

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

Nisan/April: 2017

Cilt/Volume: 16

Sayı/Number: 1

Yayın Türü/Publication Type: Yaygın Süreli/Periodical

Basım Tarihi/Date of Issue: 24.04.2017

Yılda üç sayı yayınlanır/Published every four months

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

Ali ÖZDEN

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/Responsible Editor:

Ali ÖZDEN

Yapım/Production: TGV Ltd. Şti.

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

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

Basım/Print: Fersa Matbaacılık Ltd. Şti.

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



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

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

Sekreteryaya/Secretary: Zekiye EYLENCEOĞLU

Yazışma Adresi/Correspondence:

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

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

(+90-312) 362 21 45

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

E-mail: akademik@tgv.org.tr

www.akademik.tgv.org.tr

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

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

Editörler/Editors in Chief

Erkan PARLAK

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Engin ALTINTAŞ

Reskan ALTUN

Levent FİLİK

Gökhan KABAÇAM

Elmas KASAP

Fatih Oğuz ÖNDER

Erkin ÖZTAŞ

Pediyatrik Gastroenteroloji Editörleri/Pediatric Gastroenterology Editors

Fulya GÜLERMAN

Hasan ÖZEN

Aydan KANSU TANCA

Danışman Editör/Consulting Editor

Ali ÖZDEN

Önceki Editör/Past Editor in Chief

Ömer ÖZÜTEMİZ

İngilizce Editör/English Editor

Crimson Interactive Inc (USA)

Enago English Editing Services

Biyoistatistik Danışmanı/Consulting Biostatistician

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 50.00 TL, Türkiye İş Bankası, Ankara Abidinpaşa şubesi (Şube Kodu: 4232) TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. 512442 Nolu TL hesabına (IBAN: TR21 0006 4000 0014 2320 5124 42) yatırılacak ve dekontun kopyası yazıyla birlikte gönderilecektir.

✓ Başlık sayfasında kısaltma yapılmadan Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış başlıklar yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlıkların altına, en fazla 4 kelimededen oluşan kısa başlık yazılmalıdır. Bu sayfada başlık dışında şu bilgiler bulunmalıdır. Yazarların adları başlığın altına açık olarak yazılmalı, soyadlarının üzerine rakam yazılarak çalıştıkları kurumlar dipnot olarak belirtilmelidir. Yazışmalar için sorumlu yazarın adresi, telefon ve faks numarası ile E-posta adresi yazılmalıdır.

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

yazarlara açıklama

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Üç veya daha az yazarlı makale için;

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

Üçten fazla yazarlı makale için;

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

Kitap kaynağı yazım örneği;

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

✓ Ölçü birimi olarak metrik sistem kullanılmalıdır.

✓ Reprint verilmeyecektir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a u t h o r s

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

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

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

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

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

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

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

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

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

For Articles with three or less authors;

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

For Articles with more than three authors;

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

Book Reference entry sample;

Pope CE II. Anatomy and developmental anomalies. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, Editors. Gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management. Section A. The esophagus, 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.

AKADEMİK

GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

KONTROL LİSTESİ

Yayın kurulu

Başkan

Erkan PARLAK

Yardımcıları

Ahmet UYGUN

Birol ÖZER

Cem CENGİZ

Engin ALTINTAŞ

Elmas KASAP

Erkin ÖZTAŞ

Fatih Oğuz ÖNDER

Fatih TEKİN

Fulya GÜNŞAR

Haldun SELÇUK

Mehmet BEKTAŞ

Mevlüt BAŞKOL

Murat ALADAĞ

Nevin ORUÇ

Osman ÖZDOĞAN

Oya UYGUR BAYRAMIÇLI

Ramazan İDILMAN

Tan ATILLA

Yücel ÜSTÜNDAĞ

Cihan YURDAYDIN (DANIŞMAN)

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.

50.00 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

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

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 |
-

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Özgün Araştırmalar/Original Articles

- 01** *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun D vitamini, hemogram parametreleri ve kan grubu ile ilişkisi
Association of *Helicobacter pylori* infection with vitamin D, hemogram parameters, and blood group
Ahmet NALBANT, Ahmet AYDIN
- 06** **Mide kanseri deneyimlerimiz: Tanı ve tedavide geç mi kalıyoruz?**
Our stomach cancer experiences: Is there any retardation in diagnosis or treatment?
Hacı Murat ÇAYCI, Umut Eren ERDOĞDU, Hasan ÇANTAY, Süleyman ORMAN, Mustafa AKAR, Hakan DEMİRCİ
- 12** **Hepatit B prevalansı ve aile içi bulaşım yolları**
Prevalence and interfamily transmission pathways of hepatitis B virus
Bilge BAŞ
- 18** **Çölyak hastalarında depresyon ve cinsel disfonksiyon sıklığı, hormonal dengenin cinsel disfonksiyonun üzerine etkilerinin belirlenmesi**
Frequency of depression and sexual dysfunction in celiac patients: Identification of the effects of hormonal balance on sexual dysfunction
Selen ŞİPAL, Mesut SEZİKLİ, Gökhan DINDAR
- 26** **Türkiye'de çölyak hastalığı ile ICAM-1 gen polimorfizminin ilişkisi**
Association of celiac disease with an ICAM-1 gene polymorphism in Turkey
Fatma Ebru AKIN, Gülay Güleç CEYLAN, Aysin DEMİREZER BOLAT, Öykü TAYFUR YÜREKLİ, Mustafa TAHTACI, Eyüp SELVİ, Naciye Şemnur BÜYÜKAŞIK, Osman ERSOY

Olgu Sunumları/Case Reports

29 Karın ağrısı etiyolojisinde ne var? Bir makroamilazemi vakası

What is the etiology of abdominal pain? A case of macroamylasemia

Furkan Bertuğ ÇETİN, Süleyman DOLU, Yasin ŞAHİNTÜRK, Seyit UYAR, Feyzi BOSTAN, Ayhan Hilmi ÇEKİN

33 Primer sklerozan kolanjiti taklit eden otoimmün kolanjiyopati: Vaka sunumu

Autoimmune cholangiopathy mimicking primary sclerosan cholangitis: A case report

Muhammet Yener AKPINAR, Bülent ÖDEMİŞ, Sabite KAÇAR, Hale GÖKCAN, Ufuk Barış KUZU, Ertuğrul KAYAÇETİN

36 Intestinal lymphangiomatosis presenting with protein-losing enteropathy

Protein kaybettiren enteropati ile presente olan intestinal lenfanjiomatosis

Eray ATALAY, Halil İbrahim ERDOĞDU, Bilge Kağan TUR, Mehmet Tamer ÖZDEMİR

Helicobacter pylori enfeksiyonunun D vitamini, hemogram parametreleri ve kan grubu ile ilişkisi

Association of *Helicobacter pylori* infection with vitamin D, hemogram parameters, and blood group

Ahmet NALBANT¹, Ayhan AYDIN²

¹Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Sakarya

²Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Sakarya

Giriş ve Amaç: *Helicobacter pylori* bölgemizde ve dünyada yüksek prevalansa sahip olup yaygın kronik inflamasyona neden olur. Biz bu çalışmamızda D vitamini, hemogram parametreleri ve kan grupları ile *Helicobacter pylori* arasında ilişki olabileceğini göstermeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya dispeptik şikâyetlerle iç hastalıkları polikliniğine başvurup endoskopi yapılan ve biyopsi ile *Helicobacter pylori* tanısı konan 91 hasta alındı. Hastalar *Helicobacter pylori* pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı. Demografik ve laboratuvar verileri hasta kayıtlarından elde edildi. **Bulgular:** Hastaların (n=91) yaş ortalaması 42.5±13 yıl, 70 (%76.9)'ı kadın, 21 (%23.1)'i erkek ve 57 (%62.6)'si *Helicobacter pylori* pozitif. *Helicobacter pylori* pozitif hastalarla negatif hastalar arasında yaş, beden kitle indeksi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla P=0.001, P=0.048). Cinsiyet ile *Helicobacter pylori* arasında ilişki yoktu (Pearson Chi-Square r= 0.186, P=0.663). *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tespit edilen hastalarda kandaki nötrofil, lenfosit sayısında, nötrofil lenfosit oranında belirgin azalma saptanmıştır ancak istatistiksel açıdan sadece nötrofil sayısındaki düşüklük anlamlıdır, sırasıyla (P <0.007, P=0.258, P=0.155). *Helicobacter pylori* tespit edilen hastalar negatif hastalarla karşılaştırıldığında 25-OH D3 düzeyleri düşüktü (Pearson Chi-Square r= 3.95 and P=0.047). *Helicobacter pylori* ile kan grupları ve Rh arasında korelasyon yoktu (sırasıyla Pearson Chi-Square r= 6.383 ve P=0.094, Pearson Chi-Square r= 0.131 ve P=0.717). **Sonuç:** *Helicobacter pylori* pozitif hastalardaki nötrofil sayısı, düşük serum vitamin D düzeyleri ile *Helicobacter pylori* nin yol açtığı kronik inflamasyona bağlı olabilir.

Anahtar kelimeler: *Helicobacter pylori*, D vitamini, hemogram parametreleri, kan grubu

GİRİŞ

Helicobacter pylori (*H. pylori*); kronik gastrit, gastrik ülser, duodenal ülser ve mide kanserinin primer nedeni olarak tanımlanan gram (-) bir bakteridir. *H. pylori* pozitif hastaların yaklaşık %10-15'inde peptik ülser, %1'inde gastrik kanser ya da MALT lenfoma gelişir (1). *H. pylori* nötrofiller, eozinofiller, lenfositler, plazma hücreleri ve mast hücreleri infiltrasyonu ile gastrik mukoza iltihabına neden olmaktadır (2,3).

Aktif *H. pylori* gastritlerinde mukozadaki mast hücrelerinin, nötrofillerin toplanmasında aktif bir rol aldığı düşünülmüştür (4,5). *H. pylori* mide mukozasına ulaştığında, epitel hücrelerinin birbirlerine temas ettikleri yerlere yapışır.

Background and Aims: *Helicobacter pylori* infection is highly prevalent in developing countries, including Turkey, and causes widespread chronic inflammation. We suggest there may be an association between *Helicobacter pylori* infection and vitamin D, hemogram parameters, and blood group. **Methods:** In this study, 91 patients presented to an internal medicine outpatient clinic with dyspepsia and were found to have *Helicobacter pylori* infection by endoscopy. Patients were divided into two groups according to *Helicobacter pylori* positivity. Demographic and laboratory characteristics were obtained from medical records. **Results:** Mean age was 42.5±13 years; 77% were women, and 62.6% were *Helicobacter pylori* positive. Age and body mass index differed significantly between *Helicobacter pylori* positive and negative patients (P=0.001, P=0.048, respectively). There was no association between gender and *Helicobacter pylori* positivity (Pearson Chi-Square=0.186, P=0.663). Neutrophil, lymphocyte, and neutrophil lymphocyte ratio were remarkably lower in *Helicobacter pylori* positive patients but only the reduction in neutrophil counts was statistically significant (P < 0.007, P 0.258, P=0.155, respectively). Levels of 25-OH D3 were lower in patients who were *Helicobacter pylori* positive compared with those who were negative (Pearson Chi-Square 3.95, P=0.047). There were no associations between *Helicobacter pylori* positivity and blood group or Rh status (Pearson Chi-Square=6.383, P=0.094; Pearson Chi-Square=0.131, P=0.717, respectively). **Conclusion:** Low neutrophil counts in *Helicobacter pylori* positive patients might be due to interactions between low vitamin D levels and chronic inflammation caused by *Helicobacter pylori*.

Key words: *Helicobacter pylori*, vitamin D, hemogram parameters, blood group

Serbest kalan bakteriyel antijenler, kemotaksinler ve diğer komponentler özellikle polimorfonükleer lökositler (PMNL) ve makrofajları aktive eder. Mast hücreleri nötrofiller için kemotaktik olan interlökin (IL) 1, IL-6, IL-8 ve tümör nekrosis faktör (TNF) alfa ve beta salgılanır. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunda T lenfositler artar. Aktive edilen T lenfositleri kronik enflamasyonun genişlemesine neden olur (6).

Lökositlerin fonksiyonları başlıca fagositoz ve immün cevaptır. İmmün cevap ise hücresel ve humoral olarak iki grupta incelenmektedir. Asıl fagositik hücreler nötrofiller, monositler ve eozinofillerdir. "İmmünosit" denilen hücreler ise lenfositler ve ondan gelişen plazma hücreleridir (7).

İletişim: Ahmet NALBANT

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Merkez Kampüsü, Sakarya

Faks: +90 264 275 10 17 • E-mail: drnalbant@hotmail.com

Geliş Tarihi: 09.02.2017 • **Kabul Tarihi:** 10.04.2017

DOI: 10.17941/agd.315551

H. pylori'nin immün süpresyon yaptığı ve bu durumun belki de hastalığın kronik gidişinden sorumlu olabileceği sonucuna varılmıştır (8).

Vitamin D kalsiyum homeostazisi dışında güçlü bir immünomodülatördür. Vitamin D'nin farklı formları T ve B hücre üzerinde immünomodülatör etkisi bulunmaktadır. D vitamini hücrel farklılaşma, proliferasyon and apoptozisi inhibe eder (9). D vitamininin, gastrointestinal sistem, solunum yolu ve genitoüriner sistemin mikroorganizmaların invazyonundan korunması, insan monositlerinde hidrojen peroksit sekresyonunun aktive edilmesi ve oksidatif patlama potansiyelini arttırması, immün hücrelerin yara iyileşmesini sürdürmesi veya enfeksiyonla mücadelesini arttırmada rolü vardır (10,11). D vitamini eksikliğinin otoimmün gastrit ve gastrik kansere predispoze faktör olduğu gösterilmiştir (12,13). *H. pylori* enfeksiyonu ve D vitamini yetersizliği inflamatuvar sitokinler yoluyla sistemik veya lokal inflamatuvar cevabı uyandırabilir.

Kan grubu ile hastalıklar arasında ilk kanıtlanmış ilişki peptik ülser ile O kan grubu arasındaki ilişkidir (14,15). *H. pylori* de peptik ülsera neden olmaktadır.

Bu çalışmada *H. pylori* ile hemogram parametreleri, D vitamini ve kan grupları arasında ilişki olabileceği araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Nisan 2016 ve Ekim 2016 tarihleri arasında hastanemiz iç hastalıkları polikliniğine dispeptik şikayetlerle başvurup üst gastrointestinal sistem endoskopileri hastanemiz gastroenteroloji uzmanı tarafından yapılan ve biyopsileri bir patolog tarafından incelenip histopatoloji ile *Helicobacter pylori* tanısı konulan hastalar alındı. Hastalar *H. pylori* pozitif ve negatif olarak iki gruba ayrıldı. 18 yaşından büyük, D vitamin tedavisi almayan, proton pompası inhibitörü, *H. pylori* tedavisi ve antibiyotik tedavisi almayan ve gebe olmayan hastalar çalışmaya alındı. Demografik, hemogram parametreleri, C-reaktif protein (CRP), romatoid faktör (RF), prokalsitonin, D vitamini, tiroid stimulan hormon (TSH), anti troglobulin (TG), anti tiroid peroksidaz (TPO), B12 vitamin ve kan grubu verileri hasta kayıtlarından elde edildi. Tıp fakültemizden etik kurul onayı (71522473/050.01.04/80) alındı.

Ölçümler

Endoskopi Fujinon Tokyo Japan cihazıyla gastroenteroloji uzmanı tarafından yapıldı. Mide antrum ve korpus (küçük ve büyük kurvatur)'undan alınan 2'şer adet biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesi giemsa boyama yöntemi ile yapıldı. *H. pylori* tanısı patoloji uzmanı tarafından kondu. Histopatolojik inceleme *H. pylori* enfeksiyonunun tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (16).

Bu yöntemin duyarlılığı %93-98, özgüllüğü %95-98'dir (17).

Euglobulin clot lysis assay (ECLA) kit (Roche, Germany) kullanarak 25-OH D₃ düzeyleri çalışıldı ve endokrin derneği kriterlerine göre (≥ 30 ng/mL) normal olarak tanımlandı. Hemogram parametreleri (nötrofil, lenfosit, platelet) Celldyn 3700 cihazı ile çalışıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS, version 10.0 [SPSS Inc, Chicago, IL] kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analiz için ortalama±standart deviasyon (SD), grupların karşılaştırılmasında one-way ANOVA analizi ile yapıldı. Gruplar arasında daha ileri analiz için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Chi-Square ile değerlendirildi. İstatistiksel veriler P< 0.05 ise anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

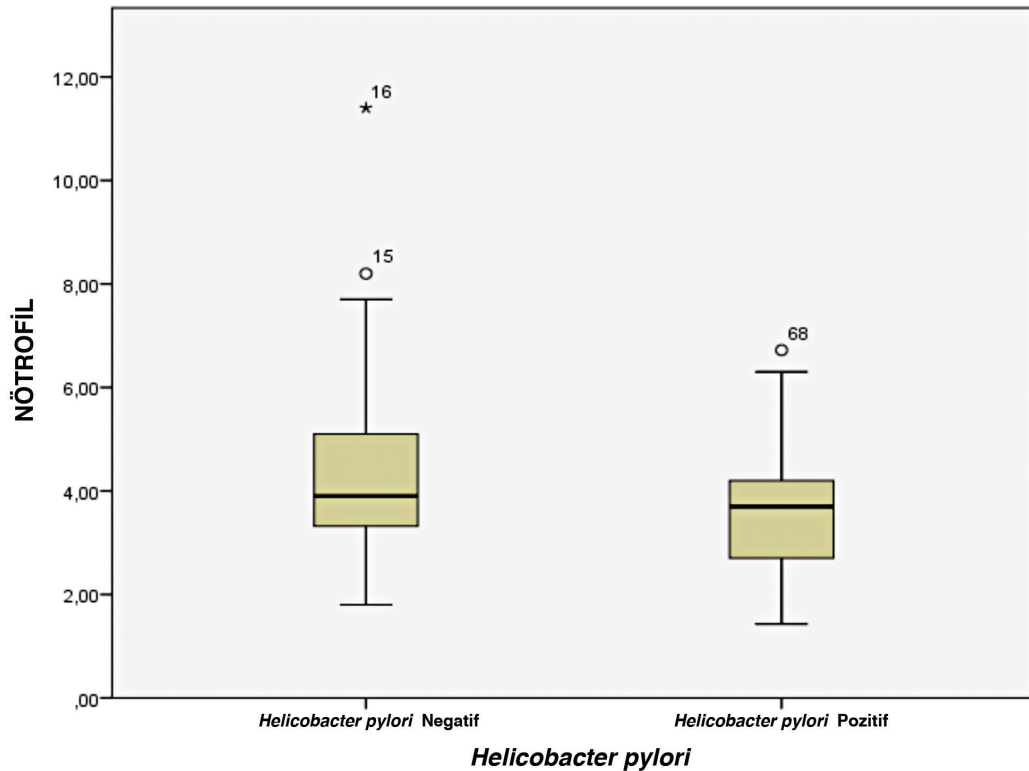
Hastaların (n=91) yaş ortalaması 42.5±12.95 yıl, kadın sayısı 70 (%76.9), erkek sayısı 21 (%23.1) idi. *H. pylori* pozitif 57 (%62.6), *H. pylori* negatif 34 (%37.4) hasta vardı. İki grubun genel özellikleri ve P değerleri Tablo 1'de verilmiştir. *H. pylori* pozitif hastalarda *H. pylori* negatif hastalara göre yaş, beden kitle indeksi (BKI) ve nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla P=0.001, P=0.048, P = 0.007) (Şekil 1). Serum 25-OH düzeylerinin aylara göre dağılımı ANOVA ile karşılaştırıldığında arada anlamlı fark olmadığı görüldü (F=1.661, P=0.143). D vitamini eksikliği *H. pylori* pozitif hastalarda *H. pylori* negatif hastalara göre anlamlı derecede daha fazlaydı (Pearson Chi-square r=3.95; P=0.047). *H. pylori* pozitif hastalarda negatif hastalara göre lenfosit, monosit, platelet, nötrofil lenfosit oranı (NLR), platelet lenfosit oranı (PLR), hemoglobin, B12 vitamini, ferritin, CRP, RF ve prokalsitonin, TSH, anti TPO ve anti TG düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu (P >0.05). Cinsiyet ile *H. pylori* arasında korelasyon yoktu (Pearson Chi-Square r= 0.186, P= 0.663). *H. pylori* aktivasyonu 0 dan 3'e kadar kategorize edildiğinde sırasıyla aktivasyonu sıfır olan hasta sayısı 34, bir olan 31, iki olan 15, üç olan 11 hasta mevcuttu. 4 grup arasında nötrofil sayısı için ANOVA ile (P = 0.041) istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

91 hastanın 41'i 0 grup, 40'ı A grubu, 6'sı AB grubu, 4'ü B kan grubuna sahipti. 84 hasta Rh (+)'ti. 0 kan grubu olan 41 hastanın 21'i, A kan grubu olan 40 hastanın 28'i, B kan grubu olan 4 hastanın 3'ü, AB kan grubu olan 6 hastanın 5'i *H. pylori* pozitif. *H. pylori* pozitif hasta en çok A kan grubundaydı (%49). *H. pylori* pozitif hastaların %91'i Rh (+) idi. *H. pylori* ile kan grupları arasında korelasyon yoktu (Pearson Chi-Square r=6.383 ve P=0.094). *H. pylori* ile Rh arasında da korelasyon yoktu (Pearson Chi-Square r=0.131 ve P=0.717) (Tablo 2).

Tablo 1. H. pylori pozitif ve H. pylori negatif hastaların genel özellikleri ve P değerleri.

	H. pylori pozitif (n: 57)	H. pylori negatif (n: 34)	P
Yaş (yıl) (SD)	39.21±12.19	48.21±12.38	0.001
BKİ (kg/m ²) (SD)	25.28±4.4	27.35±5.3	0.048
D vit (ng/mL) (SD)	15.4±6.7	18.2±7.4	0.047
Nötrofil (K/mm ³) (SD)	3.6±1.1	4.5±1.9	0.007
Lenfosit (K/mm ³) (SD)	2.1±0.6	2.3±0.6	0.258
Monosit (K/mm ³) (SD)	0.50±0.15	0.48±0.18	0.658
Plt (K/mm ³) (SD)	261.61±63.7	286.13±70.1	0.097
Hgb (gr/dl) (SD)	13.0±1.6	12.6±1.6	0.292
PLR (SD)	128.35±48.1	131.08±55.8	0.809
NLR (IQR)	1.8 (0.8)	2.0 (1.3)	0.155
CRP (mg/L) (IQR)	3.2 (1.1)	3.1 (0.8)	0.307
RF (IU/mL) (IQR)	9.6 (2.0)	9.6 (0.5)	0.485
Prokalsitonin (ng/mL) (IQR)	0.05 (0)	0.05 (0)	0.232
TSH (IU/dL) (SD)	1.24±0.6	1.63±1.3	0.113
Anti TG (IU/mL) (IQR)	1 (13.5)	1.9 (15.3)	0.696
Anti TPO (IU/mL) (IQR)	0.46 (1.3)	1.0 (43.9)	0.672
B12 vit (pg/ml) (IQR)	159 (152)	205.5 (129)	0.831
Folat (ng/mL) (SD)	5.8±2	5.5±2	0.681
Ferritin (ng/mL) (IQR)	17.7 (17)	15.9 (28)	0.666
Kadın (n: 70)	43	27	
Erkek (n: 21)	14	7	

SD: Standart sapma. BKİ: Beden kitle indeksi. Plt: Platelet. Hgb: Hemoglobin. PLR: Platelet lenfosit oranı. NLR: Nötrofil lökosit oranı. CRP: C-reaktif protein. RF: Romatoid faktör. TSH: Tiroid stimulan hormon. Anti TG: Anti triglobulin. Anti TPO: Anti tiroid peroksidaz.



Şekil 1. H. pylori pozitif ve negatif hastaların nötrofil sayısının grafiksel görünümü.

Tablo 2. *H. pylori* ile kan grupları ve Rh dağılımı

	0 grubu (n: 41)	A grubu (n: 40)	B grubu (n: 4)	AB grubu (n: 6)	Rh (+) (n: 84)	Rh (-) (n :7)
<i>Hp</i> pozitif (n:57)	21 (%37)	28 (%49)	3 (%5)	5 (%9)	52 (%91)	5 (%9)
<i>Hp</i> negatif (n:34)	20 (%58)	12 (%36)	1 (%3)	1 (%3)	32 (%94)	2 (%6)

Hp pozitif: *Helicobacter pylori* pozitif

TARTIŞMA

Dispeptik şikayetlerle ayaktan başvuran ve endoskopik tetkikle değerlendirilen 91 hastanın incelendiği bu çalışmada, *H. pylori* pozitif olan hastalarda negatif olanlara göre BKİ ve nötrofil sayısı anlamlı derecede düşük olarak bulundu. Ayrıca D vitamini yetersizliğinin *H. pylori* pozitif hastalarda negatiflere göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Kan grupları ile *H. pylori* durumu arasında ise ilişki saptanmadı.

D vitamini, *H. pylori* enfeksiyonundaki inflamasyonun kontrolünde önemlidir. Aktif D vitamini kullanımı ile *H. pylori* enfeksiyonlarında %50'den fazla azalma çalışmalarda gösterilmiştir (18). Çin'de yapılan bir çalışmada D vitamini reseptörlerinin gastrik mukoza hemoostazisinde rol aldığı ve *H. pylori* enfeksiyonundan koruyucu etki yaptığı gösterilmiştir (12). Başka bir çalışmada diyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında 25-OH D3 vitamini ile *H. pylori* spesifik immünglobulin (Ig) G antikor titreleri arasında pozitif korelasyon vardı (19). İtalya'da yapılan bir çalışmada *H. pylori*'li hastalarda düşük D vitamini bulunmuştur (20). D vitamini eksikliği otoimmün gastrit ve mide kanserine predispoze faktördür (12,13). Biz çalışmamızda *H. pylori* pozitif hastalarda D vitamini düzeylerini *H. pylori* negatif hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulduk.

