arasında bir farklılık saptanmamıştır (p:0.53). Aarela ve arkadaşlarının çalışmasında (14) ALT yüksekliği ile endomisyal antikolar, TTG2 antikoları ve ferritin seviyeleri arasında ciddi bir korelasyon gösterilmiştir. Transaminaz yüksekliği ve intestinal histolojik değişiklikler arasındaki ilişki tartışmalıdır (13,15). AST/ALT oranı 1'in altındadır. Bizim çalışmamızda sadece 5 hastada AST/ALT oranı 1'in üstünde olup bu hastaların duodenum biyopsilerinde ciddi bir villöz atrofi izlenmemiştir.

İzole hipertransaminazemisi olan yeni tanı ÇH'da karaciğer biyopsisi gerekli değildir. Ancak noninvaziv yöntemlerle tanı konulamayan ve kronik kolestatik karaciğer hastalığı şüphesi olan seçilmiş hastalarda önerilir. Biyopside patognomik bir bulgu olmayıp hafif ya da non spesifik değişiklikler izlenir. İleri derecede fibrozis ya da siroz nadirdir. Karaciğer histolojisi genellikle korunmuş olup portal ve/veya lobüler alanda hafif mononükleer infiltratlar, Kupffer hücrelerinde az miktarda hiperplazi izlenebilir. Bir yıl glütensiz diyet sonrası birçok hastanın histolojik bulguları da düzelir (15). Bizim hastalarımızın 8 tanesine transaminaz yüksekliği nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış olup 6 tanesinde çölyak transaminiti düşündürecek non-spesifik değişiklikler ve iki tanesinde de kronik hepatit B enfeksiyonuyla uyumlu bulgular saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde ciddi karaciğer hasarı tespit edilmemiştir. Görüldüğü gibi karaciğer biyopsisinin çölyak hepatitinde tanısız katkısı olmamakla birlikte hastalarımızın glütensiz diyet sonrası birinci yılda kontrol karaciğer biyopsileri de mevcut değildir.

Eğer ÇH tanısında karaciğer testleri yüksekse sıkı diyet sonrası 6-12 ayda kontrolü önerilir. Eğer 1 yıl sıkı diyetle rağmen karaciğer enzim yüksekliği devam ediyorsa (%10-25) etiyolojiye yönelik ileri tetkikler planlanmalıdır. Bizim de bir yıllık glütensiz diyet sonrası 34 hastamızın sadece üçünde transaminazların normale dönmediği, %91'inde normale döndüğü izlendi. Literatürde de benzer şekilde 12 ayda hastaların glütensiz diyet sonrası %63-90'ında transaminazların normale döndüğü izlenmiştir (16). Ret-

rospektif bir çalışma olduğu için hastaların diyet uyumları ve alkol kullanımları sorgulanamamıştır. Ama bu üç hastanın ikisinde 1 yıl sonunda anti doku transglutaminaz antikorlarının hala yüksek olması bize diyet uyumsuzluğunu düşündürmüştür. Ayrıca bu hastalarda non alkolik yağlı NAYKH tablosunun da eşlik etmesi ve metabolik sendrom varlığı da mümkün olabilir. Eğer ÇH tanısında eş zamanlı kronik karaciğer hastalığının semptom ya da klinik bulguları varsa ya da transaminaz değerleri normalin üst sınırının 5 katından fazla yüksekse diğer karaciğer hastalıkları başlangıçta araştırılmalıdır. Son dönem karaciğer hastalığı olan ÇH'da 6 ay sıkı glutensiz diyet sonrası hastaların karaciğer nakil ihtiyaçlarının kalmadığı görülmüştür (17).

Çölyak transaminiti dışında primer biliyer kolanjit ve otoimmün hepatitler de ÇH ile ilişkili olabilir. ÇH'da primer biliyer kolanjit %0,1-3 arasında görülmektedir. Bu birliktelikte paylaşılmış genetik bir yatkınlığın ortaya çıkardığı bir otoimmünite ve bunun da sebep olduğu hem biliyer hem de ince bağırsak epitelinde ortaya çıkan immün ilişkili hasar sorumlu tutulmaktadır. Özellikle de primer sklerozan kolanjit ve ÇH birlikteliği olanlarda HLA-DQ2 geni risk oluşturmaktadır (18). Bu birlikteliği tespit etmek tedavi seçeneği açısından da önem taşımaktadır. İzole transaminaz yüksekliğinde glutensiz diyet tek başına yeterli olurken otoimmün karaciğer hastalığı eşlik edenlerde ek immünsüpresif tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim hasta grubumuzda böyle bir birlikteliğe rastlanmamakla birlikte hasta sayısının az olması önemli bir faktör olabilir. Bir diğeri ise ÇH'da otoimmün hastalıkların prevalansı glutene temas süresine bağlıdır. Yeni tanı alan ve erken evredeki çölyak hastaları popülasyonumuzun çoğunu oluşturduğundan otoimmün karaciğer hastalıkları ve ÇH birlikteliğine rastlamamış olabiliriz.

Hepatit B ve ÇH arasında aşık bir ilişki yoktur. Hepatit B aşısına yanıt, ÇH tanısı konamayanlarda %54-68 oranında iken, sıkı glutenden fakir diyet sonrası hastaların %95'inde serokonversiyon oranı artmaktadır. HLA-DQ2 aşuya yanıtızlıkta rol oynayabilmektedir (10). Bizim ÇH tanısı alıp transaminaz yüksekliği olan hastalarımızın sadece ikisinde hepatit B enfeksiyonu saptanmış olup hepatit C enfeksiyonu saptanmamıştır.

ÇH ve NAYKH %3-7 oranında birliktelik gösterebilir. Çölyak hastalığı olanlarda normal popülasyona göre NAYKH

görülme olasılığı 4-6 kat artmıştır (9). ÇH'da malnütrisyona ikincil lipotrofik faktörün kronik eksikliğine bağlı olarak hepatik yağ dağılımında bozukluk olması nedeniyle NAYKH gelişmektedir. NAYKH'da da intestinal geçirgenliğin arttığı izlenmiştir. Açıklanamayan anemisi olan, nütrisyonel eksikliği olan ve tekrarlayan abdominal semptomu olan NAYKH hastalarında ÇH açısından tarama yapılmalıdır. Benzer şekilde metabolik sendrom yokluğunda karaciğer yağlanması eş zamanlı ÇH'na bağlı olabilir. Bu durumda diğer karaciğer hastalıkları dışlandıktan sonra NAYKH hastalarında ÇH varlığı araştırılmalıdır. Glütenden fakir diyet bu hastalarda da karaciğer yağlanmasını azaltmaktadır (2).

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı retrospektif olması olup hasta verilerinin bir kısmına ulaşamamıştır. Ayrıca çölyak antikor seviyeleri, hastaların VKİ'leri ve duodenal biyopsi raporlarına her hastada ulaşamadığı için transaminaz yüksekliği ile VKİ, serolojik belirteçlerin seviyesi ve duodenal patolojinin şiddeti arasında korelasyon belirlenemmiştir. Bunun yanında hastane laboratuvarımızda transaminaz değerleri cinsiyet açısından farklı cut-off değerler içermediğinden kadınlarda daha düşük transaminaz düzeyleri normal olarak kabul edilmektedir.

Sonuç olarak; yeni tanı almış çölyak hastalarında transaminaz yüksekliği; diğer spesifik karaciğer hastalıkları dışında çölyak hastalığına bağlı olabilir ve sık görülür. Genellikle de hastalar glutenden fakir diyet tedavisine yanıt verirler. İntestinal bariyerin bozulması, disbiyozis ve bakteriyel translokasyon ÇH ve karaciğer hastalığı birlikteliğinde karakteristiktir. ÇH'nın erken tanınip tedavi edilmesi çok önemlidir çünkü glutensiz diyet sonrası semptomlar gerilemekte hem de daha ciddi çölyak ilişkili karaciğer hasarının gelişmesi önlenmektedir. Eğer 1 yıl sıkı diyetle rağmen karaciğer enzim yüksekliği devam ediyorsa etiyojolojiye yönelik ileri tetkikler planlanmalıdır. Otoimmün karaciğer hastalıkları ÇH'na daha az eşlik etmekle birlikte ciddi klinik bulguları olan hastalarda tanı almaları tedavi açısından önem taşımaktadır. Dolayısıyla yeni tanı alan çölyak hastalarında mutlaka karaciğer enzimlerine bakılmalıdır. Glüten ilişkili immünite ve karaciğer hasarı arasındaki ilişki daha iyi anlaşıldığı zaman hem korunma hem de tedavi yaklaşımları açısından yeni seçenekler doğacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ghazzi M, Salem MAB, Mbarki F, et al. Screening for celiac disease, by endomysial antibodies, in patients with unexplained hypertransaminasaemia. *Scan J Clin Invest* 2017;77:454-7.
2. Marciano F, Savoia m, Vajro P. Celiac disease- related hepatic injury: Insights into associated conditions and underlying pathomechanisms. *Dig Liver Dis* 2016;48:112-9.

3. Leffler DA, Green PH, Pasano A. Extraintestinal manifestations of coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:561-71.
4. Hagender B, Berg NO, Brandt L, et al. Hepatic injury in adult coeliac disease. *Lancet* 1977;2:270-2.
5. Lee GJ, Boyle B, Ediger T, et al. Hypertransaminasemia in newly diagnosed pediatric patients with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:340-3.
6. Pinto-Sanchez MI, Bercik P, Verdu EF, et al. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Dig Dis* 2015;33:147-54.
7. Korpimäki S, Kaukinen K, Collin P, et al. Gluten-sensitive hypertransaminasemia in celiac disease: an infrequent and often subclinical finding. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1689-96.
8. Walker-Smith JA, Guandalini S, Schmitz J. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. Report of working group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
9. Ludvigsson JF, Elfstrom P, Broome U, et al. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:63-9.
10. Rubio-Tapia A, Murray JA. The liver and celiac disease. *Clin Liver Dis* 2019;23:167-76.
11. Novacek G, Miehsler W, Wrba F, et al. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasemia in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:283-8.
12. Hoffmanova I, Sanchez D, Tuckova L, Tlaskalová-Hogenová H. Celiac disease and liver disorders: from putative pathogenesis to clinical implications. *Nutrients* 2018;10:892-907.
13. Zanini B, Basche R, Ferraresi A, et al. Factors that contribute to hypertransaminasemia in patients with celiac disease or functional gastrointestinal syndromes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:804-10.
14. Aarela L, Nurminen S, Kivela L, et al. Prevalence and associated factors of abnormal liver values in children with celiac disease. *Dig Liver Dis* 2016;48:1023-9.
15. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, et al. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet. *Hepatology* 1995;22:833-6.
16. Anania C, De Luca E, De Castro G, et al. Liver involvement in pediatric celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:5813-22.
17. Kaukinen K, Halme L, Collin P. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure. *Gastroenterology* 2002; 122: 881-8.
18. Majumdar K, Sakhuja P, Puri AS, et al. Coeliac disease and the liver: spectrum of liver histology, serology and treatment response at a tertiary referral centre. *J Clin Pathol* 2018;71:412-9.

Vitamin D reseptör ekspresyonunun kolorektal kanserlerde evre ile ilişkisi ve prognoz üzerine etkisi

Expression of vitamin D receptor in colorectal cancer staging and its effects on prognosis

① Mehmet Sezgin PEPELER¹, ② Berna SAVAŞ², ③ Merve PAMUKÇUOĞLU¹, ④ Murat TÖRÜNER³, ⑤ Hakan AKBULUT⁴

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, ¹Erişkin Hematoloji Kliniği, Ankara

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Patoloji Anabilim Dalı, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, ⁴Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Kolorektal kanser hücrelerinde vitamin D reseptör ekspresyonunun tespiti ve bu reseptör ekspresyon derecesi ile kolorektal kanser prognoz ve evresinin ilişkisi olup olmadığını tespit etmektir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 2003-2009 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümünde opere olmuş, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümünde kolon ve rektum kanseri tanısı konularak medikal tedavisi aynı üniversitenin Tıbbi Onkoloji Bölümünde yapılan hastalar dahil edilmiştir. Vitamin D reseptörlerinin değerlendirilmesi için seçilen olguların hematoksilin ve eozin kesitleri yeniden değerlendirildi. Vitamin D reseptör tayininde 9A7 immünooglobulin G2b monoklonal anti-kor boyaması kullanıldı. **Bulgular:** Çalışmaya 64'ü (%55.7) erkek ve 51'i (%44.3) kadın olmak üzere toplam 115 hasta alındı. Vitamin D reseptörü pozitif olan hastalarda genel sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı olmasa da reseptör negatif olanlara göre daha iyi bulunmuştur. Vitamin D reseptör pozitif olanlarda medyan sağ kalım ulaşılamamıştır. 5 yıllık sağ kalım %69.4 oranında saptanmıştır. Vitamin D reseptör negatif olanlarda medyan sağ kalım 60 ay olarak saptanmıştır. 5 yıllık sağ kalım %32 oranında bulunmuştur. Vitamin D reseptör negatif olanlarda 5 yıllık hastaliksiz sağ kalım %56.8 bulunurken, vitamin D reseptör pozitif olanlarda hastaliksiz sağ kalım %43.3 bulunmuştur. Vitamin D reseptör pozitif ve negatif olanlar arasında hastaliksiz sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0.053$). **Sonuç:** Vitamin D reseptör ekspresyonunun kolorektal kanser prognozu üzerine olan etkisinin tek başına anlamlı olmadığı saptanmıştır. Reseptör ekspresyonu dışında reseptör polimorfizminin ve reseptörün etkilediği yollarda rol oynayan mutasyonların da prognozu belirlemede etkili olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal karsinom, vitamin D reseptör pozitifliği, immünohistokimya

GİRİŞ

İn vitro çalışmalarda, 1,25 dihidroksi-Vitamin D3 [1,25-(OH)-2D3]'ün hücre büyümesi üzerine inhibe edici etkisi; özellikle prostat, kolon, safra kesesi, meme malign hücrelerinde ve lösemide gösterilmiştir. Vitamin (Vit) D'nin apoptotik etkisi; MCF-7 meme kanser hücrelerinde, kolon kanser hücrelerinde, prostat kanser hücrelerinde gösterilmiştir. İnsan Vit D reseptörü (VDR) kodu 12q14'de bulunmakta olup 8 ekzon bölgesi içermektedir. VDR hedef hücrelerde sitoplazma ve

Background and Aims: The aim of the study was to evaluate the effects of vitamin D receptor expression on the prognosis and staging of colorectal cancer. **Materials and Methods:** Pathological specimens of 115 patients diagnosed with colorectal cancer were analyzed. Perinuclear vitamin D receptors were immunohistochemically analyzed with 9A7 IgG2b monoclonal antibody. **Results:** Vitamin D receptor positivity, serosa infiltration, metastatic lymph node involvement, relapse period, and staging relationship was not statistically significant. Survival was found to be better in vitamin D receptor-positive patients than in vitamin D receptor-negative patients; however, the results were not statistically significant. Vitamin D receptor-positive patients could not achieve median survival, but their 5-year survival was found to be 43.3%. Vitamin D receptor-negative patients achieved a median survival of 60 months, and the 5-year survival was 56.8%. Survival without disease was not significant based on vitamin D receptor positivity. There was no significant difference in disease-free survival between vitamin D receptor-positive and vitamin D receptor-negative patients ($p = 0.053$). **Conclusion:** Colorectal cancer prognosis was not affected with vitamin D receptor expression alone. Besides vitamin D receptor expression, receptor polymorphisms and mutations at the routes of receptor affection and investigation of other factors would be beneficial.

Keywords: Colorectal cancer, vitamin D receptor positivity, immunohistochemistry

nükleusda bulunmaktadır. 1,25-(OH)2D3, hücreye serum Vit D bağlayıcı protein yardımı ile diffüzyonla girmekte ve VDR'ye bağlanmaktadır. Vit D yüksek afiniteli nükleer reseptöre sahip olup steroid hormon reseptörlerinde bulunan özelliklere sahiptir (1-3). 1,25-(OH)2D'nin VDR bağlanması ile birlikte retinoid X reseptör de (RXR) aktive olmaktadır. Bu aktivasyon işlemi ile RXR-VDR-ligand kompleksi sitoplazmadan nükleusa geçmektedir (4). Nükleusa geçince bu kompleks gen transkripsiyonunu regüle etmektedir (3).

