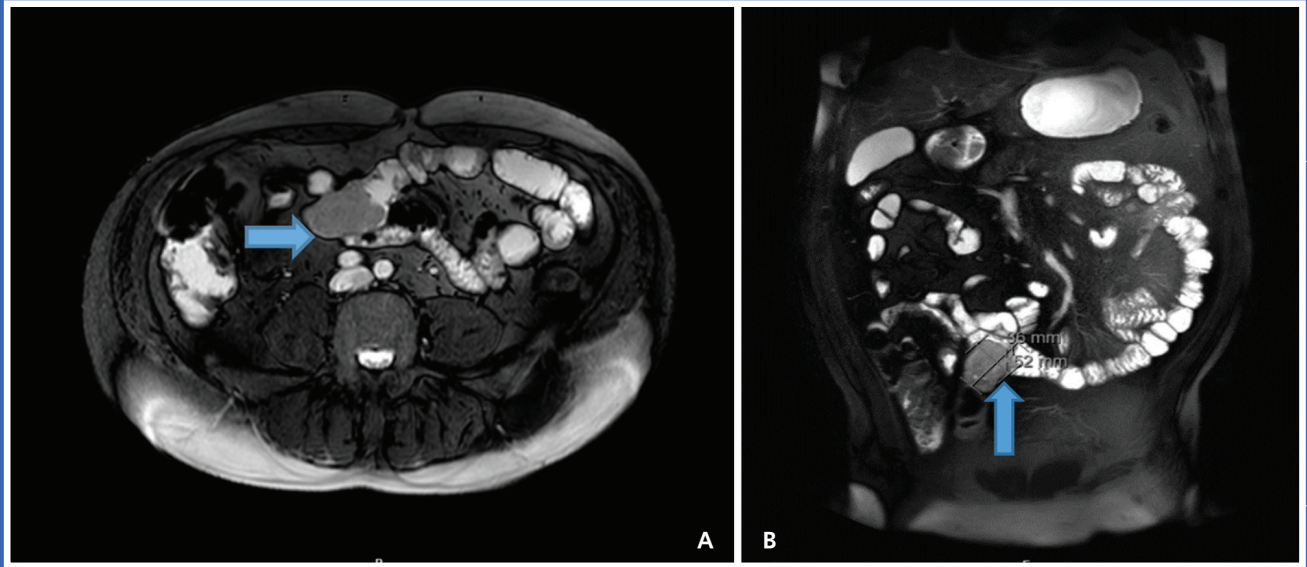


THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ



MR enterografide jejunum-ileum bileşkesinde 52x36 mm boyutlarında yumuşak doku intensitesinde kitle (mavi oklar).
(A) Yatay kesit, (B) Koronal kesit.

ISSN 1303-6629

Aralık/December 2020

Cilt/Volume 19

Sayı/Number 3



akademik.tgv.org.tr

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

Aralık/December: 2020

Cilt/Volume: 19

Sayı/Number: 3

Yayın Türü/Publication Type: Yaygın Süreli/Periodical

Basım Tarihi/Date of Issue: 31.12.2020

Yılda üç sayı yayınlanır/Published every four months

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

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/Responsible Editor:
Ali ÖZDEN

Yapım/Production: TGV Ltd. Şti.

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

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

Basım/Print: Fersa Matbaacılık Ltd. Şti.

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



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

Teknik Editör-Mizanpaj/Tecnical Editor-Page Layout:
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 kelimededen oluşan kısa başlık yazılmalıdır. Bu sayfada başlık dışında şu bilgiler bulunmalıdır. Yazarların adları başlığın altına açık olarak yazılmalı, soyadlarının üzerine rakam yazılarak çalıştıkları kurumlar dipnot olarak belirtilmelidir. Yazışmalar için sorumlu yazarın adresi, telefon ve faks numarası ile E-posta adresi yazılmalıdır.

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

yazarlara açıklama

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Üç veya daha az yazarlı makale için;

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

Üçten fazla yazarlı makale için;

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

Kitap kaynağı yazım örneği;

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

✓ Ölçü birimi olarak metrik sistem kullanılmalıdır.

✓ Reprint verilmeyecektir.

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

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

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

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

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

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

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

- 103 COVID-19'da gastrointestinal semptomlar ile hastalığın seyri ve prognozu arasında bir ilişki var mı? Tek merkezli pilot çalışma**

Is there a relationship between gastrointestinal symptoms and disease course and prognosis in COVID-19? A single-center pilot study

Enver AVCI, İsa ARDAHANLI, Erkin ÖZTAŞ, Selçuk DİŞİBEYAZ

- 109 Gastroskopik girişimlerde sedoanaljezi uygulanan anemik hastalarda entegre pulmoner indeks ve solunum komplikasyonlarındaki değeri**

Integrated pulmonary index and its value in respiratory complications in anemic patients undergoing sedoanalgesia in gastroscopic interventions

Hızır KAZDAL, Şule BATÇIK, Leyla KAZANCIOĞLU, İlkay BAHÇECİ, Remzi Adnan AKDOĞAN

- 116 Tenofovir ve entekavirin noninvaziv biyobelirteçler üzerindeki 5 yıllık değişimlerinin karşılaştırılması**

Comparison of 5-year changes of tenofovir and entecavir on noninvasive markers

Serkan YALAKİ, Mehmet Suat YALÇIN

- 123 Kronik hepatit C tedavisinde ikinci kuşak direkt etkili oral antivirallerin gerçek yaşam verileri: Tek merkez ve heterojen hasta grubu**

Real life data of second generation direct acting oral antivirals in the treatment of chronic hepatitis C: A single center and heterogeneous patient group

Mustafa AKAR, Tevfik SOLAKOĞLU

- 129 Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografinin endikasyonları, sonuçları ve komplikasyonları: Doğu Karadeniz'deki üçüncü basamak bir merkezin 3 yıllık verileri**

Indications, results, and complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: 3-year data of a third-level center in the Eastern Black Sea Region

Sami FİDAN, Arif Mansur COŞAR

- 136 Dieulafoy lezyonu tanılı hastalarda endoskopik tedavi başarısı ve takip sonuçları**

Success of endoscopic treatment in patients with dieulafoy lesion and follow-up results

Gökтуğ ŞİRİN, Ali Erkan DUMAN, Hasan YILMAZ, Sibel BALCI, Ayça EROĞLU HAKTANIR, Emrullah DENGESİK, Kenan ÖZENDİ, Altay ÇELEBİ, Sadettin HÜLAGÜ

143 Malign ile benign portal ven trombozunun ayırımında 3 Tesla manyetik rezonans görüntüleme difüzyon ağırlıklı görüntülemenin rolü

The use of diffusion-weighted imaging at 3 Tesla magnetic resonance imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombosis

Ezgi GÜLER, Egemen ÖZTÜRK, Mürvet YÜKSEL, Timur KÖSE, Mustafa HARMAN, Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ, Nevra Zehra ELMAS

150 Çölyak hastalarında glutensiz diyet uyumun öngörülmesinde nötrofil-lenfosit oranının önemi

Importance of neutrophil-lymphocyte ratio in predicting compliance with gluten-free diet in celiac patients

Cengiz KARACAER, Havva SERT, Mukaddes TOZLU

Olgu Sunumları/Case Reports

156 Akut gastrointestinal sistem kanması: Endoskopi sonrası sırada ne var? Olgu sunumu

Acute gastrointestinal bleeding: What is the next step after endoscopy? A case report

Feyzi BOSTAN, Halit KAYA, Ersin KAPAĞAN, Ridvan YAVUZ, Ayhan Hilmi ÇEKİN

Editöre Mektuplar/Letters To The Editor

159 A rare cause of the chronic diarrhea in geriatric patients: Vitamin D deficiency

Geriatrik hastada kronik ishal etiyolojisinde nadir bir neden: D vitamini eksikliği

Orhan COŞKUN, Mustafa ÇAPRAZ, Mustafa KAPLAN

Literatürden Seçmeler/Selected Articles

162 20 mm'den büyük geniş sesil kolon poliplerinde soğuk snare ile parçalı EMR

Cold snare piecemeal EMR of large sessile colonic polyps ≥ 20 mm

Dileep Mangira, Karla Cameron, Koen Simons, Simon Zanati, Richard LaNauze, Spiro Raftopoulos, Gregor Brown, Alan Moss. Cold snare piecemeal EMR of large sessile colonic polyps ≥ 20 mm. *Gastrointest Endosc* 2020;91:1343-52.

H. İbrahim DÜŞÜNCELİ, Yücel ÜSTÜNDAĞ

COVID-19'da gastrointestinal semptomlar ile hastalığın seyri ve prognozu arasında bir ilişki var mı? Tek merkezli pilot çalışma

Is there a relationship between gastrointestinal symptoms and disease course and prognosis in COVID-19? A single-center pilot study

Enver AVCI¹, İsa ARDAHANLI², Erkin ÖZTAŞ³, Selçuk DİŞİBEYAZ³

Bilecik Devlet Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²Kardiyoloji Kliniği, Bilecik Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ³Gastroenteroloji Kliniği, Eskişehir

Giriş ve Amaç: Pandemi yapan ve çok fazla ölüm nedeni olan COVID-19 genelde solunumsal semptomlarla prezente olsa da bazen bu semptomlara gastrointestinal semptomlar da eşlik etmektedir. Çalışmamızda COVID-19 hastalarında gastrointestinal semptomların sıklığını ve prognozla ilişkisini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** 11 Mart 2020-30 Nisan 2020 tarihleri arasında Bilecik Devlet Hastanesine başvuran ve real time polimeraz zincir reaksiyonu ile tanısı konulan 110 hastanın demografik, radyolojik, laboratuvar ve klinik açıdan analizi yapıldı. **Bulgular:** Hastaneye başvuru esnasında 13 (%11.8) hastada bir veya daha fazla gastrointestinal semptom vardı. Biyokimyasal parametrelerden D-dimer ve fibrinojen artışıyla gastrointestinal semptomlar arasında belirgin ilişki vardı ($p < 0.001$). gastrointestinal semptom varlığı hastalık şiddeti ile ilişkiliydi ($p=0.012$) ve hastalık şiddetini öngörmede yüksek prediktif değere sahipti (Odds Ratio=7.2). **Sonuç:** COVID-19 nadiren sadece gastrointestinal semptomlarla prezente olabilmektedir. Pandemi döneminde gastrointestinal semptomu olan hastalarda COVID-19 akılda tutulmalı ve sağlık çalışanları bu konuda uyanık olmalıdır ve korunma adına gerekli tedbirlerini almalıdırlar. Ayrıca bu hastaların erken tespit edilmesi ile hastalığın daha fazla yayılması engellenebilecektir.

Anahtar kelimeler: COVID-19, gastrointestinal semptomlar, hastalık şiddeti

Background and Aims: Although COVID-19 pandemic that causes many deaths is usually presented with respiratory symptoms, the symptoms are often accompanied by gastrointestinal symptoms. In our study, we aimed to investigate the frequency of gastrointestinal symptoms in COVID-19 patients and their relationship with prognosis. **Materials and Methods:** Demographic, radiological, laboratory, and clinical analyses were conducted on 110 patients who submitted to Bilecik State Hospital between 11 March 2020 and 30 April 2020. Furthermore, a real-time polymerase chain reaction was used to diagnose COVID-19. **Results:** During hospital admission, 13 (11.8%) patients had one or more gastrointestinal symptoms. There was an increase in the occurrence of gastrointestinal symptoms with age ($p=0.062$). In addition, there was a strong correlation between GI symptoms with D-dimer and fibrinogen increase from biochemical parameters ($p<0.01$). The occurrence of gastrointestinal symptoms was associated with disease severity ($p = 0.012$) and had a high predictive value when predicting disease severity (OR = 7.2). **Conclusion:** COVID-19 can rarely be presented with only gastrointestinal symptoms. Moreover, COVID-19 should be kept in mind in patients with gastrointestinal symptoms during the pandemic period, and health workers should be cautious and take appropriate precautions for protection. In addition, early identification of these patients will prevent further spread of the disease.

Key words: COVID-19, gastrointestinal symptoms, disease severity

GİRİŞ

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan Şehrinde yeni bir korona virüs (COVID-19) pnömonisi ortaya çıktı ve kısa sürede tüm Dünya'ya yayıldı. Hastalık 11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak ilan edildi. Uluslararası Virüslerin Taksinomisi Komitesi tarafından virüse "ciddi akut solunum sendromu koronavirus (SARS-CoV-2)" adı verildi (1). Hastalık hızlı bir şekilde tüm Dünya'ya yayılmış, milyonlarca insanı enfekte etmiş ve çok fazla sayıda insanın ölümüne neden olmuştur.

COVID-19 çoğu zaman sadece üst solunum yolu semptomlarıyla prezente olurken bazen de hafif pnömoni, şiddetli pnömoni, akut solunum yetmezliği ve çoklu organ

hasarı gibi geniş bir spektrumda kendini gösterebilmektedir (2). COVID-19 her ne kadar ön planda solunumsal semptomlara yol açıyor olsa da bazı hastalarda solunum dışı semptomlara da yol açabilmektedir. Bu semptomların bir kısmı gastrointestinal (GI) sistem ile ilgili olup bunlar bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare şeklindedir (3-5). Bazen de COVID-19 hiçbir solunumsal semptom göstermeden sadece GI semptomlarla prezente olabilmektedir (6).

GI semptomları olan hastaların hastaneye başvuru sürelerinin GI semptomu olmayanlara göre daha geç olduğu (5), dışkıda SARS-CoV-2 genomu saptananlarda viral kliniğin daha uzun sürdüğü bildirilmiştir (7).

İletişim: Enver AVCI

Bilecik Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Bilecik
E-mail: enver.a.dr@gmail.com

Avci E, Ardahanlı I, Öztas E, et al. Is there a relationship between gastrointestinal symptoms and disease course and prognosis in COVID-19? A single-center pilot study. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2020;19:103-108.
DOI: 10.17941/agd.847338

Geliş Tarihi: 18.11.2020 • Kabul Tarihi: 22.12.2020

Yapılan çalışmalarda COVID-19'da GI semptom görülme sıklığı değişik oranlarda saptanmış olup GI semptomların hastalık prognozu üzerine etkisi konusunda da farklı sonuçlar bulunmuştur (5,8-10). Biz çalışmamızda COVID-19 tanılı hastalarda GI semptomların sıklığını, bu hastalarda hastalık seyrini ve GI semptomların prognozu öngörmedeki değerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma retrospektif şekilde 11 Mart 2020-30 Nisan 2020 tarihleri arasında Bilecik Devlet Hastanesinde tek merkezli olarak retrospektif tarzda yapılmıştır. Çalışmaya 110 COVID-19 enfeksiyonu olan hasta dahil edildi. Çalışmaya sadece real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) pozitif hastalar alınmıştır.

Hastalar COVID-19 şiddetine göre 3 gruba ayrıldı. Buna göre solunum yolu semptomları olan ancak bilgisayarlı tomografide (BT) pnömonisi olmayanlar hafif şiddetli, solunum yolu semptomlarına ilaveten BT'de pnömonisi olanlar orta şiddetli, solunum yetmezliği gelişip yoğun bakıma alınanlar ise şiddetli grup olarak sınıflandırılmıştır.

Toraks BT'de COVID-19 pnömonisi ile uyumlu BT diyebilme için tipik kriterler kullanılmıştır; Bunlar buzlu cam görünümü, bilateral olma, periferik ve dorsal tutulum, kaldırım taşı görünümü, hava bronkogramı, vasküler genişleme, konsolidasyon, bronş değişiklikleri, peribronkoveziküler dağılım, daha çok orta, alt zonlarda ve multilobular olma şeklinde idi (11).

Gastrointestinal semptomlar olarak bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı değerlendirmeye alınmış olup günde >3'ten fazla gevşek dışkılama diyare olarak kabul edilmiştir.

Çalışma dışlama kriterleri; başlangıçta toraks BT çekilmemiş olması, hastaneye başvurmadan önce antibiyotik ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç kullanılmış olması, aktif dönemde inflamatuvar barsak hastalığı, diyare baskın iritabl barsak sendrom ve kronik karaciğer hastalığı varlığı olması idi.

RT-PCR testleri tersiyer merkez olan Bursa Şehir Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapılmıştı. Bu amaçla alınan nazofarengeal sürüntüler viral transport besiyerine (virokült) konulmuş ve soğuk zincirde bu laboratuvara götürülmüştü. Burada SARS-CoV-2 genomu %99.4 sensitivite, %99.0 spesifiteye sahip RT-qPCR tespit kiti kullanılarak araştırılmış ve test sonuçları yaklaşık 24-48 saat sonra Sağlık Bakanlığı Halk sağlığı Yönetim Sistemine (HSYS) aktarılmıştı. Tarafımızca HSYS kayıtları yeniden incelenerek RT-PCR sonuçları kontrol edildi.

Hastaların tümüne başvuru anında kontrastsız toraks BT çekilmişti. Hastaların BT'leri yeniden incelenerek COVID-19 ile uyumlu pnömoni bulguları olanlar hasta verilerini bilmeyen bir radyolog tarafından değerlendirilerek tanılar konfirme edildi.

Hastalara tam kan sayımı yapıldı. Biyokimyasal parametreleri venöz kan örneklerinden ölçüldü. Kan örneklerinde aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), D-dimer, fibrinojen, ferritin total ve direkt bilirübin, sodyum, potasyum, üre, kreatinin değerlendirildi.

Hastaların tıbbi özgeçmişleri hastane bilgi sisteminden alındı. Öykülerinde eksiklik olan hastalardan halen yatmakta olanlar için serviste takip eden hekiminden, yoğun bakımda yatanlar için birinci derece yakınlarından, taburcu olmuş hastalar ise telefonla aranarak eksik bilgileri tamamlandı.

Çalışmamızda hastaların demografik, radyolojik, laboratuvar parametrelerini, klinik bulgularını ve hastalığın sonuçlarını (taburcu, mekanik ventilasyon ve ölüm) topladık ve bunları analiz ettik.

İstatiksel Yöntem

Tüm sürekli ölçümler normallik için Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler Student t testi, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ki-kare analizi kullanılarak karşılaştırıldı. P <0.05 değişkenlerinin sonuçları istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatiksel analizler IBM SPSS statistics 22 sürümü kullanılarak yapıldı.

Etik Onay

Çalışmanın etik kurul onayı Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı etik kurulu tarafından 2020_05_11T21_25_32 karar numarası ile 16.05.2020 tarihinde alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyon Prensiplerine uygun şekilde yapılmıştır.

BULGULAR

Hastalar demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde, hastaların 32'si (%29.1) kadın, 78'i (%70.9) erkekti. En küçüğü 16 en büyüğü 85 yaşında olup yaş ortalaması 38.5±18.15 yıl idi. Başvuru esnasında 53 (%49.2) hasta orta ve şiddetli hastalığa, 57 (%51.2) hasta ise hafif şiddette hastalığa sahipti. Hastalığı daha şiddetli olanların 16'sı (%30.2) kadın, 37'si (%60.8) erkekti.

Hastalık şiddetiyle; yaş, AST, GGT, LDH, CRP, D-dimer, fibrinojen ve ferritin değerlerindeki yükseklik, lenfosit ve monosit değerlerindeki düşüklük ile anlamlı ilişki varken; cinsiyet, ALT, bilirübinler, lökosit ve nötrofil değerleriyle istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p < 0.05$, $p > 0.05$ sırasıyla) (Tablo 1).

Hastaların takibinde; başlangıçta hafif şiddette hastalığı olanların hiçbirinin kliniğinde kötüleşme olmazken, orta şiddette hastalığı olanlardan biri serviste ani ölümlerle kaybedilirken, 5 tanesi yoğun bakıma alındı ve hepsi izlemde entübe edilip mekanik ventilatöre bağlandı. Entübe olanlardan 2 tanesi ölümler, 3 tanesi ekstübe olup sonrasında taburcu oldu.

Başvuru esnasında 13 (%11.8) hastada bir veya daha fazla GI semptom vardı. GI semptomlar olarak; 10 (%9.1) hastada diyare, 10 (%9.1) hastada bulantı, 8 (%7.3) hastada kusma ve 2 (%1.8) hastada karın ağrısı vardı. Bir (%0.9) hastada ise dört GI semptomunun hepsi bulunuyordu.

GI semptomu olan ve olmayan hastalar demografik, radyolojik, laboratuvar ve klinik açıdan değerlendirildiğinde; cinsiyet ile GI semptom sıklığı arasında ilişki yokken ($p=0.505$), yaş artışıyla GI semptom görülme sıklığı

arasında istatistiksel olarak hafif bir ilişki vardı (47.5 ± 18.3 , 37.5 ± 17.85 sırasıyla; $p=0.062$).

GI semptomu olan ve olmayan hastalar başvuru BT'deki pnömoni şiddeti açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında tutulum ve şiddet açısından farklılık yoktu. İki grupta da tutulum bilateral ve benzer şiddettedir.

Hastalar laboratuvar parametreleri açısından değerlendirildiğinde, GI semptomu olan grupta GI semptomu olmayan gruba göre LDH (275.5 ± 97.9 vs 232.6 ± 158.5 , sırasıyla; $p=0.032$), CRP (30.1 ± 21.2 vs 22.7 ± 43.1 , sırasıyla; $p=0.017$), D-dimer (1108.9 ± 1310.9 vs 675.1 ± 1619.8 , sırasıyla; $p=0.006$), ferritin (223.7 ± 357 vs 370.8 ± 416.8 sırasıyla; $p=0.073$) ve fibrinojen (475.8 ± 199.8 vs 338.77 ± 159 , sırasıyla; $p=0.006$) değerleri anlamlı şekilde daha yüksekti. AST, ALT, GGT, direkt ve total bilirübinler, beyaz küre, lenfosit ve monosit değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (her biri için $p > 0.05$). GI semptom olan ve olmayan hastaların parametrelerle karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir.

Hastalığın klinik şiddeti ile GI semptomların varlığı ilişkisi için yapılan değerlendirmede; GI semptomlar orta ve şiddetli hastalığı olan grupta hafif şiddette hastalığı olan gruba göre daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı [$n=11$ (%20.8), $n=2$ (%3.5) sırasıyla, $p=0.012$].

Tablo 1. COVID-19'daki parametrelerin karşılaştırılması

	Hafif (57)	Orta ve Şiddetli (53)	p Değeri
Yaş (yıl)	28.12±10.22	49.60±18.29	<0.001
Cinsiyet (kadın), n, %	16 (28%)	16 (43%)	0.973
AST (U/L)	27.74±13.28	42.04±38.64	0.013
ALT (U/L)	29.74±32.50	41.23±56.09	0.188
GGT (U/L)	31.46±13.99	47.09±35.01	0.003
LDH (U/L)	192.14±74.55	284.81±195.43	0.002
T. bil. (mg/dl)	0.66±0.18	0.69±0.36	0.501
D. bil. (mg/dl)	0.15±0.71	0.17±0.11	0.356
CRP (mg/dl)	5.83±12.9	42.31±51.39	<0.001
d-Dimer (ng/ml)	244.6±138.6	1236.8±2166.8	0.002
WBC (/mm ³)	7329.1±2612.3	7099.06±3211.2	0.68
Nötrofil (/mm ³)	4463.8±2240.9	4630.9±3020.1	0.741
Lenfosit (/mm ³)	2182.6±887.8	1723.4±808.8	0.06
Monosit (/mm ³)	514.2±166.7	443.5±188.7	0.04
Ferritin (ng/ml)	109.86±51.52	380.34±487.04	<0.001
Fibrinojen (mg/dl)	274.05±78.1	440.58±196.2	<0.001

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, T. Bil.: Total bilirübin, D. Bil.: Direkt bilirübin, CRP: C-reaktif protein, WBC: Lökosit. (P < 0.05 istatistiksel anlamlılık)

Klinik takipte 110 hastanın 6'sında yoğun bakım ünitesine (ICU) alınma, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacı ve ölüm oluştu. GI semptomu olan 13 hastanın 1 (%7.7) tanesinde sonlanım noktası gelişirken, GI semptomu olmayan 97 hastanın 5 (%5.2) tanesinde sonlanım noktası gelişti. Yapılan istatistiksel analizde GI semptom ile sonlanım noktaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0.539$).

GI semptomlar ile hastalık şiddeti arasında ilişki olup olmadığını belirlemek için multivaryant lojistik regresyon analizi yapıldığında, GI semptomların hastalık şiddetini öngörmeye yüksek prediktif değere sahip olduğu saptandı [Odds Ratio (OR)=7.2, güven aralığı (CI) %95=1.51-34.24 $p=0.012$]. Prediktif değeri olan tüm parametreler Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 2. Şiddetli COVID-19 için multivaryant regresyon analizi

	P-değeri	OR	95% CI
GI semptomlar	0.012	7.2	1.515-34.24
Yaş (yıl)	<0.001	1.104	1.063-1.147
AST (U/L)	0.013	1.046	1.011-1.083
CRP (mg/L)	<0.001	1.04	1.022-1.077
GGT (U/L)	0.003	1.032	1.009-1.056
Ferritin (ng/ml)	<0.001	1.011	1.005-1.017
LDH (U/L)	0.002	1.01	1.004-1.017
Fibrinojen (mg/dl)	<0.001	1.01	1.006-1.015
D-dimer (ng/ml)	0.002	1.006	1.003-1.009

OR: Odds ratio, CI: Güven aralığı, GI: Gastrointestinal, AST: Aspartat aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, LDH: Laktat dehidrogenaz. (P <0.05 istatistiksel anlamlılık)

Tablo 3. GI semptomları olan ve olmayanların karşılaştırılması

	GI semptom (-)	GI semptom (+)	P değeri
Yaş (yıl)	37.5±17.85	47.5±18.3	0.062
AST (U/L)	33.7±29.9	41.2±24.7	0.051
ALT (U/L)	34.5±47.8	36.3±23.1	0.382
GGT (U/L)	38.7±28.1	39.1±21.4	0.667
LDH (U/L)	232.6±158.5	275.5±97.9	0.032
T. bil. (mg/dl)	0.67±0.27	0.7±0.35	0.985
D. bil. (mg/dl)	0.15±0.09	0.17±0.11	0.555
CRP (mg/L)	22.7±43.1	30.1±21.2	0.017
D-dimer (ng/ml)	675.1±1619.8	1108.9±1310.9	0.006
WBC (/mm ³)	7415.3±2966.9	6093.85±1935	0.133
Nötrofil (/mm ³)	4642.2±2733.2	4083±1617	0.654
Lenfosit (/mm ³)	2007.6±914.6	1662.3±484.8	0.175
Monosit (/mm ³)	490.4±183	415.4±152.1	0.152
Ferritin (ng/ml)	223.7±357.6	370.8±416.8	0.073
Fibrinogen (mg/dl)	338.77±159	475.8±199.8	0.006

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, T. Bil.: Total bilirübin, D. Bi.: Direkt bilirübin, CRP: C-reaktif protein, WBC: Lökosit. (P <0.05 istatistiksel anlamlılık)

TARTIŞMA

Çalışmamızın ana bulgularından birisi GI semptomu olan grupta biyokimyasal parametrelerden LDH, CRP, ferritin, fibrinojen ve D-dimer seviyeleri GI semptomu olmayan gruba göre daha yüksekti. Diğer bir bulgumuz ise GI semptom varlığı COVID-19'un şiddetini öngörmede yüksek prediktif değere sahipti.

COVID-19 ön planda solunum yolu semptomları ile presente olsa da azımsanmayacak sayıda hastada GI semptomlar da gösterebilmektedir. GI tutulum Coronavirus enfeksiyonlarında bilinen bir özellik olup (12) geçmişte yaşanan Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ve Middle East Respiratory sendromu (MERS) salgınlarında GI semptomların ön planda olduğu gözlenmiştir (13-15). Yapılan bildirimlerde MERS hastalarının yaklaşık %30'unda diyare olduğu saptanmıştı (16).

COVID-19'un GI semptomlara nasıl neden olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte SARS-Cov-2 genomu için anjiyotensin konverting enzim-2'nin (ACE-2) viral reseptör olduğu ve ACE-2'nin sadece akciğerde olmadığı, aynı zamanda GI sistemde de bol miktarda ekspresye edildiği bulunmuştur (17,18). ACE-2'ye bağlanıp hücre içine giren SARS-CoV-2'nin bu şekilde GI semptomlara neden olduğu düşünülmektedir (16). Ancak neden bazı hastalarda GI semptomlar varken bazı hastalarda olmadığı halen açık değildir. Bu durum; alınan virüs yükü, solunum yollarındaki yetersiz klirens, defans mekanizmalarının eksikliği ve intestinal flora farklılığı ile ilgili olabilir.

Çin'de 651 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %11.4'ünde GI semptom saptanmıştı (8). Bu sonuca benzer şekilde 83 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada hastaların %10.1'inde GI semptom izlenmişti (9). Singapur'da yapılan bir çalışmada ise hastaların %17'sinde diyare saptanmıştı. Bu çalışmada tüm hastaların dışında SARS-CoV-2 genomu araştırılmış ve dışkıda genom varlığı ile GI semptomlar arasında ilişki saptanmamıştı (19). Çin'de 206 hafif şiddette hastalığı olan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %32.5'inde diyare vardı ve bunların %19.4'ünde diyare ilk semptomdu (7). Yine Çin'de yapılan başka bir çalışmada GI semptom görülme sıklığı oldukça yüksek oranda saptanmış olup hemen hemen hastaların yarısında gözlenmişti ve semptomlar daha çok iştahsızlık ve diyare şeklindeydi (5). Bu çalışmaya benzer şekilde ABD'de 318 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da GI semptom görülme sıklığı %61.3 olup diyare %33.7, bulantı %26.4 şeklindeydi (10). Son iki çalışmanın da ortak özelliği iştahsızlığı GI semptom olarak kabul etmeleriydi. Bu nedenle oranları oldukça yüksek çıkmıştı. Görüldüğü gibi COVID-19 hastalarında

GI semptomların görülme sıklığında birbirinden farklı sonuçlar izlenmektedir. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmese de muhtemelen toplumsal beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar, genetik farklılıklar ve çalışma popülasyonlarının farklı demografik özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde GI semptomlarla hastalık şiddeti arasında ilişki olup olmadığı konusunda birbirinden farklı sonuçlar vardır. Pan L ve arkadaşları GI semptom varlığı ile hastalık şiddetinin arttığını bildirmişler ancak sonlanım noktalarına etkisinden bahsetmemişlerdir (5). Jin X ve arkadaşları GI semptomları olan hastaların semptomu olmayanlara göre genel olarak daha yüksek ateş, daha yüksek karaciğer hasarı oranları ve daha şiddetli/kritik hastalığı olduğunu bildirmişlerdir (8). Bu çalışmaların aksine Redd WD ve arkadaşları GI semptomların yatış sonuçlarını etkilemediğini bildirmişlerdir (10). Çalışmamızda COVID-19 şiddeti ile GI semptom varlığı arasında ilişki saptanmış olup, yaptığımız multivaryant lojistik regresyon analizinde GI semptom varlığı hastalığın daha şiddetli olma ihtimalini 7.2 kat arttırıyordu ve bu diğer tüm parametrelerin prediktivite değerinden yüksekti. ICU alınma, mekanik ventilasyon ve ölüm gibi sonlanım noktaları arasında kesin bir istatistiksel analiz yapmak için sayımız (n=6) yetersiz olsa da, yine de yaptığımız analizde GI semptomların sonlanım noktaları üzerine anlamlı etkisi yoktu (p=0.539).

Çalışmamızın başlıca sınırlılığı görece olarak hasta sayısının az olması ve çalışmanın retrospektif olarak tasarlanmış olmasıdır. Retrospektif tasarlanmasının nedeni olası bulaş riskini önlemektir.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız ülkemizde COVID-19 hastalarında GI semptomların sıklığını ve prognozla ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. COVID-19'da solunumsal semptomlara GI semptomlar değişik oranlarda eşlik edebilmektedir. Çok nadiren hastalar sadece GI semptomlar ile başvurabilmektedir. Bu nedenle pandemi döneminde GI semptomu olan hastalarda COVID-19 enfeksiyonu akıldan tutulmalı, sağlık çalışanları bu konuda uyanık olmalı ve hastalıktan korunma adına gerekli tedbirlerini almalıdırlar. Yine bu hastaların erken tespit edilmesi ve karantena alınması ile hastalığın yayılması da engellenebilecektir. Ayrıca GI semptomları olan hastalarda hastalığın daha şiddetli olma ihtimali göz önünde bulundurulmalı ve yakın izlem yapılmalı kanaatindeyiz. Çalışmamızın bulgular eşliğinde literatüre katkı sağladığı düşünülmüş olup, bu konuda daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

"Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler."

KAYNAKLAR

1. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel Coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105948. Epub 2020 Mar 19.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a Report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-42.
3. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020;158:1831-3.e3. Epub 2020 Mar 3.
4. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020;158:1518-9. Epub 2020 March 3.
5. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020;115:766-73.
6. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-36.
7. Han C, Duan C, Zhang MD, et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: Clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J Gastroenterol* 2020;115:916-23. Epub Apr 15.
8. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms *Gut* 2020;69:1002-9. Epub 2020 Mar 24.
9. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
10. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 infection in the United States: A multicenter cohort study. *Gastroenterology* 2020;159:765-7.e2. Epub 2020 Apr 22.
11. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* 2020;30:4381-9. Epub 2020 Mar 19.
12. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020;27:taaa021.
13. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-94.
14. Leung WK, To KF, Chan PK, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003;125:1011-7.
15. Chan JF, Lau SK, Tos K, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:465-522.
16. Chan JF-W, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514-23.
17. Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *Gut* 2020;69:1010-8. Published online 2020 Apr 2.
18. Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020;69:1141-3. Epub 2020 Feb 26.
19. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut* 2020;69:1144-5. Epub 2020 Mar 20.

Gastroskopik girişimlerde sedoanaljezi uygulanan anemik hastalarda entegre pulmoner indeks ve solunum komplikasyonlarındaki değeri

Integrated pulmonary index and its value in respiratory complications in anemic patients undergoing sedoanalgesia in gastroscopic interventions

● Hızır KAZDAL¹, ● Şule BATÇIK¹, ● Leyla KAZANCIOĞLU¹, ● İlkey BAHÇECİ², ● Remzi Adnan AKDOĞAN³

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ²Tıbbi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, Rize

Giriş ve Amaç: Endoskopik prosedürlerde sedoanaljeziye bağlı komplikasyonlar morbiditenin önde gelen nedenlerindedir. Dolaşım, solunum fonksiyonu ve ventilasyonun izlenmesi önemlidir. Entegre pulmoner indeks, periferik oksijen saturasyonu, end-tidal karbondioksit konsantrasyonu, solunum sayısı ve kalp hızı değerlerinin eş zamanlı ortak analiziyle elde edilen bir parametredir. Entegre pulmoner indeks tek değer vererek iyi bir monitörizasyon ve takip yapmamızı sağlar. Çalışmamızda anemik hastalarda sedoanaljezi ile yapılan gastroskopik girişimlerde entegre pulmoner indeks skorlarının tespiti ile meydana gelebilecek solunumsal komplikasyonların takibindeki önemini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Gastroskopi girişimlerinde sedoanaljezi uygulanan hastalar iki gruba ayrıldı: Grup I (n: 155) anemisi bulunan, Grup II (n: 158) anemisi bulunmayan hastalar. Hastalara ait demografik veriler ile işlem öncesi bazal 0., 5. ve 10. dakika ortalama arteriyel kan basıncı, kalp hızı, periferik oksijen saturasyonu, solunum sayısı, end-tidal karbondioksit konsantrasyonu, entegre pulmoner indeks değerleri tespit edildi. Takip edilen bu parametreler üzerinden solunumsal komplikasyonlar belirlenerek iki grup karşılaştırıldı. **Bulgular:** Cinsiyet açısından 313 hastanın %49'u erkek, %51'i kadın olup yaş ortalaması 53±16.5'di. Gruplar arasında 0., 5. ve 10. dakikalar için entegre pulmoner indeks skoru, periferik oksijen saturasyonu, solunum sayısı, end-tidal karbondioksit konsantrasyonu ve ortalama arteriyel kan basıncı açısından anlamlı fark yoktu (p >0.05). Grup II için, kalp hızı tüm ölçüm zamanlarında Grup I'den yüksek bulundu (p <0.001). Ayrıca iki grup arasında, entegre pulmoner indeks ve diğer monitörizasyon parametreleri üzerinden tanımlanan solunum komplikasyonları açısından anlamlı fark bulunmadı (p >0.05). **Sonuç:** Gastroskopik girişimlerin sedoanaljezi uygulamalarında, anemi solunumsal komplikasyonların ortaya çıkması açısından önemli bir sorun oluşturmamıştır. Entegre pulmoner indeks monitörizasyonunun, gastroskopi girişimlerinde sedoanaljezi uygulanan anemik ve anemik olmayan hastalarda doğru ve güvenli bir monitörizasyon tekniği olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Anemi, entegre pulmoner indeks, gastroskopi, solunum komplikasyonları, sedoanaljezi

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, anemi erişkinler için hemoglobin düzeyinin erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl'den düşük olması olarak tanımlanmıştır (1). Dünya genelinde aneminin önde gelen nedeni olan demir eksikliği anemisi (2,3) 65 yaş üstü hastalarda %63-85

Background and Aims: Complications due to sedoanalgesia are the leading cause of morbidity in endoscopic procedures. Thus, monitoring of circulation, respiratory function, and ventilation is important. Integrated pulmonary index offers good monitoring and follow-up by providing the only value obtained by simultaneous joint analysis of peripheral oxygen saturation, end-tidal carbon dioxide concentration, and respiratory and heart rate values. The objective was to analyze the integrated pulmonary index score and its place in the follow-up of respiratory complications that may occur in anemic patients undergoing sedoanalgesia during gastroscopic procedures. **Materials and Methods:** Patients who underwent sedoanalgesia during gastroscopic procedures were divided into two groups: Group I (n: 155) with anemia and Group II (n: 158) without anemia. Based on the demographic data of the mean arterial blood pressure, heart rate, peripheral oxygen saturation, respiratory rate, and end-tidal carbon dioxide concentration of the patients, the integrated pulmonary index values were determined at the beginning and the 5th and 10th minutes of the procedure. Moreover, respiratory complications in both groups were compared using these parameters. **Results:** In this study, 49% of 313 patients were male, 51% of female and the mean age was 53±16.5. There was no substantial difference between the groups with respect to the integrated pulmonary index score, peripheral oxygen saturation, respiratory rate, end-tidal carbon dioxide concentration, and mean arterial blood pressure at the beginning and the 5th and 10th minutes of the procedure (p >0.05). In Group II, the heart rate was found to be higher than in Group I in all time frames (p <0.001). There was no substantial difference between the two groups in terms of respiratory complications as described by the integrated pulmonary index and other monitoring parameters (p >0.05). **Conclusion:** In sedoanalgesia applications of gastroscopic interventions, anemia did not pose a major problem in the emergence of respiratory complications. Integrated pulmonary index monitoring is known to be an accurate and safe monitoring technique in anemic and non-anemic patients undergoing sedoanalgesia in gastroscopic procedures.