Çalışmamızda *H. pylori* pozitif hastalarda lökosit (nötrofil, lenfosit) değerlerini düşük ancak nötrofil sayısındaki düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulduk. Nötrofil sayısındaki anlamlılık *H. pylori* enfeksiyon aktivitesi 0'dan 3'e kadar ayrıldığında da devam ediyordu. *H. pylori* pozitif hastalarda monosit sayısı hafif artmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İnflamasyon belirteçlerinden olan NLR *H. pylori* pozitif hastalarda düşük bulundu. Ülkemizde yapılan bir çalışmada *H. pylori* pozitif kişilerde kandaki lökosit (nötrofil, lenfosit, monosit) sayısında belirgin azalma saptanmış ancak istatistiksel açıdan sadece kadınlardaki monosit sayı değişikliğinin önemli olduğu görülmüştür (21).

Knipp U ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *H. pylori* pozitif grupta lenfosit ve bazofil sayısındaki yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. *H. pylori* negatif grupta tüm lökosit değerleri yüksek bulunmuş ancak bun-

lardan sadece monosit sayısındaki yükseklik istatistiksel açıdan anlamlılık göstermiştir. *H. pylori*'nin immünsüpresyon yaptığı ve bu durumun belki de hastalığın kronik gidişinden sorumlu olabileceği sonucuna varılmıştır (8). Literatürde *H. pylori*'nin idiyopatik immün trombositopeni ve demir eksikliği ile birlikte olduğu gösterilmiştir (22,23). *H. pylori* pozitif grupta platelet sayısı ve PLR düşük olmasına rağmen istiksel olarak anlamlılık bulamadık. Hemogloblin ve ferritin değerleri arasında da fark yoktu.

Obezite ile *H. pylori* arasındaki ilişki konusunda yapılan çalışmalar bugün için oldukça az sayıda ve çelişkilidir. On sekiz gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analizde *H. pylori* negatif vakalara göre *H. pylori* pozitif vakalarda daha yüksek BKİ değerleri bulunmuştur (24). Aksine, Ioannou ve arkadaşları *H. pylori* seropozitifliği ile BKİ arasındaki ilişki konusunda yaptıkları çalışmada *H. pylori* seropozitivitesi veya *H. pylori* virülans faktör (Cag A-cytotoxin associated gene A) antikor düzeyinin BKİ ile ilişkili olmadığı sonucuna vardılar (25). Ülkemizde BKİ dikkate alınarak yapılan bir çalışmada gruplar arasında *H. pylori* pozitifliği yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (26). Bizim çalışmamızda istatistiksel olarak *H. pylori* pozitif hastalarda BKİ anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda obeziteyi etkileyeceği düşünülerek *H. pylori* pozitif hastalarda bakılan TSH, anti TG, anti TPO değerleri, *H. pylori* negatif hastalara göre düşük bulundu ama istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Kan grubu ile hastalıklar arasında ilk kanıtlanmış ilişki peptik ülser ile 0 kan grubu arasındaki ilişkidir (14,15). *H. pylori* peptik ülser ve gastrik kansere yol açar. *H. pylori* dünya nüfusunun yaklaşık yarısında midede kolonizedir (27). Milorad ve arkadaşları kan grupları ve Rh pozitifliklerini dikkate alarak yaptıkları çalışmada gruplar arasında *H. pylori* sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadılar (28). Bizim çalışmamızda en fazla gözlenen kan grubu A kan grubundaydı (%49). *H. pylori* pozitif hastaların %91'i Rh pozitif idi. *H. pylori* pozitifliği ile kan grupları ve Rh pozitifliği arasında ilişki yoktu.

H. pylori pozitif bireylerde CRP'nin arttığı bildirilmiştir (29,30). Çalışmamızda CRP, RF, prokalsitonin düzeylerini

düşük bulduk ancak istatistiksel anlamlılık yoktu. Bunun yanı sıra, H. pylori pozitif bireylerde B12 vitamininin azaldığı belirtilmektedir (31). Çalışmamızda B12 düzeyleri normaldi.

D vitamini yetersizliği ve nötrofil sayısında azalma H. pylori pozitifliği olan hastalarda daha fazla tespit edilmiştir. H. pylori immün sistemi aktive etmenin yanında aktive

olmuş hücreleri regüle ederek immün süpresyon yaptığı için nötrofil sayısı düşük bulunmuş ve immün modülatör olan 25-OH D3 düşüklüğü bu durumu etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak H. pylori enfeksiyonu pozitif hastalarda 25-OH D3 düşüklüğü riskinin göz önüne alınması bu hastaların takibinde önemli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Liou J-M, Lin J-T, Lee Y-C, et al. *Helicobacter pylori* infection in the elderly. *Int J Gerontol* 2008;2:145-53.
2. Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol* 2004;146:1-12.
3. Nakajima S, Krishnan B, Ota H, et al. Mast cell involvement in gastritis with or without *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1997;113:746-54.
4. Nakajima S, Graham DY, Hattori T, Bamba T. Strategy for treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults. I. Updated indications for test and eradication therapy suggested in 2000. *Curr Pharm Des* 2000;6:1503-14.
5. Gionchetti P, Vaira D, Campieri M, et al. Enhanced mucosal Interleukin 6 and 8 in *Helicobacter pylori*-positive dyspeptic patients. *Am J Gastroenterol* 1994;89:883-7.
6. Brooks GF, Janet SB, Stephen AM, Jawetz M. Melnick&Adelberg's Medical Microbiology, 21. Appleton & Lange, Connecticut, s:242-3;1995.
7. Dunn BE. Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:43-57.
8. Knipp U, Birkholz S, Kaup W, Opferkuch W. Immune suppressive effects of *Helicobacter pylori* on human peripheral blood mononuclear cells. *Med Microbiol Immunol* 1993;182:63-76.
9. Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 2014;37:473-6.
10. Yamshchikov AV1, Desai NS, Blumberg HM, et al. Vitamin D for treatment and prevention of et al infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 2009;15:438-49.
11. Von Essen MR, Kongsback M, Schjerling P, et al. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol* 2010;11: 344-9.
12. Guo L, Chen W, Zhu H, et al. *Helicobacter pylori* induces increased expression of the vitamin D receptor in immune responses. *Helicobacter* 2013;19:37-47.
13. Bao A, Li Y, Tong Y, et al. Tumor suppressive effects of 1.25-dihydroxyvitamin D3 in gastric cancer cells. *Hepatogastroenterology* 2013;60:943-8.
14. Braden B, Caspary WF. Detection of *Helicobacter pylori* infection: when to perform which test? *Ann Med* 2001;33:91-7.
15. El-Zimaity HM, Graham DY, al-Assi MT, et al. Interobserver variation in the histopathologic assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Human Pathol* 1996;27:35-41.
16. Kawaura A. Inhibitory effect of long term 1 alpha-hydroxyvitamin D3 administration on *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Biochem Nutr* 2006;38:103-6.
17. Nasri H, Baradaran A. The influence of serum 25-hydroxy vitamin D levels on *Helicobacter pylori* Infections in patients with end-stage renal failure on regular hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2007;18:215-9.
18. Antico A, Tozzoli R, Giavarina D, et al. Hypovitaminosis D as predisposing factor for atrophic type A gastritis: a case-control study and review of the literature on the interaction of vitamin D with the immune system. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:355-64.
19. Telatar B, Bayramçlı OU, Kılıç D, et al. *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun kan lökositlerinde oluşturduğu sayısal değişiklikler. *KEAH Tıp Dergisi* 1997;8:1-4.
20. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systemic review. *Blood* 2009;113:1231-40.
21. Huang X, Qu X, Yan W, et al. Iron deficiency anemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J* 2010;86:272-8.
22. Boltin D, Niv Y. Ghrelin, *Helicobacter pylori* and body mass: is there an association? *Isr Med Assoc J* 2012; 14: 130-2.
23. Ioannou GN, Weiss NS, Kearney DJ. Is *Helicobacter pylori* seropositivity related to body mass index in the United States? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:765-72.
24. Korkmaz M, Sadiç M, Koca G, ve ark. The relationship of *Helicobacter pylori* infection with demographic, socio economic and environmental factors: Ankara hospital experience. *Kafkas J Med Sci* 2013;3:74-9.
25. Aird I, Bentall HH, Mehigan JA, Roberts JA. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of the colon, rectum, breast and bronchus. *Br Med J* 1954;2:315-21.
26. Clarke CA, Cowan WK, Edwards JW, et al. The relationship of ABO blood groups to duodenal and gastric ulceration. *Br Med J* 1955;2:643-6.
27. Boren T, Falk P, Roth KA, et al. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science* 1993;262:1892-5.
28. Petrović M, Artiko V, Novosel S, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection estimated by 14C-urea breath test and gender, blood groups and Rhesus factor. *Hell J Nucl Med* 2011;14:21-4.
29. Stettin D, Waldmann A, Ströhle A, et al. Association between *Helicobacter pylori*-infection, C-reactive protein and status of B vitamins. *Adv Med Sci* 2008;53:205-13.
30. Jafarzadeh A, Hassanshahi GH, Nematı M. Serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in *Helicobacter pylori*-infected peptic ulcer patients and its association with bacterial Cag A virulence factor. *Dig Dis Sci* 2009;54:2612-6.
31. Serin E, Gümürdülü Y, Ozer B, et al. Impact of *Helicobacter pylori* on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. *Helicobacter* 2002;7:337-41.

Mide kanseri deneyimlerimiz: Tanı ve tedavide geç mi kalıyoruz?

Our experience regarding stomach cancer: is there any delay in diagnosis or treatment?

Hacı Murat ÇAYCI¹, Umut Eren ERDOĞDU¹, Hasan ÇANTAY¹, Süleyman ORMAN², Mustafa AKAR³, Hakan DEMİRCİ⁴

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Genel Cerrahi Kliniği, ³Gastroenteroloji Kliniği, ⁴Aile Hekimliği Kliniği, Bursa

²İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

Giriş ve Amaç: Mide kanserinin erken tanınması tedavide daha sınırlı rezeksiyonların yapılmasına ve sağ kalımın iyileşmesine olanak sağlar. Amacımız mide kanserli hastalarımızın semptomları, endoskopik bulguları ve ameliyat piyeslerini değerlendirerek hangi evrelerde başvurduklarını saptamaktır. **Gereç ve Yöntem:** Mide kanseri nedeniyle elektif opere edilen 77 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, ko-morbiditeleri, tümör lokalizasyonları, pasaj geçişinin olup olmadığı, semptomlar ve süreleri, endoskopik patoloji sonuçları, Amerikan Anesteziyoloji Derneği sınıflaması, uygulanan rezeksiyon tipleri, patolojik evreler, tümör büyüklüğü, çıkarılan ortalama lenf nodu ve metastatik lenf nodu sayısı ve evreleri değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmamızda, olguların 55'i (%71,4) erkek, 22'si (%28,6) kadın idi. Olguların 46'sına (%59,8) total gastrektomi, 16'sına (%20,8) subtotal gastrektomi ve 15'ine de (%19,4) eksploratif laparotomi uygulandı. Laparoskopik yaklaşımla 2 (%2,6) olguya total gastrektomi, 2 (%2,6) olguya subtotal gastrektomi yapıldı. Olguların 9'unda (%11,68) ek organ rezeksiyonu yapıldı. Morbidite 9 (%11,6) olguda görüldü. Mortalite 3 (%3,9) olguda görüldü. En sık saptanan T patolojik evresi pT3 ve pT4 idi (sırasıyla %18,2 ve %55,8). Olgularımızın büyük çoğunluğunun Evre 3 (%61) oldukları görüldü. **Sonuç:** Mide kanseri nedeniyle ile ameliyat edilen hastalarımız tanı sırasında genellikle ileri evrede olup, bu hastalara geniş çaplı mide rezeksiyonları ve lenf nodu diseksiyonları yapılmaktadır. Minimal cerrahi girişimlerin veya endoskopik girişimlerin uygulanabilmesi için tarama programları ile olguların erken evrede saptanması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, cerrahi, evre, endoskopik tarama

GİRİŞ

Mide kanseri dünya genelinde dördüncü sıklıkta görülen kanser tipi olup, kanserle ilişkili ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır (1). Dünya genelinde yeni tanı alan kanserlerin %8'i ve kanser nedeniyle olan ölümlerin %10'u mide kanserine bağlı olmaktadır (2). Olguların 3/4'ü gelişmiş ülkelerde özellikle uzak doğu ülkelerinde (Kore, Japonya ve Çin) görülürken özellikle ABD ve Batı Avrupa'da mide kanserinin görülme insidansı giderek azalmaktadır ve Doğu Asya'nın insidansının sadece altıda biridir. Ülkemiz kanser

Background and Aims: The early diagnosis of gastric cancer allows limited resection and improved survival. Our aim was to evaluate symptoms, endoscopic findings, and surgical procedures in patients with stomach cancer and to determine at which pathologic stage they applied for treatment. **Materials and Methods:** The data of 77 patients who were operated for gastric cancer were retrospectively evaluated. The demographic data of the patients, comorbidities, tumor localization, presence or absence of passage obstruction, symptoms and their duration, endoscopic pathology results, American Society of Anesthesiologists (ASA) score, type and method of resection applied, pathologic stage, tumor size, number of lymph nodes removed, and number of metastatic lymph nodes and stages were evaluated. **Results:** In our study, 55 (71.4%) males and 22 (28.6%) females were included. Total gastrectomy was performed in 46 patients (59.8%), subtotal gastrectomy in 16 (20.8%), and explorative laparotomy in 15 (19.4%). Laparoscopic total gastrectomy was performed in 2 patients (2.6%) and laparoscopic subtotal gastrectomy in 2 (2.6%). In 9 patients (11.68%), additional organ resection was performed. Morbidity was seen in 9 patients (11.6%) and mortality in 3 (3.9%). The most frequent pathologic stages were pT3 and pT4 (18.2% and 55.8%, respectively). Majority of the patients were in stage 3 (61%). **Conclusion:** The patients who were operated on because of gastric cancer were usually in an advanced stage of cancer during diagnosis, and they had extensive gastric resections and lymph node dissections. To be able to perform less invasive surgical or endoscopic procedures, it is necessary to detect cases of cancer at an earlier stage using screening programs.

Key words: Gastric cancer, surgery, stage, endoscopy, screening

tarama programında olmamasına rağmen mide kanseri; kadın hastalarda meme kanseri, erkek hastalarda akciğer kanserinden sonra ikinci sırada görülmektedir (3). Genel olarak, erkekler kadınlara göre iki kat daha sıklıkla etkilenir ve ortalama görülme yaşı 60-70 yaş arasındadır (4).

Helicobacter pylori enfeksiyonu, tütsülenmiş veya tuzlu gıdalar, pernisiyöz anemi, daha önceden geçirilmiş mide cerrahisi, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, ge-

İletişim: Hacı Murat ÇAYCI

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bursa, Türkiye
E-mail: hmurat.cayci@gmail.com

Geliş Tarihi: 11.03.2017 • **Kabul Tarihi:** 11.04.2017

DOI: 10.17941/agd.315558

netik kanser sendromları [herediter nonpolyposis kolon kanseri (HNPCC), Li-Fraumeni sendromu, Peutz-Jeghers sendromu ve herediter diffüz gastrik kanser (HDGC) sendromu] belirgin mide kanseri için belirgin risk faktörleridir (4-7).

Mide kanserli olgularda 5 yıllık sağ kalım tüm agresif tedavilere rağmen %30 seviyesindedir (8). Kötü prognozun en önemli nedeni tanının geç evrelerde konulmasıdır (9). Erken evrelerde asemptomatik olan mide kanseri ileri evrelerde kilo kaybı, epigastrik ağrı veya rahatsızlık, gastrointestinal kanama, kusma ve anoreksiyaya neden olur. Japonya ve Kore'de, mide kanseri için yüksek bilinçlilik ve yaygın endoskopik tarama, erken mide kanseri olan hastaların (örn. T1 tümörleri) oranının %50'ye ulaşmasına neden olmuştur. Ne yazık ki, diğer ülkelerde mide kanserine sıklıkla ileri evrelerde tanı konulur (10).

Mide kanserinde sağ kalımın iyileşmesi ve mortalitenin azalması için tarama ve sağ kalım programları ile erken evrede tanı konması büyük önem taşımaktadır. Kanser gelişimini önlemek için primer yaklaşım olan *Helicobacter pylori* eradikasyonu önemlidir (Literatür). Ancak *Helicobacter pylori* ile enfekte ve premalign lezyonu olan her hastada mide kanseri gelişmediği için tarama programları iyi planlanmalıdır. Ne zaman ve nasıl tarama programlarının başlayacağı ve yapılacağı ülkelere göre farklılık göstermektedir. Sekonder önleyici yaklaşım premalign mide lezyonlarının endoskopi ile taranmasıdır. Mide kanseri tanısında endoskopik tarama altın standarttır. Endoskopik tarama ile erken evre mide kanseri teşhisi sağlanmakta ve mortalite azalmaktadır (11).

Bu retrospektif çalışmada amacımız mide kanserli hastalarımızın semptomlarını, endoskopik bulgularını ve ameliyat piyeslerini değerlendirerek hangi evrelerde başvurduklarını saptamaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2013- Haziran 2016 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde mide kanseri nedeniyle elektif koşullarda ameliyat edilen 77 hastanın verileri retrospektif olarak incelenerek, demografik verileri, semptomları, endoskopik bulguları, ko-morbid hastalıkları, mide rezeksiyon ameliyat tipleri, patolojik evreleri [tümör, node, metastaz (TNM)] değerlendirildi. Hastalara operasyon öncesi detaylı bilgi verildi ve sonrasında yazılı aydınlatılmış onam alındı. Çalışmamız Dünya Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yazıldı.

Tüm hastalar ameliyat öncesinde nutrisyonel durum ve Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) sınıflaması yönün-

den değerlendirildi. Nutrisyonel durumu bozuk olan hastalara (son altı ayda vücut ağırlığının %10'undan fazlasını kaybeden veya obstrüksiyon nedeniyle oral alımı kısıtlı olan) en az 15 gün süre ile parenteral ve gereğinde enteral nutrisyon desteği verildi. Operasyondan önceki akşam tüm hastalara derin ven trombozu profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparin (Enoxaparine) subkutan olarak uygulandı ve ameliyat öncesinde de varis çorabı giydirildi.

Orta veya distal mide yerleşimli tümörlü hastalarda distal veya subtotal gastrektomi, proksimal yerleşimli tümörlerde ise total gastrektomi yapıldı. Lenf nodu diseksiyonunun genişliği Japon Mide Kanseri Tedavi Rehberi (3. İngilizce baskı) önerilerine göre yapıldı (12). Diffüz tip tümörler için en az 8 cm, intestinal tip tümörler için en az 5 cm'lik tümörsüz cerrahi sınır elde edilmesine dikkat edildi. Patolojik evreleme UICC/TNM 7. sürümünde önerilen TNM evreleme sistemine göre yapıldı. Subtotal gastrektomi sonrasında Billroth II rekonstrüksiyonu yapıldı. Total gastrektomi sonrası rekonstrüksiyon, jejunum poş olmadan bir Roux-en-Y özofagojejunostomi ile yapıldı.

Postoperatif dönemde herhangi bir problem gelişmeyen subtotal gastrektomili hastalara da 3. gün oral gıdaya geçildi. Total gastrektomili hastalara 5. gün pasaj grafişi çekilmesini takiben kaçak saptanmadığı takdirde oral gıda başlandı.

İstatiksel Analiz

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama±standart sapma, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler n (%) değerleriyle ifade edilmiştir. Verilerin değerlendirmesinde SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda olguların 55'i (%71,4) erkek, 22'si (%28,6) kadın olup ortalama yaş 64,40±10,26, ortalama beden kitle indeksi (BMI) değeri 26±4,07 idi. Olguların demografik özellikleri, ko-morbid hastalıkları ve ASA skorları Tablo 1'de gösterilmektedir. Ko-morbid hastalıklar olarak hipertansiyon 16 (%20,7) olguda, tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon birlikteliği 9 (%11,6) olguda, tip 2 diabetes mellitus 8 (%10,4) olguda, koroner arter hastalığı 7 (%9,09) olguda ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) 3 (%3,9) olguda görüldü. ASA 2 skoruna sahip olgular daha fazla idi.

Tablo 1. Hasta özellikleri

	n (%)
Yaş	64,40±10,26
Cins K/E	22 (%28,6) / 55 (%71,4)
BMI	26±4,07
Ko-morbidite	41 (%53,2)
ASA	
2	53 (%68,8)
3	24 (31,2)

K: Kadın, E: Erkek, BMI: Beden kitle indeksi, ASA: American Society of Anesthesiologist

Tablo 2. Tümör özellikleri

	n (%)
Tümör Lokalizasyonu	
Antrum	24 (%31,2)
Korpus	28 (%36,4)
Kardiya	25 (%32,5)
Pasaj obstrüksiyonu	13 (%16,9)
Semptomlar	
Epigastrik ağrı	42 (%54,5)
Kusma	17 (%22,1)
Anemi	8 (%10,4)
Disfaji	5 (%6,5)
Dispepsi	5 (%6,5)
Semptom süresi (ay)	3 (1-24)
Preoperatif patoloji	
Adenokarsinom	75 (%97,4)
HGD	2 (%2,6)

HGD: yüksek dereceli displazi

Tablo 3. Operasyon tipi ve metodu, morbidite ve mortalite

Operasyon Tipi	
Total gastrektomi	46 (%59,8)
Subtotal gastrektomi	16 (%20,8)
Eksploratif laparotomi	15 (%19,4)
Operasyon Metodu	
Laparoskopi	4 (%5,2)
Açık cerrahi	68 (%88,4)
Konversiyon	5 (%6,4)
Morbidite	9 (%11,6)
Mortalite	3 (%3,9)
Hastanede kalış süresi (gün)	6,2 (5-17)

Endoskopik olarak tümör yerleşim yerleri ve pasaj geçişi, semptom ve süreleri, preoperatif patoloji sonuçları Tablo 2’de gösterilmiştir. Semptomların ortalama süresi 3 ay (1-24 ay) idi. Olgularda başvuru sırasında en sık saptanan semptomlar karın ağrısı ve kusma idi (sırasıyla %54,5 ve %22,1). Tümör lokalizasyonunun antrum, korpus ve kardiya benzer oranda olduğu görüldü. Olguların 13’ünde (%16,9) endoskopun geçişine engel olan darlık saptandı. Preoperatif dönemde sadece iki olguda patolojik tanı yüksek dereceli displazi (HGD) idi.

Olguların 46’sına (%59,8) total gastrektomi, 16’sına (%20,8) subtotal gastrektomi ve 15’ine de (%19,4) eksploratif laparotomi yapıldı (Tablo 3). Olguların 9’unda (%12,9) rezeksiyon için laparoskopik girişim yapılması düşünüldü. Rezeksiyonların 4’ü laparoskopik yöntemle tamamlandı (2 (%2,6) total gastrektomi, 2 (%2,6) subtotal gastrektomi). Olguların 5’inde (%6,4) laparoskopiden açık yöntemle geçildi. İntraoperatif dönemde dalaktan kanama nedeniyle 1 (%1,3) olguya splenektomi, middle kolik arter yaralanması nedeniyle 1 (%1,3) olguya sağ hemikolektomi yapıldı. Eksplozasyonda pankreas gövde invazyonu bulunan 2 (%2,6) olguya distal pankreatektomi ile birlikte splenektomi ayrıca total gastrektomi esnasında dalak hilusunda tutulum olan 5 (%6,5) olguya da splenektomi uygulandı.

Çalışmamızda morbidite 9 (%11,6) hastada gelişti (Tablo 3). Yara yeri enfeksiyonu 2 (%2,6) olguda, evissereasyon 2 (%2,6) olguda, subileus 1 (%1,3) olguda, kalp yetmezliği 1 (%1,3) olguda, serebellar infarktüs 1 (%1,3) olguda, pankreas fistülü 1 (%1,3) olguda ve pnömoni 1 (%1,3) olguda görüldü. Morbidite nedeniyle reoperasyon uygulanmadı, medikal tedavi uygulandı. Mortalite 3 (%3,9) olguda görüldü (Tablo 3). Cerrahi işleme bağlı mortalite gözlenmedi. Olguların 1’i (%1,3) 48. saatte akut myokard infarktüsü, 1’i (%1,3) postoperatif 20. günde kalp yetmezliği ve 1’i de (%1,3) postoperatif 6. günde serebellar infarktüs nedeniyle kaybedildi.

Hastalarımızın ortalama tümör boyutu, T evreleri, çıkarılan ortalama total lenf nodu ve metastatik lenf nodu sayıları ve TNM sistemine göre evreleri Tablo 4’de gösterilmiştir. Olgularımızda ortalama tümör çapı 6 cm olup en sık rastlanan T evreleri sırasıyla T4 ve T3 ve (%55,8 ve %18,2) idi. Lenf nodu diseksiyonu ile ortalama 24,38±7,54 lenf nodu çıkarıldı. Metastatik lenf nodu sayısı ortalama 9,79 (1-34) saptandı. Olgularımızın en sık Evre 3 oldukları görüldü.

Tablo 4. Patolojik sonuçları ve hastalık evresi

	n (%)
Tümör büyüklüğü (mm)	60 (15-70)
Patolojik Evre (pT)	
pTis	1 (%1,3)
pT1	3 (%3,9)
pT2	2 (%2,6)
pT3	14 (%18,2)
pT4	43 (%55,8)
Çıkarılan lenf nodu (ortalama)	24,38±7,54
Metastatik lenf nodu (ortalama)	9,79 (1-34)
Evre	
1	5 (%6,5)
2	11 (%14,3)
3	47 (%61)
4	14 (%18,2)

TARTIŞMA

Ülkemizde kanser tarama programında mide kanseri yer almamakla birlikte, ileri evre mide kanseri görülme oranı %58 olarak belirtilmiştir (13). Çalışmamızda ameliyata aldığımız olgularımızın çoğunluğunun evre 3-4 (%79,2) olduğu saptandı. İleri evre kanser oranı batı ülkelerinde %30 ve Japonya'da %21'dir (10,14). Mide kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranları oldukça düşük olmakla beraber agresif tarama programları uygulayan ülkelerde erken tanı ile evre 1 ve 2'deki olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %70'lere ulaşmaktadır (15).