İletişim: Mehmet Sezgin PEPELER

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Erişkin Hematoloji Kliniği, Ankara
Tel: +90 312 552 60 00 • Faks: +90 312 552 60 00
E-mail: drsezgin44@gmail.com

Pepeleer MS, Savaş B, Pamukçuoğlu M, et al. Expression of vitamin D receptor in colorectal cancer staging and its effects on prognosis. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2019;18:101-108. DOI: 10.17941/agd.601187

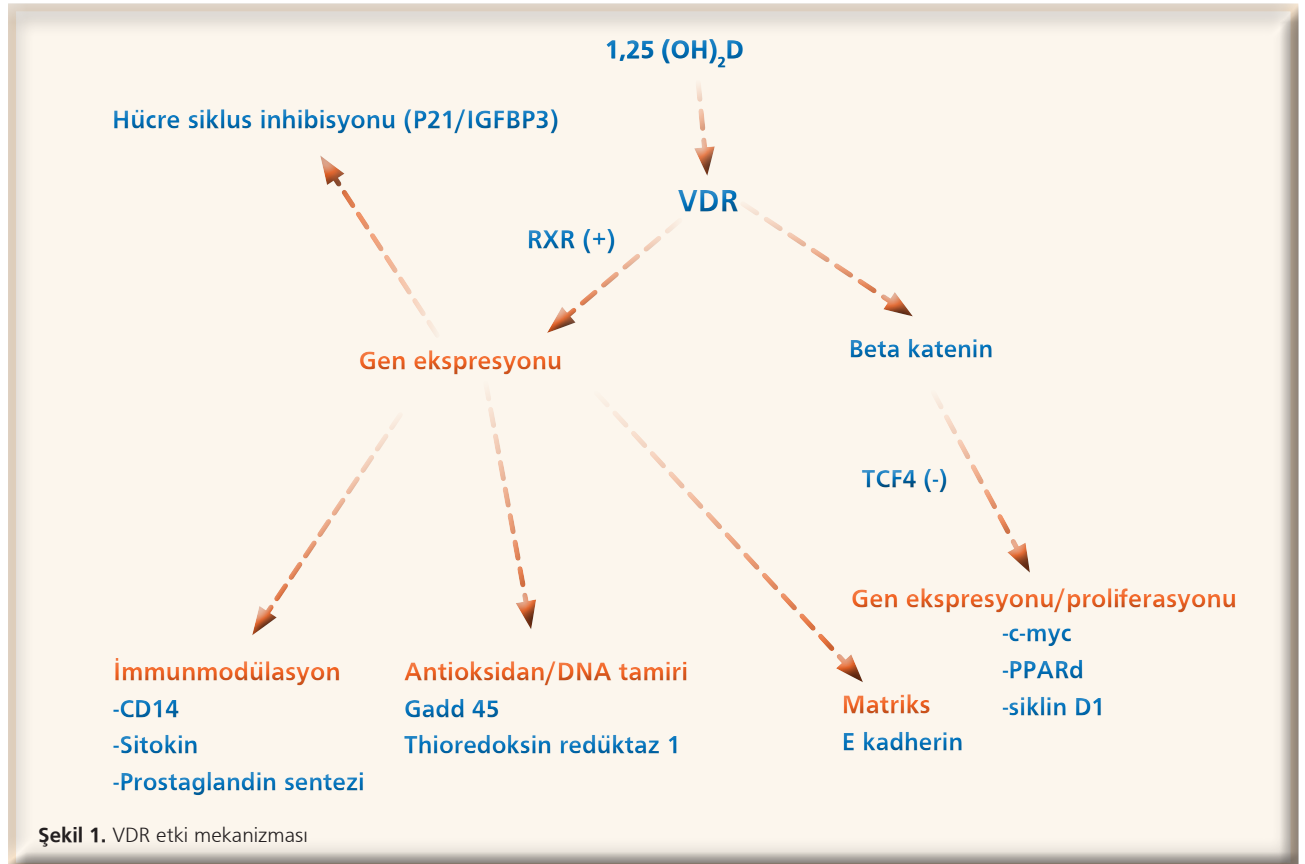
Geliş Tarihi: 09.08.2019 • Kabul Tarihi: 06.12.2019

Vit D reseptörü antitümöral etkisini aktif metaboliti olan 1,25-(OH)₂D₃ üzerinden gerçekleştirmektedir. Vit D ve kolorektal kanser (KRK) ile ilgili yapılan çalışmalarda kolonik epitel hücrelerinin 25-hidroksivitamin D₃ [25-(OH) Vit D₃] ve 1-alfa hidroksilaz ekspresyonu ettikleri bilinmektedir. Vit D reseptörü normal kolonik epitel hücresinde düşük olmasına rağmen poliplerde ve iyi diferansiyasyonlu tümör hücrelerinde artmaktadır. Vit D KRK gelişimi üzerine etkisini; hücre proliferasyonunu azaltarak, anjiyogenezisi inhibe ederek, hücre diferansiyasyonunu destekleyerek, apoptozisi stimüle ederek göstermektedir (5). 1,25-(OH)₂D₃, majör etkisini; hücre siklus fazlarından G₁/S'i inhibe ederek göstermektedir. Tümör invazyon ve metastazını inhibe edici etkisini ise serin proteinaz, metalloproteinaz ve anjiyogenezisi inhibe ederek göstermektedir. VDR ve 1,25-(OH)₂D₃; KRK hücrelerinde proliferatif etkiyi azaltırken diferansiyasyonu arttırmakta ve karsinogenezisi inhibe eden genlerin transkripsiyonunu değiştirmektedir (6). Hücre çalışmaları, 1,25-(OH)₂D₃'nin VDR'ye, 25-(OH) Vit D₂'den 1000 kat daha fazla bağlandığını gösterse de, popülasyon bazlı çalışmalar kanser riski ile ilişkili olan serum metabolitinin 25-(OH) Vit D₂ olduğunu göstermiştir. Nedeni ise 1,25-(OH)₂D₃'in lokal olarak böbrek dışında eks-

trarenal olarak CYP27b1 enzimi üzerinden sentezlenmesidir. Bu enzim böbrekte düşük oranda bulunmakta olup; deri, lenf nodları, kolon, pankreas ve adrenal medulla, beyin, plasenta, prostat epitel hücresi, MCF-7 meme kanser hücresinde bol miktarda bulunmaktadır (7-9) (Şekil 1).

Normal hücreler 25-(OH) Vit D tedavisine büyümeyi inhibe ederek etki göstermekteyken, azalmış CYP27b1 aktivitesi olan kanser hücrelerinde bu etki görülmektedir. CYP27b1 ekspresyonu insan metastatik kolon tümör hücrelerinde bulunmamaktadır (10). Vitamin D metabolitlerinin degradasyonunda görev alan 25 hidroksivitamin D-24 hidroksilaz (CYP24) kanser oluşumunda etkilidir.

Vit D'nin kanserden koruyucu rolü ile doz ilişkisini belirleyen iki durum vardır. Birincisi; yüksek Vit D değerlerinin kanser koruyucu etkisinin olması, olası gelecek tümör hücresindeki CYP27b1 değerlerine bağlıdır. CYP27b1 değeri düşüğe Vit D'nin koruyucu etkisinin olması için daha yüksek dozlarına ihtiyaç vardır. İkincisi, CYP24 aktivitesinin yükselmesi ve/veya VDR değerlerinin veya sinyalinin azalması durumunda yüksek Vit D değerlerine ihtiyaç vardır (11). Vit D reseptör yoğunluğu, hiperplastik polip ve erken evre tümör hücrelerinde artmaktayken, geç evrelerdeki tümörlerde azalmaktadır (12,13).



1,25(OH)₂D: 1,25 dihidroksi Vitamin D. IGF-BP-3: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein. VDR: Vitamin D reseptörü. RXR: Retinoid X reseptör. TCF4: Transkripsiyon faktör 4. PPARd: Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör delta.

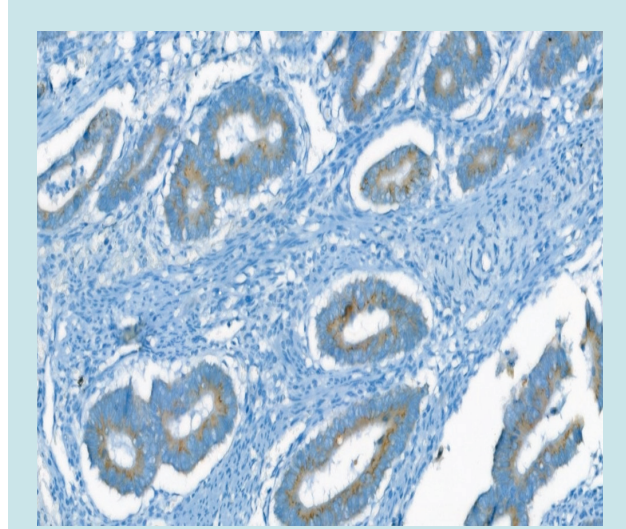
Vit D birçok farklı protoonkogen ve tümör süpresör geni regüle etmektedir. Bunların içinde en önemlisi olan büyüme faktörü hedef yolağında yer alan transforme edici büyüme faktör beta (tumour growth factor-beta: TGF- β) epitelyal hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Vit D; interferon-gama (IFN- γ) ve interlökin 12'nin (IL-12) negatif regülasyonunu arttırmaktadır. Vit D3 türevleri, P21 ve P27'nin birçok kanser hücresinde ekspresyonunu arttırmaktadır. 1,25-(OH)2D3 protoonkogen olan c-Fos, c-Myc üzerine inhibe edici etki ederek kanser oluşumunu önlemektedir. Yine Vit D, programlı hücre ölümünden sorumlu olan Bcl-2 ekspresyonunu azaltıp, bax gen ekspresyonunu arttırmaktadır. 1,25-(OH)2D3, meme, kolon, glioma hücrelerinde apoptozisi indüklemektedir (14).

Vit D'nin yüksek düzeylerinin KRK riskini azaltabileceği desteklenmektedir. 200-400 IU/gün gibi bir düzeyde Vit D içeren tipik diyetler, fark edebilecek yararları gösterebilmek için çok düşük olabilir. Kolon kanser riskinde dikkate geçecek şekilde azalma olması için günlük 700-800 IU Vit D alınması gerekmektedir. Koruyucu etki; güneş ışığına maruziyet ile birlikte daha yüksek Vit D düzeyleri ile ortaya çıkabilir. Yapılan prospektif çalışmalarda, sirkülasyondaki 25-(OH) Vit D düzeyi ile; rektal kanser, kolorektal kanser, adenoma arasında zıt ilişkinin olduğu saptanmıştır (15-17). Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı bir çalışmada da Vit D plazma düzeyi ile KRK riski arasında ters ilişki olduğu görülmüştür. KRK ve Vit D arasındaki ilişki kesin olmamakla birlikte en az 30 ng/mL Vit D düzeyi sağlıklı bir durum için gerekmektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Vit D Reseptörlerinin Değerlendirilmesi

Seçilen olguların hematoksilin ve eozin (H-E) kesitleri yeniden değerlendirildi. Bu kesitlerin parafin bloklarından hazırlanan 4 mikron kalınlığındaki kesitler Avidin-biotin peroksidaz tekniği ve "Ventana i-View DAB Detection" kiti kullanılarak, anti-Vitamin D reseptör antikoru (clone: 9A7 IgG2b monoklonal antikoru, Millipore/Almanya) 1:50 dilüsyonda Ventana Benchmark XT immünohistokimya otomatik boyama makinasında boyandı (Resim 1). Antikor immün reaktivitesinin gösterilmesi için kahverengi bir boyanmanın ortaya çıktığı ventana diaminobenzidine (DAB) sistemi kullanıldı. Tümör hücrelerinde perinükleer ve nükleer boyanma pozitif olarak değerlendirildi. Boyanma dağılımı kesitte pozitif olarak boyanan tümör yüzdesi olarak değerlendirildi. Buna göre %0-5 dağılımı olanlara +, %6-50 dağılımı olanlara ++, %51 ve üstü dağılımı olanlara +++ değerleri verildi. Boyanma şiddeti; 0: negatif, +: zayıf, ++: orta, +++: kuvvetli olmak üzere dördü bir skala üzerinden yapıldı. Boyanma şiddeti ve yüzdesine ait değerlerin toplamı toplam skor olarak hesaplandı.



Resim 1. Kolon kansinom, anti-vitamin D boyası ile boyanma (streptavidin-biyotin,x25)

BULGULAR

Çalışmaya 64 (%55.7) erkek ve 51 (%44.3) kadın olmak üzere toplam 115 hasta alındı. Ortanca yaş 59 olup yaş dağılımı 28-81 arasında saptandı. 113 hastanın patolojisi adenokarsinom, 2'sinin taşlı yüzük hücreli karsinomdu. Çalışmaya dahil edilenlerden 5 olgu (%4.3) evre I, 11 olgu (%9.6) evre II, 71 olgu (%61.7) evre III, 27 olgu (%23.5) evre IV olarak saptandı. 1 (%0.9) hastanın evresi saptanamamıştır (Tablo 4.1). 12 hastanın patolojik preparatlarına ulaşamadığı için Vit D reseptör durumu hakkında değerlendirme yapılamadı. Patolojik olarak grade değerlendirilmesinde, grade I olgu saptanmadı. Grade II 71 olgu, grade III 29 olgu değerlendirildi. Sekiz olgunun grade değerlendirilmesi parafin bloklarına ulaşamaması nedeni ile yapılamadı. Patolojik olarak değerlendirmede serozal infiltrasyon 106 olguda (%92.2) saptandı. Tüm olgular kemoterapi almış olmakla beraber, 19 (%18.4) olgu ek olarak radyoterapi almıştır. Hastaların demografik özellikleri, patolojik değerlendirme özellikleri ve klinik özellikleri Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Perinükleer Vit D reseptör değerlendirilmesine alınan hastalar, lenf nodu tutulumu açısından değerlendirilmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 3).

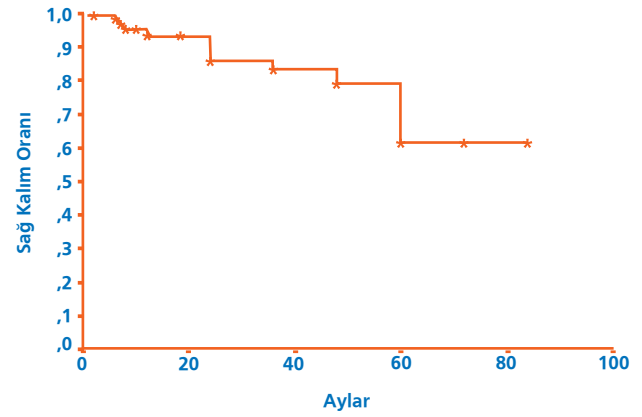
Perinükleer Vit D reseptör değerlendirilmesine alınan 103 hastanın patolojik değerlendirmesinde 96 hastada seroza infiltrasyonu mevcutken, 7 hastada seroza infiltrasyonu saptanmamıştır. Perinükleer Vit D reseptör pozitifliği ile seroza infiltrasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Çalışmaya katılan hastaların retrospektif değerlendirmesinde, toplam 94 hastanın dosyasında hastalık nüksü

hakkında net bilgiye ulaşıldı. Nüks etme süresi bakımından incelendiğinde, değerlendirilebilen perinükleer Vit D reseptör pozitifliği olan 68 hastanın 40'ında 1 yıl içinde nüks gözlenirken 28 hastada 2 yıl içinde nüks gözlendi. Yine nüks bakımından değerlendirilebilen perinükleer Vit D reseptör negatifliği olan 26 hastanın 18'inde 1 yıl içinde nüks, 8'inde 2 yıl içinde nüks saptandı (Tablo 5). Çalışmamızda medyan sağ kalım değerine ulaşamamıştır. 5 yıllık sağ kalım oranı %61.2 saptanmıştır (Şekil 2).

Vit D reseptörü pozitif olan hastalarda sağ kalım istatistiksel olarak anlamlı olmasa da reseptör negatif olanlara göre daha iyi bulunmuştur. VDR pozitif olanlarda medyan sağ kalıma ulaşamamıştır. 5 yıllık sağ kalım %69.4 oranında saptanmıştır. VDR negatif olanlarda medyan sağ kalım 60 ay saptanmıştır. 5 yıllık sağ kalım %32 oranında bulunmuştur.

Hastalısız sağ kalım için VDR'e göre anlamlı fark saptanmadı. VDR negatif olanlarda hastalısız sağ kalım %56.8 bulunurken VDR pozitif olanlarda %43.3 bulunmuştur.



Şekil 2. Genel sağ kalım Kaplan Meier eğrisi

VDR pozitif ve negatif olanlar arasında hastalısız sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.053) (Şekil 3).

Tablo 1. Çalışmaya alınan tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Tüm Hastalar (%)	Perinükleer VDR (+) (%)	Perinükleer VDR (-) (%)	Perinükleer VDR Değerlendirilemeyenler (%)	p
Hasta sayısı (%)	115				
Cinsiyet (%)					
Erkek	64 (%55.7)	44 (%68.8)	14 (21.9)	6 (%9.4)	0,541
Kadın	51 (%44.3)	30 (%58.8)	15 (%29.4)	6 (11.8)	
Yaş (yıl)	58.5±10.55	59.9±9.83	55.93±11.42	58.58±10.66	0.530
Patolojik tanı					
Adenokarsinom (kolon)	86 (%74.8)	56 (%65.1)	23 (%26.7)	7 (%8.1)	0.480
Adenokarsinom (rektum)	27 (%23.5)	17 (%63)	5 (%18.5)	5 (%18.5)	
Taşlı yüzük hücreli karsinom (kolon)	2 (%1.7)	1 (%50)	1 (%50)	0 (%)	
Seroza infiltrasyonu					
Var	106 (%92.2)	69 (%65.1)	27 (%25.5)	10 (%9.4)	0.480
Yok	9 (%7.8)	5 (%55.6)	2 (%22.2)	2 (%22.2)	
Patolojik grade					
Grade (-)	8 (%7)	5 (%62.5)	2 (%25)	1 (%12.5)	0.001
Grade I	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Grade II	78 (%65.2)	58 (%77.3)	13 (%17.3)	75 (%65.2)	
Grade III	32 (%27.8)	14 (%43.8)	15 (%46.9)	32 (%27.8)	
Evre					
Evre I	5 (%4.3)	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)	0.710
Evre II	11 (9.6)	8 (%72.7)	2 (%18.2)	1 (%9.1)	
Evre III	71 (%61.7)	44 (%62)	18 (%25.4)	9 (%12.7)	
Evre IV	27 (%23.5)	20 (%74.1)	6 (%22.6)	1 (%3.7)	
Evresi bilinmeyen	1 (%0.9)				

VDR: Vitamin D reseptörü

Tablo 2. Vit D reseptör değerlendirmesine alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri				
Değişken	Tüm Hastalar (%)	Perinükleer VDR (+)	Perinükleer VDR (-)	p
Hasta sayısı (%)	103			
Cinsiyet (%)				0.3
Erkek	45(%43.7)	30 (%40.5)	15 (51.7)	
Kadın	58 (%56.3)	44 (59.5)	14 (%48.3)	
Yaş (yıl)	58.5±10.55	59.9±9.83	55.93±11.42	0.53
Patolojik tanı				0.66
Adenokarsinom (kolon)	79 (%76.7)	56 (%75.7)	23 (%79.3)	
Adenokarsinom (rektum)	22 (%21.4)	17 (%23)	5 (%17.2)	
Taşlı yüzük hücreli karsinom (kolon)	2 (%1.9)	1 (%1.3)	1 (%3.5)	
Patolojik grade				0.001
Grade II	71 (%71)	58 (%80.6)	13 (%46.4)	
Grade III	29 (%29)	14 (%19.4)	15 (%53.6)	
Evre				0.65
Evre I	4 (%3.9)	2 (%2.7)	2 (%7.1)	
Evre II	10 (%9.8)	8 (%10.8)	2 (%7.1)	
Evre III	62 (%60.8)	44 (%59.5)	18 (64.3)	
Evre IV	26 (%25.5)	20 (%27)	6 (21.4)	
Radyoterapi				0.13
(+)	19 (%18.4)	11 (%14.9)	8 (%27.6)	
(-)	84 (%81.6)	63 (%85.1)	21 (%72.4)	

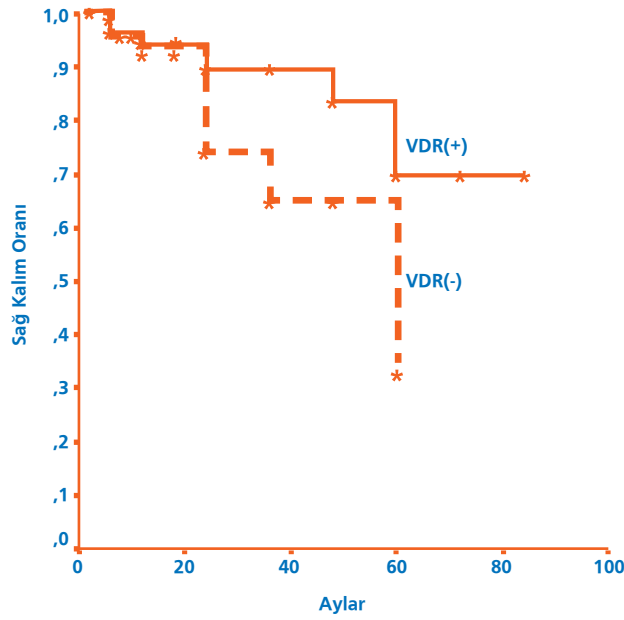
VDR: Vitamin D reseptörü

Tablo 3. Metastatik lenf nodu durumu ile perinükleer vit D reseptör durumu arasındaki ilişki				
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	Tüm Hastalar	Perinükleer Vit D Reseptör Pozitif Olanlar	Perinükleer Vit D Reseptör Negatif Olanlar	p
LN (-)	43 (%41,7)	31 (%41,9)	12 (% 41,4)	0,350
1-3 LN (+)	30 (%29,1)	24 (%32,4)	6 (%20,7)	
4 ve üzeri LN (+)	30 (%29,1)	19 (%25,7)	11 (%37,9)	

LN: Lenf nodu

Tablo 4. Seroza infiltrasyonu ile perinükleer vit D reseptör durumu arasındaki ilişki				
Seroza İnfiltrasyonu	Tüm Hastalar	Perinükleer Vit D Reseptör Pozitif Olanlar	Perinükleer Vit D Reseptör Negatif Olanlar	p
Var	96 (%93,2)	69 (%93,2)	27 (%93,1)	0,98
Yok	7 (%6,8)	5 (%6,8)	2 (%6,9)	

Tablo 5. Perinükleer vit D reseptör pozitifliği ile nüks etme süresi arasındaki ilişki				
Nüks Etme	Perinükleer Vit D Reseptör Pozitifliği	Perinükleer Vit D Reseptör Negatifliği	p	
1. yıl içinde	40	18	0,350	
2. yıl içinde	28	8		



Şekil 3. VDR (+) ve VDR (-) olanlarda sağ kalım eğrileri

TARTIŞMA

KRK, gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseri olup dünyada tüm kanserler içinde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. 1960'lı yıllardan itibaren KRK hastalarının 5 yıllık sağ kalım oranlarında belirgin artışlar izlenmiştir. Sağ kalımdaki bu artışta, daha radikal cerrahi girişimlerin yanı sıra cerrahi öncesi iyi evreleme ve daha iyi patolojik değerlendirme ve adjuvan tedavilerin uygulanması etkili olmuştur.