Key words: Anemia, integrated pulmonary index, gastroscopy, respiratory complications, sedoanalgesia

oranında gastrointestinal sistem (GİS) kaynaklı kayıplar nedeniyle ortaya çıkar (4,5).

Demir eksikliği anemisine neden olan GİS kaynaklı en sık patolojiler peptik ülser, maligniteler ve antiagregan ajan kullanımıdır (6). Dolayısıyla bu hastalara tanı ve tedavi

İletişim: Hızır KAZDAL

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İslampaşa Mah. Şehitler Cad. 53020 Merkez/Rize

Faks: +90 464 212 30 15 • E-mail: hizir.kazdal@erdogan.edu.tr

Kazdal H, Batçık Ş, Kazancıoğlu L, et al. Integrated pulmonary index and its value in respiratory complications in anemic patients undergoing sedoanalgesia in gastroscopic interventions. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:109-115. DOI: 10.17941/agd.742752

Geliş Tarihi: 26.06.2020 • Kabul Tarihi: 17.11.2020

amaçlı gastroskopi girişimi yapma gereksinimi doğmaktadır. Ancak; işlem sırasında uygulanan derin sedoanaljezi solunum depresyonuna; yüzeysel sedoanaljezi hastanın ve uygulayıcının konforunun bozulmasına neden olmaktadır (7). Bu hassas dengede; gelişebilecek kardiyopulmoner komplikasyonların yakın takibi ve erken tanınması morbidite ve mortaliteyi en aza indirmektedir. Bu sebeple sedoanaljezi uygulanan hastaların, kılavuzların önerdiği şekilde dikkatli ve sürekli olarak izlenmesi gerekmektedir (8,9).

Monitörizasyon için yalnızca nabız oksimetre kullanımı oksijenizasyon hakkında bilgi sağlar, ancak ventilasyonun etkinliği hakkında bilgi vermez (10). Orta veya derin sedasyon sırasında ventilasyonun kapnografi ile izlenmesi ise apne ve hava yolu obstrüksiyonunun erken saptanmasını kolaylaştırır (11), hipoksemi gelişimini öngörür (12) ve solunum depresyonu ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltabilir (13).

Kapnograf cihazı End-tidal CO₂ (EtCO₂), solunum sayısı (SS), kalp atım hızı (KAH) ve periferik oksijen satürasyonu (SpO₂) değerlerinin her birini ayrı ayrı monitörize ederken tümünün eş zamanlı matematiksel analizinden "Entegre Pulmoner İndeks" (EPI) olarak tanımlanan ve solunum durumunu gösteren tek bir rakamsal değer elde eder (14,15) ve bu; sedasyon uygulamalarında monitörizasyona iyi bir alternatif olarak görülebilir. EPI, 1 ile 10 arasında değişen rakamsal değerler alır ve altı kategorik grupta değerlendirilir (Tablo 1).

Tablo 1. Entegre pulmoner indeks tablosu (1 ve 10 arası)

EPI	Hasta Durumu
10	Normal
8 – 9	Normal sınırlar içerisinde
7	Normal sınırlara yakın; dikkat gerektirir
5 – 6	Dikkat gerektirir ve müdahale gerekebilir
3 – 4	Müdahale gerekir
1 – 2	Acil müdahale gerekir

EPI: Entegre pulmoner indeks

EPI, apnenin neden olduğu hipoksemi için sunduğu erken uyarı puanı ile (16) hastanın solunum durumunun kolay ve hızlı bir şekilde değerlendirilmesine ve riskli durumlarda erken müdahale edilmesine olanak sağlar (17).

Sedasyon eşliğinde gastrointestinal endoskopik girişim uygulanan hastaların %0.3'ünde minör komplikasyonlar meydana gelirken, majör komplikasyon %0.01 oranında,

genel mortalite %0.005 oranında görülür (18). Öngörülemeden intraoperatif komplikasyonların artışı; ileri yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) <18.5 kg/m², Amerikan Anesteziyologlar Derneği [American Society of Anesthesiology (ASA)] fiziksel durum III-V, kolonoskopi ve planlı trakeal entübasyon ile ilişkili bulunmuştur (19).

Bu çalışmada sedoanaljezi uygulanan gastroskopik girişimlerde bir komorbidite olarak anemi mevcudiyetinde; EPI ile monitörizasyon sağlanmasının, solunumsal komplikasyonların erken tanınması ve işlemlerin güvenli bir şekilde yapılabilmesindeki değerini belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (Etik Kurul Karar No: 2019/143) alınarak gerçekleştirildi. Prospektif, gözlemsel çalışmamızda Ekim 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında Endoskopi Ünitesinde gastroskopi işlemleri için sedoanaljezi uygulanan 313 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hasta Çalışma Popülasyonu ve Çalışmanın Dizaynı

Çalışmamızda, 18-74 yaş arası, ASA kılavuzları tarafından fiziksel durum 1-3 olarak sınıflandırılan hastalar iki gruba ayrıldı. DSÖ tarafından erişkinler için belirlenen anemi tanımlamasına uyan (hemogloblin düzeyi erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl'den düşük) hastalar Grup 1 (Anemi Grubu), hemogloblin düzeyleri bu tanımlamanın üzerinde olan hastalar Grup II (Kontrol Grubu) olarak belirlendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, VKİ, ASA fiziksel durum sınıfı, yandaş hastalıkları, hemogloblin seviyeleri, kullanılan ilaç dozları ile işlem öncesi bazal (0) ve 5., 10. dakika (dk) ortalama arteriyel basıncı (OAB), KAH, SpO₂, SS, EtCO₂, EPI değerleri ve ortaya çıkan solunumsal komplikasyonlar kaydedilerek iki grup karşılaştırıldı.

Hastanın endotrakeal entübe veya trakeostomize olması, üst GİS kanama nedeniyle acil olarak işleme alınma, ASA Sınıf IV ve V, işlem öncesi bazal ölçümde hipoksi (SpO₂ ≤90%) ve hipotansiyon (sistolik kan basıncı <90 mmHg), hamilelik, 18 yaş altı ve 74 yaş üstü olma dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

Önceden premedikasyon almayan, teşhis amaçlı endoskopi yapılacak hastalara nazal kanül aracılığı ile 2 lt/dk O₂ desteği sağlandı ve intravenöz (iv) kanülasyon yapıldı. Sedoanaljezi için başlangıç dozu olarak iv fentanil 0.5 mcg/kg, propofol 1 mg/kg kullanıldı. Gastroenteroloğun üst gastrointestinal endoskopi prosedürünü gerçekleştirmesi için istenen orta-derin sedasyon seviyesi ihtiyaç halinde

eklenen 10-20 mg propofol iv bolus dozları ile sağlandı. Sedoanaljezi uyguladığımız hastaların uyanıklık düzeyi uyanıklık/sedasyon değerlendirme skalası [OAA/S sedasyon derinliği skoru (Observers Assessment of Alertness Sedation Scale)] ile değerlendirildi (20) (Tablo 2).

Monitörizasyon

Tüm olgulara standart olarak üç yollu elektrokardiyogram, non-invaziv kan basıncı, kapnograf cihazı (Capnostream 20p/Medtronic-Orion Medical) monitörizasyonu yapıldı. Monitörün nazal probu ile EtCO₂ ve SS, parmak probu ile SpO₂ ve KAH ölçüldü. Cihazın bu değerlerden hesap ettiği solunum skoru; EPI'de monitörize edildi. İşlem öncesi bazal değer ve sonrasında 5 dk aralıklarla alınan değerler kaydedildi. Tüm ölçümler hasta sol lateral dekübitus pozisyonunda iken alındı.

Solunum komplikasyonları "dikkat artırılması gereken durumlar" ve "müdahale edilmesi gereken durumlar" olarak tanımlandı.

EPI için; EPI skor seviyesi 4-6 "dikkat artırılması gereken durum", EPI skor seviyesi 1-3 "müdahale edilmesi gereken durum" olarak tanımlandı.

Diğer monitörizasyon parametreleri için; SpO₂ <% 92 ve >% 88 ve/veya SS ≤ 8 ve / veya EtCO₂'de 30 saniyeden

uzun bir süre boyunca %20'lik bir değişiklik "dikkat artırılması gereken durum"; SpO₂ ≤% 88 ve/veya EtCO₂ dalga formunun 30 saniyeden uzun bir süre kaybolması "müdahale edilmesi gereken durum" olarak değerlendirildi ve kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için, IBM SPSS Statistics 22 (SPSS, IBM, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli veriler ortalama ve standart sapma [ortalama±SD] veya medyan ile kategorik veriler frekans ile tanımlandı. Bağımsız gruplarda sayısal verilerin karşılaştırılması için; normal dağılım görülmesi durumunda Independent Samples t-test, normal dağılım olmaması durumunda Mann-Whitney U test kullanıldı. Anlamlılık p <0.05 ile değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 313 hastanın %51'i kadın, %49'u erkek olup yaş ortalaması 53±16.5 idi. Demografik veriler her iki grup için belirlendi (Tablo 3). İki grup arasında 0., 5. ve 10. dk'lar için EPI Skoru, SpO₂, SS, EtCO₂ ve OAB açısından anlamlı fark yoktu (p >0.05). Hemodinamik parametreler incelendiğinde gruplar arasında OAB için fark

Tablo 2. Uyanıklık/sedasyon değerlendirme skalası [Observers assessment of alertness sedation scale (OAA/S)]

Skor	Değerlendirme
5	İsminin normal tonda söylenmesi ile uyanır ve normal yanıt verir
4	İsminin normal tonda söylenmesine uyumlu olarak yanıt verir
3	Yalnızca ismi yüksek sesle ve/veya tekrar tekrar çağrıldıktan sonra yanıt verir
2	Sadece ismi yüksek sesle ve hafif sarsılarak çağrıldığında yanıt verir
1	Hafif vurma veya sarsıntıya yanıt vermez

Tablo 3. Hastaların demografik özellikleri, ilaç doz ortalamaları

Parametreler	Grup I (n=155)	Grup II (n=158)	p
Erkek, n (%)	89 (57)	64 (40)	² 0.003*
Yaş, yıl	56.8±14.1	49.2±16.9	¹ 0.000**
VKİ, kg/m ²	28.6±5.1	28.5±5.7	¹ 0.607
ASA	2.2±0.3 (2)	2.3±0.2 (2)	¹ 0.815
Propofol (mg)	105.8±29.6	113.4±26.1	¹ 0.025 *
Fentanil (mcg)	47.7±18.8	46.0±18.4	¹ 0.425
Hemoglobin (g/dl)	10.8±1.2	13.8±1.3	³ 0.000**

Değerler ortalama±standart sapma veya n (%) olarak ifade edilmiştir. VKİ: Vücut kitle indeksi, ASA: (American Society of Anesthesiologists).

Grup I: Anemik Grubu, Grup II: Kontrol Grubu. *p <0.05, istatistiksel olarak anlamlı. **p <0.001, istatistiksel olarak anlamlı.

¹Mann Whitney U Test, ²Chi-square, ³Independent samples t test.

bulunmaz iken; Grup II'de KAH tüm ölçüm zamanları için Grup I'den daha yüksek bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 4). Hastaların hemoglobin düzeyleri ile 0., 5. ve 10. dk EPI skoru düzeyleri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p: 0.235$, $p: 0.532$, $p: 0.195$). Hastaların VKİ'i ile 0., 5. ve 10. dk EPI skoru düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p: 0.642$, $p: 0.999$, $p: 0.581$). Hastaların yaşları ile 0., 5. ve 10. dk EPI skoru düzeyleri arasında ($p: 0.004$, $r: -0.164$; $p: 0.002$, $r: -0.174$; $p: 0.000$, $r: -0.358$) negatif korelasyon vardı. Çalışmamızda her iki grupta da sırası ile EPI 0, EPI 5, EPI 10 ve EtCO₂ 0, EtCO₂ 5, EtCO₂ 10 arasında ($r: 0.512$, $p: 0.000$; $r: 0.585$, $p: 0.000$; $r: 0.573$, $p: 0.000$) orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu. Ayrıca iki grup arasında, solunumsal komplikasyonlar için EPI skoru ve alt monitörizasyon parametreleri üzerinden ayrı ayrı tanımladığımız "dikkat artırılması gereken durum" ve "müdahale edilmesi gereken durum" sayıları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 5).

TARTIŞMA

Endoskopik girişimlerin sayı ve karmaşıklığı yıllar içerisinde hızla artış göstermektedir (21). 2017 yılında sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 milyondan fazla endoskopik girişim uygulanmıştır (22). Diyetle eksik alım, GIS patolojilerine sekonder olarak ortaya çıkan emilim eksikliği ve kanamaya bağlı kayıplar demir eksikliği anemilerinin önemli bir kısmını oluşturur ve tanı amacı ile sıklıkla endoskopik girişimler yapılmasını gerektirir. Demir eksikliği anemisi üst ve alt GIS'e yönelik endoskopi prosedürlerinde gastroenterolog ve anestezi uzmanı sık karşılaştığı bir komorbidite grubunu oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda, sedoanaljezi uygulanan gastroskopik girişimlerde, anemisi olan grupla, anemisi bulunmayan grup arasında EPI ve diğer monitörizasyon parametreleri üzerinden değerlendirdiğimiz solunumsal komplikasyonlar benzer çıkmış, böylece EPI ile sağlanan monitörizasyonun, anemik hastalarda;

Tablo 4. Hastaların KAH, SPO₂, SS, ETCO₂ ve EPI değerleri

Parametreler	Grup I (n=155)	Grup II (n=158)	p
KAH bazal	77.2±14.7	85.3±14.2	10.000**
KAH 5. dk	72.6±13.0	83.2±11.7	10.000**
KAH 10. dk	68.3±11.6	82.2±13.2	10.000**
SpO ₂ bazal	97.3±2.4	97.7±1.9	10.246
SpO ₂ 5. dk	96.1±3.1	95.7±3.1	10.165
SpO ₂ 10. dk	96.6±2.5	95.9±2.9	10.235
SS bazal	19.4±5.3	20.1±4.5	10.073
SS 5. dk	17.4±5.3	18.4±5.8	10.051
SS 10. dk	16.6±4.7	18.4±5.8	10.106
EtCO ₂ bazal	33.7±5.5	33.8±6.0	10.638
EtCO ₂ 5. dk	31.7±7.9	31.8±7.8	10.945
EtCO ₂ 10. dk	31.2±8.1	33.4±7.1	10.063
EPI bazal	8.7±1.5	8.9±1.5	10.290
EPI 5. dk	8.0±1.9	7.9±1.9	10.652
EPI 10. dk	8.5±1.8	8.3±1.7	10.335

Değerler ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.

KAH: Kalp atım hızı, SpO₂: Periferik oksijen saturasyonu, SS: Solunum sayısı, EtCO₂: End-tidal karbondioksit konsantrasyonu, EPI: Entegre pulmoner indeks.

Grup I: Anemi Grubu, Grup II: Kontrol Grubu. **p < 0.001 istatistiksel olarak anlamlı, *Mann Whitney U Test.

Tablo 5. Gruplara ait solunum komplikasyon sayılarının EPI değerleri üzerinden karşılaştırılması

Komplikasyon	Grup I (n=155)	Grup II (n=158)	Toplam	p
Yok, n (%)	127 (%40.6)	125 (%39.9)	252 (%80.5)	0.788*
Dikkat artırılması gereken durum, n (%)	23 (%7.3)	28 (%8.9)	51 (%16.3)	
Müdahale edilmesi gereken durum, n (%)	5 (%1.6)	5 (%1.6)	10 (%3.2)	

*p > 0.05, Chi-square test. Grup I: Anemi Grubu, Grup II: Kontrol Grubu. EPI: Entegre pulmoner indeks.

gastroskopi sırasındaki sedoanaljezi protokollerinin, belirgin bir risk oluşturmadan, diğer hastalar gibi güvenle uygulanmasına olanak sağlayacağı düşünülmüştür.

Peptik ülser ve mide kanseri gibi farklı gastroduodenal hastalıkların görülme sıklığı yaşla beraber artış gösterir (23,24). Ayrıca yaşla beraber kullanımı artan non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİ) ve antikoagülan tedavilerin de mide-duodenum üzerindeki olumsuz etkileri iyi bilinir ve yaşlı popülasyonun önemli bir kısmı bu ilaçlara bağlı oluşan yan etkilerden dolayı hastanelere başvurur (25). Çalışmamızda Grup I (Anemi Grubu) hastalarımızın yaş ortalamalarının daha yüksek olmasını anemi tanısı için gastroskopik girişim uygulanan geriatrik hastaların daha sıklıkla bu grupta olması ile açıklayabiliriz.

Propofolün farmakokinetiğinin böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluklarından etkilenmediği görülmektedir. Bununla birlikte yaşlı hastalarda, plazma seviyeleri artar ve bu da uzun süreli sedasyona ve daha belirgin kardiyorespiratuvar depresyona yol açabilir. 55 yaşın üzerindeki hastalar özellikle hassas bulunduğu (26) yaşlı popülasyonda dozların yüzde 20 azaltılması ve ilacın daha yavaş verilmesi (üç ila beş dakikadan fazla) önerilmektedir (27). Bu bilgilerle uyumlu olarak; yaş ortalaması daha yüksek olan Grup I hastalarımızda kullanılan propofol dozu daha düşük bulunmuştur.

Kardiyopulmoner komplikasyonlar prosedürel sedoanaljezi uygulamalarının en sık ve ciddi yan etkileridir. Bu komplikasyonların gelişimi için risk faktörleri arasında ileri yaş, altta yatan komorbid hastalıklar (özellikle pulmoner hastalık), demans, obezite, önemli kardiyovasküler hastalık (örn. kalp yetmezliği veya şiddetli kapak hastalığı), acil endikasyonlar için yapılan endoskopi ve yüksek ASA sınıfı bulunmaktadır (28).

Goudra ve ark.'nın yaptığı çalışmada sedasyon uygulanan hastalarda mallampati skoru, VKİ, anestezik ajan tercihi incelenmiş ve komplikasyon gelişmesinde en önemli neden anestezik ajan tercihi olarak bulunmuştur (29). Vargo ve ark.'nın 1.380.000 hastayı dahil ettiği çalışmada, ileri yaş (>75 yaş) ve ASA sınıf III-IV artan komplikasyonlarla ilişkili bulunmuştur (30). Leslie ve ark.'nın çalışmasında ileri yaş, ASA III-IV, düşük VKİ beklenmedik ve istenmeyen olay riskinde bir artışa neden olmuştur (19).

Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, VKİ artışı düşük EPI, düşük SPO₂ ve düşük EtCO₂ değerleri ile ilişkili bulundu ancak hemoglobinin düzeyleri ile hemodinamik parametreler ve solunumsal parametreler arasında bir ilişki bulunmadı.

İşlem sırasında kullanılan propofol/opioid bazlı sedoanaljezi teknikleri hızlı ve gerektiğinde derin sedasyon

için uygundur ve etkileri dakikalar içinde geri çevrilebilir. Bununla birlikte, orta-derin sedasyon arasındaki sınır çok dardır. Genellikle karanlık veya yarı karanlık ortamlarda yürütülen gastroskopi işlemleri sırasında gastroenterolog ile havayolunu paylaşmak durumunda kalan anestezistin hipoventilasyon ve havayolu obstrüksiyonunu nabız oksimetreye yansımadan önce klinik olarak gözlememesi zor olabilir. Havayoluna ait problemlerin geç fark edilmesi ise ciddi morbidite ile sonuçlanacak gecikmiş müdahaleye neden olabilir (31,32).

Deitch ve ark. kapnografi kullanımı ve sedasyon sırasında karşılaşılan hipoksik olayların insidansını incelediği çalışmada propofol sedasyonu alan yetişkinlerde standart izlemeye kapnografi eklenmesinin hipoksiyi azalttığı ve tüm hipoksik olaylar için erken müdahale imkanı tanıdığı sonucuna varmıştır (33). Orta veya derin sedasyon gereken hastalar için EtCO₂ izlenmesi ASA tarafından da önerilmektedir (34). Ancak; nabız oksimetre ve özellikle kapnografik monitörizasyonun; endoskopide sedasyon uygulamaları sırasında hipoksiyi önleme konusunda erken uyarı imkanı sağlayabileceğini belirten çalışmaların aksine Van Loon ve ark. endoskopik girişimlerde anestezist olmayanlar tarafından uygulanan propofol sedasyonunda kapnografinin hasta güvenliğini artırmayacağını ortaya koymuştur (35).

Wadhwa ve ark. kapnografinin, sedasyona bağlı komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altında olan hastalarda kullanıldığında yararlı olduğunu; orta derecede sedasyon altında rutin üst endoskopi ve kolonoskopi uygulanan düşük riskli hastalarda kapnografi kullanmanın faydası olmadığını, ancak daha derin sedasyon gerektiren ve daha uzun işlem süreleri olan ileri endoskopik prosedürlerde kullanıldığında faydası olduğunu ifade etmişlerdir (36).

Resperato ve ark. yoğun bakım ünitesinde EPI ve kan gazı değerleri arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmada arteriyel kan gazına yansıyan solunum durumu EPI ile korele bulundu. PaCO₂ ile EPI arasında bulunan negatif korelasyon ve SpO₂ ile EPI arasındaki pozitif korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlıydı. Böylece, arteriyel kan gazından daha pratik ve eş zamanlı bir veri olarak EPI'nin solunum durumunu değerlendirmede potansiyel bir aday olduğunu bildirmişlerdir (37). EtCO₂, ekspiryum sonundaki CO₂ parsiyel basıncını ifade eder ve PaCO₂'ı yansıtır (38). Yapılan bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda her iki grupta da sırası ile EPI 0. dk, EPI 5. dk, EPI 10. dk ve EtCO₂ 0. dk, EtCO₂ 5. dk, EtCO₂ 10. dk arasında (r: 0.512, p: 0.000; r: 0.585, p: 0.000; r: 0.573, p: 0.000) orta düzeyde pozitif korelasyon bulundu.

Garah ve ark. pediatrik endoskopik işlemler sırasında EPI monitörizasyonunun değerinin araştırılmasını amaçladı. Hastaların 3 gruba randomize edildiği çalışmada beş hasta sadece propofol kullanılan Grup 1'e, 89 hasta propofol ve midazolam kullanılan Grup 2'ye dahil edildi ve 15 hasta propofol, midazolam ve fentanil kullanılan Grup 3'e dahil edildi. Grup 2 ve Grup 3'teki EPI değerleri Grup 1'deki değerlerden anlamlı derecede yüksek bulundu. 7-12 yaş grubu ile karşılaştırıldığında, EPI değerleri 4-6 yaş grubundaki değerlerden anlamlı derecede düşük bulundu. EPI tüm apne ve hipoksi ataklarında uyarı verirken, pulse oksimetre sadece hipoksi ataklarını tanımlayabildi (39).

Girişimsel endoskopi için sedasyon sırasında ilave olarak EPI ölçümünün, sadece standart izlemeye kıyasla, sedasyona bağlı solunum depresyonu riskinin azalmasına katkısının araştırıldığı bir başka çalışmada, standart monitörizasyona ilave olarak kapnografi kaydı ve otomatik EPI hesaplamasını da izlenen kapnografi kaydı alındı. Girişimsel endoskopi için midazolam ve propofol ile derin sedasyon sırasında EPI değerlendirmesinin klinik olarak avantajı belgelenemese de EPI monitörizasyonunun apne ataklarının insidansını azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (40). Bir başka çalışmada ise komorbid hastalığı olan hastaların sedasyon altında gerçekleştirilen katarakt ameliyatlarında EPI'nin, rehberlik sağlayacağı belirtilmiştir (41).

Bizim çalışmamızda da EPI ve standart monitörizasyon parametreleri üzerinden ayrı ayrı tanımlanan dikkat artırılması ve müdahale edilmesi gereken solunumsal komplikasyon oranları benzer bulundu. EPI'nin gastroskopik işlemlerde sedoanaljezi uygulanan anemisi olan ve anemisi olmayan hastaların solunum komplikasyonlarının tanınmasında monitörizasyona iyi bir alternatif olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda, takviye oksijen desteğinin rutin kullanımı çoğu kılavuz tarafından tavsiye edilmesine rağmen daha yüksek oksijen saturasyonuna yol açarak hipoventilasyon tespitini maskeleyebileceğinden çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır.

Sonuç olarak; gastroskopik girişimlerin sedoanaljezi uygulamalarında, anemi solunumsal komplikasyonların ortaya çıkması açısından önemli bir sorun oluşturmamıştır. EPI monitörizasyonunun, gastroskopi girişimlerinde sedoanaljezi uygulanan anemik ve anemik olmayan hastalarda doğru ve güvenli bir monitörizasyon tekniği olduğu kanaatindeyiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Ayrıca bu çalışmada herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
2. World Health Organization. Assessing the Iron Status of Populations, Including Literature Reviews: Report of a Joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level. 2nd Ed. 2004.
3. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood 2014;123:615-24.
4. Pang WW, Schrier SL. Anemia in the elderly. Curr Opin Hematol 2012;19:133-40.
5. Stephens MR, Hopper AN, White SR, et al. Colonoscopy first for iron-deficiency anemia: a number needed to investigate approach. Q J Med 2006;99:389-95.
6. Pongprasobchai S, Sriprayoon T, Manatsathit S. Prospective evaluation of gastrointestinal lesions by bidirectional endoscopy in patients with iron deficiency anemia. J Med Assoc Thai 2011;94:1321-6.
7. Schlag C, Wörner A, Wagenpfeil S, et al. Capnography improves detection of apnea during procedural sedation for percutaneous transhepatic cholangiodrainage. Can J Gastroenterol 2013;27:582-6.
8. American Society of Anesthesiologists. Practice guidelines for sedation and analgesia by nonanesthesiologists. http://asahq.org/publicationsAndServices/practic_eparam.html
9. Dumonceau JM, Riphaut A, Aparicio JR, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. Endoscopy 2010;42:960-74.
10. Galvagno SM, Kodali BS. Critical monitoring issues outside the operating room. Anesthesiology Clin 2009;27:141-56.
11. Soto RG, Fu ES, Vila H Jr, Miguel RV. Capnography accurately detects apnea during monitored anesthesia care. Anesth Analg 2004;99:379-82, table of contents.
12. Srinivasa V, Kodali BS. Capnometry in the spontaneously breathing patient. Curr Opin Anaesthesiol 2004;17:517-20.
13. Bhananker SM, Posner KL, Cheney FW, et al. Injury and liability associated with monitored anesthesia care: a closed claims analysis. Anesthesiology 2006;104:228-34.
14. Arora S, Singh PM, Goudra BG, Sinha AC. Changing trends of hemodynamic monitoring in ICU—from invasive to non-invasive methods: Are we there yet? Int J Crit Ill Inj Sci 2014;4:168-77.
15. Smallheer BA. Technology and monitoring patients at the bedside. Nurs Clin North Am 2015;50:257-68.
16. Dar AQ, Shah ZA. Anesthesia and sedation in pediatric gastrointestinal endoscopic procedures: A review. World J Gastrointest Endosc 2010;2:257-62.
17. Ronen M, Weissbrod R, Overdyk FJ, Ajizian S. Smart respiratory monitoring: clinical development and validation of the EPI™ (Integrated Pulmonary Index) algorithm. J Clin Monit Comput 2017;31:435-42.

18. Behrens A, Kreuzmayr A, Manner H, et al. Acute sedation-associated complications in GI endoscopy (ProSed 2 Study): results from the prospective multicentre electronic registry of sedation-associated complications *Gut* 2019;68:445-52.
19. Leslie K, Allen ML, Hessian EC, et al. Safety of sedation for gastrointestinal endoscopy in a group of university-affiliated hospitals: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 2017;118:90-9.
20. Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 2002;96:1004-17.
21. Goudra BG, Singh PM, Penugonda LC, et al. Significantly reduced hypoxic events in morbidly obese patients undergoing gastrointestinal endoscopy: Predictors and practice effect. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014;30:71-7.
22. 75 Million Endoscopies Performed Annually According to iData Research Procedure Analysis. Available at: <https://idataresearch.com/75-million-endoscopies-performed-annually-according-to-ida-ta-research-procedure-analysis/> (Accessed on February 04, 2019)
23. Franceschi M, Di Mario F, Leandro G, et al. Acid-related disorders in the elderly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009;23:839-48.
24. Jim MA, Pinheiro PS, Carreira H, et al. Stomach cancer survival in the United States by race and stage (2001-2009): Findings from the CONCORD-2 study. *Cancer* 2017;123(Suppl 24):4994-5013.
25. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. *Aging Dis* 2018;9:143-50.
26. Miner JR, Burton JH. Clinical practice advisory: Emergency department procedural sedation with propofol. *Ann Emerg Med* 2007;50:182-7,187.e1.
27. Diprivan (propofol): manufacturer's package insert. US National Library of Medicine www.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=4756#section-11 (Accessed on May 26, 2009).
28. Sharma VK, Nguyen CC, Crowell MD, et al. A national study of cardiopulmonary unplanned events after GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007;66:27-34.
29. Goudra B, Nuzat A, Singh PM, et al. Association between type of sedation and the adverse events associated with gastrointestinal endoscopy: An analysis of 5 years' data from a tertiary center in the USA. *Clin Endosc* 2017;50:161-9.
30. Vargo JJ, Niklewski PJ, Williams JL, Martin JF, Faigel DO. Patient safety during sedation by anesthesia professionals during routine upper endoscopy and colonoscopy: an analysis of 1.38 million procedures. *Gastrointest Endosc* 2017;85:101-8.
31. Wang CY, Ling LC, Cardoso MS, Wong AK, Wong NW. Hypoxia during upper gastrointestinal endoscopy with and without sedation and the effect of pre-oxygenation on oxygen saturation. *Anaesthesia* 2000;55:654-8.
32. Reed MW, O'Leary DP, Duncan JL, et al. Effects of sedation and supplemental oxygen during upper alimentary tract endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:319-22.
33. Deitch K, Miner J, Chudnofsky CR, Dominici P, Latta D. Does end tidal CO2 monitoring during emergency department procedural sedation and analgesia with propofol decrease the incidence of hypoxic events? A Randomized, controlled Trial. *Ann Emerg Med* 2010;55:258-64.
34. ASA Standards for Basic Anesthetic Monitoring Approved by the ASA House of Delegates on October 21, 1986, and last amended on October 20, 2010 with an effective date of July 1, 2011.
35. van Loon K, van Rheineck Leyssius AT, van Zaane B, Denteneer M, Kalkman CJ. Capnography during deep sedation with propofol by nonanesthesiologists: A randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2014;119:49-55.
36. Wadhwa V, Gupta K, Vargo JJ. Monitoring standards in sedation and analgesia: the odyssey of capnography in sedation for gastroenterology procedures. *Curr Opin Anaesthesiol* 2019;32:453-56.
37. Restrepo RD, Otaibi AA, Wittnebel L, Shammari YA. Correlation between ABG parameters and the integrated pulmonary index in a medical-surgical ICU in Saudi Arabia. *Anesth Analg* 2013;117(4S Suppl):54-5.
38. Bhavani-Shankar K, Moseley H, Kumar AY, Delph Y. Capnometry and anaesthesia. *Can J Anaesth* 1992;39:617-32.
39. Garah J, Adiv OE, Rosen I, Shaoul R. The value of Integrated Pulmonary Index (IPI) monitoring during endoscopies in children. *J Clin Monit Comput* 2015;29:773-8.
40. Riphaut A, Wehrmann T, Kronshage T, et al. Clinical value of the Integrated Pulmonary Index® during sedation for interventional upper GI-endoscopy: A randomized, prospective tri-center study. *Dig Liver Dis* 2017;49:45-9.
41. Yıldırım Ar A, Abitağaoğlu S, Turan G, et al. Integrated Pulmonary Index (EPI) monitorization under sedation in cataract surgery with phacoemulsification technique. *Int Ophthalmol* 2019;39:1949-54.

Tenofovir ve entekavirin noninvaziv biyobelirteçler üzerindeki 5 yıllık değişimlerinin karşılaştırılması

Comparison of 5-year changes of tenofovir and entecavir on noninvasive markers

✉ Serkan YALAKI¹, ✉ Mehmet Suat YALÇIN²

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, Mersin

Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Gastroenteroloji Bölümü, Aksaray

Giriş ve Amaç: Kronik karaciğer hastalıklarının morbidite ve mortalitesi karaciğer fibrozisinin derecesi ile yakından ilişkilidir. Karaciğer fibrozisinin artık geri dönüşlü olduğu ve tedavi ile geri döndürülebildiği bilinmektedir. Bu çalışmada, kronik hepatit B hastalarındaki fibrozisin gerilemesinde potent antivirallerin etkinliği non-invaziv testler üzerinden araştırılmış; şayet iyileşme yönünde etkinlikleri varsa aralarında bir fark olup olmadığına bakılmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Karaciğer biyopsisi yapılan kronik hepatit B hastalarının tıbbi kayıtları sistematik olarak incelendi ve uygunluk açısından tarandı. Potent antiviral tedavi başlanan ve 5 yıl boyunca alan naïv hastalar seçildi. Bu hastaların çalışılan non-invaziv biyobelirteçlerinin; aspartat aminotransferaz-alanin aminotransferaz oranı, yaş/trombosit indeksi, aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi, fibrozis indeks-based 4, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi başlangıç, 3. yıl ve 5. yıl değerleri karşılaştırıldı. **Bulgular:** Tenofovir ve entekavir alan hastalarda aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi, aspartat aminotransferaz-alanin aminotransferaz oranı, yaş/trombosit indeksi, ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılımları açısından takip süresince istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Friedman $p < 0.05$). Bazal ve 3. yıl, bazal ve 5. yıl değerleri arasında aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi, aspartat aminotransferaz-alanin aminotransferaz oranı, yaş/trombosit indeksi, ortalama trombosit hacmi ve trombosit ölçümleri açısından post-hoc ikili karşılaştırmalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni düzeltmesi). Bu değerlerdeki olumlu gelişme açısından iki ilaç arasında belirgin bir fark saptanmadı (Mann-Whitney U, $p > 0.05$). **Sonuç:** Kronik karaciğer hastalıklarının tanısında ve tedavi cevabının takibinde karaciğer biyopsisinin altın standart olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, biyopsi her zaman mümkün olmayabilir. Verilen tedavinin karaciğer histopatolojisi üzerinde yaptığı iyileşmeyi takip edebilmek için invaziv olmayan birkaç test kullanılabilir. Kronik hepatit B hastalarında fibrozisteki iyileşme üzerinde potent antiviraller etkin ancak bu etkinlik açısından aralarında fark yoktur.

Anahtar kelimeler: Entekavir, fibrozis, kronik hepatit B, noninvaziv test, tenofovir

GİRİŞ

Tüm kronik karaciğer hastalıklarının (KKH) yaklaşık %10'unun nedeni olan hepatit B virüsü (HBV) önemli bir morbitite ve mortalite sebebidir (1). HBV ile enfekte hastaların yaklaşık olarak %15 ile %40'ında karaciğer

Background and Aims: The morbidity and mortality of chronic liver diseases are closely linked to the degree of liver fibrosis. It is understood that liver fibrosis is now reversible and can be reversed with treatment. In this study, the efficacy of potent antivirals in the regression of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients was investigated on noninvasive tests; moreover, it is examined if there is a disparity between them. **Materials and Methods:** Medical records of chronic hepatitis B patients who underwent liver biopsy were routinely checked and screened for compliance. Potent antiviral treatment was initiated in selected naive patients who were treated for 5 years. The noninvasive biomarkers (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio, aspartate aminotransferase/platelet ratio index, age/platelet index, fibrosis index based four factor, platelet, mean platelet volume) of these patients were compared at baseline, third year, and fifth year. **Results:** There was a statistically significant difference in the distribution of aspartate aminotransferase/platelet ratio index, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio, age/platelet index, mean platelet volume, and platelet in patients treated with both tenofovir and entecavir during treatment period (Friedman $p < 0.05$). Moreover, a statistically significant difference was also observed between baseline and third year and baseline and fifth year values for aspartate aminotransferase/platelet ratio index, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio, age/platelet index, mean platelet volume, and platelet measurements as opposed to post hoc binary comparisons (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni correction). On the other hand, there was no substantial difference between these two drugs in terms of improvement in these values (Mann-Whitney U, $p > 0.05$). **Conclusion:** Liver biopsy is considered to be the gold standard in the diagnosis and follow-up of chronic liver diseases. However, biopsy may not always be possible. Several noninvasive tests can be used to monitor the progress of treatment on liver histopathology. Potential antivirals are effective in the recovery of fibrosis in patients with chronic hepatitis B, but there is still no difference in efficacy.