Dünya genelinde mide kanser prevalansında azalma bildirilmekle beraber, yaş grupları değerlendirildiğinde genç yaş grubunda premalign lezyonlar ve mide kanserinin prevalansında artma olduğu belirtilmiştir (16,17). Ülkemizde mide kanseri prevalansının yıllar içinde değişimini değerlendirmek için yeterli veri bulunmamaktadır. Mide kanserlerinde insidansın dördüncü dekattan sonra artarak yedinci dekatta en üst düzeylere ulaştığı, kadınlara göre erkeklerde iki kat daha sık görüldüğü belirtilmiştir (18). Olgularımızda da ileri yaş (64,40±10,26) ve erkek cinsiyetin (%71,4) ağırlıkta olduğu görüldü. Yaş grupları değerlendirildiğinde sadece 2 (%2,6) olgunun 40 yaşından küçük olduğu, 24 (%31,6) olgunun ise 70 yaşından büyük olduğu görüldü.

Mide kanserli olguların yaklaşık %40'ı asemptomatik olup, erken tanı sıklıkla nonspesifik karın ağrısı ve dispepsi nedeniyle yapılan endoskopi esnasında tesadüfen konmaktadır (19). Olgularımızda tanı sürecinde en sık görülen semptomların epigastrik ağrı (%54,5) ve kusma (%22,1) olduğu saptandı. Bu semptomlar da genelde ileri bir hastalığın göstergesidir.

Mide kanserinde bilinen en iyi tedavi yöntemi küratif rezeksiyondur. Küratif rezeksiyon kitlenin temiz cerrahi sınırlarla ve yeterli bir bölgesel lenf nodu diseksiyonu ile birlikte çıkarılmasıdır. Lenf nodu diseksiyonunun kapasasının nasıl olması gerektiği konusu yıllardır Batılı otörler ve Japon otörler arasında tartışma konusu olmuştur. Batıda önceleri birçok merkezde ileri evre mide kanserlerinde D2 lenf nodu diseksiyonunun (LND) yapılması -sağ kalıma fayda sağlamadığı gerekçesiyle ayrıca post operatif morbiditesi yüksek bir prosedür olması nedeniyle- önerilmeyordu. İleri evre mide kanserinde D1 diseksiyon yöntemi rutin bir uygulama haline gelmişti. 1995 ve 1996 yıllarında Hollanda Gastrik Kanser Araştırması ve Tıbbi Araştırma Konseyi (MRC) Araştırması D1 ve D2 LND'den sonra erken sonuçları yayınladı (20,21). Her iki çalışmada da D2 diseksiyonundan sonra morbidite ve mortalite oranları belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Özellikle MRC çalışmasında yüksek morbidite, büyük oranda orta ve üst tümörler için D2 diseksiyonunun bir parçası olarak yapılan pankreas rezeksiyonları ve splenektomilere bağlıydı. 1999'da, bu iki prospektif randomize çalışmanın uzun dönem sonuçları yayımlandı ve D2 LND'den sonra uzun dönem sağ kalım avantajının olmadığı bulundu. Genel ve hastalısız sağ kalım veya rekürrens riski açısından uzun vadeli sonuçlarda bir gelişme yoktu (21). Daha sonraları Hollanda'daki bu araştırmanın 15 yıllık takip sonuçları, D2 lenfadenektominin D1 lenfadenektomiden daha düşük lokal bölgesel rekürrens ile (%22'ye karşı %12) ve gastrik kanserle ilişkili ölüm oranlarına (%37'ye karşı %48) bağlı olduğunu gösterdi (20). 15 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla D2 LND'da %29 ve D1 LND'dan sonra %21 idi. Pankreatosplenektomi uygulanmayan hastalar arasında D2 LND'den sonra sağ kalım oranı D1 LND'den sonra olanlara göre anlamlı derecede yüksekti (%35'e karşı %22). Yazarlar, dalak koruyucu D2 LND'nin güvenli bir şekilde yapılabileceğini, D2'nin kapsam olarak rezeke edilebilir mide kanseri için önerilen lenfadenektomi tipi olduğuna karar verdiler (20).

Japon yazarlar ise 1960 yıllardan beri mide kanser cerrahisinde batıya göre daha agresif girişimler (D3 ve D4 lenf nodu diseksiyonları ve kombine organ rezeksiyonları) yapmış ve D2 lenf nodu diseksiyonunun mide kanserinin tedavisinde rutin olarak yapılması gereken bir işlem olduğunu ileri sürmüşlerdir (22). Ancak 2010 yılında yayınlanan Japon Gastrik Kanser Derneği'nin Japon Gastrik Kanser Tedavi Rehberi'nde (3. İngilizce baskı) lenf nodu diseksiyonunun genişliği konusunda daha ılımlı bir yaklaşım doğru gittikleri ve hemen hemen batı yazarların yaklaşımına benzer yaklaşımları benimsedikleri görülmektedir (12). Günümüzde mide kanserinin tedavisinde kapsam olarak D1, D1+ ve D2 lenf nodu diseksiyonlarının yapılması önerilmektedir. Kliniğimizde lenf nodu diseksiyonunun

genişliği Japon Gastrik Kanseri Tedavi Rehberi (3. İngilizce baskı) önerilerine göre yapılmaktadır (12). Olgularımıza tümörün T1-4 evresine göre D1+ veya D2 lenf nodu diseksiyonları uyguladık.

İleri evre mide kanserlerinin %3-27'sinde komşu organlara lokal invazyon nedeniyle kombine rezeksiyonlar gerekebilir (23). Olgularımızın %10,4'ünde ek organ rezeksiyonu yaptık. En sık ek organ rezeksiyonu olarak splenektomi uygulandı. Günümüzde serozayı aşan tümörlerde rutin olarak splenektomi yapılması önerilmemektedir. Dutch çalışmasında D2 diseksiyon, splenektomi, pankreatektomi ve ileri yaş (70 yaş üstü) artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (24). Splenektomi veya pankreatektomi 5 yıllık sağ kalımı değiştirmemekte olup, rutin rezeksiyonu önerilmemektedir (25,26). Japon Gastrik Kanseri Tedavi Rehberi (3. İngilizce baskı) büyük kurvatur boyunca lokalize olan tümörler ve 4sb lenf bezlerinde metastaz varlığında splenektomi yapılmasını önermektedir (12).

Bursektomi daha önce serozal invazyonu olan tüm tümörler için önerilmişti. Ancak 2011'de yayınlanan yeni Japon Gastrik Kanseri Tedavi Rehberi, bu tavsiyeyi posterior gastrik duvarın serozal penetrasyonu olan olgularla sınırlamaktadır (12). Biz serozal invazyonu olan hastalarda bursektomi yapmayı tercih ediyoruz.

Mide kanserli olgularda radikal rezeksiyon sonrası periorperatif morbidite oranı %15 ve mortalite oranı %3 olarak bildirilmiştir (27). Çalışmamızda benzer şekilde periorperatif morbidite %11,6 ve mortalite %3,9 olarak görüldü.

Minimal invaziv cerrahideki son gelişmelerin sonucu olarak, gastrik kanser için laparoskopik gastrektomi giderek artmaktadır. Laparoskopik mide rezeksiyonları intraoperatif kan kaybı, analjezik ihtiyacı, hastanede kalış süresi ve intestinal motilitenin başlama süresi gibi kısa dönemli sonuçları olumlu yönde etkilemektedir (28). Ancak ileri evre mide kanserleri için uygun bir prosedür olup olmadığı konusunda bir anlaşma sağlanmamıştır (29). Potansiyel kü-rabil mide kanserlerinde laparoskopik evreleme yapılması önerilmektedir (30). Çalışmamızda 9 olguya laparoskopik rezeksiyon planlanmış 4 olgu işlemi laparoskopik olarak tamamlanmış ve 5 olguda konversiyon laparotomiye geçilmiştir. Bunun nedeni olarak sınırlı hasta sayısı, cerrahi deneyimin azlığı ve ileri evre olguların opere edilmesi olduğu düşünüldü.

Mide kanserlerde tümörün patolojik evrelemesi sağ kalım tahmini açısından önemlidir. Beş yıllık sağkalım T1 patolojik evrede yapılan rezeksiyon sonrası %98, T2-4 tümör-

lerde %38-59 arasında değişmektedir (31). Olgularımızda rezeksiyon piyeslerinin incelenmesi sonrası ağırlıklı olarak ileri patolojik evrelerin olduğu görüldü. Ülkemizde yapılan bir çalışma %29,1'i evre IV ve % 51,4'ü evre III'te hastalar bildirilmiştir (32). Çalışmamızda da Evre III %61, Evre IV %18,2 hastanın yer aldığı görüldü. Evreler değerlendirildiğinde genel olarak olgularımızın başvuru anında %79,2'sinin ileri evrede yer aldığı görüldü. Ülkemizde ve bölgemizde opere ettiğimiz ileri evre kanserli olgular göz önüne alındığında endoskopik tarama programları ile erken evre olguların saptanmasının gerekli olduğu düşünülmektedir.

Mide kanserini önlemede etiyolojik nedenlerin (*Helicobacter pylori* eradikasyonu, yaşam stili değişiklikleri) giderilmesi önem arzeder. *Helicobacter pylori* prevalansı gelişmiş ülkelerde %30, gelişmekte olan ülkelerde %90 seviyesindedir (33). Bölgemizde de *Helicobacter pylori* %74,3 oranında görülmüştür (34). 1994 yılında *Helicobacter pylori* mide kanseri için klas 1 karsinojen olarak tanımlanmıştır (35). *Helicobacter pylori* gland kaybına neden olmakta, sırasıyla kronik aktif gastrit, atrofik gastrit, interstinal metaplazi ve displazi gelişmekte, kanser gelişimi son evrede görülmektedir (36). *Helicobacter pylori* eradikasyonunun intestinal metaplazi ve displazi zemininde gelişen mide kanser insidansında azalma olmasına neden olduğu, ancak mide kanser mortalitesinde azalmaya istatistiksel olarak neden olmadığı belirtilmiştir (37).

Çalışmamızda birkaç sınırlama mevcuttur. Olgu sayısının nispeten az ve tek merkezli retrospektif bir çalışma olması, kanser teşhisi alan hastalarda *Helicobacter pylori* pozitifliği nedeniyle tedavi alıp alamadıkları, tedavi sonrası re-enfeksiyon gelişimi veya antimikrobiyal rezistansın tam olarak ortaya konulamaması, rutin rezeksiyon piyeslerinin incelenmesinde *Helicobacter pylori* ve intestinal metaplazinin patoloji raporunda rutin belirtilmemesi, sağ kalım verilerinin çalışmada yer almaması limitasyona neden olmaktadır.

Mide kanseri nedeniyle ile ameliyat ettiğimiz olgularımız tanı sırasında genellikle ileri evrede olup, bu olgulara geniş çaplı mide rezeksiyonları ve lenf nodu diseksiyonları yapılmaktadır. Mide kanserinin ülkemizde kanser tarama programında olmaması, endoskopik olarak değerlendirme için başvurulacak merkez sayısının sınırlı olması gibi nedenlerle olgularımız sıklıkla tanı anında ileri evrede başvurmaktadır. Minimal cerrahi girişimlerin veya endoskopik girişimlerin daha sık uygulanabilmesi için tarama programları ile olguların erken evrede saptanması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
3. Yalçın B, Zengin N, Aydın F, et al. The clinical and pathological features of patients with gastric cancer in Turkey: A Turkish Oncology Group Study. *Turk J Cancer* 2006;36:108-15.
4. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:700-13.
5. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, et al. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr* 2012;31:489-98.
6. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:354-62.
7. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, et al. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol* 2015;16:e60-70.
8. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention strategies for gastric cancer: a global perspective. *Clin Endosc* 2014;47:478-89.
9. Yüksel BC, Uçar NS, Yıldız Y, et al. Mide kanserinde standart D2 diseksiyona karşı D1 diseksiyonun mortalite ve morbidite çalışması. *Ulus Cerrahi Derg* 2009;25:87-91.
10. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of stomach. A patient care study by the American College of Surgeon. *Ann Surg* 1993;218:583-92.
11. Bretthauer M, Kalager M, Adami HO. Do's and don'ts in evaluation of endoscopic screening for gastrointestinal cancers. *Endoscopy* 2016;48:75-80.
12. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14:101-12.
13. Vural V, Saylam B, Çomçalı B, et al. D1 versus D2 dissection in gastric carcinoma: Evaluation of postoperative mortality and complications. *Ulus Cerrahi Derg* 2013;29:1-6.
14. Koderia Y, Yamamura Y, Torii A, et al. Postoperative staging of gastric carcinoma. A comparison between the UICC Stage Classification and the 12. edition of the Japanese General Rules for Gastric Cancer Study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:476-80.
15. Youn HG, An JY, Choi MG, et al. Recurrence after curative resection of early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:448-54.
16. Camargo MC, Anderson WF, King JB, et al. Divergent trends for gastric cancer incidence by anatomical subsite in US adults. *Gut* 2011;60:1644-9.
17. Song H, Held M, Sandin S, et al. Increase in the prevalence of atrophic gastritis among adults age 35 to 44 years old in Northern Sweden between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1592-600.
18. Göçmen E, Kocaoğlu H. Mide kanseri epidemiyolojisi. *T Klin J Surg* 2000;5:161-2.
19. Traynor OJ, Lennon J, Dervan P, et al. Diagnostic and prognostic problems in early gastric cancer. *Am J Surg* 1987;154:516-9.
20. Songun I, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:439-49.
21. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995;345:745-8.
22. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd English ed. *Gastric Cancer* 1998;1:10-24.
23. Derici H, Yaman I, İşgüder AS, et al. Lokal ileri evre mide kanserinde kombine rezeksiyonlar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:514-21.
24. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2069-77.
25. Furukawa H, Hiratsuka M, Ishikawa O, et al. Total gastrectomy with dissection of lymph nodes along the splenic artery: a pancreas-preserving method. *Ann Surg Oncol* 2000;7:669-73.
26. Csendes A, Burdiles P, Rojas J, et al. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery* 2002;131:401-7.
27. National Oesophago-Gastric Cancer Audit 2015. Healthcare Quality Improvement Partnership Ltd, 2015. <http://www.hqip.org.uk/resources/national-oesophagogastric-cancer-audit-report-2015/> (8 August 2016, date last accessed).
28. Deng Y, Zhang Y, Guo TK. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: A meta-analysis based on seven randomized controlled trials. *Surg Oncol* 2015;24:71-7.
29. Haverkamp L, Ruurda JP, Offerhaus GJ, et al. Laparoscopic gastrectomy in Western European patients with advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:110-5.
30. Waddell T, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO-ES-SO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24:vi57-63.
31. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014;101:23-31.
32. Kısaoğlu A, Özoğlu B, Yıldırım M, et al. Mide kanserinde cerrahi: 504 Olgu. *Abant Med J* 2014;3:220-5.
33. Goh KL, Chan WK, Shiota S, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. *Helicobacter* 2011;16:1-9.
34. Cayci HM, Erdogdu UE, Karaman K, et al. Should endoscopy be routinely performed for bariatric surgery candidates? *Eur Res J* 2016;2:93-8.
35. Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2015;8:6-14.
36. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2:58-60.
37. Li WQ, Ma JL, Zhang L, et al. Effects of Helicobacter pylori treatment on gastric cancer incidence and mortality in subgroups. *J Natl Cancer Inst* 2014;106.pii:dju116.

Hepatit B prevalansı ve aile içi bulaşım yolları

Prevalence and interfamily transmission pathways of hepatitis B virus

Bilge BAŞ

Yakın Doğu Üniversitesi, Gastroenteroloji Bölümü, Lefkoşa, Kıbrıs

Giriş ve Amaç: Hepatit B bulaştırıcılığı, yaygınlığı ve önlenebilirliği nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kan ve seröz eksudalarda yoğunlukla tükürük, semen ve vajinal sekresyonlarda düşüktür. Bu nedenle günlük yaşam koşulları ile bulaş olmaz kabul edilir. Amacımız; HBsAg pozitif olgularda, toplu yaşam koşulları, sosyo kültürel alışkanlıklara göre, aile içi bulaş yollarını ve yaygınlığını incelemektir. **Materyal ve Metod:** Çalışmamızda inaktif HBsAg taşıyıcısı ve kronik hepatit B tanısı alan olgular ve birinci derecede yakınları hepatit B göstergeleri yönünden araştırıldı. Meslek, eğitim, diş tedavisi, kan transfüzyonu, geçirilmiş operasyon, doğum şekli, aynı eşyaları kullanma ve yakınlık dereceleri sorgulandı. **Bulgular:** 820 hastanın %61.7'si erkek, %38.3'ü kadın ve %48.9'u 40 yaşın altında idi. İlk ve orta öğrenim eğitimi olanlar %37.4 ve %37.9 ile çoğunluğu oluşturmaktadır. Hastaların %61.5'i kentsel, %38.5'i kırsal kökenli ve yaklaşık dörtte birinin evinde 6 ve üzeri kişi yaşamaktadır. Tahmini bulaş yolları arasında diş tedavisi (%68.3) ilk sıradadır. Bunu hastanede yatış (%34.4), cerrahi girişim (%32.9), kan transfüzyonu (%19.3) ve %2.2 ile şüpheli ilişki izlemektedir. Hastaların aile üyelerinde hepatit B varlığına bakıldığında %44.1 ile ilk sırayı anneler almaktadır. Ortak eşya kullanımı değerlendirildiğinde %83.2 ile aynı havluyu kullanma ilk sıradadır. Bunu aynı tıraş bıçağını ve tırnak makasını kullanma izlemektedir. Ortak diş fırçası kullanımı yoktur. **Sonuç:** HBsAg pozitifliği erkeklerde ve kırsal kesimde daha fazladır. Diş tedavisi, cerrahi girişim, hastaneye yatışın HBsAg pozitifliğine etkisi vardır. Aile içi bulaş oranı fazladır ancak bulaş ortak eşya kullanımına bağlıdır denilemez. Ailede hepatit B varlığı aile bireylerinde HBsAg pozitifliğini artırmaktadır. Bundan dolayı bir bireyde HBsAg pozitifliği mevcutsa diğer aile bireylerinin aşılanması sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B, bulaş, aile, diş tedavisi, kan nakli

Background and Aims: Hepatitis B is an important public health problem due to its transmittance, prevalence, and preventability. It is present at higher concentrations in blood than in saliva, semen, and vaginal secretions. In practice, infection is not transmitted under daily living conditions. Our purpose is to examine intrafamilial transmission and prevalence in HbsAg-positive cases and their families. **Materials and Methods:** HBsAg carriers, chronic Hepatitis B-infected patients, and their relatives were examined for hepatitis B indicators. Study participants were questioned about educational status, dental treatment, blood transfusions, operations, and type of birth. **Results:** Of the 820 patients in our study, 506 were male and 314 were female. Approximately half of the patients were under 40 years of age. Patients with primary and secondary education represented 37.4% and 37.9% of the sample, respectively. The estimated pathways of infection were as follows: dental treatment, 68.3%; hospital stay, 34.4%; surgical intervention, 32.9%; blood transfusion, 19.3%; and suspicious relationship, 2.2%. When hepatitis B was present in family members, mothers were the most frequently infected, representing 44.1%. **Conclusion:** In our study, HBsAg positivity was more common in men than in women and more common in the countryside than in urban areas. Risk factors such as dental treatment, surgical intervention, and hospitalization have an effect on HBsAg positivity. The rate of infection increases with intrafamilial usage of shared objects, but it cannot be stated that infection is completely based on shared object usage. The presence of hepatitis B within the family increases HBsAg positivity in other family members. Accordingly, when HBsAg positivity is present in a member of the family, other family members should be vaccinated.

Key words: Hepatitis B, blood transfusion, family, odontotherapy, transmittance

GİRİŞ

Dünyada 2 milyara yaklaşan sayıda kişinin ömrünün bir döneminde hepatit B virüsü (HBV) ile karşılaşmış olduğu ve bunların 400 milyona yakınının kronik HBV enfeksiyonu olgusu olduğu bilinmektedir (1). Bir yıl içinde yaklaşık 1 milyon kişinin HBV ile ilişkili hastalıklar nedeniyle kaybedildiği düşünülmektedir. Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından yapılan, 1980-2007 arasındaki süreci inceleyen metaanalizde 1990-2005 yıllarına bakıldığında dünya ge-

nelinde kronik HBV enfeksiyonunun azaldığı görülmüştür (2). Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğinin dünya genelinde en yüksek prevalansının Afrika bölgesi olduğu düşünülmektedir, ancak vakaların birçoğu sessiz klinik nedeniyle bu durumlarının farkında değildir. Dünya genelinde uygulanmakta olan aşılama programları ile HBV enfeksiyonunda anlamlı azalma vardır. Buna rağmen yeni hepatit B enfeksiyonu olan hastalar görülmektedir.

İletişim: Bilge BAŞ

Yakın Doğu Üniversitesi, Gastroenteroloji Bölümü, Lefkoşa, Kıbrıs
E-mail: bilgeormeci@hotmail.com

Geliş Tarihi: 02.01.2017 • **Kabul Tarihi:** 21.02.2017

DOI: 10.17941/agd.315573

Bunun nedeni de HBV'nin nasıl bulaştığının yeterince bilinmemesi, aile aşılmasının efektif yapılamaması ve enfeksiyona sahip bireylerin bunun farkında olmamasıdır. HBV'ye karşı bağışık olmayan bir bireyin, enfeksiyon kaynağı ile teması, deri veya mukoz membranlarında açık yara ile hastalığın bulaşına zemin hazırlanır. HBV tüm vücut sıvılarında bulunur ve bunlarla temasla bulaşabilir. Kan ve seröz sıvılarda en yüksek oranda bulunurken; tükürük, vajinal sıvı ve semende daha az oranlarda bulunur. Tüm bu koşulların günlük yaşamda ve ev ortamında birarada olmasının güçlüğü nedeniyle bu şekilde bulaş olmadığı kabul edilmektedir. Ancak direkt yaralanma ve kan teması olan ortak enjektör kullanımı, diyaliz, dövme, manikür vb. bulaşma için risk faktörleridir. Bizim ülkemiz gibi endemik ülkelerde doğumda anneden bebeğe geçiş yaygındır (3). Horizontal geçişin nedeni tam olarak bilinmemesi de aynı evde yaşama ve aynı eşyalara temastan şüphelenilmektedir. Cinsel yolla geçiş en sık bulaşma şekillerindedir. Kan ürünlerinin son yıllarda sıkı incelenmesi sonucu kan trasfüzyonu ile geçiş azalmıştır ancak hastanede yapılan herhangi bir müdahale esnasında bulaş halen söz konusudur. Kan ürünlerinde HBsAg taraması 1970 yılı sonlarında başlamıştır ve hastalığın azalmasında önemli bir role sahiptir, ancak tüm ileri yöntemlere rağmen risk her zaman var kabul edilir (4). Hepatit B early antijen (HBeAg)'nin plesantayı geçmesi nedeniyle doğum sırasında kadınlarda bu antijenin pozitif olması halinde perinatal enfeksiyon oluşma ihtimali yükselir (5). Ülkemizde HBsAg prevalansı ile ilgili yapılan 129 çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz sonucu toplumda HBsAg pozitifliği %4.57 yani 3.3 milyon kişidir (6). Bizim çalışmamızda amacımız HBV pozitif olgularda, toplu yaşam koşulları, sosyokültürel alışkanlıkları göz önüne alınarak, aile içi ve diğer bulaş yollarını ve yaygınlığını incelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Dizaynı

Tek merkezli, tanımlayıcı klinik bir çalışma olup, tek bir gastroenteroloji hekimi tarafından kayıtlı hepatit B hastalarına yüzyüze ve telefonla anket yapılmıştır. Anket formu cinsiyet, yaş, meslek, eğitim durumu, diş tedavisi, kan trasfüzyonu, ameliyat olup olmama durumu, doğum şekli, aynı havlu, aynı diş fırçası, aynı tıraş bıçağı ve tırnak makasını kullanıp kullanmama, hepatitli kişiye yakınlık derecesi ve ailede ilk hepatit B tanısı alan bireyleri sorgulayan sorulardan oluşmaktadır. Çalışmamız için yetkili hastaneden etik kurul onamı alınmıştır ve Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygunluk ilkesini kabul katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş olur" alınmıştır.

Hasta Grubu ve Yöntem

Çalışmamızda Hepatit B polikliniği tarafından takip edilen, inaktif HBsAg taşıyıcısı ve kronik hepatit tanısı alan toplam 820 olgu ve bu olguların birinci derecedeki aile bireylerinin tümü hepatit B göstergeleri yönünden araştırıldı.

Hastaların HBsAg, hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs), HbeAg, hepatit B early antikoru (anti-HBe), total hepatit B core antikoru (anti-HBc) ve HBV-DNA testleri çalışıldı. Beraberinde insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV), anti hepatit C virüsü (HCV), anti hepatit Delta virüsü (HDV) pozitifliğine bakıldı; pozitif olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. HBsAg, anti-HBs, HbeAg, anti-HBe ve total anti-HBc belirteçleri hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında Abbott AxSYM kiti ve Abbott Macro Eliza (made by Abbott) cihazı ile çalışıldı. HBV-DNA ise Cobas TaqMan HBV test kiti ile Real-Time PCR tekniği kullanılarak Cobas TaqMan 48 (made by Roche Molecular Systems, Inc.) cihazında çalışılmıştır.

Araştırmaya inaktif HBsAg taşıyıcısı (HBsAg ve anti-HBc total pozitif, karaciğer enzimleri normal HBV-DNA < 10⁴) ve birinci derece yakınları ile kronik HBV hastaları (HbsAg, HBV-DNA > 10⁴ kopya/ml, antiviral tedavi almakta olan) ve birinci derece yakınları dahil edildi.