KRK oluşumunu önlemede koruyucu faktörlerin başında Vit D gelmektedir. Vit D'nin KRK gibi çeşitli kanserlerin görülme riskini azalttığı bilinmektedir. Bu etki; özellikle diyet, deri tipi, coğrafik özellikler, serum 1,25-(OH)2D3 düzeyi ve son yıllarda önem kazanan VDR ekspresyonu ve VDR gen poliformizmine bağlıdır.

İlk defa 1980 yılında Vit D'nin antiproliferatif ve diferansiyasyon öncüsü ajan olduğu bulunmuştur. Garland ve arkadaşlarının 1989'da, Cross ve arkadaşlarının 1992'de yaptığı epidemiyolojik çalışmalar sonrası Vit D alımı ile KRK riski arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (18,19). Hulla ve arkadaşlarının 1995'te yaptığı çalışmalar sonucunda Caco-2 kolon adenokanser hücrelerinde 1,25-(OH)2D3'ün VDR medyatörlüğü eşliğinde büyümeyi inhibe edici etkisinin olduğu gösterilmiştir (20).

VDR, KRK'de erken evre neoplazi durumunda eksprese olmakta, yüksek grade ve metastatik neoplazi durumunda ise eksprese olmamaktadır (21).

VDR, fosfatidilinositol 3 kinaz'a (F13K) bağlanarak, hücrel proliferasyonu inhibe ederken, diferansiyasyonu arttırmaktadır (22). VDR ekspresyonu yapan hücrelerde; malign transformasyon kazanmak için F13K ve RAS-MAPK yolunun aktivasyonuna gerek duyulmaktadır (23). Bu yolların aktivasyon durumu lösemi hücrelerinde ve kolon kanseri hücrelerinde gösterilmiştir (24).

Shoke Kure ve arkadaşlarının yaptığı 619 KRK vakasının katıldığı 2 prospektif kohort çalışmasında Kaplan-Meier analizi kullanılarak yapılan değerlendirme sonucunda VDR ekspresyonunun KRK spesifik yaşam süresi üzerinde anlamlı derecede ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda VDR'nin asıl etkisini; KRAS ve F1K3CA mutasyonları üzerinden yaptığı ve KRK tedavi ve prognozunda bu iki yolun dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (25).

Çalışmamızda VDR (+) ve VDR (-) olanlar arasında prognoz açısından önem arz eder fark olmamasının nedeni, VDR (+) olan vakalarda F1K3CA ve KRAS mutasyonlarının olmasından kaynaklanabilir.

1999'da Thomas MG ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 30 adet kolorektal kanser tanısı olan olguların parafin bloklarında perinükleer Vit D reseptör ekspresyonunu, monoklonal antikoların (9A7 IgG2b) kullanıldığı immunohistokimyasal yöntemle değerlendirmişler. İmmünohistokimyasal yöntem kullanıldığında, kolorektal kanser hücrelerinde Vit D reseptör ekspresyonunun hücrel diferansiyasyon ve hastalık evresi ile bir ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (26). VDR'nün tespiti için, radyoligand bağlayıcı teknik kullanıldığında değerlendirmeye alınan kolorektal tümörlerde Vit D reseptör ekspresyonunun azaldığı ve diferansiyasyonuna göre farklılık göstermediği saptanmıştır (27,28). Böylece Vit D reseptör ekspresyonunun klinik sonuçlar açısından iyi bir prognostik değer olabileceğinin şüpheli bulunabileceğini belirtilmiştir.

1990 Ocak ayında J Steroid Biochemistry dergisinde yayınlanan makalede Meggough F ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özofagus, kolon, rektum ve pankreas patoloji spesimenlerinde kanserli doku ve yanındaki normal dokuda nükleer 1,25(OH)2D3 reseptör düzeyi değerlendirilmiş. Çalışmadaki toplam 120 adet kolon adenokarsinom tanısı olan vakalarda yapılan değerlendirmede dekstran kaplı kömür (DKK) tekniği kullanılmış. Normal dokudaki VDR düzeyinin daha yüksek olduğu saptanmış. Düşük reseptör düzeyine ait dokuda malign transformasyonun yüksek olduğu kaydedilmiştir (29). The British Journal of Surgery'de Nisan 1991'de yayınlanan makalede Lointier P ve arkadaşlarının yaptığı 90 adet opere kolon adenokarsinomunda VDR ekspresyonu değerlendirilmiş. Vit D reseptör tayini, DKK tekniği kullanılarak yapılmış. Sonuçta malign transformasyon gösterenlerde reseptör kaybı

olduğu saptanmış (30). Bizim çalışmamızda da 9A7 Ig-G2b monoklonal antikorunun kullanıldığı immünohistokimyasal yöntem kullanılarak perinükleer değerlendirme yapıldı. VDR pozitifliği ve negatifliği arasında seroza invazyonu, lenf nodu tutulumu, 5 yıllık yaşam ve hastaliksız sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sonucun bu şekilde çıkması, kullanılan boyama tekniğine bağlı olmuş olabilir.

KRK dışında diğer kanserlerde de VDR ile kanser seyri arasındaki ilişki incelenmiş. Meme kanserinde yapılan çalışmalar sonucunda bazı meme kanser hücrelerinde, Vit D döngüsü ile ilgili enzimlerin fonksiyonlarını değiştirerek veya VDR fonksiyonunu down regüle ederek 1,25 (OH) D'in VDR'e karşı duyarlılığını kaybettiği gösterilmiş. Meme kanseri ile VDR ekspresyonu arasındaki ilişki farelerde bakılmış. VDR ekspresyonu az olan farelerde Vitamin D; normal meme bezinde negatif büyüme kontrolüne, anormal duktal morfolojiye, preneoplastik lezyon insidansında artışa yol açtığı görülmüştür (31). Yine meme kanseri üzerine yapılan bir çalışmada hem 1-alfa hidrok-silaz hem de VDR, mRNA değerleri ve östrojen reseptör durumunun; histolojik grade, vasküler invazyon durumu, lenf nodu metastazi ile ilişkilerinin olmadığı tespit edilmiş.

Meme kanseri üzerine yapılan bir diğer çalışmada VDR meme kanserinde %80 bulunmuştur. VDR polimorfizminin meme kanseri prognozu üzerine etkili faktör olduğu tespit edilmiştir (32).

Akciğer kanseri ile yapılan bir çalışmada ileri evre küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde Vit D'nin yaşam süresine etkisi saptanmamıştır (33,34).

Renal hücreli karsinom ve VDR ile ilgili yapılan çalışmada, normal böbrek dokusunda VDR ve metabolik yol enzimleri eksprese edilirken malign transformasyonda VDR ve metabolik enzimler kaybolmaktadır (35).

Pek çok durumda, insan kanser hücreleri ve tümörleri, D vitamininin kemo-koruyucu etkilerine karşı dirençli hale gelirler. Bu, VDR aracılı anti-proliferatif genlerin aktivasyonunun baskılanmasından kaynaklanıyor gibi görünmektedir (36).

Sonuç olarak; VDR ekspresyonunun KRK prognozu üzerine olan etkisinin tek başına anlamlı olmadığı saptanmıştır. Reseptör ekspresyonu dışında reseptör polimorfizminin ve reseptörün etkilediği yollarda rol oynayan mutasyonların da prognozu belirlemede etkileri olabilir.

KAYNAKLAR

1. Simboli-Campbell M, Gagnon A, Franks DJ, Welsh J. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 translocates protein kinase C beta to nucleus and enhances plasma membrane association of protein kinase C alpha in renal epithelial cells. *J Biol Chem* 1994;269:3257-64.
2. Diaz GD, Paraskeva Ci Thomas MG, Binderup L, Hague A. Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D3 and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer Res* 2000;60:2304-12.
3. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998;13:325-49.
4. Barsony J, Pike W, DeLuca HF, Marx SJ. Immunocytology with microwave-fixed fibroblasts shows 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3-dependent rapid and estrogen-dependent slow reorganization of vitamin D receptors. *J Cell Biol* 1990;111:2385-95.
5. Fedirko V, Bostiak RM, Long Q, et al. Effects of supplemental vitamin D and calcium on oxidative DNA damage marker in normal colorectal mucosa: a randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19: 280-91.
6. Freedman LP. Transcriptional targets of the vitamin D3 receptor-mediated cell cycle arrest and differentiation. *J Nutr* 1999;129(2S Suppl):581S-586S.
7. Zehnder D, Bland R, Williams MC, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-94.
8. Hsu JY, Feldman D, McNeal JE, Peehl DM. Reduced 1alpha-hydroxylase activity in human prostate cancer cells correlates with decreased susceptibility to 25-hydroxyvitamin D3-induced growth inhibition. *Cancer Res* 2001;61:2852-6.
9. Friedrich M, Diesing D, Cordes T, et al. Analysis of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in normal and malignant breast tissue. *Anticancer Res* 2006;26:2615-20.
10. Matusiak D, Murillo G, Carroll RE, Mehta RG, Benya RV. Expression of vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D3-1{alpha}-hydroxylase in normal and malignant human colon. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2370-6.
11. Lointier P, Wargovich MJ, Saez S, et al. The role of vitamin D3 in the proliferation of a human colon cancer cell line in vitro. *Anticancer Res* 1987;7:817-21.
12. Shabahang M, Buras RR, Davodi F, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptor as a marker of human colon carcinoma cell line differentiation and growth inhibition. *Cancer Res* 1993;53:3712-8.
13. Sheinin Y, Kaserer K, Wrba F, et al. In situ mRNA hybridization analysis and immunolocalization of the vitamin D receptor in normal and carcinomatous human colonic mucosa: relation to epidermal growth factor receptor expression. *Virchows Arch* 2000;437:501-7.
14. Elloul S, Elstrand MB, Nesland JM, et al. Snail, Slug, and Smad-interacting protein 1 as novel parameters of disease aggressiveness in metastatic ovarian and breast carcinoma. *Cancer* 2005;103:1631-43.
15. Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Br J Cancer* 2007;97:446-51.
16. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1765-71.

17. Wactawski-Wnde J, Kotchen JM, Anderson GL, Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684-96.
18. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet* 1989;2:1176-8.
19. Cross HS, Pavelka M, Slavik J, Peterlik M. Growth control of human colon cancer cells by vitamin D and calcium in vitro. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1355-7.
20. Hulla W, Kallay E, Krugluger W, Peterlik M, Cross HS. Growth control of human colon-adenocarcinoma-derived Caco-2 cells by vitamin-D compounds and extracellular calcium in vitro: relation to c-myc-oncogene and vitamin-D-receptor expression. *Int J Cancer* 1995;62:711-6.
21. Matusiak D, Murillo G, Carroll RE, Mehta RG, Benya RV. Expression of vitamin D receptor and 25-hydroxyvitamin D3-1[alpha]-hydroxylase in normal and malignant human colon. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2370-6.
22. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2007;7:684-700.
23. Zhang Y, Zhang J, Studzinski GP. AKT pathway is activated by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and participates in its anti-apoptotic effect and cell cycle control in differentiating HL60 cells. *Cell Cycle* 2006;5:447-51.
24. Hughes PJ, Brown G. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3-mediated stimulation of steroid sulphatase activity in myeloid leukaemic cell lines requires VDRnuc-mediated activation of the RAS/RAF/ERK-MAP kinase signalling pathway. *J Cell Biochem* 2006;98:590-617.
25. Kure S, Noshio K, Baba Y, et al. Vitamin D receptor expression is associated with PIK3CA and KRAS mutations in colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2765-72.
26. Thomas MG, Sylvester PA, Newcomb P, Longman RJ. Vitamin D receptor expression in colorectal cancer. *J Clin Pathol* 1999;52:181-3.
27. Meggouh F, Lointier P, Saez S. Sex steroid and 1,25-dihydroxy vitamin D3 receptors in human colorectal adenocarcinoma and normal mucosa. *Cancer Res* 1991;5:1227-33.
28. Kane KF, Langman MJ, Williams GR. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and retinoid X receptor expression in human colorectal neoplasms. *Gut* 1995;36:255-8.
29. Meggouh F, Lointier P, Pezet D, Saez S. Evidence of 1,25-dihydroxyvitamin D3-receptors in human digestive mucosa and carcinoma tissue taken at different levels of digestive tract, in 152 patients. *J Steroid Biochem* 1990;36:143-7.
30. Lointier P, Meggouh F, Dechelotte P, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors and human colon adenocarcinoma. *Br J Surg* 1991;78:435-9.
31. Welsh J. Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1721S-4S.
32. Hines SL1, Jorn HK, Thompson KM, Larson JM. Breast cancer survivors and vitamin D: A review. *Nutrition* 2010;26:255-62.
33. Heist RS, Zhou W, Wang Z, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D, VDR polymorphisms, and survival in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5596-602.
34. Blomberg Jensen M, Andersen CB, Nielsen JE, et al. Expression of the vitamin D receptor, 25-hydroxylases, 1-hydroxylase and 24-hydroxylase in the human kidney and renal clear cell cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:376-82.
35. Cross HS, Bises G, Lechner D, Manhardt T, Kállay E. The Vitamin D endocrine system of the gut—its possible role in colorectal cancer prevention. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:121-8.
36. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012;13:31-8.

Splenektomi yapılmış hastalarda splenomegalinin nedeni Gaucher hastalığı olabilir mi? 271 splenektomili hastanın incelenmesi

Can Gaucher disease be the cause of splenomegaly in patients after splenectomy? Examination of 271 patients with splenectomy

Mustafa Zanyar AKKUZU¹, Orhan SEZGİN¹, Serkan YARAŞ¹, Osman ÖZDOĞAN¹, Enver ÜÇBİLEK¹, Engin ALTINTAŞ¹, Fehmi ATEŞ¹, Tuba KARA², Mustafa BERKEŞOĞLU³

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Patoloji Anabilim Dalı, ³Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Mersin, İçel

Giriş ve Amaç: Gaucher hastalığı, hepatosplenomegaliye neden olabilen bir lipid depo hastalığıdır. Zamanında teşhis edilemeyen hastalarda şiddetli splenomegaliye neden olabilir ve teşhis edilmeyen hastalara gereksiz splenektomi yapılabilir. Bu amaçla splenektomi sonrası Gaucher hastalığı olup olmadığını araştırdık. **Gereç ve Yöntem:** 2010-2019 yılları arasında splenektomi yapılmış toplam 271 hastanın klinikopatolojik ve demografik verileri geriye dönük olarak incelendi. **Bulgular:** Splenektominin en sık görülen üç nedeni; travma (%26.5), solid organ tümörleri (%22.88) ve immün trombositopenik purpura (%12.18) idi. Hastaların hiçbirinde Gaucher hastalığından dolayı splenektomi yapılmamıştı. Ayrıca tanısız amaçlı splenektomi yapılmış olanların hiçbirinde Gaucher hastalığı saptanmamıştı. **Sonuç:** Gaucher hastalığında splenektomi, hematolojik ve mekanik problemler varken yapılabilmesine rağmen, artık selektif enzim replasman tedavisi tercih edilen tedavi şeklidir.

Anahtar kelimeler: Gaucher hastalığı, enzim replasman tedavisi, splenektomi

Background and Aims: Gaucher disease is a lipid storage disease that can cause hepatosplenomegaly. Undiagnosed patients may develop severe splenomegaly, as well as undergo unnecessary splenectomy. For this purpose, we investigated the presence of Gaucher disease after splenectomy. **Materials and Methods:** Clinicopathological and demographic data of 271 patients who underwent splenectomy between 2010 and 2019 were retrospectively analyzed. **Results:** The three most common reasons noted for splenectomy were trauma (26.5%), solid organ tumors (22.88%), and immune thrombocytopenic purpura (12.18%). **Conclusion:** None of the patients had splenectomy because of Gaucher disease. Moreover, none of the patients who underwent diagnostic splenectomy had Gaucher disease. Although Gaucher disease is associated with splenectomy and hematological and mechanical problems, the preferred treatment modality is selective enzyme replacement therapy.

Keywords: Gaucher disease, enzyme replacement therapy, splenectomy

GİRİŞ

Gaucher hastalığı 1882'de Dr. Phillipe J Gaucher tarafından; hepatosplenomegali, kilo kaybı ve dalağın tuhaf büyük hücre infiltrasyonu ile kendini gösteren bir klinik sendrom olarak tanımlandı. Bu hastalıkta yüksek düzeylerde beta-glukoserebrozid 1934'te Aghion tarafından keşfedilmiştir. 1965 yılında Brady ve diğerleri, Gaucher hastalığında spesifik enzimatik defekti beta-glukoserebrozidaz olarak tanımlamıştır (1). Beta-glukoserebrozidaz enzim eksikliği sonucu retiküloendotelial sistem hücrelerinde glukoserebrozid birikimi ile karakterize, otozomal resesif geçişli, insidansı 1/40000 ile 1/100000 arasında değişen bir lipid depo hastalığıdır (2,3). Semptomatik hastalık herhangi bir yaşta gelişebilir. Genellikle beş yaş altında semptom ve bulgular gelişir ve ilk 10 yılda genellikle tanı alırlar (3,4).