Key words: Entecavir, fibrosis, hepatitis B, noninvasive tests, tenofovir

yetmezliği, hepatosellüler karsinom (HSK) ve siroz gibi komplikasyonlar gelişir (2,3).

Karaciğer hasarına karşı rejeneratif bir cevap olarak gelişen karaciğer fibrozisi siroz gelişimindeki temel unsur-

İletişim: Serkan YALAKI

Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Mersin Korukent Mah. 96015 Sok. Mersin Entegre Sağlık Kampüsü, 33240 Toroslar/ Mersin • Tel: +90 324 225 10 00 • E-mail: serkanyalaki@hotmail.com

Yalaki S, Yalçın MS. Comparison of 5-year changes of tenofovir and entecavir on noninvasive markers. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:116-122. DOI: 10.17941/agd.629736

Geliş Tarihi: 08.10.2019 • **Kabul Tarihi:** 13.07.2020

dur. Başlarda geri dönüşsüz olduğu düşünülürdüğü halde, daha sonra hem viral hem de viral olmayan sebeplerin ortadan kaldırılmasıyla geri dönüşlü olduğu kanıtlanmıştır (4-6). KKH'larının prognozu, hepatik fibrozisin derecesi ile doğrudan ilişkili olduğu için fibrozisin ciddiyeti ve varlığını göstermek çok büyük önem kazanmaktadır (5-8). Fibrozis değerlendirilmesinde altın standart yöntem biyopsidir. Bununla birlikte, karaciğer biyopsisi tekrarlanan değerlendirmeler için uygun değildir, çünkü invazivdir ve ölüm dahil önemli komplikasyonlara neden olabilir. Bu sınırlamalar, fibrozisin değerlendirilmesi için invaziv olmayan yöntemlerin geliştirilmesini teşvik etmiştir. Bu non-invaziv yöntemler, sayısız serum biyobelirteçlerini, görüntüleme tekniklerini ve birleştirilmiş endeksleri/puanlamaları içermektedir.

Kronik hepatit B'de (KHB) tedavinin amacı, karaciğer hastalığı progresyonunu önlemek ve HBV replikasyonunun uzun süre baskılanmasıyla sağkalımı artırmaktır. Birçok uluslararası kılavuza göre, entekavir (ETV) veya tenofovir disoproksil fumarat (TDF) güçlü antiviral etkileri ve diğer antiviral ajanlardan daha yüksek genetik bariyerlerinden dolayı KHB tedavisinde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir (1). İki ilacı doğrudan karşılaştıran son çalışmalar ve meta-analizler, naif hastalarda, her iki ilacın da etkinlik ve güvenliğinin karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir (9-11).

Bu çalışmada, karaciğer fibrozisini gösteren noninvaziv indirekt biyobelirteçler üzerinde, TDF ve ETV'in yaptığı değişimler kıyaslanarak aralarında fark olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, bölge hastanesi gastroenteroloji kliniğine 2010 ve 2019 yılları arasında başvuran; KHB'si olan hastaların (en az altı ay boyunca hepatit B antijen pozitifliği olanlar) tıbbi kayıtlarını inceledik. Bu kayıtlardan karaciğer biyopsisi yapılmış ve daha önce başka bir antiviral almadan potent antiviral ajan başlanmış ve tedaviye en az 5 yıl boyunca devam etmiş hastalar seçil-

di. Tedavi süresince herhangi bir zaman diliminde HBV DNA'sı pozitif saptananlar, beden kütle indeksi (BMI) 30'un üzerinde olanlar, 20 g'nin üzerindeki günlük alkol alımı olanlar, eşlik eden karaciğer hastalıkları olanlar (Wilson hastalığı, primer biliyer kolanjit, HSK, hemokromatoz, otoimmün hepatit), karaciğer nakli olanlar ve hepatit C virüsü, hepatit D virüsü veya insan immün yetmezlik virüsü gibi ek enfeksiyonları olanlar çalışma dışı tutuldu. Hastalar aldıkları ilaca göre TDF ve ETV gruplarına ayrıldı.

Noninvaziv Hepatik Fibrozis Biyobelirteçler

Tüm hastaların karaciğer biyopsi tarihlerini başlangıç olarak belirledik. Ardından, 3. ve 5. yıllardaki çeşitli kan ve biyokimyasal değerlerini [trombosit (PLT) sayımı, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) konsantrasyonları gibi] kaydettik. Aspartat aminotransferaz-Alanin aminotransferaz oranı (AAR), yaş/trombosit indeksi (API), AST/trombosit oran indeksi (APRI) ve fibrozis indeks-based 4 (FIB-4) gibi noninvaziv belirteçler daha önceden tanımlanmış formüller ile hesaplanıp kaydedildi (12-15), (Tablo 1).

İstatistik

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır (ortalama, standart sapma, minimum, median, maksimum). Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Bağımlı ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Bağımlı ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen ikiden fazla değişkenin karşılaştırması Friedman testi ile yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlenmiştir. Analizler için SPSS versiyon 22 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışma popülasyonu 32 (%31.06) kadın ve 71 (%68.94) erkek olup yaş ortalaması 48.56±14.01 idi. ETV grubunda 44 hasta (%42.6), TDF grubunda 59 hasta (%57.4) vardı. Her iki grupta da median fibrozis skoru 3 idi (Tablo 2).

Tablo 1. İndirekt fibrozis belirteçlerinin formülleri

AAR	AST/ALT
API	Yaş: <30 = 0; 30 – 39 = 1; 40 – 49 = 2; 50 – 59 = 3; 60 – 69 = 4; >70 = 5
	PLT (≥225 = 0; 200 – 224 = 1; 175 – 199 = 2; 150 – 174 = 3; 125 – 149 = 4; ≤125 = 5
	API yukardaki değerlerin toplamı
FIB-4	[Yaş× AST (U/L)] / [PLT (10 ⁹ /L) × (√ALT (U/L))]
APRI	[(AST/U/L) / PLT (10 ³ /L)] ×100

AAR: Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranı, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, API: Yaş/platelet indeksi, FIB-4: Fibrozis indeks based faktör 4, APRI: AST/platelet oran indeksi, PLT: Platelet.

Tablo 2. Kronik hepatit B hastalarının karakteristikleri

	N	Median (Min.-Max.)	Ortalama+SD
Yaş	103	49.5 (19-75)	48.56+14.01
		N	%
Cinsiyet	Kadın	32	31.06
	Erkek	71	68.94
Grup	Tenofovir	54	57.4
	Entekavir	40	42.6
Fibrozis skoru	Tenofovir	3 (2-6)	
	Entekavir	3 (2-6)	

Tablo 3. Fibrozis seviyesi ile başlangıç biyokimyasal skorlar arasındaki korelasyon

	Fibrozis	
	r	p
APRI	0.38	0.00
AAR	0.20	0.05
API	0.42	0.00
FIB-4	0.33	0.00
MPV	0.13	0.21
PLT	-0.40	0.00

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, AAR: Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranı, API: Yaş/platelet indeksi, FIB-4: Fibrozis indeksi based faktör 4, MPV: Ortalama platelet hacmi, PLT: Platelet.

Fibroz seviyesi ile başlangıç biyokimyasal skorlar arasındaki korelasyon Tablo 3'te verilmiştir. Tüm değerlerin başlangıç, 3. yıl ve 5. yıl parametreleri Tablo 4'te verilmiştir. APRI ortalamaları ETV grubunda 1.02, 0.36 ve 0.31; TDF grubunda sırasıyla 0.99, 0.51, 0.45 olarak ölçülmüştür. FIB-4 ortalamaları ETV grubunda 0.74, 0.72 ve 0.71; TDF grubunda ise 0.54, 0.54 ve 0.59 olarak ölçüldü. API ortalamaları ETV grubunda 4.42, 3.90 ve 3.82; TDF grubunda ise 4.35, 3.98 ve 3.81 olarak ölçüldü. AAR ortalamaları ETV grubunda 1.02, 0.95 ve 0.86; TDF grubunda sırasıyla 1.07, 1.04 ve 0.92 olarak ölçüldü. Başlangıçta ve 5. yılda ortalama trombosit sayısı ETV grubunda 175 bin ve 212 bin; TDF grubunda sırasıyla 179 bin ve 215 bin olarak ölçülmüştür. MPV değerlerinin 5 yıl sonunda bazal değerlere göre azaldığı gözlemlendi. TDF grubunda bu değerler sırasıyla 9.39, 10.78 ve 7.97 olarak ölçüldü. ETV grubunda ise bu değerler 9.38, 10.66 ve 8.47 olarak ölçüldü.

Tablo 4. Noninvaziv fibrozis parametreleri ortalamalarının karşılaştırması

		Başlangıç Mean±SD	3. yıl Mean±SD	5. yıl Mean±SD	p ¹
APRI	Tenofovir	0.99±1.02	0.51±0.64	0.45±0.68	<0.001
	Entekavir	1.02±1.42	0.36±0.25	0.31±0.16	<0.001
FIB-4	Tenofovir	0.74±1.01	0.72±0.83	0.71±0.63	0.28
	Entekavir	0.54±0.43	0.54±0.52	0.59±0.62	0.07
API	Tenofovir	4.35±2.37	3.98±2.36	3.81±2.56	0.02
	Entekavir	4.42±2.36	3.90±2.34	3.82±2.34	0.02
AAR	Tenofovir	1.07±0.36	1.04±0.32	0.92±0.31	0.012
	Entekavir	1.02±0.35	0.95±0.28	0.86±0.29	0.001
MPV	Tenofovir	9.39±1.28	10.78±1.3	7.97±1.41	<0.001
	Entekavir	9.38±1.56	10.66±1.31	8.47±1.9	<0.001
PLT	Tenofovir	179 811±69 092	203 094±73 585	215 603±74 057	<0.001
	Entekavir	175 725±51 570	207 000±77 695	212 150±59 714	<0.001

¹Friedman p

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, FIB-4: Fibrozis indeksi based faktör 4, API: Yaş/platelet indeksi, AAR: Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranı, MPV: Ortalama platelet hacmi, PLT: Platelet.

İnvaziv olmayan belirteçlerin çoklu karşılaştırmaları Tablo 5'te verilmiştir. TDF ve ETV verilen hastalarda APRI dağılımı açısından 3 ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Friedman $p < 0.05$). Aşağıdaki Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre her iki ilaç için de APRI ölçümleri açısından başlangıç ve 3. yıl, başlangıç ve 5. yıl değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni düzeltmesi).

Tablo 5. Post hoc karşılaştırma			
p*		Başlangıç vs. 3. yıl	Başlangıç vs. 5. yıl
APRI-	Tenofovir	<0.001	<0.001
APRI-	Entekavir	<0.001	<0.001
API-	Tenofovir	0.007	0.009
API-	Entekavir	0.006	0.009
AAR-	Tenofovir	0.004	0.004
AAR-	Entekavir	0.013	0.001
MPV-	Tenofovir	<0.001	<0.001
MPV-	Entekavir	<0.001	0.002
PLT-	Tenofovir	0.001	0.002
PLT-	Entekavir	<0.001	<0.001
*Wilcoxon p			

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, API: Yaş/platelet indeksi, AAR: Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranı, MPV: Ortalama platelet hacmi, PLT: Platelet.

TDF ve ETV verilen hastalarda API dağılımı açısından 3 ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Friedman $p < 0.05$). Aşağıdaki Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre her iki grupta API ölçümleri açısından başlangıç ve 3. yıl, başlangıç ve 5. yıl değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni düzeltmesi).

TDF ve ETV verilen hastalarda AAR dağılımı açısından 3 ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Friedman $p < 0.05$). Aşağıdaki Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre her iki ilaç için de AAR ölçümleri açısından başlangıç ve 3. yıl, başlangıç ve 5. yıl değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni düzeltmesi).

TDF ve ETV verilen hastalarda MPV dağılımı açısından 3 ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Friedman $p < 0.05$). Aşağıdaki Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre her iki ilaç için de MPV ölçümleri açısından başlangıç ve 3. yıl, başlangıç ve 5. yıl değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni düzeltmesi).

TDF ve ETV verilen hastalarda PLT dağılımı açısından 3 ölçüm arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Friedman $p < 0.05$). Aşağıdaki Post-Hoc ikili karşılaştırma sonuçlarına göre her iki ilaç için de PLT ölçümleri açısından başlangıç ve 3. yıl, başlangıç ve 5. yıl değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır (Wilcoxon $p < 0.016$ Bonferroni düzeltmesi).

TDF ile ETV alan hastalar, parametrelerin değişimleri açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Mann-Whitney U $p > 0.05$) (Tablo 6).

TARTIŞMA

Karaciğer fibrozu, siroz ve karaciğer ile ilişkili komplikasyon gelişme riski ile ilişkilidir. Karaciğer fibrozunun şiddetini değerlendirmek, KHB'li hastalarda tedavi kararının ve prognozun belirlenmesine yardımcı olacaktır. Karaciğer biyopsisi geleneksel olarak karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi için referans yöntem olarak kabul edilmiştir, ancak karaciğer biyopsisi hayatı tehdit eden komplikasyon riski taşıyan pahalı ve invaziv bir prosedürdür; bu, kitle taraması ve takip değerlendirmesi için karaciğer biyopsisinin kullanımını sınırlar. Bu nedenle, fibrozisin değerlendirilmesinde non-invaziv yöntemlerin dahil edilmesi teşvik edilmektedir. Bu non-invaziv yöntemler sayısız serum belirteçlerini, görüntüleme tekniklerini ve kombine indeksleri/skorları içermektedir. Çeşitli çalışmalarda, indirekt fibrozis belirteçlerinin tanıda büyük bir önemi olduğu gösterilmiştir (12-17).

KHB hastalarında yapılan çeşitli çalışmalar, karaciğer fibrozunun ilerlemesi ile düşük trombosit sayısı ve yüksek AST değerleri arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (15). Dünya Sağlık Örgütü'nün KHB yönetimi yönergelerine göre, anlamlı fibrozis tanısı için (METAVIR $\geq F2$), APRI'nin duyarlılığı %78 iken özgüllüğü %92 idi. Siroz tanısı için APRI'nin duyarlılığı %65 iken özgüllüğü %89 idi (16). Yapılan bir meta-analizde, APRI skoru 0.5'in altına düştüğü zaman, negatif prediktif değeri artmış ve sirozu dışlama olasılığı artmıştır. Benzer şekilde, puanlar 1.5'in üzerine çıktıkça pozitif prediktif değer artmış ve siroz olma olasılığı artmıştır. Bu orta kademe değerlerin kesin olmadığını ima eder; bu nedenle, tek başına APRI skoru hastalığı dışlamak için yeterince duyarlı değildir (17,18). Bizim çalışmamız, tedavi altında her iki grupta, zaman içerisinde APRI değerlerinin anlamlı şekilde azaldığını ortaya koymuştur. APRI ölçümlerinde yıllar içerisinde gözlenen bu gerileme fibrozisteki iyileşmeyi yansıtır olabilir. APRI değerlerinde azalma açısından gruplar arasında bir fark yoktu.

Tablo 6. İlaçların belirteçler üzerindeki değişimlerinin birbirlerine göre karşılaştırılması

		Tenofovir Ort. ±SS	Entekavir Ort. ±SS	p1
APRI	Başlangıç	0.99±1.02	1.02±1.42	0.57
	3. yıl	0.51±0.64	0.36±0.25	0.62
	5. yıl	0.45±0.68	0.31±0.16	0.97
FIB-4	Başlangıç	0.74±1.01	0.54±0.43	0.55
	3. yıl	0.72±0.83	0.54±0.52	0.16
	5. yıl	0.71±0.63	0.59±0.62	0.24
API	Başlangıç	4.35±2.37	4.42±2.36	0.84
	3. yıl	3.81±2.56	3.90±2.34	0.77
	5. yıl	3.98±2.36	3.82±2.34	0.81
AAR	Başlangıç	1.07±0.36	1.02±0.35	0.44
	3. yıl	1.04±0.32	0.95±0.28	0.22
	5. yıl	0.92±0.31	0.86±0.29	0.44
MPV	Başlangıç	9.39±1.28	9.38±1.56	0.62
	3. yıl	10.78±1.3	10.66±1.31	0.66
	5. yıl	7.97±1.41	8.47±1.9	0.38
PLT	Başlangıç	179 811±69 092	175 725±51 570	0.42
	3. yıl	203 094±73 585	207 000±77 695	0.83
	5. yıl	203 603±74 057	205 150±59 714	0.97

p1 Mann-Whitney U

APRI: Aspartat aminotransferaz/platelet oran indeksi, FIB-4: Fibrozis indeksi based faktör 4, API: Yaş/platelet indeksi, AAR: Aspartat aminotransferaz/alanin aminotransferaz oranı, MPV: Ortalama platelet hacmi, PLT: Platelet.

Yaş parametresi ve ALT değeri dahil edildiğinde, FIB-4 skoru APRI ile eşleşen istatistiklere sahiptir. FIB-4 ≥ 1.45 olarak alındığında, hafif fibrozu şiddetli fibrozdan %71 duyarlılık ve %73 spesifikasyon ile farklılaştırmıştır (19). Sirozun saptanması için FIB-4'ün 1.6 ve 3.6 kesme değerleri sırasıyla %93 negatif prediktif değer ve %90 pozitif prediktif değer sağlamıştır (20). Çalışmamızda, TDF grubunda üç ölçüm arasında FIB-4 açısından istatistiksel anlamlı olmayan bir düşüş gözledik, ancak ETV grubunda zaman içerisinde düşüş eğilimi gözlenmedi. Her iki gruptaki FIB-4 değerlerindeki değişimler karşılaştırıldığında aralarında bir fark saptanmadı.

AAR, özellikle siroz vakalarında prognoz ve progresyonun gösterilmesi için invaziv olmayan ve basit bir testtir. Bu oranın etkisi siroz ve fibrozis ilerledikçe daha da belirgin hale gelir. AAR oranının 1'in altında olması kronik hepatit için, oranın 1'in üstünde olması siroz için karakteristik olduğu bilinmektedir. Literatür, siroz vakalarının tanısında APRI skorlarına göre daha yararlı olacağını vurgulamaktadır (12, 21). Giannini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada AAR için cut-off değeri 1 olarak alındığında sensitiviteyi %75, spesifiteyi %97 olarak ölçmüşlerdir (12). Bizim çalışmamızda, karaciğer fibrozisinde bir azalmayı düşün-

dürebilecek şekilde her iki grupta AAR değerleri zaman içerisinde anlamlı şekilde azalma eğilimindeydi. AAR değerlerinde azalma açısından gruplar arasında ise anlamlı bir fark gözlenmedi.

Bazı çalışmalar şiddetli fibrozisi olan hepatit B hastalarında ortalama yaş, serum AST ve serum gama-glutamil transpeptidaz (GGT) ölçümlerinin daha yüksek ve trombosit sayısının ise daha düşük olduğunu bildirmiştir (13,22,23). Bu çalışmada, PLT değerlerinin her iki grupta zaman içerisinde anlamlı olarak artış gösterdiği görüldü. Fibrozisteki regresyon PLT ölçümlerindeki artışla yansıtıyor olabilir. PLT değerlerindeki bu yükseliş kullanılan antivirallerden bağımsız gibi görünmektedir.

Yaş parametresi ve PLT değerine dayanarak hesaplanan API'i, fibrozisin öngörülmesi için kullanılabilir bir başka invaziv olmayan testtir. 6 ya da üzerindeki bir API'nin, septal fibroz, orta ile şiddetli nekroinflamatuvar lezyonlar ve/veya siroz gibi önemli histolojik bulgular anlamına geldiği bilinmektedir. ≥ 6 skoru olan bir hasta muhtemelen karaciğer biyopsisi olmadan tedavi edilebilir, ancak daha düşük bir skor için karaciğer biyopsisi gerekebilir. Önceki çalışmalar API'nin AUROC değerinin 0.763 ± 0.043 olduğunu göstermiştir. Hepatit C için 0.74 ve hepatit B

için 0.78 olarak ölçülmüştür ve 6 veya daha yüksek değerler için %52 duyarlılığa ve %93 özgüllüğe sahiptir (13,14). Çalışmamızda API değerlerini incelediğimizde, her iki grupta da üç ölçüm arasında istatistiksel anlamlı bir azalma bulduk. API değerlerindeki düşüş fibrozisteki iyileşmenin indirekt bir bulgusu olabilir. TDF ve ETV gruplarında API'yi açısından gözlenen düşüş istatistiksel anlamlı değildi.

MPV, trombosit boyutunu tanımlar ve rutin olarak kan sayımıyla ölçülür. KKH'da trombosit yaşam döngüsü, splenik sekestrasyon nedeniyle azalır, bu da yeni trombositlerin sirkülasyona bırakılmasında ve kemik iliği trombosit üretiminde bir artışa neden olur. Kemik iliği üretimindeki artışın inflamasyon nedeniyle hepatit B hastalarında daha yüksek interlökin (IL)-6 değerleri ile gerçekleştiği kaydedilmiştir (23,24). Bu raporlar göz önüne alındığında, dolaşımda yeni trombositlerin ortaya çıkması ve KKH'da fibrozis skorunun artması nedeniyle, MPV'nin de artması beklenmektedir. Bu çalışmamızda, her iki grupta da üç ölçüm arasında MPV açısından anlamlı bir fark bulundu. İlginç olarak çalışmamızda 3. yıl MPV değerlerinin bazale göre artış gösterdiği ancak ilerleyen süreçte bazal değerlerin altına düşmüş olduğu gözlemlendi. Bu konuda belki daha ileri çalışmalar yapılması gerekebilir. MPV'nin 5. yıl değerlerindeki azalma fibrozisteki gerilemeyi yansıtır olabilir.

Karaciğerdeki fibrozisin, KHB hastalarında antiviral tedavi ile geri dönüşümlü olduğu bilinmektedir (5,6). Ancak, antiviral tedavilerin KHB hastalarında invaziv olmayan testler üzerindeki etkisini araştıran literatür çok sınırlıdır. Basar ve arkadaşları çalışmalarında, ortalama 15.8 ay boyunca antiviral tedavi sonrası vakaların invaziv olmayan test değerlerinde anlamlı düşüşler gözlemlenildi (27). Köksal ve arkadaşları ise yaptığı bir diğer çalışmada, her iki tip (ETV ve TDF) tedavi alan hastaların 12. ve 24. ay APRI, FIB-4 ve RDW-trombosit oranı skorlarında anlamlı bir düşüş

ve trombosit sayısında anlamlı bir artış tespit etmişlerdir (28). Son zamanlarda, Li ve ark. anlamlı karaciğer histolojik lezyonu olan 104 KHB hastasında 3 yıllık ETV tedavisinden sonra APRI ve FIB-4 değerlerinin anlamlı şekilde azaldığını bildirmiştir (29). Biz de çalışmamızda hastaların APRI, AAR, API, MPV ve PLT değerlerinde 3 ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulduk. Antiviral tedavi ile invaziv olmayan testlerde görülen iyileşmenin 5. yılda da devam ettiğini ortaya koyduk. Bu sonuçlar, fibrozisteki gerilemenin bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir.

İnvaziv olmayan biyobelirteçler üzerindeki değişimler için her iki ilaç karşılaştırıldığında birbirleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. İlaçların bu göstergelerde sağladıkları iyileşmenin devamlı olduğunu ancak bu iyileşmeyi sağlamada birbirlerine üstün olmadıklarını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, karaciğer biyopsisi, KHB hastalarındaki fibrozisin hem tanısında hem de tedaviye yanıtın takibinde altın standart olarak kabul edilirken, her durumda uygulanabilir olmayabilir. Bununla birlikte, invaziv olmayan skorlar, tanı için karaciğer biyopsisinin yerini alamaz, kronik viral hepatit B'nin oral antiviral ilaçlarla tedavisinde yanıtı izlemek için kullanılabilir. Prospektif randomize tedavi sonu biyopsi sonuçlarını içeren çalışmalara, invaziv olmayan skorlarla tedavi etkinliğinin optimum karşılaştırılması için ihtiyaç vardır.

Fibrozis ölçümleri için önerdiğimiz non-invaziv testlerin hepsi maliyet etkin, erişimi kolay, tekrarlanabilir ve laboratuvarlar arasında oldukça uygulanabilir testlerdir. Söz konusu testlerin dezavantajı, karaciğer hastalıkları için özel olmadıklarıdır; bu da sonuçların eşlik eden diğer koşullardan kolayca etkilenebileceği anlamına gelir.

KHB tedavisinde birinci basamak tedavide verilen TDF ve ETV'in etkin oldukları ancak fibrozisin geriletilmesinde birbirlerine üstünlükleri olmadıklarını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167-85. Erratum in: J Hepatol 2013;58:201.
2. Zani C, Pasquale L, Bressanelli M, et al. The epidemiological pattern of chronic liver diseases in a community undergoing voluntary screening for hepatitis B and C. Dig Liver Dis 2011;43:653-8.
3. Yalaki S, Yalçın MS, Zerman A. Malign karaciğer kitleleri, 127 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. Van Tıp Derg 2018;25:17-21.
4. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. N Engl J Med 2001;344:418-23.
5. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 2010;52:886-93.
6. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013;381:468-75.
7. Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, et al. Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:921-31.

8. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-17.
9. Ke W, Liu L, Zhang C, et al. Comparison of efficacy and safety of tenofovir and entecavir in chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e98865.
10. Dogan UB, Kara B, Gumurdulu Y, Soylu A, Akin MS. Comparison of the efficacy of tenofovir and entecavir for the treatment of nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:247-52.
11. Park JW, Kwak KM, Kim SE, et al. Comparison of the long-term efficacy between entecavir and tenofovir in treatment-naïve chronic hepatitis B patients. *BMC Gastroenterol* 2017;17:39.
12. Giannini E, Botta F, Fasoli A, et al. Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio. *Dig Dis Sci* 1999;44:1249-53.
13. Poynard T, Bedossa P. Age and platelet count: A simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. METAVIR and CLINIVIR Cooperative Study Groups. *J Viral Hepat* 1997;4:199-208.
14. Shin WG, Park SH, Jang MK, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) can predict liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Dig Liver Dis* 2008;40:267-74.
15. Sterling RK, Lissen E, Clumker N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43:1317-25.
16. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with Chronic Hepatitis B infection. Geneva: WHO; 2015.
17. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726-36.
18. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:807-20.
19. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:409-15.
20. Kim BK, Kim DY, Park JY, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver Int* 2010;30:546-53.
21. Park SY, Kang KH, Park JH, et al. Clinical efficacy of AST/ALT ratio and platelet counts as predictors of degree of fibrosis in HBV infected patients without clinically evident liver cirrhosis. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:246-51.
22. Karasu Z, Tekin F, Ersoz G, et al. Liver fibrosis is associated with decreased peripheral platelet count in patients with chronic hepatitis B and C. *Dig Dis Sci* 2007;52:1535-9.
23. Pokora Rodak A, Kiciak S, Tomaszewicz K. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume as predictive factors for liver fibrosis and steatosis in patients with chronic hepatitis B. *Ann Agric Environ Med* 2018;25:690-2.
24. Ceylan B, Fincanci M, Yardimci C, et al. Can mean platelet volume determine the severity of liver fibrosis or inflammation in patients with chronic hepatitis B? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:606-12.
25. Basar Ö, Yılmaz B, Ekiz F, et al. Non-invasive tests in prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis B and comparison with post-antiviral treatment results. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:152-8.
26. Koksal AR, Alkim H, Boga S, et al. Effect of entecavir and tenofovir treatment on noninvasive fibrosis scores: Which one is better? *Am J Ther* 2016;23:e429-38.
27. Li Q, Chen L, Zhou Y. Changes of FibroScan, APRI, and FIB-4 in chronic hepatitis B patients with significant liver histological changes receiving 3-year entecavir therapy. *Clin Exp Med* 2018;18:273-82.

Kronik hepatit C tedavisinde ikinci kuşak direk etkili oral antivirallerin gerçek yaşam verileri: Tek merkez ve heterojen hasta grubu

Real life data of second generation direct acting oral antivirals in the treatment of chronic hepatitis C: A single center and heterogeneous patient group

Mustafa AKAR¹, Tefrik SOLAKOĞLU²

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Bursa
Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Tekirdağ

Giriş ve Amaç: Kronik hepatit C enfeksiyonu karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomun nedenleri arasındadır. Bu çalışmada primer olarak kronik hepatit C'li heterojen bir hasta grubunda güncel olarak kullanılan ikinci kuşak direk etkili oral antivirallerin tedavi etkinliği ve yan etki profillerinin araştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olan bu çalışmaya ikinci kuşak direk etkili oral antiviral tedavi alan 72 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait klinik ve laboratuvar verileri poliklinik takip dosyalarından elde edilmiştir. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 58±14 olup, 39'u (%54) kadın idi. Baskın genotip 1b idi (%74.6). Non-sirotik, kompanse siroz ve dekompanse siroz hastaların sayıları sırasıyla; 56 (%77.8), 14 (%19.4) ve 2 (%2.8) idi. On sekiz hasta (%25) tedavi deneyimli idi. Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir, ledipasvir/sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sofosbuvir + ribavirin, glekaprevir + pibrentasvir ve paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + ribavirin alan hasta sayıları sırasıyla; 38 (%52.8), 13 (%18.1), 7 (%9.7), 7 (%9.7), 6 (%8.3) ve 1 (%1.4) idi. Toplam 71 hasta tedaviyi tamamladı ve bunların 69'unda (%97.2) kalıcı viral yanıt elde edildi. Ayrıca başlangıç aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, gama glutamil transferaz ve alfa fetoprotein düzeylerinde tedavi ile birlikte anlamlı bir düşüş izlendi (p <0.05). Bilirubin düzeyleri ise tedavi esnasında anlamlı bir şekilde yükselmekle beraber (p <0.05), tedavinin sona ermesiyle birlikte düşüş göstermekteydi. Yan etki profilleri açısından, kullanılan tüm rejimlerde gözlenen yan etkiler hafif şiddette olup, tedaviyi kesecek vasıfta değildi. **Sonuç:** Ülkemizde kronik hepatit C enfeksiyonunda güncel olarak kullanılan ikinci kuşak direk etkili oral antiviraller yüksek etkinlik ve düşük yan etki profiline sahiptirler.

Anahtar kelimeler: Direk etkili oral antiviraller, hepatit C virüsü, kalıcı viral yanıt, yan etki

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olup; kronik hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom'un en önemli nedenlerindedir (1,2). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada 71 milyon kişinin HCV ile kronik bir şekilde enfekte olduğu tahmin edilmektedir (3). Yakın zamanda ülkemizden ya-

Background and Aims: Chronic hepatitis C infection is one of the causes of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The purpose of this study was primarily to examine the treatment efficacy and side effect profiles of second-generation direct-acting oral antivirals currently used in a heterogeneous patient group with chronic hepatitis C. **Materials and Methods:** This retrospective study included 72 patients who received second-generation direct-acting oral antiviral therapy. Clinical and laboratory data of the patients were collected from outpatient follow-up files. **Results:** The mean age of the patients was 58±14 years, of which 39 (54%) were women. The predominant genotype was 1b (74.6%). Patients with no cirrhosis, compensated cirrhosis, and decompensated cirrhosis were 56 (77.8%), 14 (19.4%), and 2 (2.8%), respectively. Eighteen patients (25%) were treatment experienced. On the other hand, patients treated with paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir, ledipasvir/sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin, sofosbuvir + ribavirin, glecaprevir + pibrentasvir, and paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + ribavirin were 38 (52.8%), 13 (18.1%), 7 (9.7%), 7 (9.7%), 6 (8.3%), and 1 (1.4%), respectively. A total of 71 patients completed the treatment and 69 of them (97.2%) was obtained sustained viral response. In addition, a significant decrease was observed in the initial aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma glutamyl transferase, and alpha fetoprotein levels during treatment (p <0.05). Although bilirubin levels increased significantly during treatment (p <0.05), they decreased at the end of treatment. In terms of the side effect profile, side effects observed in all regimes were mild and not severe enough to discontinue treatment. **Conclusion:** Therefore, the second-generation direct-acting oral antivirals widely used in chronic hepatitis C infection in our country have high efficacy and low side effect profile.

Key words: Direct-acting oral antivirals, hepatitis C virus, sustained viral response, adverse effects

pılan bir çalışmada anti-HCV seropozitifliği %1 oranında saptanmıştır (4).

Dünyada en sık rastlanan HCV genotipi, %46 oranında genotip 1'dir. Bunu sıklık sırasına göre genotip 3 (%22), genotip 2 (%13), genotip 4 (%13), genotip 6 (%2) ve genotip 5 (%1) takip etmektedir (5).

İletişim: Mustafa AKAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Bursa
E-mail: ms-akar@hotmail.com

Akar M, Solakoğlu T. Real life data of second generation direct acting oral antivirals in the treatment of chronic hepatitis C: A single center and heterogeneous patient group. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:123-128. DOI: 10.17941/agd.843318

Geliş Tarihi: 20.10.2020 • Kabul Tarihi: 07.12.2020

Ülkemizdeki HCV genotip dağılımlarını inceleyen çalışmalara göre; genotip 1 (%90-%93.3) en baskın genotip olarak görülmektedir (4,6-8).

Son on yılda kronik HCV enfeksiyonunda direk etkili oral antiviraller (DEA) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kullanılmaya başlanmıştır. Proteaz inhibitörleri olan birinci kuşak DEA'lar interferon ve ribavirin ile kombine kullanıldıklarından tolere edilebilirlik ve güvenlik profilleri açısından sorun oluşturmuşlardır (9,10). Ancak son yıllarda dünya genelinde kronik HCV enfeksiyonunda kullanılmaya başlanan ve interferon içermeyen ikinci kuşak DEA'lar etkinlik, tolerabilite ve güvenlik profilleri açısından yüz güldürücü sonuçların elde edilmesini sağlamıştır (11-13).

Haziran 2016 tarihinden itibaren ülkemizde de ikinci kuşak DEA'lar [sofosbuvir (SOF), ledipasvir/sofosbuvir (LED/SOF), paritaprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir (ProD)] kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca ülkemizde yaklaşık son 1 yıldır pangenotipik etkinliğe sahip glekaprevir + pibrentasvir (GLE/PİB) de kronik HCV enfeksiyonunda kullanılmaktadır. Mevcut bilgilerimize göre, basılı literatürler incelendiğinde ülkemizde henüz GLE/PİB rejimine ait gerçek yaşam verileri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada ülkemizde kronik HCV enfeksiyonunda kullanılan ikinci kuşak DEA'ların (GLE/PİB dahil olmak üzere) gerçek yaşam verilerinin heterojen bir hasta grubunda değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif olan bu çalışmaya, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji polikliniğinde Haziran 2016 - Haziran 2020 tarihleri arasında kronik hepatit C enfeksiyonu tanısı ile ikinci kuşak DEA tedavi alan toplam 72 hasta dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri poliklinik takip dosyalarından elde edildi. Tedaviyi tamamlayan hastaların tedavi başlangıç, 4. hafta, tedavi sonu ve tedavi sonrası 12. hafta HCV-RNA düzeyleri ve diğer laboratuvar verileri kayıt edildi. Tedavi sonrası 12. hafta HCV-RNA düzeyi kalıcı viral yanıt (KVY12) değerlendirilmesinde kullanıldı. Hastalar tedavi deneyimine göre; naiv ve tedavi deneyimli olarak 2 gruba, uyruğuna göre; Türkiye ve Suriye vatandaşı olmak üzere 2 gruba; genotip durumuna göre; 1a, 1b, 3, 4 olmak üzere 4 gruba ve kronik karaciğer hastalığına göre; non-sirotik, kompanse siroz ve dekompanse siroz olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ayrıca Türk hastaların güncel Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kuralları çerçevesinde ve Suriyeli hastaların ise güncel kılavuzlar ışığında kendi imkanları ile aldıkları tedavi rejimleri; Paritaprevir + Ritonavir + Ombitasvir + Dasabu-

vir (ProD), Ledipasvir/Sofosbuvir (LED/SOF), LED/SOF + Ribavirin (RİB), SOF+RİB, Pro+RİB ve Glekaprevir + Pibrentasvir (GLE/PİB) olmak üzere 6 gruba ayrıldı. Hastaların takip ve tedavileri esnasında ilaç ilişkili olduğu düşünülen şikayetleri yan etki olarak kayıt edildi. Yan etkilerin değerlendirilmesinde hastalar; grup 1 (ProD ve Pro + RİB), grup 2 (LED/SOF ± RİB ve SOF + RİB) ve grup 3 (GLE/PİB) şeklinde 3 gruba ayrıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmeleri için SPSS 20.0 (Statistical Packages for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, Illinois,USA) programı kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk 'Kolmogorof-Smirnov' testi ile değerlendirildi. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlayan veriler aritmetik ortalama±standart sapma olarak verildi. Ölçülebilen ve parametrik koşulu sağlamayan verilerde dağılım ortanca (min.-max.) olarak tanımlandı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak gösterildi. Laboratuvar parametrelerinin tedavi seyri esnasındaki karşılaştırılması tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) testi ile gerçekleştirildi. Çoklu karşılaştırmalarda ise, Bonferroni testi kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde p <0.05 anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 2011-KAEK-25 2020/07-20 karar numarası ile 22.07.2020 tarihinde alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonuna sadık kalınarak gerçekleştirildi.