Bağımsız Değişkenlerin Değerlendirilmesi

Yaş: Doğum tarihlerinden hesaplandı. 20-39, 40-59, 60 yaş ve üzeri olmak üzere üç grupta sunuldu.

Cinsiyet: Kadın ve erkek olarak değerlendirildi.

Eğitim durumu: Son bitirilen okul göz önüne alınarak; okuryazar değil, okuryazar ya da ilkokul mezunu, ortaokul-lise mezunu ve yüksek okul mezunu olarak dört grupta incelendi.

Bağımlı Değişkenlerin Değerlendirilmesi

HBsAg testi: ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. (Cut off değeri: 1 IU/ ml)

Anti-HBc testi: ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. (Cut off değeri: 1 IU/ ml)

Anti-HBs testi: ELISA yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlar pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. (Cut off değeri: 7 IU/ ml)

İstatistiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS for Windows 10.0 paket programına aktarıldı. Ortalama değerler "aritmetik ortalama ± standart sapma" olarak hesaplandı. Gruplar arası değerlendirmede ki-kare testi kullanıldı. Analiz sonuçları %95 güven aralığında değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p < 0.05 olarak kabul edildi.

Tablo 1. Hastaların demografik dağılımı

Yaş	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
20- 39	301	59.5	100	31. 8	401	48. 9
40- 59	132	26. 1	170	54. 1	302	36. 8
≥ 60	73	14. 4	44	14.0	117	14. 3
Total	506	100	314	100	820	100

BULGULAR

Çalışmamıza Hepatit B polikliniğinde takip edilen 820 hasta alındı. Hastaların yarıya yakını (n= 401; %48.9) 40 yaşın altında ve %14.3'ü ise 60 yaş ve üzerindedir. Hastaların %61.7'si erkek, %38.3'ü ise kadındır (p= 0.02) (Tablo 1). Eğitim durumuna göre dağılımı değerlendirildiğinde ilkökul ve orta öğrenim düzeyinde eğitimi olanların %37.4 ve %37.9 ile çoğunluğu oluşturduğu görülmektedir ve hastaların %61.5'i kentsel, %38.5'i ise kırsal kökenlidir. Çalışmaya alınan hastaların evde yaşayan kişi sayısına göre dağılımı değerlendirildiğinde hastaların yaklaşık dörtte birinin evinde 6 veya daha fazla kişinin yaşadığı görülmektedir. Çalışmaya alınan hastaların yarısının doğumunun evde diplomalı ebe ile gerçekleştiği görülmektedir. Çalışmaya alınan hastalarda tahmini viral bulaş şekline ilişkin anamnezleri sorgulanmıştır. Hastaların %10.1'inde anamnezde özellik saptanmamıştır. Tahmini bulaş yolları arasında %68.3 ile ilk sırada diş tedavisi öyküsü yer almaktadır. Bunu %34.4 ile hastanede yatış, %32.9 ile cerrahi girişim, %19.3 ile kan transfüzyonu ve %2.2 ile şüpheli ilişki izlemektedir. Çalışmaya alınan hastalar evde ortak eşya kullanımı açısından değerlendirildiğinde %83.2 ile aynı havluyu kullanma ilk sırada yer almakta, bunu %79.3 ile aynı tıraş bıçağını ve/veya tırnak makasını kullanma ve %69.8 ile aynı mutfak eşyasını kullanma izlemektedir. Çalışmaya alınan hastalar içinde evde diş fırçasını aile üyeleriyle paylaşan yoktur (Tablo 2). Çalışmaya alınan hastalarda aile üyelerinde hepatit B varlığı sorgulanmıştır. Hepatitli aile üyeleri arasında ilk sırada anneler yer almaktadır. Annelerinde hepatit olan hastaların dörtte birinde birlikte kardeşlerden en az birinde de hepatit mevcuttur. Kardeşlerinde hepatit olan hastaların büyük çoğunluğunda birlikte annelerinde de hepatit mevcuttur. Hastaların 184'ünde (%22.4) eşinde ve 164'ünde (%20.0) en az bir çocuğunda hepatit vardır (Tablo 3).

TARTIŞMA

HBV enfeksiyonun dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterir. Dünya; düşük, orta ve yüksek endemik bölgelere ayrılmıştır. Sınıflandırmada; bölgedeki HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı

Tablo 2. Hastaların eğitim seviyesi, yaşadıkları yer, aile birey sayısı, doğum şekli, olası bulaş yolları açısından dağılımı

Eğitim seviyesi	n	%
Okuma yazma yok	92	11.2
İlkokul	307	37.4
Ortaokul	311	37.9
Lise	110	13.4
Yaşam yeri		
Kent	504	61.5
Kırsal	316	38.5
Aile birey sayısı		
1-3	374	45.6
4- 5	264	32.2
≥ 6	182	22.2
Olası bulaş yolu		
Diş tedavisi	560	68.3
Hastanede yatış	282	34.4
Cerrahi müdahale	270	32.9
Kan nakli	158	19.3
Şüpheli ilişki	18	2.2
Bilinmeyen	83	10.1
Ortak obje kullanımı	n	%
Havlü	682	83.2
Tıraş bıçağı	650	79.3
Bardak ve tabak	572	69.8
Diş fırçası	0	0

Tablo 3. Aile bireylerindeki hepatit B varlığı

Hepaptit B'li aile bireyi	n	%
Anne	362	44.1
Eş	184	22.4
Baba	182	22.2
En az bir çocuk	164	20
En az bir kardeş	112	13.7
Anne ve kardeş	87	10.6
Eş ve çocuk	24	2.9
Baba ve kardeş	12	1.5
Anne ve baba	11	1.3

ve virusun en sık hangi yolla bulaştığı göz önünde bulundurulmuştur. HBsAg pozitifliği Dünya genelinde %5.8 oranındadır ve yılda 500 bin ile 700 bin kişinin ölümüne neden olmaktadır. Afrika bölgesi dünyada HBsAg prevalansının en yüksek olduğu bölge olarak düşünülmektedir ve vaka sayısı ortalama %5-8 arasında bir orana sahiptir. Avustralya, Japonya ve Yeni Zelanda %2'den daha az görülme oranı ile en düşük HBsAg pozitifliğine sahip ülkelerdir. Parenteral enjeksiyon, kan ve kan ürünleri transfüzyonu daha sık olmasına rağmen batılı toplumlarda HBV seropozitifliğinin düşük olmasının sebebi konuya gereken önemin verilmesi ve alınan tedbirlerin ciddi bir şekilde uygulanmasıdır. Ancak HBV dünya genelinde hala önemli bir sorundur.

Ülkemizde 1999-2009 yılları arasında HBsAg prevalansı ile ilgili yapılan 129 çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz sonucu toplumda HBsAg pozitifliği %4.57 yani 3.3 milyon kişidir. Bu değerler göz önüne alındığında ülkemiz orta endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Batı bölgelerinde oran %3.47 (1.055.908 kişi), İç Anadolu'da %4.86 (1.366.314 kişi), Doğu ve Güneydoğu Anadolu'da %6.72 (871.854 kişi) olarak bulunmuştur. Demirpençe (7) ve arkadaşlarının yaptığı Batman ilindeki çalışmada HBsAg pozitifliği %12.6 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde parenteral bulaşdan ziyade daha çok vertikal ve aile içi bulaş önemli gözükmektedir.

Çalışmamızda 820 hastanın %61.7'si erkek, %38.3'ü ise kadındır. HBsAg pozitifliğinin erkeklerde daha sık olduğu ve cinsiyetler arasındaki bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0.02$). Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak ulusal literatürde HBV enfeksiyonu seroprevalansının erkeklerde daha yüksek olduğu ifade edilmektedir. Ancak DSÖ'nün gerçekleştirdiği metaanalizde cinsiyete göre HBsAg prevalansına bakıldığında kadınlarda %3.5 ve erkeklerde %3.9 oranıyla anlamlı bir fark bulunmamıştır. 2009 yılı TÜİK verilerine göre hesaplanan 20 yaş üzeri Türkiye nüfusunun cinsiyet dağılımı ile karşılaştırıldığında erkek hasta oranının beklenenden daha fazla, kadın hasta oranının da beklenenden daha az olduğu görülmektedir. Türkiye genelinde erkeklerin tüm nüfusa oranı %50.2 iken hepatit B'li hastalarda bu oran %61.7'dir. Buna dayanarak erkeklerde hepatit B riskinin kadınlara göre 1.60 kat daha yüksek olduğu söylenebilir. Risk faktörleri ile daha sık karşılaşılıyor olmaları HBsAg pozitifliğinin erkeklerde daha sık görülmesinin bir nedeni olabilir. 2008-2011 yılları arasında gerçekleştirilen TÜRK-HEP ÇALIŞMASI ile tüm Türkiye'de 23 ayrı bölgede HBsAg pozitifliği değerlendirilmiş ve oranın yaşla artış gösterdiği belirlenmiştir. 18-29 yaş arası %2.7, 30-39 yaş arası %3.9,

40-49 yaş arası %4.6, 50-59 yaş arası %5.3, 60-69 yaş arası %4.4, 70 yaş ve üstü %4.4 olarak rapor edilmiştir (8). Bizim çalışmamızda yaş gruplarındaki HBsAg seropozitifliği karşılaştırıldığında, çalışmaya alınan hastanın yarıya yakını ($n=401$; %48.9) 40 yaşın altındadır ve diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek orandadır ($p<0.05$). Tüm grubun %36.8'i 40-59 yaşları arasında, %14.3'ü ise 60 yaş ve üzerindedir. Yaş arttıkça hasta yoğunluğu azalmaktadır. Bu durum hastaneye başvuruların ya da hepatit yönünden taramaların (evlilik öncesi, gebelik vb.) daha genç yaşta olması ile ilgili olabilir.

Araştırmamızda HBsAg pozitifliğinin kırsal alanda daha sık olduğu görüldü. Türkiye genelinde kırsal kökenlilerin tüm nüfusa oranı %29.0 iken hepatit B'li hastalarda bu oran %38.5'tir. Buna dayanarak kırsal kökenlilerde hepatit B riskinin kent kökenlilere göre 1.53 kat daha yüksek olduğu söylenebilir ve bu da anlamlı bir yüksekliktir ($p<0.05$). Literatürde HBsAg pozitifliği açısından kırsal ve kentsel kesim arasında fark olmadığını belirten yayınlar vardır (9). Buna karşın Dursun ve arkadaşları (10) kırsal kesimde HBsAg pozitifliğinin kentsel kesime göre anlamlı oranda yüksek olduğunu, yaşla beraber HBV ile karşılaşma oranının arttığını belirtmişlerdir.

Yapılan literatür taramasında HBsAg seropozitifliğinin kişilerin eğitim düzeyleri ve anne eğitim düzeyleriyle ilişkisini araştıran çalışmalara ulaşılamamıştır. Çalışmaya alınan hastaların eğitim durumuna göre dağılımı değerlendirildiğinde ilkökul ve orta öğrenim düzeyinde eğitimi olanların %37.4 ve %37.9 ile çoğunluğu oluşturduğu görülmektedir ($p=0.02$). Eğitim düzeyi düşük bireylerin bilinçlilik, korunma, aşılama oranlarının düşük ve aile ortamlarının kalabalık olduğu varsayılarak bu durum açıklanabilir.

Çalışmaya alınan hastaların evde yaşayan kişi sayısına göre dağılımı değerlendirildiğinde hastaların yaklaşık dörtte birinin (%22,2) evinde 6 veya daha fazla kişinin yaşadığı görülmektedir. Yarıya yakınında (%45,6) ise evde yaşayan kişi sayısı 3'le sınırlıdır. Kalabalık ailenin beklenenden daha az olması büyük şehirlerde çekirdek ailelerin gittikçe yaygınlaşmasından kaynaklanabilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde HBV bulaşı sıklıkla damar içi iğne kullanımı ve cinsel yolla olmaktadır (11). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) verilerine göre akut hepatit B olgularının yarıdan fazlasında (%55,6) bulaş yolu ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada bildiğimiz risk faktörleri sorgulandığında şüpheli cinsel ilişki (%33,4), damar içi madde bağımlılığı (%16,1), homoseksüel ilişki (%14,6), cerrahi öyküsü (%10,2), HBV ile enfekte kişi ile cinsel temas (%7,7), perkütan yaralanma (%4,7), HBV'li kişi ile aile içi temas (%1,3), kan trasfüzyonu (%0,6),

sağlık çalışanı teması (%0,5) ve hemodiyaliz (%0,2) olarak bildirilmiştir (12). Bizim çalışmamızda ülkemizin sosyokültürel özellikleriyle ilgili olarak bu değerler oldukça farklıdır. Eşcinsel ve şüpheli ilişki, madde bağımlılığı yok denecek kadar azdır. Bizim hastalarımızın kronik vakalar olması da anamnezde bu nedenlerin saklanabilmesine olanak tanımış olabilir. Ülkemiz koşullarında daha çok vertikal geçiş ve ev içi bulaş çoğunlukta görülmektedir. HBV enfeksiyonunun bizim ülkemiz gibi endemik olduğu yerlerde kişiler arasında horizontal bulaş, yakın temasla küçük deri sıyrıkları ve muköz membranlardan geçişiyle oluşabilir. Vücut sıvıları test edildiğinde HBsAg pozitifliği saptanmış ve semen ve tükürükte bu pozitiflik kanıtlanmıştır ancak buralardaki viral yük seruma göre 1.000 kez daha azdır (13). Çalışmaya alınan hastaların tahmini viral bulaş şekline ilişkin anamnezleri sorgulanmıştır. Hastaların %10.1'inde anamnezde özellik saptanmamıştır. Tahmini bulaş yolları arasında %68.3 ile ilk sırada dış tedavisi öyküsü yer almaktadır. Bunu %34.4 ile hastanede yatış, %32.9 ile cerrahi girişim, %19.3 ile kan transfüzyonu ve %2.2 ile şüpheli ilişki izlemektedir.

Çalışmaya alınan hastalarda aile üyelerinde hepatit B varlığı sorgulanmıştır ve aile üyeleri arasında en çok annelerde tespit edilmiştir. Bu da ülkemizde hepatit B'nin anneden vertikal geçiş oranının yüksekliğini göstermektedir. Anneden bebeğe perinatal HBV geçişinde en önemli faktörün HBeAg olduğu gösterilmiştir. HBeAg'in plasentayı geçebilmesine rağmen bulaş daha çok doğum sırasında veya sonradan oluşabilen deri ve mukoza sıyrıklarının enfekte maternal sıvılarla teması, vajinal kanaldan geçiş sırasında anne kanı ile temas, plasenta hasarı sonucu maternal dolaşımın fetal dolaşıma karışması gibi nedenlerle oluşur (14,15). Türkiye gibi pek çok endemik ülkede vertikal bulaş HBV enfeksiyonunun ana kaynağıdır (16).

Aile üyeleri arasında kardeşlerdeki HBsAg pozitifliğine baktığımızda %13.7'lik bir oran görülmektedir. Hastaların 112'sinin en az bir kardeşlerinde hepatit vardır. Kardeşlerinde hepatit olan hastaların büyük çoğunluğunun (%77.7) annelerinde de hepatit mevcuttur. Bu durum kardeşler arasında hepatit B bulaşı olabileceği gibi yüksek olasılıkla anneden vertikal bulaşı gösterebilir. Çocuklar arasındaki horizontal geçişin kaynağı tam olarak bilinmemektedir. Ortamdaki eşyaların kontaminasyonunun bulaşmada etken olabileceği düşünülmektedir. Tükürüğün deri ve ağız yaraları ile teması, enfekte kişilerin daha önce ağızına temas etmiş gıdalar ile HBV enfeksiyonunun gelişebileceği bildirilmiştir. Buna karşılık enfekte tükürük ile horizontal bulaşın rolünü daha net ortaya koyacak çalışmalara gerek olsa da horizontal bulaşın muhtemel

bir bulaş yolu olarak düşünülmesinde fayda vardır. HBV vücut dışında haftalarca yaşayabilmekte ve tıraş bıçağı, diş fırçası gibi cansız yüzeylerde bulunabilmektedir (17).

Hastaların 182'sinin (%22.2) babalarında hepatit vardır. Babalarında hepatit olan hastaların büyük çoğunluğunun annelerinde hepatit B mevcut değildir. Bu da bilinenin aksine babadan hepatit B'nin bulaşabildiğini göstermektedir.

Erişkinler arasında yüksek riskli cinsel ilişki HBV enfeksiyonunun sık görülen nedenlerinden birisidir. Her ne kadar homoseksüel ilişki ile HBV enfeksiyonu geçişi daha çok olsa da heteroseksüel ilişki de HBV enfeksiyonunun en sık nedenlerindedir (18). Çalışmamızda hastaların 184'ünün (%22.4) eşinde hepatit vardır. Bu oran cinsel yolla bulaşın bir göstergesi olabileceği gibi beklenenden düşük olması evlilik öncesi yapılan tarama ve HBsAg pozitif vakaların eşlerinin aşılmasına bağlanabilir.

Çalışmaya alınan hastalar evde ortak eşya kullanımı açısından değerlendirildiğinde %83.2 ile aynı havluyu kullanma ilk sırada yer almakta, bunu %79.3 ile aynı tıraş bıçağını, tırnak makasını kullanma ve %69.8 ile aynı mutfak eşyasını kullanma izlemektedir. Çocuklar arasındaki bulaşı anlatırken bahsettiğimiz gibi horizontal bulaşta ortak kullanılan eşyaların kontaminasyonu etken olabilir. HBV virüsünün vücut dışında haftalarca yaşayabilmesi tıraş bıçağı, diş fırçası gibi eşyaların ortak kullanımı sonucu virüsü diğer aile bireylerine taşır. Yine enfekte kişilerin daha önce ağızına temas etmiş gıdalar sağlıklı bireyin deri ve ağız yaraları ile temas ettiğinde bulaşa neden olabilir.

Kan örneklerinde transfüzyon öncesi HBsAg'nin taranması 40 yıl önce başlamıştır. Bu taramalardaki ilerleme ile kan transfüzyonu ile geçiş günümüzde oldukça azalmıştır. Ama bu risk hiçbir zaman sıfır değildir. Hemodiyaliz, dış tedavisi, cerrahi girişim gibi diğer kanla geçişin olabileceği durumlar daha yaygındır. Bizim hastalarımızda tahmini bulaş yolları arasında %68.3 ile ilk sırada dış tedavisi öyküsü yer almaktadır. Bunu %34.4 ile hastanede yatış, %32.9 ile cerrahi girişim, %19.3 ile kan transfüzyonu izlemektedir. Kan transfüzyonu beklenildiği gibi en düşük orandadır. Ancak burada verdiğimiz rakamlar sadece hasta anamnezlerine dayandırıldığı için kesin bulaş yolu olarak değerlendirmemekteyiz.

Bizim çalışmamızda kliniğimiz hepatit B polikliniğinde takipli 820 hastanın aile bireyleri ve olası bulaş yolları değerlendirildi. Aile üyelerinde en fazla HBsAg prevalansı annelerde ve kardeşlerde, en düşük HBsAg prevalansı eşlerde ve babalarda izlendi.

Okuryazar olmamak, geleneksel yöntemlerle ve ebe yardımı ile evde doğmuş olmak hepatit B bulaşması yönünden yüksek riskli görüldü.

Evde ortak eşya kullanımı açısından değerlendirildiğinde aynı havluyu kullanma ilk sırada yer almakta, bunu aynı tıraş bıçağını, tırnak makasını kullanma ile aynı mutfak eşyasını kullanma izlemektedir. Ancak aynı havluyu kullanmaktaki yüksek oran kullanan kişi sayısının fazlalığından kaynaklanmaktadır.

İnaktif HBV taşıyıcısı ve özellikle kronik aktif hepatitli indeks vakaların aile üyelerine bulaş riski çalışmamızda yüksek bulunmuştur.

Dünya genelinde HBV prevalansı oldukça farklıdır. Bununla birlikte HBV aşılmasının tüm dünyada uygulanıyor olması hastalığı prevalansın en yoğun olduğu ülkelerde bile azaltmaktadır. Ancak buna rağmen tüm dünyada yeni vakalar görülmektedir. HBV bulaş yollarının iyi bilinmemesi, her bölgede yeterli aşılanmanın yapılamaması ve birçok vakanın enfekte olduklarının farkında olmaması bunun nedenidir. Bu hastalıktan toplumu korumak için hepatitler ve diğer kan yolu ile bulaşan hastalıklar konusunda tüm toplumun bilgi düzeyini arttırmaya yönelik çalışmalar yapılmalıdır. HBsAg pozitif bireylerin tüm aile fertleri aşılanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30:2212-9.
- Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis. *Gut* 2012;61:1-5.
- Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International* 2009;29:133-9.
- FitzSimmons D, Francois G, De Carli G, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and other blood-borne infections in healthcare workers: guidelines for prevention and management in industrialised countries. *Occup Environ Med* 2008;65:446-51.
- Ni YH. Natural history of hepatitis B virus infection. *Pediatric perspective. J Gastroenterol* 2011;46:1-8.
- Toy M, Önder FO, Wörmann T, et al. Age- and region-specific hepatitis B prevalence in Turkey estimated using generalized linear mixed models: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2011;12:337-49.
- Demirpençe Ö, Tezcan SI, Değirmen E, et al. Batman Devlet Hastanesine başvuran kişilerde hepatit ve HIV serolojisinin sonuçları. *Viral Hepatit Dergisi* 2012;18:6-10.
- Karabay O, Serin E, Tamer A, et al. Hepatitis B carriage and Brucella seroprevalence in urban and rural areas of Bolu province of Turkey: a prospective epidemiologic study. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:11-3.
- Gürkan Y, Toyran A, Aksoy A, et al. Evaluation of HBsAg and anti-HDV seroprevalence of patients who admitted to Ankara Numune Training and Research Hospital between 2010 – 2013. *Viral Hepat J* 2013;19:148-51.
- Dursun M, Ertem M, Yılmaz Ş, et al. Prevalence of hepatitis B infection in the southeastern region of Turkey: comparison of risk factors for HBV infection in rural and urban areas. *J Infect Dis* 2005;58:15-9.
- Wasley A, Grytdal S, Gallagher K. Surveillance for Acute Viral Hepatitis-United States 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:1-24.
- Külah C, Cömert F, Özlü N, et al. Evaluation of serological markers, transaminase levels and HBV DNA in hepatitis B virus infections. *Viral Hepatit Dergisi* 2007;12:111-5.
- Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all World regions. *BMC Infect Dis* 2012;12:131.
- Gönen İ. Kırsal kesimde gebelerde HBV ve HCV sıklığı. *Viral Hepatit Dergisi* 2011;17:66-8.
- Hui AY, Hung LCT, Tse PCH, et al. Transmission of hepatitis B by 8 hepatitis research and treatment human bite- confirmation by detection of virus in saliva and full genome sequencing. *J Clin Virol* 2005;33:254-6.
- Lobato C, Tavares-Neto J, Rios-Leite M, et al. Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: epidemiologic and biomolecular study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:863-8.
- İnan N, Tabak F. Hepatitis B virus: Biology and life cycle. *Viral Hepat J* 2015;21:1-7.
- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-94.

