

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

Ağustos/August: 2018

Cilt/Volume: 17

Sayı/Number: 2

Yayın Türü/Publication Type: Yaygın Süreli/Periodical

Basım Tarihi/Date of Issue: 24.09.2018

Yılda üç sayı yayınlanır/Published every four months

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

Ali ÖZDEN

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/Responsible Editor:

Ali ÖZDEN

Yapım/Production: TGV Ltd. Şti.

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

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

Basım/Print: Fersa Matbaacılık Ltd. Şti.

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



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

Teknik Editör-Mizanpaj/Technical Editor-Page Layout:
Bektaş ÇIRACI

Sekreteryaya/Secretary: Türk Gastroenteroloji Vakfı

Yazışma Adresi/Correspondence:

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

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

(+90-312) 362 21 45

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

E-mail: akademik@tgv.org.tr

www.akademik.tgv.org.tr

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

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

Editörler/Editors in Chief

Erkan PARLAK

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Engin ALTINTAŞ

Reskan ALTUN

Levent FİLİK

Gökhan KABAÇAM

Elmas KASAP

Fatih Oğuz ÖNDER

Erkin ÖZTAŞ

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 başvurması gerekir.
- ✓ Yazılar gönderilirken kontrol listesi izlenecek ve yayın hakkının devri sözleşmesi tüm yazarlarca imzalanacaktır.
- ✓ Dergi, "İnsan" ögesinin içinde bulunduğu tüm çalışmalarda Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygunluk (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) ilkesini kabul eder. Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin GEREÇ VE YÖNTEMLER bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş olur" (**informed consent**) aldıklarını belirtmek zorundadır.

- ✓ Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin **GEREÇ VE YÖNTEMLER** bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.
- ✓ Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş olur" (informed consent) alınmalıdır.
- ✓ Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisininin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır.
- ✓ Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.
- ✓ Gönderilen yazıların kontrol ve düzeltmeler için posta giderleri karşılığı olarak 75.00 TL, Türkiye İş Bankası, Ankara Abidinpaşa şubesi (Şube Kodu: 4232) TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. 512442 Nolu TL hesabına (IBAN: TR21 0006 4000 0014 2320 5124 42) yatırılacak ve dekontun kopyası yazıyla birlikte gönderilecektir.
- ✓ Başlık sayfasında kısaltma yapılmadan Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış başlıklar yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlıkların altına, en fazla 4 kelimededen oluşan kısa başlık yazılmalıdır. Bu sayfada başlık dışında şu bilgiler bulunmalıdır. Yazarların adları başlığın altına açık olarak yazılmalı, soyadlarının üzerine rakam yazılarak çalıştıkları kurumlar dipnot olarak belirtilmelidir. Yazışmalar için sorumlu yazarın adresi, telefon ve faks numarası ile E-posta adresi yazılmalıdır.
- ✓ Araştırma herhangi bir kuruluş tarafından maddi destek görmüşse makalenin başlığının son kelimesi üzerine yıldız (*) konularak aynı sayfada dipnot olarak belirtilir.

yazarlara açıklama

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Üç veya daha az yazarlı makale için;

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

Üçten fazla yazarlı makale için;

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

Kitap kaynağı yazım örneği;

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

✓ Ölçü birimi olarak metrik sistem kullanılmalıdır.

✓ Reprint verilmeyecektir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

√ As a mailing contribution of articles to be subject to further proofreading and editing, 75,00 TL (Turkish Liras) will be deposited to TL account of the TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. before Türkiye İş Bank (IBAN: TR21 0006 4000 0014 2320 5124 42) with a copy of the bank receipt submitted in attachment of the article.

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

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

a u t h o r s

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

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

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

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

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

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

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

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

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

For Articles with three or less authors;

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

For Articles with more than three authors;

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

Book Reference entry sample;

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

✓ Metric system will be used.

✓ Reprints will not be allowed.

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

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

AUTHOR'S AGREEMENT

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

To be signed by all authors:

Title:

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

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

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

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

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

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

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

MANUSCRIPT CHECKLIST

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

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

AKADEMİK

GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

KONTROL LİSTESİ

Yayın kurulu

Editör
Erkan PARLAK

Yardımcıları

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

Ali ÖZDEN (DANIŞMAN)

Yazışma Adresi

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

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

YAYIN HAKKI DEVRİ SÖZLEŞMESİ

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

Tarih:.....

Yazının adı:.....

Yazarların adı

Yazarların imzası

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

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

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Özgün Araştırmalar/Original Articles

- 45 ***The utility of M30 and M65 antigen concentration levels for predicting degree of hepatic injury in patients with chronic hepatitis B infection***
Kronik hepatit B enfeksiyonunda hepatik hasar düzeyinin öngörülmesinde M30 ve M65 antijen düzeylerinin etkinliği
Mustafa ÇELİK, Sezgin VATANSEVER, Altay KANDEMİR, Belkis ÜNSAL
- 50 ***Anticoagulant-related abdominal hematomas: Clinical and CT findings***
Antikoagülana bağlı abdominal hematoma ların klinik ve BT bulguları
Esin KURTULUŞ ÖZTÜRK, Berat ACU, Saffet ÖZTÜRK, Murat BEYHAN, Erkan GÖKÇE, Orhan ÖNALAN
- 62 ***Can serum mean platelet volume be used as an inflammatory marker in patients with celiac disease?***
Ortalama eritrosit hacim değeri çölyak hastalığı olan hastalarda inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilir mi?
Aylin DEMİREZER BOLAT, Hüseyin KÖSEOĞLU, Fatma Ebru AKIN, Öykü TAYFUR YÜREKLİ, Mustafa TAHTACI, Murat BAŞARAN, Osman ERSOY
- 66 ***Kopuk pankreatik kanal sendromu tanısı ve tedavisi: Tek merkez deneyimi***
Diagnosis and treatment of disconnected pancreatic duct syndrome: Single center experience
Muhammet Yener AKPINAR, Bülent ÖDEMİŞ, Adem AKSOY, Mustafa KAPLAN, Orhan ÇOŞKUN
- 70 ***Sirozlu hastalarda Child-Pugh evresine göre hepatit B virüs DNA seviyeleri***
Hepatitis B virus DNA levels according to the Child-Pugh stage in patients with cirrhosis
Arife Zühal DEĞİRMENCİOĞLU, Yüksel SEÇKİN

74 *Peptik ülserli hastalarda iskemi modifiye albumin düzeyleri*

Ischemia-modified albumin levels in patients with peptic ulcer

Evrım KAHRAMANOĞLU AKSOY, Ferdane SAPMAZ, Özlem DOĐAN, Özgür ALBUZ, Metin UZMAN

78 *Pankreas kanseri -karaciğer metastazlarında difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme*

Diffusion weighted magnetic resonance imaging of hepatic metastasis of pancreatic cancer

Melike Ruşen METİN, Mustafa TAHTACI

85 *Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda şok indeksi ve hematokrit düzeylerinin mortalite üzerine etkisi*

The effect of shock index and hematocrit levels on mortality in patients with gastrointestinal bleeding

Emrullah SEMERCİ, Polat DURUKAN, Sümeyra YILDIRIM, Necmi BAYKAN, Şule YAKAR, Funda İPEKTEN

The utility of M30 and M65 antigen concentration levels for predicting degree of hepatic injury in patients with chronic hepatitis B infection

Kronik hepatit B enfeksiyonunda hepatic hasar düzeyinin öngörülmesinde M30 ve M65 antijen düzeylerinin etkinliği

Mustafa ÇELİK¹, Sezgin VATANSEVER², Altay KANDEMİR², Belkıs ÜNSAL²

Department of ¹Gastroenterology, Pamukkale University Training and Research Hospital, Denizli

Department of ²Gastroenterology, Izmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Izmir

Background and Aims: We aimed to determine the utility of M30 and M65 antigen concentration levels for predicting hepatic injury in chronic hepatitis B disease. **Materials and Methods:** This study compared concentration levels of M30 and M65 antigens between patients with hepatitis B e-antigen negative chronic hepatitis B and healthy subjects. Furthermore, the correlations between either M30 or M65 antigen levels and aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, HBV-DNA, histological activity index and fibrosis were evaluated in the patient group. **Results:** A total of 81 subjects were included in the study; 50 patients with HBeAg negative chronic hepatitis B and 31 healthy subjects. The concentration of the M30 antigen was significantly higher in the chronic hepatitis B patient group than in the healthy subject group ($p < 0.05$). However, there was no difference in M65 antigen concentration values between the two groups ($p > 0.05$). Correlation analysis performed in the patient group revealed a significant correlation between M30 antigen concentration levels and aspartate aminotransferase levels ($r: 0.207, p < 0.05$), and between M65 antigen concentration levels and HBV-DNA levels ($r: 0.204, p < 0.05$). There was no significant correlation observed between M30 or M65 antigen concentration levels and both the histological activity index and fibrosis. **Discussion:** The presence of high M30 antigen levels in HBeAg negative chronic hepatitis B patients may suggest that M30 antigen concentration might be beneficial in disease monitoring and evaluation of treatment efficacy. This observation must be tested further in more comprehensive studies. However, the absence of a significant correlation between the concentration levels of either antigen or both the histological activity index and fibrosis suggests that pathological examination is unique in detecting hepatic injury.

Key words: Chronic hepatitis B, M30 antigen, M65 antigen, hepatic injury

Giriş ve Amaç: Tüm hepatit türlerinde inflamatuvar olay nekroz ve apoptozu içeren farklı mekanizmalar ile hepatosit ölümüne sebep olur. M30-antijen apoptozis esnasında kaspazlar tarafından parçalanmış CK18 düzeylerini ölçmede, M65-antijen ise nekroza giden hücrelerden salgılanan total CK18 düzeylerini ölçmede kullanılır. Bu iki marker'ın kronik hepatit B enfeksiyonunda kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz bu çalışmada M30 ve M65 antijen düzeylerinin, kronik hepatit B hastalığında karaciğer hasarını göstermede kullanılabilir olup olmadığını göstermeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, Katip Çelebi Üniversitesi, Izmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji polikliniğine başvuran kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda, M30 ve M65 antijen düzeyleri ölçüldü ve çalışma sonunda elde edilen veriler karşılaştırıldı. Kronik aktif hepatit B enfeksiyonlu hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda M30 ve M65 antijen düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grupta M30-M65 düzeyleri ile aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, hepatit B virus DNA, histoloji aktivite indeksi ve fibrozis düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya 50 kronik aktif hepatit B hastası ve 31 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 81 hasta alındı. Hepatit B hasta grubunda M30-antijen düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$), ancak iki grup arasında M65-antijen düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Hasta grupta yapılan korelasyon analizinde M30-antijen ile aspartat aminotransferaz arasında ($r: 0.207, p < 0.05$), M65-antijen ile hepatit B virus DNA arasında anlamlı ilişki saptandı ($r: 0.204, p < 0.05$). M30-M65-antijen ile histoloji aktivite indeksi ve fibrozis arasında anlamlı ilişki saptanmadı. **Tartışma:** Apoptoz belirteci olan M30 düzeylerinin kronik aktif hepatit B hastalarında yüksek saptanması bize M30 düzeylerinin daha kapsamlı çalışmalar ile hastalık takibinde, hatta hastalara verilen tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde faydalı bilgiler sağlayabileceğini düşündürdü. Ancak M30-M65 düzeyleri ile histoloji aktivite indeksi ve fibrozis arasında anlamlı ilişki olmamasının, patolojinin karaciğer hasarı tespitinde rakipsiz olduğunu bir kez daha ispatladığını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit B, M30-M65 antijen, hepatic hasar

INTRODUCTION

Approximately 350 million people worldwide are infected with the Hepatitis B virus (HBV). The disease spectrum and natural history of chronic HBV infection shows

diversity and variety, ranging from a low-viremic inactive carrier to chronic hepatitis, capable of progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). HBV-associ-

Correspondence: Mustafa ÇELİK

Department of Gastroenterology, Pamukkale University, Medical Faculty, Denizli, Turkey • Fax: +90 258 296 17 65
E-mail: mustafa.dr29@hotmail.com

Manuscript: 10.04.2017 • **Accepted:** 10.02.2018

DOI: 10.17941/agd.456947

ted end-stage liver disease or HCC causes 1 million deaths per year and is currently responsible for 5-10% of liver transplants (1-4).

Inflammatory events cause hepatocyte death through different mechanisms including necrosis and apoptosis in all types of hepatitis (5-7). Although genetically programmed apoptosis is controlled by intrinsic factors, extrinsic signals may also stimulate cell suicide via receptors in the cell membrane (8,9). Necrosis is an unintended process that results from harmful extracellular stimulants such as hypoxia, physical injury, hyperthermia, complement activation, and ultraviolet light (10). Necrosis is a pathological process, whereas apoptosis may occur either with physiological or pathological stimulants (11).

Cytokeratins are cytoskeletal components of epithelial cells (12). Each cytokeratin molecule is associated with an epithelium (13). Human cytokeratin 18 (CK18) is the first cytokeratin expressed during embryogenesis. In adults, it is secreted from the bladder epithelium, small intestine, colon mucosa, hepatocytes, eccrine glands, fallopian tubes, pancreatic acinar cells, cervix uteri and endometrium (14).

CK18 is the major cytoplasmic intermediate filament protein in hepatocytes. It is secreted into the circulation both during necrosis and apoptosis of the hepatocyte. Total (uncleaved) CK18 (the M65 antigen) is secreted into the circulation when cells die during necrosis. However, broken (caspase-cleaved) CK18 exists during apoptosis and is secreted into the circulation as cells progress to secondary necrosis (15). In particular, M30 monoclonal antibody recognizes CK18 fragments that are broken at aspartate 396 (the M30 antigen).

A correlation has been demonstrated between hepatic fibrosis and apoptotic CK18 concentrations in the circulation. In patients with successful hepatitis C virus (HCV) clearance, disease progression and fibrosis are diminished because of a significant reduction in circulating CK18 during hepatocellular apoptosis (16,17).

Serum aminotransferase activity is a marker for hepatocellular necrosis, and serum CK18 concentration is a marker for apoptosis. No correlation has been observed between serum aminotransferase concentration and caspase activity in liver biopsies. Bantel et al found a significant relationship between CK18 concentration levels and liver injury in 59 patients with chronic viral hepatitis C infection (17). There is a limited number of existing studies on the use of these two markers in chronic hepatitis B (CHB).

In this study, we aimed to demonstrate whether M30 and M65 antigen concentration levels were useful as markers in hepatitis B e-antigen (HBeAg) negative CHB. Moreover, we aimed to demonstrate the relationship between both M30 and M65 antigen concentration levels and alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), HBV-DNA, hepatic activity index (HAI), and fibrosis in CHB infection. It is expected that this study will result in guiding outcomes for determining disease activity and predicting liver injury before biopsy.

MATERIALS and METHODS

In this study, M30 and M65 antigen concentration levels were measured in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B who attended the Katip Çelebi University, Izmir Atatürk Training and Research Hospital, Gastroenterology Polyclinic. A healthy control group was also included in this study. These two groups were compared.

A total of 81 subjects, comprising 50 patients with HBeAg negative CHB and 31 healthy controls, were included in the study. At the time of admission, age, sex, AST, ALT, and HBV-DNA values were measured. Patients with HBeAg negative CHB were identified using the European Association for the Study of the Liver (EASL) 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection published by Journal of Hepatology (18). Patients with hepatitis B surface antigen (HBsAg) positivity for more than six months, with serum HBV-DNA concentration >2000 IU/mL, and with abnormally high ALT levels at least twice within six months were assigned to the CHB group and underwent liver biopsy (19). All patients were treatment naïve. Patients with hepatitis C infection, delta hepatitis or human immunodeficiency virus (HIV) co-infection, alcohol consumption >40 g/day, and patients with a known malignancy were not included in the study. Furthermore, HAI and degree of fibrosis detected in liver biopsies were recorded. Healthy subjects without any known disease, with negative HBsAg, immunoglobulin M (IgM) antibody to hepatitis B core antigen (Anti-Hbc IgG), anti-HCV, and anti-HIV viral markers and with normal hepatic function tests, normal body mass index (BMI), fasting blood glucose, and lipid parameters were assigned to the control group.

The study was carried out prospectively and informed consent forms were obtained from the patients. After serum samples were centrifuged, they were stored at -70°C until required for analysis. M30 and M65 antigen concentration levels were compared between the patient and healthy control group. The relationship between M30 and M65 antigen concentrations and AST, ALT,

HBV-DNA, HAI, and fibrosis was investigated in HBeAg negative CHB.

Furthermore, through regression analysis, the most significant determinant of M30 and M65 antigen levels was evaluated from AST, ALT, HBV-DNA, HAI, and fibrosis.

Measurement of M30 and M65-antigen concentration

Serum M30 antigen concentrations were measured using Human Cytokeratin 18-M30 (CK 18-M30) an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Cusabio Diagnostics, Wuhan, China), which had a measuring range between 15.6 mIU/mL-1000 mIU/mL. Serum M65 antigen concentrations were measured using a Human Cytokeratin 18-M65 (CK 18-M65) ELISA kit (Cusabio Diagnostics, Wuhan, China), which had a measuring range between 9.38 mIU/mL-600 mIU/mL. An antibody specific for CK 18-M30 or CK 18-M65 was pre-coated on to a microplate. Standards and samples were pipetted into the wells and any present CK 18-M30 or CK 18-M65 was bound by the immobilized antibody. After removing remaining unbound substances, a biotin-conjugated antibody specific to CK 18-M30 or CK 18-M65 was added to the wells. After washing, horseradish peroxidase-conjugated avidin (HRP) was added to the wells. Following a wash to remove any unbound enzyme-avidin reagent, a substrate solution was added to the wells and color was developed in proportion to the amount of CK 18-M30 or CK 18-M65 bound in the initial step. The color development was stopped, and the intensity of the color was measured.

Histologic evaluation of necroinflammation

Ultrasound-guided liver biopsies were performed under local anesthesia using an 18-gauge Tru-cut needle. Pathologic specimens were evaluated by an experienced pathologist, who had no clinical information about the patients, using the Ishak-scoring system.

Statistics

The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate the normality of data. The two groups were compared between using the Mann-Whitney U test because the serum M30 antigen concentrations did not show normal distribution. The relationship between categorical variables was evaluated using either Chi-square or Fisher's exact test. The relationships between M30 and M65 antigen concentrations and AST, ALT, HAI, fibrosis, and HBV-DNA were analyzed using Pearson's correlation analysis. The linear relationship between both M30 and M65 antigen concentrations and AST, ALT, HAI, fibrosis, and HBV-DNA were evaluated using multiple linear regression models. Binary logistic regression analysis was performed. M30 and M65 levels were accepted as dependent variables. AST, ALT, HBV-DNA, HAI, and fibrosis levels were accepted as independent variables. HAI and fibrosis were marked as categorical variables. HAI levels were recorded from 1 to 18 and fibrosis levels were recorded from 1 to 6 as numerical values. Zero was marked as an initial value for both HAI and fibrosis.

A P value <0.05 was considered statistically significant. All analyses were two-tailed and were performed using SPSS 17.0 version.

RESULTS

The study comprised a total of 81 subjects; 31 healthy subjects which made up the control group (Group 1) and 50 subjects who had HBeAg negative CHB which made up the patient group (Group 2). AST ($p < 0.001$), ALT ($p < 0.001$) and M30 antigen ($p < 0.05$) concentration levels were significantly higher in the patient group than in the control group. However, no statistically significant differences in age, sex and M65 antigen concentration level were found between the two groups ($p > 0.05$) (Table 1).

Table 1. Comparison of the patient and the control groups in terms of age, gender, AST, ALT, M30-antigen and M65-antigen concentrations.

	Control Group (n=31)	Patient Group (n=50)	P Value
Age	32.3±9.1	35.1±10.8	>0.05
Sex, M/F	14/17	27/23	>0.05
AST	17.9±5.8	50±34	<0.001
ALT	20.8±18.0	92±33	<0.001
M30-antigen	56.0±37.2	69.7±103.6	<0.05
M65-antigen	19.1±9.2	20.1±6.3	>0.05

M: Male, F: Female, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase.