Nadir görülen hastalıklar içinde olan Gaucher'de splenektomi, tanı konmadığı durumlarda hematolojik ve mekanik komplikasyonları çözmeye kullanılmış ve halen kullanılmaktadır. Ancak enzim replasman tedavisiyle birlikte artık splenektomiye gerek kalmamıştır. Rekombinant enzimlerin düzenli intravenöz infüzyonlarının, hematolojik ve visseral (karaciğer / dalak) tutulumdan kaynaklanan patolojilerin tersine çevrilmesinde güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (5-7).

Günümüzde halen hastalığın bilinirliği az olup tanı erken dönemde nadiren konabilmektedir. Amacımız en fazla dalak ve karaciğer tutulumu ile karşımıza çıkan, nadir görülen ve rutin patolojik incelemede atlanabilecek olan Gaucher hastalığını, splenektomi materyallerinde detay-

İletişim: Mustafa Zanyar AKKUZU

Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Yenişehir, Mersin, İçel
E-mail: zanyarakkuzu@gmail.com

Akkuzu MZ, Sezgin O, Yaraş S, et al. Can Gaucher disease be the cause of splenomegaly in patients after splenectomy? Examination of 271 patients with splenectomy. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2019;18:109-111. DOI: 10.17941/agd.568934

Geliş Tarihi: 22.05.2019 • **Kabul Tarihi:** 22.12.2019

lı incelenmeyle olabilecek gözden kaçmış vakaların olup olmadığı tespitine yöneliktir. Bu nedenle hastanemizde yapılmış splenektomilerin içinde tanı almamış Gaucher hastaları olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

2010-2019 yılları arasında 18 yaşından büyük olup herhangi bir nedenle, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde splenektomi uygulanan bütün hastalar çalışmaya dâhil edildi. Splenektomi nedenleri gruplara ayrıldı. Travma, solid organ tümörleri gibi nedenlerden splenektomi yapılmış olanların materyalleri ayrıntılı incelemeye alınmadı. Hastalara ait klinikopatolojik özellikler (yaş, cinsiyet, splenektomi endikasyonu) hastanemiz veri kayıt sisteminden elde edildi. İncelenen bu verilerden seçilen cerrahi materyal örneklerinin sonuçları özellikle Gaucher hastalığı açısından değerlendirildi. Glukoserebrozid, sfingozin, yağ asidi ve glukozdan oluşur ve normal dokularda az miktarda bulunur. Enzim eksikliğinde glukoserebrozid yıkılmadığından retiküloendotelial sistem hücrelerinin lizozomlarında birikir. Lipid biriken bu hücrelerin buruşturulmuş ipek gibi tipik morfolojik ve histolojik görünümü olduğundan "Gaucher hücresi" adı verilir (8-10). Splenektomi materyalinde hematoksilen eozin boyası ile yağ birikintili Gaucher hücrelerinin görülmesi tanı koydurur. Gaucher hücreleri spesifik olup başka bir hastalıkta görülmemektedir. Ancak splenektomi materyallerinde de gözden kaçabilecek, atlanabilecek ve myelom hücresi gibi hücrelerle karıştırılabilecek Gaucher hücreleri özellikle tekrar araştırıldı. Operasyon öncesi hasta onamları alınmış olup incelememiz geriye dönük olarak gerçekleştirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken de tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 271 splenektomili hasta incelendi. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 18-90 arasındaydı. Cinsiyet ve yaş ortalamalarına baktığımızda 144'ü (%53.1) erkek ve yaş ortalaması 45.6±18.5 yıl, 127'si de (%46.8) kadın ve yaş ortalamaları 47.9±18.6 yıl olarak tespit edildi.

Splenektomi yapılma sebepleri Tablo 1'de detaylı verilmiş olmakla birlikte en sık üç neden travmalardan dolayı (%26.5), solid organ tümörlerinin operasyonu esnasında (%22.88) ve immün trombositopenik purpura (%12.18) idi. Hastalardan 25'i (%9.22) tanısal amaçlı lenfomalar için, 18'i (%6.64) semptomatik dalak kistleri için, 9'u (%3.32) dalak apsesinden dolayı, 8'i (%2.95) dalak enfarktı dolayısıyla, 6'sı (%2.21) otoimmün hemolitik anemi (OHA) dolayısıyla, 6'sı (%2.21) kronik lenfositik lösemi (KLL) nedeniyle, 5'i (%1.84) splenik ve portal ven

Tablo 1. Splenektomili hastaların dağılımı

Travma	72 (%26.56)
Solid organ tümörleri	62 (%22.88)
İmmün trombositopeni	33 (%12.18)
Lenfoma	25 (%9.22)
Dalakta kist	18 (%6.64)
Dalakta apse	9 (%3.32)
Dalak enfarktı	8 (%2.95)
Otoimmün hemolitik anemi	6 (%2.21)
Kronik lenfositik lösemi	6 (%2.21)
Splenik ve portal ven trombozu	5 (%1.84)
Splenik arter anevrizması	4 (%1.48)
Hereditör sferositoz	3 (%1.1)
Orak hücreli anemi	3 (%1.1)
Miyelodisplastik sendrom	2 (%0.74)
Miyelofibrozis	2 (%0.74)
Akut miyeloid lösemi	2 (%0.74)
Dalak hemanjiomu	2 (%0.74)
Peptik ülser perforasyonu	2 (%0.74)
Trombositopeni etiyojisi (sonuç normal dalak)	2 (%0.74)
Spontan dalak rüptürü	1 (%0.37)
Dalakta kitle (sonuç tüberküloz)	1 (%0.37)
Multipl miyelom	1 (%0.37)
Kronik pankreatit	1 (%0.37)
Kronik miyeloid lösemi	1 (%0.37)

trombozundan ötürü, 4'ü (%1.48) splenik arter anevrizmasından, 3'ü (%1.1) hereditör sferositoz nedeniyle, 3'ü (%1.1) orak hücreli anemi nedeniyle, 2'si (%0.74) miyelodisplastik sendromdan dolayı, 2'si (%0.74) miyelofibrozisten dolayı, 2'si (%0.74) akut miyeloid lösemiden, 2'si (%0.74) semptomatik dalak hemanjiomundan, 2'si (%0.74) peptik ülser perforasyonundan dolayı, biri (%0.37) spontan dalak rüptüründen, biri (%0.37) multipl miyelom nedeniyle, biri (%0.37) kronik pankreatit dolayısıyla total pankreatektomi yapılırken, biri (%0.37) kronik miyeloid lösemiden dolayı yapılmış. Hastalardan 2'sinde (%0.74) trombositopeni etiyojisi nedeniyle splenektomi yapılmış ama sonuç normal olarak raporlanmıştı. Birinde (%0.37) de dalakta kitle nedeniyle splenektomi yapılmış ama sonuç tüberküloz çıkmıştı.

Hastaların hiçbirisi Gaucher hastalığından dolayı splenektomiye verilmemişti ve tanısal amaçlı splenektomi yapılmış olanların hiçbirinde Gaucher hastalığı saptanmamıştı.

TARTIŞMA

Gaucher hastalığı, otozomal resesif kalıtsaldır bir hastalıktır. Prevalansı 1/150000 kişidir. Hastalığın üç farklı tipi tanımlanmıştır; %88.3-91'i Tip 1, %6.7'si Tip 2 ve %5.0'i Tip 3'tür. En sık rastlanan tipi, 1:40000-60000 prevalansla nöropatik olmayan ve genellikle Aşkenazik Yahudilerinde görülen yetişkin şeklidir (Tip 1). En sık görülen klinik tablo splenomegalidir. Bu hastaların %50-60'ında, hipersplenizm, sitopeniler ve en sıklıkla trombositopeni görülür. Tip 1 hastaların yaklaşık %50'si radyolojik kemik tutulumu göstermektedir. Tip 2 ve 3, bebeklik döneminde ortaya çıkan ve nörolojik hasara neden olan nadir tiplerdir. Infantil form veya Tip 2 nöropatik tutulumu ya açan ölümcül tiptir. Tip 3 olanlarda üçüncü ya da dördüncü dekada kadar daha yavaş ilerleyen bir seyir izlenebilir (11,12).

Tanı süreci öncelikle splenomegali ve trombositopenisi olup başka sebep bulunmayanlarda şüphelenme ile başlar. Bebek veya erişkinlerden topuk veya parmak ucu kanından kurutma kağıdına alınan kanda beta-glukoserebrosidaz (DBS) enzim düzeyi ölçümü ilk basamak tarayıcı testi olarak değerlidir. Bunda düşüklük saptanırsa veya direkt olarak kanda enzim düzeyi tespiti ile eksikliği saptanarak tanı konabilir. Özgün genetik mutasyonların varlığının tespiti tanıyı sağlamlaştırır. Tanı ayrıca, organ veya doku biyopsilerinde patognomonik Gaucher hücrelerinin görülmesiyle de konabilir. Tüm bunlara rağmen

özellikle erişkinlerde sessiz, silik ve yavaş bir klinik seyre sahip olan Gaucher hastalığı tanısı konamayabilir veya ancak başka sebeple yapılan splenektomide saptanabilir.

Gaucher hastalığının hematolojik malignansiler ile karışabilme olasılığı nedeniyle splenektomi öncesinde Gaucher hastalığının araştırılmamış olması ve dolayısıyla tüm hematopoetik sistemin araştırılmamasının, Gaucher hastalığının tanısını geciktirebileceğini düşünmekteyiz. Gaucher hastalarında bile her zaman görülmesi mümkün olmayabilen Gaucher hücrelerinin her splenektomi materyalinde patoloğlar tarafından dikkatle incelenmesi gerekmektedir. Bizim incelediğimiz splenektomilerin hiçbirinde Gaucher hastalığı yoktu. Çalışmamızın kısıtlı tarafı nadir görülen bir hastalık olduğundan vaka sayısının az olmasıdır ve bu nedenle çok merkezli çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca geriye dönük incelenme olduğundan hipolipoproteinemi, kırık öyküsü gibi anamnez ve dosya verilerine ulaşamamamız da çalışmanın diğer kısıtlayıcı tarafıydı.

Sonuç olarak, Gaucher hastalığında splenektomi, hematolojik ve mekanik problemler varken yapılmış olmasına rağmen, artık selektif enzim replasmanı tercih edilen tedavi şeklidir. Bizim serimizde en sık splenektomi yapılma nedenleri travma, solid organ tümörleri ve İTP idi ve splenektomi yapılmış 271 hastanın hiçbirinde Gaucher hastalığı yoktu. Ancak yine de nadir görülmesine rağmen Gaucher hastalığının akılda tutulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Brady RO, Kanfer JN, Shapiro D. Metabolism of glucocerebrosides, II. Evidence of an enzymatic deficiency in Gaucher's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;18:221-5.
2. Kolter T, Sandhoff K. Sphingolipid metabolism diseases. *Biochim Biophys Acta* 2006;1758:2057-79.
3. Grabowski GA, Andria G, Baldellou A, et al. Pediatric non-neuropathic Gaucher disease: presentation, diagnosis and assessment. Consensus statements. *Eur J Pediatr* 2004;163:58-66.
4. Kannai R, Chertok IR. Prenatal panel screening considerations for non-neuropathic Gaucher disease in the Ashkenazi Jewish population. *Isr Med Assoc J* 2006;8:347-50.
5. Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, et al. Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 2011;118:5767-73.
6. Ben Turkia H, Gonzalez DE, Barton NW, et al. Velaglucerase alfa enzyme replacement therapy compared with imiglucerase in patients with Gaucher disease. *Am J Hematol* 2013;88:179-84.
7. Zimran A, Altarescu G, Philips M, et al. Phase 1/2 and extension study of velaglucerase alfa replacement therapy in adults with type 1 Gaucher disease: 48-month experience. *Blood* 2010;115:4651-6.
8. Beutler E. Gaucher disease: multiple lessons from a single gene disorder. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95:103-9.
9. Mankin HJ, Rosenthal DJ, Xavier R. Gaucher disease. New approaches to an ancient disease. *Bone Joint Surg Am* 2001;83:748-62.
10. Reuser AJ, Drost MR. Lysosomal dysfunction, cellular pathology and clinical symptoms: basic principles. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95:77-82.
11. Brady RO. Glucosyl ceramide lipidosis: Gaucher's disease. In Standbury JB, Wyngarten JB and Frederickson DS. (eds.) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill Co, 1978.
12. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern, et al. Gaucher's disease. *Lancet* 2001;358:324-7.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında epidemiyolojik özellikler ve hastalık farkındağı; İzmir örneğı ile kesitsel bir alışma

Epidemiological characteristics and awareness of inflammatory bowel diseases: a cross-sectional study in İzmir

İD Berna Nilgün ÖZGÜRİSOY URAN¹, İD Elif SARITAŞ YÜKSEL², İD Elif ÜNSAL AVDAL¹, İD Burcu ARKAN³

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağık Bilimleri Fakültesi, ¹Hemřirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliğı Anabilim Dalı, İzmir
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Uludağ Üniversitesi Sağık Bilimleri Fakültesi, ³Hemřirelik Bölümü, Psikiyatri Hemşireliğı Anabilim Dalı, Bursa

Giriş ve Amaç: Ülkemizde, inflamatuvar barsak hastalıkları olan bireylerin epidemiyolojik verilerine ve hastalık farkındalıklarına ilişkin yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle bu çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı olgularının sosyodemografik ve epidemiyolojik verilerinin değerlendirilmesi ve hastalığa ilişkin farkındalıklarının araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu alışma kesitsel olarak planlandı ve İzmir’de bir eğitim ve araştırma hastanesi gastroenteroloji polikliniğine Temmuz-Ekim 2015 tarihleri arasında inflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile başvuran 104 hasta ile yürütüldü. Veriler, araştırmacılar tarafından oluşturulan 30 soruluk “İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Tarama ve Farkındalık Anketi” ile toplanmıştır. Çalışmanın yapıldığı kurumdan ve hastalardan etik izinler alınmıştır. Çalışmada sınıflayıcı değişkenler için frekans ve yüzdeler, ayrıca sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma ve median, oranların karşılaştırmalarında ise ki-kare testleri kullanılmıştır. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 42.5±13.9 ve ortalama hastalık süresi 70.41±64.30 aydır. Hastaların büyük çoğunluğu sigara kullanmamış veya bırakmıştır. Hastaların %95.2’si tıbbi tanısını bilmekte ve %60.6’sı ülseratif kolit olduğunu ifade etmektedir. Crohn hastası olanların %56.8’i Crohn hastalığı tipini bilmektedir. Tüm hastaların %57.8’i ise hastalığın tutulum yerini bilmekte; %74’ü kullandıkları ilaçları bilmekte ya da kısmen bilmektedir. Hastaların Crohn hastalığı tipini bilme durumu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve erkeklerin kadınlara oranla daha fazla Crohn hastalığı tipini bildikleri görülmüştür. Öğrenim durumları ile Crohn hastalığı tipini bilme durumları arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu, ortaokul ve üstü öğrenime sahip bireylerin hastalık tipini daha fazla bildiğı saptanmıştır. İnternetten bilgi alımı ile Crohn hastalığı tipini bilme durumları arasında da anlamlı bir ilişki olduğu, internetten bilgi alımı arttıkça Crohn hastalığı tipini bilme durumlarının da anlamlı olarak arttığı görülmüştür. **Sonuç:** Hastaların öz ve soy geçmişlerindeki veriler inflamatuvar barsak hastalıkları patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Çalışma verilerimiz literatürün aksine hastalarımızın çoğunda ailesinde inflamatuvar barsak hastalığı öyküsü olmadığı ve herhangi başka bir hastalık ya da apendektomi öyküsü bulunmadığını; buna karşı literatürle uyumlu olarak inflamatuvar barsak hastalığı tanısı almadan önce bireylerin sigara kullandığını, tanı almadan önce dengesiz beslendiğini, eğitim seviyesi düşük olan bireylerde de inflamatuvar barsak hastalığı görüldüğünü ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: İnflamatuvar barsak hastalıkları, epidemiyolojik özellikler, hastalık farkındalığı, ülseratif kolit, Crohn hastalığı

Background and Aims: In Turkey, studies on epidemiological data and disease awareness in patients with inflammatory bowel diseases are insufficient. Therefore, the aim of this study was to assess the sociodemographic and epidemiological data of patients with inflammatory bowel diseases and investigate their awareness of this disease. **Materials and Methods:** This study was planned as a cross-sectional study and was conducted on 104 patients with inflammatory bowel diseases who were admitted to the gastroenterology outpatient clinic of a training and research hospital in İzmir and who were followed up after a diagnosis of inflammatory bowel diseases between July 2015 and October 2015. The data were collected via Inflammatory Bowel Diseases Screening and Awareness Questionnaires comprising 30 questions created by researchers. Ethical permissions were obtained from the institution and the patients. Frequency and percentages were used for classifying variables, and mean, standard deviation, and median were used for continuous variables. Chi-square test was used to compare ratios. **Results:** The mean age of the patients was 42.5±13.9 years, and the mean duration of inflammatory bowel diseases was 70.41±64.30 months. The majority of the patients did not smoke or had quit smoking. Overall, 95.2% of the patients were aware of their medical diagnoses and 60.6% of them had ulcerative colitis. In addition, 56.8% of the patients with Crohn’s disease were aware of their Crohn’s disease types. Overall, 57.8% of all patients were aware of the location of the disease in their bodies; 74% of them were completely or partially aware of the drugs they used. There was a significant relationship between sex and awareness status about Crohn’s disease types, and the male patients were more likely to be aware of their Crohn’s disease type than the female patients. The relationship between educational status and awareness status about Crohn’s disease type was significant, and the patients with middle and high school education were more aware of their disease type. There was a significant relationship between information retrieval from the Internet and awareness status about Crohn’s disease types; the awareness about Crohn’s disease types increased significantly as the information retrieval from the Internet increased. **Conclusion:** The medical history data of the patients and their families play an important role in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. In contrast to the literature, the findings of the present study data showed that most of our patients did not have a family history of inflammatory bowel diseases, any other disease, or appendectomy. In accordance with the literature, our data showed that the patients were smokers and consumed monotype unbalanced foods before the diagnosis of inflammatory bowel diseases was established. Inflammatory bowel diseases was also diagnosed in patients with low levels of education.