Çölyak hastalarında depresyon ve cinsel disfonksiyon sıklığı, hormonal dengenin cinsel disfonksiyonun üzerine etkilerinin belirlenmesi

Frequency of depression and sexual dysfunction in celiac patients: Identification of the effects of hormonal balance on sexual dysfunction

Selen ŞİPAL¹, Mesut SEZİKLİ², Gökhan DİNDAR²

¹Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Van

²Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Kocaeli

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalığı; genetik olarak yatkın bireylerde gluten içeren buğday, arpa, çavdar gibi gıdaların alınmasıyla tetiklenen immün aracılı bir enteropati olup hastalarda intestinal ve ekstraintestinal problemlere yol açar. Bu çalışmada, çölyak hastalarında hem sıkı glutensiz diyetin hem de glutenle tetiklenen kronik inflamasyonun erişkin yaşlarda getirebileceği seksüel ve psikolojik disfonksiyonların saptanması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya en az 1 yıllık çölyak hastalığı tanısı olup takipte olan 79 hasta ile (53 kadın 26 erkek) yaş ve cins uyumlu 48 sağlıklı kontrol grubu (29 kadın 19 erkek) dahil edildi. Tüm katılımcılardan Beck Depresyon Anketini ve uygun olan katılımcılardan Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi ve Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formunu doldurmaları istendi. Cinsel işlev formunu dolduracak olan katılımcılardan total testosteron, dehidroepiandrosteron, folikül stimüle edici hormon, lüteinize edici hormon, tiroid stimulan hormon, estradiol ve prolaktin ölçümleri için kan örnekleri alındı. **Bulgular:** Beck Depresyon Anketini doğru ve eksiksiz dolduran hasta grubundaki 70 katılımcının %33'ünde (n=23) kontrol grubundaki ise 38 katılımcının 11'inde (%30) depresif semptomlar tespit edilmiş olup hasta ve kontrol grubundaki depresyon oranları benzerdi. Kontrol grubunun üre, ferritin, hemoglobin ve total kolesterol düzeyleri hasta grubuna göre daha yüksekken (sırasıyla p=0,019 p=0,03 p=0,010 p=0,02) bütün katılımcıların hemoglobin düzeyleri ile Beck Depresyon Skorları arasındaki negatif korelasyon dikkat çekti (p=0,03). Katılımcılardan cinsel aktif olan hasta grubundaki 30 kadın ile kontrol grubundaki 12 kadın Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi anketine göre değerlendirildiğinde cinsel disfonksiyon açısından benzer bulundu (sırasıyla %30, %42, p>0,05). Kadınlardaki cinsel disfonksiyon ile hastalık aktivitesi, hormonal denge ve depresyon arasında bir ilişki bulunamadı. Yine hasta (n=15) ve kontrol (n=7) grubundaki cinsel aktif erkek katılımcıların Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu anketine göre erektil disfonksiyon açısından aralarında istatistiksel fark bulunamazken (sırasıyla %53, %28,6 p>0,05) hasta grubundaki total testosteron düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek (p=0,030) estradiol düzeyi ise daha düşük saptandı (p=0,039). Yine hastalık aktivitesi, hormonal denge ve depresyon ile erektil disfonksiyon arasında ilişki bulunamadı. **Sonuç:** Çölyak hastalarında ile kontrol grubundaki depresyon oranları benzer olmakla birlikte hemoglobin düzeylerindeki düşüklüğün hastalıktan bağımsız olarak depresyon skorlarını etkilediği görülmektedir. Cinsel aktif erkek ve kadınlardaki cinsel disfonksiyon oranları her iki grupta da benzer iken çölyaklı erkeklerdeki total testosteron düzeylerindeki yüksekliğin androjen direnci ile ilgisi olabileceği düşünüldü. Sonuç olarak çölyaklı kadın ve erkeklerde cinsel disfonksiyon ve hormonal denge ile ilgili daha çok katılımcı ile yapılacak büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, depresyon, cinsel disfonksiyon

İletişim: Mesut SEZİKLİ

Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Kocaeli
Tel: +90 262 317 80 00
E-mail: drsezikli@hotmail.com

Background and Aims: Celiac disease is an immune enteropathy triggered by the ingestion of gluten-containing foods such as wheat, barley, and rye in genetically predisposed individuals and the cause of intestinal and extraintestinal symptoms. In this study, we aimed to detect sexual and psychological dysfunction, which can be brought on by both a strict gluten-free diet and gluten-triggered chronic inflammation in adulthood in celiac patients. **Material and Methods:** In this study, 79 patients (53 female) who were diagnosed with celiac disease and followed for at least 1 year and 48 age- and sex-matched healthy controls (29 female) were included. All the participants were asked to complete the Beck Depression Questionnaire and eligible participants were asked to fill out Female Sexual Function Index and International Index of Erectile Function forms. Blood samples were collected for measurement of total testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, thyroid stimulating hormone, estradiol, and prolactin. **Results:** Depression was detected in 33% (n = 23) of 70 participants in the patient group and in 11 (30%) of 38 participants in the healthy control group who filled out the Beck Depression Questionnaire completely and accurately, and depression rates were similar in both groups. While the control group's urea, ferritin, hemoglobin, and total cholesterol levels were higher than those in the patient group (p = 0.019, p = 0.03, p = 0.010, p = 0.02, respectively), a strong negative correlation between all participants' hemoglobin levels and Beck Depression scores (p = 0.03) was found. When sexually active female participants were evaluated (30 females in the patient group and 12 females in the control group) according to the Female Sexual Function Index questionnaire, sexual dysfunction rates were similar in the two groups (30%, 42%, p > 0.05, respectively). There was no relationship between the women's sexual dysfunction and disease activity, hormonal balance, or depression. Similarly, when sexually active male participants were evaluated (15 males in the patient group and 7 males in the control group) according to the Female Sexual Function Index questionnaire, there was no statistically significant difference between the two groups in the rate of erectile dysfunction (53%, 28.6%, p > 0.05, respectively), despite the higher total testosterone levels (p = 0.030) and lower estradiol levels (p = 0.039) in the patient group. There was also no relationship found between erectile dysfunction and disease activity, hormonal balance, or depression. **Conclusion:** Although depression rates were similar between celiac patients and controls, it was shown that low hemoglobin levels affected depression scores independently of the disease. Although sexually active women and men had similar sexual dysfunction rates in both groups, higher total testosterone levels in male participants with celiac disease might be evidence of androgen resistance. As a result, larger studies with more participants are needed in women and men with celiac disease, examining sexual dysfunction and hormonal balance.

Key words: Celiac disease, depression, sexual dysfunction

Geliş Tarihi: 11.01.2017 • **Kabul Tarihi:** 15.02.2017

DOI: 10.17941/agd.315578

GİRİŞ ve AMAÇ

Çölyak hastalığı (ÇH) glutene karşı gelişmiş immün aracılı bir reaksiyondur. HLADQ-2 ve/veya HLADQ-8 haplotipleri taşıyan genetik olarak yatkın kişilerde ince bağırsağın inflamatuvar hasarına yol açan uygun olmayan bir T hücre aracılı immün yanıt ile karakterize edilen bir hastalıktır (1). Dünya çapındaki prevalansının %0,6 ile %1 olduğu bilinen bu hastalığın günümüzde bilinen tek tedavi yöntemi sıkı glutensiz diyet yapmaktır (2,3). Çölyak hastalığı Down ve Turner sendromu gibi genetik bozukluklara, otoimmün hastalıklara, kadınlarda ve erkeklerde infertilite problemlerine eşlik edebilir (4).

Kişisel ve toplumsal maliyetleri göz önünde bulundurulduğunda ciddi bir halk sağlığı sorunu olan depresyon, tedavi edilmemiş çölyak hastalarında sık görülen psikiyatrik semptomların başında gelir (5-8). Çölyak hastalarında hem gluten alımıyla ilişkili intestinal ve ekstraintestinal bulguların, hem de sıkı glutensiz diyetin uygulanmasındaki zorluğun ve diyeti uygularken hastalarda gelişebilen nutrisyonel yetersizliğin normal popülasyona göre depresyon sıklığını arttıran faktörler olabileceği, yine çölyak hastalığına eşlik eden otoimmün tiroidit hastalarda depresyon sıklığını arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9-12).

Seksüel disfonksiyon kronik hastalıklarda yoğun strese bağlı sık görülen bir semptom olmasına karşın çölyak hastalarında bununla ilgili çok az literatür bulunmaktadır. Çölyak hastalığı olan kadınlarda geç menarş, erken menopoz, sekonder amenore gibi hipogonadal bulguların yanı sıra tekrarlayan düşükler, infertilite, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı gibi fertilité sorunları da seksüel disfonksiyonu tetikleyen nedenler arasında olabilir (1,4). Erkeklerde görülen anormal sperm motilitesi ve morfolojisinin yanı sıra, artmış androjen direnci [yüksek serum testesteron ve lüteinize edici hormon (LH) düzeyleri] infertiliteden sorumlu tutulurken, düşük testesteron düzeyleri ile birlikte görülen libido azalması seksüel disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir (13,14).

Bu çalışmada, tanısı genellikle çocukluk çağıında konulan çölyak hastalığında hem sıkı glutensiz diyetin hem de glutenle tetiklenen kronik inflamasyonun erişkin yaşlarda getirebileceği seksüel ve psikolojik disfonksiyonların saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 18 yaş üzerindeki, çölyak hastalığı tanısı nedeniyle en az 1 yıllık rutin takipte olan, araştırmaya katılmayı kabul eden, soruları anlayabilecek ve düşüncelerini aktarabilecek yeterliliği olan 26'sı erkek 53'ü kadın olan toplam 79 hasta alındı. Yaş ve cinsiyet uyumlu, ciddi siste-

mik hastalığı bulunmayan, menstrual siklusları düzenli ve kıllanma artışı yakınması olmayan, rutin kontrol amaçlı İç Hastalıkları polikliniğe başvuran ve araştırmaya katılmayı kabul eden 19'u erkek 29'u kadın toplam 48 kişilik sağlıklı kontrol grubu seçildi. Hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcılardan depresyon semptomlarını değerlendirmek için 20 soruluk Beck Depresyon Anketini (BDA) ve cinsel olarak aktif olan, partneriyle düzenli ilişkisi olan ve soruları anlayıp cevaplayacak yeteneği olan katılımcılardan cinsel disfonksiyonu değerlendirmek için Kadın Seksüel Fonksiyon İndeksi (FSFI) ve Ereksiyon İşlevi Uluslararası Değerlendirme Formu (IIEF) anketlerini doldurmaları istendi. Tüm anketlerin Türk popülasyonunda uygunluğu yapılmış olup tek bir araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Hasta ve sağlıklı kontrol grubundaki kadınlardan erken foliküler fazda, erkeklerden herhangi bir zamanda aç olarak kan örneği alındı. Bu kanlardan, hemogram, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), total testesteron, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), tiroid stimüle edici hormon (TSH), doku transglutaminaz immünglobulin A (tTG IgA) çalışıldı.

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalamaya +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ile belirlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri saptamak için Ki-kare analizi kullanıldı. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler ise normallik varsayımı sağlanmadığından Spearman korelasyon analizi ile belirlendi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 79 çölyak hastasının 53'ü (%67) kadın, 26'sı (%33) erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması $40,63 \pm 13,7$ olup; kadınların yaş ortalaması ($38,4 \pm 12,08$) erkeklere göre ($45 \pm 16,02$) daha küçüktü ($p=0,047$). Hastalar hastalık aktivitesi açısından değerlendirildiğinde 31 (%40) hastanın tTG-IgA düzeyi pozitif saptandı ve bu hastalar tedavisiz kalan veya kontrol altına alınamayan çölyak hastası olarak kabul edildi.

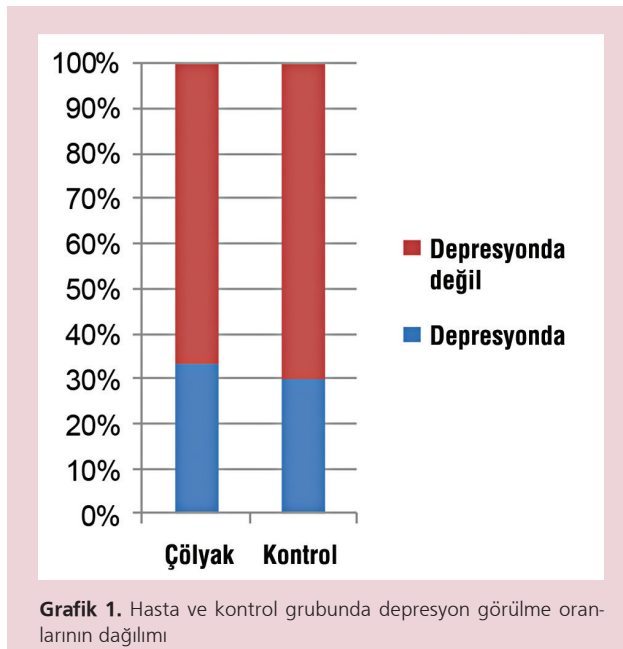
Kırk sekiz sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda ise hastaların 29'u (%60) kadın, 19'u (%40) erkekti. Kontrol grubunun yaş ortalaması $39,89 \pm 13,90$ olup kadınlar ile erkeklerin yaş ortalaması benzerdi (sırasıyla $41,4 \pm 13,96$

ve $37,5 \pm 13,86$ $p > 0,05$). Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet bakımından değerlendirildiğinde yaş ve cinsiyet dağılımı her iki grupta benzerdi ($p > 0,05$).

Çalışmamızdaki hastalar en az 1 yıllık çölyak hastası olup bu hastalarda hastalık aktivitesi doku transglutaminaz IgA ve IgG düzeyleri ile belirlendi. tTG-IgA veya IgG düzeyleri negatif olan hastalar yeterli diyet uyumu olan hastalar olarak değerlendirildi. Bu verilere göre Beck Depresyon Anketini dolduran 70 çölyak hastasından 40'ında (%57) diyet uyumu yeterliyken, 30'unda (%43) hastalık aktifti. Diyet uyumu yeterli olan 40 hastanın 14'ünde (%35) ve hastalığı aktif olan 30 hastanın 9'unda (%30) depresif semptomlar bulundu. Sonuç olarak bizim çalışmamızda da diyet uyumu yeterli olan hastalar ile aktif hastalığı olan hastaların depresyon semptomları açısından benzer olduğu görüldü ($p > 0,05$).

Beck Depresyon Anketini (BDA) doğru ve eksiksiz dolduran hasta grubundaki 70 katılımcının %33'ünde ($n=23$), kontrol grubunda ise 38 katılımcının 11'inde (%30) BDA skorlamasında 17 ve üzerinde puan tespit edilmiş olup, bu katılımcılar depresyon semptomları bulunduran katılımcılar olarak değerlendirildi. Tüm hasta grubu depresyon açısından sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında, Beck Depresyon Anketini dolduran 108 hastadan 34'ü (%31,5) depresyondaydı. Bu hastaların %10'u ($n=11$) sağlıklı gruptayken %21'i ($n=23$) hasta grubundaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$), (Grafik 1).

Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde kadın ve erkekler arasında depresyon açısından fark yoktu



(srasıyla $p=0,83$ ve $p=0,26$). Tüm hasta grubunda depresyon üzerine; yaş, beden kitle indeksi (BMI), hastalık aktivitesi, otoimmün hastalık veya diğer ek hastalık durumunun ve sigara kullanımının etkisi bulunamadı ($p > 0,05$).

Her iki grupta hemoglobin düzeyi 12 g/dl'nin altında olanlar anemik olarak değerlendirildiğinde katılımcılardan 61'i (%48) anemikti. Bu katılımcılardan %70,5'i ($n=43$) hasta grubundayken, % 29,5'i ($n=18$) kontrol grubundaydı ($p > 0,05$). Kontrol grubunda anemisi olan hastaların %94'ü ($n=17$), hasta grubunda ise %86'sı ($n=37$) kadındı ($p=0,00$). Anemik olan hastaların %74'ünde ($n=45$) demir eksikliği anemisi bulunurken, bunların %64'ü ($n=29$) hasta grubunda, %36'sı ($n=19$) kontrol grubundaydı ($p > 0,05$). Subgrup analizinde ise anemisi olanlarda depresyon semptomları görülme oranları karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark saptanamazken ($p > 0,05$), hemoglobin düzeyleri ile Beck Depresyon Skorları arasında negatif korelasyon bulundu ($p=0,030$). Hastalar cinsiyetlerine göre karşılaştırıldığında hasta grubundaki 53 kadın hastadan 30'u cinsel olarak aktifti. Bu 30 hastanın %30'unda ($n=9$) FSFI skoruna göre 26,5 ve altında puan tespit edilmiş olup bu hastalar cinsel disfonksiyonu olan hastalar olarak değerlendirildi. Bu hastalar hormon düzeylerine göre karşılaştırıldığında cinsel disfonksiyonu olanlarda prolaktin düzeyi olmayanlara göre yüksek iken, estradiol düzeyi cinsel disfonksiyonu olanlarda daha düşük bulundu. Ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamı yoktu (sırasıyla $p=0,304$ ve $p=0,894$). DHEA-S, total testosteron, FSH, LH, TSH düzeyleri her iki hasta grubunda benzerdi ($p > 0,05$). Hasta grubunda cinsel disfonksiyon üzerine hastalık aktivitesi ve depresyonun etkisi bulunmadı.

Sağlıklı kontrol grubundaki 29 kadından cinsel aktif olanlar ve FSFI anketini doğru ve eksiksiz dolduran 12 kadın değerlendirilmeye alındığında %42'sinde ($n=5$) cinsel disfonksiyon tespit edildi. Kontrol grubu kendi içinde hormonal olarak değerlendirildiğinde cinsel disfonksiyonu olanlarda total testosteron düzeyi daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,215$). DHEA-S, estradiol, prolaktin, FSH/LH oranı, TSH düzeyleri her iki kontrol grubunda benzerdi ($p > 0,05$). Depresyonun cinsel disfonksiyon üzerine etkisine bakıldığında anlamlı bir fark bulunamadı.

Hasta ve sağlıklı gruptaki cinsel aktif kadınlar karşılaştırıldığında FSFI total ve alt grup skorları kontrol grubunda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Her iki gruptaki kadınlarda cinsel disfonksiyon görülme oranları birbirine benzerdi ($p > 0,05$). Her iki grup hormon düzeylerine göre karşılaştırıldığında ise kontrol grubunda DHEA-S ve estradiol düzeyleri hasta grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel ola-

arak anlamı yoktu ($p>0,05$). Hasta grubundaki cinsel aktif kadınların TSH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,01$). Her iki grupta FSH/LH oranlarının ortalama değerleri 1'in üzerindeydi, bu oran kontrol grubunda hasta grubuna oranla daha yüksek olmakla beraber anlamlı değildi ($p=0,205$). Depresyon ve sigaranın cinsel disfonksiyon üzerine anlamlı bir etkisi yoktu ($p>0,05$).

Hasta grubundaki 26 erkekten cinsel aktif olan 15 hasta IIEF anketine göre değerlendirildiğinde hastaların %53,3'ünde ($n=8$) erektil disfonksiyon saptandı. Cinsel aktif erkeklerde hormonların erektil disfonksiyon üzerine etkisi araştırıldığında, her iki hasta grubunda da TSH, FSH/LH, DHEA-S ve estradiol düzeyleri benzer bulunurken ($p>0,05$) prolaktin düzeyleri erektil disfonksiyonu olanlarda belirgin olarak daha düşük saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,039$). Total testesteron düzeyi ise erektil disfonksiyonu olanlarda daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak benzerdi. Yine hastalarda testesteron direnci açısından FSH/LH oranları değerlendirildiğinde, FSH/LH oranı 1'in altında olan 7 hastadan sadece 3'ünde (%43) erektil disfonksiyon vardı. ($p=0,619$) Bu hastalarda depresyon ve hastalık aktivitesinin erektil disfonksiyon üzerine etkisi bulunamadı.

Kontrol grubundaki 19 erkekten cinsel aktif olan ve IIEF anketini doğru ve eksiksiz dolduran 7 hastanın %28,6'sında ($n=2$) erektil disfonksiyon vardı. Her iki hasta ve kont-

rol grubundaki cinsel aktif erkeklerin IIEF skorları birbirine benzerken Beck skorlarına bakıldığında hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulunmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$), (Tablo 1).

Hasta ve kontrol grubundaki cinsel aktif erkek hastalar hormonal açıdan değerlendirildiğinde hasta grubunda total testesteron düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken ($p=0,030$), estradiol düzeyi daha düşük saptandı ($p=0,039$). DHEA-S, prolaktin, estradiol, FSH/LH ve TSH düzeyleri ise her iki grupta benzerdi ($p>0,05$), (Tablo 2). Her iki grup testesteron direnci açısından değerlendirildiğinde toplam 22 cinsel aktif erkekten 9'unda (%41) FSH/LH oranı <1 iken bunların 7'si (%77,8) hasta grubundaydı ($p=0,648$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda çölyak hastaları ile kontrol grubu arasında depresif semptom görülme sıklığı benzer bulundu ve hastalık aktivitesi, cinsiyet, otoimmün hastalıkların depresyon semptomları ile ilişkisi saptanmazken hemoglobin düzeyleri ile Beck depresyon skorları arasında negatif korelasyon tespit edildi. Çölyaklı erkeklerde erektil disfonksiyon oranları kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bir başka bulgu ise çölyaklı cinsel aktif erkeklerin total testesteron düzeylerinin kontrol grubundaki erkeklere göre yüksek olması idi.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubundaki cinsel aktif erkeklerin IIEF ve Beck skorları

	Hasta grubu (n=15), mean±SD	Kontrol grubu (n=7), mean±SD	P değeri
Erektil fonksiyon	23,7±6,54	26,0±6,19	0,490
Orgazmik işlev	8,53±2,23	8,28±3,68	0,783
Cinsel istek	7,66±1,75	7,71±1,70	0,891
Cinsel memnuniyet	10,33±2,76	12,42±1,27	0,056
Genel memnuniyet	7,46±2,41	8,85±0,89	0,237
Beck skoru	12,66±3,03	3,42±1,44	0,106

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubundaki cinsel aktif erkeklerin hormonal düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=15), mean±SD	Kontrol grubu (n=7), mean±SD	P değeri
Total testesteron	5,89±1,55	4,03±2,14	0,030
DHEA-S	171±96	210±117	0,423
Prolaktin	8,70±1,68	8,29±5,14	0,841
	Median (min-max)	Median (min-max)	
TSH	1,45 (0,19-28,00)	1,58 (0,19-2,58)	0,731
FSH/LH	1,03 (0,42-3,53)	1,62 (0,96-3,71)	0,142
Estradiol	36 (28-48)	41 (35-52)	0,039

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron sülfat. TSH: Tiroid stimüle edici hormon. FSH: Folikül stimüle edici hormon. LH: Lüteinize edici hormon. SD: Standart sapma.

Depresyonun çölyak hastalığı ile ilişkisini ilk olarak Morris (15) ve Hallert (16) yaptıkları çalışmalarda tanımlamıştır. Birçok yazar tarafından da depresyonun çölyak hastalarında kontrol gruplarına göre daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (6,9). 36 çölyak hastası ve 144 kişilik kontrol grubu ile yapılan bir kesitsel vaka-kontrol çalışmasında çölyak hastalarında majör depresyon (%41,7), distimik bozukluk (%8,3), uyum bozukluğu (%30,5) ve panik bozukluk (%13,9) görülme risklerinde artış saptanırken, glutensiz diyet yapan çölyak hastalarında da depresyon ve anksiyete semptomlarında görülen artmış oranlar dikkat çekmektedir (6). Ludvigsson ve arkadaşlarının yapmış olduğu popülasyon bazlı kohort çalışmasında da çölyak hastalarında kontrol grubuna göre depresyon görülme riskinde %80 artış tespit edilirken (9), sadece bir vaka-kontrol çalışmasında depresyon için benzer prevalans oranları bulunmuştur (%17,2 ve %16), (17).

Diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda kontrol grubu ile çölyak hastaları arasında depresif semptomlar açısından anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Hasta grubunda diğer çalışmalarla benzer oranlar mevcutken belki de kontrol grubumuzun yüksekliği istatistiksel olarak fark oluşturmamıştır. Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise kadın ve erkekler arasında da depresyon semptomları açısından belirgin bir fark bulunamadı (srasıyla $p=0,83$ ve $p=0,26$). Her iki gruptaki katılımcı sayısının azlığı bunun bir nedeni olabileceği gibi, hastaların en az 1 yıllık çölyak hastası olması ve bunun da hastalarda hastalığı kabullenme ve uyum sağlama için yeterli bir süre olması da bir başka neden olabilir.

Nachman ve arkadaşları çölyak hastalarında Beck depresyon envanterini kullanarak yapmış olduğu çalışmada, tedavisiz çölyak hastalarında depresyon prevalansının artmış olduğunu gösterirken bu hastaların glutensiz diyet sonrası 1. ve 4. yıllarda psikolojik semptomlarında önemli ölçüde iyileşme gözlemlenmişlerdir (18). Pynnönen ve arkadaşları da glutensiz diyetten başladıktan sonra psikiyatrik semptomların çölyak hastalığı aktivitesinde azalmaya ilişkili olarak iyileştiğini göstermişlerdir (19). Bir başka çalışmada ise glutensiz diyet ile hastalarda anksiyete semptomlarının iyileştiği fakat depresif semptomların devam ettiği görülmüştür (20). Ciacci ve arkadaşları depresyon ile çölyak hastalığı süresi veya diyet uyumunun arasında bir ilişki bulamazken (7) Smith ve Gerdes'in metaanalizlerinin sonucunda da glutensiz diyetin yetişkin çölyak hastalarında depresif semptomları iyileştirmede yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (21). Bu çalışmaların aksine Van Hees ve arkadaşları ise 2265 yetişkin çölyak hastasını içeren kesitsel çalışmalarında uzun süreli glutensiz diyet uyumunun (5 yıldan fazla) yeni depresif semptom gelişme

riskini azalttığını göstermiş olup (22) yine aynı çalışmada sıkı diyet ile depresif semptomlar arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Katılımcıların hemoglobin düzeyleri ile Beck Depresyon Skorları arasında negatif korelasyon bulunması ($p=0,03$) aneminin çölyak hastalığından bağımsız olarak depresyona yol açabileceğini göstermektedir. Korkmaz ve arkadaşlarının psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda anemi sıklığı ile ilgili yapmış olduğu çalışmada depresyon tanısı olanların %22'sinde görülen aneminin popülasyona oranla yüksek bulunması da bunu desteklemektedir (23). Aynı zamanda Van Millargen ve arkadaşları ise depresyon ve anksiyete tanısı olan 2.920 katılımcı ile yaptığı çalışmada hem düşük hemoglobin düzeylerinin hem de yüksek hemoglobin düzeylerinin depresyon ve anksiyete ciddiyeti ile ilişkisini göstermiştir (24). Anemi kanın oksijenlenmesini azaltarak ve serebral hipoperfüzyona neden olarak hastalarda depresyona ve psikiyatrik problemlere yol açabilir. Bunun yanı sıra aneminin özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük kişilerde beslenme bozukluğuna bağlı görülüyor olması da anemi ile birlikte depresyon sıklığının artmasına neden olabilir.

Seksüel disfonksiyon kronik hastalıklarda yoğun strese bağlı sık görülen bir semptom olarak karşımıza çıkmaktadır. Marin ve arkadaşlarının yaptığı vaka-kontrollü bir çalışmada 355 inflamatuvar barsak hastası ve 200 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması sonucu inflamatuvar barsak hastası (İBH) olan kadınların yarısında ve erkeklerin üçte birinde İBH tanısından sonra cinsel istek ve tatminlikte azalma olduğu gösterilirken (25), Strippoli ve arkadaşlarının son dönem böbrek hastaları üzerinde yaptığı bir çalışmada ise 1.472 kadın hastadan 659'unun doldurduğu FSFI testine göre hastaların %84'ünde (555) seksüel disfonksiyon saptanmıştır (26).

Atipik klinikle seyreden çölyak hastalığının ise hem erkek hem de kadınlarda infertilite problemleri ve gebelik komplikasyonları ile ortaya çıkabildiği bilinmektedir (27). Gonadal disfonksiyon çölyaklı erkek hastalarda gösterilmişken kadınlarda hormonal anormallik raporlanmamıştır (14,28). Birçok kronik hastalık sürecinde ortaya çıkan seksüel disfonksiyonla ilgili çölyak hastalarında yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır. Açıklanamayan infertilite ve hipogonadizm bazı çölyaklı erkeklerde gözlemlenmiş olup, glutenin diyetten çıkarılmasıyla sperm sayısı ve motiliteindeki artış ile daha önceden infertil olan kadınlarda başarılı gebelik görülmesi bunu desteklemiştir (29-31). Fartling ve arkadaşları 1982'de yaptıkları çalışmada çölyaklı erkekler (subtotal viloz atrofisi olanlar ve normal jejunal biyopsisi olanlar) ile Crohn tanılı erkekleri hipogonadizm, seksüel disfonksiyon, sperm kalitesi ve fertilite açısından

karşılaştırdıklarında subtotal villöz atrofi olan çölyaklı erkeklerde seksüel aktivite sıklığında ve sabah ereksiyonunda belirgin azalma saptarken, libidoları benzer bulmuşlar. Yine aynı çalışmada çölyaklı erkeklerin %19'unda erektil impotans tespit edilmişken Crohn tanılı erkeklerin hiçbirinde erektil impotans saptanmamışlar (14).