BULGULAR

Belirlenen tarihler arasında ikinci kuşak DEA tedavi alan 72 hastanın yaş ortalaması 58±14 olup (min.-max: 19-80), 39'u (%54) kadın idi. Hastaların 68'i (%94.4) Türk, 4'ü (%5.6) Suriye vatandaşı idi. Medyan başlangıç HCV-RNA düzeyi 1.114 x10³ IU/ml olarak saptandı. Hastaların 3'ü (%4.2) genotip 1a, 55'i (%74.6) genotip 1b, 10'u (%13.9) genotip 3 ve 4'ü (%5.6) genotip 4 idi. Suriyeli 4 hastanın 3'ü (%75) genotip 4 idi. Kronik karaciğer hastalığı durumuna göre; 56 (%77.8) hasta non-sirotik, 14 (%19.4) hasta kompanse siroz ve 2 (%2.8) hasta dekompanse siroz kliniğine sahipti. Hastaların 18'i (%25) tedavi deneyimli idi. Kullanılan tedavi rejimlerine göre; 38 (%52.8) hastaya ProD, 13 (%18.1) hastaya LED/SOF, 7 (%9.7) hastaya LED/SOF + RİB, 7 (%9.7) hastaya SOF + RİB, 6 (%8.3) hastaya GLE/PİB ve 1 (%1.4) hastaya Pro + RİB kombinasyonu başlandı. Hipertansiyon 18 (%25) hastada, diabetes mellitus 12 (%16.7) hastada ve kro-

nik böbrek yetmezliği (KBY) 3 (%4.2) hastada mevcuttu. KBY'li 2 hasta hemodiyaliz programında idi. Hastaların 4'ünde (%5.6) hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği, 30'unda (%41.7) anti-hepatit B core antijeni (Anti-Hbc) immünglobulin G (IgG) pozitifliği mevcuttu. HBsAg pozitif 4 hastanın 2'sinde hepatit B virüs (HBV) DNA düzeyi >2000 IU/ml (2060-533 270) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Tedavi başlanan hastaların demografik ve klinik verileri (n: 72)

Değişkenler	n (%)
Yaş (ortalama±SS)	58±14
Cinsiyet (K/E)	39/33 (54/46)
Uyruk	
Türk vatandaşı	68 (94.4)
Suriye vatandaşı	4 (5.6)
HCV-RNA düzeyi (x10 ³ IU/ml)*	1.114 (8-60.060)
Genotip	
1a	3 (4.2)
1b	55 (74.6)
3	10 (13.9)
4	4 (5.6)
Siroz durumu	
Non-sirotik	56 (77.8)
Kompanse siroz	14 (19.4)
Dekompanse siroz	2 (2.8)
Tedavi durumu	
Naiv	54 (75)
Deneyimli	18 (25)
Kullanılan tedavi rejimi	
ProD	38 (52.8)
LED/SOF	13 (18.1)
LED/SOF+RİB	7 (9.7)
SOF+RİB	7 (9.7)
GLE/PİB	6 (8.3)
Pro+RİB	1 (1.4)
Komorbid hastalık	
HT	18 (25)
DM	12 (16.7)
KBY	3 (4.2)
Diğerleri	6 (8.4)
HBV serolojisi	
HbsAg pozitifliği	4 (5.6)
Anti-Hbc IgG pozitifliği	30 (41.7)

SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, HCV-RNA: Hepatit C virüs ribonükleik asit, *: Median (min-max), ProD: Paritaprevir + Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir, LED/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir, RİB: Ribavirin, GLE/PİB: Glekaprevir + Pibrentasvir, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, HBV: Hepatit B virüs, HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni, Anti-Hbc IgG: Anti-hepatit B core antijen immünglobulin G.

Tedavi başlanan 72 hastadan 1 tanesi takiplere gelmedi ve sonrasında hastaya ulaşılamadı. Bu hasta 19 yaş, erkek, genotip 3, non-sirotik, intravenöz ilaç kullanan ve SOF + RİB başlanan bir hasta idi. Böylece 71 hasta tedavisini tamamladı ve tedavi sonrası 12. hafta verileri elde edildi. Hastaların bazal aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT) ve alfa fetoprotein (AFP) düzeylerinde tedavi ile birlikte anlamlı bir düşüş izlendi (p <0.05). Total bilirübin düzeyleri ise tedavi esnasında anlamlı bir şekilde yükselmekle beraber (p <0.05), tedavinin sona ermesiyle birlikte düşüş göstermekteydi. Ayrıca albümin, kreatinin, hemoglobin, beyaz küre ve platelet düzeylerinde tedavi seyri esnasında anlamlı bir değişiklik görülmedi (p >0.05). Tedaviyi tamamlayan tüm hastaların 4. haftadaki kontrol HCV-RNA düzeyleri negatifi idi ve 2 (%2.8) hastanın KVV12 HCV-RNA'sı pozitif idi. Böylece genel tedavi başarı oranı %97.2 olarak tespit edildi (Tablo 2). LED/SOF ± RİB, Pro + RİB ve GLE/PİB tedavi protokollerinde KVV12 başarı oranı %100 idi. KVV12 elde edilemeyen hastaların her ikisi de erkek olup, tedavi naiv idiler. Hastaların birisi kompanse siroz, genotip 1b ve ProD rejimi alan, diğeri ise non-sirotik, genotip 3 ve SOF + RİB tedavisi alan hasta idi (Tablo 3). Genotip 1b olan hasta daha sonra endikasyon dışı onay ile LED/SOF tedavisi aldı ve KVV12 elde edildi. Genotip 3 olan hastaya ise SUT değişikliği sonrası pangenetipik etkinliği olan GLE/PİB tedavisi başlandı ve tedavisi hala devam etmektedir. Pro ± D ± RİB tedavi rejimi kullanan 39 hastanın; 5'inde (%12.8) halsizlik, 7'sinde (%17.9) bulantı, 3'ünde (%7) kaşıntı ve 1'inde (%2) ağız kuruluğu görüldü. LED ± SOF ± RİB kullanan 26 hastada halsizlik, bulantı, döküntü, baş ağrısı, anemi ve ağız kuruluğu sıklığı sırasıyla; 4 (%15.4), 3 (%11.5), 1 (%3.8), 1 (%3.8), 1 (%3.8) ve 1 (%3.8) olarak gözlemlendi. GLE/PİB tedavi rejimi kullanan 1 hastada halsizlik, 1 hastada ise bulantı görüldü. Tedavi esnasında kullandığımız ikinci kuşak DEA'ların bu yan etkilerinin tamamı hafif düzeyde olup, tedaviyi kesmeyi veya değiştirmeyi gerektirecek vasıfta değildi (Tablo 4).

TARTIŞMA

Kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan ikinci kuşak DEA'ların gerçek yaşam verilerine dair gerek dünya genelinden gerekse ülkemizden bildirilen basılı literatürler incelendiğinde, bu çalışmaların bir çoğu ya spesifik bir tedavi rejimi ya da belirli bir genotip ile gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma literatürde daha önce bildirilen çalışmalardan farklı olarak; klinik olarak heterojen bir grupta, genotip ve tedavi protokolü ayırımı yapılmaksızın gerçekleştirilmiştir. Ayrıca mevcut bilgilerimize göre, ülkemizde henüz kronik HCV enfeksiyonunda GLE/PİB tedavi protokolüne ait gerçek yaşam verileri bildirilmemiştir. İlk kez bu çalışmada

az sayıda hasta (6 hasta) ile de olsa, GLE/PIB'nin gerçek yaşam verileri sunulmaktadır. Yine bu çalışmaya tedaviye

kendi imkanları ile erişebilen 4 Suriyeli hastanın da gerçek yaşam verileri dahil edilmiştir.

Tablo 2. Tedaviyi tamamlayan hastaların laboratuvar değerlerindeki değişim (n: 71)

Değişkenler	Tedavi Başlangıç	Tedavinin 4. Haftası	Tedavi Sonu	Tedavi Sonu 12. Hafta	p**
AST (U/L)	72	25	23	24	<0.001
ALT (U/L)	86	23	19	24	<0.001
GGT (U/L)	92	36	28	34	<0.001
ALP (U/L)	116	115	119	94	0.8
T. bilirubin (mg/dl)	0.80	0.96	0.68	0.69	<0.001***
Albümin (gr/dl)	4.1	4.3	4.2	4.3	0.7
Kreatinin* (mg/dl)	0.80	0.78	0.77	0.76	0.8
AFP (U/ml)	10	6	3	4	<0.001
Beyaz küre (x10 ³ /ml)	6.69	7.20	6.96	6.93	0.8
Hemoglobin (gr/dl)	13.4	13.3	13	13.5	0.9
Platelet (x10 ³ /ml)	210	205	205	195	0.7
HCV-RNA pozitiflik, n (%)	71 (100)	0	0	2 (2.8)	<0.001

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, T. Bilirubin; Total bilirubin, AFP: Alfa fetoprotein, HCV-RNA: Hepatit C virüs ribonükleik asit.

*Hemodiyalize giren 2 hastanın verileri bu hesaplama dahil edilmedi.

**Değişkenlerin (total bilirubin hariç) tedavi başlangıç değerlerini diğer zamanlardaki ölçümler ile kıyaslamaktadır.

***Tedavinin 4. haftası ile tedavi sonu ve tedavi sonu 12. hafta değerleri arasındaki kıyası göstermektedir.

Tablo 3. Kalıcı viral yanıt elde edilemeyen hastaların özellikleri

Değişken	1. Hasta	2. Hasta
Yaş	38	60
Cinsiyet	Erkek	Erkek
Naiv/deneyimli	Naiv	Naiv
Genotip	3	1b
Siroz durumu	Non-sirozik	Kompanse siroz
Ek hastalık	Yok	Diabetes mellitus
Tedavi rejimi	SOF + RiB	ProD
Tedavi süresi	24 hafta	12 hafta
Başlangıç HCV-RNA	11 024 274	42 620
4. hafta HCV-RNA	0	0
Tedavi sonu HCV-RNA	0	0
Tedavi sonrası 12. hafta HCV-RNA	4 696 067	894 402
Başlangıç AST/ALT/GGT	179/389/26	48/66/160
4. hafta AST/ALT/GGT	35/85/25	23/24/73
Tedavi sonu AST/ALT/GGT	22/21/13	22/21/33
Tedavi sonrası 12. hafta AST/ALT/GGT	122/295/30	43/71/330

HCV-RNA: Hepatit C virüs ribonükleik asit, SOF + RiB: Sofosbuvir + Ribavirin, ProD: Paritaprevir + Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz.

Tablo 4. Tedavi esnasında görülen ve ilaç ilişkili olduğu kabul edilen yan etkiler

Değişkenler	Grup 1, n: 39 (ProD ve Pro + RİB) n (%)	Grup 2, n: 26 (LED/SOF ± RİB ve SOF + RİB) n (%)	Grup 3, n: 6 (GLE/PIB) n (%)
Halsizlik	5 (12.8)	4 (15.4)	1 (16)
İştahsızlık	-	-	-
Bulantı	7 (17.9)	3 (11.5)	1 (16)
Kaşıntı	3 (7)	-	-
Döküntü	-	1 (3.8)	-
Baş ağrısı	-	1 (3.8)	-
Anemi	-	1 (3.8)	-
Ağız kuruluğu	1 (2)	1 (3.8)	-

ProD: Paritaprevir + Ritonavir + Ombitasvir + Dasabuvir, LED/SOF: Ledipasvir/Sofosbuvir, RİB: Ribavirin, GLE/PIB: Glekaprevir + Pibrentasvir.

Dünya genelinde baskın olan HCV genotipi %46 oranında genotip 1 olarak saptanmıştır (5). Ülkemizde ise baskın HCV genotipi, genotip 1 olup (%90-%93.3) bunu genotip 3 (%3.7-4.9), genotip 2 (%1.5-2.2) ve genotip 4 (%1.1-2.5) takip etmektedir (4,6-8). Ülkemizde genotip 1 olgularının ise %80.4'ünün genotip 1b olduğu bildirilmiştir (6).

Bu çalışmada literatür ile benzer bir şekilde baskın HCV genotipi, genotip 1 (%78.8) olarak tespit edildi ve bu genotip 1 hastalarının %94.8'ini genotip 1b oluşturmaktaydı. Çalışmamızda ülkemizde daha önce yürütülen çalışmalardan farklı olarak; genotip 2 hiç saptanmazken, genotip 3 (%13.9) ve genotip 4 (%5.6) daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir. Bu çalışmada genotip 4 grubunu oluşturan 4 hastanın 3'ü Suriye vatandaşı idi. Bu nedenle genotip 4 oranının literatürde daha önce bildirilen oranlardan yüksek saptandığını düşünmekteyiz.

Kronik HCV enfeksiyonunda kalıcı viral yanıtın elde edilmesi karaciğer ilişkili veya ilişkisiz tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmaya neden olmaktadır (14). Bu nedenle son yıllarda kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan, yüksek etkinlik ve güvenilir yan etki profillerine sahip ikinci kuşak DEA'lar insanlık için bu konuda bir umut ışığı olmuştur.

Yapılan faz 3 çalışmalarda genotip 1 ve 4 hastalarda Pro ± D rejiminin KVV12 başarısı %96-%100 oranında ve yan etki profilinin ise oldukça güvenli olduğu bildirilmiştir (15,16). Heterojen hasta grupları içeren bir başka çalışmada KVV12 oranı; LED/SOF ± RİB tedavi protokolü ile %90-%91.4, Pro ± D protokolü ile %85.8-%95.1 arasında tespit edilmiş olup, kullanılan bu rejimler yan etki profili açısından oldukça güvenli bulunmuşlardır (17).

Ülkemizden yakın zamanda bildirilen genotip 1 ve 4 hastaları içeren bir çalışmada ProD ± RİB tedavi rejiminin KVV12 başarısı %99.1 oranında saptanmıştır (13). Yine ülkemizden genotip 1 hastaların dahil edildiği bir çalışmada ProD ± RİB ve LED/SOF ± RİB tedavi rejimlerinin genel olarak etkinliği %96.4 olarak tespit edilmiştir (18). Ayrıca ülkemizden 19 genotip 1 ve 4 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada ise ProD ± RİB rejiminin tedavi başarısı %100 oranında bulunmuştur (19). Ülkemizden bildirilen bu üç çalışmada kullanılan tedavi protokolleri yan etki profilleri açısından oldukça güvenilir saptanmıştır.

Yakın zamanda Japonya'dan yapılan kronik böbrek yetmezliğine sahip hastaları da barındıran genotip 1, 2 ve 3 hastaların dahil edildiği bir çalışmada GLE/PIB tedavi rejiminin KVV12 başarısı; intention to treat (ITT) analizine göre %97.1, per protokol (PP) analize göre %99.1 olarak tespit edilmiştir (20). Yine Tayvan'dan yakın zamanda bildirilen genotip 1, 2, 3 ve 6 hastaları içeren iki çalışmada; GLE/PIB ile KVV12 oranı %98.2-%100 saptanmıştır (21,22). Uzak Doğu'dan bildirilen bu 3 çalışmada GLE/PIB tedavi protokolü yan etki profili açısından güvenilir bulunmuştur.

Bu çalışmada da literatür ile uyumlu bir şekilde tedavi deneyimi, komorbid hastalık, genotip türü, tedavi protokolü ve karaciğerdeki fibrozis düzeyinden bağımsız olarak kullanılan ikinci kuşak DEA'ların genel tedavi başarı oranı yüksek düzeyde (%97.2) saptanmıştır.

Çalışmamızda HBsAg pozitif 4 hastanın 2'sinde HCV ile aynı anda aktif olan HBV enfeksiyonu tespit edildi. Bu nedenle bu hastalara HCV tedavisine ek olarak, tenofovir disoproksil fumarat başlandı. Her iki hastada da takipler-

de herhangi bir sorun gözlenmedi ve HBV-DNA düzeyleri negatifleşti. Yine çalışmamızda HBsAg pozitif, HBV-DNA düzeyi negatif olan 2 hasta ile anti-HBc IgG pozitif 30 hastada tedavi seyri veya takipler esnasında herhangi bir HBV reaktivasyonu gözlenmedi. Ayrıca bu çalışma hemodiyaliz programında olan ve dekompanse siroza sahip hastaları da barındırmaktaydı. Gerek komorbid hastalığı olan gerekse komorbid herhangi bir hastalığı olmayan diğer hastalarımızda görülen yan etkiler hafif şiddette olup, başlanan tedavi protokollerini etkilememiştir. Yaş, cinsiyet, klinik, genotip, tedavi deneyimi ve kullanılan tedavi rejimi açısından heterojen olan bu çalışmada tedavi seyri esnasında ciddi herhangi bir yan etki görülmemesi kullandığımız ikinci kuşak DEA'ların yan etki profili açısından literatür ile benzer bir şekilde güvenli olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Pardee M. Diagnosis and management of Hepatitis B and C. Nurs Clin North Am. 2019;54:277-84.
2. Hyun Kim B, Ray Kim W. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in the United States. Clin Liver Dis (Hoboken). 2018;12:1-4.
3. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>. Accessed October 01, 2020.
4. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21:1020-6.
5. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014 Nov;61(1 Suppl):S45-57.
6. Altuğlu I, Sertöz R, Aksoy A, et al. Possible transmission risks and genotype distribution of hepatitis C virus infection in Western Turkey. Turk J Gastroenterol. 2013;24:349-55.
7. Gürbüz Y, Tülek NE, Tütüncü EE, et al. Evaluation of Dual Therapy in Real Life Setting in Treatment-Naïve Turkish Patients with HCV Infection: A Multicenter, Retrospective Study. Balkan Med J. 2016;33:18-26.
8. Kırdar S, Yaşa MH, Aydın N, ve ark. Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Hastalarda Hepatit C Virüsü Genotiplerinin Dağılımı. Meandros Medical Journal. 2015;16:108-13.
9. Aygen B, Yıldız O, Akhan S, et al. Retreatment of chronic hepatitis C infection with telaprevir: Preliminary results in Turkey. Balkan Med J 2015;32: 266-72.
10. Aygen B, Yıldız O, Gökahmetoğlu S, et al. Telaprevir combination therapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 4. J Immunol Clin Microbiol 2016;2:57-61.
11. Ahmed H, Abushouk AI, Menshawya A, et al. Safety and Efficacy of Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir and Dasabuvir with or without Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1: A Systematic Review and Metaanalysis. Clin Drug Investig 2017;37:1009-23.
12. Flisiak R, Łucejko M, Mazur W, et al. Effectiveness and safety of ledipasvir /sofosbuvir ± ribavirin in the treatment of HCV infection: The real-world HARVEST study. Adv Med Sci 2017;62:387-92.
13. Aygen B, Demirtürk N, Yıldız O, et al. Real-world efficacy, safety, and clinical outcomes of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin combination therapy in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: The Turkey experience experience. Turk J Gastroenterol 2020;31:305-17.
14. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Viral eradication reduces all-cause mortality in patients with chronic hepatitis C virus infection: a propensity score analysis. Liver Int. 2016;36:817-26.
15. Perelló C, Carrión JA, Ruiz-Antorán B, et al. Effectiveness and safety of ombitasvir, paritaprevir, ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin: An early Access programme for Spanish patients with genotype 1/4 chronic hepatitis C virus infection. J Viral Hepat 2017;24:226-37.
16. Weil C, Mehta D, Koren G, et al. Sustained virological response to ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir treatment for hepatitis C: Real-world data from a large healthcare provider. J Viral Hepat 2018;25:144-51.
17. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, et al. Comparative effectiveness of ledipasvir/ sofosbuvir ± ribavirin vs. ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir/dasabuvir ± ribavirin in 6961 genotype 1 patients treated in routine medical practice. Aliment Pharmacol Ther, 2016; 44:400-10.
18. Cakmak E. Türkiye'de kronik Hepatit C Genotip 1 hastalarında direkt-etkili oral antiviral tedavinin gerçek yaşamda etkinliği ve güvenliği. Cumhuriyet Medical Journal 2018;40:56-64.
19. Çakır ÖÖ. Kronik Hepatit C Tedavisinde Direkt Etkili Antiviral Ajanların Tedavi Yanıtının Gerçek Yaşam Verileri: Tek Merkez Çalışması. Sakarya Tıp Dergisi 2019;9:455-63.
20. Nozaki A, Atsukawa M, Kondo C, et al. The effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in chronic hepatitis C patients with refractory factors in the real world: a comprehensive analysis of a prospective multicenter study. Hepatol Int. 2020;14:225-38.
21. Hsu SJ, Chiu MC, Fang YJ, et al. Real-world effectiveness and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Asian patients with chronic hepatitis C. J Formos Med Assoc. 2019 Aug;118(8):1187-92.
22. Liu CH, Liu CJ, Hung CC, et al. Glecaprevir/pibrentasvir for patients with chronic hepatitis C virus infection: Real-world effectiveness and safety in Taiwan. Liver Int. 2020;40:758-68.

Bu çalışmada elde edilen bir diğer sonuç ise, gerek tedaviye erişebilen gerekse tedaviye erişemeyen kronik HCV enfeksiyonuna sahip Suriyeli hastaların genotipleri ağırlıklı olarak genotip 4 idi. Bu durumun gelecekte ülkemizdeki HCV genotip dağılımını etkileyebileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, yüksek tedavi başarısı ve düşük yan etki profiline sahip ikinci kuşak DEA'lar ile kronik HCV enfeksiyonunda eradikasyon mümkün gözükmektedir.

Yazar Katkıları: Mustafa Akar; çalışma dizaynı, verilerin toplanması, literatür taraması ve yazıma katkıda bulunmuştur. Tevfik Solakoğlu: çalışma dizaynı, literatür taraması, istatistiksel analizler ve yazıma katkıda bulunmuştur.

Açıklama: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Ayrıca bu çalışmada herhangi bir kişi, kurum veya kuruluşun finansal destek alınmadığıdır.

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografinin endikasyonları, sonuçları ve komplikasyonları: Doğu Karadeniz'deki üçüncü basamak bir merkezin 3 yıllık verileri

Indications, results, and complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: 3-year data of a third-level center in the Eastern Black Sea Region

Samir FİDAN, Arif Mansur COŞAR

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Trabzon

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı merkezimizde yapılan endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi işlemlerinin endikasyon, teknik başarı ve sonuçlarını gözden geçirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, endoskopi ünitesinde Şubat 2017- Şubat 2020 tarihleri arasında endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi yapılan ardışık 524 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Her prosedürden önce hastalardan resmi yazılı onay alındı. **Bulgular:** Çalışmamızda 524 hastaya toplam 620 endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi işlemi gerçekleştirilmiştir. Hastaların 285'i (%54.3) kadın, 239'u (%45.6) erkek olup yaş ortalaması 64.5 (18-103) idi. Hastaların %97.8'inde endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi terapötik amaçla yapıldı. En sık endikasyon koledokolitiazis (%68.5) ve safra yollarında dilatasyon ve kolestaz bulgularının olması (%20.8) idi. Hastaların 506'sında (%96.6) başarılı selektif koledok kanülasyonu sağlandı ve bunların 32'sinde (%7.8) iğne uçlu sfinkterotomi ile ön kesi yapıldı. En sık tespit edilen bulgular koledokolitiazis (%61.8), koledok dilatasyonu veya benign biliyer stenoz (%12.2) ve malign biliyer stenoz (%8.0) idi. En sık yapılan terapötik işlemler endoskopik sfinkterotomi 450 (%85.8), balon veya basket ile taş çıkarma 263 (%50.2) ve stent yerleştirilmesi 158 (%30.2) idi. Genel komplikasyon oranı %4.9 olup en sık görüleni %2.3 ile pankreatit idi. Serimizde 2 hastada (%0.4) mortalite gelişti. **Sonuç:** Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi ciddi komplikasyon riski taşımasına rağmen uygun endikasyonda yapıldığında pankreatobiliyer hastalıkların tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntemdir. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için olası komplikasyonların erken tanısı ve uygun yönetimi çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: ERCP, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, endoskopik sfinkterotomi

GİRİŞ

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) çeşitli pankreatobiliyer hastalıkların tanı ve tedavisinde yaklaşık 50 yıldır kullanılan, uzun bir öğrenme eğrisi olan ve teknik olarak görece zor bir işlemdir (1). ERCP başlangıçta tanısıl bir işlem olarak kullanılmasına rağmen son 30 yılda tanısıl ERCP yerini çoğunlukla manyetik rezonans

Background and Aims: The aim of this study was to review the indications, technical success, and results of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in our center. **Materials and Methods:** The results of 524 patients who underwent consecutive endoscopic retrograde cholangiopancreatography between February 2017 and February 2020 in the endoscopy unit of Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, were evaluated retrospectively. Formal written consent was obtained from all patients prior to each procedure. **Results:** A total of 620 endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures were performed in 524 patients. Two hundred eighty five of the patients (54.3%) were female and 239 (45.6%) male, with an average age of 64.5 (18-103). In 97.8% of the patients, endoscopic retrograde cholangiopancreatography was conducted for therapeutic purposes. Choledocholithiasis (68.5%) and dilatation and cholestasis findings in the biliary tract (20.8%) were the most common endoscopic retrograde cholangiopancreatography indications. Successful selective common bile duct cannulation was achieved in 506 of the patients (96.6%), and precut sphincterotomy with needle knife sphincterotomy was performed in 32 (7.8%) of them. The most common findings were choledocholithiasis (61.8%), common bile duct dilatation, or benign (12.2%) and malignant (8.0%) biliary stenosis. On the other hand, the most common therapeutic procedures were endoscopic sphincterotomy in 450 patients (85.8%), stone extraction with balloon or basket in 263 (50.2%), and stent placement in 158 (30.2%). The overall complication rate was 4.9%, and the most frequent complication was pancreatitis with a rate of 2.3%. In this series, two patients (0.4%) died. **Conclusion:** Despite the possibility of severe complications, endoscopic retrograde cholangiopancreatography is an efficient and safe procedure for the treatment of pancreaticobiliary diseases when done with appropriate indications. Early diagnosis and effective treatment of potential complications are very important to reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography related morbidity and mortality.

Key words: ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic sphincterotomy

gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerine bırakmış ve artık neredeyse tamamen terapötik amaçla yapılmaktadır (2,3). ERCP günümüzde daha çok safra kanalı taşlarının çıkarılması, malign ya da benign darlıklarda stent yerleştirilmesi ve safra kesesi veya safra kanalı ameliyatlarından sonra ortaya çıkan komplikasyonların tedavisi için kullanılır.

İletişim: Samir FİDAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı
61080, Trabzon • Tel: +90 462 377 55 50 • Faks: +90 462 325 22 70
E-mail: fidansami@yahoo.com

Fidan S, Coşar AM. Indications, results, and complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: 3-year data of a third-level center in the Eastern Black Sea Region. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:129-135. DOI: 10.17941/agd.836604

Geliş Tarihi: 23.11.2020 • Kabul Tarihi: 28.11.2020

maktadır. İnvaziv bir girişim olması nedeniyle literatürde %10'lara ulaşan ERCP ilişkili komplikasyonlar bildirilmiştir (4,5). ERCP'nin en sık görülen komplikasyonları pankreatit, kanama, kolanjit, kolesistit ve perforasyondur (4,5). ERCP ile ilişkili komplikasyonları azaltmak için risk faktörlerinin çok iyi bilinmesi ve uygun endikasyonlarda ERCP yapılması önerilmektedir (5). Ülkemizde ve tüm dünyada ERCP endikasyonları ve sonuçları ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen Doğu Karadeniz Bölgesinde bu konu ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır (6-12). Bu çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı endoskopi ünitesinde ERCP yapılan hastaların sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı endoskopi ünitesinde Şubat 2017- Şubat 2020 tarihleri arasında ERCP yapılan hastalar alındı. On sekiz yaşın altındakiler ve yeterli verisi olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. ERCP yapılmadan önce hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. İşlem öncesi hastaların demografik özellikleri, laboratuvar ve radyolojik bulguları oluşturulan ERCP takip formuna kaydedildi. Ayrıca hastaların alışkanlıkları, komorbid hastalıkları, geçirmiş olduğu operasyonlar, kullandıkları ilaçlar, American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru, ERCP endikasyonu, allerji öyküsü, ERCP bulguları ve işlemle ilgili komplikasyonlar takip formuna kayıt edildi. Hastalar yapılacak işlem ve riskleri hakkında bilgilendirildi ve işlem öncesinde hastalardan yazılı onam alındı. İşlem sonrası ayakta hastalar en az 3 saat süreyle endoskopi ünitesinde takip edilirken, kliniğe yatırılarak işlem yapılan hastalar ise en az 24 saat süreyle işlem sonrası komplikasyon için takip edildi. Ayaktan işlem yapılan hastalar olası komplikasyonlar için bilgilendirildi ve sorun yaşamaları durumunda acil servise başvurmaları önerildi. Hastaların hepsi bilinçli sedasyon altında işleme alındı. İşlem sırasında hastaların arteriyel oksijen satürasyonu, kalp atış hızı ve kan basıncı monitörize edildi. Çalışma Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda gerçekleştirilmiş ve Karadeniz Teknik Üniversitesi etik kurulu (No:2020-306 /06.11.2020) tarafından onaylanmıştır.

Tanımlar

ERCP işlemi ile ilgili olarak bir geceden fazla hastanede kalmayı gerektiren herhangi bir yan etki "ERCP komplikasyonu" olarak tanımlandı. Komplikasyonların şiddeti hastanede kalış süresine ve yapılan müdahaleye göre belirlendi. Hastaların ERCP ilişkili komplikasyondan dola-

yı 2-3 gün plansız hastanede yatması hafif, dört ila 10 gün yatması orta, 10 günden fazla yatması, cerrahi ya da invaziv radyolojik müdahale gereksinimi veya ölümle sonuçlanan komplikasyonlar ise ciddi komplikasyon olarak tanımlandı (4,5). ERCP ilişkili pankreatitin tanısı; uyumlu klinik ve/veya radyolojik bulguların varlığı ile birlikte serum amilaz düzeylerinin normal üst sınırın üç katından daha yüksek olması ile konuldu (5,13). Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanılarak hastalar revize Atlanta sınıflamasına göre hafif, orta ve şiddetli gruplara ayrıldı (13). Klinik veya endoskopik kanama bulgusu ile birlikte kan transfüzyonu ihtiyacı olmaması hafif kanama, 4 ünitenin altında kan transfüzyonu ihtiyacı olması veya anjiyografik ve/veya cerrahi tedavi gereksiniminin olmaması orta şiddette kanama, 5 ünitenin üzerinde kan transfüzyonu veya anjiyografik ve/veya cerrahi tedavi gereksiniminin olması şiddetli kanama olarak sınıflandırıldı (14). Hastalarda işlem sonrası ateş (>38 C), sarılık, sağ üst kadranda ağrısı olması kolanjit, pozitif Murphy işareti ve tanı ile uyumlu görüntüleme bulgularının olması ise kolesistit olarak tanımlandı (5,15). ERCP ile ilişkili perforasyon şüphesi durumunda radyolojik değerlendirme (bilgisayarlı tomografi) yapıldı ve batin içi serbest hava görülmesi perforasyon olarak tanımlandı. Perforasyon sınıflaması, perforasyon yeri veya mekanizmasına göre yapıldı (5,15).

Çalışma sonunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for Social Sciences 16.0 (SPSS Inc.; Windows 16.0, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanıldı. Tüm hasta özellikleri, ortalama (maksimum-minimum) veya uygun olduğunda yüzdeler şeklinde ifade edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 524 hastaya toplam 620 ERCP işlemi yapıldı. Çalışma süresince 72 hastaya birden fazla ERCP işlemi yapıldı (57 hastaya 2 defa, 8 hastaya 3 defa, 5 hastaya 4 defa, 2 hastaya 5 defa). Hastaların 285'i (%54.3) kadın, 239'u (%45.6) erkek olup yaş ortalaması 64.5 (18-103) idi. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. ERCP işlemi 443 (%71.5) hastaya kliniğe yatırılarak, 177 (%28.5) hastaya ise ayaktan yapıldı. ERCP öncesi ASA skorlarına göre yapılan değerlendirmede hastaların %75'i ASA-2 ve ASA-3 grubundaydı. Hastalarda en sık görülen komorbid hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%38.5), koroner arter hastalığı (%20.2) ve diyabet (%12.9) (Tablo 1). Hastaların 305'i (%58.2) Trabzon, 78'i (%14.9) Giresun, 73'ü (%13.9) Rize, 28'i (%5.3) Gümüşhane ve 40'ı (%7.6) ise diğer illerden baş vurdu.

Tablo 1. ERCP yapılan 524 hastanın klinik ve demografik özellikleri

Değişken	n	%
Yaş [ortalama (min-mak)]	[64.5 (18-103)]	
<40	67	12.8
40-70	220	41.9
>70	237	45.2
Cinsiyet		
Kadın	285	54.3
Erkek	239	45.6
ERCP öncesi ASA skorları		
ASA-1	74	14.1
ASA-2	197	37.6
ASA-3	196	37.4
ASA-4	57	10.9
Komorbid hastalıklar		
Diyabet	68	12.9
Hipertansiyon	202	38.5
Koroner arter hastalığı	106	20.2
Kronik akciğer hastalığı	53	10.1
Kronik böbrek hastalığı	17	3.2
Siroz	4	0.8
ERCP endikasyonları		
Radyolojik görüntülemelerde koledokolitiazis bulgusu	359	68.5
Safra yollarında dilatasyon ve kolestaz bulgularının olması	109	20.8
Malign biliyer obstrüksiyon	37	7
Safra kaçağı şüphesi	15	2.9
Diğer nedenler	4	0.7

ASA: Amerikan Anestezistler Derneği skoru; ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

ERCP için en yaygın endikasyon radyolojik görüntülemelerde koledokolitiazis şüphesi (%68.5) ve safra yollarında dilatasyon ve kolestaz bulgularının olması (%20.8) idi (Tablo 1). ERCP yapılan 514 hasta normal mide anatomisine sahipken 10 hasta mide ameliyatı olmuştu (7 Bilroth-II, 3 Bilroth I gastrojejunostomi). Hastaların 506'sında (%96.6) koledok kanülasyonu sağlandı (473'ünde ilk işlemde, 33 hastada ikinci işlemde). Onsekiz hastada koledok kanülasyonu sağlanamadı (5 pankreas karsinomu, 4 duodenal divertikül, 3 Bilroth II ameliyatlı hasta, 3 postbulber darlık ve koledok açılım anomalisi, 2 normal anatomili hasta, 1 ampulla vateri tümörü). Malignitesi olan 6 hastaya perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTK) ile drenaj ve/veya stentleme yapılırken benign ön tanıli olanlar daha ileri merkezlere refere edildi.

Hastaların büyük çoğunluğunda terapötik amaçla ERCP yapılırken sadece 15 (%2.8) hastada tanısal ERCP uygu-

lanmıştı. Tanısal işlemler esas olarak periampuller tümör veya koledokta malign darlık şüphesi olan hastalarda patolojik örnekleme için yapıldı. Kırk yedi hastada (%8.9) normal ERCP bulguları vardı. ERCP'de en sık görülen bulgular ise sırasıyla; koledokolitiazis [n:324 (%61.8)], koledok dilatasyonu veya benign biliyer stenoz [n:64 (%12.2)], malign biliyer stenoz [n:42 (%8.0)], biliyer yaranma veya safra kaçağı şüphesi [n:12 (%2.3)] ve diğer [n:35 (%6.7)] şeklinde idi. En sık yapılan terapötik işlemler; sfinkterotomi [n:450 (%85.8)] (biliyer sfinkterotomi [n:411 (%78.4)], precut sfinkterotomi [n:32 (%7.8)], pankreatik sfinkterotomi [n:7 (%1.3)]), balon veya basket ile taş çıkarma [n:263 (%50.2)], mekanik litotripsi [n:9 (%1.7)], stent yerleştirilmesi [n:158 (%30.2)] (biliyer stent yerleştirilmesi [n:140 (%26.7)], pankreatik stent yerleştirilmesi [n:18 (%3.4)]), biliyer balon dilatasyonu [n:12 (%2.3)] şeklinde idi. Hastaların ERCP sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. 524 hastanın ERCP sonuçları

	n	%
ERCP yapıma amacı		
Tanısal	15	2.8
Terapötik	509	97.2
Uygulanan terapötik işlemler		
Sfinkterotomi	450	85.8
Biliyer	411	78.4
Ön kesi	32	7.8
Pankreatik	7	1.3
Balonla taş çıkarma/Sıvazlama	263	50.2
Mekanik litotripsi	9	1.7
Stent yerleştirilmesi	158	30.2
Biliyer	140	26.7
Pankreatik	18	3.4
Biliyer balon dilatasyonu	12	2.3
ERCP bulguları		
Normal ERCP bulguları	47	8.9
Koledokolitiazis	324	61.8
Koledok dilatasyonu veya benign biliyer stenoz	64	12.2
Malign biliyer stenoz	42	8.0
Biliyer yaralanma veya safra kaçağı şüphesi	12	2.3
Diğer	35	6.7

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi

Hastaların 92'sinde (%17.5) biliyer kanülasyon hedeflenirken önce pankreas kanülasyonu yapıldı (42 hastada 1 defa, 36 hastada 2, 13 hastada 3 defa, 1 hastada 4 defa). Bu hastaların 32'sinde (%34.8) Wirsung kanalına kontrast kaçıışı oldu ve bu hastaların 12'sine pankreatit profilaksisi için pankreatik stent takıldı. Pankreas kanülasyonu yapılan hastalardan sadece birinde pankreatit gelişti. Bu hasta pankreas kanalı 2 defa kanüle edilen, pankreas kanalına kontrast verilmeyen ve profilaktik pankreatik stent takılmayan 74 yaşında koledokolitiazis tanılı erkek hasta idi. Konvansiyonel tedavi ile hasta düzeldi.