Keywords: Inflammatory bowel disease, epidemiological characteristics, disease awareness, ulcerative colitis, Crohn’s disease

İletişim: Berna Nilgün ÖZGÜRİSOY URAN
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağık Bilimleri Fakültesi,
İ Hastalıkları Hemşireliğı Anabilim Dalı, İzmir
E-mail: bernanilgun@gmail.com

Özgürsoy Uran BN, Yüksel Sarıtaş E, Avdal Ünsal E, et al. Epidemiological characteristics and awareness of inflammatory bowel diseases: a cross-sectional study in İzmir. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2019;18:112-119. DOI: 10.17941/agd.532735

Geliş Tarihi: 28.02.2019 • **Kabul Tarihi:** 09.12.2019

GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olarak bilinen inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH); ödem, ülserasyon, kanama, derin sıvı ve elektrolit kayıplarına neden olarak gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını etkileyebilen, yineleme ve iyileşme dönemleriyle karakterize yaşam boyu süren kronik hastalıklardır (1-6). Etiyolojilerinde birden fazla faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. İBH'nın demografik ve sosyoekonomik özellikler ile etiyolojik ilişkisi araştırılmasına karşın, hastalığın patogenezi hala tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Çevresel etkenlerin, yeme alışkanlıklarının hastalığın ortaya çıkışında ve relapslarda rol oynadığı düşünülmektedir. İBH olgularının sadece %22'sinde aile hikayesi olması, tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda CH ve ÜK'nın diğer kardeşte sırasıyla %27 ve %15 oranında görülmesi çevresel etkenlerin etiyolojideki önemli rolünü ortaya koymaktadır (7-10).

İsviçre'de sıklıkla erken yetişkinlik döneminin başlarında görülmekle beraber insidansı 100.000 bireyde 6 (CH) ve 15 (ÜK) olarak; prevalansı da 100.000 bireyde 150 (CH) ve 300 (ÜK) olarak saptanmıştır (11). Amerika'da, 1-1.3 milyon insanın İBH olduğu tahmin edilmektedir (7,12). Ülkemizde Bolu'da yapılan bir çalışmada; İBH genel prevalansının ÜK için 31.83/105, CH için 12.53/105 olduğu saptanmıştır (13). İBH, ikinci veya üçüncü dekatta sık görülmekle birlikte, 15-30 yaş aralığında pik yapar, ancak her yaşta görülebilir. ÜK insidansı erkeklerde, CH insidansı kadınlarda daha fazladır. ÜK ve CH benzer karakteristik özelliklere sahiptir; her ikisi de iyileşme ve ataklarla seyretmektedir (5,7,12,13). Can ve arkadaşlarının çalışmasında; ÜK için prevalansın en yüksek olduğu yaş aralığı (35-44 yıl), CH'da (25-34 yıl); ÜK ve CH'da kadınlarda prevalansın en yüksek olduğu yaş aralığı değişmezken, erkeklerde prevalans en yüksek 45 - 54 yaş olarak belirlenmiştir (14).

Türkiye, gelişmekte olan bir ülke olarak doğuyla batı arasında geçiş konumundadır. Hastalık insidansı Batı toplumları kadar yüksek olmamakla birlikte, Doğu'daki kadar düşük değildir. Epidemiyolojik gözlemler, bu hastalıklara ait gerçek nedensel faktörleri tanımlamada yararlı olabilir. Son yıllarda Türkiye'de İBH'nin epidemiyolojik verilerine ilişkin yapılan çalışmalar bulunsa da (13-17); farkındalık durumlarını değerlendiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada; İzmir ilinde bir grup İBH olgusunun, sosyodemografik ve epidemiyolojik verilerini değerlendirerek hastalık öykülerini ve hastalığa ilişkin farkındalıklarını belirlemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Tanımlayıcı ve kesitsel olarak planlanan bu çalışma İzmir'de bir eğitim ve araştırma hastanesi gastroenteroloji

polikliniğine başvuran 104 İBH olgusu ile Temmuz-Ekim 2015 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya; hastanenin gastroenteroloji polikliniğine başvuran, Türkçe iletişim kurulabilen, İBH tanısı almış olan (yeni tanı alanlar ve takip hastaları) ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18 yaş ve üzeri İBH olguları dâhil edilmiştir.

Çalışma verileri; literatür taraması doğrultusunda araştırmacılar tarafından oluşturulan ve İBH olan bireylerin sosyodemografik ve hastalık özelliklerine ilişkin sorulardan oluşan bir anket formu aracılığı ile toplanmıştır. Otuz sorudan oluşan "İBH Tarama ve Farkındalık Anketi"nde hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği ve eğitim durumu gibi sosyodemografik soruların yanı sıra sigara içme durumu, evde birlikte yaşadığı kişi sayısı, hangi İBH türünün olduğu ve bu tanıyı ne zaman aldığı, hastalığının tutulum yeri, doğum tipi, anne sütü içme durumu gibi hastalık özelliklerine ilişkin sorular yer almıştır. Ayrıca ailesinde İBH olup olmadığı, apandisit ameliyatı geçirip geçirmediği, tanı almadan önce ağır bir barsak enfeksiyonu geçirip geçirmediği ve bu nedenle antibiyotik kullanıp kullanmadığı, İBH tanısı almadan önce nasıl beslendiği, hangi ilaçları kullandığını bilme durumu gibi hastalığa ilişkin epidemiyolojik ve farkındalığı ile ilişkili sorular da sorulmuştur (13-24).

Araştırmadan elde edilen verilerin analizi SPSS 16.0 istatistik paket programında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada sınıflayıcı değişkenler için frekans ve yüzdeler; sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma ve median; oranların karşılaştırmalarında ki-kare testleri kullanılmıştır. p değeri .05'in altında olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmanın Etik Yönü

Çalışma için etik kurul izni ve çalışmanın yürütüleceği kurumdan izin alınmıştır. Ayrıca çalışma kapsamına alınan bireylerden "Bilgilendirilmiş Olur" alınmış ve veriler araştırmacılar tarafından yüz yüze görüşme yöntemi kullanılarak 10 dakikalık süre içinde toplanmıştır.

BULGULAR

Hastaların Hastalık Özelliklerine İlişkin Veriler

Hastaların demografik özelliklerine ilişkin veriler Tablo 1'de gösterilmiş olup; popülasyonun yaş ortalaması 42.5±13.9, %56.7'si erkek ve %75'i evlidir. Hastaların %54.8'i ortaokul ve üzeri eğitim düzeyine sahip iken, %60.6'sı çalışmadığını ya da emekli olduğunu, %60'tan fazlası gelirin 2000 TL'nin altında olduğunu belirtmiştir. Hastaların %38.5'i sigarayı bırakmış, ancak %19.2'si hala içmeye devam etmektedir.

Hastalığa ilişkin özellikler (Tablo 2) incelendiğinde ise; hastaların %95.2'si tıbbi tanısını bilmekte ve %60.6'sı ÜK

olduğunu ifade etmektedir. CH olanların %56.8'i CH tipini bilmektedir. İBH olan hastaların %57.8'i ise hastalığın tutulum yerini; %74.0'ı kullandıkları ilaçları bilmektedir. Çalışma grubundaki hastaların ortalama hastalık süresi 70.41 ± 64.30 aydır. Hastaların %92.2'sinde soy geçmişlerinde İBH öyküsü bulunmamaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunun normal doğum (%94.2) ile dünyaya geldiği ve anne sütü içtikleri (%95.2); anne sütü içme ortalamasının 10.95 ± 12.28 ay olduğu saptanmıştır. Hastaların tanı almadan önceki beslenme durumları sorgulandığında ise hastaların yarısının hızlı atıştırmalıklarla veya tek yönlü olarak dengesiz bir beslenme planı uyguladığı görülmüştür. Ayrıca hastaların %58.7'i İBH dışında herhangi bir hastalığının olmadığını ve %89.4'ü apendektomi öyküsü bulunmadığını, %72.1'i barsak enfeksiyonu öyküsü bulunmadığını belirtmiştir (Tablo 2).

Hastaların Farkındalık Durumlarına İlişkin Veriler

Hastaların farkındalık durumları için CH tipini bilme durumları ile demografik özellikleri arasındaki ilişki Tablo 3'te gösterilmiş; CH tipini bilme durumu ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve erkeklerin kadınlardan daha fazla oranla CH tipini bildikleri görülmüştür ($p < .05$). Öğrenim durumları "ilkokul ve altı" ile "ortaokul ve üstü" şeklinde iki gruba ayrılmış ve CH tipini bilme durumları değerlendirilmiştir. CH tipini bilme durumları ile hastaların öğrenim durumları arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu ($p < .05$), ortaokul ve üstü öğrenime sahip bireylerin hastalık tipini daha fazla oranla bildiği saptanmıştır. İnternette bilgi alımı ile CH tipini bilme durumları arasında da anlamlı bir ilişki olduğu ($p < .05$), internette bilgi alımı arttıkça CH tipini bilme durumlarının da anlamlı olarak arttığı görülmüştür.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	n	%
Yaş ortalaması (Ort±SS)		42.5 ± 13.9
Yaş (n, %)		
< 35 yaş	33	31.7
35-50 yaş arası	42	40.4
> 50 yaş	29	27.9
Cinsiyet (n, %)		
Erkek	59	56.7
Kadın	45	43.3
Öğrenim durumu (n, %)		
İlkokul ve altı	47	45.2
Ortaokul - Lise	40	38.5
Yükseköğrenim	17	16.3
Medeni durum (n, %)		
Bekâr	21	20.2
Evli	78	75.0
Eşinden ayrı/Eşi ölmüş	5	4.8
Meslek (n, %)		
Çalışmıyor - Emekli	63	60.6
Çalışıyor	41	39.4
Hane toplam geliri (n, %)		
Belirsiz	10	9.6
< 2000 TL	64	61.6
> 2000 TL	30	28.8
Sigara kullanımı (n, %)		
Kullanmıyor	44	42.3
Bırakmış	40	38.5
Hala kullanıyor	20	19.2
Sigara kullanım ortalaması (paket/ay)		20.93 ± 17.93 (min 2-mak 90)

Ort: Ortalama. SS: Standart sapma.

Tablo 2. İBH olan hastaların hastalıklarına ilişkin özelliklerin dağılımı

Hastalık Özellikleri	n	%	Hastalık Özellikleri	n	%
Tanısı			Doğum tipi		
Bilmiyor	5	4.8	Normal	98	94.2
ÜK	63	60.6	Sezaryen	6	5.8
CH	36	34.6	Ek Hastalık		
CH tipi			Yok	61	58.7
Bilmiyor	15	43.2	Var	43	41.3
Biliyor	21	56.8	Apendektomi		
Hastalık süresi (ay)	70.41±64.30		Yok	93	89.4
	(min: 2 – maks: 360)		Var	11	10.6
Tutulmuş yeri			Barsak enfeksiyonu		
Bilmiyor	45	42.2	Hayır	75	72.1
Biliyor	59	57.8	Evet	29	27.9
Kullandığı ilaçlar			Antibiyotik kullanımı		
Bilmiyor & Kısmen biliyor	27	26.0	Hayır	85	81.8
Biliyor	77	74.0	Evet	19	18.2
Ailede İBH			Tanıdan önce beslenme tipi		
Yok	96	92.2	Hızlı atıştırmalıklar	10	9.8
Var	8	7.8	Sebze meyve ağırlıklı	15	13.7
Anne sütü içme durumu			Et ağırlıklı	17	16.7
İçen (min: 2 – maks: 48 ay)	99	95.2	Dengeli beslenme	52	50.0
İçmeyen	5	4.8	Dengesiz beslenme	10	9.8
Anne sütü içme ort. (ay)	10.95±12.28				

İBH: İnftamatuvar barsak hastalığı. ÜK: Ülseratif kolit. CH: Crohn hastalığı. Min: Minimum. Maks: Maksimum. Ort: Ortalama

Çalışma kapsamına alınan hastaların kullandıkları ilaçları bilme durumları ile öğrenim durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu, ortaokul ve üstü öğrenime sahip hastalarda daha fazla oranla kullandıkları ilaçları bildikleri belirlenmiştir. Kullandıkları ilaçları bilme durumları ile hane toplam geliri arasındaki ilişki incelendiğinde ise; 2000 TL'nin altında olan hastaların kullandıkları ilaçları daha fazla oranla bildikleri görülmüş ve bunun da anlamlı olduğu saptanmıştır (Tablo 4).

TARTIŞMA

Hastaların Hastalık Özelliklerinin Değerlendirilmesi

İnftamatuvar barsak hastalıklarının patogeneğinde sigara, enfeksiyonlar, farmakolojik ajanlar, genetik faktörler, stres, beslenme alışkanlıkları gibi birçok etkenin rol oynadığı bilinmektedir. Yapılan bu çalışmada İzmir ili örneğinde İBH patogeneğinde rol oynadığı düşünülen bazı etkenler ve hastalıkları ile ilgili olarak bireylerin farkındalık durumları kesitsel olarak incelenmiştir. Literatürde kadın ve erkekler arasında sıklık bakımından bir fark olmadığı,

hastalığın en sık 15-25 yaş ve 55-65 yaş arasında görüldüğü, sıklıkla 2. ve 3. dekatta, daha sonra da 6. dekatta pik yaptığı belirtilmiştir (16,25-29). Örneklem kapsamına aldığımız bireylerin yaş ortalaması, literatürde belirtilenden farklı olarak 4. dekatta yer almaktadır. Eğitim düzeyi yüksek olan gruplarda İBH'nin daha fazla görüldüğünü belirten çalışmaların (17,30) aksine, eğitim düzeyi düşük olan hastalarda da İBH'nin görüldüğü ifade edilmektedir (29,32,33). İzmir ili örneğini ele aldığımız bu kesitsel çalışmada da hastaların eğitim düzeyi yükseldikçe İBH görülme oranının azaldığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda hastaların genelde evli olduğu bizim çalışmamızla uyumludur. Ancak literatürde belirtilenin aksine (17,31,32,34) hastalarımızın genç yaşta olmalarına rağmen aktif çalışma hayatında olmadıkları saptanmıştır.

Beslenme, genç yaş grubunda olma, sigara alışkanlıkları, hormonal ve ilaç kullanım durumları hastalığı etkileyen faktörler olarak görülmektedir (13,17,35). İBH etiopatogeneğinde önemli rolü olduğu düşünülen sigara içmenin; özellikle CH olgularında hastalığın şiddetini, hastalık tekrarlama sıklığını, tedaviye yanıtı daha kötü olarak etkilediği, cerrahi müdahale gereksinimini arttırdığı bilinmek-

Tablo 3. Crohn hastalığı tipini bilme durumu ile demografik özellikler arasındaki ilişki

Demografik Özellikler	CH Tipi				p
	Bilmiyor		Biliyor		
	n	%	n	%	
Yaş					
< 35 yaş	5	31.3	8	38.1	> 0.999
35-50 yaş arası	7	49.9	10	47.6	
> 50 yaş	3	18.8	3	14.3	
Cinsiyet					
Erkek	5	33.3	15	71.4	0.015*
Kadın	10	66.7	6	28.6	
Medeni durum					
Bekâr	3	20.0	6	28.6	> 0.999
Evli	10	66.7	13	61.9	
Eşinden ayrı/Eşi ölmüş	2	13.3	2	9.5	
Öğrenim durumu					
İlkokul ve altı	9	60.0	5	23.8	0.044*
Ortaokul ve üstü	6	40.0	16	76.2	
Meslek					
Çalışmıyor-Emekli	10	66.7	9	42.9	0.231
Çalışıyor	5	33.3	12	57.1	
Hane toplam geliri					
Belirsiz	2	13.3	2	9.5	0.224
< 2000 TL	10	66.7	9	42.9	
≥ 2000 TL	3	20.0	10	47.6	
Sigara					
Kullanmıyor	9	60.0	5	23.8	0.055
Bırakmış	4	26.7	9	42.9	
Kullanıyor	2	13.3	7	33.3	
İnternette bilgi alımı					
Hayır	13	86.7	10	47.6	0.012*
Evet	2	13.3	11	52.4	

*p<0.05 düzeyinde anlamlıdır. CH: Crohn hastalığı.

tedir. Sigaraya devam edilmesi hastalık sürecini uzatmaktadır. CH olgularında intestinal kanalda vaskülit benzeri olaylar sigara ile tetiklenmekte ve iskemik sonuçlar ortaya çıkmaktadır (27,28). Yapılan çalışmalarda sigara kullanmayan hastaların da İBH tanısı alabildiği, sigara içenlerin tanı aldıktan sonra da sigara içmeye devam ettiği saptanmıştır (25,26,36,37). Bizim çalışmamızda hastalık tanısı aldıktan sonra sigarayı bırakan hastalar olmasına karşın, sigara içmeye devam eden olguların hiç de azımsanmayacak düzeyde olduğu söylenebilir.

Yapılan genetik çalışmalar, İBH hastalarının dörtte birinde ailesinde bu hastalığa sahip birey(ler)in olduğunu, birinci dereceden akrabalarda İBH görülme oranının %15

olduğunu ortaya koymaktadır (13,27,28,35,36). Genetik faktörlerin hastalık etiolojisinde rol oynadığı belirtilse de küçük bir olgu serisini incelediğimiz bu çalışmada aile öyküsünde İBH olmayan hastaların olduğu saptansa da, bu veri doğrultusunda genetik açıdan bir genelleme yapılması mümkün olmamaktadır. Çalışma kapsamında değerlendirildiğimiz olgu serisinde ek hastalığı olanların Demirbulat'ın çalışmasındaki (38) gibi azımsanmayacak bir düzeyde olduğu görülmüştür. Ayrıca bizim çalışmamızda büyük bir çoğunlukta apendektomi öyküsünün olmadığı görülmesine karşın İBH'nin yaygın çevresel faktörlerinden birinin geçmiş apendektomi öyküsü olduğu saptanmıştır (16,28,29).

Tablo 4. Kullanılan ilacı bilme durumu ile demografik özellikler arasındaki ilişki

Demografik Özellikler	Kullandığı İlaçlar				p
	Bilmiyor & Kısmen Biliyor		Biliyor		
	n	%	n	%	
Yaş					
<35 yaş	5	18.6	28	36.4	0.161
35-50 yaş arası	11	40.7	31	40.3	
>50 yaş	11	40.7	18	23.4	
Cinsiyet					
Erkek	16	59.3	43	55.8	0.438
Kadın	11	40.7	34	44.2	
Medeni durum					
Bekar	4	14.8	17	22.1	0.805
Evli	21	77.8	57	74.0	
Eşinden ayrı/Eşi ölmüş	2	7.4	3	3.9	
Öğrenim durumu					
İlkokul ve altı	17	63.0	30	39.0	0.048*
Ortaokul ve üstü	10	37.0	47	61.0	
Meslek					
Çalışmıyor-Emekli	19	70.4	44	57.1	0.493
Çalışıyor	8	29.6	33	42.9	
Hane toplam geliri					
Belirsiz	9	33.3	3	3.9	0.001*
< 2000 TL	13	48.1	48	62.3	
≥ 2000 TL	5	18.6	26	33.8	
Sigara					
Kullanmıyor	9	33.3	35	45.5	0.369
Bırakmış	12	44.4	28	36.4	
Kullanıyor	6	22.3	14	18.2	
İnternette bilgi alımı					
Hayır	19	70.4	51	66.2	0.138
Evet	8	29.6	26	33.8	

*p<0.05 düzeyinde anlamlıdır.