Çalışmamızda cinsel aktif olan ve IIEF anketini doğru ve eksiksiz dolduran 15 çölyak tanılı erkek hasta değerlendirilmeye alındığında yaş ortalamaları $46,8 \pm 11,11$ olup hastaların 8'inde (%53,3) erektil impotans saptanırken kontrol grubunda ise 7 hastadan (yaş ortalaması $43,14 \pm 11,8$) sadece 2'sinde (%28,6) erektil impotans tespit edildi. Bu fark belirgin olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,381$). Her iki hasta ve kontrol grubundaki cinsel aktif erkeklerin IIEF skorları birbirine benzerken Beck skorlarına bakıldığında hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulunmasına karşın bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p>0,05$). Cinsel aktif erkek katılımcı sayımızın azlığı bu sonucun en önemli sebebi olup daha çok katılımcı ile yapılacak olan çalışmalarda anlamlı bir fark saptanabilir.

Farthing ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada ise çölyaklı erkek hastaların hormonal düzeylerinin jejunal morfoloji, fertilité, sperm kalitesi ve seksüel fonksiyon ile ilişkisi araştırılmış. Bu çalışmaya göre tedavi edilmeyen çölyaklı erkeklerde diğer kronik hastalığı olan hasta gruplarına (Crohn, Hodgkin, romatoid artrit) ve sağlıklı kontrol grubuna göre total testesteron ve LH düzeylerinde artış, DHEA-S düzeylerinde ise azalma saptanmış. Bu durumun tedavi edilmemiş çölyaklı hastalarda periferik 5- α redüktaz enzimindeki bozulmaya bağlı görülen androjen direnci ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmış (32). Bu hastalardan cinsel aktif olan 28 hastadan 5'inde (%18) erektil impotans tespit edilirken seksüel fonksiyonu normal olan hastalarla aralarında endokrinolojik olarak belirgin bir fark bulunmamış (32).

Çalışmamıza katılan cinsel aktif erkek hastalar hormonal açıdan değerlendirildiğinde hasta grubunda total testesteron düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunurken ($p=0,030$) estradiol düzeyi daha düşük saptandı ($p=0,039$). DHEA-S düzeyleri hasta grubunda daha düşük, LH düzeyleri ise daha yüksek saptanmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Bu durumun özellikle çölyak hastalarında görülen yüksek LH ve total testesteron düzeyleri ve düşük DHEA-S düzeyleri ile seyreden androjen direnci ile ilgili olduğu düşünüldü. Hasta grubunda total testesteron düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken LH düzeylerindeki yüksekliği ve DHEA-S düzeylerindeki düşüklüğün istatistiksel olarak an-

lamlı olmaması yine çalışmamızın zayıf yönü olan katılımcı sayısının yetersizliği ile ilişkilidir.

Çölyaklı kadınlarda ise daha çok fertilité ile ilgili çalışmalar yapılmış olup özellikle açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda çölyak hastalığı sıklığındaki artış ve glutensiz diyet sonrası bu hastalarda gebelik oranlarındaki artış dikkat çekmiştir (30,33).

Çalışmamızdaki hasta ve sağlıklı gruptaki cinsel aktif kadınlar karşılaştırıldığında FSFI total ve alt grup skorları kontrol grubunda daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Çölyaklı kadın hastalar hormon düzeylerine göre karşılaştırıldığında cinsel disfonksiyonu olanlarda prolaktin düzeyi olmayanlara göre yüksek iken estradiol düzeyi cinsel disfonksiyonu olanlarda daha düşük bulundu ama bu farkın istatistiksel olarak anlamlı yoktu (sırasıyla $p=0,304$, $p=0,894$). DHEA-S, total testesteron, FSH, LH, TSH düzeyleri her iki hasta grubunda benzerdi ($p>0,05$). Hasta grubunda cinsel disfonksiyon üzerine hastalık aktivitesi ve depresyonun etkisi bulunamadı. Kontrol grubu kendi içinde hormonal olarak değerlendirildiğinde cinsel disfonksiyonu olanlarda total testesteron düzeyi daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,215$). DHEA-S, estradiol, prolaktin, FSH/LH oranı, TSH düzeyleri her iki kontrol grubunda benzerdi ($p>0,05$). Depresyonun cinsel disfonksiyon üzerine etkisine bakıldığında anlamlı bir fark bulunamadı. Hasta ve kontrol grubunda menopozda olan kadınların oranları ise birbirine benzerdi (sırasıyla %20 ve %16,7), ($p>0,05$).

Çalışmamızda hormonal bozukluğun seksüel disfonksiyona belirgin bir etkisi bulunmamıştır. Benzer olarak Garcia ve arkadaşlarının Colombia'lı kadınlarda yapmış olduğu prevalans çalışmasında hormonal değişikliklerin seksüel disfonksiyona etkisi bulunmamışken (34) Lombardi ve arkadaşlarının multiple sklerozlu ve spinal kord travmalı kadın hastalarda ayrı ayrı yapılan çalışmalarında da hormonal değişikliklerin seksüel disfonksiyona etkisi saptanamamıştır (35,36). Atiş ve arkadaşlarının hipotiroidisi olan kadın hastalarda yaptığı çalışmada ise seksüel disfonksiyon oranlarının kontrol gruplarına göre anlamlı şekilde artmış olduğu gösterilirken (37) Ercan ve arkadaşlarının polikistik over sendromu olan hastalarda yaptığı çalışmada total testesteron ve serbest testesteron düzeyleri ile FSFI skoru arasında negatif korelasyon saptamışlardır (38).

Çalışmamızdaki kadınlarda görülen seksüel disfonksiyonun hormonal denge ya da hastalık aktivitesiyle bir bağlantısı bulunmamakla beraber hasta sayısının az olması çalışmamızın zayıf yönlerinden birisi olmuştur. Aynı zamanda hasta grubumuzdaki hastaların en az 1 yıllık

çölyak hastası olmaları diyetle uyum ve olası mekanizmaların düzelmesi için yeterli bir süre olup depresyon ve cinsel disfonksiyon oranlarının az olmasına neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak; yapılan bu çalışmamızda hem depresif semptomlar açısından hem de seksüel disfonksiyon açısından çölyaklı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark bulunamamıştır. Katılımcıların hemoglobin düzeyleri ile Beck skorları arasındaki negatif korelasyon aneminin hastalıktan ba-

ğımsız olarak depresif semptomlarla ilişkili olabileceğini gösteriyor. Çölyaklı erkek hastalarda saptanan testesteron düzeylerindeki artışın ise androjen direnci ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kadınlarla ilgili ise daha çok fertilitate çalışmaları yapılmış olup bizim çalışmamızda kontrol grubu ve çölyaklı kadınlar benzer fertilitatedeydiler. Çölyaklı kadın ve erkeklerdeki seksüel disfonksiyon ve hormonal bozukluğun ilişkisini belirleyebilmek için daha çok sayıda ve daha fazla katılımcıyla yapılacak çalışmalara gerek duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gujral N, Freeman HJ, Thomson ABR. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18(42): 6036-6059
2. Fasano A, ve ark Berti I, Gerarduzzi T, T değil, Colletti RB, Drago S, Elitsur Y, Yeşil PH, Guandalini S Hill kimliği. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a largemulticenterstudy. *ArchInternMed*. 2003; 163 :286-292.
3. Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V, Puri H. Increasing incidence of celiac disease in India. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2804-2805
5. Julio C. Bai, Michael Fried, Gino Roberto Corazza ve ark. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines : celiac disease*, April 2012.
6. Addolorato G, Stefanini G F, Capristo E, Caputo F, Gasbarrini A, Gasbarrini G. Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory bowel disease: a personality "trait" or a reactive illness? *Hepatogastroenterology* 1996,Nov-Dec;43(12):1513-7.
7. Carta MG, Hardoy MC, Boi MF, Mariotti S, Carpiniello B, Usai P. Association between panic disorder, major depressive disorder and celiac disease: a possible role of thyroid autoimmunity. *J Psychosom Res* 2002 Sep;53(3):789-93.
8. Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. Depressive symptoms in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1998 Mar;33(3):247-50.
9. Hernanz A, Polanco I. Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with coeliac disease. *Gut* 1991 Dec;32(12):1478-81.
13. Ludvigsson JF, Reutfors J, Osby U, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of mood disorders - a general population based cohort study. *J Affect Disord* 2007; 99: 117-126.
14. Addolorato G, Di Giuda D, De Rossi G. et al. Regional cerebral hypoperfusion in patients with celiac disease. *Am J Med* 2004;116:/312-7.
15. Kirby M, Danner E. Nutritional deficiencies in children on restricted diets. *Pediatr Clin North Am* 2009;56(5):1085-103.
16. Mariani P, Viti MG, Montuori M, La Vecchia A, Cipolletta E, Calvani L, et al. The gluten-free diet: a nutritional risk factor for adolescents with celiac disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27(5):519-23.
17. Sher KS, Jayanthi V, Probert CS, Stewart CR, Mayberry JF; Infertility, obstetric and gynaecological problems in coeliac sprue. *DigDis*. 1994;12(3):186
18. Farthing M.J.G, Edwards C.R.W, Rees L.H et al.; male gonadal function in celiac disease: 1. sexual dysfunction, infertility and semen quality. *Gut*, 1982, 23, 608-614
19. Smith D and Gerdes L. Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 183-193.
20. Hallert C, Aström J and Sedvall G. Psychic disturbances in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17:25-28.
21. Garud S, Leffler D, Dennis M, Edwards-George J, Saryan D, Sheth S, et al. Interaction between psychiatric and autoimmune disorders in coeliac disease patients in the Northeastern United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(8):898-905.
22. Nachman F, del Campo MP, Gonza´lez A, et al. Longterm deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 685-691.
23. Pynnönen PA, IsometsäET, Verkasalo MA et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioral symptoms in adolescents with coeliac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry*. 2005; 5: 14
24. Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G. et al. Anxiety but not depression decreases in coeliac patients after one-year gluten-free diet: a longitudinal study. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36: 502-506.
25. Smith DF, Gerdes LU. Meta-analysis on anxiety and depression in adult celiac disease. *Acta Psychiatr Scand* 2012; 125: 189-193
26. Van Hees N.J.M, Van der Does W, Giltay E.J. Coeliac disease, diet adherence and depressive symptoms. *Journal of Psychosomatic Research* 74 (2013) 155-160
27. Korkmaz S, Yıldız S, Korucu T ve ark. Frequency of anemia in chronic psychiatry patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2015;11 2737-2741.
28. Lever-van Milligen BA, Vogelzangs N, Smit JH, Penninx BW. Hemoglobin levels in persons with depressive and/or anxiety disorders. *J Psychosom Res*. 2014;76:317-321
29. Marin L, Manosa M; Sexual Function and patient preceptions in inflammatory bowel disease: a case-control survey. *J. Gastroenterol* 2013 Jun;48(6):713-20.
30. Strippoli GF, Vecchio M, Palmer S; Sexual dysfunction in women with ESRD requiring hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012 Jun 7(6):974-81
31. Pablo Olivera, Juan Lasa. Celiac Disease and the Risk of Infertility. *International Journal of Celiac Disease*, 2015, Vol. 3, No. 3, 84-86
32. Jameson S. Zinc deficiency in malabsorption states: a cause of infertility? *Acta Med Scand Suppl* 1976;593:38-49.
33. Cooke WT, Peeney ALP, Hawkins CF. Symptoms, signs and diagnostic features of idiopathic steatorrhea. *Q J Med* 1953; 22: 59-77.
34. Morris JS, Adjukiewicz AB, Read AE. Coeliac infertility: an indication for dietary gluten restriction? *Lancet* 1970; 1: 213-4.
35. Baker PG, Read AB. Reversible infertility in male coeliac patients. *Br Med J* 1975; 2: 316-7.
36. Farthing M.J.G, Edwards C.R.W, Rees L.H et al. Male gonadal function in coeliac disease: 2. Sex hormones. *Gut*, 1983; 24: 127-135.

37. Collin P, Vilska S, Heinonen S.P ve ark. Infertility and coeliac disease. *Gut* 1996; 39: 382-384.
38. Garcia S, Moreno S, Aponte H. Prevalence of Sexual Dysfunction in Female Outpatients and Personnel at a Colombian Hospital: Correlation with Hormonal Profile. *J Sex Med* 2008;5:1208-1213.
39. Lombardi G, Celso M, Bartelli M ve ark. Female Sexual Dysfunction and Hormonal Status in Multiple Sclerosis Patients. *J Sex Med* 2011;8:1138-1146.
40. Lombardi G, Mondaini N, Macchiarella A ve ark. Female sexual dysfunction and hormonal status in spinal cord injured (SCI) patients. *J Androl.* 2007 Sep-Oct;28(5):722-6.
41. Atis G, Dalkilinc A, Altuntas Y ve ark. Sexual Dysfunction in Women with Clinical Hypothyroidism and Subclinical Hypothyroidism. *J Sex Med* 2010;7:2583-2590.
42. Ercan CM, Coksuer H, Aydogan U ve ark. Sexual dysfunction assessment and hormonal correlations in patients with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Impotence Research* (2013), 127-132.

Türkiye’de çölyak hastalığı ile ICAM-1 gen polimorfizminin ilişkisi

Association of celiac disease with an ICAM-1 gene polymorphism in Turkey

Fatma Ebru AKIN¹, Gülay Güleç CEYLAN², Aylin DEMİREZER BOLAT¹, Öykü TAYFUR YÜREKLİ³, Mustafa TAHTACI³, Eyüp SELVİ¹, Naciye Şemnur BÜYÜKAŞIK¹, Osman ERSOY³

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalığı, genetik olarak yatkın kişilerde gluten alımından sonra gelişen kronik intestinal inflamatuvar hastalıktır. İntersellüler adezyon molekül-1 geni, inflamatuvar olaylarda rol alan intersellüler adezyon molekül-1’i kodlamaktadır. Çölyak hastalığı olanların intestinal biyopsi ve serumlarında intersellüler adezyon molekül-1 seviyelerinde artış gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız, çölyak hastalığı riski ile intersellüler adezyon molekül-1 gen polimorfizminin ilişkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 40 çölyak hastası ve 40 sağlıklı kontrol dahil edildi. İntersellüler adezyon molekül-1 genindeki G241R(rs1799969) polimorfizmi analiz edildi. **Bulgular:** Çölyak hastalığı olanlarla kontrol grubu arasında intersellüler adezyon molekül-1 geninde G241R polimorfizmi yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. **Sonuç:** Bizim çalışmamızdaki sonuçlara göre çölyak hastalığında intersellüler adezyon molekül-1 G241’in rolünü gösteremedik.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, intersellüler adezyon molekül-1

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik yatkınlığı olan kişilerde ince barsağın, gliadin ile tetiklenen, T-hücre aracılı immün hastalıktır. Bu durum, villöz atrofi, kript hiperplazisi ve malabsorbsiyon ile sonuçlanır (1).

ÇH, ince barsakta lamina propria da aktive CD4 T hücreler ve epitelde CD8 T hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir (2). ÇH ile en güçlü genetik ilişki HLA-DQ2 ve DQ8 molekülleri ile gösterilmiştir (3). HLA genleri dışında, ÇH ile ilişkisi olabileceği düşünülen bazı genlerle ilgili çalışmalar mevcuttur. Myosin IXB (MYO9B) geni ile ÇH arasında pozitif ilişki saptanmıştır (4). Hollanda popülasyonunda, CYP4F3 ve CYP4F2 ile ÇH riski arasında ilişki gösterilmiştir (5). ÇH riski ile ilişkisi olan diğer bir gen ise 19p13’de bulunan intersellüler adezyon molekül-1 (ICAM-1) genidir. ICAM-1 geni, hücre yüzey glikoproteinini olan ICAM-1’i (CD54) kodlar ve lökosit integrinleri (LFA-1, Mac-1) için ligand fonksiyonuna sahiptir. İmmün ve inflamatuvar olaylarda rol alan hücrelerden (vasküler endotel, epitel, antijen sunan hücreler, aktive lenfositler) salınır. İnterferon- γ , interlökin-1, tümör nekrozis faktör- α

Background and Aims: Celiac disease is a chronic inflammatory disease of the intestines that occurs after gluten intake in genetically susceptible individuals. The intercellular adhesion molecule -1 gene codes for the intercellular adhesion molecule -1 protein, which plays a pivotal role in inflammatory diseases. Intercellular adhesion molecule -1 levels have been shown to be increased in celiac disease patients. We aimed to define the relationship between an intercellular adhesion molecule -1 gene polymorphism and celiac disease risk in the Turkish population. **Material and Methods:** Forty celiac disease patients and 40 healthy controls were included in this study. The G241 R (rs 1799969) polymorphism was analyzed. **Results:** No statistically significant difference was detected in the frequency of the G241R polymorphism in the intercellular adhesion molecule -1 gene between celiac disease patients and healthy controls. **Discussion:** Further larger scale analyses are needed to support the findings of the present study.

Key words: Celiac disease, intercellular adhesion molecule -1

gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından salgılanması artar. ICAM-1, lökosit adezyonu ve inflamatuvar ve immün yanıtın oluşmasında kritik basamaktır. ICAM-1, lökositlerin endotel hücrelerine adezyonunu arttırır (6). Glutensiz diyet alanlar ile sağlıklılar karşılaştırıldığında aktif ÇH olan kişilerin ince barsak biyopsilerinde ICAM-1 ekspresyonunun artmış olduğu görülmüş (7). Aktif ÇH olan kişilerin serumunda da ICAM-1 seviyelerinin daha yüksek olduğu gösterilmiş (8). ICAM-1 geninde birkaç polimorfizm tanımlanmıştır. G241R (rs1799969) ve K469E (rs5498) en çok çalışılan ICAM-1 gen polimorfizmleridir. Biz bu çalışmada Türkiye’de ÇH olanlarda, ÇH riski ile ICAM-1 G241R polimorfizminin ilişkisini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 2008-2011 yılları arasında ÇH tanısı ile takip edilmekte olan hastalar alındı. ÇH tanısı revize European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition kriterlerine göre kondu (9). Çalışmaya 40 ÇH olan hasta ve 40 sağlıklı kontrol dahil edildi.

İletişim: Fatma Ebru AKIN

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Üniversiteler Mahallesi Bilkent Caddesi No:1 Çankaya, Ankara, Türkiye
E-mail adresi: ebrudakin@hotmail.com

Geliş Tarihi: 10.02.2016 • **Kabul Tarihi:** 17.03.2016

DOI: 10.17941/agd.315845

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı, çalışmaya katılanlara gönüllü olur formu imzalatıldı.

ICAM-1 Genotipleme

Hastalardan ve kontrollerden alınan periferik kandan genomik DNA izolasyonu, hazır kit (Qiagen, GmbH, Hilden, Germany) ile yapıldı. ICAM1 kodon 241 (G241R) polimorfizmi tayini için RFLP [PCR-restriction fragment-length polymorphism (RFLP)] yöntemi kullanıldı. Bu bölgelere spesifik hazırlanan primerler kullanılarak ilgili bölgeler amplifiye edildikten sonra, R241 alleli için BsrGI restriksiyon enzimi ile kesim yapıldı. Sonuç ürünler %2'lik agaroz jelde yürütülerek genotipler belirlendi.

İstatistiksel Analiz

ÇH ve kontrol grubunun genotip ve allel yüzdelerinin karşılaştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı.

BULGULAR

ÇH ve kontrol grubundaki, 241. kodondaki (rs1799969) ICAM-1 genotip ve allellerinin sıklıkları karşılaştırıldı. ÇH ve kontrol grubu'nun G241R genotiplerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$). ÇH ve kontrol grubunda homozigot GG genotipi yüzdesi sırasıyla %90 ve %80 idi ($p = 0,348$). Heterozigot GR genotipi olgu yüzdesi ÇH ve kontrol grubunda sırasıyla %3 ve %8 idi ($p = 0,194$). Homozigot RR genotipi olgu yüzdesi ÇH ve kontrol grubunda sırasıyla %1 ve %0 idi ($p = 1$). ÇH ve kontrol grubunda homozigot GG genotipi, heterozigot GR genotipi ve homozigot RR genotipi olanların sayıları yönünden dağılımı Şekil 1'de verilmiştir.

Her iki grup toplam G alleli ve R alleli yüzdeleri yönünden karşılaştırıldı. ÇH ve kontrol grubunda toplam G alleli yüzdesi sırasıyla %93.75 ve %90 idi ($p = 0,563$). ÇH ve kontrol grubunda toplam R alleli yüzdesi sırasıyla %6.25 ve %10

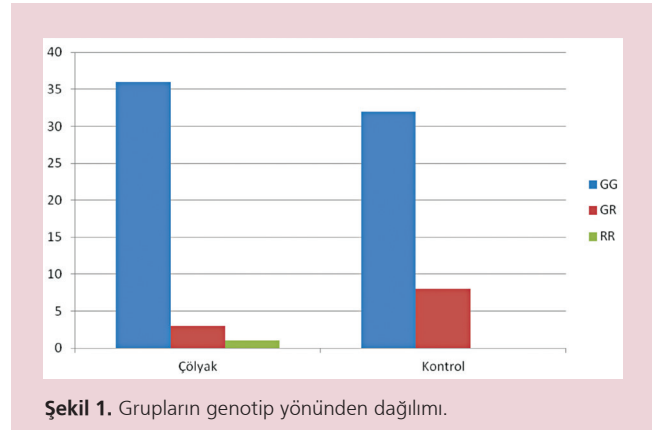
idi ($p = 0,563$). Gruplar arasında allel yüzdesi açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Biz bu çalışmada Türkiye'de ÇH olan hastalarda ÇH riski ile ICAM-1 genindeki polimorfizmin rolünü araştırdık. ÇH ve diğer otoimmün hastalıklarda daha önce çalışılmış olan G241R (rs1799969) mutasyonunu analiz ettik. Bizim çalışmamızda ÇH riski ile G241R mutasyonu arasında ilişki saptamadık. Literatüre baktığımızda ÇH riski ile G241R mutasyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda farklı toplumlarda farklı sonuçlar elde edildiğini görmekteyiz (10-12).

Fransa'dan Abel M ve ark.'larının 180 ÇH olan hasta ve 212 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı çalışmalarında ICAM1 R241 varyantı ÇH ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada ÇH olan hastalar çocukluk dönemi ya da erişkin döneminde tanı almalarına göre incelendiğinde erişkin dönemde tanı alanlarda R241 varyantının daha belirgin olduğu görülmüştür (10). Biz çalışmamızda hastalarımızı ÇH tanısı aldıkları yaşlara göre gruplandırmadık.

Kaur G ve ark.'larının Hindistan'dan yaptıkları çalışmada 37 ÇH olan çocuk hasta 166 sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ÇH riski yönünden ICAM-1 genindeki



Tablo 1. Grupların G241R genotip ve allel sıklığının karşılaştırılması

	Çölyak (n=40)	Kontrol (n=40)	P değeri
G241R			
GG	36 (90)	32 (80)	0,348
GR	3 (7,5)	8 (20)	0,194
RR	1 (2,5)	0 (0)	1
Allel G	75 (93,75)	72 (90)	0,563
Allel R	5 (6,25)	8 (10)	0,563

*Parametreler n (%) olarak verilmiştir.

G241R allel ve genotip sıklığında istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu çalışmadaki sonuçlar bizim çalışmamızdaki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir (11).

Son olarak İspanya'dan yapılan çalışmada ise 608 ÇH olan hasta 537 sağlıklı ile karşılaştırılmıştır. Dema B ve ark.'larının yaptığı bu çalışmada ÇH olan hastalar ve kontrol grubu arasında G241R polimorfizminin genotipik ve allelik sıklıklarında herhangi bir fark saptanmamıştır (12). Bu çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçları benzerlik göstermekle birlikte bizim çalışmamızın kısıtlılığı hasta sayımızın az olmasıdır. Bu sonuçların Türk popülasyonu için geçerliliği daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalarla doğrulanmalıdır.

Literatüre baktığımızda aktif ÇH olan kişilerin ince barsak biyopsilerinde ve serumlarında ICAM-1 ekspresyonunun artmış olduğu görülmüş (7,8). Ancak, İspanya ve Hindistan'dan yapılan çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda ÇH ile ICAM-1 gen polimorfizmi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. ÇH'na sahip kişilerin doku ve serumunda ICAM-1 seviyesinde artış varken ICAM-1 geninde polimorfizm saptanmaması, ÇH ile ICAM-1 arasındaki ilişkinin sebepten çok sonuç ilişkisi olduğunu düşündürülebilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda ÇH riski ile ICAM-1 gen polimorfizminin ilişkisini gösteremedik. Bu konuda ülkemiz açısından kesin bir sonuca varabilmek için farklı bölgelerden daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ferguson A, MacDonald TT, McClure JP, Holden RJ. Cell-mediated immunity to gliadin within the small-intestinal mucosa in coeliac disease. *Lancet* 1975;1:895-7.
2. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002;2:647-55.
3. Sollid LM, Markussen G, Ek J, et al. Evidence for a primary association of coeliac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med* 1989;169:345-50.
4. Monsuur AJ, de Bakker PI, Alizadeh BZ, et al. Myosin IXB variant increases the risk of coeliac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat Genet* 2005;37:1341-4.
5. Curley CR, Monsuur AJ, Wapenaar MC, et al. A functional candidate screen for coeliac disease genes. *Eur J Hum Genet* 2006;14:1215-22.
6. van de Stolpe A, van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med (Berl)* 1996;74:13-33.
7. Sturgess RP, Macartney JC, Makgoba MW, et al. Differential upregulation of intercellular adhesion molecule-1 in coeliac disease. *Clin Exp Immunol* 1990;82:489-92.
8. Jelínková L, Tucková L, Sánchez D, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, E-selectin, and IL-2 receptors in coeliac disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:398-402.
9. Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Arch Dis Child* 1990;65:909-11.
10. Abel M, Cellier C, Kumar N, Cerf-Bensussan N, et al. Hum adult-hood-onset coeliac disease is associated with intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gene polymorphism. *Immunol* 2006;67:612-7.
11. Kaur G, Rappaport CC, Kumar S, et al. Polymorphism in L-selectin, E-selectin and ICAM-1 genes in Asian Indian pediatric patients with coeliac disease. *Hum Immunol* 2006;67:634-8.
12. Dema B, Martínez A, Polanco I, et al. ICAM1 R241 is not associated with coeliac disease in the Spanish population. *Hum Immunol* 2008;69:675-8.