Tablo 2. Correlation analysis between M30-M65-antigen concentrations and AST, ALT, HBV-DNA, HAI, fibrosis in the patient group.

	M30	M65
AST	r: 0.207, p <0.05	r: 0.032, p >0.05
ALT	r: 0.101, p >0.05	r: 0.007, p >0.05
HBV-DNA	r: 0.099, p >0.05	r: 0.204, p <0.05
HAI	r: -0.70, p >0.05	r: -0.195, p >0.05
Fibrosis	r: -0.110, p >0.05	r: 0.143, p >0.05
M30		r: 0.141, p >0.05

ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, HB: Hepatitis B virüs, HAI: Hepatic activity index.

Tablo 3. Regression analysis between M30/M65 antigen concentration and HBV-DNA, AST, ALT, HAI, fibrosis.

Independent Predictor	M30		M65	
	β	P	β	P
HBV-DNA	-0.45	0.709	0.283	0.026
AST	0.636	0.004	0.15	0.947
ALT	0.642	0.007	-0.127	0.596
HAI	-0.225	0.186	-0.136	0.437
Fibrosis	0.142	0.360	0.045	0.778

ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartate aminotransferase, HB: Hepatitis B virüs, HAI: Hepatic activity index.

Subsequently, the relationships between both M30 and M65 antigen levels and AST, ALT, HBV-DNA, HAI, fibrosis levels were evaluated in the patient group (Table 2). A significant correlation was found between M30 antigen and AST levels (r: 0.207, P <0.05), and between M65 antigen and HBV-DNA levels (r: 0.204, p <0.05). No significant correlation was found between M30 and M65 antigen concentration levels and HAI, fibrosis and ALT (Table 2). Significant correlation was found between HAI and AST levels (r: 0.489, p <0.001), ALT levels (r: 0.573, p <0.001), fibrosis (r: 0.667, p <0.001). There was significant correlation between fibrosis and HAI (r: 0.667, p <0.001), ALT (r: 0.376, P < 0.001).

Regression analysis revealed that AST and ALT concentrations were the primary determinants of M30 antigen concentration levels. HBV-DNA was found to be the primary determinant of M65 antigen concentration levels (Table 3).

DISCUSSION

Chronic hepatitis B is an important factor that causes progressive liver disease through hepatic necroinflamma-

tion. Although serum ALT is used in routine clinical practice as the surrogate marker for hepatic inflammation, CHB may cause liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, even in the absence of ALT elevation (16,20,21). Cell death during apoptosis occurs without membrane damage (22). Massive apoptosis, along with liver injury, may explain the development of cirrhosis and HCC without ALT elevation in patients with chronic hepatitis B.

Farnik H et al demonstrated a correlation between the levels of ALT and M65-necrosis in CHB patients but determined no significant correlation between the levels of ALT and M30-apoptosis. In the same study, the authors demonstrated a significant correlation between fibrosis and concentrations of M30 and M65 in CHB patients, despite the absence of a significant correlation between ALT levels and fibrosis (23). Another study demonstrated that M30 antigen concentration was elevated in patients with CHB compared to active carriers. However, the same study failed to demonstrate a significant correlation between M30 antigen concentrations levels and either severity of fibrosis or HAI in patients with CHB (24).

In this study, we found that M30 antigen concentration levels were significantly higher in patients with CHB versus the control group, but there was no significant difference in M65 antigen concentrations between both groups. This suggested that apoptosis might play a more dominant role in cell death than necrosis in CHB infection. Furthermore, although we determined a significant correlation between HAI and both AST and ALT levels, as well as between fibrosis and ALT levels, we found no significant correlation between both M30 and M65 antigen concentration levels and ALT levels, HAI, and fibrosis. The varying results from previous studies may be attributed to several reasons. Criteria alone, which are used in the Ishak-scoring system to calculate level of HAI and fibrosis, are unable to define apoptosis and necrosis. Furthermore, some apoptotic cells are removed before destruction of the cell wall, i.e. before appearance of broken C18. Therefore, the true level of apoptosis may be higher than what is detected with the measurement of M30 antigen concentrations (25).

It has been demonstrated that M30 and M65 antigen concentration levels are significantly higher in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) versus healthy controls. In addition, a strong correlation was found between both antigen concentrations and AST and ALT levels (26). In this study, we found a significant correlation between M30 antigen levels and AST levels, and between M65 levels and HBV-DNA. However, linear regression analysis revealed that AST and ALT levels were the determinants of the M30 antigen concentration.

The high M30 antigen levels in patients with chronic active hepatitis B suggest that more comprehensive studies would provide beneficial information on the use of M30 levels in disease monitoring, and perhaps in evaluation of treatment efficacy. However, the absence of a significant correlation between both M30 and M65 antigen con-

centrations levels and HAI and fibrosis may suggest that pathologic examination is unique in detecting liver injury.

Acknowledgments: *The authors would like to thank the Turkish Gastroenterology Association for their financial support.*

REFERENCES

- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
- Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
- Liaw YF. Prevention and surveillance of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25:40-7.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
- Fischer R, Baumert T, Blum HE. Hepatitis C virus infection and apoptosis. *World J Gastroenterol* 2007;13:4865-72.
- Lapierre P, Beland K, Alvarez F. Pathogenesis of autoimmune hepatitis: from break of tolerance to immune-mediated hepatocyte apoptosis. *Transl Res* 2007;149:107-13.
- Day CP. Apoptosis in alcoholic hepatitis: a novel therapeutic target? *J Hepatol* 2001;34:330-3.
- Assuncao Guimaraes C and Linden R. Programmed cell deaths. Apoptosis and alternative deathstyles. *Eur J Biochem* 2004;271:1638-50.
- Wyllie AH, Morris RG, Smith AL, Dunlop D. Chromatin cleavage in apoptosis: association with condensed chromatin morphology and dependence on macromolecular synthesis. *J Pathol* 1984;142:67-77.
- Öktem S, Özhan MH, Özol D. The importance of apoptosis. *Toraks Dergisi* 2001;2:91-5.
- CB T. Apoptosis. Lippincott- Raven Publishers, 1999.
- Ulukaya E, Yilmaztepe A, Akgöz S, et al. The levels of caspase-cleaved cytokeratin 18 are elevated in serum from patients with lung cancer and helpful to predict the survival. *Lung Cancer* 2007;56:399-404.
- Smith F. The molecular genetics of keratin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:347-64.
- Quinlan RA, Schiller DL, Hatzfeld M, et al. Patterns of expression and organization of cytokeratin intermediate filaments. *Ann N Y Acad Sci* 1985;455:282-306.
- Kramer G, Erdal H, Mertens HJ, et al. Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18. *Cancer Res* 2004;64:1751-6.
- Kronenberger B, Wagner M, Herrmann E, et al. Apoptotic cytokeratin 18 neopeptides in serum of patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2005;12:307-14.
- Bantel H, Luger A, Heidemann J, et al. Detection of apoptotic caspase activation in sera from patients with chronic HCV infection is associated with fibrotic liver injury. *Hepatology* 2004;40:1078-87.
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.
- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49(5 Suppl):S45-55.
- Kronenberger B, Zeuzem S, Sarrazin C, et al. Dynamics of apoptotic activity during antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2007;12:779-87.
- Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med* 2009;361:1570-83.
- Farnik H, Lange CM, Hofmann WP, et al. Nucleos(t)ide analogue treatment reduces apoptotic activity in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Virol* 2011;52:204-9.
- Papatheodoridis GV, Hadziyannis E, Tsochatzis E, et al. Serum apoptotic caspase activity as a marker of severity in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Gut* 2008;57:500-6.
- Yilmaz Y, Dolar E, Ulukaya E, et al. Elevated serum levels of caspase-cleaved cytokeratin 18 (CK18-Asp396) in patients with nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *Med Sci Monit* 2009;15:CR189-93.
- Tabuchi M, Tomioka K, Kawakami T, et al. Serum cytokeratin 18 M30 antigen level and its correlation with nutritional parameters in middle-aged Japanese males with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2010;56:271-8.

Anticoagulant-related abdominal hematomas: Clinical and CT findings

Antikoagülana bağlı abdominal hematoma'nın klinik ve BT bulguları

Esin KURTULUŞ ÖZTÜRK¹, Berat ACU², Saffet ÖZTÜRK², Murat BEYHAN³, Erkan GÖKÇE⁴, Orhan ÖNALAN⁵

Yunus Emre State Hospital, Department of ¹Radiology, Eskişehir

Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of ²Radiology, Eskişehir

Tokat State Hospital, Department of ³Radiology, Tokat

Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Department of ⁴Radiology, Tokat

Karabük University Faculty of Medicine, Department of ⁵Cardiology, Karabük,

Background and Aims: We aimed to evaluate clinical features and computed tomography findings of anticoagulant-related abdominal hematomas. **Material and Methods:** We conducted a retrospective systematic study of 55 patients (mean age, 66±12 years; range, 29-84 years) on anticoagulant therapy and diagnosed with abdominal hematoma between March 2008 and May 2016. Patients data were evaluated for demographic characteristics, clinical manifestations, medical history, associated factors, biochemical tests, computed tomography findings, treatment, and outcomes. **Results:** The most commonly used anticoagulant agent was warfarin (72.7%), followed by enoxaparin (20%) and both warfarin and enoxaparin (7.3%). The main clinical symptoms were abdominal pain and distention. Among the total 85 locations of hematomas, the most frequent locations were the rectus muscle sheath (50.9%) and gastrointestinal tract (30.9%). According to the Control Anticoagulation Committee criterion, 15 (27.3%) patients had major hemorrhages. **Conclusion:** Prompt and accurate diagnoses can be made through better understanding the most common clinical and computed tomography findings regarding anticoagulant-related abdominal hematomas. In addition, this has a direct impact on clinical management.

Key words: Abdominal hematoma, anticoagulant therapy, computed tomography

Giriş ve Amaç: Antikoagülan ilişkili abdominal hematoma'nın klinik özelliklerini ve bilgisayarlı tomografi bulgularını değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Bu sistematik retrospektif çalışmaya Mart 2008 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında antikoagülan tedavi altında abdominal hematoma tanısı alan 55 hasta (ortalama yaş: 66±12 yıl, aralık 29-84) dahil edildi. Hastalar; demografik özellikler, klinik belirtiler, tıbbi öykü, ilişkili faktörler, biyokimyasal testler, bilgisayarlı tomografi bulguları, tedavi ve sonuçları açısından değerlendirildi. **Bulgular:** En sık kullanılan antikoagülan ajan warfarin (%72.7) olmakla birlikte enoksaparin kullanımı %20 ve warfarinin enoksaparin ile birlikte kullanımı %7.3 oranlarında saptandı. Ana klinik semptomlar karın ağrısı ve abdominal distansiyondu. Toplam 85 hematoma alanı saptandı ve en sık görülen lokalizasyonlar rektus kas kılıfı (%50.9) ve gastrointestinal sistem (%30.9) olarak izlendi. Kontrol Antikoagülasyon Komitesinin kriterlerine göre 15 (%27.3) hastada majör kanama saptandı. **Sonuç:** Antikoagülan ilişkili abdominal hematoma'nın sık görülen klinik ve bilgisayarlı tomografi bulgularının bilinmesi, hızlı ve doğru tanı koymayı olanak sağlar. Aynı zamanda klinik hasta yönetiminde doğrudan bir etkiye sahiptir.

Anahtar kelimeler: Abdominal hematoma, antikoagülan tedavi, bilgisayarlı tomografi

INTRODUCTION

Anticoagulant therapy is the mainstay of treatment and prevention of thrombosis in many clinical conditions, including ischemic cerebral vascular disease, prosthetic heart valves, acute venous thromboembolism, atrial fibrillation (AF), and acute coronary syndrome, and in patients undergoing invasive cardiac procedure (1).

Hemorrhage or spontaneous hemorrhage is the primary complication of anticoagulant therapy and is a risk of all agents, even when maintained within usual therapeutic or normal ranges. Major determinants of hemorrhages

are the intensity of the anti-clotting effect, underlying patient characteristics, and the length of therapy (2,3). The clinical presentation varies depending on the location and severity of the hemorrhage. Further, the diagnosis is based on the patient's clinical history, physical examination, laboratory results, and imaging findings (4,5).

In this study, we aimed to evaluate associated factors, clinical manifestations, and computed tomography (CT) findings in patients with anticoagulant-related abdominal hematomas within the literature.

Correspondence: Esin KURTULUŞ ÖZTÜRK

Yunus Emre State Hospital, Department of Radiology, Eskişehir, 26190, Turkey • Tel: +90 222 211 95 95 • Faks: +90 222 335 20 41
E-mail: e.kurtulus@hotmail.com

Manuscript: 18.05.2018 • **Accepted:** 04.06.2018

DOI: 10.17941/agd.425110

MATERIALS and METHODS

We retrospectively reviewed medical records of 55 patients who were diagnosed with an abdominal hematoma from March 2008 to May 2016. Data regarding pa-

tient demographics are shown in Table 1. The following inclusion criteria were applied for study participation: 1) Use of any anticoagulant agent and 2) Presence of CT

Table 1. Baseline study characteristics	
Total Number of Patients-N	55
Age-year, mean±standard deviation, (range)	66±12 (29-84)
Gender-n (%)	
Female	38 (69.1)
Male	17 (30.9)
Indications for anticoagulation-n (%)	
Atrial fibrillation	22 (40)
Mitral valve replacement	17 (30.9)
Coronary artery disease	5 (9.1)
Cerebrovascular disease	5 (9.1)
Pulmonary thromboembolism prophylaxis	4 (7.3)
Peripheral artery disease	4 (7.3)
Pulmonary thromboembolism treatment	2 (3.6)
Associated clinical co-morbidities-n (%)	
Hypertension	28 (50.9)
Congestive heart failure	14 (25.5)
Diabetes mellitus	10 (18.2)
Stroke/transient ischemic attack	10 (18.2)
Coronary artery disease	9 (16.4)
Surgery	6 (10.9)
Chronic kidney disease	5 (9.1)
Malignancy	5 (9.1)
Chronic obstructive lung disease	2 (3.6)
Presenting symptoms/findings-n (%)	
Abdominal pain	55 (100)
Abdominal distention	38 (69.1)
Abdominal swelling	13 (23.6)
Ecchymosis	9 (16.4)
Extremity mobility limitation	2 (3.6)
Nausea and vomiting	1 (1.8)
Hematemesis	1 (1.8)
Melena	1 (1.8)
Hematuria	1 (1.8)
Anticoagulants-n (%)	
Warfarin	40 (72.7)
Enoxaparin	11 (20)
Warfarin+Enoxaparin	4 (7.3)
Co-administration with antiplatelet agents-n (%)	10 (18.2)
Warfarin+ASA	3 (5.5)
Enoxaparin+ASA	5 (10.2)
Warfarin+Enoxaparin+ASA	1 (1.8)
Warfarin+ASA+Clopidogrel	1 (1.8)

ASA: Acetylsalicylic acid.

examination for hematoma upon acute presentation. Patients with a recent history of trauma or surgery were excluded. Among eligible cases, medical charts were reviewed to obtain data regarding demographic characteristics, presenting symptoms/findings, medical history, medications and dosages, associated co-morbidities, complete blood count and coagulation tests, biochemical profiles as well as CT findings and outcomes. Some patients had multiple indications, associated co-morbidities, and data on hemorrhage location. CT was performed with or without contrast using 2-, 8-, and 64- slice CT scanners (Somatom Spirit; Siemens, Erlangen, Germany; Light Speed Ultra; GE, Milwaukee, USA; Aquilion 64; Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan). Upon CT examination, the number and location of hematomas and extension of hemorrhage were studied. In addition, we evaluated the presence of hematocrit effect, defined as a blood plasma level most frequently observed with anticoagulant-related hematomas. Hematomas were classified as major or minor on a clinical and imaging basis using the Control of Anticoagulation Subcommittee criterion.

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics software, version 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Continuous and categorical variables were expressed as medians (minimum–maximum) and number (percentage), respectively. Distributions of continuous variables

were determined using the Kolmogorov–Smirnov test.

We obtained approval from the ethics board for non-pharmacological clinical trials.

RESULTS

All participants in this study were adults (mean age: 66 ± 12 years, range 29–84 years). There were 38 females (69.1%) and 17 males (30.9%). AF (40%) and mitral valve replacement (MVR; 30.9%) were the most common indications of anticoagulation. Other indications included coronary artery disease, cerebrovascular disease, pulmonary thromboembolism (PTE) prophylaxis, PTE treatment, and peripheral arterial disease. The most commonly associated co-morbidities were hypertension (50.9%), congestive heart failure (25.5%), diabetes mellitus (18.2%), stroke or transient ischemic attack (18.2%), coronary artery disease (16.4%), surgery (10.9%), chronic renal failure (9.1%), and malignancy (9.1%). The most commonly presenting symptoms were abdominal pain (100%), abdominal distention (69.1%), abdominal swelling (23.6%), and skin ecchymosis (16.4%). Abdominal distention and pain (69.1%) was the most common combination of presenting symptoms (Table 1).

Warfarin was the most prescribed single anticoagulant agent (72.7%), followed by enoxaparin as low-molecu-

Table 2. Blood test results

International normalized ratio	2.57 (0.90-16.19)
Warfarin users	2.91 (0.90-16.19)
Increased international normalized ratio-n (%)	47 (85.5)
Prothrombin time-s	28 (11-113)
Increased prothrombin time-n (%)	44 (63.6)
Activated partial thromboplastin time-s	47 (15-141)
Increased activated partial thromboplastin time-n (%)	40 (72.7)
Hemoglobin-g/dL	10.1±2.6
Decreased hemoglobin-n (%)	32 (58.2)
Hematocrit-%	31.5±7.4
Decreased hematocrit-n (%)	40 (72.7)
Platelets-10³/μL	250±91
Decreased platelets-n (%)	9 (16.4)
Glucose-mg/dL	125 (78-280)
Increased glucose-n (%)	24 (43.6)
Blood urea nitrogen-mg/dL	31 (8-115)
Increased blood urea nitrogen	23 (41.8)
Creatinine-mg/dL	1.05 (0.60-7.05)
Increased creatinine-n (%)	32 (58.2)

Continuous variables are presented as median (minimum–maximum) or mean±standard deviation)

lar-weight heparins (LMWH) (20%) and both warfarin and enoxaparin (7.3%). Ten (18.2%) patients underwent anticoagulant and antiplatelet therapy [acetylsalicylic acid (ASA) or clopidogrel]. The most common drug combination was enoxaparin and ASA (10.2%; Table 1).

Overall, the median international normalized ratio (INR) level was 2.57 (min: 0.90; max: 16.19). In patients on

warfarin, the median INR level was 2.91 (min: 0.90; max: 16.19). Of these, 20 (36.4%) and 10 (18.2%) patients had an INR level of >5 and >10, respectively. INR values were normal in 8 (14.5%) and high in 47 (85.5%) patients. Within the study population, the mean hemoglobin (Hb) and platelet counts were 10.1 ± 2.6 g/dL and 250 ± 91 $10^3/\mu\text{L}$; blood test results are shown in Table 2.