ERCP Komplikasyonları

ERCP yapılan hastaların 26'sında (%4.9) ERCP sonrası komplikasyon gelişti. En sık görülen komplikasyonlar; pankreatit (n: 12, %2.3) ve kanama (n:7, %1.3) idi. Hastalarda gözlenen ERCP'ye bağlı komplikasyonlar Tablo 3'de özetlenmiştir. Akut pankreatit gelişen hastaların ikisinde şiddetli pankreatit, geri kalan 9 hastada hafif pankreatit gözlemlendi. Hafif pankreatitli hastalar uygun destekleyici medikal tedavi ile birkaç günde düzeldi ve sorunsuzca taburcu edildi. Şiddetli pankreatit gelişen hastalardan biri 2 haftanın üzerinde yatış gerektiren ve sonunda şifa ile sonuçlanan organ yetmezlikleri yaşarken diğer hasta

nekrotizan pankreatit, batın içi apse ve organ yetmezliği sonucu kaybedildi. Sfinkterotomi sonrası kanama gelişen 7 hastanın sadece birinde 2 ünite kan transfüzyonu ihti-

Tablo 3. ERCP komplikasyonları

Komplikasyonlar	n	%
Genel	26	4.9
Pankreatit	12	2.3
Hafif	7	1.3
Orta	0	0
Şiddetli	2	0.4
Kanama	7	1.3
Hafif	6	1.1
Orta	1	0.2
Şiddetli	0	0
Kolanjit	6	1.1
Kolesistit	0	0
Perforasyon	2	0.4
Portal ven trombozu	1	0.2
Ölüm	2	0.4

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi.

yacı oldu. Bu hastanın ertesi gün yapılan kontrol endoskopisinde sfinkterotomi yerinde pıhtı olduğu ancak aktif kanamanın olmadığı görüldü. Kolanjit gelişen 6 hasta biliyer stent takılarak ve intravenöz antibiyotikler ile tedavi edildi. Bu hastalardan portal biliyopatisi olan 67 yaşında erkek hastada karaciğerde apse gelişmesi üzerine apse drenajı ve sonrasında uzun süre antibiyoterapi aldı. İki hastada sfinkterotomiye bağlı perforasyon gelişti (bir tanesi tip 2, diğeri tip 4 perforasyon). Bu hastalardan tip 2 perforasyon olan hastada koledoka tam kaplı metal stent yerleştirildikten sonra oral alım kapatılarak antibiyoterapi uygulandı ve yatışının 3. gününde taburcu edildi. Diğer hastada sadece retroperitoneal hava izlendi ve bu hasta da sadece medikal ve semptomatik tedavi ile sorunsuzca taburcu edildi. Koledokolitiazis nedeni ile işlem yapılan 78 yaşındaki kadın hastada işlemden sonra devam eden şiddetli karın ağrısı olması üzerine çekilen tomografide portal vende trombus ve yaygın hepatik nekroz saptandı. Antikoagülan ve medikal tedaviye rağmen hasta yatışının 4. gününde kaybedildi.

TARTIŞMA

Terapötik ERCP pankreatobiliyer hastalıkların tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntem olarak kabul edilmesine rağmen aynı zamanda zor ve ciddi komplikasyon riski taşıyan bir işlemdir. Hastanemiz bölgemizde 20 yılı aşkın süredir ERCP yapılan tek merkez olmakla birlikte son birkaç yılda bölgemizdeki diğer illerde de başarılı bir şekilde ERCP uygulanmaya başlanmıştır. Bu çalışmada son 3 yılda hastanemizde ERCP yapılan 524 hastanın sonuçlarını sunduk. Çalışmamız Doğu Karadeniz Bölgesindeki ERCP sonuçları veren ilk çalışmadır.

Koledok kanülasyonu, tüm endoskopik biliyer tedaviler için ön koşuldur, ancak bu her zaman kolayca başarılamaz. ERCP’de başarılı koledok kanülasyonu; ampulla vateriye erişime, endoskopik aksesuarların mevcudiyetine, kullanılan kanülasyon yöntemine ve işlem yapılan merkezin bu konudaki deneyimine bağlı olarak değişmekle birlikte literatürde %82.6-98 arasında bildirilmiştir (8,10,16). Çalışmamızda başarılı koledok kanülasyon oranı %96.6 olup literatürle uyumlu idi. Kliniğimizde kılavuz önerilerinde olduğu gibi standart olarak kanülasyon işlemine kılavuz tel yüklü sfinkterotom ile başlanmaktadır. Uygun pozisyonda 5 deneme veya 5 dakikadan uzun sürede koledok kanülasyonu yapılamaması veya birden fazla istenmeyen pankreas kanalı kanülasyonu olması durumunda ön kesi yapılarak koledok kanülasyonu denenmektedir (5,17). Tekrarlanan ve uzun süreli kanülasyon girişimleri ERCP’ye bağlı komplikasyon riskini arttırdığı için bu durumda alternatif kanülasyon yöntemlerine erken geçilmesi önerilmektedir (18). Çalışmamızda 32 (%7.8) has-

tada ön kesi yapılarak kanülasyon sağlandı. Literatürde çalışmamızla benzer olarak ön kesi yapılma oranları %3.3 ile %14.8 arasında bildirilmiştir (4,6-10). Çalışmalarda ön kesi yapılması durumunda başta kanama olmak üzere genel komplikasyon oranlarının arttığı bildirilmesine rağmen bu konuda yapılan bir metaanalizde erken ön kesi yapmanın pankreatit oranlarını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (19). Çalışmamızda ön kesi yapılan 32 hastanın hiçbirisinde ERCP ilişkili komplikasyon gelişmedi. Ön kesi yapılmasına rağmen koledok kanülasyonu sağlanamazsa; perkütan transhepatik veya cerrahi müdahale gibi daha invaziv alternatif müdahalelerden önce, birkaç gün sonra ERCP’nin tekrarlanması önerilmektedir (17,18). Çalışmamızda ön kesi yapılmasına rağmen ilk işlemde başarılı koledok kanülasyonu sağlanamayan 51 hastanın 33’ünde (%64.7) ikinci işlemde koledok kanülasyonu sağlandı.

Çalışmamızda en sık ERCP endikasyonu koledokolitiazis şüphesi (%63.9) ve ardından safra yollarında dilatasyon ve kolestaz bulgularının olması (%20.8) idi. İşlem öncesi koledokolitiazis şüphesi olan 359 hastanın sadece 242’sinde (%67.4) koledok taşı saptandı. Öte yandan işlem öncesi radyolojik görüntülemelerde safra yollarında dilatasyon ve kolestaz bulguları olmasına rağmen koledokolitiazis olmayan 109 hastanın 49’unda (%44.9) ERCP’de koledokolitiazis veya safra çamuru saptandı. Ülkemizden yapılan çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer olarak en sık ERCP endikasyonu (%71-86.4) koledokolitiazis veya kolestatik enzim artışı olarak bildirilmiştir (6-8). Ülkemiz dışında yapılan çalışmalar da bu bulguları destekler niteliktedir. Hindistan’da yapılan ve 1038 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada en sık ERCP endikasyonu çalışmamıza benzer şekilde koledokolitiazis (63.9%) olarak bildirilmiştir (11). Benzer olarak Mariani ve arkadaşları tarafından yapılan, 18 merkezden 2388 hastanın prospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada en sık ERCP endikasyonu %57 ile koledokolitiazis idi.

ERCP ciddi komplikasyonları da olan bir işlem olduğu için işlem öncesinde hastalar ERCP gerekliliği açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. ERCP’ye bağlı komplikasyonları azaltmanın en iyi yolu uygun endikasyonda ve tecrübeli kişilerce işlemlerin yapılmasıdır. Ayrıca potansiyel komplikasyonların erken tanınması ve uygun şekilde yönetilmesi, prosedürle ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için kritik öneme sahiptir. Çalışmamızda genel komplikasyon oranı %4.9 ve mortalite oranı ise %0.4 idi. En sık görülen komplikasyon pankreatit (%2.3) olup bunu kanama (%1.3) takip ediyordu. Yapılan çalışmalarda ERCP’nin genel komplikasyon oranları %5.9-10.8 ve mortalite oranları ise %0.1-1.2 arasında bildirilmiştir (4,6,10-12,20). Yapılan çalışmaların çoğunluğunda bulgularımıza benzer şekilde en sık görülen komplikasyon;

pankreatit ve kanama olarak rapor edilmiştir. İki büyük metaanalizde ERCP sonrası pankreatit insidansı %4.8-11.9 olarak bildirilmiştir (21,22). Post-ERCP pankreatit gelişen hastalardaki mortalite ise %0.1-0.7 arasında bildirilmiştir (5,13). Çalışmamızda 7 (%1.3) hastada pankreatit gelişti ve bunların bir tanesi şiddetli pankreatit nedeni ile kaybedildi. Kliniğimizde pankreatit için yüksek riskli işlemler dışında rutin olarak nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanmamıza rağmen pankreatit oranlarımız nispeten düşüktü. Yakın zamanda Kwak ve arkadaşları tarafından 1079 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada ERCP sonrası pankreatit oranı %1.7 olarak bildirilmiştir (4). Çalışmamızda 7 (%1.3) hastada ERCP sonrası kanama gelişti ve bunlardan sadece birinde kan transfüzyonu ihtiyacı oldu. Literatürde ERCP sonrası kanama %0.3-9.6 ve kanamaya bağlı mortalite ise %0.04 oranında bildirilmiştir (5,14). Suna ve arkadaşları tarafından 6552 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği tek merkezli bir çalışmada ERCP sonrası kanama %1.23 olarak saptanmıştır (23). Çalışmamızda 6 (%1.1) hastada kolanjit ve 2 (%0.4) hastada ise perforasyon gelişti ve bu bulgular literatür ile uyumlu idi (5,14).

KAYNAKLAR

1. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968;167:752-6.
2. Salerno R, Mezzina N, Ardizzone S. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, lights and shadows: Handle with care. *World J Gastrointest Endosc* 2019;11:219-30.
3. Moffatt DC, Yu BN, Yie W, Bernstein CN. Trends in utilization of diagnostic and therapeutic ERCP and cholecystectomy over the past 25 years: a population-based study. *Gastrointest Endosc* 2014;79:615-22.
4. Kwak N, Yeoun D, Arroyo-Mercado F, et al. Outcomes and risk factors for ERCP-related complications in a predominantly black urban population. *BMJ Open Gastroenterol* 2020;7:e000462.
5. Dumonceau JM, Kapral C, Aabakken L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2020;52:127-49.
6. Tunç N, Kılıç S, Şahin A, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications: frequency, contributing factors, and management. *Endoscopy Gastrointestinal* 2018;26:12-6.
7. Kırış CO, Asıl M, Demir A. 4 yıllık endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi vakalarımızın retrospektif değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg* 2016;26:53-7.
8. Atamanalp SS, Yıldırğan Mİ, Kantarcı A. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): outcomes of 3136 cases over 10 years. *Turk J Med Sci* 2011;41:615-21.
9. Sartaş Ü, Gören İ, Şenol A. Terapotik ERCP komplikasyonları için risk faktörleri: Tek merkezli prospektif çalışma. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5:163-8.
10. Mariani A, Segato S, Anderloni A, et al. Prospective evaluation of ERCP performance in an Italian regional database study. *Dig Liver Dis* 2019;51:978-84.
11. Choudhury BN, Deka UJ, Baruah BJ, et al. Indications, outcomes and complications of therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures in a tertiary care centre in North East India. *Int J Res Med Sci* 2020;8:2606-11.
12. Jain PK, Vinay BN. Indications and complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures in a tertiary care centre. *Int J Adv Med* 2016;3:838-41.
13. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012; revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
14. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010;71:446-54.
15. ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017;85:32-47.
16. Sahar N, La Selva D, Gluck M, et al. The ASGE grading system for ERCP can predict success and complication rates in a tertiary referral hospital. *Surg Endosc* 2019;33:448-53.
17. Testoni PA, Mariani A, Aabakken L, et al. Papillary cannulation and sphincterotomy techniques at ERCP: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016;48:657-83.
18. Chen Q, Jin P, Ji X, Du H, Lu J. Management of difficult or failed biliary access in initial ERCP: A review of current literature. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2019;43:365-72.
19. Sundaralingam P, Masson P, Bourke MJ. Early precut sphincterotomy does not increase risk during endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with difficult biliary access: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1722-9.e2.

Çalışmamızın esas olarak retrospektif olmasından kaynaklanan bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Bunlardan bir tanesi çalışmamızda gecikmiş ERCP komplikasyonları hakkında veri toplamak için standart bir yöntemimiz olmasıdır. Bu nedenle ERCP komplikasyonu nedeniyle diğer hastanelere başvuran hastaların olabileceği göz ardı edilmemelidir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise işlem sırasında hastalar monitörize edilmesine rağmen bu sonuçların kaydedilmemiş olmasıdır. Bu nedenle işlem sırasındaki olası kardiyopulmoner komplikasyonlar bildirilemedi.

Sonuç olarak ERCP ciddi komplikasyon riski taşımaya rağmen pankreatobiliyer hastalıkların tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntemdir. ERCP ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak için işlem öncesi hastaların endikasyon açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, olası komplikasyonların erken tanısı ve uygun yönetimi önem arz etmektedir. ERCP yapılan her merkezin sonuçlarını bu esasa göre değerlendirmesi ve önlem alması gereklidir. Bu sonuçların paylaşılmasının da tecrübe paylaşımı açısından faydalı ve gerekli olduğu kanısındayız.

“Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.”

20. Basat O, Köklü S, Çiçek B, Parlak E, Şahin B. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi komplikasyonları: Tek merkezli retrospektif çalışma. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006;5:169-72.
21. Serrano JPR, de Moura DTH, Bernardo WM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus placebo for post-endoscopicretrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Endosc Int Open 2019;7:E477–86.
22. Matsubayashi CO, Ribeiro IB, de Moura DTH, et al. Is endoscopic balloon dilation still associated with higher rates of pancreatitis?: a systematic review and meta-analysis. Pancreas 2020;49:158-74.
23. Suna N, Ödemiş B, Dişibeyaz S, et al. Bleeding after endoscopic sphincterotomy: A single-center retrospective study. Endoscopy Gastrointestinal 2018;26:1-5.

Dieulafoy lezyonu tanılı hastalarda endoskopik tedavi başarısı ve takip sonuçları

Success of endoscopic treatment in patients with dieulafoy lesion and follow-up results

İD Göktuğ ŞİRİN¹, İD Ali Erkan DUMAN¹, İD Hasan YILMAZ¹, İD Sibel BALCI², İD Ayça EROĞLU HAKTANIR¹, İD Emrullah DENGESİK¹, İD Kenan ÖZENDİ¹, İD Altay ÇELEBİ¹, İD Sadettin HÜLAGÜ¹

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Biyostatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Kocaeli

Giriş ve Amaç: Kliniğimizde Dieulafoy lezyonu tanısı konulan hastalar için yapılan endoskopik tedavileri, bu endoskopik tedavilerin başarı ve komplikasyon oranlarını ve işlem sonrası takip döneminde gelişen yeniden kanama ve hastaneye yatışı oranlarını tespit etmeyi amaçladık. **Ge-reç ve Yöntem:** Haziran 2015 - Haziran 2020 tarihleri arasında, Kliniğimiz Endoskopi Ünitesi'nde, gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle, endoskopik inceleme yapılmış hastaların dosyaları ve endoskopi raporları geriye dönük olarak değerlendirildi. Dieulafoy lezyonu tanısı doğrulanmış hastaların demografik özellikleri, başvuru öncesi şikayetleri, yapılmış tetkik ve endoskopik işlemlerin sonuçları, endoskopik müdahalenin içeriği ve işlem başarısı, işlem sonrası erken veya geç komplikasyon ya da yeniden kanama olup olmadığı analiz edildi. **Bulgular:** Toplam 48 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 16'sında lezyonun jejunumda bulunduğu görüldü (%33.3). Mortalite hastaların ikisinde (%4.2) gerçekleşti. En sık kullanılan endoskopik tedavi yöntemi kombine teknik olup (n=30), 29 hastada hemoklips tek başına veya kombinasyon tedavisi olarak uygulanmıştı. On hastada, endoskopik müdahale sonrası erken (n=6) veya geç (n=4) dönemde yeniden kanama gelişti. Kombine teknik uygulanan hastalarda, tek bir teknik uygulanan hastalara göre yeniden kanama oranının daha düşük olduğu görüldü (p=0.027). Hemoklips içeren kombine tedaviler sadece hemoklips uygulamasıyla ya da argon plazma koagülasyon içeren kombine tedaviler sadece argon plazma koagülasyon uygulamasıyla karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla, p=0.300 ve p=0.550). **Sonuç:** Dieulafoy lezyonları, standart endoskopik yöntemler kullanılarak kanama odağı tespit edilemeyen tüm hastalarda, ayrıca tanı seçenekleri arasında bulunmalı ve ince bağırsaklar, mutlaka olası tutulum açısından endoskopik olarak incelenmelidir. Mekanik ve termal yöntemleri içeren kombine uygulamaların kullanılması yeniden kanama oranlarını azaltabilir.

Anahtar kelimeler: Dieulafoy lezyonu, endoskopik tedavi, yeniden kanama, gastrointestinal sistem kanaması

GİRİŞ

Gastroenteroloji bölümüne acil koşullarda yapılan müra-caatların en sık görülen sebeplerinden biri gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarıdır. GİS kanamalarının en sık nedeni ise peptik ülser ve gastrointestinal sistemde yerleşmiş erozyonlardır (1).

Background and Aims: The goal of this study was to determine the endoscopic treatments performed in patients diagnosed with Dieulafoy lesion in our clinic, the effectiveness and complication rates of these endoscopic treatments, and the rates of re-bleeding and hospitalization during the post-procedure follow-up period. **Material and Methods:** Files and endoscopy records of patients who underwent endoscopy at our clinic's endoscopy unit due to gastrointestinal system bleeding were evaluated retrospectively between June 2015 and June 2020. Furthermore, demographic characteristics, complaints or examinations conducted for bleeding prior to application, and content and success of the endoscopic procedures, whether there are early or late complications or re-bleeding, were also analyzed in patients with established diagnoses of Dieulafoy lesion. **Results:** A total of 48 patients were included in the study. The lesion was observed in the jejunum of 16 patients (33.3%). Further, mortality occurred in two (4.2%) patients. The most widely used endoscopic treatment method was the combined technique (n = 30), and hemoclips were administered alone or as a combination therapy in 29 patients. In ten patients, re-bleeding occurred early (n = 6) or late (n = 4) period after endoscopic intervention. The rate of re-bleeding was found to be lower in patients who underwent the combined technique compared to patients who underwent a single technique (p = 0.027). There was no substantial difference (p = 0.300 and p = 0.550, respectively) when combined therapies containing hemoclips were compared either with hemoclip application or combined treatments containing argon plasma coagulation with only argon plasma coagulation application. **Conclusion:** Dieulafoy lesions should be among the differential diagnostic options for all patients whose bleeding focus cannot be identified using standard endoscopic methods, and the small intestines should be endoscopically examined for possible involvement. Moreover, the use of combined applications involving mechanical and thermal methods may reduce the rate of re-bleeding.

Key words: Dieulafoy lesion, endoscopic treatment, re-bleeding, gastrointestinal system bleeding

Gastrointestinal sistem kanaması ile sağlık kuruluşuna başvuru yapan hastalarda, görece nadir görülen ve çoğu kez kanamaya neden oluncaya kadar belirgin şikayet yaratmayan Dieulafoy lezyonuna (DEL) rastlanma sıklığı %1-2'dir (2).

İletişim: Göktuğ ŞİRİN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı 41380, Kocaeli, Türkiye

Tel: +90 262 303 75 75 • Faks: +90 262 303 70 03 • E-mail: gsirin@live.com

Şirin G, Duman AE, Yılmaz H, et al. Success of endoscopic treatment in patients with dieulafoy lesion and follow-up results. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:136-142. DOI: 10.17941/agd.836616

Geliş Tarihi: 13.09.2020 • **Kabul Tarihi:** 13.11.2020

Mukozaya ulaştığında kalibrasyonu azalmayan, geniş submukozal arterioler yapıardan oluşan bu lezyonlar, sıklıkla masif kanamaya neden olurlar (3). Kanamadıkları dönemde ve ilk endoskopik incelemede ise görülemeyebilirler. Nadir görülmeleri ve kanama şekillerinin mevcut farklılığı, bu lezyonların tanısının konulmasını ve tedavisinin yapılmasını zorlaştırmaktadır (3,4).

Biz bu çalışmamızda kliniğimizde DEL tanısı konulan hastalar için yapılan endoskopik tedavileri, bu endoskopik tedavilerin başarı ve komplikasyon oranlarını ve işlem sonrası takip döneminde gelişen komplikasyon, yeniden kanama ve hastaneye yatış oranlarını tespit etmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Haziran 2015-Haziran 2020 tarihleri arasında, Hastanemiz Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi Ünitesi'nde, gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle, endoskopik inceleme [gastroskopi, kolonoskopi, push enteroskopi (PE) veya çift balonlu enteroskopi (ÇBE)] yapılmış hastaların dosyaları ve endoskopi raporları geriye dönük olarak tarandı. Hasta bilgilerine, Gastroenteroloji Polikliniği hasta dosyaları, Hastane Bilgi Sistemi ve Endoskopi Kayıt ve Raporlama Programı üzerinden erişildi. Bu incelemelerin ardından DEL tanısı almış olan hastalar, çalışmaya dahil edilme açısından değerlendirildi. Tanı almış hastaların endoskopi raporları incelendiğinde, tarif edilen lezyon karakteristikleri ve endoskopik görüntüleri tanı ile uyumlu olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tanımlama için Dy ve arkadaşları tarafından tanımlanmış endoskopi kriterleri kullanıldı (5).

Hastaların demografik özellikleri, varsa komorbiditeleri, başvuru ve işlem öncesi şikayetleri, kanamaya yönelik olarak yapılmış tetkikleri, daha önce almış oldukları tedaviler ve sağlık öz geçmişleri kayıt edildi. Lezyonların yerleşim yeri, bu lezyonlar için endoskopik müdahale yapılıp yapılmadığı, yapılmış olan endoskopik müdahalenin içeriği ve işlem başarısı, işlem sonrası erken (işlem esnasında) veya geç (işlem sonrası dönemde) komplikasyon olup olmadığı, erken dönemde (0-28 gün) ve geç dönemde (29-365 gün) yeniden kanama olup olmadığı ve yeniden endoskopik müdahale gerekip gerekmediği değerlendirildi. Hastanede yatış süresi, verilen tedaviler, kan trasfüzyon ihtiyacı not alındı ve hasta takip notları incelendi.

İşlem başarısı, endoskopik inceleme esnasında kanama odağının tespit edilmesi ve aktif kanamanın endoskopik müdahale ardından durduğunun görülmesi olarak tanımlandı. Yeniden kanama ise endoskopik veya cerrahi olarak durdurulmuş kanamanın yeniden başlaması ve bu-

nun endoskopik olarak teyit edilmesi olarak kabul edildi. İşlem başarısı veya yeniden kanama üzerinde uygulanan endoskopik tekniğin etkisinin olup olmadığı araştırıldı. 2020/254 proje numaralı çalışmanın yapılması için gerekli etik kurul onayı Üniversitemiz Lokal Etik Kurulundan alındı (GOKAEK-2020/14.16; tarih 28.8.2020).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama±standart sapma ve aralık, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler ortanca (aralık) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi.

Gruplar arasındaki farklılık, normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testinde p<0.05 istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı tarih aralığında 62 hastaya Dieulafoy lezyonu (DEL) tanısı konulduğu görüldü. On dört hasta, endoskopik görüntüleri ve/veya rapordaki lezyonun tanısı tanı kriterlerini karşılamadığı için, çalışma dışında bırakıldı. Toplam 48 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 36 tanesi erkek (%75) ve 12 tanesi kadın olup, ortalama yaş 68.9±12.7 ve yaş aralığı 24-93 idi. Hastaların çoğunluğunun 60 yaşından büyük olduğu (n=25) (%52.1) görüldü.

Hastaların 31 tanesi (%64.6) dış merkezden yönlendirilmişken, 17 tanesi doğrudan hastanemize başvurmuştu. Başvuru anında hemoglobin (Hb) düzeyleri ortalama 7.8±3.1 mg/dL iken (3.8-13.2), uluslararası normalleştirilmiş oran (İNR) değerlerinin antikoagülan kullanan hasta grubunda (n=10) ortalama 7.7±3.05 (4-14) ve antikoagülan kullanmayan hasta grubunda (n=38) ise 0.9±0.17 (0.5-1.2) olduğu görüldü. Hastaların tümü hospitalize edilerek takip edilmiş ve hepsi parenteral proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi almıştı. Hastalarda başvuru anında en sık tespit edilen, kanamayı düşündüren bulgu melena olup, bunu sırasıyla hematokelya, melenayla birlikte hematemez ve sadece hematemez izlemektedir (Tablo 1).

Çalışmaya katılan hastalarda komorbidite sıklığının artmış olduğu ve hastaların yarısından fazlasında (n=27) (%56.25) en az bir kronik hastalık bulunduğu görüldü.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve ilk başvuru öncesi klinik verileri

Özellikler	Değerler
Yaş (ortalama±SS)	68.9±12.7
Cinsiyet, (n) (%)	
Erkek	36 (75)
Kadın	12 (25)
Dış merkez sevkli hasta, (n)/Doğrudan başvuru, (n)	31/17
	Ortanca (aralık)
Başvuru öncesi kanama deneyimi, (gün)	16 (3-88)
Başvuru öncesi endoskopik inceleme sayısı, (n)	3 (1-12)
Başvuru öncesi endoskopik müdahale sayısı, (n)	2 (1-5)
Başvuruda kanamayı düşündüren bulgu, (n) (%)	
Melena	24 (50)
Hematokezya	12 (50)
Melena ve hematemez	6 (12.5)
Hematemez	6 (12.5)
Başvuru öncesi kan transfüzyon miktarı, (ünite)	5 (2-34)
Antikoagülan/Antiagregan/NSAİİ kullanımı, (n=20) (%41.6) (n/n/n)	10/16/12*
Komorbiditesi olan hasta sayısı (HT, DM, KAH, KY, KBY, SVH) (n) (%)	27 (56.25)**
Geçirilmiş batin cerrahisi/GİS cerrahisi, (n)/(n)	9/4

SS: Standart sapma; NSAİİ: Non-steroidal antiinflatuar ilaç; HT: Hipertansiyon; DM: Diabetes mellitus; KAH: Koroner arter hastalığı; KY: Kalp yetmezliği; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; SVH: Serebrovasküler hastalık, GİS: Gastrointestinal sistem.

*Aynı hastada birden fazla ilaç kullanımı; **Aynı hastada birden fazla hastalık.

Çalışma hastalarının demografik özellikleri ve klinik verileri Tablo 1’de özetlendi.

Yapılan endoskopik işlemlerin ardından, en sık jejunumda olmak üzere (n=16), GİS’in farklı bölümlerinde DEL tespit edildiği görüldü. Jejunumun ardından giderek azalan sıklıkta midede (n=14), duodenum (n=8) ve ileumda (n=6), en az ise kolonda (n=4) bu lezyon ve lezyona bağlı kanama tespit edilmiş idi. Lezyonlar midede daha çok kardiya ve fundusta (n=10), duodenumda daha çok 3. ve 4. kıtada (n=6) ve jejunumda ise daha çok proksimal bölümde (n=10) yerleşmişti.

Kanama odağının, duodenum 3. kıtada yerleşmiş hastaların 2’sinde ağızdan yollanan kolonoskopi cihazı ile 1’inde push enteroskopi cihazı kullanılarak ve 4. kıtada yerleşmiş olan hastaların yine bir tanesinde push enteroskopi cihazı kullanılarak bulunmuş olduğu görüldü. Duodenum 4. kıtadaki lezyonların 2’sinin ve jejunum (n=16) ile ileumda (n=6) yerleşmiş lezyonların tamamının (n=24) tanısı ise ÇBE seansı esnasında konulmuştu (Tablo 2). Tanının konulması için yapılan endoskopik işlem sayısı ortalama 1.37±0.84 (1-5) idi.

Hastaların tümüne endoskopik müdahale yapıldığı ve en sık kullanılan yöntemin, mekanik bir yöntem olan hemoklips (tek veya kombine) (n=29) (%60.4) uygulaması olduğu görüldü. Kanamanın kontrol altına alınması için 19 olguda (%35.4) hemoklips dışı farklı teknikler [argon plazma koagülasyon (APC), adrenalin uygulaması + APC veya adrenalin uygulaması + hemostatik forseps] kullanılmıştı. Hastaların 30 tanesinde (%62.5) kombine tedavi uygulanmış iken, 18’inde tek bir çeşit endoskopik tekniğin kullanıldığı görüldü. Endoskopik tedavi ile kanama kontrolü 47 hastada sağlanabilmiş (%97.9); 1 hasta cerrahiye verilmek zorunda kalmıştı (Tablo 2).

İşleme bağlı komplikasyon 5 hastada (%10.4) görüldü. Aspirasyon pnömonisi nedeniyle iki hasta yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilirken, 1 hasta geç dönemde (8. gün) gelişen perforasyon nedeniyle cerrahiye verildi. 1 hastada işlem sonrası pankreatit ve bir hastada ise akut böbrek yetmezliği gelişti. Bu hastaların tümü, hastanede yapılan takip ve tedavi sürecinin ardından, kalıcı sekel olmaksızın taburcu edilebildi. İşleme bağlı komplikasyon nedeniyle ölüm görülmedi (Tablo 2).

Tablo 2. Dieulafoy lezyonu tanısı ve endoskopik tedaviye ait özellikler

Özellikler	Değerler
Tanı konulan endoskopi cihazı, (n=48)	
Çift balonlu enteroskopi	24
Gastroskopi/Kolonoskopi	16/6
Push enteroskopi	2
Dieulafoy lezyonu lokalizasyonu, n (%)	
Mide, (n=14) (29.2)	
Kardiya	5
Fundus	5
Korpus	3
Antrum	1
Duodenum, (n=8) (16.6)	
Bulbus	2
2./3./4. kıta	-/3/3
Jejunum, (n=16) (33.3) (Proksimal/Distal)	(10/6)
İleum, (n=6) (12.5)	
Kolon, (n=4) (8.3)	
Çekum ve ileoçekal valvül	1
Çıkan kolon	1
Transvers kolon	-
İnen kolon	-
Sigmoid kolon	1
Rektum ve rektosigmoid birleşke	1
Endoskopik tedavi yapılan hasta sayısı, n (%)	48 (100)
Endoskopik tedavi yöntemi, (n)	
Adrenalin + Hemoklips	10
Hemoklips	8
Adrenalin + Hemoklips + Adrenalin	3
Adrenalin + APC	6
Adrenalin + APC + Hemoklips	4
APC + Hemoklips	4
APC	10
Adrenalin + Hemostatik forseps	3
Endoskopik tedavi başarısı, n (%)	47 (97.9)
Kanama kontrolü için cerrahi gereksinimi, n (%)	1 (2.1)
Endoskopik işlem komplikasyonu, n (%)	5 (10.4)
Perforasyon (işlem esnasında/işlem sonrası)	-/1*
Aspirasyon pnömonisi	2**
Cerrahi gereksinimi	1*
İşlem sonrası yoğun bakım ünitesi ihtiyacı	2**
Mortalite	-
Diğer***	2

APC: Argon plazma koagülasyon.

*Perforasyon gelişen hasta cerrahiye verildi;

**Aspirasyon pnömonisi gelişen iki hasta yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edildi;

***1 hastada akut pankreatit ve 1 hastada akut böbrek yetmezliği gelişti.

Endoskopik (n=47) ve cerrahi (n=1) müdahale ile başarıyla kanama kontrolü sağlanan 48 hastanın, ortalama 36.4±11.2 ay süreyle yapılan takibinde; 6 hastada erken dönemde, 4 hastada geç dönemde yeniden kanama oldu. Kanama kontrolü için cerrahi uygulanan tek hastada, erken postoperatuar dönemde yeniden kanama gelişmiş olduğu görüldü.

Takip döneminde 2 hasta (E/K:1) mortal seyretti (%4.2). Endoskopik müdahale sonrası erken dönemde yeniden kanama (3. gün) ve eş zamanlı gelişen akut koroner sendrom nedeniyle bir erkek hasta ve kanama kontrolü için uygulanan cerrahi sonrası yeniden oluşan kanaması endoskopik olarak durdurulan, ancak postoperatuar dönemde multiorgan yetmezliği gelişen bir kadın hasta hayatını kaybetti. İki hastanın da hem antiagregan hem antikoagülan tedavi almakta olduğu, üçer adet komorbiditesinin bulunduğu, yaşlarının sırasıyla 82 ve 88 olduğu görüldü.

Yeniden kanama oluşan diğer tüm vakalarda (n=8), kanama endoskopik yöntemler kullanılarak başarılı şekilde kontrol altına alındı (%100) ve hastalar şifa ile taburcu edilebildi. Yeniden kanayan hastalar için yapılan endoskopik müdahaleler, sıklıkla monoterapi şeklinde ve APC uygulanarak yapılmış idi. Bu endoskopik işlemlere bağlı komplikasyon veya ölüm ise görülmedi. Erken ve geç dönemde yeniden kanama oluşan hastalarda, tespit edilen DEL lokalizasyonu ve uygulanan endoskopik müdahaleler Tablo 3'te gösterildi.

Yaş; başvuru anındaki Hb düzeyi, trombosit sayısı, İNR veya albümin değeri; hastanede yatış süresi parametrelerinin, işlem başarısı veya yeniden kanama sıklığı üzerinde etkili olmadığı görüldü (p >0.05).

Uygulanan teknikler arasında karşılaştırma yapıldığında, kombine teknik uygulanan hastalarda, tek bir teknik uygulanan hastalara göre yeniden kanama oranının daha düşük olduğu tespit edildi (p=0.027). Hemoklips içeren kombine tedaviler sadece hemoklips uygulaması ile karşılaştırıldığında ya da APC içeren kombine tedaviler sadece APC uygulaması ile kıyaslandığında ise anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla, p=0.300 ve p=0.550) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Görece seyrek görülen patolojiler olduğu düşünülen Dieulafoy lezyonlarının, günümüzde giderek artan sıklıkta tespit edildiği ve bu nedenle yapılan hastane yatışlarının yükselme gösterdiği bildirilmektedir (6). İnsanların yaşam süresinin uzamasına bağlı yaşlı birey nüfusunun artması, buna bağlı vasküler yatağı etkileyen kronik hastalıkların ve/veya ilaçların kullanım oranının yükselmesi, tanı me-

todlarının gelişmesi ya da farkındalığın artmış olması bu trendin oluşumunda rol oynuyor olabilir.

Kimi zaman yaşamı tehdit edici ölçüde ciddi gastrointestinal sistem kanamasına yol açabilen değişken kanama paterni ve çok farklı lokalizasyonlarda yerleşebilme yeteneği, tanının konulmasını zorlaştırabilmekte ve standart endoskopik yöntemlerin kullanılması tanı için yetersiz kalabilmektedir. Nitekim tanısı ünitemizde konulan 48 DEL vakasının 31 tanesi, yapılan standart incelemeler ile lezyon tespit edilemediği için tarafımıza yönlendirilen hastalardır. Bu hastaların 24'ünde tanı, çift balonlu enteroskopi kullanımı sayesinde konulabilmiştir.

Çalışma grubumuzdaki hastaların %75'inin erkek olduğu ve yarısından fazlasının 60 yaşın üzerinde bulundu-

ğu görülmüştür. Erkek baskın cinsiyet, yapılmış çoğu DEL çalışmasında belirtilen bir husus olup, kesin sebebi bilinmemektedir (7). Öte yandan yaşlı popülasyonda bu lezyonun daha fazla tespit edilmesi, hem daha sık bulunan komorbiditelerin hem de daha çok kullanılan anti-agreganların veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) zedeleyici etkisinin, bu lezyonların oluşmasını ve daha kolay kanamasını tetiklediği hipoteziyle uyumlu gibi görünmektedir. Gerçekten de hastalarımızın yaklaşık olarak beşte ikisinin bu ilaçları kullandığı ve beşte üçünün ise hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği (KY), kronik böbrek yetmezliği (KBY) veya serebrovasküler hastalık (SVH) gibi kronik bir hastalığa sahip olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 3. Yeniden kanama gelişen hastaların hastanede yatış süreci ve takip sonuçları

Özellikler	Değerler Ortanca (aralık)
Hastanede yatış süresi, (gün)	7 (5-28)
Hastanede kan transfüzyonu ihtiyacı, (ünite)	2 (1-11)
Mortalite, (n) ve nedeni	2 (AKS ve ÇOY)
Erken dönemde yeniden kanama (0-28 gün), (n)	6
Erken dönemde yeniden kanama lokalizasyonu, (n) (M/D/J/İ/K)	4/1/1/-/-
Erken dönemde yeniden kanama kontrolü için endoskopik/cerrahi girişim, (n)	6/-
Erken dönemde yeniden kanama kontrolü için uygulanan endoskopik teknik, (M/D/J) (n)	HK + AD (2)*, APC (2)/APC (1)/APC (1)
Geç dönemde yeniden kanama (29-365 gün), (n)	4
Geç dönemde yeniden kanama lokalizasyonu, (n) (M/D/J/İ/K)	1/-/2/1/-
Geç dönemde yeniden kanama kontrolü için endoskopik/cerrahi girişim, (n)	4/-
Geç dönemde yeniden kanama kontrolü için uygulanan endoskopik teknik, (M/J/İ) (n)	APC (1)/APC (2)/APC (1)

n: Sayı; AKS: Akut koroner sendrom; ÇOY: Çoklu organ yetmezliği; M: Mide; D: Duodenum; J: Jejunum; İ: İleum; K: Kolon; HK: Hemoklips; AD: Adrenalin ile skleroterapi; APC: Argon plazma koagülasyon.