Karın ağrısı etiolojisinde ne var? Bir makroamilazemi vakası

What is the etiology of abdominal pain? A case of macroamylasemia

Furkan Bertuğ ÇETİN¹, Süleyman DOLU¹, Yasin ŞAHİNTÜRK¹, Seyit UYAR¹, Feyzi BOSTAN¹, Ayhan Hilmi ÇEKİN²

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹İç Hastalıkları Kliniği, ²Gastroenteroloji Kliniği, Antalya

Karın ağrısı ile başvuran ve akut pankreatit düşünülen hastalardan öncelikle istenmesi gereken laboratuvar tetkikleri arasında amilaz ve lipaz yer alır. Ancak amilaz pankreatit dışında birçok sistemik hastalık nedeniyle kullanılan ilaçlara bağlı olarak ya da cerrahi ve travma sonrası yükselir. Karın ağrısı ile başvuran amilaz düzeyi yüksek olduğu halde pankreatit olmayan hastalarda makroenzimler akla gelmelidir. Makroamilazemi, makroenzimlerin ilk tanımlanmış olanı ve en sık görülenidir. Bu hastalarda başka bir nedenle oluşabilen karın ağrısı yanlışlıkla pankreatit düşündürülebilir ve bu durum tanıda ve tedavide karışıklığa neden olabilir. Makroamilazeminin erken tespit edilmesi yanlış akut pankreatit tanısını, gereksiz tedavileri ve yapılacak olan invaziv işlemleri önler. Bu çalışmada 2 aydır epigastrik bölgede olan karın ağrısı, şişkinlik, bulantı ve kusma şikayetleri ile presente olan 81 yaşındaki bir makroamilazemi vakası sunuldu.

Anahtar kelimeler: Makroamilazemi, akut pankreatit, makroenzimler

Serum amylase and lipase levels should be tested in patients admitted to the hospital with abdominal pain to rule out acute pancreatitis. Serum amylase levels may also increase in many systemic diseases and both postsurgical and posttraumatic conditions. Elevated serum amylase levels also may be the side effects of certain drugs. Macroamylasemia should be considered in patients with elevated amylase levels but without any intraabdominal pathologies or drug interactions. Macroamylasemia was the first described and most frequently seen of the macroenzyme types. In these patients, abdominal pain might emerge due to another reason and may incorrectly be referred to as pancreatitis. This situation may cause confusion and lead to both incorrect diagnosis and subsequent inappropriate treatment. Early detection of macroamylasemia not only prevents the misdiagnosis of pancreatitis but also avoids unnecessary treatment or invasive procedures. In this case, we report an 81-year-old macroamylasemia patient who presented with complaints of epigastric pain, bloating, nausea, and vomiting for two months.

Key words: Macroamylasemia, acute pancreatitis, macroenzymes

GİRİŞ

Akut pankreatit pankreasın inflamatuvar bir hastalığıdır ve akut ödematöz tablodan ciddi ve mortal seyredabilen nekrotizan durumlara kadar çeşitli klinik seyirlerle karşımıza çıkabilir. Hastalar sıklıkla karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri ile acil servislere başvururlar. Serum amilaz ve lipaz düzeyleri de akut pankreatit düşünülen hastalarda öncelikle bakılan biyokimyasal tetkiklerdir. Safra taşları, alkol kullanımı, ilaçlar, travma, enfeksiyonlar, metabolik bozukluklar, iskemik ve genetik sebepler gibi bir çok neden akut pankreatite yol açabilir (1).

Amilaz düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (~55000 Da) ve nişastanın sindiriminde görev alır (4). Akut pankreatitin ilk 12-24 saatinde amilaz düzeyi en yüksek seviyeye çıkar ve ardından klinik düzelme ile birlikte geriler (1). Amilaz en fazla tükrük bezi ve pankreasta bulunduğu için bu organların patolojilerinde kan değerleri çok yüksek seviyelere ulaşır (2). Ayrıca birçok gastrointestinal hastalık, cerrahi ve travma, sıvı-elektrolit bozuklukları, serebrovasкуляр hadiseler, kardiyopulmoner patolojiler, diyabetes

mellitus ve ilaçlar gibi bir çok neden de amilaz yükseliği yapabilir (2). Vücuttan atılımı da böbrekler yoluyla olduğu için böbrek yetmezliği de amilaz yüksekliği yapan nedenlerden birisidir (4).

Makroenzimler; plazmada bulunan enzimlerin veya izoenzimlerinin yüksek molekül ağırlıklı formlarına verilen isimdir (5). Bu makroenzimler rutin laboratuvar tetkikleri ile normal kan değerlerinin daha yüksek ölçülmesine ve yanlış teşhisler konulmasına neden olabilirler. Bu yüzden semptomu olmayan ya da semptomları ile serum kan değerleri arasında ilişki olmayan ve süreklilik gösteren yüksek serum enzim düzeyleri olan hastalarda makroenzim varlığı düşünülmelidir ve amilaz/kreatin klirens oranının hesaplanması makroamilazemi tanısında yol göstericidir (5).

OLGU

Seksen bir yaşında bayan hasta, yaklaşık 2 aydır epigastrik bölgede olan karın ağrısı, şişkinlik, bulantı ve kusma

İletişim: Furkan Bertuğ ÇETİN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Kliniği, Antalya

Tel: +90 242 249 44 00 - 2800 • E-mail: furkanbertugcetin@hotmail.com

Geliş Tarihi: 14.12.2016 • **Kabul Tarihi:** 26.01.2017

DOI: 10.17941/agd.315853

şikayetleri ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Yapılan fizik muayenede epigastrik hassasiyeti vardı, defans/rebound yoktu, barsak sesleri normoaktifti. Acil serviste yapılan laboratuvar tetkiklerinde lökosit (WBC): 4.900/mm³, hemogloblin (Hgb): 9,1 g/dL, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR): 99 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 24,60 mg/L, kan üre nitrojeni (BUN):14 mg/dl, kreatinin: 0,9 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 19 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 4 U/L, gama glutamil transpeptidaz (GGT): 9 U/L, alkalen fosfataz (ALP): 44 U/L, amilaz: 1018 U/L, lipaz: 2 U/L olması üzerine çekilen batın ultrasonografi (USG)'de safra kesesinin opere intrahepatik safra yollarının normal ve koledok çapının 8 mm olduğu saptandı. Hasta akut pankreatit ön tanısıyla gastroenteroloji servisine yatırıldı. Öyküsünde ağrısının 2 aydan beri epigastrik bölgede lokalize olduğu, ara ara şiddetlenip azaldığı, yemeklerle ilişkisi olmadığı ve zaman zaman bulantı kusmanın eşlik ettiği öğrenildi. Hastanın ishal, kabızlık ya da rektal kanama şikayeti yoktu. Özgeçmişinde kronik obstruktif akciğer hastalığı ve geçirilmiş kolesistektomi öyküsü vardı. Düzenli olarak salbutamol, tiotropium bromür, flutikazon propionat kullanıyordu. Ayrıca hasta 2 ay önce başka bir hastanede koledokolitiazis ön tanısıyla endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) yapılmış ve safra çamuru ekstrakte edilmişti. 2 aydır karın ağrısı için pantaprozol tablet kullanmakta olan hastanın medikal ya da bitkisel başka ilaç kullanımı yoktu.

Akut pankreatit etiyojisi için bakılan kan trigliserid ve kalsiyum düzeyi normaldi. Yapılan servis abdominal ultrasonografide normal sonografik bulgular saptandı. Pankreatit tanısını ve etiyojisini değerlendirmek amacıyla çekilen batın bilgisayarlı batın tomografide intrahepatik safra yolları ve koledok içerisinde yaygın hava dansiteleri ve genişleme olup, koledok çapı pankreas başı lokalizasyonunda yaklaşık 11 mm olarak ölçüldü. Ayrıca batın tüm kadranlarda özellikle kolon segmentlerinde daha belirgin olmak üzere distansiyon vardı ve özellikle çekumda, rektosigmoid bölgede, çıkan kolon lokalizasyonunda duvar kalınlaşmaları saptandı. Olası koledok patolojisi için maniyetik rezonans-kolanjiyopankreatografi (MRCP) çekildi. MRCP'de koledok distal kesimde 7 mm çapında, T2A sekansında hipointens dolum defektine neden olan lezyon

izlendi. Bu nedenle ERCP yapıldı ve koledok normal olarak değerlendirildi.

Görüntülemelerinde pankreatit ile ilgili bulgu saptanmayan, MRCP bulguları geçirilmiş ERCP' ye bağlı hava dansiteleri ile uyumlu olan, ağrısı tipik pankreatit ağrısı ile uyumlu olmayan hastaya epigastrik ağrısı nedeniyle İntervenöz (IV) proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi verildi. Ağrısı 3. günde gerileyen hastaya üst gastrointestinal endoskopi yapıldı ve normal olarak tespit edildi. Batın tomografide saptanan patolojik bulgular nedeniyle yapılan kolonoskopi de normaldi.

Ağrısı geçmesine rağmen amilaz değerleri hep yüksek seyreden hastaya (Tablo 1) parotis ve submandibular bezleri değerlendirmek amacıyla ultrasonografi yapıldı ve birkaç adet milimetrik reaktif lenf nodu dışında patolojik bulgu saptanmadı. Mezenter iskemi açısından yapılan mezenter doppler ultrasonografide tüm damarsal yapılarda normal akım izlendi. Ovaryan-fallop kisti, pelvik inflamatuvar hastalık açısından kadın hastalıkları ve doğum bölümü tarafından değerlendirildi; jinekolojik patoloji tespit edilmedi. Multiple myelom açısından gönderilen serum ve idrar immünoelektroforezi normal olarak sonuçlandı. Yapılan görüntülemelerinde amilaz yüksekliğine neden olabilecek solid bir tümör tespit edilmedi. Tüm bu değerlendirmeler neticesinde hastada makroamilazemi olabileceği düşünüldü ve amilaz/kreatinin klirensine oranını belirlemek amacıyla 24 saatlik idrarda ve serumda amilaz ve kreatinin değerleri çalışıldı. İdrar amilazı 23.03 IU/L, serum amilazı 887 IU/L, idrar kreatinini 501.6 mg/dl, serum kreatinini 1.17 mg/dl saptandı. Amilaz/kreatinin klirensi oranı %0.05 (%1.8-3.2) bulundu ve bu sonuç makroamilazemi lehine yorumlandı. Yakınmaları semptomatik tedavi ile geçen hasta taburcu edildi. Taburcu olduktan sonra takibine poliklinikten devam edilen hastanın amilaz değerleri yine yüksek olarak devam etti (Tablo 1). Hastanın polikliniğimizde halen tedavisi ve takibi devam etmektedir.

TARTIŞMA

Karın ağrısı ile gelen hastalarda amilaz yüksekliği saptanması durumunda ilk akla gelecek hastalık akut pankreatittir (3). Akut pankreatit tanısı tipik karın ağrısı, ami-

Tablo 1. Kan amilaz ve lipaz düzeyleri

	Hastanın 3 Ay Önceki Laboratuvarı	Hastanın Serviste Yattığı Süre Boyunca Olan Laboratuvarı				Hastanın 2 Ay Sonraki Laboratuvarı
	26.01.2015	09.04.2015	11.04.2015	16.04.2015	20.04.2015	15.06.2015
Amilaz (U/L)	465	1018	860	813	787	702
Lipaz (U/L)	13	12	11	8	22	8

laz veya lipaz yüksekliği ve görüntüleme yöntemlerinde pankreas hasarı bulgularından en az iki tanesinin olması ile konulmaktadır (6). Serum amilaz düzeyleri serebrovasküler hastalık, solunum ve kalp hastalıkları, ilaçlar, hepatobiliyer hastalıklar, diyabetes mellitus, peptik ülser, böbrek-over-gastrointestinal sistem maligniteleri, intra ve ekstraabdominal cerrahiler, travma, dislipidemi, feokromasitoma, multipl miyelom, organ transplantasyonları, enfeksiyonlar, kronik pankreatik kaynaklı patolojik olmayan hiperamilazemi ve ailesel hiperamilazemi gibi birçok durumda yüksek bulunabilmektedir (2) (Tablo 2).

Makroenzimler fizyolojik ya da patolojik durumlarda serumda bulunan yüksek molekül ağırlıklı komplekslerdir (2). Makroenzimler ilk kez 1964 yılında Wilding ve arkadaşları tarafından amilaz için tanımlanmıştır (4). Daha sonra lipaz, AST, ALT, kreatin kinaz (CK), GGT, ALP, asit fosfataz (AP) gibi enzimler için bu tanımlamalar kullanılmıştır (4,5).

Makroamilazemi sağlıklı bireylerde en sık bildirilen makroenzim olmasına rağmen patogenezi hala tam olarak anlaşılamamıştır (2,7). Makroamilazlar genellikle s-izoenzi-

min immünglobin G (IgG) veya immünglobin A (IgA) ile oluşturduğu komplekslerdir ve %92'sinde amilaz enzimi IgA tipi ile kompleks oluşturmaktadır (2,7). Bu kompleks kappa ya da lambda hafif zincirler ile oluşur ve boyutları nedeniyle böbrek glomerüllerinden geçemezler ve kanda kalırlar (2). Ancak bu bağlanmanın niye ve nasıl olduğu, neden tüm enzimlerde olmadığı ve neden bazı kişilerde olduğu henüz net olarak bilinmemekle birlikte doğal ya da iyatrojenik iki farklı yolla oluştuğuna dair teoriler vardır (2).

Doğal yollarla oluşan makroamilazemi için en çok öne sürülen teori moleküler benzerlik teorisi (4). Bu teoriye göre bir self antijenin yabancı bir antijene moleküler benzerliği nedeniyle ona karşı gelişen antikörlerle reaksiyon vermesi söz konusudur. Günlük diyetimiz içinde hayvansal gıdalarla birlikte amilaz gibi antijenleri de alıyoruz, dolayısıyla gerçekleşebilecek bir çapraz reaksiyon sonucu makroamilazemi oluşabilir. Ayrıca gastrointestinal sistemin mukozal yüzeyinde en çok immünoglobulin A bulunduğu için de makroamilazeminin neden en çok IgA tipi ile kompleks oluştuğu açıklanabilir. Diğer bir öne sürülen teori ise otoimmün hastalıklarda görülen bozulmuş immün

Tablo 2. Amilaz yüksekliği yapan nedenler

Pankreas Hastalıkları	Pankreatit Pankreatit komplikasyonları (psödokist, abse) Travma Ameliyat ERCP Duktal tıkanıklık Pankreas kanseri Kistik fibrozis	Jinekolojik Hastalıklar	Ektopik gebelik rüptürü Over veya fallop kistleri Pelvik inflamatuvar hastalık
Tükrük Bezi Hastalıkları	Enfeksiyon Travma Radyasyon Duktal tıkanıklık	Malignite	Solid tümör (over, prostat, akciğer, özofagus, meme ve timus) Multiple myelom Feokromasitoma
Gastrointestinal Hastalıklar	Perfore veya penetre peptik ülser Perfore bağırsak Obstrükte bağırsak Mezenterik iskemi Apendisit Kolesistit Karaciğer hastalığı Ciddi gastroenterit Çölyak hastalığı	Diğer	Böbrek yetmezliği Alkol kullanımı Makroamilazemi yanıklar Asidoz (ketotik ve non-ketotik) Gebelik AIDS Serebral travma Abdominal aort anevrizması Anorexia nervosa, bulimia Post-operasyon ilaç Idiopatik double-balon enteroskopi sonrası Akut karaciğer yetmezliği

Tablo 3. Makroamilazemi çeşitleri

	Serum Amilaz	Serum Lipaz	İdrar Amilaz	Amilaz/Kreatinin Klirensi
Tip-1	Artar	Normal	Düşük	Çok düşük
Tip-2	Artar	Normal	Düşük/Normal	Düşük
Tip-3	Normal	Normal	Normal	Düşük/Normal

tolerans teorisi. Yani bireyin kendine ait antijenlerine (self-antijen) karşı reaksiyon oluşturmalarıdır (4). Nar ve arkadaşlarının yaptığı bir olgu sunumunda çölyak hastalığı bulunan kişilerde, glutensiz diyetle makroamilazeminin kaybolduğunun gösterilmesi de bu teoriyi desteklemektedir (8). Bizim olgumuzda da otoimmün hastalık düşündürecek semptom ve fizik muayene bulgusu yoktu ve gönderilen otoantikörler da negatif olarak saptandı.

İyatrojenik makroamilazemi; amilazın enzim-substrat kompleksidir. IV olarak verilen glikoprotein ya da polisakarit infüzyonu ile oluşur (9). Amilaz enzimi bu ürünlerin doğal substratına benzediğinden yüksek moleküler kütleyle sahip kompleks oluştururlar ve oluşan bu kompleksler böbreklerden atılamaz ve serumda birikir (4).

Makroamilazeminin 3 tipi vardır (Tablo 3). Tip 1’de; artmış serum total amilazı, düşük amilaz/kreatinin klirensi oranı vardır. Tip 2’de; serum total amilazı artmış, amilaz/kreatinin klirensi fazla düşmemiştir. Tip 3’de ise serum amilazı normaldir (5). Bizim hastamız da Tip 1 makroamilazemi ile uyumluydu.

Amilaz renal yolla atılan bir enzimdir ve serum amilaz seviyelerindeki artış idrar amilaz aktivitesini artırır (2). Bu nedenle akut pankreatitli hastalarda idrar amilaz değeri de yükselir (2). Fraksiyone amilaz klirensi (amilaz/kreatinin klirens oranı) %1,8-3,2 arasında bir değerdir. Makroamilazemi durumunda idrar amilaz düzeyi azalacağı için fraksiyone amilaz klirensi de azalır (10). Diğer hiperamilazemi nedenleri dışlanan bir hastanın fraksiyone amilaz klirensinin düşük olması makroamilazemi tanısını destekler. Bizim

hastamızın da bakılan fraksiyone amilaz klirensi düşük olarak ölçüldü ve hastada herhangi bir renal patoloji olmadığı için bu durum makroamilazemi lehine yorumlandı.

Amilaz/kreatinin klirensi oranı da her makroamilazemili hastada doğru sonuç vermeyebilir (5). Ancak hastanın mevcut kliniği hala makroamilazemi düşündürüyorsa öncelikle protein elektroforezi yapılmalı ve buna göre değerlendirilmelidir (5). Polietilen glikol ile çöktürme testi, ısıya dayanıklılık testi, aktivasyon enerjisi ve amonyum sülfatla çözümlülük ve ELISA yöntemi bu aşamada kullanılacak diğer tarama testleridir (5). Ancak tarama testlerinden sonuç alınamazsa jel filtrasyon testi, immün elektroforez ve immün fiksasyon testlerine başvurulabilir (5). Bizim hastamızın idrar amilaz/kreatinin klirensi düşük olduğu için ileri incelemeye gerek yoktu ancak hiperamilazemi etiyojisi için yapılan kan ve idrar immünfiksasyon elektroforezleri normal olarak tespit edildi.

Sonuç olarak bir tanının konulması ancak o tanının düşünülmesi ile olasıdır. Makroamilazemi, hiperamilazemi yapan nedenlerden biri olup, amilaz yüksekliği saptanan hastalarda eğer klinik, fizik muayene ve öncelikli yapılan görüntülemeler herhangi bir patolojiyi işaret etmiyorsa düşünülmesi gereken tanılardan biridir. Makroamilazeminin erken tespit edilmesi pankreatit tanısına yönelik yapılacak olan ileri tetkik ve tedavileri önleyecektir. Bir hastada makroamilazemi tanısı konulduğunda, bu sonuç hakkında hastaya ve yakınlarına bilgi verilmelidir. Böylece, kişiye herhangi bir şikayetle hastaneye başvurduğu zaman gereksiz ileri tetkik ve invaziv işlemlerin yapılmasını engelleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Pekmezci S. Akut pankreatitte yaklaşım ve tedavi. In: Göksoy E, Şentürk H. Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları. Sempozyum Dizisi. Ocak 2002;s.239-62.
2. Yalnız M, Asoğlu M, Demirel U, et al. A case of hyperamylasemia: Macroamylasemia? Review of the literature. J Clin Exp Invest 2011;2:98-101.
3. Almiş H, Bucak İH, Çelik V, et al. İyi bilinen, ancak ilk düşünülmemeyen bir tanı: Makroamilazemi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2015;5:78-9.
4. Türkçapar N, Özden A. Makroenzimler. Güncel Gastroenteroloji Dergisi. 2006;10:269-72.
5. Özaslan E, Sivri B. Makroenzimler ve makroamilazemi. Güncel Gastroenteroloji Dergisi 1998;2:163-9.
6. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS; American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: Management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013;108:1400-15. Erratum in; Am J Gastroenterol 2014;109:302.
7. Rabsztyń A, Green PH, Berti I, et al. Macroamylasemia in patients with celiac disease. Am J Gastroenterol 2001;96:1096-100.
8. Nar H, Uyanıkoğlu A, Aydoğan T, Yenice Y. A celiac patient presenting with hyperamylasemia: A case report. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 2013;12:30-1.
9. Durr HK, Bode C, Krupinski R, Bode CH. A comparison between naturally occurring macroamylasemia and macroamylasemia induced by hydroxyethyl-starch. Eur J Clin Invest 1978;8:189-91.
10. Levitt MD. Clinical use of amylase clearance and isoamylase measurements. Mayo Clin Proc 1979;54:428-431.

Primer sklerozan kolanjiti taklit eden otoimmün kolanjiyopati: Vaka sunumu

Autoimmune cholangiopathy mimicking primary sclerosan cholangitis: A case report

Muhammet Yener AKPINAR, Bülent ÖDEMİŞ, Sabite KAÇAR, Hale GÖKCAN, Ufuk Barış KUZU, Ertuğrul KAYAÇETİN

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Otoimmün kolanjiyopati veya immünglobulin G4 ilişkili sklerozan kolanjit immün sistem ilişkili bir kolanjit tipidir. Otoimmün pankreatit sıklıkla bu duruma eşlik eder; bununla beraber hastaların çok az bir yüzdesinde otoimmün kolanjiyopati tek başına da görülebilir. 69 yaşında kadın hasta kliniğimize halsizlik, kaşıntı ve sarılıkla başvurdu. Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi de intrahepatik safra yollarında çok sayıda darlık ve dilatasyonlarla beraber ana koledok distalde darlığa rastlandı. Sklerozan kolanjitin diğer nedenlerini ekarte edebilmek için hastadan immünglobulin G4 çalışıldı ve sonuç 1.200 mg/dl olarak geldi. Bu sonuçla otoimmün kolanjiyopati tanısı kondu. Otoimmün kolanjiyopati intrahepatik ve/veya extrahepatik safra yollarında darlık olan hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulmalıdır. Şüphe edilen hastalarda immünglobulin G4 tarama amaçlı kullanılabilir. Otoimmün kolanjiyopatının tanı ve tedavisi hastaları ilerleyen zamanda siroz veya gereksiz cerrahiden koruyacaktır.

Anahtar kelimeler: Otoimmün kolanjit, primer sklerozan kolanjit

GİRİŞ

Otoimmün kolanjiyopati, diğer isimleri immünglobulin (Ig) G4 ilişkili kolanjiyopati ve IgG4 ilişkili sklerozan kolanjit (IgG4-SK) olarak bilinen, safra yollarını etkileyen immün sistem ilişkili bir kolanjit tipidir. Bu hastalık histopatolojik olarak safra yollarının lenfoplazmositer hücrelerle infiltrasyonu ve yüksek IgG4 düzeyleri ile karakterizedir (1). Otoimmün pankreatit sıklıkla IgG4-SK ilişkilidir, bununla beraber hastaların az bir kısmında IgG4-SK tek başına da görülebilir (2).

IgG4-SK'de darlıklar safra yollarının farklı kesimlerinde olabilir. Biz burada sarılıkla başvuran, kolanjiyogramda primer sklerozan kolanjit (PSK) benzeri görünüm izlenen ve tanısı IgG4-SK olarak konulan hastamızı sunduk.

OLGU SUNUMU

Altmış dokuz yaşında kadın hasta hastanemize halsizlik, kaşıntı ve sarılıkla başvurdu. Başvuru esnasında hastanın laboratuvar parametreleri alanin aminotransferaz (ALT):

Autoimmune cholangiopathy or IgG4-related sclerosan cholangitis is an immune-mediated type of cholangitis. Autoimmune pancreatitis is frequently associated with this condition. However, in a minority of patients, autoimmune cholangiopathy exist alone. A 69-year-old female patient was admitted to our hospital with fatigue, pruritus, and jaundice. There were multiple strictures and dilations in the intrahepatic biliary tree with stricture in the distal part of the common bile duct. To exclude other causes of sclerosan cholangitis, IgG4 was studied. The IgG4 titer was 1200 mg/dl; therefore, the diagnosis was autoimmune cholangiopathy. Autoimmune cholangiopathy must be investigated in patients with biliary strictures in either the intrahepatic or extrahepatic bile ducts. IgG4 can be used to screen for autoimmune cholangitis. Diagnosis and treatment of this condition prevents patients from cirrhosis and unnecessary surgery.