Table 3. CT findings of abdominal hematomas and outcomes

Total Number of Patients-N	55
Location of Hematomas-n (%)	
Abdominal muscles	
Left rectus sheath	18 (32.7)
Right rectus sheath	16 (29.1)
Left iliopsoas	6 (10.9)
Right iliopsoas	2 (3.6)
Pectineus	1 (1.8)
Quadratus lumborum	1 (1.8)
Gastrointestinal tract	
Ileum	9 (16.4)
Jejunum	7 (12.7)
Duodenum	4 (7.3)
Colon	2 (3.6)
Gastric	1 (1.8)
Rectum	1 (1.8)
Retroperitoneal	7 (12.7)
Intraperitoneal	2 (3.6)
Renal	
Right suburothelial	2 (3.6)
Left perinephric	2 (3.6)
Left suburothelial	1 (1.8)
Ovary	1 (1.8)
Adrenal	
Left	1 (1.8)
Right	1 (1.8)
One location	34 (61.8)
Two locations	14 (25.5)
Three locations	6 (10.9)
Five locations	1 (1.8)
Total number of hematoma locations-n	85
Number of hematoma locations-mean±standard deviation	1.5±0.8
Hematocrit effect-n (%)	25 (21.3)
Severity of hemorrhage-n (%)	
Major hemorrhage	15 (27.3)
Minor hemorrhage	40 (72.7)
Outcomes-n (%)	
Alive	7 (12.7)
Exitus	48 (87.3)

In all patients, 85 location of hematomas were evaluated by CT. The rectus sheath muscle (50.9%) was the most common location of hematoma (left: 32.7%, right: 29.1%, and bilateral 10.9%). Rectus sheath hematomas (RSH) occurred more commonly infraumbilically [94.1% of RSH ($n = 34$)] and unilaterally [78.6% of patients ($n=28$) with RSH] and were more frequent in female patients (85.7% of patients with RSH). Using the CT classification by Berna *et al.*, of the 34 RSHs occurring infraumbilically, 8 (23.5%) were grouped as type I, 11 (32.4%) were type II, and 15 (44.1%) were type III; the hematocrit effect was observed in 19 (55.9%) cases. The iliopsoas muscle was the second most common location of abdominal muscle hematomas (left: 10.9%; right: 3.6%). One patient had a pectineous and one patient had a quadratus lumborum muscle hematoma. The second most frequent location of abdominal hematomas was the gastrointestinal tract (30.9%). The most common location of intramural gastrointestinal tract hematomas (GITH) was the ileum (16.4%), followed by the jejunum (12.7%). The remaining hematoma locations were retroperitoneal (12.7%), intraperitoneal (3.6%), renal (9.1%), ovarian (1.8%), and adrenal (3.6%). Of the 5 renal hematomas, three were located suburothelially and 2 were located perinephrically. Multiple hematomas were present in 21 (38.2%) patients. Of these, 14 (25.5%), 6 (10.9%), and 1 (1.8%) patient had two, three, and five different hematomas, respectively. The mean number of hematomas was 1.5 ± 0.8 . The hematocrit effect was observed in parenchymal organs or muscles, not in luminal organs. The effect was observed in 20 (36.4%) patients and 25 (21.3%) of all abdominal hematomas; 16 (29%) patients were on warfarin and 4 (7.3%) were on enoxaparin (Table 3). Contrast extravasation was not observed in any case.

Overall, 15 (27.3%) patients had a major hemorrhage. Among those with major hemorrhages, surgery was performed in 3 (5.5%) patients because of uncontrolled bleeding, despite intense conservative therapy. Two patients with major hemorrhages died postoperatively because of the hemorrhage. Other patients were treated conservatively. During the follow-up, 1 patient developed abdominal compartment syndrome (ACS); in total, 7 (12.7%) patients died and 48 (87.3%) patients were still alive. Death resulting from hemorrhage occurred in only 2 patients (Table 3).

DISCUSSION

Anticoagulant drugs are currently prescribed and used for treating and preventing thromboembolic diseases.

Classically used anticoagulant drugs are unfractionated heparin and warfarin, and newer drugs include LMWHs (such as enoxaparin), heparinoids, specific factor Xa inhibitors (such as fondaparinux), and direct thrombin inhibitors (such as lepirudin and argatroban). In addition, many agents are under development (1,3). Recently, a few cases of spontaneous hematomas have been reported under anticoagulant therapy involving new agents, such as fondaparinux and rivaroxaban (6,7). A major complication of anticoagulant treatment is hemorrhage, which occurs frequently among elderly patients. The most common locations of anticoagulant-related hematomas are the soft tissues, gastrointestinal tract, and urinary tract. In addition, many studies have found that female sex is a risk factor for anticoagulant-related hemorrhage (4). Epidemiological data observed in our study were similar to those of previous studies regarding increased hemorrhage frequency in elderly women.

Common risk factors for hemorrhages are advanced age, concurrent medication use, co-morbid diseases (including hypertension, diabetes mellitus, cardiac disease, liver dysfunction, renal insufficiency cerebrovascular disease, and long-term hemodialysis) as well as treatment duration and anticoagulant effect intensity (2,4,8). In this study, hypertension and cardiac problems were the most associated co-morbidities. A combination of antiplatelet and anticoagulant therapies has led to an increase in the incidence of hematomas (9). A recent study has reported on the association of concomitant antiplatelet agent use and a higher frequency of hemorrhage in patients treated with LMWHs (3). Similarly, majority patients (60%) undergoing a combination of antiplatelet and anticoagulant therapies were also receiving LMWH as an anticoagulant agent in the study. A few cases have been reported of antiplatelet therapy complicated with abdominal hematomas in the literature (10). Our study focused on anticoagulant-related hematomas; 4 patients were excluded from our study because of undergoing only antiplatelet therapy.

Clinical presentations may vary greatly depending on the size, location, and severity of the hemorrhage. An abdominal hemorrhage typically presents with sudden abdominal pain and distention associated with an acute decrease in hematocrit levels. Alternatively, less common presentations vary from skin ecchymosis around the umbilicus and flanks to life-threatening conditions, such as ACS or fatal hypovolemic shock (5). Our data confirms previous observations in which the most frequently presenting symptoms are abdominal pain and distention. Criteria used for defining the severity of hemorrhages

considerably varied between the studies. In non-surgical patients, the Control of Anticoagulation Subcommittee has recommended following criteria for major hemorrhage: fatal and/or symptomatic hemorrhages in a critical area or organ, such as intracranial, intraocular, intraspinal, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome; hemorrhage causing a reduction in the hemoglobin level of ≥ 2 g/dl; or hemorrhage leading to transfusion of \geq two units of whole blood. Minor hemorrhages are defined as all hemorrhages other than those with life-threatening complications, such as hematuria, hemothysis, epistaxis, and intramuscular hematoma (11).

Many studies have demonstrated an exponential increase in hemorrhagic events as INR increases to >5 (12). In this study, hemorrhages developed in 14.5% patients within normal INR ranges and in 85.5% patients within high INR ranges. Of these, majority patients (36.4%) had an INR level of >5 .

A recent study has reported that increased glucose levels in cases of spontaneous intracerebral hemorrhage might be related to altered glucose metabolism caused by inflammatory cell activation (13). Similarly, in this study, increased glucose levels were detected in 43.6% patients with spontaneous abdominal hematomas, which may be associated with inflammatory processes.

Few studies assessing the risk of bleeding with anticoagulant therapy reported that the risk of bleeding is relatively increased among patients with reduced kidney function (14). We observed increased blood urea nitrogen and serum creatinine levels in 41.8% and 58.2% patients, respectively. This may indicate an association between hemorrhages and reduced kidney function.

The most common locations of hematomas are the body wall, retroperitoneum or extremity, peritoneal and pleural cavity, and subcapsular intraparenchymal locations. CT may be an accurate and prompt imaging technique for detecting, diagnosing, quantifying, and monitoring hematomas (15). Presentations of abdominal hemorrhage may be equivocal; further, Hb and hematocrit levels that are obtained acutely may not be reflective of the true extent of the hemorrhage. As such, CT is an effective method for detecting abdominal hemorrhages (5). Unenhanced CT can be used as an initial technique for detecting hemorrhages. Although unenhanced CT may mask the hematomas by isoattenuating the surrounding tissues, contrast-enhanced CT may be helpful in detecting contrast extravasation as a sign of an active hemorrhage. Hematomas have characteristic imaging features. Time-related features include contrast-material extravasation,

presence of a fluid-cellular level (the hematocrit effect), hyperdensity, inhomogeneity, lucent halo, pseudocapsule, dense rim, calcifications, changes in size and attenuation, and thickening of fascial planes. Over time, hematomas decrease in size, attenuate, and may calcify later. Adjacent fascial plane thickening is a frequent, but non-specific, finding and is caused by fibrosis of hematomas. Inhomogeneity with isolated areas of hyperdensity is a frequent and relatively specific finding of anticoagulation. The fluid-cellular level resulting from the hematocrit effect is a linear separation of cellular and liquid components of the blood, and layering in the dependent position of the hematoma. A highly sensitive and specific sign of an anticoagulant-related hemorrhage is CT finding of the hematocrit effect, i.e., fluid-cellular levels with hyperdensity (5,15,16). In luminal organs, characteristic CT findings are concentric mural thickening, intramural hyperdensity on acute phase, luminal narrowing, obstruction, and dilated segments (17,18). In addition, CT angiography plays an essential role in the management of severe hematomas by identifying the location of the vascular source of bleeding (19). Based on the CT findings of the present study, the hematocrit effect was particularly observed in soft tissues and not in luminal organs. In this study, 21.3% of all hematomas exhibited the hematocrit effect, which were all located in soft tissues and parenchymal organs.

RSH is a rare clinical entity characterized by accumulation of blood within the rectus abdominis muscle sheath and is caused by rupturing of the superior or inferior epigastric vessels or their branches or by tearing of the rectus abdominis muscle fibers. RSH must be suspected in elderly patients who are under coagulation medication and have acute abdominal pain. RSH can mimic other acute abdomen causes (19-21). The most frequent location is infraumbilical, below the arcuate line where the posterior rectus sheath is deficient and the epigastric vessels are relatively fixed as well as more prone to sharing. Most cases are self-limiting and unilateral. Further, the most common triggering factor is acute paroxysmal coughing and other factors are the causes of increased intra-abdominal pressure (i.e., vomiting or straining during urination and defecation) (22). Based on the CT classification by Berna'et al., RSHs are classified as type I (mild), type II (moderate), and type III (severe) (23). Our data is in congruence with other studies in which RSHs were more commonly infraumbilically and unilaterally and more frequent in female patients (Figure 1). RSH should be suspected in patients who present with abdominal pain and abdominal mass, particularly if they are elderly, female, undergoing anticoagulant therapy, or have a cough.

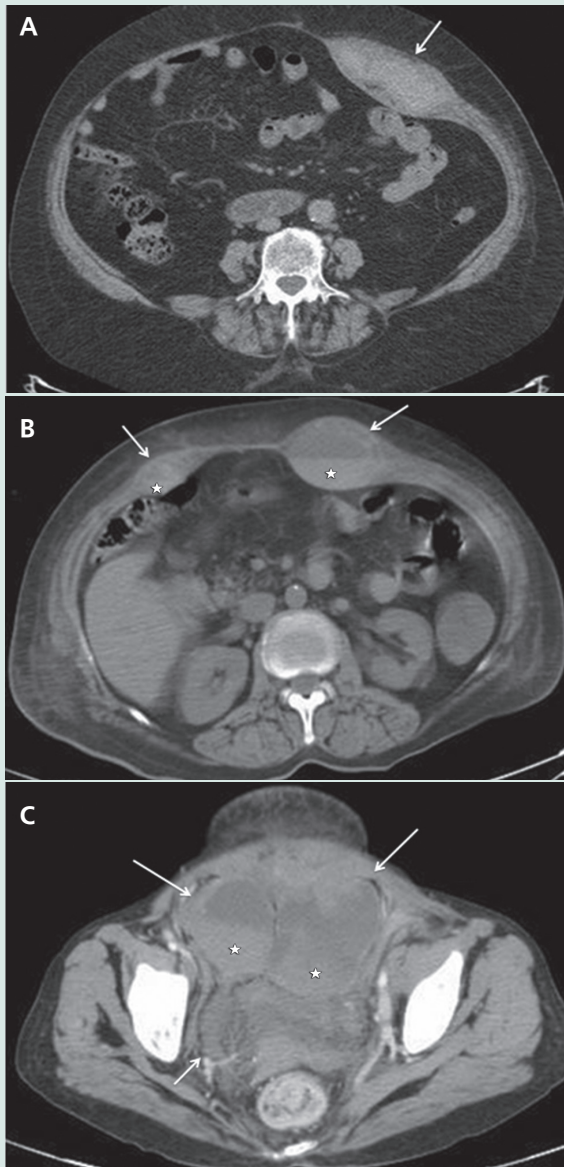


Figure 1. Rectus sheath hematomas: type I (mild), type II (moderate), and type III (severe).

- A.** Left-sided, type I, rectus sheath hematoma (arrow) in a 73-year-old female on LMWH (60 mg/day) for prophylaxis of pulmonary thromboembolism. An axial contrast-enhanced CT image shows an intramuscular hematoma that increased the muscle size.
- B.** Bilateral, type II, rectus sheath hematoma (arrows) in a 72-year-old female on warfarin (5 mg/day) and LMWH (40 mg/day) for mitral valve replacement. An axial contrast-enhanced CT image shows an intramuscular hematoma that increased the size of the muscle, had a hematocrit effect (star), and caused fascial plane thickening.
- C.** Bilateral, type III, rectus sheath hematoma (long arrows) in a 47-year-old female on warfarin (5 mg/day) for atrial fibrillation and mitral valve replacement. An axial contrast-enhanced CT image shows an intramuscular hematoma that increased the size of the muscle, had a hematocrit effect (star) and caused fascial plane thickening and prevesical space extension (short arrow).

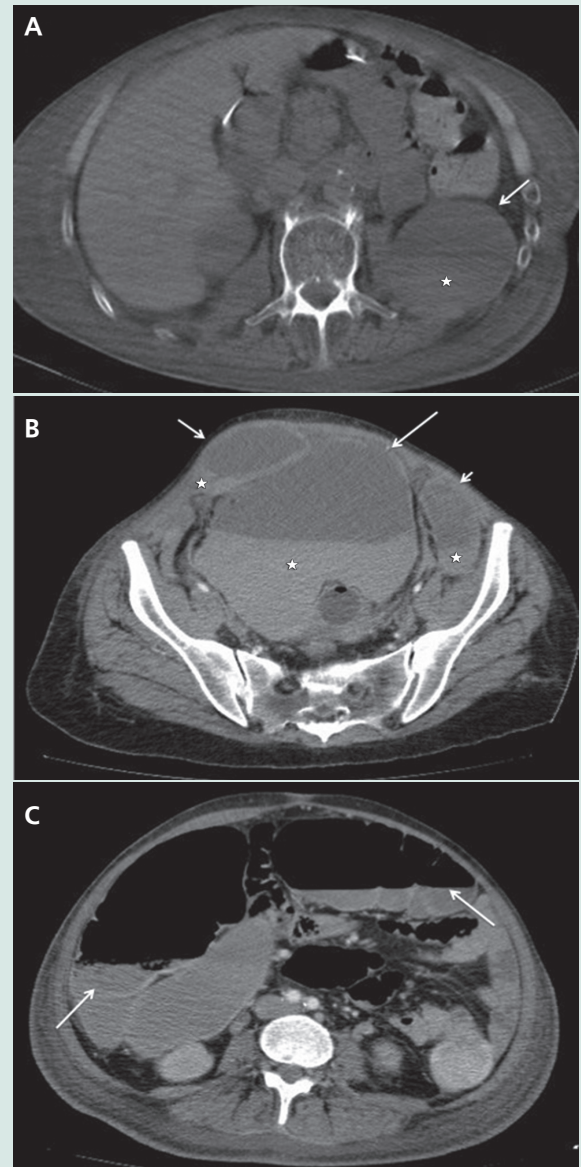


Figure 2. Retroperitoneal hematoma and abdominal compartment syndrome.

- A.** Left-sided retroperitoneal hematoma (arrow) in an 83-year-old male on LMWH (60 mg/day) for cerebrovascular disease. An axial unenhanced CT image shows intramuscular hematoma that increased the muscle size. Note the hematocrit effect (star).
- B.** A 54-year-old female on warfarin (5 mg/day) for atrial fibrillation and mitral valve replacement presented with right-sided rectus sheath (short arrow), intraperitoneal (long arrow), and left-sided retroperitoneal (arrowhead) hematomas. The initial contrast-enhanced CT demonstrates multiple hematomas with a hematocrit effect (stars), extending into the pelvis and displacing the bladder inferiorly.
- C.** Ten days later, abdominal compartment syndrome developed because of multiple hematomas. A repeat contrast-enhanced CT reveals intestinal dilatation with fluid levels (arrows) secondary to increased intra-abdominal pressure.

Retroperitoneal hematomas are spontaneously observed in most patients with bleeding abnormalities, undergoing anticoagulant therapy, and undergoing hemodialysis. Several hypotheses about the mechanism of these hematomas include muscular strain, diffuse small vessel atherosclerosis, heparin-induced microangiopathy, and unrecognized minor trauma. Clinical symptoms vary from femoral neuropathy to ACS or fatal hypovolemic shock. ACS is the most serious condition associated with anuria; intestinal ischemia; and renal, cardiac, and respiratory failure (24,25). Similarly, in this study, one patient with retroperitoneal hematoma presented with bowel dilatation and increased intra-abdominal pressure-triggering ACS (Figure 2). In addition, anticoagulant-related hemorrhage may occur in the intraperitoneal space, i.e., spontaneous hemoperitoneum. Intraperitoneal hematomas are uncommon, but a serious condition, that may be catastrophic if not promptly diagnosed and treated (26).

Iliopsoas hematoma (IPH) can occur spontaneously with coagulopathy because of diseases, such as hemophilia, bleeding diathesis, or cirrhosis, and anticoagulation therapy. IPH originates from tearing of the muscle fiber. Further, patients with IPH present with femoral palsy as well as lumbar or groin pain (27). Under sedation, no symptoms occur, and the patient may present with potentially life-threatening hemorrhagic shock (28). In this study, IPHs were increasingly left-sided and unilateral (Figure 3A and Figure 3B).

Renal hematomas may be suburothelial, intraparenchymal, subcapsular, perinephric, and pararenal or may involve the renal sinus. Suburothelial and renal sinus hemorrhages are most commonly observed in patients undergoing anticoagulant therapy. Although rare, they may mimic neoplasms of the renal collecting system (29). Upon CT, suburothelial hemorrhages manifest as mural thickening of the renal pelvis, may involve the ureter, and compromise the lumen of the renal pelvis or ureter, resulting in ureterohydronephrosis (Figure 4). Several studies report that their complete resolution occurs as early as 2-4 weeks after conservative treatment (17,29,30).

GITHs can occur spontaneously within any segment of the gastrointestinal tract, i.e., from the esophagus to rectum. The most common cause of spontaneous intestinal hematoma is the anticoagulant use. Other known causes are hematologic disorders, lymphoproliferative diseases, collagenosis, vasculopathies, peptic ulcers, and pancreatitis (31). Spontaneous hematomas are rare and they tend to involve the jejunum as well as longer multiple segments. These affect elderly patients with risk factors for bleeding due to coagulopathy. Traumatic hematomas

tend to involve the duodenum and short focal segments and are more frequent in younger patients. As reported, the most commonly involved segments are the jejunum (69%), followed by the ileum (38%) and duodenum; the colon and rectum are rarely involved. Spontaneous hematomas may occur in the esophagus and gastric wall. These may be submucosal, intramural, intraluminal, intramesenteric, and retroperitoneal, particularly, when the duodenum is involved (18,31). Comparatively, in this study, the ileum (36% of GITHs) was the most frequent location, followed by the jejunum (28%), duodenum, stomach, colon, and rectum (Figure 5-7). Further, all hematomas in this study were located intramurally.

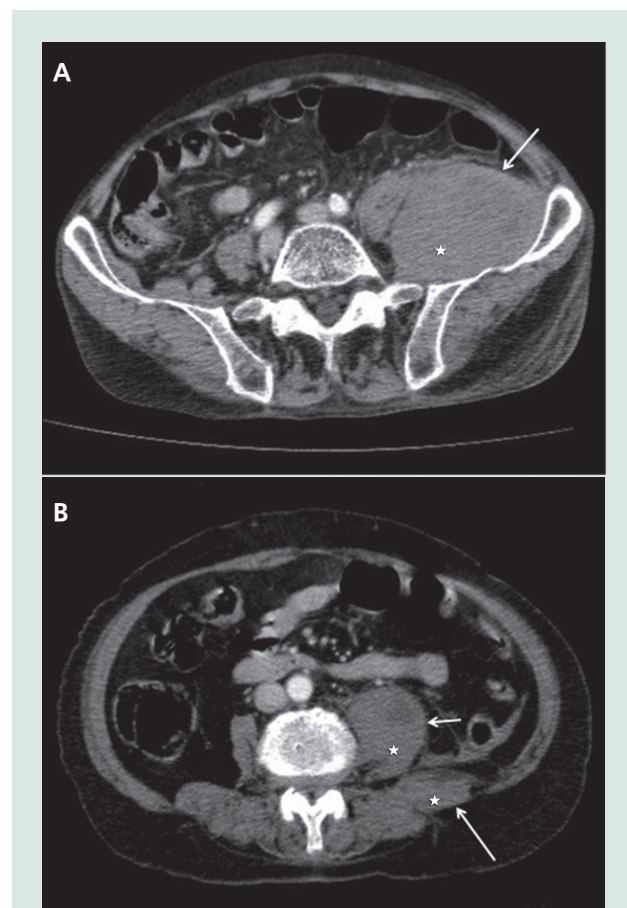


Figure 3. Iliopsoas and quadratus lumborum hematomas.