*Bir hasta: Kanama kontrolü için yapılan cerrahi sonrası anastomoz hattında yeniden kanama gelişen hasta.

Tablo 4. Uygulanan endoskopik tekniğin işlem başarısı ve yeniden kanama üzerine etkisi

Endoskopik Teknik (n)	Yeniden Kanama (+)	Yeniden Kanama (-)	P Değeri
Kombine/Tek, (n/n)	3/7	27/11	0.027
Tek, (n)			
Sadece APC	2	8	0.584
Sadece HK	2	6	0.279
Kombine (HK+)/HK, (n/n)	2/2	19/6	0.300
Kombine (APC+)/APC, (n/n)	1/2	13/8	0.550

n: Sayı; APC: Argon plazma koagülasyon; HK: Hemoklips; HK+: Hemoklipsin bulunduğu kombine teknik; APC+: Argon plazma koagülasyonun bulunduğu kombine teknik.

Bu lezyonların en sık görüldüğü yerin mide olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (8). Oysa bizim çalışmamızda, hastaların 14 tanesinde DEL'nun midede yerleşmiş olmasına karşılık 30 hastada lezyonun ince bağırsakta bulunduğu (22 hastada jejunum ve ileumda) görülmüştür. Bunun nedeni, hastalarımızın çoğunun dış merkezden referedilmiş olmasına bağlı olarak, bu merkezlerde enteroskopik inceleme yapılmadığı veya yapılamadığı için, rutin endoskopik inceleme ile tespit edilemeyecek lokalizasyonlarda yerleşmiş lezyonlara sahip hasta sayımızın görece fazlalığı olabilir. Diğer yandan bu sayının yüksek olması, DEL'nun ince bağırsakta zannedildiğinden daha sık bulunduğu ve özellikle rutin endoskopik inceleme ile lezyon tespit edilemeyen GİS kanaması durumunda, ince bağırsakların dikkatli bir şekilde incelenmesi gerektiğine de işaret etmektedir. Bu anlamda çalışmamız, Dieulafoy lezyonlarının ince bağırsakta, özellikle jejunumda sıklıkla bulunabildiğine vurgu yapan kimi çalışmalar ile uyumludur (9).

Bu lezyonların tedavisi için uygulanan endoskopik işlemlerin yıllar içinde artan başarısı, bu tedavi modalitesini en popüler seçenek haline getirmiştir (10). Güncel çalışmada da hastaların çok büyük kısmında (%97.9) lezyonlar tespit edilerek kanama kontrolü sağlanabilmiştir.

Literatürde farklı endoskopik tekniklerin değişen ölçüde etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmında mekanik yöntemlerin bir kısmında ise tekli tedavilere kıyasla kombine yöntemlerin etkili olduğuna dikkat çekilmektedir (11-13).

Çalışmamızda ise kanamanın ilk kontrolü açısından, kullanılan teknikler ya da kombinasyonlar arasında aşikar bir fark bulunamamıştır. Ancak yeniden kanama gelişiminin kombine tedavi uygulanan hastalarda, kombine olmayan tedavi yapılan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha az olduğu görülmüştür ($p=0.027$) (12).

Bunun dışında, teknikler kendi arasında kıyaslandığında veya hemoklipsli kombine tedaviler ile tek başına hemoklips uygulaması ya da APC içeren kombine tedaviler ile sadece APC uygulaması karşılaştırıldığında da, yeniden kanama oluşması açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Anlamlı farkın bulunamamış olması, yeniden kanama gerçekleşen hasta sayısının düşük olmasının (%20.8) bir sonucu olabilir. Serimizdeki yeniden kanama oranı, literatürdeki kimi veriler ile uyumlu olmasına rağmen, bazı çalışmalarda elde edilen oranlara göre yüksek bulunmuştur (11). Bu durum, takip süremizin çoğu sadece endoskopik işlem sonrası 30 günlük süreyi dikkate alan çalışmaların aksine çok daha uzun olmasının (36.4 ± 11.2 ay) sonucu olabileceği gibi, vaka bazında endoskopik tedaviye dirençli olguların çalışmamızda görece fazla sayıda bulunması da bağlı olabilir. Nitekim çalışma hastalarının birinde,

endoskopik tedaviye dirençli olduğu için cerrahi uygulanmasına rağmen, cerrahi sonrası dönemde endoskopik müdahale gerektirecek şiddette yeniden kanama gelişmiştir.

Endoskopik yöntemlerin gelişmesi ve Dieulafoy lezyonlarının tıbbi yönetimindeki iyileşme, mortalite oranlarının azalmasına yol açmıştır. Eski tarihli çalışmalarda %80 seviyesinde olan bu oran, günümüzde belki de tedavi için cerrahi yöntemlerin çok daha az kullanılmasının bir sonucu olarak, %10'ların altına düşmüştür (10,14). Çalışmamızda mortalite oranı %4.2 ($n=2$) olarak gerçekleşmiş olup; ölen hastalardan biri uygulanan cerrahi tedavi sonrası gelişen komplikasyon nedeniyle kaybedilmiştir. Bu sonuç, acil cerrahi tedavilerin yüksek komplikasyon oranları ile seyredebileceğine vurgu yapan literatür bilgisini desteklemektedir. Akpınar ve ark'nın 2016'da yayınladığı çalışmalarında %38.9 olarak tespit ettikleri ölüm oranı, bizim çalışmamızdaki orandan yüksek olup, bunda hasta popülasyonlarının yaş ortalamasının bizimkinden daha yüksek olmasının ve çalışmamızın aksine, kadın hasta oranının çok daha fazla olmasının etkisi var gibi durmaktadır (15).

Çalışmamızın Dieulafoy lezyonlarının endoskopik yönetimi ve sonuçları hakkında ayrıntılı bilgiler veren, yüksek vaka sayısına ve görece uzun takip süresine sahip önemli bir çalışma olduğunu, ancak bazı kısıtlamalarının bulunduğunu düşünüyoruz. Özellikle retrospektif olarak dizayn edilmesi nedeniyle, araştırılan patoloji görece nadir görüldüğü için, sadece endoskopi raporları değil hasta dosyaları, bilgi kartları ve hastane bilgi sistemi veri girişleri de değerlendirmeye katılmış olmasına rağmen, araştırılan parametreler hakkında bilgi kaybı yaşanmış olabilir. Diğer yandan çalışma tek merkezde yapılmış olduğu ve endoskopik işlemleri yapan endoskopistler deneyim ve kişisel yetenekleri açısından sınıflandırılmadığı için, elde edilen sonuçların genellenmesi konusunda problem yaşanabilir.

Sonuç olarak; Dieulafoy lezyonları, standart endoskopik yöntemler kullanılarak kanama odağı tespit edilemeyen ve GİS kanaması şüphesi bulunan tüm hastalarda, ayırıcı tanı seçenekleri arasında bulunmalı ve bu hastalarda ince bağırsaklar, mutlaka olası tutulum açısından endoskopik olarak incelenmelidir. Bu lezyonlara bağlı kanama, endoskopik olarak başarıyla tedavi edilebilmesine rağmen, yeniden kanama oluşabileceği akılda tutulmalıdır. Eğer imkanlar elveriyorsa, mekanik ve termal yöntemleri içeren kombine uygulamaların kullanılması ve tek başına adrenalinle skleroterapi yapılmasından kaçınılması, yeniden kanama oranlarını azaltabilir. Endoskopik tedavinin başarısız olması durumunda cerrahi tedavi bir seçenek olabilmekle birlikte, komplikasyon oranlarının özellikle yaşlı ve komorbiditesi bulunan bireylerde yüksek olabileceği akılda tutulmalıdır.

Etik Standartlara Uyum:

Yazarlar, bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. Bu makale için herhangi bir finansal destek alınmamıştır. İnsan katılımcıları içeren çalışmalarda gerçekleştirilen tüm prosedürler, kurumsal ve/veya ulusal araştırma

komitesinin etik standartlarına ve 1964 Helsinki beyanına ve daha sonraki değişikliklere veya karşılaştırılabilir etik standartlara (GOKAEK-2020/14.16; tarih 28.8.2020) uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines. Gut 2002;51(Suppl 4):iv1-6.
2. Marangoni G, Cresswell AB, Faraj W, Shaikh H, Bowles MJ. An uncommon cause of life-threatening gastrointestinal bleeding: 2 synchronous Dieulafoy lesions. J Paediatr Surg 2009;44:441-3.
3. Pessia B, Romano L, Giuliani A, et al. Rare case of upper gastrointestinal bleeding: Dieulafoy's lesion of duodenum. A case report. An Med Surg 2019;45:19-21.
4. Pineda-De Paz MR, Rosario-Morel MM, Lopez-Fuentes JG, Waller-Gonzalez LA, Soto-Solis R. Endoscopic management of massive rectal bleeding from a Dieulafoy's lesion: Case report. World J Gastrointest Endosc 2019;11:438-42.
5. Dy NM, Gostout CJ, Balm RK. Bleeding from the endoscopically-identified Dieulafoy lesion of the proximal small intestine and colon. Am J Gastroenterol 1995;90:108-11.
6. Chakinala RC, Solanki S, Haq KF, et al. Dieulafoy's Lesion: Decade-Long Trends in Hospitalizations, Demographic Disparity, and Outcomes. Cureus 2020;12:e9170.
7. Jamanca-Poma Y, Velasco-Guardado A, Pinero-Perez C, et al. Prognostic factors for recurrence of gastrointestinal bleeding due to Dieulafoy's lesion. World J Gastroenterol 2012;18:5734-8.
8. Scmulewitz N, Baillie J. Dieulafoy lesions; a review of 6 years experience of a tertiary referral centre. Am J Gastroenterol 2001;96:1689-94.
9. Dulic-Lakovic E, Dulic M, Hubner D, et al; Austrian Dieulafoy-bleeding Study Group. Bleeding Dieulafoy lesions of the small bowel: a systematic study on the epidemiology and efficacy of enteroscopic treatment. Gastrointest Endosc 2011;74:573-80.
10. Baxter M, Aly EH. Dieulafoy's lesion: current trends in diagnosis and management. Ann R Coll Surg Engl 2010;92:548-54.
11. Alis H, Oner OZ, Kalayci MU, et al. Is endoscopic band ligation superior to injection therapy for Dieulafoy lesion? Surg Endosc 2009;23:1465-9.
12. Chung IK, Kim EJ, Lee MS, et al. Bleeding Dieulafoy's lesions and the choice of endoscopic method: comparing the hemostatic efficacy of mechanical and injection methods. Gastrointest Endosc 2000;52:721-4.
13. Cheng CL, Liu NJ, Lee CS, et al. Endoscopic management of Dieulafoy lesions in acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Dig Dis Sci 2004;49:1139-44.
14. Alshumrani G, Almuaikeel M. Angiographic findings and endovascular embolization in Dieulafoy disease: a case report and literature review. Diagn Intervent Radiol 2006;12:151-4.
15. Akpınar MY, Öztaş E, Aras D, et al. Dieulafoy lezyonunda endoskopik tedavi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2016;15:102-5.

Malign ile benign portal ven trombozunun ayırımında 3 Tesla manyetik rezonans görüntülemeye difüzyon ağırlıklı görüntülemenin rolü

The use of diffusion-weighted imaging at 3 Tesla magnetic resonance imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombosis

©Ezgi GÜLER¹, ©Egemen ÖZTÜRK¹, ©Mürvet YÜKSEL², ©Timur KÖSE³, ©Mustafa HARMAN¹, ©Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ⁴, ©Nevra Zehra ELMAS¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Radyoloji Anabilim Dalı, ²Biyostatistik Anabilim Dalı, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada malign ile benign portal ven trombozunun ayırımında 3 Tesla manyetik rezonans görüntülemeye difüzyon ağırlıklı görüntülemenin rolünün araştırılması amaçlanmaktadır. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2011 - Aralık 2016 tarihleri arasında 3 Tesla manyetik rezonans görüntüleme ünitesinde elde edilmiş abdomen manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri portal ven trombozu mevcut olguları tespit etmek için retrospektif olarak değerlendirildi. Kontrastsız görüntüler ile karşılaştırıldığında arteriyel faz kontrastlı görüntülerde $\geq 15\%$ kontrast tutulumu gösteren portal ven trombozu malign olarak kabul edildi. Tromboz saptanan portal venin çapı ölçülüp difüzyon ağırlıklı görüntülerde portal ven trombozu sinyal intensitesi kaydedildi. İki bağımsız gözlemci tarafından malign ve benign portal ven trombozlarının görünür difüzyon katsayısı değerleri ölçüldü. **Bulgular:** Malign portal ven trombozu bulgusu olan 23 olgu [19 erkek, 4 kadın; ortalama yaş 63 (52-83)] ve benign portal ven trombozu bulgusu olan 14 olgu [5 erkek, 9 kadın; ortalama yaş 65 (47-82)] tespit edildi. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde malign ile benign portal ven trombozu sinyal intensitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Malign portal ven trombozu ortalama görünür difüzyon katsayısı değerleri benign portal ven trombozundan daha düşük saptandı ($p < 0.05$). Görünür difüzyon katsayısı değerleri ölçümü göz önüne alındığında iki gözlemci arasında güvenilir yüksek olarak tespit edildi ($R_s: 0.948$). Görünür difüzyon katsayısı değeri $\leq 1.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olduğunda malign portal ven trombozu tanısında duyarlılık ve özgüllük %100 olarak saptandı. **Sonuç:** 3 Tesla manyetik rezonans görüntülemeye difüzyon ağırlıklı görüntüler malign ile benign portal ven trombozu ayırımında tanıya katkı sağlamaktadır. Portal ven trombozunun difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki sinyal intensitesi ve görünür difüzyon katsayısı değerleri ile karakterizasyonunun yapılabilmesi özellikle kontrast madde kullanımının uygun olmadığı olgularda önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Portal ven, tromboz, manyetik rezonans görüntüleme, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme

GİRİŞ

Portal ven trombozu (PVT) siroz, malignite, enfeksiyon, inflamatuvar hastalıklar, myeloproliferatif hastalıklar, hiperkoagülasyon durumları gibi çeşitli nedenlerden kaynaklanmaktadır (1-4). Neoplastik hastalıklarda gelişen

Background and Aims: The purpose of this study was to evaluate the use of diffusion-weighted imaging at 3 Tesla magnetic resonance imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombosis. **Materials and Method:** Abdominal magnetic resonance imaging examinations obtained at 3 Tesla magnetic resonance imaging unit between January 2011 and December 2016 were reviewed retrospectively to identify the cases with portal vein thrombosis. Portal vein thrombosis was considered malignant if it enhanced $\geq 15\%$ on arterial phase contrast-enhanced images relative to precontrast images. Moreover, the diameter of the portal vein involved with the thrombus was measured, and the signal intensity of the portal vein thrombosis on diffusion-weighted images was recorded. The apparent diffusion coefficient values for malignant and benign portal vein thrombosis were calculated by two independent readers. **Results:** In this study, 23 patients with malignant portal vein thrombosis [19 men, 4 women; median age 63 years (52–83)] and 14 patients with benign portal vein thrombosis (5 men, 9 women; median age 65 years 47–82) were identified. Statistically significant difference was observed in signal intensity on diffusion-weighted images ($p < 0.05$) between malignant and benign portal vein thrombosis. The mean apparent diffusion coefficient values for malignant portal vein thrombosis were significantly lower than those for benign portal vein thrombosis ($p < 0.05$). Furthermore, there was a high agreement on the calculation of apparent diffusion coefficient values ($R_s: 0.948$) between the two readers. Sensitivity and specificity values were both 100% for the diagnosis of malignant portal vein thrombosis when the apparent diffusion coefficient value was $\leq 1.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. **Conclusion:** Thus, diffusion-weighted imaging at 3 Tesla magnetic resonance imaging is beneficial for the differentiation of malignant and benign portal vein thrombosis. Characterization of portal vein thrombosis using its signal intensity on diffusion-weighted images and apparent diffusion coefficient values is important in patients in whom the use of contrast media is contraindicated.

Key words: Portal vein, thrombosis, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging

malign PVT tedaviyi ve prognozu etkileyen önemli bir faktördür (5-7). Malign PVT hepatosellüler kanser (HSK) tanılı olguların %6.5-%44'ünde saptanmaktadır (8). Malign PVT varlığında karaciğer transplantasyonu kontrendi-

İletişim:

Ezgi GÜLER
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir
Faks: +90 232 342 00 01
E-mail: gulerezgi@yahoo.com

Güler E, Öztürk E, Yüksel M, et al. The use of diffusion-weighted imaging at 3 Tesla magnetic resonance imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombosis. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:143-149. DOI: 10.17941/agd.839289

Geliş Tarihi: 15.06.2020 • Kabul Tarihi: 12.09.2020

Bu çalışma tebliğ olarak 20-23 Haziran 2017 tarihlerinde Yunanistan-Atina'da yapılan Avrupa Gastroenteroloji ve Abdominal Radyoloji Derneği (ESGAR 2017) kongresinde sunulmuştur.

ke olup hastalık genellikle kötü prognoz göstermektedir (5,6). Benign PVT ise siroz nedeniyle takipli olgularda sık görülmekte olup prevalansı %0.6-%26 olarak bildirilmiştir (9,10). Hepatosellüler kanser olgularında benign PVT gelişebilmekte, malignite nedeniyle takipli olgularda benign ve malign PVT birlikte de görülebilmektedir (5,11). Bu nedenle malign ile benign PVT ayrımının yapılması tedavinin yönlendirilmesi için büyük önem taşımaktadır.

Portal ven trombozunun karakterizasyonunda altın standart histopatolojik inceleme olmakla birlikte portal ven örnekleme sinin taşıdığı riskler ve olası tanısız zorluklar nedeniyle klinik uygulamada PVT ayrımı sıklıkla radyolojik ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi ile yapılmaktadır (12,13). Benign PVT genellikle siroz olgularında yavaşlamış kan akımına bağlı gelişirken, malign PVT tümörün portal ven dalına invazyonu sonucu gelişir. Malign PVT tümör neovasküleriyesi ile ilişkili olup bu bulgu kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde trombozda kontrastlanma artışı olarak saptanmaktadır (14-16). Ayrıca malign ve benign PVT ayrımında damar çapının önemli olduğu, malign PVT olgularında damar çapının daha geniş ölçüldüğü bildirilmiştir (15,16). Manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır. Su moleküllerinin farklı dokulardaki Brownian hareketi farklılığı temelinde dayanan DAG kullanımı ile benign karaciğer lezyonlarının malign lezyonlardan ayrımının yapılabileceği bildirilmiştir (17-22). Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin malign ve benign PVT ayrımında tanıya katkı sağlayabileceği de bildirilmiştir (8,23). Ancak literatürde 3 Tesla (T) MRG ile DAG'nin PVT karakterizasyonundaki kullanımını bildiren araştırmalar kıstıllık göstermektedir.

Bu çalışma ile malign PVT ve benign PVT ayrımında 3T MRG ile DAG'nin rolünün araştırılması amaçlanmaktadır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Popülasyonu

Ocak 2011- Aralık 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Bölümü' müzde 3T MRG ile elde edilmiş DAG içeren abdomen MRG incelemeleri PVT mevcut olguların tespit edilmesi için retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; erişkin hastalar (≥ 18 yaş), 3T MRG ile elde edilmiş ve DAG içeren abdomen MRG incelemesi olan hastalar olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri ise; 3T MRG ile elde edilmiş ancak DAG içermeyen abdomen MRG incelemesi olan hastalar, 1.5T MRG ile elde edilmiş DAG içeren abdomen MRG incelemesi olan hastalar, 3T MRG ile elde

edilmiş ancak artefaktlar nedeniyle DAG değerlendirilmesi uygun olmayan hastalar, radyolojik olarak kronik PVT bulgusu olan hastalar olarak saptandı.

Olguların demografik bilgileri ve klinik tanıları elektronik hasta dosyalarından araştırılarak kaydedildi.

Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği ve Görüntü Analizi

Abdomen MRG incelemeleri 3T MRG ünitesi (Magnetom Verio, Siemens, Almanya) kullanılarak elde edildi. Üst abdomen MRG protokolünde T1-ağırlıklı in-phase ve out-of-phase görüntüler [tekrarlama zamanı (TR) ms/eko zamanı (TE) ms, 150/2.46-6.15; kesit kalınlığı: 6 mm], koronal yarı Fourier kazanımlı tek atımlı turbo spin eko [half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo (HASTE)] görüntüler (TR: 1200 ms, TE: 93 ms; kesit kalınlığı: 5 mm), aksiyel HASTE görüntüler (TR: 1200 ms, TE: 95 ms; kesit kalınlığı: 6 mm), aksiyel turbo spin-eko T2-ağırlıklı yağ baskılı görüntüler (TR: 2500 ms, TE: 110 ms; kesit kalınlığı: 6 mm) alındı. Aksiyel eko-planar DAG sekansı (b değeri: 50, 400 ve 800 s/mm²) (TR: 6400 ms, TE: 72 ms; kesit kalınlığı: 6 mm) elde edildi. DAG sekansından otomatik olarak görüntü konsolunda görünür difüzyon katsayısı [apparent diffusion coefficient (ADC)] haritası oluşturuldu. Prekontrast aksiyel T1-ağırlıklı yağ baskılı volumetrik ara değerli soluk tutmalı inceleme [volumetric interpolated breath-hold (VIBE)] sekansının alınmasını takiben intravenöz yolla otomatik enjektör aracılığıyla 0.1 ml/kg gadolinyumlu kontrast madde verilerek kontrastlı dinamik T1-ağırlıklı yağ baskılı görüntüler elde edildi. Dinamik kontrastlı görüntüler kontrast madde enjeksiyonunu takiben arteriyel faz, portal venöz faz ve geç fazda elde edildi.

Portal venöz trombozu tanısı, portal venöz faz kontrastlı T1-ağırlıklı görüntülerde damar lümenini parsiyel veya tam olarak oklüde eden dolum defektlerinin saptanmasıyla kondu. Abdominal radyoloji alanında uzman iki radyolog MRG incelemelerini değerlendirerek olguları malign ve benign PVT olarak iki gruba ayırdı. Malign ve benign PVT ayrımında Shah ve ark.nın tanımladığı kontrastlanma kriteri göz önüne alındı (24). Prekontrast görüntüler ile karşılaştırıldığında arteriyel faz kontrastlı görüntülerde ≥ 15 kontrast tutulumu gösteren PVT malign olarak kabul edildi. İki radyoloğun ortak değerlendirmesi ile PVT lokalizasyonu (ana portal ven, sağ ve sol portal ven dalları) kaydedildi. Portal ven trombozu olan damar lümeninin çapı ölçüldü. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde PVT sinyal intensitesi (izointens, hipointens veya hiperintens) değerlendirildi. Bu iki radyologdan farklı abdominal radyoloji alanında uzman bir radyolog ile bir radyoloji asistanı tara-

findan DAG sekansından elde edilmiş ADC haritalarından PVT ADC değerleri ayrı ayrı ölçüldü. ADC görüntülerinde, PVT alanının yaklaşık üçte ikisini kapsayacak ancak PVT dışında kalan alanı içermeyecek şekilde region of interest (ROI) yerleştirilerek ADC değerlerinin ölçümü yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz Windows için IBM SPSS Statistics, versiyon 22.0. (IBM Corp. Armonk, NY) kullanılarak yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) hesaplanarak belirtildi. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde benign ve malign PVT sinyal intensitesi yönünden yapılan karşılaştırmalarda Pearson ki-kare, Fisher's exact ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Benign ve malign PVT gruplarında ADC değerleri yönünden yapılan incelemede bağımsız örneklemeler için t-testi kullanıldı. *p* değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Benign ve malign PVT ayrımı için eşik ADC değerinin saptanması amacıyla alıcı çalışma karakteristiği [receiver operating characteristic (ROC)] analizi yapıldı. Portal ven trombozu ADC değerlerinin ölçümünde radyologlar arasındaki güvenilirlik sınıf içi korelasyon ile değerlendirildi. Sınıf içi korelasyon katsayısı [R_1 -(ICC)]: 0.70-0.84 orta, R_1 -(ICC): 0.85-0.94 yüksek, R_1 -(ICC): 0.95-1.00 mükemmel güvenilirlik olarak kabul edildi.

Bu retrospektif araştırma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 17-12/28).

BULGULAR

Olgular

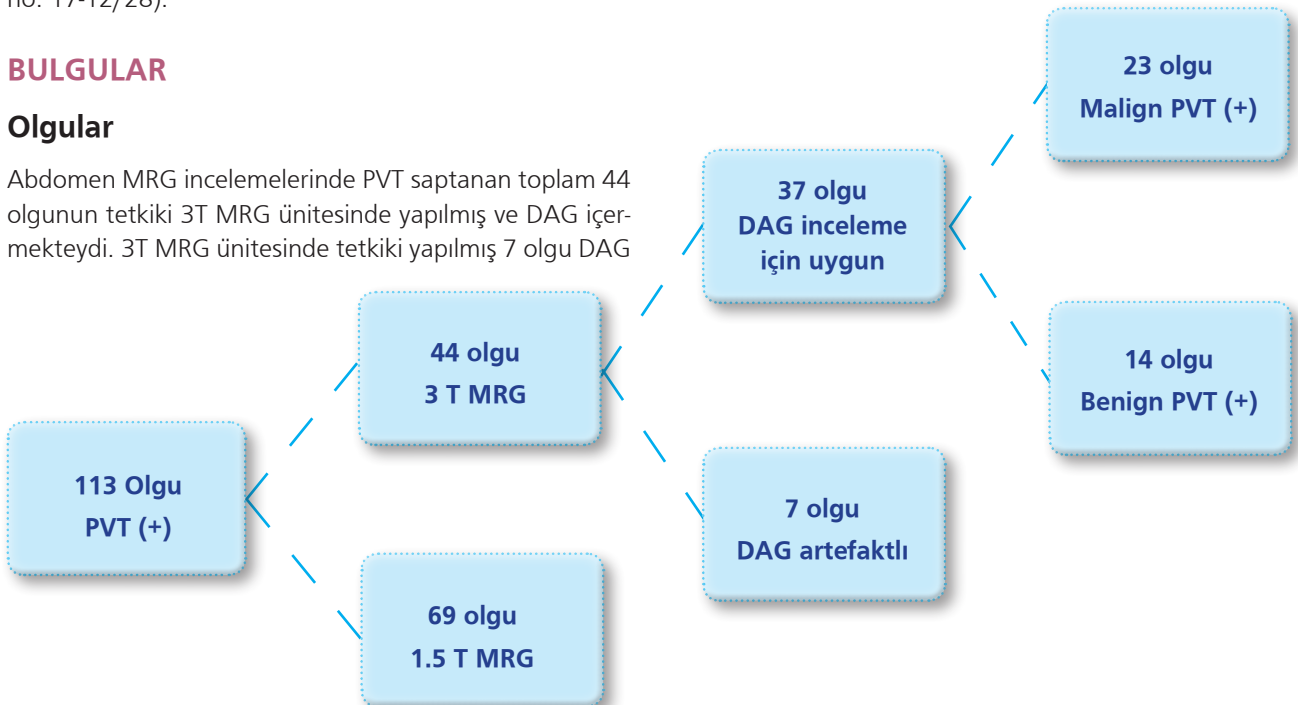
Abdomen MRG incelemelerinde PVT saptanan toplam 44 olgunun tetkiki 3T MRG ünitesinde yapılmış ve DAG içermekteydi. 3T MRG ünitesinde tetkiki yapılmış 7 olgu DAG

incelemesindeki artefaktlar nedeniyle değerlendirme için uygun olmadığından çalışma dışı bırakıldı. Figür 1 çalışma akış şemasını özetlemektedir. Malign PVT tanısı alan 23 olgu [19 erkek, 4 kadın; ortanca yaş 63 (52-83)] ve benign PVT bulgusu olan 14 olgu [5 erkek, 9 kadın; ortanca yaş 65 (47-82)] tespit edildi. Malign PVT saptanan 16 olguda (%69.6) eşlik eden HSK mevcuttu. Benign PVT tanısı alan 9 olguda (%64.3) ise altta yatan kronik parankimal karaciğer hastalığı bulguları izlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Olguların demografik bilgileri

	Malign PVT (n=23)	Benign PVT (n=14)
Yaş *	63 (52-83)	65 (47-82)
Cinsiyet		
Kadın	4 (%17.3)	9 (%64.3)
Erkek	19 (%82.6)	5 (%35.7)
Etiyoloji		
HSK	16 (%69.6)	1 (%7.1)
Kolanjiyokarsinom	5 (%21.7)	0
Safra kesesi kanseri	1 (%4.3)	0
Mide kanseri	1 (%4.3)	0
Pankreas kanseri	0	2 (%14.2)
Siroz	12 (%52.2)	9 (%64.3)
Kolanjit	0	1 (%7.1)
Abdominal cerrahi öyküsü	0	1 (%7.1)

* Ortanca (minimum-maksimum), PVT: Portal ven trombozu, HSK: Hepatosellüler kanser.



Figür 1. Çalışma akış şeması

PVT: Portal ven trombozu; MRG: manyetik rezonans görüntüleme; DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme.

Görüntüleme Bulguları

Malign PVT saptanan 10 (%43.5) olguda ana portal ven, 15 (%65.2) olguda sağ portal ven dalı ve 8 (%34.8) olguda sol portal ven dalı tutulumu mevcuttu (Resim 1). Benign PVT bulguları mevcut 11 (%78.6) olguda ise ana portal ven, 5 (%35.7) olguda sağ portal ven dalı ve 7 (%50) olguda sol portal ven dalında tromboz saptandı.

Malign ile benign PVT olguları arasında portal ven çapı ölçümleri göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Difüzyon ağırlıklı görüntüler PVT sinyal intensitesi yönünden incelendiğinde, malign PVT saptanan 20 (%86.9) olguda tromboz yüksek sinyal intensitesinde iken benign PVT mevcut 2 (%14.3) olguda yüksek sinyal intensitesi tespit edildi. Malign ile benign PVT gruplarının karşılaştırılmasında DAG sinyal intensiteleri yönünden anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 2).

Her iki gözlemci tarafından yapılan ölçümlerde malign PVT olgularının ortalama ADC değeri benign PVT olgularının ortalama ADC değerinden daha düşük bulundu ($p < 0.001$). ADC ölçümleri yönünden her iki gözlemci arasında güvenilirlik yüksek olarak saptandı ($R_1: 0.948$) (Tablo 3). Abdomen radyolojisi uzmanı olan gözlemci 1 tarafından yapılan ADC ölçümleri değerlendirildiğinde ise malign PVT olguları için ortalama ADC değeri $0.95 \pm 0.19 \times 10^{-3} \text{m}^2/\text{s}$ ve benign PVT olguları için ortalama ADC değeri $1.79 \pm 0.26 \times 10^{-3} \text{m}^2/\text{s}$ olarak ölçüldü. ADC değeri $\leq 1.4 \times$

$10^{-3} \text{m}^2/\text{s}$ olduğunda ise malign PVT tanısında duyarlılık %100 ve özgüllük %100 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Malign ve benign PVT ayrımının yapılması tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve prognozun öngörülmesi açısından büyük önem taşımaktadır (6,25). Portal ven trombozunun karakterizasyonunda histopatolojik inceleme altın standart olmakla birlikte görüntüleme bulguları ile tanı invaziv işlemlerin yerini almıştır. Doppler ultrasonografi, kontrastlı BT ve kontrastlı MRG malign ve benign PVT ayrımında kullanılabilen görüntüleme modaliteleridir. Kontrastlı BT veya MRG incelemelerinde trombüs içi neovaskülarizasyona bağlı trombüste kontrastlanma artışının saptanması malign PVT tanısı için önemli bir bulgudur (16,24,26). Ancak bazı hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğuna veya kontrast madde alerjisine bağlı kontrast madde kullanılamamaktadır (27).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme dokudaki su moleküllerinin mikroskobik difüzyonunun ölçümünü temel alan bir görüntüleme yöntemidir. Malign karakterli lezyonda su molekül difüzyonunun kısıtlanması nedeniyle ADC değerleri benign karakterli lezyon ile karşılaştırıldığında daha düşük izlenmektedir. Ayrıca DAG kontrast madde kullanımını gerektirmediğinden kontrast madde kullanımı kontrendike olan olgularda da uygulanabilmektedir (8,20).

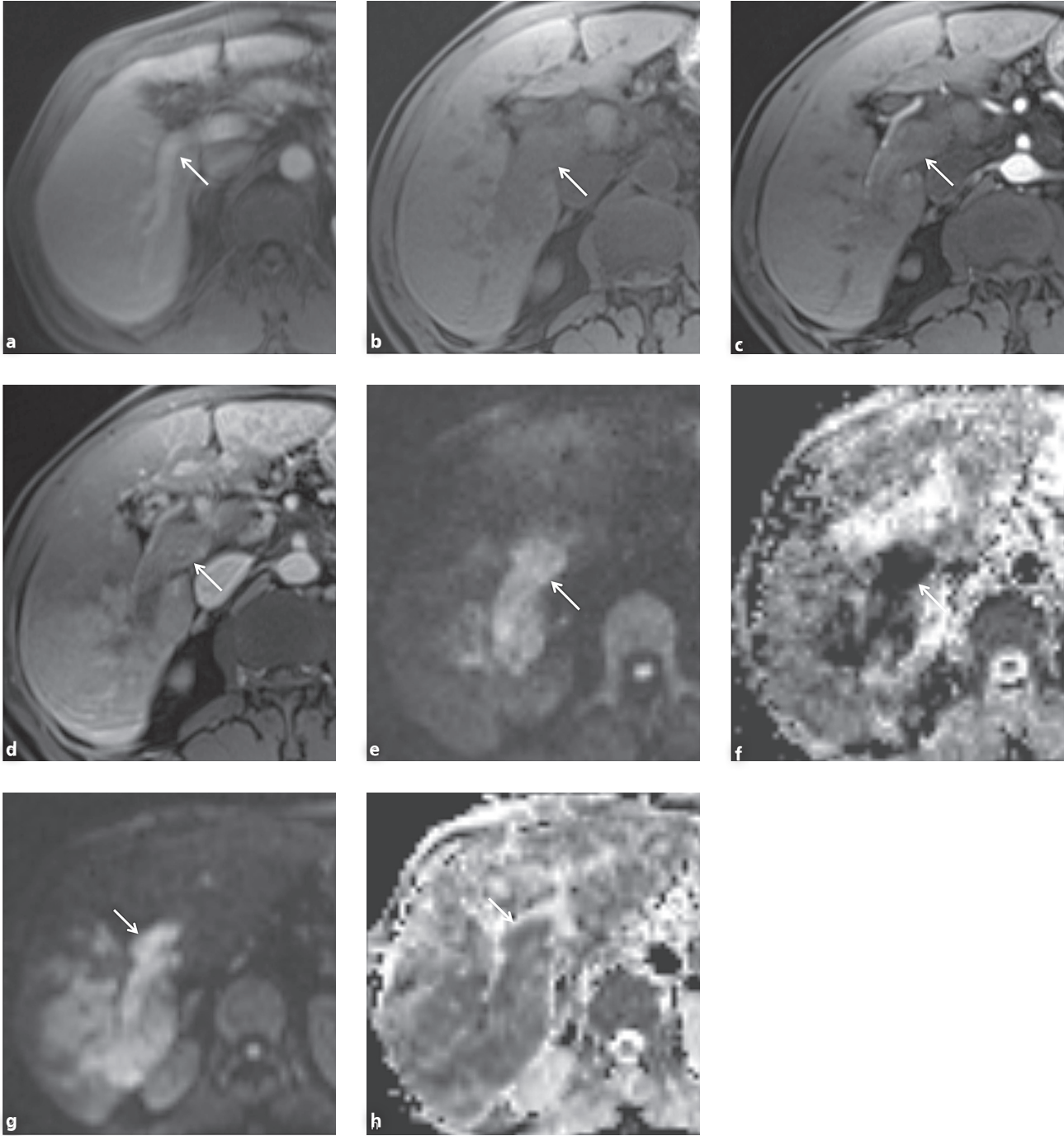
Tablo 2. Malign ve benign portal ven trombozunun görüntüleme bulguları

	Malign PVT (n=23)	Benign PVT (n=14)	p
Portal ven çapı (mm)			
Ana portal ven	16±5.4	16.3±4.4	0.519
Sağ portal ven	14.8±4.5	12.7±4.5	0.219
Sol portal ven	12.8±4	12.7±5	0.850
DAG'de PVT sinyal intensitesi			<0.001
İzointens	3 (%13)	12 (%85.7)	
Hipointens	0	0	
Hiperintens	20 (%86.9)	2 (%14.3)	

PVT: Portal ven trombozu, DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme.