Key words: Autoimmune cholangiopathy, primary sclerosan cholangitis

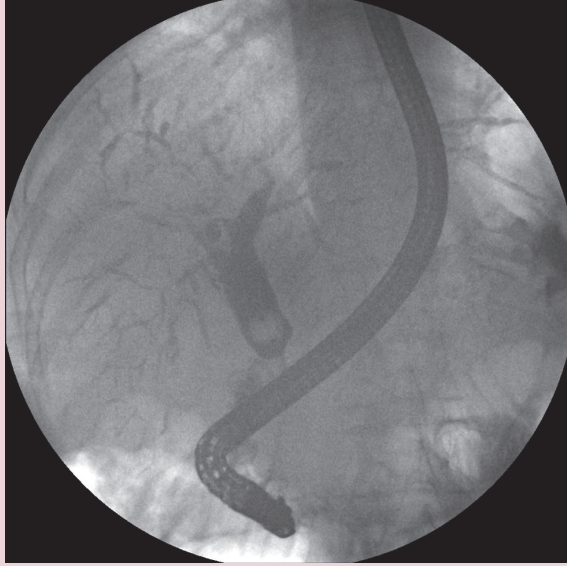
84 U/L (normal: <50), aspartat aminotransferaz (AST): 199 U/L (normal: <50), gama glutamil transpeptidaz (GGT): 862 U/L (normal: <55), alkalen fosfataz (ALP): 488U/L (normal:<195), total bilirubin: 6,3 mg/dl (normal: 0,3-1,2) ve direk bilirubin: 3,6 mg/dl (normal:0-0,2) olarak izlendi. Ultrasonografisinde intrahepatik safra yollarında dilatasyon izlenen hastaya endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) planlandı. ERCP esnasında hastanın kolanjiyografisinde intrahepatik safra yollarında multipl darlık ve darlık proksimalinde dilatasyonlar izlendi, beraberinde distal koledokta da darlık vardı (Resim 1). Koledok distalindeki darlıktan dolayı yapılan fırça sitolojisi negatif geldi. Darlık etiolojisini araştırmak için yapılan endoskopik ultrasonografide (EUS) pankreas parankimi bal peteği görünümde olup pankreas kanalı inceydi. Ayrıca pankreas başında kitle benzeri bir görünüm izlendi. EUS eşliğinde pankreastaki bu görünümünden alınan biyopsi de benign geldi. Sklerozan kolanjitin diğer nedenlerini dışlamak için hastadan IgG4 çalışıldı. IgG4 için sonuç

İletişim: Muhammet Yener AKPINAR
Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kızılay Caddesi,
Sıhhiye, 06100, Ankara
E-mail: muhammed.yener@gmail.com

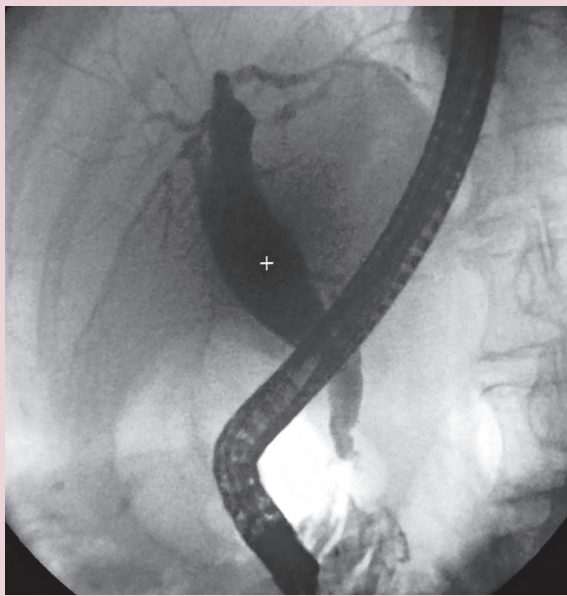
Geliş Tarihi: 29.06.2016 • **Kabul Tarihi:** 01.11.2016

DOI: 10.17941/agd.317040

1.200 mg/dl olarak geldi. Böylece hastaya IgG4-SK tanısı konulmuş oldu. Hastaya ivedi bir şekilde prednizolon 40 mg/gün ve ursodeoksikolik asit 1.200 mg/gün dozunda başlandı. Tedavi altında hastanın şikayetleri geriledi ve bilirübin, ALP ve GGT değerleri düştü. Tedavinin ikinci ayında IgG4 düzeyi 200 mg/dl olarak ölçüldü. İkinci ERCP’de intrahepatik safra yolundaki darlıklarda ve distal koledoktaki darlıkta anlamlı iyileşme tespit edildi (Resim 2).



Resim 1. Intrahepatik safra yollarında presitenotik dilatasyonların eşlik ettiği multipl darlıklar. Aynı zamanda koledok distaldeki darlık da görülmektedir.



Resim 2. Steroid tedavisi sonrasında intrahepatik safra yollarındaki darlıklar belirgin olarak düzeldi.

TARTIŞMA

IgG4-SK hastalığının gerçek prevalansı belli değildir. Erkeklerde kadınlara kıyasla 3 kat daha sık izlenen hastalığın ortalama görülme yaşı 69’dur (3). Çoğu hastada IgG4-SK otoimmün pankreatitle beraber görülür. Hastalık klinikte kendisini halsizlik, sarılık, kaşıntı bulguları ile gösterir (4). Laboratuvar bulgusu ALP, GGT ve bilirübinlerde yükselmez. IgG4 düzeyinin yüksekliği hastalığın en önemli laboratuvar bulgusudur. IgG4’ün 135 mg/dl’den yüksek olması IgG4-SK için %100 spesifik kabul edilir (5). Histolojik olarak hastaların safra yollarında lenfoplazmositer infiltrasyon ve fibrozis izlenir (6).

Biliyer darlığı olan hastalarda ayırıcı tanıya bir çok benign ve malign hastalıklar girer. Koledok distalindeki darlıklarda malign nedenlerden pankreas kanseri, ampuller tümörler ve distal yerleşimli kolanjiyokarsinom akla gelir. Ortak safra kanalı proksimalinde yerleşik darlıklarda ise Klatskin tümörü ilk akla gelen malignitedir. Darlıklar hem intrahepatik ve hem de ekstrahepatik safra yollarında yaygın olarak görülüyorsa primer sklerozan kolanjit ayırıcı tanıda ilk sıralarda gelir (7).

Geçen yıllarda safra yollarındaki tutulum yeri ve paterni dikkate alınarak dört farklı IgG4-SK tanımlanmıştır (8). Tip-1 koledok distalde izole darlıkla karakterli olup kronik pankreatit, pankreas kanseri ve kolanjiyokarsinomla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tip-2’de stenotik darlıklar hem intrahepatik hem de ekstrahepatik safra yolunda olup bu nedenle PSK ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tip-2 kendi içinde iki alt gruba ayrılır. Tip 2a’da intrahepatik safra yollarındaki darlıkların proksimalinde dilatasyon varken Tip 2b’de darlık proksimalinde dilatasyon yoktur. Tip-3, hiler bölgede ve koledok distalinde darlıkla karakterlidir. Tip-4’te ise darlık sadece hiler bölgede lokalizedir. Tip-3 ve Tip-4 IgG4-SK’nın, darlıkların yerleşim lokalizasyonundan dolayı mutlaka kolanjiyokarsinomla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Kolanjiyografik bulgular itibarıyla hastamız Tip 2a IgG4-SK kabul edildi.

Steroidler IgG4-SK için temel tedavi ajanıdır. Steroid tedavisine darlıkların yanıtı ekstrahepatik safra yollarına kıyasla intrahepatik safra yollarında daha fazladır. Ne yazık ki steroid tedavisinin kesilmesiyle beraber sıklıkla relaps görülür. IgG4-SK ile otoimmün pankreatitin beraber olması tedavi sonrası relaps riskini artırmaktadır (8).

Sonuç olarak safra yollarının intrahepatik ve/veya ekstrahepatik kısımlarında darlık veya darlıklar tespit edilen hastalarda IgG4-SK mutlaka akılda tutulmalıdır. IgG4 şüpheli hastalarda tarama için kullanılabilir. IgG4-SK’in uygun tanısı ve tedavisi hastaları gereksiz cerrahiden ve siroza ilerleyişten korur.

KAYNAKLAR

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
2. Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, et al. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:1334-43.
3. Navaneethan U, Gutierrez NG, Jegadeesan R, et al. IgG4 levels in bile for distinguishing IgG4-associated cholangiopathy from other biliary disorders: A single blinded pilot study. *Clin Endosc* 2014;47:555-9.
4. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64:3061-7.
5. Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012;19:536-42.
6. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. A nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014;21:43-50.
7. Zaydfudim VM, Wang AY, de Lange EE, et al. IgG4-associated cholangitis can mimic hilar cholangiocarcinoma. *Gut Liver* 2015;9:556-60.
8. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, et al. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2013;19:7661-70.

Intestinal lymphangiomas presenting with protein-losing enteropathy

Protein kaybettiren enteropati ile presente olan intestinal lenfanjiomatosis

Eray ATALAY¹, Halil İbrahim ERDOĞDU¹, Bilge Kağan TUR¹, Mehmet Tamer ÖZDEMİR²

Kafkas University School of Medicine, ¹Department of Internal Medicine, Kars
Resadiye State Hospital, ²Department of Internal Medicine, Tokat

Lymphangioma is a benign tumor characterized by proliferation and dilatation of lymph vessels. Lymphangiomas are submucosal tumors consisting of an endothelial lining with lymphatic spaces, lymphoid tissue, and smooth muscle. They can affect all the organs except the brain, because the brain does not contain a lymphatic system. Although this disease can be seen in any organ, intestinal presentation in an adult is very rare. In this case report, we present a 44-year-old woman with pretibial edema and hypoalbuminemia. Abdominal ultrasonography showed minimal free fluid, and a computed tomography scan showed segmental wall thickening of the ileum. The patient was diagnosed with intestinal lymphangiomas by capsule endoscopy.

Key words: Protein-losing enteropathy, lymphangioma

Lenfanjioma lenfatik sistemde proliferasyon ve genişleme ile karakterize bir benign tümördür. Lenfanjiomalar submukozal tümörlerdir, endotel ile kaplı lenfatik alan, lenfatik doku ve düz kas içerirler. Beyin dokusu lenfatik sistem içermediği için beyinde görülmez, bunun dışında bütün organları etkileyebilmektedir. Her organda görülebilmeye karşın yetişkin hastalarda ve intestinal tutulum çok nadirdir. Bu vakada pretibial ödem ve hypoalbuminemi olan 44 yaşında bayan hasta anlatılmıştır. Batın ultrasonografisinde minimal serbest sıvı görüldü. Tomografide ileumda segmental duvar kalınlaşması bulundu. Hastaya kapsül endoskopi ile intestinal lenfanjiomatosis tanısı konuldu.

Anahtar kelimeler: Protein kaybettirici enteropati, lenfanjioma

INTRODUCTION

Lymphangioma is a benign tumor characterized by proliferation and dilatation of lymph vessels (1,2). Lymphangiomas are submucosal tumors consisting of an endothelial lining with lymphatic spaces, lymphoid tissue, and smooth muscle (3,4). They can affect all the organs except the brain, because the brain does not contain a lymphatic system (5,6). Although this disease can be seen in any organ, intestinal presentation in an adult is very rare (7). In this case report, we present a 44-year-old woman with hypoalbuminemia, pretibial edema, and diagnosed intestinal lymphangiomas.

CASE

A 44-year-old female patient who had complaints of swelling in both legs and weight loss for 1 year was admitted to hospital. She had a history of hypertension and was using metoprolol 50 mg. The patient's physical examination was normal, except bilateral pretibial edema. Her laboratory findings were as follows: white blood cells 4.100 mm³ (4000–10500 mm³), hemoglobin 12.3 g/dl (normal: 12–16 g/dl), urea 19 mg/dl, creatinine 0.49

mg/dl, total protein 3.4 mg/dl, albumin 2.07 mg/dl, glucose 64 mg/dl, aspartate aminotransferase (AST) 14 U/L, and alanine aminotransferase (ALT) 10 U/L. The patient did not have urinary protein loss nor a history of chronic hepatic insufficiency. Anti-endomysium, cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA), perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, (pANCA), anti-gliadin immunoglobuline (Ig)A and IgG, and anti-transglutaminase IgA and IgG were all negative. She did not have tuberculosis. The patient was referred to the cardiology department. Echocardiographic and cardiologic evaluation were normal. Abdominal ultrasonography showed minimal free fluid, which reached a maximum of 10 mm at the Douglas pouch and between the intestinal loops. An abdominal computed tomography (CT) scan revealed paraaortic, aortocaval, and paraceliac conglomerate lymph nodes, the largest of which was 23 mm in diameter. At the ileum, there was a 35-cm-long segmental wall thickening (Figure 1,2). The patient underwent colonoscopy and gastroscopy. Gastroscopy found gastritis, and colonoscopy was normal. On positron emission tomography

İletişim: Bilge Kağan TUR

Department of Internal Medicine, Kafkas University School of Medicine,
Kars, Turkey
E-mail: kaantur542@gmail.com

Geliş Tarihi: 14.06.2016 • **Kabul Tarihi:** 22.02.2017

DOI: 10.17941/agd.317083



Figure 1. Segmental wall thickening at the ileum.



Figure 2. Lymph nodes in the abdomen.

(PET)-CT, there was fluorodeoxyglucose (FDG) uptake at the sites of intestinal wall thickening. Bone marrow biopsy results were normocellular to mild hypercellular and immunophenotype analysis gave no pathologic results. Neck CT scan did not reveal any suspicious findings. Double balloon enteroscopy was performed and showed edema and lymphangiectasis at the ileum. After that, the patient underwent capsule endoscopy, and the results showed a polypoid formation bulging into the lumen of the jejunum, and the mucosa was viewed as dense lymphangiectasia (Figure 3,4). This view continued for a 40-cm segment of middle and distal jejunum. Lymphangiectasia was also present at the ileum. The patient was given a diet rich in protein and underwent laparoscopic excision. Macroscopy of the removed intestinal segment revealed, at the serosal surface, 2-cm grey-yellow spots and small, white, fluid-filled spaces. Microscopic observations were cystic, dilated lymphovascular formations of the intestinal mesentery and subserosa, which sometimes extended to the mucosa. The endothelium lining the lesions was D240, CD31, and ERG positive and CD34 negative. At the excision border, cystic, dilated lymphovascular formations at the submucosa were observed. These findings were compatible with a diagnosis of mesenteric and subserosal intestinal lymphangiomatosis.

The patient's post-surgical follow-up showed significant improvement, albumin reached normal levels, and her complaints resolved. At 1-year follow-up, her albumin was 4.24 g/dl, and she had no weight loss and no pretibial edema.

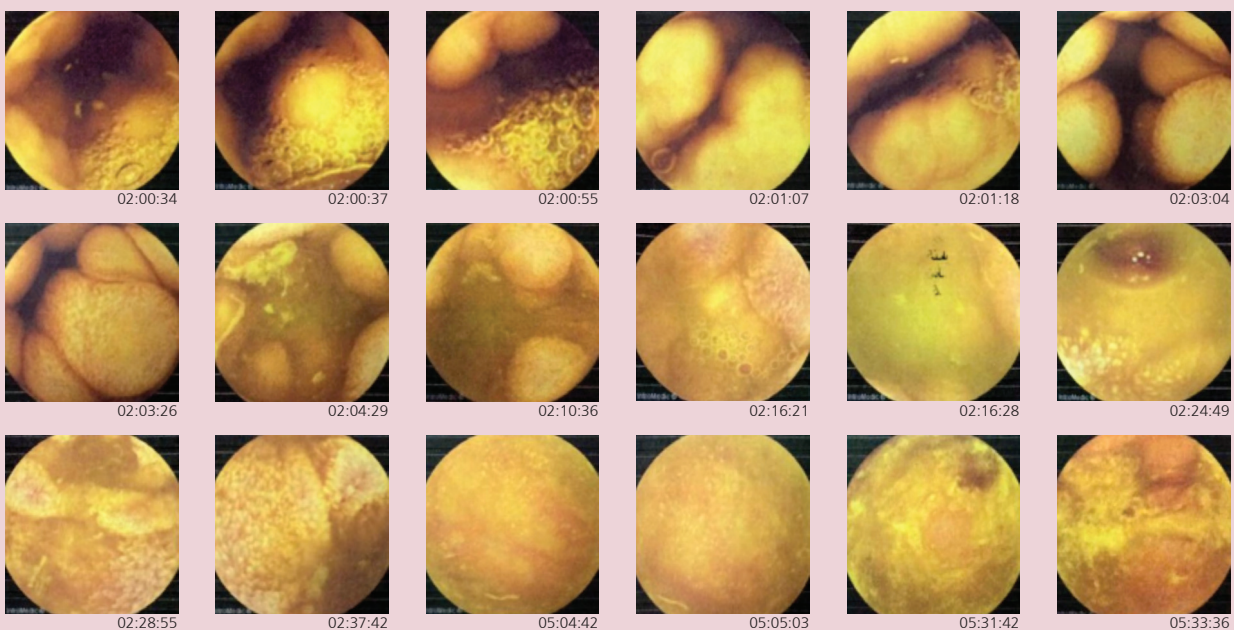


Figure 3,4. Capsule endoscopy with lymphangiectasia in the jejunum and ileum

DISCUSSION

Lymphangioma is a congenital lymphatic system malformation, which generally affects infants and children rather than adults. Its primary locations are the head and neck regions, which constitute 95% of cases (8), whereas other localized presentations, such as the retroperitoneum or abdomen, are very rare. Lymphangiomas can occur in all organs. The brain is the one exception, as it lacks lymphatic channels (9-11). Lymphangioma classification is divided into four categories: capillary lymphangioma, cavernous lymphangioma, cystic lymphangioma, and hemolymphangioma (12). Diffuse lymphangiomas involving the skin occasionally occur in children, and this condition is called generalized lymphangiomatosis (11,12).

There are several theories about the pathogenesis of lymphangiomas. These theories include sequestration of lymphatic tissue during embryonic development, abnormal budding of lymphatic vessels from the primitive lymphatic system, connection failure between the lymphatic and venous systems, and obstruction of the efferent lymphatic vessels. Trauma, infections, chronic inflammation, and obstructions during embryonic development can cause lymphangiomas. The association of several growth factors with lymphangiomas has been suggested; these include vascular endothelial growth factor C (VEGF-C), VEGFR-3, and the transcription factor Prox-1 (13). Abdominal and mesenteric presentations of lymphangiomas are uncommon, their growth pattern is generally slow, and they manifest themselves in early adulthood (14).

Abdominal lymphangiomas are very rarely seen in adult populations: their incidence is reported between 1 in 20,000 and 1 in 250,000 in the literature (15-17). In children, lymphangiomas are reported at the same frequency in males and females (18). Ninety percent of lymphangiomas occur in children before 2 years of age (19). However, Allen et al. suggested a female predominance in adults with abdominal lymphangiomas: 100% of adult lymphangioma patients are females aged between 38 and 66 years (7). Jain et al. reported a 15-year-old female patient with small-bowel lymphangioma. Lin et al. reported a 38-year-old female patient with duodenal lesions (12,19). Our patient was a 44-year-old female with lymphangiomas of the ileum and jejunum.

Abdominal lymphangiomas have variable clinical manifestations, such as nonspecific abdominal pain, painless abdominal mass, and if complicated due to infection, bowel obstruction, hemorrhage, and ascites presenting as acute abdominal swelling. Lymphangioma can also be asymptomatic (20). In adult patients, clinical presentation is milder and lasts months or years before diagnosis (4). One study reported that symptom duration in five pediatric patients was acute, ranging from 3 days to 2 months. In contrast, in nine adult patients, symptom duration ranged from 2 weeks to 1 year, and four adult patients were asymptomatic. In our case, the main symptom was abdominal distension and pain (10). Protein-losing enteropathy is an uncommon presentation of abdominal lymphangioma, which is already a rare disorder. One case reported a 32-year-old woman with hypoalbuminemia and colonic lymphangiomatosis. Another case report showed a 38-year-old woman with hypoproteinemia and gastrointestinal bleeding diagnosed with abdominal lymphangiomatosis (1,12). Our patient had hypoalbuminemia that persisted for more than 1 year.

Abdominal ultrasonography can show well-circumscribed cystic lesions with multiple thin septa (21). On a CT scan, lymphangioma manifests itself as a unilocular or multilocular septate cystic mass, with enhancement of the wall and septum by a contrast medium with fluid attenuation present. Ultrasonography and CT can determine the tumor's size, location, and cystic nature, but an accurate diagnosis is not possible with these methods (20). It is suggested that MRI is more useful for assessing disease severity (6). Mesenteric lymphangioma is a thin-walled cystic mass, which has a yellow external surface, and the lymphatic spaces are filled with proteinaceous eosinophilic fluid (20).

Complete surgical removal is suggested as the treatment of choice for symptomatic and asymptomatic patients alike (22,23). Reported recurrence rates for complete resection are between 0% and 27% (24). Our patient's follow up after resection was normal with no signs of recurrence.

Lymphangioma of the abdomen is a very uncommon disease, which does not have any characteristic symptoms. Nevertheless, this rare disease should be suspected in patients with unexplained hypoproteinemia.

REFERENCES

1. Kim J, Han D, Hong CH, et al. Colonic lymphangiomatosis associated with protein losing enteropathy. *Dig Dis Sci* 2005;50:1747-53.
2. Jung SW, Cha JM, Lee JI, et al. A case report with lymphangiomatosis of the colon. *J Korean Med Sci* 2010;25:155-8.

3. Chung WC, Kim HY, Yoo JY, et al. Colonic lymphangiomatosis associated with anemia. *World J Gastroenterol* 2008;14:5760-2.
4. De Perrot M, Rostan O, Morel P, LeCoultre C. Abdominal lymphangioma in adults and children. *Br J Surg* 1998;85:395-7.
5. Harruela-Suffee C, Warin M, Castier-Amouyel M, et al. Whole-body MRI in generalized cystic lymphangiomatosis in the pediatric population: diagnosis, differential diagnoses, and follow-up. *Skeletal Radiol* 2016;45:177-85.
6. Lohrmann C, Foeldi E, Langer M. Assessment of the lymphatic system in patients with diffuse lymphangiomatosis by magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2011;80:576-81.
7. Allen JG, Riall TS, Cameron JL, et al. Abdominal lymphangiomas in adults. *J Gastrointest Surg* 2006;10:746-51.
8. Kosir MA, Sonnino RE, Gauderer MW. Pediatric abdominal lymphangiomas: a plea for early recognition. *J Pediatr Surg* 1991;26:1309-13.
9. Luo CC, Huang CS, Chao HC, et al. Intra-abdominal cystic lymphangiomas in infancy and childhood. *Chang Gung Med J* 2004;27:509-14.
10. Goh BK, Tan YM, Ong HS, et al. Intra-abdominal and retroperitoneal lymphangiomas in pediatric and adult patients. *World J Surg* 2005;29:837-40.
11. Marom EM, Moran CA, Munden RF. Generalized lymphangiomatosis. *AJR Am J Roentgenol* 2004;182:1068.
12. Lin RY, Zou H, Chen TZ, et al. Abdominal lymphangiomatosis in a 38 year old female: Case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2014;20:8320-4.
13. Wiegand S1, Eivazi B, Barth PJ, et al. Pathogenesis of lymphangiomas. *Virchows Arch* 2008;453:1-8.
14. Fernández Hurtado I1, Bregante J, Mulet Ferragut JF, Morón Canis JM. Abdominal cystic lymphangioma. *Cir Pediatr* 1998;11:171-3.
15. Kurtz RJ, Heimann TM, Holt J, Beck AR. Mesenteric and retroperitoneal cysts. *Ann Surg* 1986;203:109-12.
16. Losanoff JE, Richman BW, El-Sherif A, et al. Mesenteric cystic lymphangioma. *J Am Coll Surg* 2003;196:598-603.
17. Takiff H, Calabria R, Yin L, Stabile BE. Mesenteric cysts and intraabdominal cystic lymphangiomas. *Arch Surg* 1985;120:1266-9.
18. Williams HB. Hemangiomas and lymphangiomas. *Adv Surg* 1981;15:317-49.
19. Jain S, Jain M, Meena LN, Bansal S. Lymphangioma of small bowel wall: A rare case report *SEAJCRR* 2014;3:811-6.
20. Wani I. Mesenteric lymphangioma in adult: A case series with a review of the literature. *Dig Dis Sci* 2009;54:2758-62.
21. Mostofian E, Ornvold K, Latchaw L, Harris RD. Prenatal sonographic diagnosis of abdominal mesenteric lymphangioma. *Ultrasound Med* 2004;23:129-32.
22. Poon MCM, Lee DWH, Wong PK, Chan ACW. Mesenteric cystic lymphangioma presented with small bowel volvulus. *Ann Coll Surg Hong Kong* 2001;5:127-8.
23. Su CM, Yu MC, Chen HY, et al. Single-centre results of treatment of retroperitoneal and mesenteric cystic lymphangioma. *Dig Surg* 2007;24:181-5.
24. Roisman I, Manny J, Fields S, Shiloni E. Intraabdominal lymphangioma. *Br J Surg* 1989;76:485-9.



Değerli Hekimlerimiz,

Dünyada büyük bir değişim yaşanmaktadır. Bilim ve teknolojideki hızlı gelişim akıllara durgunluk verecek seviyeye gelmiştir. Bilim ve teknoloji oyunun kurallarını yeniden yazmaktadır.

Bu nedenle biz de bu değişim ve gelişime ayak uydurmak mecburiyetindeyiz. Abdominal ultrasonografi birinci ve ikinci basamakta tüm hekimlerin kullanması gereken teknolojik bir üründür. Hekimlerimizin bilgi ve becerileri arttıkça ülkemizde de sağlık sorunlarının %85'i birinci basamakta çözümlenebilecektir. Sizlere tanıttığımız bu kitap ülkemizdeki sağlık hizmetlerinin yükünü çeken tüm hekimlerin bilgi ve becerisini artırması için hazırlanmıştır. Abdominal Ultrasonografi birinci basamakta çalışan hekimlerimizin stetoskop gibi olmazsa olmazdır. Okuyunuz ve kararınızı kendiniz veriniz...