- A.** Left-sided iliopsoas hematoma (arrow) in a 78-year-old male on warfarin (5 mg/day) for atrial fibrillation and mitral valve replacement. An axial contrast-enhanced CT image shows intramuscular hematoma that increased the muscle size. Note the hematocrit effect (star).
- B.** Left-sided psoas hematoma (short arrow) and quadratus lumborum hematoma (long arrow) in an 81-year-old female on warfarin (5 mg/day) for atrial fibrillation and coronary artery disease. An axial contrast-enhanced CT image shows intramuscular hematomas that increased the size of both muscles. Note the hematocrit effect (stars).

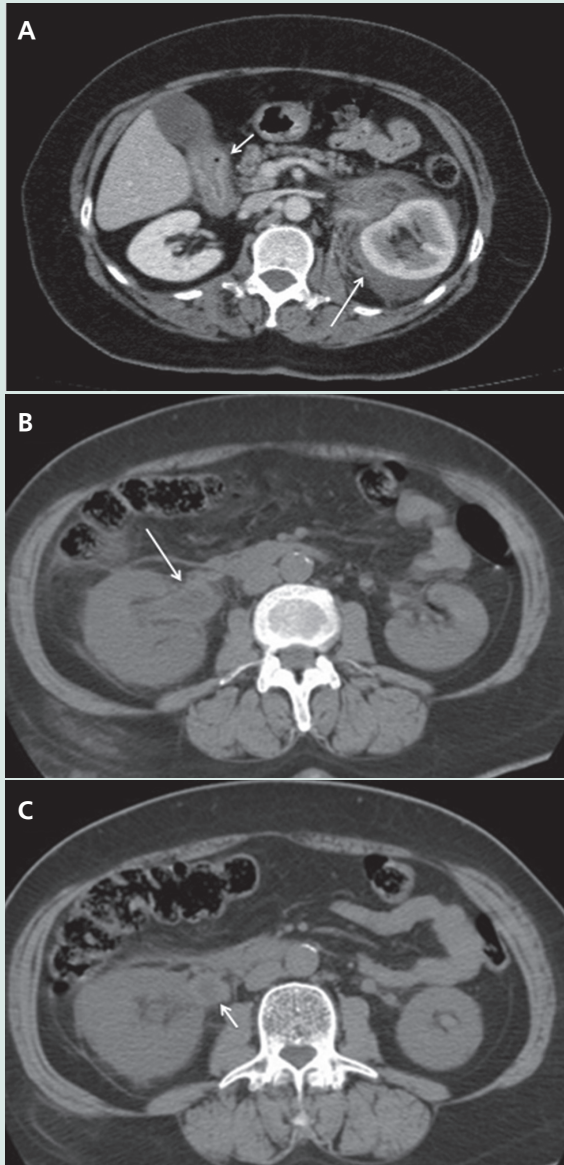


Figure 4. Renal hematomas.

A. A 66-year-old female on warfarin (5 mg/day) for peripheral artery disease presented with a left-sided perinephric renal hematoma (long arrow) and an intramural duodenal hematoma (short arrow). An axial contrast-enhanced CT image reveals a crescentic hemorrhage into the left perirenal area and concentric bowel thickening of the second part of the duodenum.

B and C. A 57-year-old female on warfarin (5 mg/day) for mitral valve replacement presented with suburothelial hematomas at the right kidney and ureter. An axial contrast-enhanced CT image demonstrates hyperdense thickening of the renal pelvis (long arrow) and proximal ureter (short arrow).

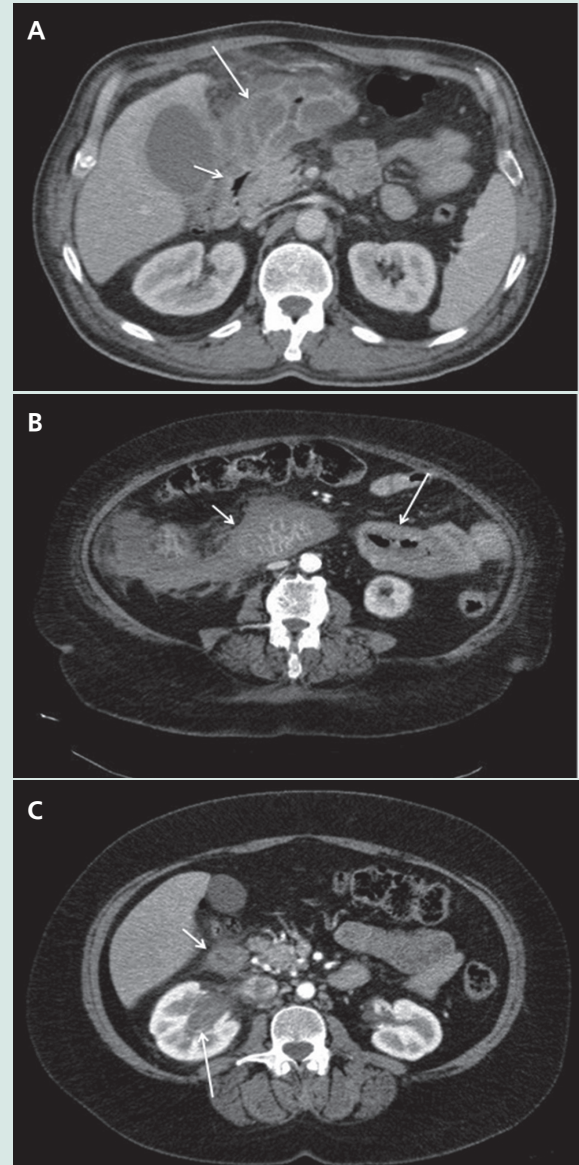
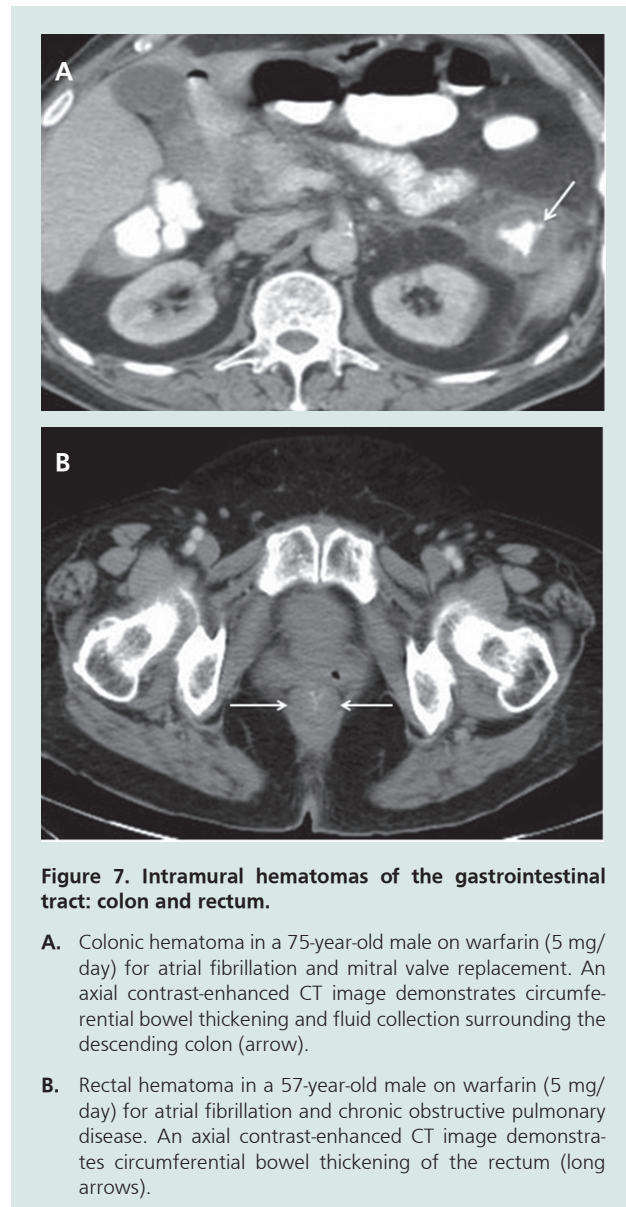
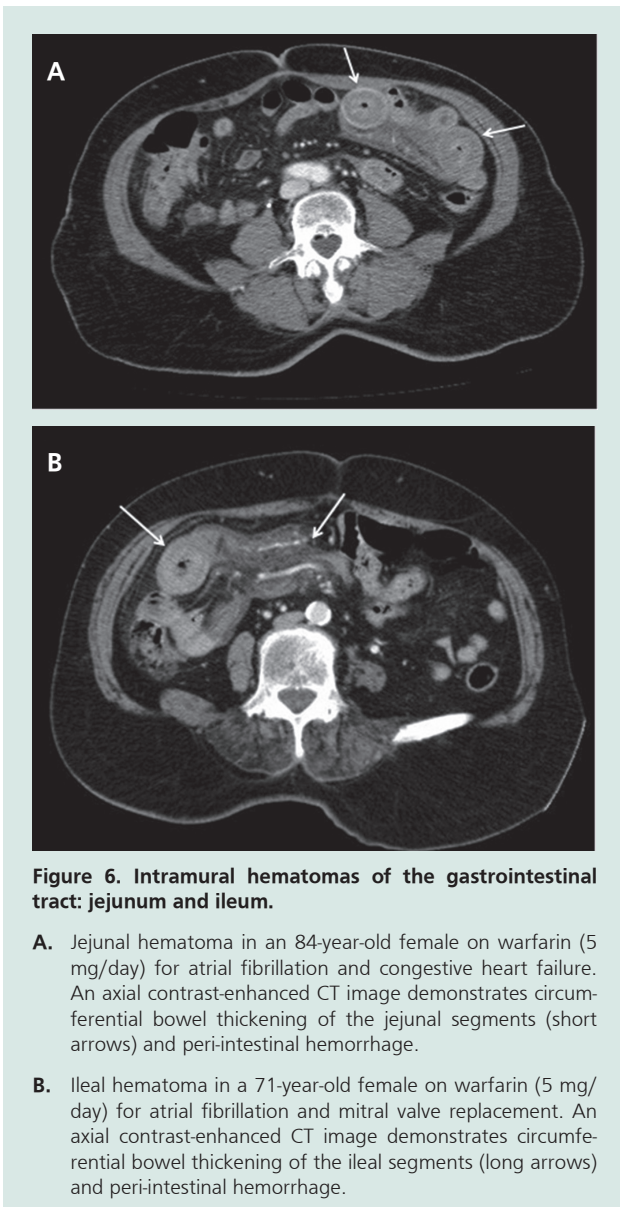


Figure 5. Intramural hematomas of the gastrointestinal tract: gastric and duodenal.

A. A 61-year-old male on warfarin (5 mg/day) for atrial fibrillation and cerebrovascular disease presented with intramural gastric and duodenal hematomas. An axial contrast-enhanced CT image demonstrates circumferential bowel thickening of the antrum (long arrow) and first part of the duodenum (short arrow).

B. A 74-year-old female on warfarin (5 mg/day) for atrial fibrillation and mitral valve replacement presented with intramural duodenal and jejunal hematomas. An axial contrast-enhanced CT image demonstrates circumferential bowel thickening of the third part of the duodenum (short arrow) and proximal jejunum (long arrow).

C. A 74-year-old female on warfarin (5 mg/day) for treatment of pulmonary embolism presented with suburothelial renal hematomas, duodenal, and jejunal hematomas. An axial contrast-enhanced CT image demonstrates hyperdense thickening of the renal pelvis (long arrow) and circumferential bowel thickening of the second part of the duodenum (short arrow) and distal jejunum (not shown).



Spontaneous adrenal hematomas are rare, and the most common causes are coagulopathy, neonatal stress, underlying tumors, and idiopathic disease. Adrenal hematomas due to coagulopathy tend to be bilateral. Clinical manifestations are varied and dependent on the amount of hemorrhage and signs of adrenal insufficiency (32). Hematomas characteristically appear as an adrenal enlargement with surrounding periadrenal hemorrhage. Similarly, in our study, the hematoma was bilateral and the patient presented with only non-specific abdominal pain without adrenal insufficiency (Figure 8).

Ovarian hematomas are extremely rare, but should be considered in the differential diagnosis of acute abdo-

minal pain in women with congenital and acquired coagulation deficiencies. Hematomas may appear as hemorrhages in ovarian cysts and highly attenuated ovarian enlargement with surrounding hemorrhage (Figure 9). It must be kept in mind that ovarian hemorrhages can mimic and co-exist with other acute abdominal emergencies, such as appendicitis (26). When performing CT, ovarian hematomas should be included in the differential diagnosis of highly attenuated adnexal masses (33).

Pectineus and quadratus muscle hematomas are described in the literature as rare cases and are likely to be under-diagnosed because of their ability to imitate other more known acute abdominal emergencies (34). Our

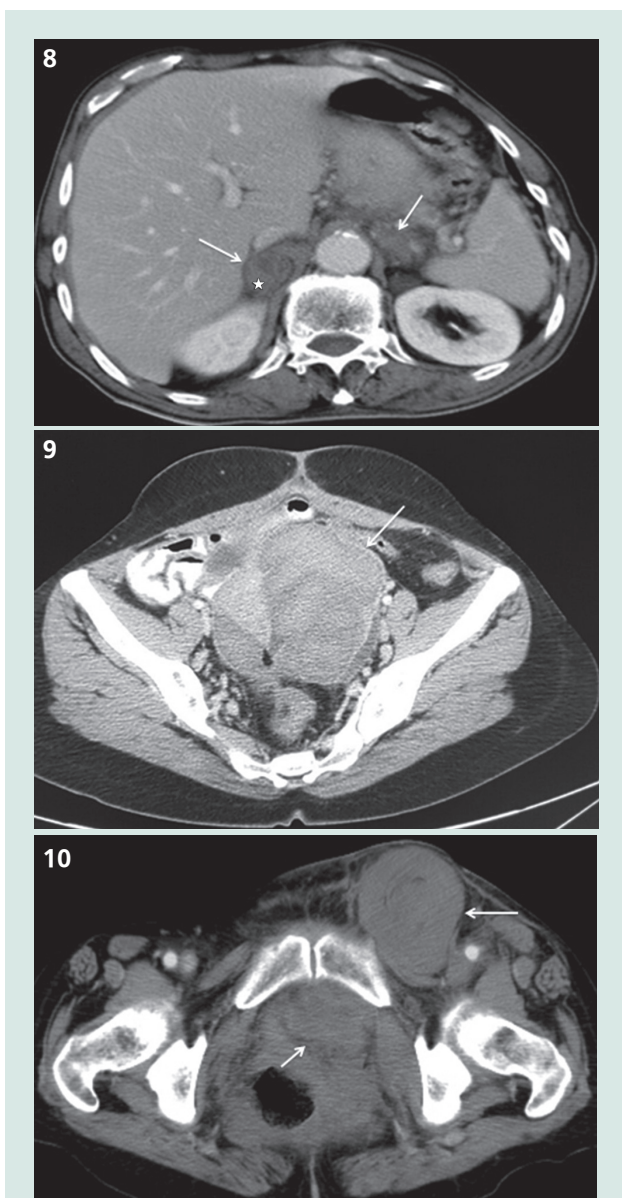


Figure 8.

Bilateral adrenal hematomas in a 70-year-old male on LMWH (40 mg/day) for prophylaxis of pulmonary embolism after a hip operation. An axial contrast-enhanced CT image shows hematomas that increased the size of the adrenal glands bilaterally (arrows) and with a hematocrit effect (star) in the right adrenal gland.

Figure 9.

Left-sided ovarian hematoma in a 29-year-old female on warfarin (5 mg/day) for mitral valve replacement. An axial contrast-enhanced CT image shows inhomogeneous hematoma that increased the size of the left ovary (arrow).

Figure 10.

Left-sided pectineus, rectus sheath (not shown), retroperitoneal, and ileal hematomas (not shown) in a 55-year-old female on warfarin (5 mg/day) and clopidogrel (75 mg/day) for mitral valve replacement. An axial contrast-enhanced CT image shows intramuscular hematomas with increased pectineus muscle size (long arrow) and retroperitoneal hemorrhage (short arrow).

study included a left-sided pectineus hematoma in one patient who was on warfarin, clopidogrel, and ASA (Figure 10). Our patient with quadratus lumborum hematoma, to the best of our knowledge, is the first reported case in English literature (Figure 3B).

In all types of anticoagulant-related abdominal hematomas, the treatment depends on the clinical situation, coagulation status, and hemodynamic instability. Minor hemorrhages can be treated conservatively. Surgical intervention and endovascular embolization may be necessary for major hemorrhages, particularly, those with hemodynamic instability (25,28). As such, the mortality rate in our study was 12.7%, whereas that in recent studies ranged between 1% and 14% (4).

We acknowledge potential data limitations of a retrospective study design. Further, we did not have access to information regarding the concurrent medication use and anticoagulant treatment duration. Other study limitations include the relatively small number of patients, lack of a control group, and the short follow-up.

Anticoagulant-related abdominal hematomas are uncommon but may be life-threatening. The diagnosis is based on a patient's clinical history, physical examination, and imaging findings. Clinicians and surgeons should be aware of this rare complication, which is frequently observed in elderly patients undergoing anticoagulant therapy and presenting with abdominal pain. Radiologists play a pivotal role in the timely diagnosis of anticoagulant-related abdominal hematomas to avoid unnecessary surgeries; most hematomas will spontaneously resolve through conservative treatment options. Understanding the most common clinical and CT findings allows for accurate diagnosis and therapeutic management of anticoagulant-related abdominal hematomas.

Compliance with ethical standards

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

Ethical statement: This retrospective study was approved by our Institutional Review Board, and informed consent was waived.

Funding: This paper has received no funding.