ÜK'in hemolitik ve non-hemolitik streptokoklar, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Shigella, Staphylococcus, virüsler, parazitler (Escherichia histolytica) ve funguslar gibi birçok mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonlar sonucunda ortaya çıkabildiği ifade edilse de (36), bu çalışmada hastaların çoğunluğunun daha önceden ağır bir barsak enfeksiyonu geçirmediği ve antibiyotik kullanmadıkları saptanmıştır.

Hastaların tanı almadan önceki beslenme şekilleri veya alışkanlıkları İBH gelişiminde önemli bir faktördür. Doğal beslenenlerde, posa – lif tüketenlerde, doğa ile iç içe yaşayan toplumlarda İBH önemli bir sorun değil iken; şehirleşmenin arttığı ve hızlı/ayaküstü atıştırmalıklarla beslenen Batı toplumlarında ve gelişmekte olan ülkelerde gün

geçtikçe artan bir sorun olarak varlığını devam ettirmektedir (13,35,36). Taze meyve, sebze ve lif tüketiminin, anne sütü almış olmanın İBH riskini düşürdüğü, fazla yağ alımının ÜK görülme riskini arttırdığı belirtilmiştir (27,36). Çalışma kapsamına alınan hastaların yarısı düzensiz veya tek yönlü (sadece sebze – meyve veya et ağırlıklı) beslendiğini; neredeyse tamamı bebeklik dönemlerinde anne sütü aldığını (ort. 11 ay) ifade etmiştir.

Hastaların Farkındalık Durumlarının Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamına alınan hastaların, bazı sosyodemografik özelliklerine göre hastalıkları ile ilişkili farkındalık durumları değerlendirilmiştir. Hastaların "tıbbi tanılarını",

“hastalığın tutulum yerini” ve “kullandığı ilaçları” bilme durumları sorulduğunda; neredeyse tamamının tıbbi tanımlarını bildiği, ancak bunların sadece yarısının tutulum bölgelerini bildiği ve büyük bir çoğunluğun da kullandığı ilaçları bildiği saptanmıştır. Hastaların hastalıkları ile ilgili farkındalıkları değerlendirildiğinde; tıbbi tanımlarını bilse-ler de hastalığın tutulum gösterdiği yeri ve kullandıkları ilaçları tam olarak bilmemeleri nedeniyle bu konularda desteklenmesi ve farkındalıklarının artırılması gerektiği düşünülmektedir.

Hastaların CH tipini bilme durumları ile demografik özellikleri karşılaştırıldığında ise; cinsiyet, öğrenim durumu, sigarayı bırakma durumu ve internetten bilgi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu, erkeklerin ve eğitim durumu daha yüksek olanların hastalık tipini bildikleri saptanmıştır. Kadınların yanı sıra eğitim düzeyi ilkökul ve altında olan hastalara bire bir ve grup olarak eğitim ve danışmanlık hizmeti verilmesiyle, eğitim broşürleri, benzer hastalığı olan bireylerle buluşturma gibi çeşitli yöntem ve faaliyetlerle farkındalıklarının artırılması gerekmektedir. İnternette bilgi alan ve almayan hastaların benzer oranlarda CH tipini bildiği, ancak büyük çoğunluğun hastalıkla ilgili bilgi/eğitim almadığı, bilgi alanların da doğru sağlık bilgisine ulaşıp ulaşmadıkları bilinmemektedir.

Hastalar bilgi eksiklikleri nedeniyle yaşam kalitelerinde düşme, buna bağlı olarak endişe ve kaygı düzeylerinde artma yaşarken; bilgi eksikliklerini gidermek için internet üzerinden farklı kaynaklardan bilgi arayışına girmektedir (31). Hastalık yönetiminde hastaların doğru sağlık bilgisine ulaşması önem taşımaktadır. İnternette hastalık hakkında bilgi veren çok fazla kaynak bulunmakta, ancak bu kaynaklardaki bilgilerin güvenilirliği ve doğruluğu hala tartışılmaktadır. Bu nedenle hastaların farkındalığını arttırmak konusunda atılacak önemli adımlardan biri internetteki bilgi kirliliği konusunda hastaları uyarmak ve bireyselleştirilmiş eğitimlerle farkındalıklarını arttırmaktır. Henüz yeni tanı almış İBH olan hastalarla yapılan bir çalışmada, hastaların bilgi gereksinimleri araştırılmış; asıl bilgi kaynağının doktor ve internet olduğu saptanmıştır (39). Literatürde klinik takipler ve ziyaretler sırasında, güncel uygulamalar ışığında yazılı ve görsel materyaller ile yüz yüze veya uzaktan/online olarak planlanmış bir eğitimin, hastalık yönetimine olumlu yönde katkı sağladığı ifade

edilmiştir (40-43). Bu bağlamda hastalar kontrolsüz bir şekilde internetten bilgi almak yerine, bir sağlık profesyoneliyle kendi tıbbi durumlarına özgü olarak yüz yüze veya online olarak planlanmış bir eğitim programına alınması farkındalık düzeylerini arttırmakla kalmayacak, yaşam kalitelerini ve hastalık yönetimini de destekleyeceği düşünülmektedir.

Hastaların farkındalıklarını etkileyen önemli parametrelerden biri de kullandıkları ilaçları bilme durumlarıdır. Hastaların öğrenim durumlarının ve gelir düzeylerinin artması, kullandıkları ilaçlarını bilme durumlarını da pozitif yönde etkilemiştir.

Sonuç olarak; hastanın öz ve soy geçmişindeki veriler İBH patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Genetik faktörlerin etkisi hala tam olarak bilinmese de sigara kullanımının, enfeksiyon öyküsünün, stresin ve beslenme alışkanlıklarının etkisi çalışmalarla kanıtlanmıştır. Çalışma verilerimiz literatürün aksine hastalarımızın çoğunda ailesinde İBH öyküsü olmadığını ve herhangi başka bir hastalık ya da apendektomi öyküsü bulunmadığını; buna karşın literatürle uyumlu olarak İBH tanısı almadan önce bireylerin sigara kullandığını, tek yönlü, dengesiz ve lif oranı düşük gıdalarla beslendiğini ortaya koymuştur. İzmir ili örneğinde hastalığın görülme yaşının 4. dekad olduğu ve hastaların aktif olarak çalışma yaşamında bulunmadıkları, eğitim seviyesi düşük olan bireylerde de İBH görüldüğü sonucuna varılmıştır.

Hastaların hastalıklarının farkında olmaları, hastalığın türü, seyri, tutulum yeri, alevlenme dönemleri gibi konularda bilinçli olmaları ve kendilerini izlemeleri hastalık yönetimine katkı sağlayabilir. Bilgi ve farkındalığı yüksek hastalarda, hastalık aktivitesinin azalacağı ve remisyonda olan hasta oranının artacağı düşünülmektedir. Henüz ülkemizde kapsamlı İBH verileri bulunmamaktadır. Benzeri epidemiyolojik taramaların daha büyük popülasyonlarla yapılması ile ülkemize özgü bir “İBH haritası” çıkarılabilir ve bu alanda daha sağlıklı veri kayıtları oluşturulabilir.

Yapılan literatür taramasında ülkemizde İBH hastalarının hastalıkları ile ilgili farkındalık durumlarını değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın gelecekte yapılması planlanan çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jones M, Wessinger S, Crowell MD. Coping strategies and interpersonal support in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:474-81.
2. Keefer L, Kiebles JL, Taft TH. The role of self-efficacy in inflammatory bowel disease management: preliminary validation of a disease-specific measure. Inflamm Bowel Dis 2011;17:614-20.
3. Tanrısever BM. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarında yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon. Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Koordinatörlüğü. İstanbul, 2009.
4. Sands BE. From symptoms to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology 2004;126:1518-32.

5. Pullen RL, Julian MK. Caring for a patient with inflammatory bowel disease. *Nursing Made Incredibly Easy*. Lippincott Williams and Wilkins 2012;10:36-45.
6. Rejler M, Spangeus A, Tholstrup J, Andersson-Gäre B. Improved population-based care: Implementing patient- and demand-directed care for inflammatory bowel disease and evaluating the redesign with a population-based registry. *Qual Manag Health Care* 2007;16:38-50.
7. Russel MG. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease: what does it mean? *Eur J Intern Med* 2000;11:191-6.
8. Lakatos L, Kiss LS, David G, et al. Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002–2006. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2558-65.
9. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. An Update on The epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3167-82.
10. Halfvarson J. Genetics in twins with crohn's disease: less pronounced than previously believed? *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:6-12.
11. Blomqvist P, Ekblom A. IBD: Health care and costs in Sweden 1994. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1134-9.
12. .Epidemiology of IBD. <http://www.cdc.gov/ibd/ibd-epidemiology.htm> Erişim T: 12.02.2019.
13. Karlinger K, Györke T, Makö E, Mester A, Tarján Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol* 2000;35:154-67.
14. Can G, Poşul E, Yılmaz B, et al. The rates of incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases in Bolu/Düzce Region: Retrospective cohort study between 2004-2013. *Abant Med J* 2015;4:210-20.
15. Özin Y, Kılıç MZ, Nadir I, et al. Clinical features of ulcerative colitis and Crohn's disease in Turkey. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009;18:157-62.
16. Tözün N, Atug O, Imeryuz N, et al; Members of The Turkish IBD Study Group. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: A multicenter epidemiologic survey. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:51-7.
17. Tezel A, Dökmeci G, Eskiocak M, Umit H, Soylu AR. Epidemiological features of ulcerative colitis in Trakya, Turkey. *J Int Med Res* 2003;31:141-8.
18. Ünal HÜ. Crohn Hastalığında Tedaviye Güncel Bakış. *Güncel Gastroenteroloji* 2012;16:11-25.
19. Nordin K, Pahlman L, Larsson K, Sundberg-Hjelm M, Löf L. Health-related quality of life and psychological distress in a population-based sample of Swedish patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:450-7.
20. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ; Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:465-83.
21. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult crohn's disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:471-8.
22. Jorgensen LGM, Fredholm L, Petersen PH, et al. How accurate are clinical activity indices for scoring of disease activity in IBD? *Clin Chem Lab Med* 2005;43:403-11.
23. Kovacs Z, Kovacs F. Depressive and anxiety symptoms, dysfunctional attitudes, and social aspects in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Int J Psychiatry Med* 2007;37:245-55.
24. Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: Findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:697-707.
25. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, et al; IBSEN II Study Group. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1081-91.
26. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL; IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53 (Suppl 5):V1-V16.
27. Mercimek K. Trakya Bölgesinde inflamatuvar barsak hastalıklarının epidemiyolojik özellikleri [Uzmanlık Tezi]. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
28. Oktay E. Beşinci Bölüm: İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Etiyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı Ve Komplikasyonlar. Edt: Prof. Dr. Ertuğrul Göksoy. Prof. Dr. Hülya Uzunismail. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Sempozyum Dizisi Yayın No: 23. 2001:199-206.
29. Keeton RL, Mikocka-Walus A, Andrews JM. Concerns and worries in people living with IBD: A mixed methods study. *J Psychosom Res* 2015;78:573-8.
30. Diaz JA, Griffith RA, Ng JJ, et al. Patients' use of the internet for medical information. *J Gen Intern Med* 2002;17:180-5.
31. Elkjaer M, Shuhaibar M, Burish J, et al. E-health empowers patients with ulcerative colitis: A randomized controlled trial of the web-guided "constant-care" approach. *Gut* 2010;59:1652-61.
32. Hjortswang H, Järnerot G, Curman B, et al. The influence of demographic and disease-related factors on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1011-20.
33. van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, et al; COIN study group; Dutch Initiative on Crohn and Colitis. Risk factors of work disability in patients with inflammatory bowel disease - A Dutch nationwide web-based survey. *J Crohns Colitis* 2014;8:590-7.
34. McCombie A, Geary R, Andrews J, Mulder R, Mikocka-Walus A. Does computerized cognitive behavioral therapy help people with inflammatory bowel disease? A randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:171-81.
35. Sartor RB. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:390-407.
36. Özden A. İnflamatuvar bağırsak hastalığının tarihine kısa bir bakış. *Güncel Gastroenteroloji*. 2013;17:294-301.
37. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease; An intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093-9.
38. Demirbulut A. Ülseratif kolit ve Crohn hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ve bulguların hastalık aktivitesi ile korelasyonu [uzmanlık tezi]. Aydın: Adnan Menderes Üniversitesi; 2013.
39. Bernstein KI, Promislow S, Carr R, et al. Information needs and preferences of recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:590-8.
40. Johnson AJ, Singal SR. Impact of A web-based diabetes program and personal health record on diabetes quality of care. *Journal of Management Care Medicine* 2006;9:12-16.
41. Waters BM, Jensen L, Fedorak RN. Effects of formal education for patients with inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol* 2005;19:235-44.
42. Elkjaer M. E-health: Web-guided therapy and disease self-management in ulcerative colitis. Impact on disease out-come, quality of life and compliance. *Dan Med J* 2012;59:B4478.
43. Pedersen N, Elkjaer M, Duricova D, et al. eHealth: Individualisation of infliximab treatment and disease course via a self-managed web-based solution in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:840-9.

Total larenjektomi uygulanmış veya organ koruma protokolüne alınmış hastalarda yaşam kalitesi ve konstipasyon

Quality of life and constipation in patients undergoing total laryngectomy and organ preservation protocol

Seher ŞİRİN¹, Altay ÇELEBİ²

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kocaeli

Giriş ve Amaç: Total larenjektomi geçirmiş olan hastalarda solunum, konuşma, yutma ve koku alma gibi temel fonksiyonların etkilenmesi nedeniyle yaşam kalitesi bozulmaktadır. Yaşam kalitesi sorgulandığında, hastaların konstipasyon veya dışkılama özellikleri sıklıkla göz ardı edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, ileri evre larenks kanseri tanısıyla farklı tedavi stratejileri uygulanmış hastalarda, standardize sorgulamalarla, fonksiyonel konstipasyon sıklığını değerlendirmek ve konstipasyonun yaşam kalitesine etkisini ortaya koymaktır. **Gereç ve Yöntem:** İleri evre larenks kanseri tanısıyla total larenjektomi uygulanmış 15 hasta ile kemoradyoterapi uygulanmış 16 hasta çalışmaya dahil edildi. Konstipasyonun standardize edilmiş şekilde sorgulanması için Roma III kriterleri, yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için ise Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi Ölçeği-C30 ve konstipasyon semptom skalası kullanıldı. **Bulgular:** Yaş ortalaması 60.9 (51-75 yaş aralığı) olan 15 total larenjektomi hastası ve ortalama yaşı 57.6 (48-69 yaş aralığı) olan 16 kemoradyoterapi hastasının verileri incelendi. Roma III kriterleri ile konstipasyon varlığı değerlendirildiğinde, total larenjektomi grubunda konstipasyon sıklığının, kemoradyoterapi grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0.007$). C30 konstipasyon semptom medyan skorları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmedi. C30 global yaşam kalitesi medyan skorları, kemoradyoterapi grubunda daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı görüldü. **Sonuç:** Glottik kapanmanın kalıcı olarak kaybolması, kapalı glottis ıkınma fizyolojisini ortadan kaldırarak etkin defekasyonun başlangıç ve sonlanımı için gerekli itiş gücünü etkilemekte ve fonksiyonel konstipasyona yol açmaktadır. Hali hazırda ileri evre kanser olmaları nedeniyle artmış konstipasyon riski olan bu hastaların, uygulanan tedavi stratejisine bağlı olarak mevcut riskleri ve konstipasyon sıklığı artmaktadır. Bu durumu ortaya koymak için, Roma kriterleri gibi standardize sorgulamaların kullanılması çok daha faydalı olacak gibi görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Larenjektomi, yaşam kalitesi, konstipasyon, organ koruma, kemoradyoterapi, fonksiyonel konstipasyon.

GİRİŞ

Larenks kanserinin cerrahi tedavisinde elde edilen tüm ilerlemelere rağmen, total larenjektomi (TL) halen ileri evre larenks malignitelerinde tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Larenksin tamamının çıkarıldığı bu ameliyat sonrası, solunum sistemi kalıcı trakeostoma ile sonlanır ve hastalar geri kalan yaşamlarını stomal solunum ile sür-

Background and Aims: The quality of life decreases in patients after total laryngectomy because of its adverse effects on basic functions, such as breathing, speech, swallowing, and smell. While considering the quality of life in patients, their characteristics of constipation or defecation are often overlooked. This study aimed to evaluate the frequency of functional constipation in patients with advanced-stage laryngeal cancer treated with different treatment strategies by using the standardized inquiries and determine its impact on the quality of life. **Materials and Methods:** In total, 15 and 16 patients who underwent total laryngectomy and chemoradiotherapy, respectively, for advanced-stage laryngeal cancer were included in this study. Rome III criteria were used for the standardized questioning of constipation, and the European Organization for Research and Treatment Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 and its constipation symptoms scale were used for assessing the quality of life. **Results:** In total, 15 patients who underwent laryngectomy with a mean age of 60.9 (range 51–75 years) and 16 patients who underwent chemoradiotherapy with a mean age of 57.6 (range 48–69 years) were analyzed. The presence of constipation was evaluated by Rome III criteria, which concluded that the frequency of constipation in the total laryngectomy group was significantly higher than the chemoradiotherapy group ($p = 0.007$). No significant differences were observed between the groups in terms of C30 median scores for constipation symptom. Although the global quality of life median scores were higher in the chemoradiotherapy group, there was no statistically significant difference between the groups. **Conclusion:** Permanent disappearance of glottic closure eliminates the closed glottis straining physiology and adversely affects the impulse required for the onset and termination of effective defecation, thereby leading to functional constipation. In addition to being at advanced-stage cancer, the applied treatment strategy further increased the risk of constipation in the patients with laryngectomy. Using a standardized questionnaire, such as Rome criteria, would be much more useful to demonstrate this situation.