Tablo 3. Malign ve benign portal ven trombozunun ADC değerlerinin karşılaştırılması

	ADC ($\times 10^{-3} \text{m}^2/\text{s}$)			Sınıf İçi Korelasyon	%95 Güven Aralığı	
	Malign PVT	Benign PVT	p		Alt Sınır	Üst Sınır
Gözlemci 1	0.95±0.19	1.79±0.26	<0.001	0.948	0.900	0.973
Gözlemci 2	1.02±0.28	1.87±0.26	<0.001			



Resim 1. 54 yaşında, kronik hepatit B enfeksiyonu nedeniyle takipli erkek hasta. Kontrastlı aksiyel T1-ağırlıklı görüntüde (a) sağ portal ven dalında akım patenttir (ok). 6 ay sonra elde edilmiş prekontrast aksiyel T1-ağırlıklı görüntüde (b) sağ portal ven dalının çapının artış gösterdiği anlaşılmıştır (ok). Arteriyel faz kontrastlı aksiyel T1-ağırlıklı görüntüde (c) portal ven trombozu izlenmiş olup prekontrast görüntüler ile karşılaştırıldığında $\geq 15\%$ kontrast tutulumu göstermesi nedeniyle malign portal ven trombozu olarak değerlendirilmiştir (ok). Portal venöz faz kontrastlı aksiyel T1-ağırlıklı görüntüde (d) malign portal ven trombozu (ok) ve karaciğer sağ lobda parankimal perfüzyon değişiklikleri izlenmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ($b=800$ s/mm²) (e) malign portal ven trombozu yüksek sinyal intensitesindedir (ok). Karaciğer sağ lobda portal ven trombozu komşuluğunda infiltratif tipte hepatosellüler karsinom lehine değerlendirilen yüksek sinyal intensitesinde düzensiz sınırlı lezyonlar izlenmiştir. ADC haritasında (f) malign portal ven trombozu difüzyon kısıtlaması göstermektedir. 6 ay sonra elde edilmiş difüzyon ağırlıklı görüntüleme ($b=800$ s/mm²) (g) sağ portal ven dalında yüksek sinyal intensitesinde malign portal ven trombozu (ok) ile çevresinde interval dönemde progresyon göstermiş infiltratif hepatosellüler karsinom izlenmiştir. ADC haritasında (h) malign portal ven trombozunda (ok) ve hepatosellüler karsinomda difüzyon kısıtlanması izlenmiştir.

Çalışmamızda malign ve benign PVT ayırımında 3T MRG'de DAG ile ADC değerlerinin tanıya katkı sağladığı saptanmıştır. Malign ile benign PVT arasında DAG'de sinyal intensitelerinde anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Her iki gözlemci tarafından yapılan ölçümlerde malign PVT olgularının ADC değerleri benign PVT olgularının ADC değerlerinden daha düşük olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Catalano ve ark.nın yaptığı HSK olgularında malign ile benign PVT ayırımını araştıran çalışmada, malign PVT için ortalama ADC değeri $0.88 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, benign PVT için ortalama ADC değeri ise $2.89 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak bildirilmiştir (8). Bu çalışmada DAG'de trombozun HSK ile benzer sinyal intensitesi göstermesi ve ADC değerleri ile malign ve benign PVT ayırımının yapılabileceği öngörülmüştür (8). 1.5T MRG sistemi kullanılarak yapılan, 18 benign PVT ile 49 malign PVT'yi inceleyen diğer bir çalışmada ise benign PVT için ortalama ADC değeri $1.00 \pm 0.39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, malign PVT için ortalama ADC değeri $0.92 \pm 0.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak ölçülmüştür (26). Bu çalışmada benign ile malign PVT ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (26). Sandrasegaran ve ark.nın yaptığı çalışmada, 16 malign PVT ve 10 benign PVT olgusunun 1.5T MRG ünitesinde elde edilmiş ADC değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (12). 1.5T MRG ünitesinin kullanıldığı, 18 malign PVT ve 10 benign PVT olgusunun değerlendirildiği bir araştırmada ise malign PVT ADC değerleri benign PVT ADC değerlerinden istatistiksel

olarak anlamlı düşük saptanmıştır (23). Çalışmalarda elde edilmiş farklı sonuçların nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da Ahn ve ark.nın yaptığı çalışmada benign PVT olgularında saptanan düşük ADC değerlerinin trombozun evresine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (26).

Damar çapının artışı malign PVT tanısı için bir görüntüleme bulgusu olarak bildirilmiştir (15,24). Çalışmamızda ise malign ve benign PVT olguları karşılaştırıldığında tutulan damar çapı yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Damar ekspansiyonu hem malign hem benign PVT olgularında akut dönemde görülebileceği için PVT ayırımı için güvenilir bir bulgu olmadığı düşünülmüştür (26).

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Çalışmamız retrospektif özellikte olup olgu sayısı kısıtlıdır. Malign ile benign PVT ayırımında histopatolojik tanı olmaması da diğer bir limitasyondur. Çalışmamızın sonuçlarının doğrulanması için prospektif olarak planlanan araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak 3T MRG'de DAG malign ile benign PVT ayırımı için tanıya katkı sağlamaktadır. Portal ven trombozunun DAG'deki sinyal intensitesi ve ADC değerleri ile karakterizasyonunun yapılabilmesi özellikle kontrast madde kullanımının uygun olmadığı olgularda önem taşımaktadır.

"Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığıni beyan ederler."

KAYNAKLAR

- Okuda K, Ohnishi K, Kimura K, et al. Incidence of portal vein thrombosis in liver cirrhosis. An angiographic study in 708 patients. Gastroenterology 1985;89:279-86.
- Demirci H, Öztürk K, Uygun A. Portal Vein Thrombosis. J Clin Anal Med 2015;6(Suppl 4):587-9.
- İnan M, Sarıoğlu T, Serhat TH. Portomesenteric venous thrombosis as a rare cause of acute abdomen in a young patient: What should be the process of diagnosis and management?. Ulus Cerrahi Derg 2013;29:84-7.
- Tavusbay C, Kamer E, Acar T, et al. Portal vein thrombosis as a rare cause of abdominal pain: When to consider? Turk J Surg 2017;33:126-9.
- Sotiropoulos GC, Radtke A, Schmitz KJ, et al. Liver transplantation in the setting of hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis: a challenging dilemma? Dig Dis Sci 2008;53:1994-9.
- Takizawa D, Kakizaki S, Sohara N, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: clinical characteristics, prognosis, and patient survival analysis. Dig Dis Sci 2007;52:3290-5.
- Sakata J, Shirai Y, Wakai T, et al. Preoperative predictors of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. Eur J Surg Oncol 2008;34:900-5.
- Catalano OA, Choy G, Zhu A, Hahn PF, Sahani DV. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR imaging. Radiology 2010;254:154-62.
- Harding DJ, Perera MT, Chen F, Olliff S, Tripathi D. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. World J Gastroenterol 2015;21:6769-84.
- Fujiyama S, Saitoh S, Kawamura Y, et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis: incidence, management, and outcome. BMC Gastroenterol 2017;17:112.
- Cohen J, Edelman RR, Chopra S. Portal vein thrombosis: a review. Am J Med 1992;92:173-82.
- Sandrasegaran K, Tahir B, Nutakki K, et al. Usefulness of conventional MRI sequences and diffusion-weighted imaging in differentiating malignant from benign portal vein thrombus in cirrhotic patients. AJR Am J Roentgenol 2013;201:1211-9.
- Tarantino L, Francica G, Sordelli I, et al. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color Doppler US, contrast-enhanced US, and fine-needle biopsy. Abdom Imaging 2006;31:537-44.
- Gawande R, Jalaeian H, Niendorf E, et al. MRI in differentiating malignant versus benign portal vein thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma: Value of post contrast imaging with subtraction. Eur J Radiol 2019;118:88-95.
- Tublin ME, Dodd GD 3rd, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. AJR Am J Roentgenol 1997;168:719-23.
- Elmas N, Harman M. Karaciğerin vasküler hastalıkları. Trd Sem 2015;3:394-405.

17. Battal B, Kocaoglu M, Akgun V, et al. Diffusion-weighted imaging in the characterization of focal liver lesions: efficacy of visual assessment. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35:326-31.
18. Xu PJ, Yan FH, Wang JH, et al. Contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34:506-12.
19. Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ, et al. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:138-47.
20. Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology* 2010;254:47-66.
21. Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, et al. The value of diffusion-weighted imaging in characterizing focal liver masses. *Acad Radiol* 2009;16:1208-14.
22. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology* 2008;246:812-22.
23. Aumann EK, Server S, Koyuncu Sokmen B, et al. Diagnostic performances of intravoxel incoherent motion and conventional diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of benign and malignant portal vein thrombus. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:2270-6.
24. Shah ZK, McKernan MG, Hahn PF, Sahani DV. Enhancing and expansile portal vein thrombosis: value in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with multiple hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1320-3.
25. Connolly GC, Chen R, Hyrien O, et al. Incidence, risk factors and consequences of portal vein and systemic thromboses in hepatocellular carcinoma. *Thromb Res* 2008;122:299-306.
26. Ahn JH, Yu JS, Cho ES, et al. Diffusion-weighted MRI of malignant versus benign portal vein thrombosis. *Korean J Radiol* 2016;17:533-40.
27. Peak AS, Sheller A. Risk factors for developing gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis. *Ann Pharmacother* 2007;41:1481-5.

Çölyak hastalarında glutensiz diyetle uyumun öngörülmesinde nötrofil-lenfosit oranının önemi

Importance of neutrophil-lymphocyte ratio in predicting compliance with gluten-free diet in celiac patients

© Cengiz KARACAER¹, © Hawa SERT², © Mukaddes TOZLU³

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ²Hemşirelik Bölümü, Sakarya

Giriş ve Amaç: Glutensiz diyetle uyum, çölyak hastalığı tedavisinin temel taşıdır. Bu çalışmanın amacı, çölyak hastalarında nötrofil lenfosit oranının önemini belirlemektir. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014-2019 yılları arasındaki veriler kullanılarak gerçekleştirildi. Klinik, endoskopik ve serolojik kriterlere göre çölyak hastalığı tanısı alan 166 hastanın demografik ve klinik verileri hastane bilgi sistemi veri tabanı geriyeye dönük olarak incelenerek değerlendirildi. Çalışma öncesi yerel etik kurulundan izin alındı. Alıcı işlem karakteristiği eğri analizi, glutensiz diyet uyumu ve glutensiz diyet uyumsuzluğunu ayırt etmek için maksimum hassasiyet ve özgüllük ile nötrofil lenfosit oranı sayımının optimal kesme değerlerini tanımlamak için kullanıldı. **Bulgular:** Tanı anında nötrofil lenfosit oranı açısından glutensiz diyetle uyum ile glutensiz diyetle uyumsuzluk arasında anlamlı fark vardı [1.56 (0.51) ve 2.32 (0.86), $p < 0.001$]. Ortalama trombosit hacmi değeri, glutensiz diyet uyumlu grupta 6.83 (0.87) iken glutensiz diyet uyumsuz grupta 7.91 (1.76) idi ($p=0.058$). İki grup arasında platelet lenfosit oranı açısından da anlamlı bir fark görülmedi ($p=0.104$). Alıcı işlem karakteristiği eğrisi analizine göre, sırasıyla %87 ve %52 duyarlılık ve özgüllük ile glutensiz diyetle uyumsuz hastalar için optimum nötrofil lenfosit oranı kesme değeri 1.585 olarak alındı. Nötrofil lenfosit oranının glutensiz diyet uyumunda bağımsız bir prediktif faktör olup olmadığını belirlemek için yapılan bağımlı değişkenlerin ikili lojistik regresyonu, glutensiz diyetle uymama olasılığı, glutensiz diyetle uyumlu hastalara göre 7.386 kat daha yüksekti. **Sonuç:** Nötrofil lenfosit oranı, uygun maliyetli ve kolay hesaplandığı için sistemik inflamasyonun önemli bir ölçüsüdür. Nötrofil lenfosit oranı, diyet uyumu ile ilişkili olabilir ve çölyak hastalarında glutensiz diyet uyumsuzluğunu öngörebilir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, glutensiz diyet, nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı

Background and Aims: Gluten-free diet compliance is the keystone of celiac disease treatment. The aim of this study was to determine the importance of neutrophil-lymphocyte ratio in celiac patients. **Materials and Methods:** This study was conducted between 2014 and 2019 at the Sakarya Training Research Hospital. The demographic and clinical data of the included 166 celiac disease patients, who were diagnosed by clinical, endoscopic, and serological criteria, were examined. The medical files of the celiac disease patients from the hospital information database were retrospectively examined. The study was approved by the local ethics committees. The receiver operating characteristic curve analysis was performed to identify the optimal cut-off values of the neutrophil-lymphocyte ratio count with the maximum sensitivity and specificity required to differentiate the compliance to gluten-free diet and non-compliance to gluten-free diet. **Results:** A significant difference was noted between patients showing compliance with gluten-free diet and non-compliance with gluten-free diet in terms of neutrophil-lymphocyte ratio at diagnosis 1.56 (0.51) vs. 2.32 (0.86), ($p < 0.001$). The mean platelet volume value was 6.83 (0.87) in the gluten-free diet compatible group and 7.91 (1.76) in the gluten-free diet noncompliant group ($p=0.058$). No significant difference was noted in platelet-to-lymphocyte ratio between the two groups ($p=0.104$). The receiver operating characteristic curve analysis suggested that the neutrophil-lymphocyte ratio cut-off value for patients with non-compliance gluten-free diet was 1.585, with the sensitivity and specificity of 87% and 52%, respectively. Using the logistic regression of the dependent variables, which was performed to determine whether compatible gluten-free diet was an independent predictive factor for neutrophil-lymphocyte ratio, the possibility of compatible gluten-free diet was 7.386-times greater in patients with non-compliance to gluten-free diet than in those with compliance to gluten-free diet. **Conclusion:** Neutrophil-lymphocyte ratio is an important measure of inflammation, and it is economical and easy to determine. The neutrophil-lymphocyte ratio may be associated with dietary compliance and can predict gluten-free diet incompatibility in celiac disease patients.

Key words: Celiac disease, gluten-free diet compliance, neutrophil to lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio

GİRİŞ

Gluten intoleransı veya çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak duyarlı bireylerde gluten tüketiminin tetiklediği otoimmün bir hastalık olarak tanımlanır (1). 2018 yılında

yapılan sistemik bir metanaliz çalışmasında dünya genelinde birçok popülasyonda ÇH prevalansının serolojik test sonuçlarına göre %1.4, biyopsi sonuçlarına göre ise %0.7

İletişim: Cengiz KARACAER

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya

E-mail: karacaerc@yahoo.com

Karacaer C, Sert H, Tozlu M, et al. Importance of neutrophil-lymphocyte ratio in predicting compliance with gluten-free diet in celiac patients. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:150-155. DOI: 10.17941/agd.833065

Geliş Tarihi: 29.11.2020 • **Kabul Tarihi:** 17.12.2020

olduğu bildirilmiştir (2). Geleneksel olarak pediatrik bir hastalık olarak bilinmesine rağmen, günümüzde her yaşta etkileyebildiği görülmektedir.

ÇH bir buzdağı olarak temsil edilir ve asemptomatik bireylerin prevalansı yüksektir. Klasik gıda emilim bozukluğu semptomlarından sessiz ve gizli fenotiplere kadar geniş bir klinik spektrum sergiler (3). Semptomatik seyreden hastalarda yaşam kalitesini oldukça etkiler. Hastalığın ortaya çıkışı geniş bir yaş aralığında olabilir. Son yıllarda hekimler arasında farkındalığın artması, gelişmiş laboratuvar ve tanı araçlarının artması nedeniyle tanılarda artış yaşanmaktadır.

ÇH teşhisi; anti-doku transglutaminaz immünoglobulin A antikoları (tTG IgA), anti-endomysium antikoları-IgA (EMA) veya anti-gliadin antikoları (AGA) gibi çölyak spesifik en az bir serolojik testin bir kombinasyonu ve ince bağırsak biyopsilerinde modifiye edilmiş Marsh grade 2 veya daha fazlası histolojik değişikliklerin gösterilmesi ve çölyak hastalığına özgü seroloji ile ilgili verilerin yokluğunda, ince bağırsak biyopsilerinde modifiye edilmiş Marsh grade 2 veya daha fazla histolojik değişikliklerin varlığının bir kombinasyonu ve glutensiz bir diyetin (GD) başlatılmasından sonra klinik ve/veya histolojik iyileşmenin gösterilmesi gibi kriterlerden herhangi birinin mevcut olması durumunda konulmaktadır (4,5).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle ölçülen temel bir hemogram testidir. NLR, sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kullanılabilen basit ve ucuz bir belirteçtir. NLR'nin sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak değeri son zamanlarda ülseratif kolit, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, ailesel Akdeniz ateşi (FMF) ve akut pankreatit gibi çeşitli hastalıklarda araştırılmıştır (6,7).

Hastanın diyet uyumunun belirlenmesi ÇH tedavisinin başarısı için çok önemlidir. Hastanın ifadeleri ile birlikte objektif bir gösterge gereklidir. Bu çalışmada, NLR'nin bu amaçla kullanılıp kullanılmayacağını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; 2014-2019 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastaların demografik ve klinik verileri, hastane bilgi sisteminden elde edilerek, retrospektif olarak gerçekleştirildi. Klinik, endoskopik ve serolojik kriterlere göre ÇH tanısı konulan 45'i erkek 121'i kadın olmak üzere toplam 166 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, karında şişkinlik, aftöz stomatit gibi semptomları kayıt edildi. Antigliadin, antiendomysial IgA ve doku transglutaminaz IgA; semptomatik hastalarda, gluten duyarlı enteropati, gluten duyarlılığı olan asemptomatik hastalarda, demir eksikliği anemisi, kronik diyare, kabızlık, halsizlik, kilo alamama veya malabsorpsiyon düşünülen durumlarda çalışıldı. Antikor düzeyi pozitif ve negatif olan hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve patoloji sonuçlarına göre ÇH tanısı konuldu. Tanı konulan hastaların fizik muayene bulguları, eşlik eden otoimmün hastalıkları, tanıya kadar geçen süre ve hastalığın yaşı, komplikasyonları kayıt edildi.

Dahil etme kriterleri; ÇH veya diğer klinik endikasyonlar (açıklanamayan anemi, büyüme gelişme geriliği, disfaji, mide ekşimesi ve epigastrik ağrı) için üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 18 yaşın üzerindeki hastalardı.

Dışlama kriterleri; immün supresif tedavi, malignite, nörolojik/nöropsikiyatrik patoloji, alerji/mastositoz öyküsü ve nonspesifik inflamasyonun histopatolojik bulguları veya duodenal biyopsilerdeki diğer hastalıklara atfedilebilir özellikler olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

NLR manuel olarak hesaplandı. Bu nedenle hastalar diyet uyumları göz önünde bulundurularak 2 gruba ayrıldı. Birinci grubu GD ile uyumlu olan 42 hasta ve ikinci grubu ise GD ile uyumlu olmayan 57 hasta oluşturdu.

Etik Onay

Çalışmaya başlamadan önce Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan izin alındı (Etik Komite No:71522473/050.01.04/572). Çalışmanın Helsinki Bildirgesi'ne uygunluğuna özen gösterildi.

İstatistik Yöntem

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24.0 Package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) uygulandı. Tüm sonuçlar frekanslar, yüzdeler, ortalama±SD ve medyan [IQR] olarak gösterildi. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılan tüm veriler Student's t-testi kullanılarak analiz edilirken, normal dağılmayan veriler Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi kullanılarak test edildi. Alıcı işlem karakteristiği (ROC) eğri analizi, GD'ye uyumu ve GD'ye uyumsuzluğu ayırt etmek için maksimum hassasiyet ve özgüllük ile NLR sayımının optimal kesme değerlerini tanımlamak için kullanıldı. P değerinin <0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 45'i erkek 121'i kadın olmak üzere toplam 166 hasta dahil edildi. ÇH'nin demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlendi. ÇH, GD uyumlu ve uyumsuz hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.392$, $p=0.779$, sırasıyla). Tanıda NLR açısından GD'ye uyum ile GD'ye uyumsuzluk arasında anlamlı fark vardı [1.56 (0.51) vs. 2.32 (0.86), $p < 0.001$]. Ortalama trombosit hacmi (MPV) değeri GD uyumlu grupta 6.83 (0.87) iken GD uyumsuz grupta 7.91 idi ($p=0.058$). Platelet lenfosit oranı (PLR) açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.104$). Karın ağrısı, ishal, halsizlik, şişlik en sık görülen semptomlardı. ÇH'da en sık görülen semptomlar Tablo 2'de yer almaktadır. İki grup karşılaştırıldığında EMA IgA (42.4)/(57.6), EMA IgG (9.5)/(12.5), tTG IgA (11.9)/(56.1), AGA IgA (19)/(66.7), AGA IgG (14.3)/(63.3) anlamlı olarak bulundu (GD'ye uyumlu/GD'ye uyumsuz, %) (sırasıyla, $p=0.001$, 0.036, 0.001, 0.001, 0.001) (Tablo 2).

Çölyak hastalarımıza eşlik eden en yaygın otoimmün hastalıklar otoimmün tiroidit (%14.5), romatoid artrit (%5.4), fibromiyalji (%5.4), astım (%6.6), hipertansiyon (%3.6), tip 1 Diyabetes mellitus (DM) (%2.4) ve bir hasta da total IgA eksikliği tespit edildi (Tablo 3).

NLR ile yaş, cinsiyet, çölyak yaşı arasında bir ilişki bulunmadı. Alıcı işlem karakteristiği (ROC) eğrisi analizine göre, sırasıyla %87 ve %52 duyarlılık ve özgüllük ile GD ile uyumsuz hastalar için optimum NLR kesme değeri 1.585 olarak alındı [Area under curve (AUC): 0.797, %95 güven aralığı: 0.704-0.891, $p=0.001$] (Şekil 1).

Bu bulgulara göre, GD uyum sınırı için NLR <1.585 olarak tanımlandığında, ÇH hastalarının 52'si (%34.3) GD uyumlu iken, 98'inde (%59.0) ise GD'ye uyumsuzluk mevcuttu ($p=0.001$).

GD'ye uyumluluğun, NLR için bağımsız bir prediktif faktör olup olmadığını belirlemek için yapılan bağımlı değiş-

Tablo 1. Çölyak hastalarında demografik ve laboratuvar parametreler

Parametreler	GD Uyumlu ÇH Ortanca (IQR)	n	GD Uyumsuz ÇH Ortanca (IQR)	n	p
Yaş	40.0 (23.25)		37.5 (13.50)		0.392
Cinsiyet (%)					
Erkek	23.8	10	26.3	15	0.779
Kadın	76.2	32	73.7	42	
MPV, fL	6.83 (0.87)	42	7.91 (1.76)	51	0.058
PLR, %	142.50 (87.25)	42	121.50 (46.75)	54	0.102
NLR, %	1.56 (0.51)	42	2.32 (0.86)	54	0.001
Albümin, g/L	4.40 (0.50)	36	4.40 (0.70)	45	0.863
RDW, %	16.00 (1.75)	42	17.00 (5.00)	51	0.769
Çölyak yaşı, ay	64.00 (84.50)	32	36.00 (59.50)	40	0.085
AST, IU/L	21.50 (9.25)	41	22.00 (6.50)	56	0.444
ALT, IU/L	17.50 (23.50)	41	20.00 (18.00)	56	0.855
WBC, $10^3 \mu\text{L}$	5.62 (3.23)	42	5.89 (2.86)	51	0.217
Platelet, $10^3 \mu\text{L}$	267.00 (108.00)	42	276.00 (149.50)	52	0.332
Glukoz, mg/dL	93.00 (18.50)	41	91.00 (12.00)	53	0.323
	Ortalama\pmSS		Ortalama\pmSS		
BMI	25.27 \pm 6.57	29	22.66 \pm 4.51	38	0.074
Prealbumin, g/dl	2.10 \pm 0.4	11	2.27 \pm 0.37	11	0.551
Hemoglobin, g/dL	13.00 \pm 2.15	42	12.68 \pm 1.80	52	0.454
Lenfosit, $10^3 \mu\text{L}$	2.11 \pm 0.46	42	2.03 \pm 0.63	54	0.467

ÇH: Çölyak hastalığı, GD: Glutensiz diyet, MPV: Ortalama trombosit volümü, PLR: Trombosit lenfosit oranı, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, WBC: Beyaz kan hücresi, PLT: Trombosit, BMI: Vücut kitle indeksi.

Mann Whitney-U Testi, Ortanca, IQR: Çeyrekler arası aralık, SS: Standart sapma.

kenlerin ikili lojistik regresyonunda, GD'ye uyum olasılığı, glutensiz diyetle uyumsuz hastalarda GD'ye uyuma göre

7.386 kat daha yüksekti (Nagelkerke's R², 22.7%; Odds ratio, 7.3 p <0.001) (Tablo 4).

Tablo 2. Çölyak hastalarında görülen semptomlar

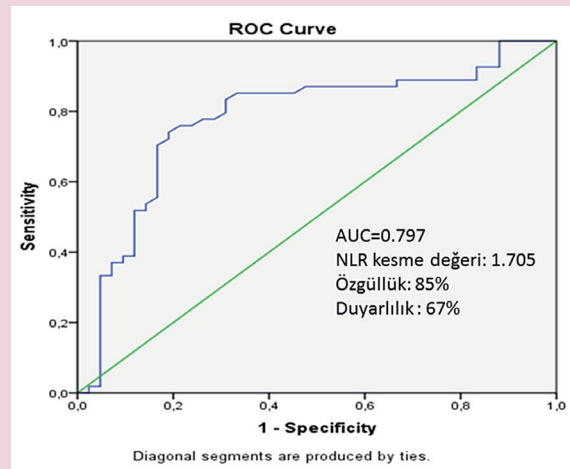
Parametreler	GD Uyumlu ÇH n (%)	GD Uyumsuz ÇH n (%)	p
İshal	13 (31)	23 (40.4)	0.322
Bulantı&Kusma	22 (52.4)	23 (40.4)	0.228
Kilo kaybı	13 (31)	20 (35.1)	0.378
Zayıflık	21 (50)	26 (45.6)	0.528
Konstipasyon	10 (23.8)	14 (24.6)	0.869
Karın ağrısı	19 (45.2)	18 (31.6)	0.255
Şişkinlik	25 (59.5)	35 (61.4)	0.256
Demir eksikliği anemisi	25 (59.5)	33 (57.9)	0.990
Transaminaz yüksekliği	2 (4.8)	1 (1.8)	0.358
Dermatitis herpetiformis	1 (2.4)	2 (3.5)	0.920
B12 eksikliği	20 (47.6)	29 (50.9)	0.516
AGA IgA	8 (19)	38 (66.7)	0.001
AGA IgG	6 (14.3)	19 (63.3)	0.001
EMA IgA	42 (42.4)	57 (57.4)	0.000
EMA IgG	4 (9.5)	7 (12.5)	0.036
tTG IgA	5 (11.9)	32 (56.1)	0.001
tTG IgG	8 (19)	16 (28.1)	0.092

ÇH: Çölyak hastalığı, GD: Glutensiz diyet AGA: Anti gliyadin antikor, EMA: Anti endomisyal antikor, tTG: Doku transglutaminaz, IgA: İmmünglobulin A, IgG: İmmünglobulin G.

Tablo 3. Çölyak hastalarındaki komorbiditeler

Parametreler	n (%)
Otoimmün tiroidit	24 (14.5)
Fibromyalji	9 (5.4)
Diyabetes mellitus Tip 1	4 (2.4)
Hipertansiyon	6 (3.6)
Koroner arteriyel hastalık	2 (1.2)
KOAH/Astim	11 (6.6)
Sjögren sendromu	2 (1.2)
FMF	2 (1.2)
Behçet hastalığı	1 (0.6)
Lupus	1 (0.6)
IgA eksikliği	1 (0.6)
Romatoid artrit	9 (5.4)

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, FMF: Ailesel Akdeniz ateşi, IgA: İmmünglobulin A



Şekil 1. Eğri altında kalan alan (AUC)=0.797. ROC eğri analizi, %87 duyarlılık ve %52'lik özgüllük ile glutensiz diyetle uyumsuz hastalar için optimum NLR kesme değerini 1.585 olarak önermiştir [AUC: 0.797, %95 CI (Güven aralığı); 0.704-0.891, p <0.001].

Tablo 4. Çölyak hastalarında glutensiz diyetle uyumsuzluk tanısını tahmin etmede NLR eşik değerinin etkisini gösteren model katsayılarının omnibus testleri ve lojistik regresyon analizi

Step 1*	B	E.	Wald	OR	95%CI		P
					Lower	Upper	
NLR kesme sınırı							
NLR>1.858	2.000	0.509	15.402	7.386	2.721	20.048	0.001
Constant	1.145	0.434	6.964	0.318			0.008
a. Araştırılan değişken 1. Basamakta belirtilmiştir: NLR kesme sınırı=1.585, CI: Güven aralığı OR: Risk Oranı							
Model Katsayılarının Omnibus Testleri							
Step 1	Step	Ki-kare		df	Sig		
	Block	17.840		1	0.001		
	Model	17.840		1	0.001		

TARTIŞMA

Bu çalışmada kliniğimizde ayaktan takip edilen 166 çölyak hastasının GD ile NLR uyumu arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmada 1.585'lik NLR kesim noktası üzerindeki artışın GD uyumsuzluğunu %85 duyarlılık ve %67 özgüllük ile 7.3 kat artırabileceği belirlendi. Çalışmamızda glutensiz diyetle uyumlu grupta NLR 1.56 (0.51) iken diyet uyumsuz grupta 2.32 (0.86) olup anlamlı fark vardı (p <0.001). Çalışmamızda MPV ve PLR değerlerinde her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla, p=0.058, p=0.104).

Ağın M ve arkadaşlarının çalışmasında, kontrol grubu ve irritabl bağırsak sendromlu çölyak hastalarında tanı anındaki nötrofil ve NLR sayılarının diyet sonrası değerlere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Tanı anındaki MPV değerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, ayrıca glutensiz diyet ile MPV değerlerinin de arttığı gösterilmiştir (8).

Daha önceki çeşitli çalışmalarda NLR'nin bir inflamatuvar belirteç olduğu gösterilmiştir. Çelikkale ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, aktif ülseratif kolit hastalarında inaktif ülseratif kolit hastalarına göre NLR'nin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9). Wang Q ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında NLR ve PLR'nin akut pulmoner emboli hastalarında prognozu tahmin etmede umut verici biyobelirteçler olduğu ileri sürülmüştür (10). Cengiz H ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, subakut tiroidit hastalarında yaygın olarak kullanılan akut faz reaktanları olan NLR ve PLR değerlerinin eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein parametreleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (11).

Hastalığın gelişmesinden sorumlu olan ana çevresel faktör glutendir. Gluten, peptidazlar tarafından tam olarak sindirilmez ve 33 amino asit uzunluğunda büyük peptitler oluşur (12). ÇH'nın baskın otoantijeni olan enzim doku transglutaminaz (TTG) tarafından gliadin moleküllerinin deamidasyonu nedeniyle adaptif bir bağışıklık reaksiyonu oluşur. ÇH'da gliadin-tTG etkileşiminin uygulanabilirliğine işaret ettiği ve gliadinin kritik ve sıralı deamidasyonunu katalize ederek, tTG'nin HLA-DQ2/DQ8 için güçlü bir şekilde artan afiniteyi belirlediği gösterilmiştir (13). HLA testi, aile üyelerini değerlendirirken de yararlı olabilir, çünkü HLA-DQ2 ve HLA-DQ8'in yokluğu hemen hemen her zaman ÇH'yi dışlar ve %99'dan fazla negatif tahmin değerine sahiptir. ÇH'a, başta tip 1 DM olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıklar eşlik edebilir (HLA-DQ2 ve/veya DQ8) (14). Çölyak hastaları arasında otoimmün tiroidit ve tip 1 DM'nin yaygın olarak görüldüğü bildirilmektedir (15).

Kayar Y ve arkadaşlarının yaptıkları 230 çölyak hastasının dahil edildiği çalışmada 72 (%31.3) hastada otoimmün hastalık saptanmış; bunların 39'u (%17) Hashimoto tiroiditi, 16'sı (%7) astım ve 10'u (%4.3) tip 1 DM olarak tespit edilmiştir (16). Bizim bu çalışmamızda da en sık görülen komorbiditeler; %14 otoimmün tiroid hastalıkları, %5.4 romatoid artrit ve %2.4 ile tip 1 DM idi. Hastalarda %27 oranında ishal bulunurken, diğer gastrointestinal bulgular şişkinlik (%20), aftöz stomatit (%18), bağırsak alışkanlığında değişiklik (%15), kabızlık (%13) ve gastroözofageal reflü (%12) idi. Çalışmamızda GD uyumlu/uyumsuz gruplarda semptom sıklığının; ishal 31/40.4, bulantı ve kusma 52.4/40.4, kilo kaybı 31/35.1, yorgunluk 50/45.6, karın ağrısı 45.2/31.6, kabızlık 23.8/24.6 ve şişkinlik 59.5/61.4 olduğu saptandı. Jericho H ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da benzer semptomlar tespit edilmiştir (17).

Çalışmamızın geriye dönük retrospektif bir çalışma olması, sonuçları nispeten doğrulayabilecek küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip olması ve tek merkezli bir çalışma olması kısıtlayıcı yönlerini oluşturmaktadır.

Çalışmamızı güçlü kılan yönleri; literatürleri taradığımız kadarı ile benzer çalışma olmaması, çalışmamızda kontrol grubunun çölyak hastalarından oluşması ve glutensiz diyet uyumluluğunun hematolojik parametrelerle objektif olarak belirlenmesidir.

Bu nedenle, bulgularımızı daha geniş bir ÇH kohortunda harici olarak çapraz doğrulamak için daha spesifik olarak tasarlanmış ileriye dönük randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, NLR, uygun maliyetli ve kolayca hesaplandığı için sistemik inflamasyonun önemli bir ölçüsü olarak kullanılabilir. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma ÇH'da NLR ve GD arasında bir korelasyon gösteren sınırlı sayıda çalışmalardan biridir. Sonuçlarımız, NLR'nin diyet uyumu ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve ÇH'da GD uyumsuzluğunu öngörebileceğini göstermektedir.

“Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.”

Etik onay; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi, no: 71522473/050.01.04/572.

KAYNAKLAR

1. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011;30:219-31.
2. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:823-36.e2.
3. Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, et al. Celiac disease: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017;8:27-38.
4. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013;62:43-52.
5. Alkhouri N, Morris-Stiff G, Campbell C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: a new marker for predicting steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2012;32:297-302.
6. Özer S, Yılmaz R, Sönmezgöz E, et al. Simple markers for subclinical inflammation in patients with Familial Mediterranean Fever. *Med Sci Monit* 2015;21:298-303.
7. Sahin C, Varim C. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, mean platelet volume and red cell distribution width measures in bells palsy. *Open Access Maced J Med Sci* 2017;5:14-8.
8. Agin M, Kayar Y, Dertli R, et al. The effect of gluten-free diet on mean platelet volume, neutrophil and neutrophil/lymphocyte ratio in children with celiac disease. *Ann Med Res* 2020;27:1710-4.
9. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal* 2013;27:72-6.
10. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol* 2018;37:4-11.
11. Cengiz H, Varim C, Demirci T, Cetin S. Hemogram parameters in the patients with subacute thyroiditis. *Pak J Med Sci* 2020;36:240-5.
12. Shan L, Molberg Ø, Parrot I, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* 2002;297:2275-9.
13. Molberg O, Mcadam SN, Körner R, et al. Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease. *Nat Med* 1998;4:713-7.
14. Medrano LM, Dema B, López-Larios A, et al. HLA and celiac disease susceptibility: new genetic factors bring open questions about the HLA influence and gene-dosage effects. *PLoS One* 2012;7:e48403.
15. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* 2014;14:194.
16. Kayar Y, Dertli R. Association of autoimmune diseases with celiac disease and its risk factors. *Pak J Med Sci* 2019;35:1548-53.
17. Jericho H, Sansotta N, Guandalini S. Extraintestinal manifestations of celiac disease: effectiveness of the gluten-free diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:75-9.