REFERENCES

- O'Connor SD, Taylor AJ, Williams EC, Winter TC. Coagulation concepts update. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1656-64.
- Tonolini M, Ippolito S, Patella F, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy: role of multidetector computed tomography and spectrum of imaging findings from head to toe. *Curr Probl Diagn Radiol* 2012;41:233-47.
- Levine MN, Raskob G, Landefeld S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119:1085-215.
- Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-28.
- Nazarian LN1, Lev-Toaff AS, Spettell CM, Wechsler RJ. CT assessment of abdominal hemorrhage in coagulopathic patients: impact on clinical management. *Abdom Imaging* 1999;24:246-9.
- Fortina M1, Carta S, Del Vecchio EO, et al. Retroperitoneal hematoma due to spontaneous lumbar artery rupture during fondaparinux treatment. Case report and review of the literature. *Acta Biomed* 2007;78:46-50.
- Kocayigit I, Can Y, Sahinkus S, et al. Spontaneous rectus sheath hematoma during rivaroxaban therapy. *Indian J Pharmacol* 2014;46:339-40.
- S. Schulman, R. J. Beyth, C. Kearon, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:257S-98S.
- Alla VM, Karnam SM, Kaushik M, Porter J. Spontaneous rectus sheath hematoma. *West J Emerg Med* 2010;11:76-9.
- Guven A, Sokmen G, Bulbuloglu E, Tuncer C. Spontaneous abdominal hematoma in a patient treated with clopidogrel therapy: a case report. *Ital Heart J* 2004;5:774-6.
- Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4.
- Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119(1 Suppl):22S-38S.
- Tapia-Pérez JH, Gehring S, Zilke R, Schneider T. Effect of increased glucose levels on short-term outcome in hypertensive spontaneous intracerebral hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 2014;118:37-43.
- Jun M, James MT, Manns BJ, et al; Alberta Kidney Disease Network. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ* 2015;350:h246.
- Swensen SJ, McLeod RA, Stephens DH. CT of extracranial hemorrhage and hematomas. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:907-12.
- Gökçe E, Beyhan M, Acu B. Evaluation of oral anticoagulant-associated intracranial parenchymal hematomas using CT findings. *Clin Neuroradiol*. 2015;25:151-9.
- Zissin R, Ellis M, Gayer G. The CT findings of abdominal anticoagulant-related hematomas. *Semin Ultrasound CT MR* 2006;27:117-25.
- Abbas MA, Collins JM, Olden KW. Spontaneous intramural small-bowel hematoma: imaging findings and outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:1389-94.
- Dohan A, Darnige L, Sapoval M, Pellerin O. Spontaneous soft tissue hematomas. *Diagn Interv Imaging* 2015;96:789-96.
- Smithson A, Ruiz J, Perello R, et al. Diagnostic and management of spontaneous rectus sheath hematoma. *Eur J Intern Med* 2013;24:579-82.
- Fitzgerald JE, Fitzgerald LA, Anderson FE, Acheson AG. The changing nature of rectus sheath haematoma: case series and literature review. *Int J Surg* 2009;7:150-4.
- Donaldson J, Knowles CH, Clark SK, et al. Rectus sheath haematoma associated with low molecular weight heparin: a case series. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89:309-12.
- Berná JD, Garcia-Medina V, Guirao J, Garcia-Medina J. Rectus sheath hematoma: diagnostic classification by CT. *Abdom Imaging* 1996;21:62-4.
- Fan WX, Deng ZX, Liu F, et al. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage after hemodialysis involving anticoagulant agents. *J Zhejiang Univ Sci B* 2012;13:408-12.
- Won DY, Kim SD, Park SC, et al. Abdominal compartment syndrome due to spontaneous retroperitoneal hemorrhage in a patient undergoing anticoagulation. *Yonsei Med J* 2011;52:358-61.
- Lubner M, Menias C, Rucker C, et al. Blood in the belly: CT findings of hemoperitoneum. *Radiographics* 2007;27:109-25.
- Podger H, Kent M1. Femoral nerve palsy associated with bilateral spontaneous iliopsoas haematomas: a complication of venous thromboembolism therapy. *Age Ageing* 2016;45:175-6.
- Une D, Shimizu S, Nakanishi K. Bilateral iliopsoas hematomas under sedation: a complication of postoperative therapy after coronary artery bypass grafting. *Acta Med Okayama* 2010;64:71-3.
- Gayer G, Desser TS, Hertz M, et al. Spontaneous suburothelial hemorrhage in coagulopathic patients: CT diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W887-90.
- Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. The renal sinus: pathologic spectrum and multimodality imaging approach. *Radiographics* 2004;24(Suppl 1):S117-31.
- Brar P, Singh I, Kaur S, et al. Anticoagulant-induced intramural hematoma of the jejunum. *Clin J Gastroenterol* 2011;4:387-90.
- Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, et al. Imaging of nontraumatic hemorrhage of the adrenal gland. *Radiographics* 1999;19:949-63.
- Wilbur AC, Goldstein LD, Prywitch BA. Hemorrhagic ovarian cysts in patients on anticoagulation therapy: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:623-5.
- Bernard P, Gonzalez JF, Facione J, et al. Haematoma of pectineus muscle after total hip arthroplasty. *Ann Phys Rehabil Med* 2011;54:293-7.

Can serum mean platelet volume be used as an inflammatory marker in patients with celiac disease?

Ortalama eritrosit hacim değeri çölyak hastalığı olan hastalarda inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabilir mi?

Aylin DEMİREZER BOLAT¹, Hüseyin KÖSEOĞLU¹, Fatma Ebru AKIN¹, Öykü TAYFUR YÜREKLİ², Mustafa TAHTACI², Murat BAŞARAN², Osman ERSOY²

Department of ¹Gastroenterology, Atatürk Research and Teaching Hospital, Ankara

Department of ²Gastroenterology, Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Ankara

Background and Aims: Mean platelet volume has been studied as a simple inflammatory marker in several diseases. Some studies have reported that mean platelet volume increases in myocardial infarction and cerebrovascular disease. Contrarily, it decreases in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. The aim of this study was to evaluate whether mean platelet volume was changed in celiac disease and whether it could be used to monitor a gluten-free diet in patients. **Materials and Methods:** After excluding patients with severe comorbidities and patients who did not comply with the gluten-free diet, a total of 50 patients with celiac disease (men/women: 9/41) and 50 healthy subjects (men/women: 10/40) were included in the study. The diagnosis of celiac disease was based on standard serological, endoscopic, and histological criteria. The study enrolled patients with celiac disease who recovered clinically and serologically 1 year after gluten-free diet. Complete blood count analyses were performed within 2 h after collection with the use of the Beckman coulter analyzer. **Results:** Mean platelet volume levels were not significantly different in the celiac disease group than that of in the control group. In the celiac disease group, the mean platelet volume levels did not change after 1 year of gluten-free diet compared with the time of celiac disease diagnosis. On the contrary, a decrease in the platelet count after gluten-free diet was detected. **Conclusion:** This study demonstrates that mean platelet volume is not altered in patients with celiac disease, and it also showed that mean platelet volume cannot be used as a marker for predicting dietary compliance in patients with celiac disease.

Key words: Celiac disease, gluten-free diet, mean platelet volume

Giriş ve Amaç: Ortalama trombosit hacmi değişik hastalıklarda çalışılmış olan, basit ölçülebilen bir inflamatuvar belirteçtir. Miyokart enfarktüsü, inme gibi hastalıklarda ortalama trombosit hacminin arttığı, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi inflamatuvar hastalıklarda ise ortalama trombosit hacminin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı çölyak hastalığı olan hastalarda ortalama trombosit hacmi seviyesinin değişip değişmediğinin saptanması ve glutensiz diyet tedavisi alan hastalarda tanı anındaki ortalama trombosit hacmi ile diyet sonrası ortalama trombosit hacim düzeyleri kıyaslanarak ortalama trombosit hacminin glutensiz diyete uyumun belirlenmesi için bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağına saptanmasıdır. **Gereç ve Yöntem:** Eşlik eden ciddi hastalığı olan ve glutensiz diyete yeterli şekilde uyum göstermeyen hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra kalan 50 çölyak hastalığı olan hasta (erkek/kadın: 9/41) ve 50 sağlıklı gönüllü (erkek/kadın: 10/40) çalışmaya alındı ve klinik ve laboratuvar değerleri kıyaslandı. Çölyak hastalığı tanısı standart serolojik, endoskopik ve histolojik kriterlere göre konuldu. Glutensiz diyet sonrası birinci yılda klinik olarak ve serolojik olarak remisyonunda olan hastaların tanı anındaki ve diyetten sonraki değerleri de karşılaştırıldı. Tam kan sayımı hastalardan kan alındıktan sonraki iki saat içinde Beckman coulter analyzer ile yapıldı. **Bulgular:** Çölyak hastalığı olanlar ile kontrol grubu arasında ortalama trombosit hacim düzeyi farklı saptanmadı. Çölyak grubunda da bir yıllık diyet sonrasında ortalama trombosit hacmi düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi, ancak diyet sonrasında tanı anına kıyasla hastaların ortalama trombosit sayısı daha düşük izlendi. **Sonuç:** Bu çalışma göstermiştir ki ortalama trombosit hacim düzeyinin, ne çölyak hastalığının tanısında ne de diyete uyumun bir göstergesi olarak kullanılması uygun değildir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, glutensiz diyet, ortalama trombosit hacmi

INTRODUCTION

Celiac disease (CD) is a genetically based chronic inflammatory disorder of the small bowel induced by the dietary gluten. Several European and American studies have shown that the true prevalence of CD may be 1:200 or higher (1,2). The cornerstone of treatment for CD is the elimination of gluten from the diet. The rapidity of the

response to a gluten-free diet (GFD) is variable. Dietary compliance can be measured both noninvasively, by dietary history and measurement of serum antibodies, and invasively, by using endoscopic and histological criteria. The advantages and disadvantages of these various modalities are questionable (3). Mean platelet volume (MPV)

Correspondence: Aylin DEMİREZER BOLAT

Department of Gastroenterology, Ankara 06800, Turkey
Tel: +90 291 25 25 - 4645 • Faks: +90 312 291 27 05
E-mail: aylinz35@gmail.com

Manuscript: 25.02.2016 • **Accepted:** 31.03.2016

DOI: 10.17941/agd.457178

is a parameter generated by a full blood count analyzer as a part of the routine complete blood count (CBC) test cycle (4). MPV correlates with the platelet function and activation (5). It has been studied as a simple inflammatory marker in several diseases. Some studies have reported that MPV increases in myocardial infarction and cerebrovascular disease (6,7); while in contrast, it decreases in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis (8). Similarly, MPV levels have been reported to decrease in some inflammatory bowel diseases in several studies (9,10). The aim of this study was to evaluate whether MPV was changed in patients with CD and whether it could be used to monitor GFD in patients.

MATERIALS and METHODS

Eighty-one patients with CD were detected in our database. [Patients who were positive for endomysial antibody (EMA) during the etiologic evaluation of abdominal pain, diarrhea, hypothyroidism, anemia, liver test abnormalities, and constipation underwent upper gastrointestinal endoscopy, and biopsies were taken from the second part of the duodenum. GFD was introduced to patients whose diagnosis was put forward according to histology (Marsh score)]. Among these patients, 11 were excluded because of accompanying diseases that can affect MPV and 20 for non-adherence to GFD. After exclusion, the patients' records were evaluated, and the clinical and serological features in 50 patients suggested a response to GFD. [Clinical and laboratory response criteria were defined as regression of presenting complaints (diarrhea, abdominal pain, and constipation) or improvement of laboratory abnormalities (improvement in liver tests, hypothyroidism, and anemia). A serological response criterion was defined as negative EMA titer during a follow-up.] These 50 patients were included in the statistical analyses and were compared with 50 healthy individuals. The diagnosis of CD was based on standard medical, endoscopic, and histological criteria. The study included patients

with CD who recovered clinically and serologically 1 year after GFD. The study was approved by the local ethics committee, and written informed consent was obtained from all the participants.

Exclusion criteria included heart failure, peripheral vascular disease, hematological disorders, acute or chronic infection, cancer, and hepatic diseases. None of the patients had received anticoagulant medications, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and oral contraceptives.

All laboratory analyses were performed in a hematology laboratory of our hospital. Complete blood count (CBC) analyses were performed within 2 h after collection with the use of the Beckman coulter analyzer. The histopathological appearances were described according to the modified Marsh criteria (11).

The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v. 21.0 for Windows was used to analyze the mean±standard deviation. The dependent samples t-test was used to compare the independent samples t-test of CD patients and the control group and to evaluate the effect of GFD in the CD group. The chi-square test was used for categorical variables. P-values less than 0.05 were accepted as statistically significant.

RESULTS

A total of 50 CD patients (men/women: 9/41) and 50 healthy control subjects (men/women: 10/40) were included in the statistical analyses. The demographic and laboratory characteristics of the patients and controls are shown in Table 1. The age and gender were similar in both groups. There was no statistically significant difference in MPV and white blood count, but the hemoglobin level was lower and platelet count was higher in the CD group. In patients with CD, MPV, white blood count, and hemoglobin levels were not different before diet and 1 year after GFD. On the contrary, a decrease in platelet count was statistically significant ($P = 0.026$; Table2).

Table 1. The demographic and laboratory characteristics of the patients and controls

	CD (N = 50)	Healthy Group (N = 50)	P
Age	35.50 ± 12,54	32.50 ± 6.29	0.135
Gender M/F	9/41	10/40	0.79
White blood cell	6,116 ± 1,522	6,693 ± 1,633	0.234
Hemoglobin	12.77 ± 2.11	13.79 ± 1.08	0.004
Platelet count	415,840 ± 44,845	234,820 ± 41,827	0.002
MPV	8.60 ± 1.25	8.19 ± 0.46	0.038

CD: Celiac disease, M: Male, F: Female, MPV: Mean platelet volume.

Table 2. White blood cell count, hemoglobin, platelet, and MPV levels at the time of diagnosis and after GFD

	Diagnosis	After GFD	P
White blood cell	6,116±1,522	6,424±1,645	0.11
Hemoglobin	12.77±2.11	12.73±1.58	0.838
Platelet	415,840±44,845	274,920±87,761	0.026
MPV	8.60±1.25	8.80±1.61	0.296

GFD: Gluten-free diet, MPV: Mean platelet volume.

DISCUSSION

CD is a genetically based chronic inflammatory disorder of the small bowel induced by the dietary gluten (1). Treatment with a GFD should be started only after the diagnosis has been established by intestinal biopsy. In approximately 70% of symptomatic patients with CD, symptoms improved within 2 weeks after starting a GFD. In addition, tissue transglutaminase (tTG) immunoglobulin A (IgA) and EMA IgA normalize within 2 to 6 months following the initiation of the GFD. Dietary compliance can be measured both noninvasively, by dietary history and measurement of serum antibodies, and invasively, by using endoscopic and histological criteria. The advantages and disadvantages of these various modalities are questionable (3). Several researchers believe that EMA negativity reflects the absence of gluten in the diet in those who were initially positive, but it is not a predictor of mucosal damage (12-14).

Because of the false positivity of tTG and EMA with other autoimmune diseases, such as type 1 diabetes and autoimmune hepatitis, these antibodies may remain elevated in a certain subset of patients despite strict adherence to GFD (15,16). Almost 10% of CD is seronegative, and serological testing is unreliable in the very young and in people already following a gluten-reduced diet (17). A repeat small-bowel biopsy 1 to 3 years following diagnosis is often recommended to assess response to a GFD, as histological findings usually revert to normal after 3 to 12 months on a GFD (18). Despite a good clinical response, abnormal endoscopic and histopathological appearances persist in the majority of patients with CD treated with GFD (19). Therefore, the role of antibodies and duodenal histology in monitoring the course of the disease must be discussed. None of the noninvasive tests was an accurate substitute for follow-up biopsy in detecting severe mucosal damage (20).

MPV is a marker of platelet function and activation and is also influenced by inflammation. It is readily measured by clinical hematology analyzers (5). MPV has been shown

to increase in several inflammatory conditions, but there is scarce literature investigating the MPV levels in CD.

Inflammatory disorders have various effects on hematopoiesis, and the most well-known clinical presentations are anemia and thrombocytosis (21). These hematopoietic presentations, particularly thrombocytosis, are presumably mediated by cytokines and growth factors, including interleukin (IL)-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL11, and tumor necrosis factor-alpha (22,23). IL-6 is an important pro-inflammatory cytokine that can induce thrombocytosis and affect platelet volume (24,25). Patients with active CD had significantly higher levels of pro-inflammatory cytokines, such as interferon-gamma, IL-1 beta, tumor necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-8, and also Th2 cytokines, such as IL-4 and IL-10, compared with normal controls (26). Therefore, it is reasonable to find an association between disease activity and platelet characteristics in inflammatory disorders. Increased MPV levels were determined in diseases such as myocardial infarction, acute ischemic stroke, and diabetes mellitus (6,7). In contrast, decreased MPV levels have been reported in cases with active rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis (8). Similarly, decreased MPV levels have been observed in inflammatory bowel diseases in several studies (9,10).

O'Grady *et al.* measured platelet count and MPV in 84 splenectomized subjects, 142 patients with CD, and 77 healthy subjects. An inverse, nonlinear correlation between platelet count and MPV was found in healthy subjects and in patients with CD but was not present in splenectomized subjects who had higher platelet counts ($P=0.0001$) and MPV ($P=0.0001$) than healthy subjects. Platelet counts correlated with splenic function in patients with CD and were higher in patients with severe hyposplenism than in patients with CD and normal splenic function ($P=0.0001$). The splenic function did not influence the MPV in CD, but normosplenic patients with CD had higher MPV than normal subjects ($P=0.05$). They concluded that splenic function affects platelet count and MPV in non-celiac subjects and platelet count in CD. However, other unidentified factors may influence the MPV in CD (28).

Purnak et al. investigated 60 newly diagnosed CD patients and 40 healthy subjects to detect any possible changes in MPV values after a specified period of GFD. A significantly higher MPV was observed in the CD group compared with the healthy people. After the introduction of a GFD, the MPV of the patients with CD in the diet-adherent group was significantly lower than that of in the non-adherent group. They concluded that MPV could be a promising and easily available biomarker for monitoring dietary adherence in patients with CD at a low cost in comparison with other modalities (29). In contrast to this finding, in the present study, serum MPV levels were similar in both patients with CD and the control group, and serum MPV levels did not change 1 year after GFD,

so it was not related to a clinical and serologic remission. On the other hand, a decrease in platelet count was statistically significant. These results can be explained by the fact that hyposplenism is a common clinical condition in CD that fluctuates with disease activity. Splenic function improves after withdrawal of gluten from the diet (27).

Histological inflammation can persist for years in patients with CD despite a good clinical response. This can explain why the similar MPV levels in CD patients before and after GFD are distinct from other inflammatory diseases. As a result, this study shows that MPV cannot be used as an inflammatory marker for predicting dietary compliance in patients with CD. Better results can be obtained if more patients with CD are enrolled and the follow-up is longer.

KAYNAKLAR

- Catassi C, Fabiani E, Räscht IM, et al. The coeliac iceberg in Italy. A multicentre anti gliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr Suppl* 1996;412:29-35.
- Not T, Horvath K, Hill ID, et al. Celiac disease risk in the USA: high prevalence of antiendomysium antibodies in healthy blood donors. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:494-8.
- Pietzak MM. Follow-up of patients with celiac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S135-41.
- Sandhaus LM, Meyer P. How useful are CBC and reticulocyte reports to clinicians? *Am J Clin Pathol* 2002;118:787-93.
- Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996;7:157-61.
- Bath P, Algert C, Chapman N, et al; PROGRESS Collaborative Group. Association on mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-6.
- Endler G, Klimech A, Sunder-Plassman H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002;117:399-404.
- Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:291-4.
- Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776-81.
- Jaremo P, Sandberg-Gertzen H. Platelet density and size in inflammatory bowel disease. *Thromb Haemost* 1996;75:560-1.
- Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
- Sategna-Guidetti C, Grosso S, Bruno M, et al. Reliability of immunological markers of coeliac sprue in the assessment of mucosal recovery after gluten withdrawal. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:101-4.
- Troncone R, Mater M, Ispagnuolo F, et al. Endomysial antibodies an unreliable marker for slight dietary transgression in adolescents with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:69-72.
- James MW, Scott BB. Endomysial antibody in the diagnosis and management of coeliac disease. *Postgrad Med J* 2000;76:466-8.
- Clemente MG, Musu MP, Frau F, et al. Antitissue transglutaminase antibodies outside coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:31-4.
- Kordonouri O, Dieterich W, Schuppan D, et al. Autoantibodies to tissue transglutaminase are sensitive serological parameters for detecting silent coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000;17:441-4.
- Anderson RP. Coeliac disease: current approach and future prospects. *Intern Med J* 2008;38:790-9.
- Snyder CL, Young DO, Green PHR, Taylor AK. In: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, editors. *Celiac Disease*. Gene Reviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2008 Jul 03.
- Susie K. Lee, Winson Lo, Lorenzo Memeo, et al. Duodenal histology in patients with celiac disease after treatment with a gluten-free diet. *Gastrointest Endosc* 2003;57:187-91.
- Vécsei AK, Graf UB, Vogelsang H. Follow-up of adult celiac patients: which noninvasive test reflects mucosal status most reliably? *Endoscopy* 2009;41:123-8.
- Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. *Haematologica* 1997;82:375-81.
- Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31:251-9.
- Ertenli I, Kiraz S, Ozturk MA, et al. Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003;23:49-60.
- Nishimoto N. Interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18: 27781.
- Kaser A, Brandaccher G, Steurer W, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood* 2001;98:2720-7.
- Manavalan JS, Hernandez L, Shah JG, et al. Serum cytokine elevations in celiac disease: association with disease presentation. *Hum Immunol* 2010;71:50-7.
- O'Grady JG, Stevens FM, Harding B, et al. Hyposplenism and gluten-sensitive enteropathy. Natural history, incidence, and relationship to diet and small bowel morphology. *Gastroenterology* 1984;87:1326-31.
- O'Grady JG, Harding B, Stevens FM, et al. Influence of splenectomy and the functional hyposplenism of coeliac disease on platelet count and volume. *Scand J Haematol* 1985; 34: 425-8.
- Purnak T, Efe C, Yuksel O, et al. Mean platelet volume could be a promising biomarker to monitor dietary compliance in celiac disease. *Ups J Med Sci* 2011;116:208-11.