Keywords: Laryngectomy, quality of life, constipation, organ preservation, chemoradiotherapy, functional constipation

dürürler. Larenksin ve dolayısıyla da fonksiyonlarının kalıcı kaybı ile solunum, konuşma, yutma ve koku alma gibi temel fonksiyonlar olumsuz etkilenmektedir (1,2). Kür elde edilen hastalarda bile, postoperatif dönemde, kaybedilen larengeal fonksiyonlar nedeniyle olumsuz etkilenen yaşam kaliteleri en önemli husus haline gelmektedir. Nite-

İletişim: Seher ŞİRİN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı
41380, Kocaeli, Türkiye • Tel: +90 262 303 75 75
Faks: +90 262 303 70 03 • E-mail: ugurseher@hotmail.com

Şirin S, Çelebi A. Quality of life and constipation in patients undergoing total laryngectomy and organ preservation protocol. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2019;18:120-125. DOI: 10.17941/agd.617103

Geliş Tarihi: 09.09.2019 • **Kabul Tarihi:** 18.11.2019

Bu çalışma 4. KBB İlkbahar Toplantısı, 18-21 Nisan, Antalya, 2019'da sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

kim, tüm dünyada giderek daha sık uygulanan ve uygun endikasyonlarda alternatif bir tedavi seçeneği olan, organ koruma protokolünde de asıl hedef, anatomik olarak organın korunmasından ziyade, larengeal fonksiyonların korunması sayesinde daha iyi bir yaşam kalitesi elde edilmesidir (3).

Konstipasyon en sık görülen sindirim sistemi bozukluklarından biridir. Genellikle geçici olsa da, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (4). Pek çok nedene bağlı olarak oluşabilen konstipasyonun, ciddi hastalık varlığında ve özellikle ilerlemiş kanser durumunda görülme sıklığı artmaktadır. Genel popülasyondaki prevalansı %15-24 iken (5,6), ilerlemiş kanser hastalarında bu oran daha da yükselmekte ve %23-52 düzeyinde seyretmektedir (7,8). Özellikle kanser hastalarında, önemsiz gibi algılanması ve hasta tarafından subjektif olarak deneyimlenen bu durumun tam olarak ifade edilememesinden ötürü, süreç ilerleyerek klinik bir sorun haline gelmekte ve majör bir morbidite nedeni olabilmektedir (9).

Solunum, konuşma, yutma ve torasik fiksasyon gibi fonksiyonlarda önemli rol oynayan larenksin en önemli ve filogenetik olarak ilk gelişen görevi, sfinkter fonksiyonudur. Defekasyon fizyolojisinde kapalı glottis ıkınma önemlidir (2). Total larenjektomi sonucu, kapalı glottis ıkınma fizyolojisi ortadan kalkmakta ve defekasyon fizyolojisi olumsuz etkilenmektedir. Literatürde, larenks kanser tedavisi ve yaşam kalitesi hakkında, farklı yaşam kalitesi ölçekleri ve kombinasyonları kullanılarak yapılmış, çok sayıda çalışma mevcuttur; ancak glottik kapanmanın kalıcı olarak kaybolması sonucu oluşan, fonksiyonel konstipasyon sorunlarına ilişkin, sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (10). Uğur ve ark.'ları, radyopak marker ile yaptıkları çalışmalarında, ileri evre larenks kanser tanısıyla total larenjektomi uygulanmış hastalarda, kolonik transport zamanının uzadığını ve glottik kapanmanın kalıcı kaybının defekasyon fizyolojisini etkileyerek fonksiyonel konstipasyona zemin hazırladığını bildirmişlerdir (10). Larenks kanseri nedeniyle total larenjektomi geçirmiş olan hastalarda, solunum, konuşma, yutma ve koku alma gibi temel fonksiyonların etkilenmesi nedeniyle yaşam kalitelerinin bozulduğu bildirildiğinden, bu fonksiyonlar ayrıntılı olarak sorgulanmaktadır. Ancak, bu hastaların konstipasyon veya dışkılama özellikleri ayrıntılı şekilde kontrol edilmemektedir.

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu yaşam kalitesi anketleri (EORTC QLQ), tüm dünyada kanserli hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu anketler, kanser hastalarının tedavi sürecinde yaşam kalitelerini etkileyebilecek durumları standardize bir şekilde değerlendirebilmek için geliştirilmiştir (11). Genel yaşam kalitesi anketinin (QLQ C30) yanında, kanser bölgesine özgü

etkilenmiş fonksiyonların daha hassas ve ayrıntılı değerlendirilebilmesi için ek modüller oluşturulmuştur. Baş ve boyun kanserlerine özgü ek modülü olan QLQ HN35, farklı evrelerde olup, farklı tedavi stratejileri uygulanmış larenks kanseri hastalarının tedavisi ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde, en yaygın kullanılan, geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiş, tamamlayıcı ölçektir (12). QLQ C30 anketi, genel sağlık durumu, sosyal ve emosyonel fonksiyonlar ve konstipasyon da dahil semptomların sorgulandığı maddelerden oluşmaktadır; QLQ HN35 modülü, baş boyun kanseri hastalarında ağrı, yutma, konuşma, beslenme, sosyal temas, seksüel fonksiyon, diş sorunları, ağız kuruluğu gibi fonksiyonların daha ayrıntılı sorgulandığı maddeleri içermektedir.

Bu çalışmanın amacı, ileri evre larenks kanseri tanısıyla farklı tedavi stratejileri uygulanmış hastalarda, standardize sorgulamalarla, fonksiyonel konstipasyon sıklığını değerlendirmek ve konstipasyonun yaşam kalitesine etkisini ortaya koymaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kurumumuzda takip edilen, ileri evre larenks kanseri tanısı ile en az 6 ay önce, TL operasyonu veya kemoradyoterapi (KRT, organ koruma protokolü) uygulanmış hastalar değerlendirmeye alındı. Konstipasyona neden olabilecek eşlik eden sistemik hastalığı (diyabet, hipotiroidi, vb), elektrolit dengesizliği (hipopotasemi, hiperkalsemi) ve konstipasyona neden olabilecek ilaç kullanımı olan hastalar, kanser tedavisi öncesi fonksiyonel konstipasyon tanısı konulmuş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı bırakılma kriterleri sonrası, TL uygulanmış 15 hasta ile KRT uygulanmış 16 hasta çalışmaya dahil edildi. Kesitsel, tanımlayıcı ve analitik çalışma için lokal etik kuruldan izin alındı (KOÜ/GOKAEK 2019/117). Hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı.

Konstipasyonun standardize edilmiş şekilde sorgulanması için Roma III kriterleri kullanıldı (13). Yaşam kalitesi değerlendirmesi için ise QLQ-C30 global yaşam kalitesi ve konstipasyon semptom skalası kullanıldı.

Roma Kriterleri

Fonksiyonel konstipasyonun standardize sorgulanması Roma kriterleri ile yapılmaktadır (13). Roma III ve IV fonksiyonel konstipasyon kriterlerine göre; defekasyonların %25'inden fazlasında defekasyonda zorlanma, sert ya da yumuşak dışkı, anorektal tıkanıklık ya da blokaj hissi, defekasyonda tam boşalamama hissi, el yardımı ile defekasyon ile haftada üçten az defekasyon şeklinde belirlenen 6 başlıktan 2 veya daha fazla semptomun en az 3 aydır olması ve semptom başlangıcının da en az 6 ay önce olması

şartlarının karşılanması fonksiyonel konstipasyon olarak tanımlanmaktadır (13).

QLQ-C30 Global Yaşam Kalitesi ve Konstipasyon Semptom Skoru

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu Yaşam Kalitesi çalışma grubu tarafından geliştirilmiş olan QLQ-C30, larenks kanseri için spesifik bir anket olmayıp, kanserli hastalarda tüm dünyada yaygın kullanılan bir yaşam kalitesi ölçeğidir (14). Genel iyilik hali, fonksiyonel güçlükler ve semptom kontrolü olmak üzere üç alt başlık ve 30 soru içermektedir. Semptom sorguları içerisinde konstipasyon da bulunmaktadır. Konstipasyon sorgulaması "Geçtiğimiz hafta içinde kabız oldunuz mu?" olarak yapılmaktadır ve 1-4 arası (hiç, biraz, oldukça ve çok) değerlendirilmektedir. Hastaların fonksiyonel, genel sağlık skorlarından yüksek puan, semptom skorlarından düşük

puan almaları hayat kalitesinin yüksek olduğunu göstermektedir (15). Diğer bir deyişle, konstipasyon yakınması arttıkça, konstipasyon semptom skoru da artmaktadır (0 ile 100 arasında).

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22.0 versiyon (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanıldı. Sonuçlar kantitatif değişkenler için medyan ve minimum-maksimum ve kalitatif değerlendirmeler için sayı ve yüzde olarak verildi. Örneklem grubunun küçük olması nedeniyle non-parametrik testler kullanıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda, kantitatif değişkenler için Mann-Whitney U testi, kalitatif değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Ortalama yaşı 60.9 (51-75 yaş aralığı) olan 15 TL hastası ve ortalama yaşı 57.6 (48-69 yaş aralığı) olan 16 KRT hastası (2 kür 75-100 mg/m² sisplatin ile toplam doz 70 Gray radyoterapi) çalışmaya alındı ve verileri değerlendirildi. Grupları oluşturan hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Roma III kriterleri ile konstipasyon varlığı her iki grupta değerlendirildi. TL grubunda konstipasyon sıklığının, KRT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, daha fazla olduğu gözlemlendi (sırasıyla %73.3 ve %25, $p=0.007$).

QLQ C30 konstipasyon semptom medyan skorları değerlendirildiğinde, gruplar arası anlamlı farklılık gözlenmedi (her iki grup medyan skoru 0 ve $p=0.930$). QLQ C30 Global yaşam kalitesi medyan skorları değerlendirildiğinde, KRT grubunda skorun daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı görüldü (sırasıyla 66.67 ve 75, $p=0.910$). Grupları oluşturan hastaların Roma III kriterleri ve QLQ C30 global yaşam kalitesi ve konstipasyon semptom medyan skorları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tedavi gruplarına göre sosyodemografik ve klinik özellikler

	TL n (%)	KRT n (%)
Cinsiyet		
Erkek	15 (100)	15 (93.8)
Kadın	-	1 (6.2)
Medeni durumu		
Evli	13 (86.7)	15 (93.8)
Dul veya bekar	2 (13.3)	1 (6.2)
Çalışma durumu		
Çalışan	10 (66.7)	12 (75)
Emekli, çalışmayan	5 (33.3)	4 (25)
Tedavi modalitesi		
TL ve adjuvan RT	13 (86.7)	-
KRT sonrası salvaj larenjektomi	2 (13.3)	-
KRT	-	16 (100)
Ort. takip süresi (ay, min-maks)	8 (6-24)	10 (6-24)

TL: Total larenjektomi; KRT: Kemoradyoterapi; RT: Radyoterapi

Tablo 2. Roma III kriterlerine göre pozitif olgu sayısı, QLQ-C30 global yaşam kalitesi ve konstipasyon semptom skorları

	TL (n=15)	KRT (n=16)	P-değeri
Roma III kriterleri (+), n (%)	11 (73.3)	4 (25)	0.007 ^a
QLQ C30			
Konstipasyon semptomu, medyan (min-maks)	0.00 (0.00-100.00)	0.00 (0.00-66.66)	0.930 ^b
Global yaşam kalitesi, medyan (min-maks)	66.67 (50.00-100)	75.00 (50.00-83.33)	0.910 ^b

a: Pearson's Chi Square Test. b: Mann Whitney U test. min-maks: Minimum-maksimum. KRT: Kemoradyoterapi. TL: Total larenjektomi. QLQ C30: Yaşam kalitesi anketi kor 30.

Roma kriterlerine göre konstipasyonu olan ve olmayan hastaların QLQ C30 ölçek skorları değerlendirildiğinde, hem global yaşam kalitesi hem de konstipasyon semptom skorlarında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.685$).

Hastaların yaşına göre, Roma kriterleri kullanılarak belirlenen konstipasyon varlığı açısından yapılan değerlendirmede, 15 TL hastasının 4'ü ve 16 KRT hastasının 3'ü 65 yaşından büyük idi. Her iki grupta 65 yaşından büyük olan hastalarda konstipasyon tespit edildi. 65 yaşından küçük olan hastalarda ise TL grubunda 7 hastada, KRT grubunda ise sadece 1 hastada konstipasyon tespit edildi.

TARTIŞMA

Mevcut bulgular, ileri evre larenks kanseri tanısı ile TL uygulanmış hastalarda konstipasyonun, organ koruma protokolüne alınıp KRT uygulanmış hastalara göre daha sık olduğunu göstermektedir. Öte yandan, genel kanser yaşam kalitesi anketi, konstipasyonu sorgulamasına rağmen, hastaların konstipasyon durumunu ortaya koymakta yetersiz kalmaktadır.

İleri evre larenks kanseri tanısıyla TL uygulanan hastaların, kaybedilen larengeal fonksiyonlar nedeniyle yaşam kaliteleri olumsuz etkilenmektedir. Kür elde edilen hastalarda bile postoperatif dönemde kaybedilen larengeal fonksiyonlar nedeniyle olumsuz etkilenen fonksiyonları ortaya koymak ve mümkün olabilen en iyi şekilde rehabilite edilerek yaşam kalitelerini iyileştirmek en önemli husus haline gelmektedir.

Kanser hastalarının yaşam kalitelerini etkileyebilecek durumları ortaya koymak ve hastaların ne derecede etkilendiğini belirlemek amacıyla, kor anket olan QLQ C30 ile baş ve boyun kanserlerine özgü ek modülü olan QLQ HN35 geliştirilmiştir ve larenks kanseri tedavisi sonrası yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde iki ölçeğin birlikte kullanılmaları önerilmektedir (12). Bununla beraber, her iki ölçeğin larenks kanseri tedavisinde kullanılabilirliğini değerlendirmek için geçerlilik çalışmasını yapan Singer ve ark.ları, HN35 modülünün mevcut sürümününün, parsiyel larenjektomi ve total larenjektomi uygulanmış hastalar karşılaştırıldığında, konuşma zorluklarındaki farklılıklara duyarlı olmadığını ve gerektiğinde ek maddeler ile sorgulamanın tamamlanması gerektiğini bildirerek, ek semptom ölçeklerinin uygulanmasının gerekebileceğine dikkat çekmişlerdir (12). Yine aynı konsensus grubu, geliştirilecek tedavi stratejilerinin tipik yan etkilerini kapsayacak ve değerlendirecek ek maddeler geliştirilmesinin faydalı olacağını bildirmişlerdir (12). Öte yandan bu ölçeklerin 1990'lı yıllarda geliştirildiği ve geçen zaman içerisinde ilgili fonksiyonları daha iyi değerlendiren standardize uygu-

lamaların geliştirildiği de göz önünde bulundurulmalıdır. Güncel çalışmalarda, larenjektomize hastaların sesinin değerlendirilmesinde, algısal ses değerlendirme araçları, ses handicap endeksi ve sesle ilişkili yaşam kalitesi ölçeği gibi daha spesifik ve detaylı değerlendirme yöntemleri kullanılmaktadır (16-19). Buna rağmen, en çok araştırmanın yapıldığı ses alanında bile, hem bireysel beklenti ve yaşam kalitesi algısının farklı oluşu, hem de sonuç ölçütlerinin standardize olmayışı yüzünden, halen kanıta dayalı objektif veriler elde edilememiş gibi görünmektedir (20). Dolayısıyla, tedavi stratejilerinin sonuçlarını daha iyi ortaya koyabilecek standardize yöntemlerin geliştirilmesine duyulan ihtiyaç devam etmektedir.

Baş boyun kanser hastalarının yaşam kalitesini daha ayrıntılı ele alan QLQ HN35 modülünde, konstipasyon sorgulaması bulunmamaktadır. Geliştirildiği 1990'lı yıllardan bu yana yeni geliştirilen tedavi stratejileri ve protokolleri nedeniyle, HN35 modülünde revizyon yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur. EORTC grubu tarafından yapılan revizyon çalışmaları sırasında, yeni tedavi stratejileri, psikometrik özellikler ve HN35 modülünde potansiyel eksiklik olarak kabul edilen sorunlar ele alınarak QLQ HN43 geliştirilmiştir ve Singer ve ark.ları tarafından bu anketin faz 4 çalışması yapılmıştır (21). Ancak yeni geliştirilen ankette de konstipasyon sorgusu bulunmamaktadır. Geliştirilen modüller kor anketin yerine değil, kor ankete ek olarak kullanılmaktadır. Kor anket olan QLQ C30'da ise konstipasyon sorgulanmaktadır. Bu nedenle güncel çalışmamızda QLQ C30 kullanılmıştır.

Konstipasyonun toplumsal prevalansını araştıran çalışmalarda farklı kabızlık tanımlamaları kullanılmış olması, elde edilen sonuçların karşılaştırılması noktasında zorluk yaratmaktadır. Werth ve ark.ları, kullanılan 5 basit tanımlamanın performansını, standardize olan Roma III kriterleri ile karşılaştırmışlardır. Buna göre son 12 ayda haftada 3'ten az dışkılama olması, son 3 ayda haftada 3'ten az dışkılama olması, son 12 ayda kendisinin bildirdiği kabızlık beyanı, son 3 ayda kabızlık beyanı ve son 2 haftada kabızlık beyanı prevalansları %9.4 ile %58.9 arasında iken, Roma III kriterleri ile yapılan değerlendirmede, bu oran %24 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar, elde ettikleri bu sonuçların ardından, kabızlık yaygınlık araştırmalarında mümkün olduğunca Roma kriterlerine dayanan tanımlamaların kullanılmasını önermişler ve basit tanımların düşük performans sergilediğini bildirmişlerdir (5). Roma kriterleri, kabızlık varlığının sorgulanmasında, altın standart test olarak kullanılmaktadır. Fonksiyonel sindirim sistemi hastalıklarının ve konstipasyonun objektif olarak tanımlanması ve tespit edilebilmesi amacıyla, 1992 yılında geliştirilmiş olup, belirli zamanlarda revize edilmektedir. Uluslararası

uzmanlar tarafından oluşturulmuş bu insiyatifin kriterleri, her ne kadar 2016 yılında Roma IV olarak revize edilmişse de fonksiyonel konstipasyonun tanı kriterleri Roma III ile aynıdır ve değiştirilmemiştir (22). Bu nedenle güncel çalışmamızda, konstipasyon semptom skoru bulunan QLQ C30 yaşam kalitesi ölçeğine ek olarak, kabızlığın standardize sorgulamasında Roma III kriterleri kullanılmıştır. QLQ C30'da sorgulama "Geçtiğimiz hafta zarfında kabız oldunuz mu?" sorusuyla yapılmaktadır. Güncel çalışmamızda bu sorgulama yapıldığında, çalışma hastalarında konstipasyon sorunu neredeyse yok ve yaşam kalitesine de etkisi yok gibi görünmektedir. Bu sorgulama, gruplar arasındaki kabızlık farkını da ortaya koyamamaktadır. Oysa, konstipasyon standardize sorgulama olan Roma III kriterleri ile sorgulandığında, her iki grupta konstipasyon sorunu olduğu ve TL grubunda belirgin olarak daha yüksek oranda bulunduğu anlaşılmaktadır.