Akut gastrointestinal sistem kanması: Endoskopi sonrası sırada ne var? Olgusu

Acute gastrointestinal bleeding: What is the next step after endoscopy? A case report

İD Feyzi BOSTAN¹, İD Halit KAYA¹, İD Ersin KAPAĞAN¹, İD Rıdvan YAVUZ², İD Ayhan Hilmi ÇEKİN³

Sağlık Bilimleri Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ¹Dahiliye Kliniği, ²Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, ³Gastroenteroloji Kliniği, Antalya

Gastrointestinal sistem kanamalarının nadir sebepleri arasında gastrointestinal stromal tümörler vardır. Bu tümörler, gastrointestinal sistemin en sık görülen mezenkimal neoplazmlardır. İnce barsak yerleşimli olduklarında üst gastrointestinal sistem endoskopide ve kolonoskopide saptanması güç olabilir. İnce barsak yerleşimli bu tümörleri saptamak için çeşitli non-invaziv ve invaziv görüntüleme yöntemleri kullanılır. Bu yöntemlerden biri de manyetik rezonans enterografidir. Bu yazımızda acil servise melena şikayetiyle gelen 62 yaşında erkek hastamızı sunuyoruz. Endoskopik görüntülemelerde ve eritrosit işaretli sintigrafide kanama odağı ve kanamaya sebep olan patolojinin saptanamaması üzerine yapılan manyetik rezonans enterografide jejunum-ileum bileşkesinde yumuşak doku intensitesinde kitleye rastlandı. Operasyonla çıkarılan kitlenin patolojisi gastrointestinal stromal tümör olarak geldi. Operasyon sonrası hasta şifa ile taburcu edildi. Gastrointestinal sistem kanamalarında tanı ve tedavide endoskopik yöntemler ilk başvuru araçlarıdır. Endoskopik işlemlerin yetersiz kaldığı durumlarda invaziv araçlara başvurulabilir. Bu araçlara başvurmadan, endoskopik yöntemlerle nedeni saptanamayan gastrointestinal sistem kanamalarda non-invasiv bir yöntem olan manyetik rezonans enterografi akla gelmelidir.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal stromal tümör, manyetik rezonans enterografi, gastrointestinal sistem kanaması

Gastrointestinal stromal tumors are among the rare causes of gastrointestinal system bleeding. These tumors are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract. When located in the small intestine, they may be difficult to detect by upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy. Various non-invasive and invasive imaging techniques have been employed to detect these small bowel tumors. One of these methods includes magnetic resonance enterography. In this study, we have presented a 62-year-old male patient who was admitted to the emergency department with the complaint of melena. Because no causative factor for bleeding was detected by endoscopic imaging and erythrocyte-labeled scintigraphy, magnetic resonance enterography was performed. A mass of soft tissue density was detected at the jejunum-ileum junction. The pathology of the surgically removed mass was gastrointestinal stromal tumor. After the operation, the patient was discharged with full recovery. Endoscopic methods are the first-line methods in diagnosis and treatment of gastrointestinal system bleeding. In cases where endoscopic procedures are insufficient, non-invasive tools can be used. Magnetic resonance enterography, which is a non-invasive method, should therefore be considered in gastrointestinal system bleedings when the source of bleeding cannot be detected by endoscopic methods.

Key words: Gastrointestinal stromal tumor, magnetic resonance enterography, gastrointestinal system bleeding

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem (GİS) kanamalarının kaynaklandığı yere bağlı olarak benign ve malign bir çok nedeni vardır. Bu nedenler arasında özofajit, peptik ülserler, inflamatuvar bağırsak hastalığı, vasküler ektaziler, portal hipertansif gastropati, ince bağırsak tümörleri, kolon kanserleri, divertiküler hastalıklar, ilaçlar, enfeksiyöz ajanlar ve iskemik olaylar bulunmaktadır (1). İnce barsak kaynaklı kanama, GİS kanama ile başvuran tüm hastaların %5-10'unu oluşturur (2). Gastrointestinal stromal tümörler (GIST) gastrointestinal sistemin en yaygın mezenkimal neoplazmlardır (3). Görülme sıklığı sırasıyla mide (%40-70), ince barsaklar (%20-40), kolon ve rektum (%5-15), omentum/mezenter (%7) ve özofagusdur (<%5). Bu lezyonların en

sık klinik bulgusu kanamadır (4). İnce barsak yerleşimli lezyonların teşhisi zordur çünkü rutin endoskopiyle erişilmesi güç olma eğilimindedirler. İnce barsak lezyonlarının teşhisi için ince barsak baryum çalışmaları, bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi, video kapsül endoskopi gibi çeşitli sensivite ve spesifiteye sahip tanısal yöntemler mevcuttur (5).

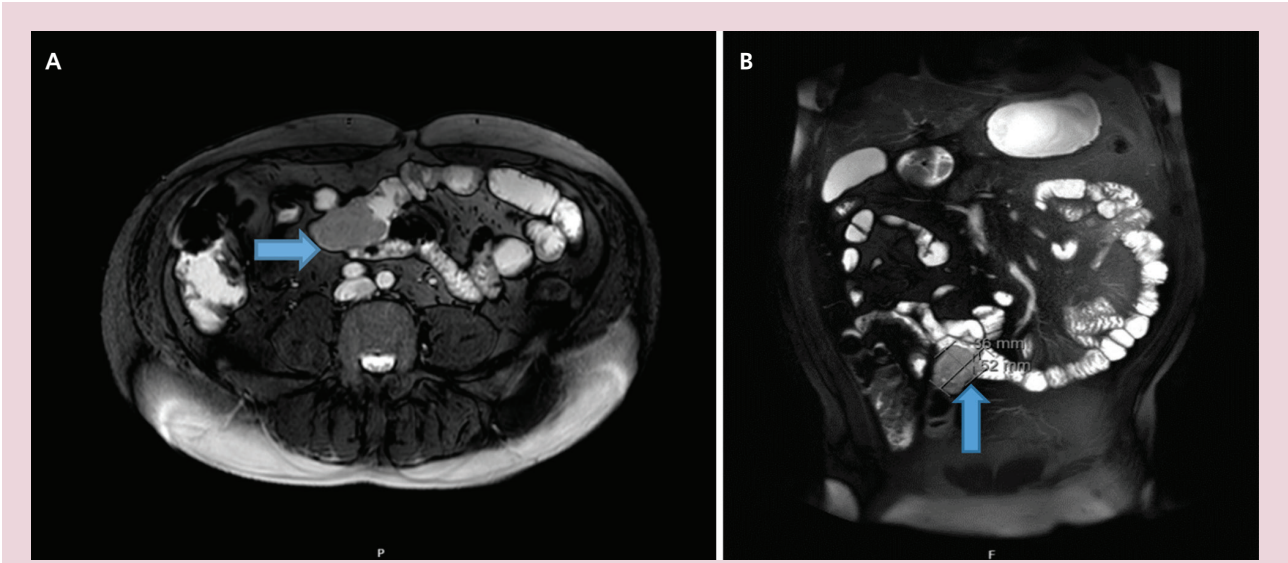
Biz bu yazımızda üst GİS endoskopi ve kolonoskopi ile kanama odağı saptanamayan ve manyetik rezonans (MR) enterografi ile ince barsak görüntülemesi sonrası jejunum-ileum bileşkesinde 52x36 mm lezyon saptanan, operasyon sonrası patolojik tanısı GIST gelen 62 yaşında erkek hastamızdan bahsedeceğiz.

İletişim: Feyzi BOSTAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği, Varlık Mah., Muratpaşa, Antalya
Tel: +90 242 249 40 00-3420 • E-mail: feyzi@dr.com

Bostan F, Kaya H, Kapağan E, et al. Acute gastrointestinal bleeding: What is the next step after endoscopy? A case report. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:156-158. DOI: 10.17941/agd.845274

Geliş Tarihi: 24.11.2020 • **Kabul Tarihi:** 08.12.2020



Resim 1. MR enterografi görüntüleri. **(A)** Yatay kesit, **(B)** Koronal kesit. Jejunum-ileum bileşkesinde 52x36 mm boyutlarında yumuşak doku intensitesinde kitle (mavi oklarla belirtilmiştir).

OLGU SUNUMU

Bilinen ek hastalığı olmayan 62 yaşında erkek hasta iki gün boyunca devam eden siyah renkli, cıvık kıvamda dışkılama ve iki defa presenkop şikayeti ile acil servise başvurdu. Yapılan fizik muayenede tansiyon: 115/75 mmHg, nabız: 85/dk, vücut ısısı: 36.5 °C, O₂ saturasyonu %98, solunum sayısı 15/dk idi. Barsak sesleri hiperaktif ve rektal tuşede melena dışında pozitif bulgusu yoktu. Hastanın tam kan sayımında hemoglobin (Hb): 8.8 g/dL idi. Aktif kanama olduğu düşünülen hasta acil üst gastrointestinal endoskopiye alındı. Endoskopide grade A-B özofajit ve eroziv gastrit dışında bulgu saptanmadı. Takiplerinde 6 ünite eritrosit süspansiyonu ihtiyacı olacak kadar kanamaya devam eden hastaya kolonoskopi yapıldı. Kolonoskopide kolon normaldi ve terminal ileumda 30 cm kadar ilerlendi. Yukarıdan melena şeklinde kanama görüldü. Eritrosit işaretli sintigrafi yapılan hastada kanama odağı gösterilemedi. Bunun üzerine MR enterografi çekildi. MR enterografide jejunum-ileum bileşkesinde 52x36 mm boyutlarında yumuşak doku intensitesinde kitle saptandı (Resim 1). Cerrahi tarafından laparoskopik jejunal rezeksiyon ve anastomoz yapıldı. Operasyon materyalinin patolojisi yüksek dereceli ülserleşmiş GIST olarak geldi. Operasyon sonrası kanama açısından stabil olan hasta taburcu edildi. Vaka sunumu için hastadan bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak onam alındı.

TARTIŞMA

Sebebi bilinmeyen gastrointestinal kanama özofagogastroduodenoskopi ve kolonoskopi gibi klasik yöntemlerle tespit edilemeyen ve tekrarlayan demir eksikliği anemi-

si veya tekrarlayan hematemez, melena şeklinde ortaya çıkan kanamalar şeklinde tanımlanır (6). İnce barsak tümörleri, sebebi bilinmeyen gastrointestinal kanamanın nedenlerinin %5-10'unu oluşturur. GIST barsak duvarında gastrointestinal pacemaker hücreleri olan interstisyel Cajal hücrelerinden köken alır. GIST'ler en çok midede (%40-60) ve jejunum/ileumda (%25-30) görülür (7). Bu tümörler GİS'deki lokalizasyonlarına göre semptom ve klinik bulgu gösterirler (8). En sık görülen prezentasyon şekli, melena veya hematemez şeklinde olabilen bariz veya belirti göstermeyen gizli gastrointestinal kanamadır (9).

Sebebi bilinmeyen gastrointestinal kanamalarda tanıya ulaşmada klinik belirtilere, tanısal şüpheye veya diğer diagnostik çalışmalarda tanıya ulaşılmasına bağlı olarak



Resim 2. Operasyon materyali

farklı duyarlılık ve özgülükte birçok seçenek vardır. Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Derneği, sebebi bilinmeyen gastrointestinal kanamaların tespiti için ilk etapta üst GİS endoskopi ve/veya kolonoskopi ve sonuçlar negatifse kapsül endoskopi, BT anjiyografi, BT veya manyetik rezonans (MR) enterografiyi öneren bir teşhis algoritması önermektedir (10). Son yıllarda BT ve MR cihazlarının teknolojik olarak gelişmesi ince barsak tanısall çalışmalarına yenilikçi bir yaklaşım getirmiştir. Bu tekniklerin klinik pratikte sensitivite %50'dir (11,12).

MR enterografide çoğu protokol, prosedürden önce en az 4 ile 6 saat açlık gerektirir. MR odasında inceleme 25 ile 30 dakika sürer ve radyoloji bölümündeki hazırlık dahil tüm çalışma yaklaşık 90 dakika sürer (13). Tetkik öncesi motiliteye bağlı artefaktları azaltmak ve lümen distansiyonunu artırmak amacıyla tam barsak temizliği ve antikolinerjik ajanların uygulanması önerilmektedir (14). Oral kontrast uygulamasının hacmi ve görüntüleme zamanlaması arasında farklı uygulamalar olsa da hastaya görüntüleme 40 dk önce 1 litre kontrast madde içirilen protokolün hem hasta uyumu hem de MR'da zamanın verimli kullanımı açısından etkili olduğunu düşünülmektedir (15). MR enterografi için kullanılan optimal görüntüleme protokolü konusunda fikir birliği yoktur. Çeşitli sekanslarda 1.5-Tesla MR görüntüleme işlemi gerçekleştirilir (13).

İnce barsak değerlendirmeleri için MR görüntülemenin bilgisayarlı tomografiye göre avantajları arasında üstün

kontrast çözünürlüğü, iyonlaştırıcı radyasyon maruziyetinin olmaması, çok düzlemlili birincil görüntü veri kümelerini elde etme yeteneği, uzun bir çekim süresi boyunca sıralı görüntü serileri elde etme yeteneği, çok fazlı görüntüleme yeteneği ve daha iyi güvenlik profilleri ile intravenöz kontrast madde kullanımı sıralanabilir. MR enterografi ayrıca ek miktarda oral kontrast madde uygulandıktan sonra farklı aralıklarla dizileri tekrarlayarak ince bağırsak peristaltizmi ve lümenin daraldığı alanların ve lümen içi kitlelerin uzatılabilirliğinin dinamik değerlendirmelerine izin verir (16).

Çift balonlu enteroskopi hem nedeni saptanamayan GİS kanamalarında hem de başka sebeple ince barsağın endoskopik olarak değerlendirilmesine imkan tanıyan çok yararlı bir metottur. Bizim hastanemizde de yapılabiliyor olsaydı MR enterografiden önce çift balonlu enteroskopi yapılabilirdi.

Gastrointestinal sistem kanamalarında tanı ve tedavide endoskopik yöntemler ilk başvuru araçlarıdır. Endoskopik işlemlerin yetersiz kaldığı durumlarda invaziv araçlara başvurulabilir. Bu araçlara başvurmadan, endoskopik yöntemlerle nedeni saptanamayan gastrointestinal sistem kanamalarında non-invasiv bir yöntem olan manyetik rezonans enterografi akla gelmelidir.

Bu vaka sunumumuzda Helsinki deklarasyonuna uyulmuştur. Herhangi bir çıkar çatışması ve finansal katkı yoktur.

KAYNAKLAR

1. Kim BS, Li BT, Engel A, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5:467-78.
2. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015;47:352-76.
3. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001;438:1-12.
4. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52-68.
5. Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:699-718.
6. Concha R, Amaro R, Barkin JS. Obscure gastrointestinal bleeding, diagnostic and therapeutic approach. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:242-51.
7. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002;33:459-65.
8. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005;29:52-68.
9. Heinrich MC, Corless CL. Gastric GI stromal tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy *J Surg Oncol* 2005;90:195-207; discussion 207.
10. Rondonotti E, Marmo R, Petracchini M, de Franchis R, Pennazio M. The American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) diagnostic algorithm for obscure gastrointestinal bleeding: eight burning questions from everyday clinical practice. *Dig Liver Dis* 2013;45:179-85.
11. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, et al. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* 2008;247:64-79.
12. Lee SS, Oh TS, Kim HJ, et al. Obscure gastrointestinal bleeding: diagnostic performance of multidetector CT enterography. *Radiology* 2011;259:739-48.
13. Costa-Silva L, Brandão AC. MR enterography for the assessment of small bowel diseases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2013;21:365-83.
14. Miao F, Wang M-L, Tang Y-H. New progress in CT and MRI examination and diagnosis of small intestinal tumors. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:222-8.
15. Tolan DJ, Greenhalgh R, Zealley IA, Halligan S, Taylor SA. MR enterographic manifestations of small bowel Crohn disease. *Radiographics* 2010;30:367-84.
16. Amzallag-Bellenger E, Oudjit A, Ruiz A, et al. Effectiveness of MR enterography for the assessment of small-bowel diseases beyond Crohn disease. *Radiographics* 2012;32:1423-44.

A rare cause of the chronic diarrhea in geriatric patients: Vitamin D deficiency

Geriatrik hastada kronik ishal etiyolojisinde nadir bir neden: D vitamini eksikliği

Orhan COŞKUN¹, Mustafa ÇAPRAZ², Mustafa KAPLAN³

Departments of ¹Gastroenterology and ²Internal Medicine, Amasya University Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital, Amasya

Department of ³Gastroenterology, Ahi Evran University School of Medicine, Kırşehir

Dear Editor;

A 87-year-old male patient was admitted to the gastroenterology outpatient clinic with the complaint of weakness, loss of appetite and bloodless, mucous and watery diarrhea 7-8 times a day for two months. The diarrhea of the patient was not related to eating and did not continue at night. Recently, there was no travel history, dirty water-food history, or suspected drug intake history to cause diarrhea. On physical examination of the patient, it was seen that the skin turgor tonus decreased and he was sluggish. His vitals were stable. He also had severe pain in her left hip and had difficulty getting up from her chair. Other physical examination findings were normal. White blood cell count (WBC): $6.5 \times 10^3/uL$, hemoglobin: 7.9 g/dl (12-16 gr/dl), potassium: 2.9 mmol/L (3.5-5.1), calcium: 5.7 (8.8-10.2), phosphorus: 2.9 mmol/L (3.5-5.1), albumin: 2 g/dl (3.5-5.2), C-Reactive protein (CRP): 109 mg/L, sedimentation: 62 mm/hour, urea: 66 mg/dl, creatinine: 1.84, total bilirubin: 0.6 mg/dl, serum iron: 15 mg/dl (60-180), serum total iron binding capacity (TIBC): 146 mg/dl (155-355), ferritin: 625 ng/ml (15-300), vitamin B12: 391 pg/ml (211-911), thyroid-stimulating hormone (TSH): 0.95 $\mu U/ml$ (0.35-5.5). Additional tests were performed to investigate the etiology of diarrhea. The blood test in the feces was negative. The microscopic examination of the feces had no features and the entamoeba histolytica antigen was negative. There was no feature in chest radiography and urinalysis. Mild antral gastritis was detected in the endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract performed due to anemia and diarrhea. Colonoscopic examination was compatible with normal ileocolonoscopy. In our patient with anemia, sedimentation and CRP elevation and complaints of hip pain, pro-

tein electrophoresis was studied by considering multiple myeloma. Findings consistent with polyclonal gamopathy were detected. Computed tomography showed fragmented, nondepleted fracture lines at the level of trochanter major in the left femur neck localization (Figure 1). In all body scintigraphy performed with 20 mCi Tc-99m methylene diphosphonate (MDP), increased radiopharmaceutical involvement was observed in the left femoral neck and trochanter major, which are thought to be secondary to trauma (Figure 2). In our patient with hypocalcemia and hypophosphatemia, 25 OH-D: 9.31 pg/ml (20-100) and parathyroid hormone (PTH): 600 pg/ml (10-72) was detected. Parathyroid scintigraphy with 15 mCi Tc-99m MIBI was normal. Secondary hyperparathyroidism and fractures due to vitamin D deficiency were considered in



Figure 1. Computed tomography showed fragmented, non-displaced fracture lines at the level of trochanter major in the left femur neck localization (blue arrow).

Correspondence: Mustafa KAPLAN

Department of Gastroenterology, Ahi Evran University School of Medicine, Kırşehir, Turkey • Tel: +90 0386 218 40 00
Faks: +90 386 212 00 01 • E-mail: mustafakaplandr@yahoo.com

Coşkun O, Çapraz M, Kaplan M. A rare cause of the chronic diarrhea in geriatric patients: Vitamin D deficiency. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:159-161.

Manuscript received: 16.07.2020 • Accepted: 13.08.2020

the diagnosis. The patient was started on calcium and vitamin D replacement. Following this, the level of calcium, phosphorus and albumin became normal. The patient's appetite improved, his diarrhea and weakness in his legs



Figure 2. In the whole body scintigraphy performed with 20 mCi Tc-99m MDP, increased radiopharmaceutical involvement was observed in the left femoral neck and trochanter major, which are thought to be secondary to trauma.

completely healed. Along with analgesic treatment, the complaint of hip pain regressed significantly. The patient, whose general condition improved, was discharged with recommendations. In addition, it was thought that there was no other etiological cause that could explain the patient's diarrhea and that the etiological cause could be vitamin D-deficiency due to the regression of chronic diarrhea after vitamin D replacement. In addition, the absence of any other etiological cause that could explain the patient's diarrhea and the regression of diarrhea after vitamin D replacement suggested that vitamin D deficiency may be the etiological cause.

Chronic diarrhea is one of the frequent admission symptoms to gastroenterology outpatient clinics and its incidence in the community is approximately 5% (1). Many causes such as infections, excessive bacterial growth in the intestine (SIBO), irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD), medications, microscopic and collagenous colitis, thyrotoxicosis, amyloidosis, lymphoma, diverticulitis and colon malignant neoplasm play a role in etiology (2). Chronic diarrhea-malabsorption coexistence is frequently observed and consequently deficiencies of some vitamins and minerals accompany the picture. Vitamin D (Vit-D) deficiency is especially common in the geriatric population living in elderly care homes and is an important health problem (3). Besides the well-known effects of vitamin D deficiency on bone metabolism, it has been found to be associated with many chronic diseases such as malignancy, cardiovascular diseases, infectious and autoimmune diseases (3). However, there are not much studies in the literature showing that vitamin D deficiency can cause chronic diarrhea.

Muscle weakness and hypotonia were observed as the first sign of severe Vit-D deficiency in patients hospitalized in the intensive care unit. Muscle contraction and relaxation are abnormal in vitamin D deficiency and has been reported to improve with Vit-D replacement regardless of changes in mineral levels (3). Our patient had severe weakness especially in the proximal leg muscles. The patient's complaints decreased significantly after calcium and Vit-D replacement.

Low Vit-D levels cause impaired natural and adaptive immune response. In the studies carried out; low Vit-D level cause increased sensitivity to influenza, tuberculosis, human immunodeficiency virus (HIV) and staphylococcus aerius infections (4). Wang et al. investigated the effects of Vit-D deficiency on the immune system, infectious disease and overall mortality. In this study 62 patients with *Clostridium difficile* disease (CDAD); they evaluated the factors affecting the recurrence of diarrhea and death

within 30 days. They found that low Vit-D levels and patients over 70 years of age were factors affecting CDAD recurrence and mortality (4).

We detected deep anemia in our patient. Because of deep anemia and chronic diarrhea, we performed upper and lower gastrointestinal system endoscopic examinations and we could not detect any pathology to explain anemia. Lau et al. stated that high PTH levels have toxic effect on erythroid progenitors in the bone marrow, induces fibrosis in the bone marrow and may cause anemia by causing hemolysis (5). We think that high PTH level also contributes to deep anemia in our patient.

Polyclonal gammopathies can be caused by a reactive or inflammatory process and are often associated with non-malignant conditions. Serum protein electrophoresis is generally sufficient to evaluate these conditions and is

seen as a broad band in the gamma region in polyclonal gammopathy (6). We thought that the polyclonal gammopathy detected in our patient's protein electrophoresis might be associated with the disruption of the immune system and changes in the intestinal flora secondary to Vit-D deficiency.

In conclusion, Vit-D deficiency is common in patients staying in elderly nursing homes and vitamin D supplementation is required in these patients in accordance with the literature. In addition, it should be considered that Vit-D deficiency may be effective in the etiology of geriatric patients presenting with chronic diarrhea.

Conflict of Interest: The authors declare there are no conflicts of interest.

Funding: None.

REFERENCES

1. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic diarrhea: Diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:182-93.
2. Holt PR. Diarrhea and malabsorption in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:427-44.
3. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
4. Wang WJ, Gray S, Sison C, et al. Low vitamin D level is an independent predictor of poor outcomes in *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Therap Adv Gastroenterol* 2014;7:14-9.
5. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13:952-61.
6. Dhodapkar MV. MGUS to myeloma: a mysterious gammopathy of underexplored significance. *Blood* 2016;128:2599-606.

Bölüm Editörü: Yücel ÜSTÜNDAĞ

20 mm'den büyük geniş sesil kolon poliplerinde soğuk snare ile parçalı EMR

Cold snare piecemeal EMR of large sessile colonic polyps ≥ 20 mm

Dileep Mangira, Karla Cameron, Koen Simons, Simon Zanati, Richard LaNauze, Spiro Raftopoulos, Gregor Brown, Alan Moss. Cold snare piecemeal EMR of large sessile colonic polyps ≥ 20 mm. *Gastrointest Endosc* 2020;91:1343-52.

Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), geniş lateral yayımlı kolon tümörlerinin eksizyonunda minimal invaziv bir endoskopik tekniktir ve cerrahiye göre güvenli, etkili ve daha az invazivdir. Bununla birlikte; EMR sırasında elektrokoter kullanımı, elektrocerrahi akımın neden olduğu perforasyon, post-polipektomi sendromu (PPS) ve EMR sonrası klinik olarak anlamlı kanama dahil bazı komplikasyonlara neden olabilmektedir. Soğuk snare ile polipektomi 10 mm'den küçük poliplerin rezeksiyonu için dünya çapında etkili ve güvenli bir teknik olarak hızla kabul görmektedir. Buna rağmen, 20 mm ve daha büyük boyutlu poliplerde soğuk snare ile polipektomi için kanıtlar sınırlıdır. 20 mm'den büyük polipler için soğuk snare ile polipektomi yönteminde en büyük endişe, inkomplet rezeksiyon yapılması veya artmış polip nüks oranları gibi etkinliğin potansiyel olarak azalması ile ilgilidir.

Bu çalışmada, 20 mm'den büyük geniş sesil kolon poliplerinde soğuk snare ile parçalı EMR etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmaya Avustralya'da 5 akademik hastanede 186 hastada yapılan 204 polip (ortalama polip boyutu 25.5 mm \pm 8.4 mm) rezeksiyonu dahil edilmiştir. İşlemin etkinlik kriteri olarak ilk ve ikinci kontrol kolonoskopide rezidü doku kalmaması veya polip nüksü olmaması olarak kabul edilmiştir. Poliplerin genel morfolojik özellikleri, Paris sınıflamasına göre ve yüzey morfolojisi de Kudo paternine göre narrow band imaging (NBI) ve yüksek çözünürlüklü beyaz ışık görüntüleme (HD-WLI) özelliklere sahip olan CF-HQ190L/PCF-H190L (Olympus, Tokyo, Japan) marka kolonoskoplarla tanımlanmıştır. 20 mm'den büyük polipler ve ek olarak, şüpheli tübüler veya tübülovillöz adenomlar ve endoskopik olarak klasik sesil serrated polip özelliklerine (yüzeyinde yapışık mukus olması,

bulutsu yüzeyi olması, kesintili damar ağı olması ve Kudo 2 pit paterni olması gibi) sahip olan sesil serrated polipler çalışmaya dahil edilmiştir. Submukozal invazyon şüpheli polipler, 10 mm'den büyük Paris 0-1s komponenti olan polipler, saplı polipler, aktif veya remisyonunda koliti olan, aynı seansta sıcak snare ile alınan başka polipleri olan hastalar ve rektal lezyonlar çalışma dışı alınmıştır. Aspirin hariç diğer anti-platelet ve anti-koagülan ajanlar kılavuzlara göre kesilmiştir. Çoğunlukla hastalara submukozal alana %4 indigo karmin ve suksinat jelatin enjekte edilmiş ve HD-WLI ve NBI kullanılarak belirlenen temiz sınırlar elde edilene kadar tekrarlayan rezeksiyonlar yapılmıştır. İlk kolonoskopi kontrolü (KK1) 4 ile 6 ay sonra, ikinci kontrol (KK2) 16 ile 18 ay sonra yapılmıştır. EMR sonrası oluşan skar alanı NBI ve HD-WLI ile değerlendirilmiş ve skar alanından biyopsi alınmıştır. Takip kolonoskopilerde şüpheli rekürrens veya rezidü doku olursa endoskopistin tercihinine göre soğuk snare ile, soft koagülasyon ablasyon ile beraber soğuk biyopsi örnekleme ile, sıcak snare rezeksiyon ile veya sıcak avulsiyon ile yapılmıştır.

189 (%92.6) polip proksimal kolon (proksimalden splenik fleksuraya kadar), 15 polip (%7.4) distal kolon yerleşimliydi. EMR örneklerinin histolojik analizinde 134 polip sesil serrated adenom (SSA) (%65.6), 45 polip tübüler adenom (%21.8), 22 polip tübulovillöz adenom (%10.8) ve 3 polip (%1.5) iki farklı histolojideymiş (hiperplastik 2, hamartom 1). 72 polipte (%35.3) düşük dereceli displazi ve 4 polipte (%1.9) yüksek dereceli displazi mevcuttu. Eksize edilen 204 polipten 164 tanesine ortalama 150 gün sonra KK1 uygulanmıştır. 89 (%54.3) tanesinde EMR sonrası gelişen skar dokusundan nüksü araştırmak amacıyla biyopsi alınmıştır. 9 (%5.5) lezyonda rezidü/rekürrens

İletişim: Yücel ÜSTÜNDAĞ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
Tel: +90 372 261 01 55 • E-mail: yucelustundag@yahoo.com.tr

Düşünceli H1, Üstündağ Y. Cold snare piecemeal EMR of large sessile colonic polyps ≥ 20 mm. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:162-164.

Geliş Tarihi: 08.11.2020 • **Kabul Tarihi:** 10.11.2020

saptanmış ve bunlarda indeks kolonoskopide rezeke edilen poliplerin boyutu ortalama 25 mm imiş. KK1'de rezidü/nüks saptanan poliplerin hepsi proksimal kolondaymış (6'sı çekumda, 2'si çıkan kolondaymış). KK1'de saptanan rezidü/nüks lezyonlardan 7'si soğuk rezeksiyon teknikleriyle, 2'si soğuk rezeksiyon tekniklerine ek olarak sıcak snare veya snare ucuyla soft koagülasyon ile tamamen rezeke edilmiş. Bu 9 lezyonun 4'üne KK2 de yapılmış ve 4'ünde de rezidü/rekürrens saptanmamış. KK1'ye alınan 164 polipten 9'unda rezidü/rekürrens saptanmış ve geriye kalan 155 polipten 113'üne ve 9 rezidü/rekürrens gelişen lezyondan da 4'üne olmak üzere toplam 117 lezyona (%71.3) indeks kolonoskopiden ortalama 18 ay sonra KK2 yapılmış. Bu lezyonların 4'ünde geç rekürrens (2'si SSA, 1'i düşük dereceli displazili tübüler adenom ve 1'i düşük dereceli displazili tübülovillöz adenom) saptanmış. 3'ünde rezidü/rekürrens doku soğuk snare ile 1'inde soğuk snare ile kombine sıcak snare ile tamamen eksize edilmiş. 186 hastadan 10'unda (%5.4) komplikasyon gelişmiş. 4'ünde persistan kanama (2'sinde hemoklips ile, 1'inde soft koagülasyon ile, 1'inde snare ucu ile soft koagülasyon ardından hemoklips ile) başarılı şekilde tedavi edilmiş. 7 hastada (%3.8) klinik olarak anlamlı EMR sonrası kanama (4'ünde ilk 24 saat içinde, 1'inde 24-48 saat içinde, 2'sinde 8-14 gün içinde) gelişmiş. 1'inde kanama devam ettiği için kolonoskopiye ihtiyaç duyulmuş, ancak kolonoskopide EMR yapılan skar dokusunun temiz olduğu ve görünen damar olmadığı görülmüş. Diğerleri konservatif şekilde kolonoskopi ve kan transfüzyonu ihtiyacı olmadan acilde gözlemlenerek kontrol altına alınıp taburcu edilmiş. 1 hastada EMR sonrası generalize karın ağrısı gelişmiş, ancak ağrı spontan olarak durmuş. Hiçbirinde PPS, derin mural hasar veya perforasyon gelişmemiş.

YORUM

Bu çalışma, hakikaten literatürdeki 2 cm'den büyük kolonik polipler için yapılmış ve de en büyük örneklem sayısı içeren, soğuk snare parçalı EMR'nin (CSP-EMR) güvenlik ve etkinlik analizidir (Mangiri et al. GIE 2020). Temel olarak söyleyebiliriz ki, bu çalışmada 186 olguda mevcut 206 polipe uygulanan CSP EMR işleminin güvenli olduğu ve olguların %94'ünde olgularda yan etki ile sonuçlanmadığı gösterilmiştir. Örneğin, işlem sırasında kanama %2.2, işlem sonrası ciddi kanama %3.8 oranında olup, hiçbir olguda terapötik işlem gerekli olmadığı raporlanmıştır. Aslında ciddi kanama olduğunun raporlanmasına rağmen, bu durumun terapötik işlem gerektirmemesi pek anlaşılır gelmemektedir. Hiçbir hastanın PPS veya perforasyon geliştirmemesi işlemin termal enerji kullanmaması nedeniyle akla yatkındır. Yine de bu çalışmanın retrospektif doğası, medyan polip çapının düşük olması, randomizasyonun

olmaması, Paris 0-Is poliplerin dışlanması, ifade edilen sonuçlarının güvenilirliği anlamında önemli sorunlar oluşturabileceğini düşünmekteyiz.

Avustralya kolon EMR grubundan yapılan bir başka prospektif gözlemsel (SCAR çalışması: rezeksiyon alanının çevresinin soft tissue koagülasyonla yakılması) raporda, ≥ 20 mm polipler için konvansiyonel EMR sonrası adenom nüksü %5.2 iken geleneksel EMR'nin standart tedavi kolu %21 nüks olarak bildirilmiştir (Klein A, et al. Gastroenterology 2019). Bu çalışmada ise KK1'de nüks oranı %5.5 ve çalışmada ortalama 18 aylık KK2'de geç nüks oranı %3.5 olarak saptanmış (Mangira D, et al. GIE 2020).

Bu konuda yani büyük kolorektal poliplerin (>2 cm) CSP-EMR için yapılmış 2. en büyük çalışma Piraka arkadaşları tarafından geleneksel adenomları içeren 37 hastalık retrospektif hasta serisidir. Bu çalışmada, majör advers olay görülmezken, adenom nüks oranı geleneksel EMR serilerinde olduğuna yakın oranda, %18 olarak raporlandığını bilmekteyiz (Piraka C, et al. Endosc Int Open 2017). Başka bir seride SSA poliplerin dahil olduğu çalışmada, CSP-EMR'nin 156 günlük takipte büyük SSA alt grubunda nüks gelişmediği raporlanmıştır (Tuticci NJ, et al. GIE 2017). Başka bir seride ise CSP-EMR ile adenom nüks oranı %15 olarak bildirilmiştir (Thoguluva N, et al. GIE 2019).

Yine de bu makalede bahsedilen ve konvansiyonel EMR'ye göre üstünlük olarak ifade edilen CSP-EMR'nin güvenli işlem özelliği uygun hasta seçimi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Diğer husus ile lezyon kenarlarının geniş olarak normal dokuyu içerecek şekilde CSP-EMR tekniği ile rezeke ediliyor olmasıdır. Ayrıca CSP-EMR tekniğinde, ince sert monofilament snare kolon duvarına bastırılarak daha fazla doku yakalaması sağlanmakta ve rezeksiyon sonra yapılmaktadır. Konvansiyonel EMR'de ise doku yakalandıktan sonra snare zemin dokudan termal hasarı azaltmak için uzaklaştırılmakta ve eksize yapılmaktadır. Bu durumda klasik EMR tekniğinin teorik olarak nüksler için risk yarattığı düşünülmektedir. Böylece adenom nüksünün oldukça düşük olmasının sağlanabileceğini anlayabiliriz. Bununla beraber bu çalışmada birkaç sınırlayıcı faktörden de bahsetmek gerekmektedir. Biliyoruz ki, rektal lezyonların EMR sırasında ve EMR sonrası kanama riski daha fazladır. Bu çalışmada (Mangiri et al. GIE 2020) rektal lezyonların çalışma dışı bırakılmış olması, endoskopi sonrası kanama oranlarını daha düşük tutmuş olabilir. İkincisi, bu çalışma deneyimli 5 endoskopist tarafından gerçekleştirilmiştir ve bu sonuçların toplumdaki tüm endoskopistlerle karşılaştırıldığında, komplikasyon oranlarının nispeten artacağı düşünülebilir. Ayrıca, verilerin tüm hastalar için sürveyans kolonoskopi sonuçlarının olmaması çalışmayı sınırlandırmıştır. Diğer önemli bir

hususla, CSP-EMR örneklerinin histopatolojik analizinin potansiyel olarak geleneksel EMR örneklerinden daha sınırlı kaldığını görmekteyiz. Bunun nedeni, geleneksel EMR örneklerinin daha büyük olması ve potansiyel olarak daha büyük bir submukoza derinliği içermesi olabilir. Bu nedenle, kanıtlanmamış olmasına rağmen, teorik olarak CSP-EMR örneklerinde erken veya minimal lenfovasküler invazyonu kaçırmak mümkün olabilir. Daha büyük polipler için CSP-EMR neredeyse her zaman çoklu parçalı rezeksiyon olduğundan, bu teknik için uygun lezyonların seçilmesi kritik öneme sahiptir ve gizli malinite riski yüksek olan lezyonlar için, CSP-EMR yapmama konusunda dikkatli olunmalıdır. Çalışmada lezyon seçiminin dikkatli yapılmasıyla birlikte, hiçbir hastada karsinom olmaması ve sadece %1.9'unun yüksek dereceli displazi olması bu durumun göstergesidir. Son olarak, benzer boyuttaki lezyonlar için konvansiyonel EMR ile CSP-EMR'yi karşılaştırmak için prosedürlerin işlem süresinin kaydedilmemiş olduğunu görmekteyiz. Ancak anlatılan tekniğe göre bu

işlemin hot snare tekniğine göre daha uzun sürmesi muhtemeldir. Bu durum sedasyonun uzamasına, buna bağlı komplikasyonlar gelişmesine ve hasta yoğunluğunun fazla olduğu ülkelerde sistemin tıkanmasına neden olabilir. Ancak tekniğin yaygınlaşması ve işlem alışkanlığının artmasıyla işlem sürelerinin karşılaştırılması için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bu çalışma ≥ 20 mm sesil lateral olarak yayılan kolorektal tümörler için CSP-EMR tekniğinin güvenliği ve etkinliği üzerine yapılan literatürdeki en büyük çalışmadır. Ayrıca, vakaların büyük bir kısmı adenomlardan oluşmuş, bu da CSP-EMR'nin sadece SSA'lar için değil, aynı zamanda tübüler ve tübülovillöz adenomlar için de uygulanabilirliğini, güvenli ve etkili olabileceğini düşündürmektedir. Güvenlik açısından, CSP-EMR'nin geleneksel EMR için gösterilenden daha az olumsuz olay göstermekle beraber, bu sonuçları doğrulamak için daha fazla prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

© H. İbrahim DÜŞÜNCELİ, © Yücel ÜSTÜNDAĞ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Zonguldak