Kopuk pankreatik kanal sendromu tanı ve tedavisi: Tek merkez deneyimi

Diagnosis and treatment of disconnected pancreatic duct syndrome: Single center experience

Muhammet Yener AKPINAR¹, Bülent ÖDEMİŞ², Adem AKSOY², Mustafa KAPLAN², Orhan ÇOŞKUN²

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

Giriş ve Amaç: Kopuk pankreatik kanal sendromu pankreas kanalının bütünlüğünün bozulmasıyla karakterizedir. Nadir görülen bu sendrom önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Biz bu çalışmada kliniğimizde kopuk pankreatik kanal sendromu tanısı olan hastaların demografik özelliklerini, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi bulgularını ve bu hastaların aldıkları endoskopik tedavileri araştırdık. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi Ünitesinde Ocak 2010-Ocak 2017 tarihleri arasında kopuk pankreatik kanal sendromu tanısı alan hastalarla yapıldı. Kopuk pankreatik kanal senromlu hastalar etiyojilerindeki nedenin pankreatit olup olmamasına göre ikiye ayrıldı. Kanal rüptürü 10 hastada olmak üzere en sık pankreas boynunda izlendi. Kanal rüptürünün baş ve boyunda olduğu hastalar distal grup, gövde ve kuyruksa olduğu hastalar ise proksimal grup olarak tanımlandı. **Bulgular:** Toplam 17 hastada kopuk pankreatik kanal sendromu vardı. Bu hastaların yaş ortancası 46 olup 14 hasta erkek, 3 hasta kadındı. Bu hastalara toplamda 27 endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi seansı uygulandı. Etiyojistik neden olarak 9 hastada akut pankreatit, 2 hastada kronik pankreatit, 4 hastada travma ve 2 hastada ise insülinomadan dolayı yapılan pankreatektomi etiyojistik neden olarak izlendi. Akut pankreatit öyküsü olan hastaların 5 tanesi biliyer orjinliydi. 17 hastanın 15'inde psödokist, 1 hastada ise walled-off nekroz vardı. Kanal rüptürünün distalde ve proksimalde olduğu hastalar arasında endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi işlem sayısı ve pankreatite yol açan etiyojistik nedenler karşılaştırıldı ve anlamlı bir farklılık bulunmadı (sırasıyla $p=0,215$, $p=0,278$). **Sonuç:** Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak kopuk pankreatik kanal sendromlu hastalarda en sık etiyojistik neden olarak akut pankreatit izlendi. Hastalarımızın çoğunda kopuk pankreatik kanal sendromu boyun kısmında lokalize olup bu bulgu da literatürle uyumluuydu. Bu sendroma uygun tanı konulamaması ve gerekli tedavinin yapılamaması hastaların morbidite ve mortalitelerinde artışa yol açacaktır.

Anahtar kelimeler: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, kopuk pankreatik kanal sendromu, tanı

GİRİŞ

Kopuk pankreatik kanal sendromu (KPKS) pankreasın ana kanalındaki epitelin nekrozu ve kanal bütünlüğünün bozulmasıyla karakterizedir. Kopuk pankreatik kanal terimi ilk olarak 1996 yılında kullanılmaya başlanmıştır (1). Pre-

Background and Aims: Disconnected pancreatic duct syndrome is characterized by the disruption of the pancreatic duct. Although this syndrome is rare, it is an important cause of morbidity and mortality. Here we examined demographic characteristics, endoscopic retrograde cholangiopancreatography findings, and endoscopic treatment features of our patients with the diagnosis of disconnected pancreatic duct syndrome. **Materials and Methods:** This study was performed in the Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Unit of the Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital between January 2010 and January 2017. Patients who receive a diagnosis of disconnected pancreatic duct syndrome in an endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedure were identified retrospectively. These patients were divided into two groups based on the location of their etiologic cause of pancreatitis. Patients with ductal distribution at the head and neck of the pancreas were defined as the distal group, whereas those with ductal distribution at the body and tail were defined as the proximal group. **Results:** Overall, 17 patients (median age 46, 14 males and 3 females) were included in the study. Twenty-seven endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures were performed in these patients. Acute pancreatitis was the etiologic cause in 9 patients. Other etiologic causes were chronic pancreatitis in 2 patients, trauma in 4 patients, and pancreatectomy in 2 patients. In acute pancreatitis, a biliary cause could be defined in 5 patients. Also, pseudocysts were diagnosed in 15 patients, whereas walled-off necrosis was diagnosed in 1 patient, and duct distribution was seen in the neck of the pancreas in 10 patients. The proximal and distal groups were not statistically different regarding both endoscopic retrograde cholangiopancreatography sessions and etiologic causes of pancreatitis ($p=.215$, $p=.278$, respectively). **Conclusion:** We found that acute pancreatitis is the most common etiologic cause of disconnected pancreatic duct syndrome and duct distribution was common at the neck of the pancreas similar to the literature. Both inappropriate diagnosis and delayed therapy can lead to increased morbidity and mortality in these patients.

Key words: Diagnosis, disconnected pancreatic duct syndrome, endoscopic retrograde cholangiopancreatography

valansı bilinmeyen bu sendromda ana pankreas kanalının bütünlüğünün anatomik olarak bozulması, kopuk kısmın her iki tarafında canlılığını ve sekresyonlarını sürdüren iki ayrı pankreas dokusunun oluşmasına neden olur. Bu has-

İletişim: Muhammet Yener AKPINAR
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü,
Keçiören, Ankara • Tel: +90 312 356 90 00
Faks: +90 312 356 90 02 • E-mail: muhammet.yener@gmail.com

Geliş Tarihi: 13.07.2017 • **Kabul Tarihi:** 17.08.2018

DOI: 10.17941/agd.462636

talarda kanal rüptürü parsiyel veya tam olabilir. Kopuk kanal, kanal rüptürü tam olduğunda verilen addır.

Etiyolojisinde sıklıkla akut nekrotizan pankreatit ve travmaların yer aldığı bu sendromda kopuk alanın proksimalinde canlılığını sürdüren pankreas dokusu ve buradan salgılanan enzimden zengin sekresyonlar hastaların çoğunda morbidite ve mortalitede artışa yol açmaktadırlar (2). Sık izlenilmeyen bu sendromun tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Biz bu çalışmada kliniğimizde kopuk pankreatik kanal sendromu tanısı olan hastaların demografik özelliklerini, (endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi) ERCP bulgularını ve bu hastalara uygulanan tedavileri araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Bu çalışma retrospektif olarak, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, ERCP ünitesinde Ocak 2010-Ocak 2017 tarihleri arasında KPKS tanısı alan hastalarla yapıldı. Belirtilen tarihler arasında ERCP raporlarında KPKS tanısı alan hastaların bilgilerine hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından ulaşıldı. KPKS tanısı literatürde önceden bildirildiği şekilde konuldu (2). Çalışma için gereken etik kurallara uyuldu.

ERCP ve Kistogastrostomi Prosedürü

Tüm ERCP ve transmural kist drenajı prosedürleri girişimsel endoskopide deneyimli ve yılda 1000 üzerinde ERCP yapan uzman endoskopistler tarafından yapıldı. ERCP ve transmural kist drenajı prosedürleri en az 8 saatlik açlık periyodu sonrasında gerçekleştirildi. Her iki işlem için video duodenoskop (Olympus TJF 260 or JF 260, Tokyo, Japan) kullanıldı. Pankreatik ERCP'de ilk olarak kılavuz tel ile pankreas kanalı bulundu. Daha sonra pankreatogram alınarak pankreatik kanal bütünlüğü ve kist içine olan ilişirik değerlendirildi. Pankreatik sfinkterotomi saat 1 hizasında gerçekleştirildi. Transmural kist drenajı endoskopik incelemede mide veya duodenumdan, kistin en çok bası yaptığı yer görülerek gerçekleştirildi.

Çalışma Verileri

Kopuk pankreatik kanal sendromu tanısı alan hastaların bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleri incelenerek kopuk kanalla beraber var olan pankreatik ve peripankreatik sıvı koleksiyonları değerlendirildi. Hastaların etiyolojik nedenleri, pankreatogram bulguları, ERCP ile pankreasa yönelik olarak yapılan tedaviler ve var olan psödokistlerine yapılan tedavi verileri retrospektif olarak incelendi. KPKS'li hastalar etiyolojilerindeki nedenin pankreatit olup olmamasına göre ikiye ayrıldı. Kanal rüptürü-

nün baş ve boyunda olduğu hastalar distal grup, gövde ve kuyrukta olduğu hastalar ise proksimal grup olarak tanımlandı.

İstatistik

İstatistiksel karşılaştırmalar SPSS16.0 programı yardımıyla yapıldı. Mann-Whitney testi gruplar arasındaki değişkenleri karşılaştırmada kullanıldı.

BULGULAR

Toplam 17 hastaya KPKS tanısı konulmuştu. Bu hastaların yaş ortancası 46 (16-71) olup 14 hasta erkek, 3 hasta kadındı. Bu hastalara toplamda 27 ERCP seansı uygulandı. Etiyolojik neden olarak 9 hastada akut pankreatit (AP), 2 hastada kronik pankreatit, 4 hastada travma ve 2 hastada ise insülinomadan dolayı yapılan pankreatektomi etiyolojik neden olarak izlendi. Akut pankreatit öyküsü olan hastaların 5 tanesi biliyer orjinliken 4 tanesinde ise aşikar bir neden izlenmedi (Tablo 1). 17 hastanın 15'inde psödokist, 1 hastada ise walled-off nekroz (WON) vardı. Psödokistleri olan hastaların 6 tanesinde psödokistler kopuk pankreatik kanal proksimalinde kalan canlı pankreas dokusu ile ilişkili iken geri kalan 9 hastada ise psödokistler distal pankreas dokusu ile bağlantılıydı. WON olan hastada da bu lezyon distal pankreas ile bağlantılıydı.

ERCP ile hastaların hepsinde pankreas kanülasyonu yapılmıştı, kanülasyon 14 hastada majör papilladan, 2 hastada minör papilladan ve 1 hastada ise aynı anda majör ve minör papilladan yapılmıştı. Kanülasyon sonrası 14 hasta-

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Değişkenler	Sayı
Cinsiyet (erkek/kadın)	14:3
Ortalama yaş	46 (16-71)
Kopuk kanal lokalizasyonu	
a) Proksimal (gövde:kuyruk)	4:3
b) Distal (baş:boyun)	0:10
Etiyolojik neden	
a) Akut pankreatit	9 (%52,9)
- Biliyer AP	5
- Biliyer olmayan AP	4
b) Kronik pankreatit	2 (%11,7)
c) Travma	4 (%23,5)
d) Cerrahiye sekonder	2 (%11,7)
Psödokist varlığı	15
WON varlığı	1

AP: Akut pankreatit, WON: Walled-off nekroz.

da pankreatik sfinkterotomi yapılmıştı. Pankreas kanalına stent 11 hastada konulmuştu; 8 hastada 5Fr, 3 hastada ise 7Fr çaplı stentler kullanılmıştı. Psödokisti olan hastaların 10 tanesinde psödokiste müdahale edilmişti. Bu hastaların 8'inde endoskopik kist drenajı uygulanırken 1 hastada hem endoskopik hem de perkütan kist drenajı, diğer bir hastada ise cerrahi nekrozektomi ve kist ekzizyonu yapılmıştı. Endoskopik olarak psödokiste müdahale edilen hastaların 8 tanesine kistogastrostomi yapılmışken bir hastaya kistoduodenostomi uygulanmıştı. WON olan hastaya da kistogastrostomi ve nekrozektomi yapılmıştı (Tablo 2).

Kopuk pankreatik kanalın proksimalinde kalan canlı pankreas yapıları yapılan müdahaleler ve bu kısmın akıbeti toplam 8 hastada değerlendirilebildi. Geri kalan 9 hastada çalışmanın retrospektif dizaynından dolayı bu bilgilere ulaşamadı. 8 hastanın 6 tanesinde ana pankreastan kopuk olan gövde-kuyruk lokalizasyonundaki pankreas sekres-

yonlarının devamı ile psödokist formasyonu oluşmuştu. Psödokisti olan bu 6 hastanın 4 tanesine endoskopik kist drenajı, 1 tanesine endoskopik ve perkütan kist drenajı ve diğer 1 tanesine ise cerrahi kistogastrostomi yapılmıştı. Geri kalan 2 hastada ise intrabdominal fistül oluşmuştu. Bu hastaların bir tanesinde ayrı pankreas dokusu için rezeksiyon uygulanmıştı. Diğer hastanın ise intraabdominal fistüle bağlı asit şikayeti belirgin olup bu hastanın fistülü endoskopik ve medikal tedaviye yanıt vermemişti.

Kanal rüptürünün distalde ve proksimalde olduğu hastalar arasında ECRP işlem sayısı ve pankreatite yol açan etiyolojik nedenler karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında psödokist drenajı açısından da fark yoktu ($p=0,215$). Distal kanal rüptürü olanların 7 tanesinde etiyolojide pankreatit izlenirken 3 tanesinde ise pankreatit dışı nedenler izlendi. Proksimal lokalizasyonlu hastalarda ise 4 hastada etiyolojik neden pankreatit iken 3 hastada pankreatit dışı nedenler izlendi. Her iki grup arasında etiyolojik nedenler açısından istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,278$) (Tablo 3).

Tablo 2. Hastalara uygulanan endoskopik tedaviler

Değişkenler	Sayı
Pankreas kanülizasyonu	17 hasta
a. Majör papilden	14
b. Minör papilden	2
c. Majör+minör papilden	1
Pankreatik sfinkterotomi	14
Pankreas kanalına konulan stent	11
a. 5 Fr	8
b. 7 Fr	3
Psödokiste uygulanan endoskopik tedavi	
a. Kistogastrostomi	8
b. Kistoduodenostomi	1
Kopuk kanal proksimalindeki canlı pankreas dokusunun morfolojik durumu ve uygulanan tedaviler (8 hasta)	
a. Endoskopik kistogastrostomi	4
b. Cerrahi kistogastrostomi	1
c. Endoskopik ve perkütan kist drenajı	1
d. Pankreas rezeksiyonu	1
e. İntraabdominal pankreas fistülü	1

TARTIŞMA

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak KPKS hastalarda en sık etiyolojik neden olarak akut pankreatit izlendi. Hastalarımızın çoğunda KPKS boyun kısmında lokalize olup bu bulgu da literatürle uyumluydu. Fischer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu hastaların yaş ortalaması 53 ± 16 olarak izlenmiştir (3). Bizim hastalarımızın yaş ortalaması da literatürde bildirilene benzerdi. Luna ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kendi hastalarını kopuk olan ana pankreatik kanalın lokalizasyonuna göre baş-boyunda ve gövde-kuyrukta olanlar diye iki gruba ayırmışlardı (4). Çalışmada her iki grup arasında etiyolojik nedenleri, ECRP işlem sayılarını ve endoskopik iyileşmeyi karşılaştırmışlar ve gruplar arasında fark bulamamışlardı. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak proksimal ve distal grup arasında ECRP işlem sayıları ve etiyolojik neden açısından bir fark izlenmedi.

Kopuk pankreatik kanal sendromu farklı etiyolojilere bağlı olarak gelişen, pankreas kanalının bütünlüğünde bozulmayla karakterize bir sendromdur. Akut nekrotizan pankreatit geçiren hastaların %30 kadarında ana pank-

Tablo 3. Proksimal ve distal grup arasında ECRP işlem sayısı ve etiyolojik nedenlerin karşılaştırılması

Özellikler	Proksimal KPK	Distal KPK	p
ECRP işlem sayısı	1,71±7,65	1,50±7,07	0,515
Etiyolojik neden (pankreatit:diğerleri)	4:3	7:3	0,278

KPK: Kopuk pankreatik kanal, ECRP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi.

reatik kanalda kopukluk meydana gelmektedir. Kopuk pankreatik kanal sendromunda aşağı yönde kalan pankreas sekresyonları papilla majör yoluyla bağırsağa geçer. Kopukluğun yukarıda kalan pankreas da sekresyonlarına devam etmektedir. Bununla beraber kopuk ana pankreas kanalından dolayı bu sekresyonlar peripankreatik alana, intraperitoneal veya retroperitoneal alana geçer. Enzimden zengin olan bu sekresyonlar pankreatik fistül, pankreatik asit, pseudodoanevrizma, psödokist ve pankreatoplevral fistül oluşmasına yol açabilir. Bu sendromda kanalın bütünlüğünün bozulmuş olan kısmı sıklıkla pankreasın boyun kısmında izlenir; pankreas boynunun kanlanması pankreasın diğer bölgelerine göre daha az olması bunda bir etkidir (3,5). Hastalık etiolojisinde sıklıkla akut pankreatit, travma, pankreas operasyonları ve kronik pankreatit yer almaktadır (6). Kopuk pankreatik kanal sendromu akut nekrotizan pankreatitten sonra sık görülmektedir. Akut nekrotizan pankreatitten sonra ana pankreas kanal bütünlüğünde bozulma sıklığını %30-50 olarak bildiren çalışmalar vardır (7).

Sendromun tanısı ERCP, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konulmaktadır. Kopuk pankreatik kanal sendromu tanısı için belirtilen kriterlerden üçü de gereklidir: a) ERCP’de ana pankreas kanalının kesintili olduğunun gösterilmesi, b) BT veya MR gibi görüntüleme yöntemleri ile kesintinin olduğu kısmın proksimalinde canlı pankreasın gösterilmesi ve c) Konservatif medikal tedaviye yanıtız pankreatik fistül, psödokist ve sıvı koleksiyonunun varlığı (8).

Kopuk pankreas kanal sendromlu hastaların tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu sendromda oluşan

psödokistler endoskopik veya perkütan drenaj işlemine dirençli olup pankreatik fistüller de sıklıkla persistandır. Bu özelliklerinden dolayı da cerrahi KPKS’na bağlı gelişen bu komplikasyonların tedavisinde sıklıkla başvuru olan bir yöntem olmuştur. Endoskopik prosedürler psödokist ile mide veya duodenum arasında bir trakt oluşturarak başarı elde etmeye çalışır. Kist drenajı ile beraber pankreatik kanala kopuk alanı geçebilecek şekilde stent konulması son zamanlarda önerilen bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. KPKS’lu hastaların psödokistlerine internal drenajın, psödokist küçülmesinde başlangıçta %76’ya varan bir başarı oranı literatürde bildirilmektedir (9). Bununla beraber uzun dönem takiplerde hastaların %50 kadarında psödokistlerde nüks izlenir (10). Psödokistlere uygulanan drenajla beraber pankreas kanalına konulan stent uzun dönem sonuçlarında nükslerde azalmaya yol açmıştır (10,11). Rana ve arkadaşları, 30 hastalık serilerinde WON ve beraberinde KPKS olan hastalara kalıcı transmural stent uygulamışlardır. Bu hastaların ortalama 20.4±12.2 aylık takiplerinde stent migrasyonu görülen hastaların dışında kalan 25 hastada semptomatik sıvı koleksiyonu görülmemiştir (12).

Sonuç olarak KPKS, tanı ve tedavisi özellik arz eden bir sendromdur. Bu sendroma uygun tanı konulamaması ve gerekli tedavinin yapılamaması hastaların morbidite ve mortalitelerinde artışa yol açacaktır. Çalışmamızın en önemli eksikliği KPKS tanısı konulan hastaların uzun dönem tedavi sonuçlarının olmayışdır. Hastanemizin üçüncü basamak referans bir hastane olması ve kimi zaman tedavi uygulanılan hastaların kalan tedavi ve takiplerini ikamet ettikleri şehirlerde yaptırmak istemeleri hasta takiplerini olumsuz olarak etkilemiştir.