Konstipasyon prevalansı, özellikle ileri evre kanser hastalarında artış göstermektedir. Yetersiz beslenme, düşük lifli diyet, yetersiz sıvı alımı, azalmış fiziksel aktivite, ileri yaş, depresyon gibi fonksiyonel nedenler, ilaçlar (opioid kullanımı gibi) ve/veya eşlik eden hiperkalsemi, hipokalemi, Diabetes Mellitus veya hipotiroidi gibi organik nedenler, kanser hastalarında konstipasyon gelişimine katkı sağladığı bilinen predispozan faktörlerdir (23,24). Bunun yanında, kabızlık subjektif bir kavramdır ve hem kanser hastası olunmasından dolayı önemsiz bir konu gibi gelebilmekte, hem de tarif edilmesinde zorlanılmaktadır. Bu nedenle kanser hastası, kabızlık yakınmasından bahsetmese de, hekim tarafından kabızlık açısından sorgulanmalıdır. Nitekim QLQ C30 genel kanser yaşam kalitesi anketinde sorgulanmaktadır. Ancak mevcut sorgulamanın performansının düşük olduğu aşikardır. Öte yandan, hali hazırda ileri evre larenks kanseri hastası olmaları nedeniyle, zaten artmış olan konstipasyon riski ile karşı karşıya olan total larenjektomili hastalar, ek olarak, kapalı glottis ıkınma fizyolojisinin ortadan kalkması ile cerrahinin indüklediği konstipasyon riski ile de karşı karşıyadırlar. Bu durum, diğer tedavi stratejileri uygulanan ileri evre larenks kanseri hastalarından çok daha fazla konstipasyon riski ile karşı karşıya olduklarını göstermektedir. Nitekim çalışmamızda da, TL grubunda organ koruma protokolü uygulanan gruptan daha fazla konstipe hasta bulunduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla, TL uygulanan hastalarda bu durum gözönünde bulundurulmalıdır.

Kanser hastalarında konstipasyonun etkileri gözardı edilmemelidir. Karın ağrısı, distansiyon, anoreksi, bulantı, kusmaya neden olarak, hem gıda alımını hem de tedavi uyumunu ve iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir. Ayrıca anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlarla da yakın

ilişkilidir (24). Pek çok kanser hastası için önemsizmiş gibi görünen konstipasyon, erken tanınmaz ve önlem alınmaz ise, yaşam kalitesini, tedavi uyumunu ve iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilmektedir. Bu nedenle kanser hastalarında kabızlığın tanınması ve erken yönetimi çok önemli bir husustur.

Birçok neden, ileri evre larenks kanseri tedavisi uygulanmış hastalarda, fonksiyonel konstipasyona neden olabilir. Bunlar arasında, diyet değişikliği, azalmış fiziksel aktivite, opioid kullanımı, aşırı stress, depresyon, düşük sosyoekonomik koşullar ve ileri yaş sayılabilir (7). Ayrıca, uygulanan postoperatif radyoterapi ve kemoradyoterapi, disfaji, bulantı-kusma, özofajit, stomatit, anksiyete, iştahsızlık yaparak beslenme problemlerine ve dehidratasyona yol açabilir ve konstipasyona neden olabilir. Güncel çalışmada da 65 yaşından büyük hastaların tamamında fonksiyonel kabızlığın varlığı gösterilmiştir. Bununla beraber, 65 yaşından küçük olup konstipasyonu olan 8 hastanın 7'sinin TL grubunda olması dikkat çekmektedir. Öte yandan her iki gruptaki hastalar radyoterapi aldığı halde, KRT grubunda konstipasyon prevalansı TL grubundan daha düşük bulunmuştur. Mevcut tüm bu bulgular, cerrahi girişimin indüklediği kabızlık görüşünü destekler niteliktedir.

Her ne kadar bu çalışma, ileri evre larenks kanseri tedavisi sonrası yaşanan konstipasyon sorununa değinerek çok önemli olan yaşam kalitesi ile ilgili mevcut literatüre katkı sağlasa da, bazı sınırlamaları vardır. Serimizin asıl kısıtlılığı görece az sayıda hasta ile yapılmış olmasıdır. İkincisi, bildirilen sonuçlar konstipasyon gelişimine katkı sağlayabilecek pek çok faktörden etkilenmiş olabilir. Üçüncüsü, çalışmanın kesitsel dizaynı nedeniyle tedavi öncesi dönemdeki konstipasyon varlığı hasta beyanına göre değerlendirilmiştir ve tedavi öncesi standardize bir sorgulamanın olmayışı önemli bir eksikliktir. Son olarak, çalışmanın tek merkezli olması, sonuçlarımızın genellenmesi noktasında sınırlı yaratabilir.

Yine de, standardize sorgulamalar ile elde edilen mevcut bulgular, konstipasyonun larenjektomize hastalarda daha sık olduğunu göstermekte ve çalışmada işaret edilen, girişimin indüklediği konstipasyon görüşünü desteklemektedir. Tedavi öncesi dönemden itibaren konstipasyonun standardize olarak değerlendirildiği, etkisi olabilecek faktörlerin incelendiği, prospektif longitudinal olarak tasarlanacak gelecek çalışmalar, konstipasyon sorununun gelişiminin daha iyi anlaşılmasına ve bu hastalara özel yönetim stratejileri geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

İleri evre larenks kanseri tanısıyla TL uygulanan hastaların, kaybedilen larengeal fonksiyonlar nedeniyle yaşam kaliteleri olumsuz etkilenmekte ve postoperatif dönem

de etkilenen fonksiyonları ortaya koymak ve mümkün olabildiği kadar iyi şekilde rehabilite ederek yaşam kalitelerini iyileştirmek, en önemli husus haline gelmektedir. TL geçirmiş olan hastalarda, solunum, konuşma, yutma ve koku alma gibi temel fonksiyonların etkilenmesi nedeniyle yaşam kalitesinin bozulduğu bilindiğinden ayrıntılı sorgulanmasına rağmen, bu hastaların konstipasyon veya dışkılama özelliklerinin sıklıkla göz ardı edildiği görülmektedir. Glottik kapanmanın kalıcı olarak kaybolması, kapalı glottis ıkınma fizyolojisini ortadan kaldırarak etkin defekasyonun başlangıç ve sonlanımı için gerekli itiş gücünü etkilemekte ve fonksiyonel konstipasyona yol açmaktadır. Hali hazırda ileri evre kanser olmaları nedeniyle artmış

konstipasyon riski olan bu hastaların, uygulanan tedavi stratejisine bağlı olarak mevcut riskleri ve konstipasyon sıklığı artmaktadır. Bu durumu ortaya koymak için, Roma kriterleri gibi standardize sorgulamaların kullanılması çok daha faydalı olacak gibi görünmektedir.

Çıkar Çakışması beyanı

Yazarlar, bu yazının hazırlanması ve yayınlanmasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Babin E, Blanchard D, Hitier M. Management of total laryngectomy patients over time: from the consultation announcing the diagnosis to long term follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1407-19.
- Palit S, Lunniss PJ, Scott SM. The physiology of human defecation. *Dig Dis Sci* 2012;57:1445-64.
- Sanabria A, Sanchez D, Chala A, Alvarez A. Quality of life in patients with larynx cancer in Latin America: Comparison between laryngectomy and organ preservation protocols. *Ear Nose Throat J* 2018;97:83-90.
- Belsey J, Greenfield S, Candy D, Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:938-49.
- Werth BL, Williams KA, Fisher MJ, Pont LG. Defining constipation to estimate its prevalence in the community: results from a national survey. *BMC Gastroenterol* 2019;19:75.
- Schmidt FM, de Gouveia Santos VL, de Cassia Domansky R, Neves JM. Constipation: Prevalence and associated factors in adults living in Londrina, Southern Brazil. *Gastroenterol Nurs* 2016;39:204-11.
- Van Lancker A, Velghe A, Van Hecke A, et al. Prevalence of symptoms in older cancer patients receiving palliative care: A systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:90-104.
- Genz H, Jenetzky E, Hauer K. Palliative geriatrics. What are the differences between oncologic and non-oncologic palliative geriatric inpatients? *Z Gerontol Geriat* 2010;43:369-75.
- Laugsand EA, Jakobsen G, Kaasa S, Klepstad P. Inadequate symptom control in advanced cancer patients across Europe. *Support Care Cancer* 2011;19:2005-14.
- Ugur SS, Yuksel S, Coskun BU, et al. Does lack of glottic closure affect quality of life as a cause of constipation in laryngectomized patients? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:629-34.
- Bjordal K, Ahlner EM, Tolleson E, et al. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer. EORTC Quality of Life Study Group. *Acta Oncol* 1994;33:879-85.
- Singer S, Wollbrück D, Wulke C, et al. Validation of the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-H&N35 in patients with laryngeal cancer after surgery. *Head Neck* 2009;31:64-76.
- Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15:237-41.
- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
- Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, et al. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd ed.). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels, 2001.
- Saltürk Z, Arslanoğlu A, Özdemir E, et al. How do voice restoration methods affect the psychological status of patients after total laryngectomy? *HNO* 2016;64:163-8.
- Eadie TL, Otero D, Cox S, et al. The relationship between communicative participation and postlaryngectomy speech outcomes. *Head Neck* 2016;38(Suppl 1):E1995-61.
- Dragicevic D, Jovic RM, Kljajic V, Vlaski L, Savovic S. Comparison of Voice Handicap Index in patients with esophageal and tracheoesophageal speech after total laryngectomy. *Folia Phoniatr Logop* 2019;27:1-7.
- Moukarbel RV, Doyle PC, Yoo JH, et al. Voice-related quality of life (V-RQOL) outcomes in laryngectomees. *Head Neck* 2011;33:31-6.
- van Sluis KE, van der Molen L, van Son RJ, et al. Objective and subjective voice outcomes after total laryngectomy: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275:11-26.
- Singer S, Amdal CD, Hammerlid E, et al; EORTC Quality of Life and the EORTC Head and Neck Cancer Groups. International validation of the revised European Organization for Research and Treatment of Cancer Head and Neck Cancer Module, the EORTC QLQ-HN43: Phase IV. *Head Neck* 2019;41:1725-37.
- Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:151-63.
- Larkin PJ, Cherny NI, La Carpija D, et al; ESMO Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29:iv111-iv125.
- Davies A, Leach C, Caponero R, et al. MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2019. doi: 10.1007/s00520-019-05016-4. Epub ahead of print.

Ruptured hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C and a sustained viral response

Kalıcı viral yanıtı olan kronik hepatit C hastasında hepatosellüler kanser rüptürü

✉ Firdevs TOPAL¹, ✉ Sabiye AKBULUT², ✉ Fatih Esad TOPAL³, ✉ Şebnem KARASU⁴

Departments of ¹Gastroenterology, ³Emergency and ⁴Radiology, Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

Department of ²Gastroenterology, University of Health Sciences, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Dear Editor,

Hepatitis C virus (HCV) is one of the most common causes of chronic liver disease in the world (1). The goal of chronic hepatitis C therapy is to prevent cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma (HCC) by achieving a sustained virologic response (SVR). It has been reported that telaprevir-based triple therapy enabled 60%–70% SVR in genotype 1 (G1) patients (2,3).

The 74-year-old male patient was diagnosed with chronic hepatitis C 6 years ago, and peginterferon (P) + ribavirin (R) therapy was initiated. As HCV-RNA positivity continued in the 24th week of treatment, the patient was considered unresponsive, and his treatment was concluded. With the introduction of telaprevir into the therapy approximately one year later, the G1b patient was started on a triple therapy (telaprevir, PR) for 12 weeks followed by a 36-week course of double therapy (PR); thereby, his treatment was completed in a total of 48 weeks. The patient, who now had SVR, has been followed up in the 4 years since the completion of his therapy by carrying out tests on his HCV-RNA and alpha-fetoprotein (AFP) levels, alongside abdominal ultrasonography (ABD USG) performed every 6 months.

The patient, who presented to the emergency department with a complaint of severe abdominal pain reflecting on his right shoulder about 4 months after his latest follow-up, had a heterogeneous solid mass about 6 cm in size in his eighth liver segment alongside free fluid in the perihepatic and pelvic areas, as revealed by ABD USG. The results of testing showed that the patient had a high AFP level of 36 ng/mL (0–8.1).

The results of all abdominal computed tomography scans carried out in view of these findings showed that the patient's liver was of a normal size with no pronounced undulation of the contours. A heterogeneous solid mass lesion about 67 × 73 × 68 mm in size growing toward the subdiaphragmatic space in liver segment 8 was observed to reveal a hyperdense, possibly arterial contrasting image; the presence of high-density fluid around the mass in the subdiaphragmatic space was also visualized. Consequently, the rapidly contrasting arterial mass on the hepatic dome was diagnosed as HCC (?), hepatic adenoma (?), and a ruptured mass, and it was recommended that the patient undergo dynamic magnetic resonance (MR). A T1A hypointense, T2A mildly hyperintense heterogeneous solid mass, 63 × 70 mm in size with fine borders and irregular contours, was visualized on the dome level of the eighth segment of the right lobe (Figure 1).

As a result, the patient was diagnosed with spontaneous rupture of the mass because of his high AFP levels, the presence of a solid mass concordant with HCC, contour irregularity neighboring the superior, and signs of hemoperitoneum observed in the perihepatic area. The patient was taken into surgery and died in the perioperative period.

The risk of HCC development in patients with SVR through direct-acting antiviral (DAA) has proven to be a controversial issue (4,5). Patients with SVR through DAA administration should be followed up every 6 months with regards to ABD USG results and AFP levels.

This manuscript was presented at the Turkish Association for the Study of the Liver (TASL) and the European Association for the Study of the Liver (EASL) Educational Conference as a poster presentation on March 03, 2018 in İstanbul/Turkey

Topal F, Akbulut S, Topal FE, et al. Ruptured hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C and a sustained viral response. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2019;18:126-128. DOI: 10.17941/agd.682162

Geliş Tarihi: 06.08.2018 • **Kabul Tarihi:** 10.10.2018

İletişim: Sabiye AKBULUT

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

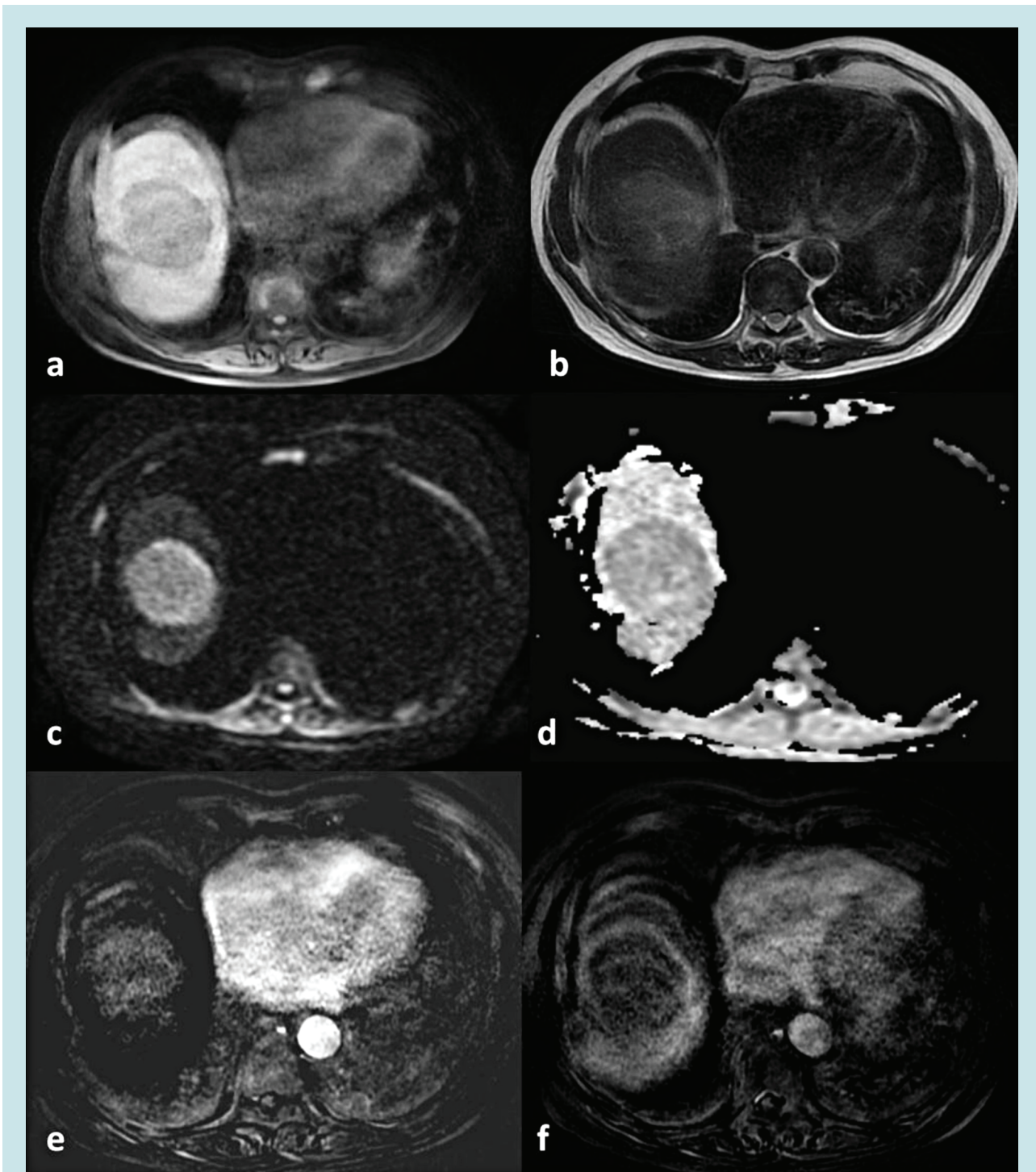


Figure 1. On abdominal MR images, the hepatocellular carcinoma is seen as a T1 hypointense (a), T2 mildly hyperintense (b) solid mass in the right liver lobe. It is hyperintense on diffusion-weighted images (c) and hypointense on the apparent diffusion coefficient (ADC) map images (d), which is compatible with diffusion restriction. The mass is enhanced in the arterial phase of dynamic contrast-enhanced images (e) and is washed out in the portal venous phase (f), which is the typical contrast enhancement pattern of hepatocellular carcinoma.

REFERENCES

1. Mangia A, Foster GR, Berg CP, et al; PegBase Group Investigators. Efficacy and safety profile of boceprevir- or telaprevir-based triple therapy or dual peginterferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C: The real-world PegBase observational study. *Ann Gastroenterol* 2017;30:327-43.
2. Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, et al; Kyushu University Liver Disease Study (KULDS) Group. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013;59:205-12.

3. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
4. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol* 2017;67:1204-12.
5. Alberti A, Piovesan S. Increased incidence of liver cancer after successful DAA treatment of chronic hepatitis C: Fact or fiction? *Liver Int* 2017;37:802-8.