KAYNAKLAR

1. Sandrasegaran K, Tann M, Jennings SG, et al. Disconnection of the pancreatic duct: an important but overlooked complication of severe acute pancreatitis. *Radiographics* 2007;27:1389-400.
2. Tann M, Maglinte D, Howard TH, et al. Disconnected pancreatic duct syndrome: imaging findings and therapeutic implications in 26 surgically corrected patients. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:577-82.
3. Fischer TD, Gutman DS, Hughes SJ, et al. Disconnected pancreatic duct syndrome: disease classification and management strategies. *J Am Coll Surg* 2014;219:704-12.
4. Pelaez-Luna M, Vege SS, Petersen BT, et al. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases. *Gastrointest Endosc* 2008;68:91-7.
5. Varadarajulu S, Wilcox CM. Endoscopic placement of permanent indwelling transmural stents in disconnected pancreatic duct syndrome: does benefit outweigh the risks? *Gastrointest Endosc* 2011;74:1408-12.
6. Lawrence C, Howell DA, Stefan AM, et al. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 2008;67:673-9.
7. Neoptolemos JP, London NJ, Carr-Locke DL. Assessment of main pancreatic duct integrity by endoscopic retrograde pancreatography in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993;80:94-9.
8. Howard TJ, Rhodes GJ, Selzer DJ, et al. Roux-en-Y internal drainage is the best surgical option to treat patients with disconnected duct syndrome after severe acute pancreatitis. *Surgery* 2001;130:714-21.
9. Nadkarni NA, Kotwal V, Sarr MG, et al. Disconnected Pancreatic Duct Syndrome: Endoscopic Stent or Surgeon’s Knife? *Pancreas* 2015;44:16-22.
10. Devière J, Bueso H, Baize M, et al. Complete disruption of the main pancreatic duct: endoscopic management. *Gastrointest Endosc* 1995;42:445-51.
11. Larsen M, Kozarek RA. Management of Disconnected Pancreatic Duct Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2016;14:348-59.
12. Rana SS, Bhasin DK, Rao C, et al. Consequences of long term indwelling transmural stents in patients with walled off pancreatic necrosis & disconnected pancreatic duct syndrome. *Pancreatology* 2013;13:486-90.

Sirozlu hastalarda Child-Pugh evresine göre hepatit B virüs DNA seviyeleri

Hepatitis B virus DNA levels according to the Child-Pugh stage in patients with cirrhosis

Arife Zühal DEĞİRMENCİOĞLU¹, Yüksel SEÇKİN²

Department of Internal Medicine, Niğde Ömer Halisdemir University, School of Medicine, Niğde

Department of Gastroenterology, İnönü University, School of Medicine, Malatya

Giriş ve Amaç: Hepatit B virüsü nedeniyle siroz gelişen hastalarda Child-Pugh evresine göre HBV DNA düzeylerini karşılaştırmak. **Gereç ve Yöntem:** Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya hepatit B enfeksiyonu nedeniyle yeni siroz tanısı alan hastalar dahil edildi. Hepatit B virus DNA, albümin, bilirubin ve uluslararası normalleştirilmiş oran düzeyleri Child-Pugh Skorlarına göre karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya ortalama yaşları 52.22±9.42 olan 90 hasta (60 erkek, 30 kadın) dahil edildi. Her grup 30 hastadan oluşuyordu. Hepatit DNA seviyesi, Grup A'da Grup B ve C'ye kıyasla anlamlı derecede düşüktü ($p=0.031$). Gruplar arasında Child-Pugh skorları, albümin, bilirubin ve uluslararası normalleştirilmiş oran düzeyleri açısından anlamlı fark bulundu ($p=0.0001$). Grup B ve C'de albümin düzeyleri daha düşüktü ve uluslararası normalleştirilmiş oran düzeyleri daha yüksekti ($p < 0.05$). Asit ve ensefalopati 42 (%46,7) ve 79 (%87,8) hastada tespit edildi. C grubunda hem asit hem de ensefalopati daha sık görüldü. **Sonuç:** Hepatit B enfeksiyonu nedeniyle HBV DNA seviyesi sirozun erken evrelerinde belirgin olarak daha düşüktü ve albümin ve bilirubin düzeyleri nispeten normaldi. Ancak, kronik hepatit B'nin sonraki evrelerinde (Child-Pugh B ve C) asit ve ensefalopati daha siktir, bilirubin ve hepatit B düzeyleri artmakta ve albümin seviyeleri azalmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hepatit B virüsü DNA, siroz, karaciğer yetmezliği, albümin, bilirubin, Child-Pugh Skoru

Background and Aims: To compare hepatitis B virus DNA levels according to Child-Pugh stage in patients who developed cirrhosis due to hepatitis B virus. **Materials and Methods:** This study was conducted as retrospectively. Patients who were newly diagnosed with cirrhosis due to hepatitis B virus infection were included. hepatitis B virus DNA, albumin, bilirubin, and international normalization rate levels were compared according to the Child-Pugh Scores. **Results:** A total of 90 patients (60 males, 30 females) with a mean age of 52.22±9.42 years were included in this study. Each group consisted of 30 patients. Hepatitis B virus DNA level was significantly lower in the Group A compared with the Group B and C ($p=0.031$). A significant difference was observed between the groups in terms of Child-Pugh scores, albumin, bilirubin, and international normalization rate levels (all $p=0.0001$). Albumin levels were lower and international normalization rate levels were higher in the Group B and C (all $p < 0.05$). Ascites and encephalopathy were detected in 42 (%46,7) and 79 (87,8) patients, respectively. Both ascites and encephalopathy were more common in the Group C. **Conclusion:** Hepatitis B virus DNA level was significantly lower and albumin and bilirubin levels were relatively normal in the early stages of cirrhosis due to hepatitis B virus infection. By contrast, ascites and encephalopathy were more common, bilirubin and international normalization rate levels were elevated, and albumin levels were lower in the later stages (Child-Pugh B and C) of chronic hepatitis B.

Key words: Hepatitis B virus DNA, cirrhosis, liver failure, albumin, bilirubin, Child-Pugh Score

INTRODUCTION

Serum hepatitis B virus (HBV) DNA level has been previously shown to be an important and independent risk factor for the disease progression in chronic hepatitis B (1). Case-control and cohort studies have already shown that there is a significant dose-response relationship between serum HBV DNA levels measured at baseline and subsequent cirrhosis risk. Likewise, a similar relationship has been shown for the risk of hepatocellular carcinoma (HCC) (1-5). A strong correlation between the disease

activity index in liver biopsy and serum HBV DNA levels as well (4). From this point of view, we believe that determining the HBV DNA level is of paramount importance in terms of disease activity, determination of prognosis, and planning of the management. Therefore, the objective of this study was to compare HBV DNA levels according to Child-Pugh stage in patients who developed cirrhosis due to hepatitis B virus infection.

Correspondence: Arife Zühal DEĞİRMENCİOĞLU
Niğde Ömer Halisdemir University, School of Medicine, Niğde
Phone: +90 388 225 25 83
E-mail: zdegirmencioğlu@ohu.edu.tr

Manuscript: 28.09.2017 • **Accepted:** 02.04.2018

DOI: 10.17941/agd.460769

MATERIALS and METHODS

Study Design and Participants

This study was conducted as retrospectively. Patients who had been followed due to Hepatitis B related cirrhosis in Inonu University Medical Faculty Turgut Özal Medical Center were included. All of the patients had previously undergone liver biopsy and/or clinical/laboratory findings and cirrhosis. Newly diagnosed patients were included. Patients who previously received medical treatment for the Hepatitis B infection were excluded.

Assessments and Measurements

The liver functional reserve was determined according to the Child-Pugh classification. Child-Pugh score and classification were assessed considering for ascites and hepatic encephalopathy presence and grade, bilirubin, albumin and international normalization rate (INR) values.

Hematological and biochemical values and etiological factors were obtained by file scanning method. Ascites presence was determined with ultrasonographic imaging and classified as absent or present (mild, moderate, and diffuse). Routine biochemical analyzes and INR of the patients were measured by clotting method with the STA Compact brand of device and routine biochemical studies were carried out with the Olympus AU 600 analyzer by nephelometric method. High Pure Viral Nucleic Acid Kit was used for HBV DNA measurements. HBV DNA viral load was determined by Real Time PCR method using TaqMan probe.

Child-Pugh Score

The Child-Pugh Score was used to estimate the severity of cirrhosis in all patients. The Child-Pugh Score consists of 5 clinical properties comprising total bilirubin, serum albumin, protrombin time (INR), ascites, and hepatic encephalopathy. Each item is scored 1 to 3 points. Overall Class A, B, and C refers to the 5-6, 7-9, and 10-15 points respectively (6). Group A, B, and C comprised Class A, B, and C patients respectively.

Statistical Analysis

SPSS version 16 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analyses. Data were expressed as mean±s.d. or percentage. Normal distribution was checked with the Kolmogorov–Smirnov test. Categorical variables between the groups were compared with the Chi-square test or Fisher's exact test. Differences between the means of the groups were compared with One-way ANOVA. A p value lower than 0.05 was accepted as significant.

Table 1. HBV DNA levels according to the Child-Pugh Scores $\bar{x}\pm SD$ (IU/ml)

Groups	HBV DNA Levels	p value
Child-Pugh A	4.929.337±18.090.228	
Child-Pugh B	5.325.332±17.974.422	0,031
Child-Pugh C	1.526.155±4.212.272	

Table 2. Child-Pugh scores and laboratory measurements

	Mean±SD	Minimum	Maximum	P value
Bilirubin				
A	1,09±0,52	0,50	2,60	
B	2,16±1,72	0,20	8,70	0,0001
C	3,91±2,50	0,80	12,0	
Albumin				
A	4,06±0,50	3,20	5,30	
B	3,09±0,60	1,90	4,30	0,0001
C	2,70±0,48	1,90	3,70	
INR				
A	1,25,±0,20	0,90	1,84	
B	1,62±0,84	1,11	5,85	0,0001
C	1,98±0,62	1,09	4,00	
Child-Pugh Score				
A	5,23±0,43	5,00	6,00	
B	7,90±0,84	7,00	9,00	0,0001
C	10,80±1,09	10,00	14,00	

Table 3. Presence of the ascites

Group	Acid	
	Negative N, (%)	Positive N, (%)
A	30 (0)	0 (0)
B	9 (30)	21 (70)
C	3 (10)	27 (90)
Total	42 (46,7)	48 (53,3)

Table 4. Presence of the hepatic encephalopathy

Group	Encephalopathy	
	Negative N, (%)	Positive N, (%)
A	30 (100)	0 (0)
B	27 (90)	3 (10)
C	22 (73,3)	8 (26,7)
Total	79 (87,8)	11 (12,2)

RESULTS

A total of 90 patients (60 M, 30 F) with a mean age of $52,22 \pm 9,42$ years were included in this study. Each group consisted 30 patients as the follows;

- Group A: 18 M, 12 F, mean age of $50,66 \pm 9,18$ years
- Group B: 22 M, 8 F, mean age of $50,56 \pm 11,29$ years
- Group C: 20 M, 10 F, mean age of $55,53 \pm 6,82$ years.

HBV DNA levels are shown in Table 1. A significant difference was observed between the groups ($p=0,031$). HBV DNA level was significantly lower in the Group A compared with the Group B and C. However, no significant difference was observed between the Group B and C.

Child-Pugh scores, albumin, bilirubin, and INR levels are shown in Table 2. A significant difference was observed between the groups in terms of Child-Pugh scores, albumin, bilirubin, and INR levels (all $p=0,0001$). Ascites presence is shown in Table 3. Ascites was detected in 42 (%46,7) patients. Encephalopathy presence is shown in Table 4. Both acid and encephalopathy were more common in the Group C.

DISCUSSION

In this study, we aimed to compare HBV DNA levels according to Child-Pugh stage in patients who develop cirrhosis due to hepatitis B virus. Our analytic review have

revealed four main findings;

- HBV DNA level was significantly lower in the Group A.
- Ascites and encephalopathy were more common in the Group B and C.
- Bilirubin and INR levels were elevated in the Group B and C.
- Albumin levels were lower in the Group B and C.

Child-Pugh classification, shows the degree of the liver failure, is the most important parameter to determine the prognosis in chronic hepatitis (6). Therefore we have used this classification in our study. High levels of HBV DNA indicate high viral replication. By contrast, low levels show the lower viral application. In this sense, determination of the HBV DNA level guides clinicians for the management (3,4). Lu and colleagues (7) found no association between viral load and inflammatory activity and fibrosis grade in a study of 200 viral hepatitis patients (7). Besides, in a study conducted by Mohamadnejad and colleagues (8), HBV DNA levels were significantly reduced as the fibrosis progressed. In our study, in the Group C, we found that HBV DNA levels were significantly lower in cirrhotic patients. This may be due to a decrease in liver size and a decrease in hepatocyte mass.

Bilirubin, albumin levels and prothrombin time roughly reflect fibrosis grade and liver reserve (9). As the prothrombin activity decreases, prothrombin time and INR increases in chronic hepatitis patients. After cirrhosis, advanced fibrosis, is established, hypoalbuminemia as well as other laboratory findings such as increased bilirubin levels can be seen (9,10). In our study, the INR level was mildly increased in the Group A ($1,25 \pm 0,20$), yet the increase level was more prominent in the Group C ($1,98 \pm 0,62$). Moreover, a significant difference was observed between the groups. Albumin levels decrease due to necroinflammation and fibrosis, and gamma-globulin increases in chronic liver diseases (11). Although there is no significant change in the synthesis of albumin at the beginning of chronic hepatitis, progression of fibrosis in the liver results in cirrhosis and decreased albumin synthesis. In a study done by Mohamadnejad et al. (8), albumin levels were studied in 276 patients with hepatitis B (229 patients with HBeAg negative hepatitis B) whereby low albumin levels were detected in patients with severe fibrosis. Hui et al (12) highlighted the fact that hypoalbuminemia is associated with increased fibrosis in their retrospective study consisting 235 patients. In our study, albumin levels were normal ($4,06 \pm 0,50$ g/dl) in the Group A. Nonetheless, a mildly decrease ($3,09 \pm 0,60$

g/dl) and an apparent decrease ($2,70\pm 0,48$ g/dl) was detected in the Group C.

Generally, in acute and chronic hepatitis, bilirubin elevation is not known to be associated with the prognosis of the disease. The relationship between necroinflammation and bilirubin levels is not clearly explained. In advanced cirrhosis, hyperbilirubinemia may suggest a poor prognosis. In a retrospective study conducted by Hui et al. (12) in 235 chronic hepatitis B patients, elevated hyperbilirubinemia was associated with increased fibrosis. When the groups were compared in our study in terms of bilirubin, they were within normal range in the Group A ($1,09\pm 0,52$ mg/dl) whereas increased in the Group B ($2,16\pm 1,72$ mg/dL) and C ($3,91\pm 2,50$ mg/dL).

Another important finding in our study was the increased rate of ascites and encephalopathy levels in the Group

B and C. This fact could be attributed to the increased fibrosis and advanced stages of the liver failure. Ascites or encephalopathy were not detected in any patient in the Group A. Therefore we once again highlight the early diagnosis of chronic hepatitis B infection in the early stages.

We have some important drawbacks for this study. First, this study was conducted as retrospectively. Second, lack of comorbidities was a limitation.

In the light of our results, HBV DNA level was significantly lower and albumin and bilirubin levels were relatively normal in the early stages of cirrhosis due to hepatitis B infection. By contrast, ascites and encephalopathy were more common, bilirubin, INR levels were elevated, and albumin levels were lower in the later stages (Child-Pugh B and C) with chronic hepatitis B.

REFERENCES

1. Kim SE. Quantitative hepatitis B surface antigen predicts the antiviral response and hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *Korean J Int Med* 2017;32:631-3.
2. Polish Group of Experts for HBV, Flisiak R, Halota W, et al. Recommendations for the treatment of hepatitis B in 2017. *Clin Exp Hepatol* 2017;3:35-46.
3. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcomes in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis* 2007;11:797-816.
4. Chen CJ. Global elimination of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: opportunities and challenges. *Gut*. 2018 doi: 10.1136/gutnl-2017-315407. Epub 2018 Jan 24.
5. Ringehan M, McKeating JA, Protzer U. Viral hepatitis and liver cancer. *Philos Transac R Soc Lond B Biol Sci*. 2017; 372: 20160274. Erratum in: *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2018;373.
6. Gür G. Karaciğer Transplantasyonu. In: Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. *Gastroenteroloji 1. Basım. Türk Gastroenteroloji Vakfı* 2002;672-3.
7. Lu LG, Zeng MD, Mao YM, et al. Relationship between clinical and pathologic findings in patients with chronic liver diseases. *World J Gastroenterol* 2003;9:2796-800.
8. Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, et al. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-Virus related liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2537-45.
9. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 1999;6:1160-74.
10. Halfon P, Bourlière M, Pénaranda G, et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepato* 2005;11:6.
11. Schmilovitz-Weiss H, Tovar A, Halpern M, et al. Predictive value of serum globulin levels for the extent of hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis B infection. *J Viral Hepat* 2006;13:671-7.
12. Hui AY, Chan HL-Y, Wong VW-S, et al. Identification of chronic hepatitis B patients without significant liver fibrosis by a simple noninvasive predictive model. *Am J Gastroenterol* 2005;100:616-23.

Peptik ülserli hastalarda iskemi modifiye albumin düzeyleri

Ischemia-modified albumin levels in patients with peptic ulcer

Evrım KAHRAMANOĞLU AKSOY¹, Ferdane SAPMAZ¹, Özlem DOĞAN², Özgür ALBUZ³, Metin UZMAN¹

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, ³Genel Cerrahi Kliniği, Ankara
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Iskemi modifiye albümin; iskemi ve oksidatif stresin değerlendirilmesinde yeni kullanılmaya başlanan bir belirteçtir. Bu çalışmanın amacı peptik ülser hastalarında tedavi öncesi ve sonrası serum iskemi modifiye albümin değerlerini ölçmek, iskemi modifiye albümin/albumin oranını hesaplamak ve kontrol grubuyla karşılaştırmaktır. **Ge-reç ve Yöntem:** Çalışmaya Kasım 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde herhangi bir nedenle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve peptik ülser saptanmış 32 hasta ve 28 sağlıklı kontrol dahil edildi. Biyopsi sonucu *Helicobacter pylori* saptanan hastalara eradikasyon tedavisi başlanırken, saptanmayanlara antisekretuar tedavi verildi. Hastaların ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası iskemi modifiye albümin değerleri spektrofotometrik olarak ölçüldü, iskemi modifiye albümin/albumin oranları hesaplandı. **Bulgular:** Hastalar ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Peptik ülser hastalarının tedavi öncesi ortalama iskemi modifiye albümin değeri 0.19±0.49 absorbans unit, ortalama iskemi modifiye albümin/albumin oranı 0.42±0.11, kontrol grubunun ortalama iskemi modifiye albümin değeri 0.45±0.16 absorbans unit, iskemi modifiye albümin/albumin 0.11±0.40 olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Tedavi sonrası iskemi modifiye albümin 0.20±0.72 absorbans unit, iskemi modifiye albümin/albumin oranı 0.45±0.17 olarak hesaplandı. Tedavi sonrası değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.0001$). Tedavi öncesi ve sonrası değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. **Sonuç:** Peptik ülserli hastalarda tedavi sonrasında da oksidatif stres belirteci olan iskemi modifiye albümin değeri ve iskemi modifiye albümin/albumin yüksek seyretmektedir.

Anahtar kelimeler: Iskemi modifiye albumin, peptik ülser

GİRİŞ

İskemi modifiye albümin (İMA) iskeminin yol açtığı hücresel boyuttaki değişimlerin albüminin N-terminal bölgesinin kobalt, bakır ve nikel için bağlanma kapasitesini azaltması sonucu ortaya çıkar. Bu mekanizma nedeni ile iskemi ile seyreden klinik tablolarda İMA düzeyindeki değişiklikler son yıllarda sık araştırılan bir konu olmuştur (1).

Background and Aims: Ischemia-modified albumin is a recently introduced marker in the evaluation of ischemia and oxidative stress. The aims of this study are to measure serum levels of ischemia-modified albumin before and after treatment in patients with peptic ulcer disease, to calculate the ischemia-modified albumin to albumin ratio, and to compare these values to those from the control group. **Materials and Methods:** Between November 2016 and April 2017, 32 patients who underwent upper gastrointestinal system endoscopy for any reason, and were found to have peptic ulcers were included in the study, along with 28 healthy controls. Some patients who had *Helicobacter pylori* as a result of biopsy received eradication therapy, while others were treated with antisecretory therapy. Ischemia-modified albumin levels in both the patient and control groups before and after treatment were measured spectrophotometrically, and ischemia-modified albumin to albumin ratios were calculated. **Results:** There was no statistically significant difference observed in the age and sex distributions between the patient and control groups. The mean ischemia-modified albumin value in the peptic ulcer patient group was 0.19±0.49 absorbance units, and the mean ischemia-modified albumin to albumin ratio was 0.42±0.11. The mean ischemia-modified albumin value in the control group was 0.45±0.16 absorbance units, and the mean ischemia-modified albumin to albumin ratio was 0.11±0.40. The difference was statistically significant ($p<0.0001$). After treatment in the peptic ulcer patient group, ischemia-modified albumin level was 0.20±0.72 absorbance units and ischemia-modified albumin to albumin ratio as 0.45±0.17. When the post-treatment values were compared with values from the control group, the difference was statistically significant ($p<0.0001$). When pre-treatment values were compared to post-treatment values, statistically significant difference was not observed. **Conclusion:** Ischemia-modified albumin level and ischemia-modified albumin to albumin ratio, both indicators of oxidative stress, are elevated in patients with peptic ulcer post-treatment.

Key words: Ischemia-modified albumin, peptic ulcer

Peptik ülser dünyadaki en yaygın hastalıklar arasındadır ve multiple etiyolojik bir patogeneze sahiptir. Normal gastrik ve duodenal mukozaya, mukus sekresyonu yoluyla asit ve pepsinin etkisinden korunur (2). Bikarbonat üreterek fazla asidin kan yolu ile taşınmasını, epitelyum hücre yaralanmasının onarımını ve hızla yenilenmesini sağlar.

İletişim: Ferdane SAPMAZ

Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara
Tel: +90 312 356 90 17
E-mail: ferda-sapmaz@hotmail.com

Geliş Tarihi: 25.01.2018 • **Kabul Tarihi:** 08.06.2018

DOI: 10.17941/agd.462657

Hayvan deneyleri iskemik modellerinde peptik ülser oluşumu sağlanabilmiştir (3). Gastrik iske mi ile birlikte gastro-intestinal hipoperfüzyon, oksidatif hasar, safra tuzları ve pankreatik enzimlerin reflüsü, mikrobiyal kolonizasyon ve mukozal bariyer değişikliklerini kapsamaktadır (4). Gerçek mekanizmalar tam olarak bilinmemesine karşın iske minin önemli bir predispozan faktör olduğuna inanılmaktadır ve antioksidan bileşiklerin kullanılması umut vericidir.

İske mi modifiye albümin (İMA); iske mi ve oksidatif stresin değerlendirilmesinde yeni kullanılmaya başlanan bir belirteçdir. Bu çalışmanın amacı peptik ülser hastalarında tedavi öncesi ve sonrası serum İMA değerlerini ölçmek, İMA/albümin oranını hesaplamak ve kontrol grubuyla karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Kasım 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğinde herhangi bir nedenle üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılmış ve peptik ülser saptanmış 32 hasta ve 28 sağlıklı kontrol dahil edildi. Biyopsi sonucu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) saptanan hastalara eradikasyon tedavisi başlanırken, saptanmayanlara antisekretuar tedavi verildi. Hastaların ve kontrol grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası İMA değerleri spektrofotometrik olarak ölçüldü, İMA/albümin oranları hesaplandı. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası İMA, İMA\albümin, demir, total protein oranları değerlendirildi. Ayrıca yaş ve cinsiyet olarak benzer özellikte olan kontrol grubunun İMA, İMA\albümin, albümin, demir, total protein değerleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri ile kıyaslandı. Çalışma

verilerinin analizleri IBM SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler total popülasyona göre oran ve yüzde olarak değerlendirildi.

Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak değerlendirildi. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov dağılım testi ile değerlendirildi. Gruplar arası oranlar X^2 or Fisher exact testiyle değerlendirildi. Bağımsız iki grup arası sürekli değişkenler arasında normal dağılımda olanlarda; bağımsız gruplarda student t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı gruplar arası sürekli değişkenlerin kıyasında normal dağılımda olanlarda bağımlı gruplarda student t-test, normal dağılımda olmayan sürekli değişkenler için Wilcoxon rank testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 60 olgu (32 hasta, 28 kontrol) dahil edildi. Hastalar ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Peptik ülser hastalarının tedavi öncesi ortalama İMA değeri 0.19 ± 0.49 absorbans unit (ABSUs), ortalama İMA/albümin oranı 0.42 ± 0.11 , kontrol grubunun ortalama İMA değeri 0.45 ± 0.16 ABSUs, İMA/albümin 0.11 ± 0.40 olarak hesaplandı (Tablo 2). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.0001$). Tedavi sonrası İMA 0.20 ± 0.72 ABSUs, İMA/albümin oranı 0.45 ± 0.17 olarak hesaplandı (Tablo 3). Tedavi sonrası değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.0001$). Tedavi öncesi ve sonrası değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (Tablo 4).

Tablo 1. Demografik değişkenler

	Yaş	P	Cinsiyet	P
Mide ülserli hasta grubu	42.51±2.43	0.107	22 erkek \10 kadın	0.941
Kontrol grubu	35.52± 3.02		19 erkek\9 kadın	

Tablo 2. Mide ülserli hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	İMA	İMA\ALB	ALB	Protein	Demir
	0.000	0.000	0.001	P=0.496	P=0.334
Mide ülserli hasta grubu (tedavi öncesi)	0.19±0.49	0.42±0.11	4.57±0.39	7.41±0.56	99.22±65.91
Kontrol grubu	0.45±0.16	0.11±0.40	4.29±9.28	7.25±1.47	76.35±25.75

İMA: İske mi modifiye albümin. ALB: Albümin

Tablo 3. Tedavi sonrası mide ülserli hasta grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	İMA	İMA \ALB	ALB	Protein	Demir
	0.000	0.000	0.001	P=0.846	P=0.110
Mide ülserli hasta grubu (tedavi sonrası)	0.20±0.72	0.456±0.17	4.56±0.27	7.43± 0.42	110.49±90.30
Kontrol grubu	0.45 ±0.16	0.11±0.40	4.29±0.28	7.25 ±1.47	76.35±25.75

İMA: İskemi modifiye albümin. ALB: Albümin

Tablo 4. Mide ülserli hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlerinin kıyası

	İMA	İMA \ALB	ALB	Protein	Demir
	0.486	0.554	0.503	P=0.609	P=0.745
Mide ülserli hasta grubu (tedavi öncesi)	0.19±0.49	0.42±0.11	4.57±0.39	7.41± 0.56	99.22±65.91
Mide ülserli hasta grubu (tedavi sonrası)	0.20±0.72	0.456±0.17	4.56±0.27	7.43±0.42	110.49±90.30

İMA: İskemi modifiye albümin. ALB: Albümin

TARTIŞMA

Peptik ülser, asid ve pepsinin etkileri nedeni ile duodenum mukozasında oluşan, muskularis propriayı geçen belirgin destrüksiyon oluşmasıdır (5). Temelde agresif faktörler (asid, pepsin) ile defansif faktörler (mukus, bikarbonat sekresyonu, mide epitel hücrelerinin bütünlüğü, yenilenmesi ve kanlanması) arasındaki denge kaybı nedeni ile geliştiği düşünülmektedir (6). Son yıllarda kaydedilen gelişmelere rağmen bugün hala ülser patogenezinde açıklanmamış sorular bulunmaktadır.

Bir oksidatif stres ürünü olan İMA; albümin yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir (7). İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler bu transisyon metallerinin albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albümine iskemik modifiye albümin denir (8,9). Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyak iskemide belirteci olarak çalışılan İMA'nın farklı patolojilerde de artabileceği gösterilmiştir (10).

Yine mide iskemisi ve/veya iskemik reperfüzyonun ülser oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Serbest radikaller, özellikle antioksidanlarla dengelenmediği durumlarda peptik ülser patogenezi ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir (11).

Çalışmamızda peptik ülser hastalarının tedavi öncesi ortalama İMA değeri, absorban unit (ABSUs), ortalama İMA/albümin oranı ile kontrol grubunun ortalama İMA değeri, ABSUs, İMA/albümin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmakta idi ($p < 0.0001$). Ayrıca tedavi sonrasında ülserli hasta grubunda halen mevcut değerlerin anlamlı oranda farklı oldukları saptandı. Bu durum peptik ülserli hastalarda iskeminin etkili olabileceğini düşündürdü.

Mide ülseri olan hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası İMA, albümin, İMA\albümin, demir ve protein değerleri açısından arada herhangi fark bulunamamıştır. Bu durum ülserli hastalarda iskeminin, peptik ülser tekrarlarına eğilim yaratabileceğini düşündürmüştü, ancak çalışmanın dizaynı takip içermediğinden net yorumlanamamış, bu konu ile ilgili literatürden de bilgi elde edilememiştir.

Sonuç olarak peptik ülserli hastalarda tedavi sonrasında da oksidatif stres belirteci olan İMA değeri ve İMA/albümin yüksek seyretmektedir. Bu durumun literatür ile uyumlu olarak peptik ülser patogenezinde iskemik ve buna sekonder gelişen oksidatif strese bağlı olduğu düşünüldü. Patogenez hakkında daha net bilgi sahibi olabilmek için bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:177-84.
2. Szabo S. Gastroduodenal mucosal injury-acute and chronic: Pathways, mediators, and mechanism. *J Clin Gastroenterol* 1991;13(Suppl)1:S1-8.
3. Aykaç G, Uysal M, Yalçın AS, et al. The effects of chronic ethanol ingestion on hepatic lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in rats. *Toxicology* 1985;36:71-6.
4. Calatayud S, Barrachina D, Esplugues J. Nitric oxide: Relation to integrity, injury, and healing of the gastric mucosa. *Mic Res Technique* 2001;53:325-35.
5. Abe S, Sasano H, Katoh K, et al. Immunohistochemical studies on EGF family growth factors in normal and ulcerated human gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 1997;42:1199-209.
6. Kwienien S, Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions. *J Physiol Pharmacol* 2002;53:761-73.
7. Özdem S, Çete Y, Dönmez L, et al. Serum levels of ischemia-modified albumin (IMA) in healthy adults and patients with acute coronary syndrome. *Turk J Emerg Med* 2005;5:169-74.
8. Zurawska-Plaksej E, Grzebyk E, Marciniak D, et al. Oxidatively modified forms of albumin in patients with risk factors of metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 2014;37:819-27.
9. Fidan E, Menteşe A, Kavgacı H, et al. Increased ischemia-modified albumin levels in patients with gastric cancer. *Neoplasma* 2012;59:393-7.
10. Ellidag HY, Eren E, Aydın O, et al. Ischemia modified albumin levels and oxidative stress in patients with bladder cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2759-63.
11. Konturek PC. Physiological, immunohistochemical and molecular aspects gastric adaptation to stress, aspirin and to H. pylori-derived gastrotoxins. *J Physiol Pharmacol* 1997;48:3-42.

Pankreas kanseri -karaciğer metastazlarında difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme

Diffusion weighted magnetic resonance imaging of hepatic metastasis of pancreatic cancer

Melike Ruşen METİN¹, Mustafa TAHTACI²

Sağlık Bakanlığı Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Radyoloji Bölümü, Ankara

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Pankreas kanseri günümüzde sık görülen, medikal tedaviye dirençli ve kötü prognozlu tümörlerden biridir. Görüntüleme yöntemleri ile hem primer tümörün hem de metastazlarının saptanmasında güçlükler yaşanmaktadır. Bu çalışmanın amacı pankreas kanserinde operabilite kriterlerinden olan karaciğer metastazlarının saptanmasında çok kesitli bilgisayarlı tomografi ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme sekansları ile birlikte manyetik rezonans görüntülemenin katkılarını karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** 2012-2017 yılları arasında merkezimizde pankreas kanseri tanısı alan 79 hastaya ait çok kesitli bilgisayarlı tomografi ve difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil ettiğimiz 63 hastanın 45'i adenokanser, 18'i pankreatik nöroendokrin tümör tanısı alan hasta idi. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi ve difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme tespit edilen karaciğer metastazları sayı olarak karşılaştırıldı. Ayrıca manyetik rezonans görüntüleme ile her iki grup primer tümörlerinden yapılan görünür difüzyon katsayısı ölçümleri arasında anlamlı fark olup olmadığı ve her iki gruba ait metastatik kitleler arasındaki görünür difüzyon katsayısı değerlerinin farkı incelendi. **Bulgular:** Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme çok kesitli bilgisayarlı tomografiye kıyasla daha fazla sayıda metastaz tespit edildi (%38,10). Adenokanser ve pankreatik nöroendokrin tümörlerde primer tümörlerden yapılan ölçümlerde görünür difüzyon katsayısı değerleri dağılımları istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermedi ($p=0.976$). Aynı şekilde her iki gruba ait metastazlardan yapılan görünür difüzyon katsayısı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.140$). **Tartışma:** Pankreas kanseri hastalarında tek tedavi yönteminin cerrahi olduğu düşünülürken evreleme ve tümör tipinin belirlenmesi açısından hem primer kitlelerin hem de metastazlarının görüntüleme yöntemleriyle tanısının ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır. Günümüzde henüz pankreas kanseri hastalarında karaciğer metastazlarının tespit ve spesifiye edilmesinde kullanılan uluslararası bir kılavuz yayınlanmamıştır. Ancak kontrastli çok kesitli bilgisayarlı tomografi incelemelerinde tespit edilen fakat spesifiye edilemeyen karaciğer kitlelerinde manyetik rezonans görüntülemeye başvurulmaktadır. Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde de benzer sıkıntılar yaşanabilmektedir. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ile inceleme konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme sekanslarına ek sekans olarak aynı oturumda ve kısa sürede yapılabilir. Bu çalışmada pankreas kanseri tanılı hasta serimizde hastaların %38,10'unda; difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme ile incelemede çok kesitli bilgisayarlı tomografiden daha fazla karaciğer metastazı saptandı. Bu nedenle gereksiz cerrahi ve cerrahinin neden olduğu morbidite ve mortaliteden korunmak amacıyla pankreas kanseri tanılı hastalarda karaciğer metastazı saptanması ve dolayısıyla evrelemede difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin tarama amaçlı gerçekleştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Pankreatik kanser, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans, çok kesitli bilgisayarlı tomografi, karaciğer metastazı

Background and Aims: Pancreatic cancer is one of the tumors that occurs most commonly, is resistant to medical treatment, and has a poor prognosis. Imaging methods present difficulties in detecting both primary and metastatic tumors. The aim of this study was to compare the contribution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with that of multiple detector computed tomography in the detection of liver metastases based on the operability criteria of pancreatic cancer. **Materials and Methods:** Multiple detector computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging images of 79 patients diagnosed with pancreatic cancer in our center during 2012-2017 were evaluated retrospectively. Of the 63 patients included in the study, 45 had adenocarcinoma and 18 had pancreatic neuroendocrine tumor. The liver metastases detected via multiple detector computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging images were compared. The liver metastases detected in multiple detector computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging were compared in numbers. In addition, the difference between the apparent diffusion coefficient measurements between the two groups of primary tumors in magnetic resonance imaging and the difference between the apparent diffusion coefficient values between the metastatic masses in both groups were examined. **Results:** A larger number of metastases were detected in diffusion-weighted magnetic resonance imaging than in multiple detector computed tomography images (38.10%). The distributions of apparent diffusion coefficient values of the measurements made from primary tumors in patients with adenocarcinoma and pancreatic neuroendocrine tumor were not statistically significant ($p=0.976$). Similarly, there was no statistically significant difference between the apparent diffusion coefficient measurements obtained from the metastases of both groups ($p=0.140$). **Discussion:** When we consider the fact that the only treatment method for pancreatic cancers is surgery, it is understood how important it is to recognize both primary masses and metastases using imaging methods to determine the staging and tumor type. Currently, there are no published international guidelines for the identification and specification of liver metastases in patients with pancreatic cancer. However, magnetic resonance imaging has been applied to detect liver masses in contrast-enhanced multiple detector computed tomography, though not specifically. Similar problems can be experienced in conventional magnetic resonance examinations. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging examination can be performed in the same session and in a short time as an additional sequence to conventional magnetic resonance sequences. In this study, more metastases were detected in diffusion-weighted magnetic resonance imaging than multiple detector computed tomography in %38,10 of the patients diagnosed with pancreas cancer. To prevent morbidity and mortality caused due to unnecessary surgeries, we believe that liver metastasis should be detected in patients with pancreatic cancer, and therefore, diffusion-weighted magnetic resonance imaging should be performed for screening purposes.

Key words: Pancreatic cancer, diffusion weighted magnetic resonance imaging, multiple detector computed tomography, hepatic metastasis

İletişim: Melike Ruşen METİN

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

Geliş Tarihi: 29.03.2018 • **Kabul Tarihi:** 17.08.2018

DOI: 10.17941/agd.462964

GİRİŞ

Pankreas kanseri günümüzde en sık görülen, tedaviye dirençli ve kötü prognozlu tümörlerden biridir. Genellikle erken evrede klinik bulgu vermemesi sebebiyle geç tanı alır ve riskli hastalarda bile erken tanıyı sağlayan bir tarama testi henüz saptanmamıştır (1). Hipovasküler ve hipoksik olan pankreas kitlelerinde konvansiyonel kemoterapi yöntemleri etkisiz kalmaktadır. 5 yıllık survi %5'den azdır ve ancak %10-20'si opere olabilmektedir (2,3) Pankreas kanserinde risk faktörleri arasında kronik pankreatit, diyabet, herediter pankreatit, aile hikayesi, sigara içimi bulunmaktadır. Son yıllarda *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *p16* gibi gen mutasyonları da risk faktörleri arasında sayılmaktadır (4,5). Serum kanseri antijeni 19-9 da düşük özgünlüğe sahiptir ve daha sıklıkla hastalığın ilerlemesini belirtmek için kullanılır (6).

Görüntüleme yöntemleri ile hem primer tümörün hem de metastazlarının saptanmasında hala güçlükler yaşanmaktadır. Oysa gereksiz operasyonların önlenmesi açısından evrelemenin optimal şekilde yapılması gerekmektedir. Pankreas kanseri tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri ultrasonografi (USG), çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), endoskopik ultrasonografi (EUS) ve florin-18-2-floro-2-deoksi-D-glikoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET/BT)'dir (4).

Bu çalışmanın amacı; pankreas kanserinde operabilite kriterlerinden olan karaciğer metastazlarının saptanmasında ÇKBT ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) sekansları ile birlikte MRG'nin katkılarını karşılaştırmaktır. Ayrıca adenokanser ile pankreatik nöroendokrin tümör (Pan-NET) tanısı alan hastalarda her iki gruba ait primer kitle ve metastazları arasında DAG MRG bulguları açısından karşılaştırma yapıldı. Bunun için retrospektif olarak hastaların ÇKBT ve DAG MRG bulguları ile laparotomi, laparoskopi, operasyon, biyopsi ve takip bulguları ile korelasyonu araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

2012-2017 yılları arasında merkezimizde patoloji sonuçlarına göre adenokanser ve PanNET tanısı alan 79 pankreas kitleli yeniden değerlendirildi. Araştırmaya hem ÇKBT hem de DAG MRG inceleme yapılan hastalar dahil edildi. Yalnız ÇKBT ile tanı ve tedavi alan 12 hasta ve patoloji sonucuna ulaşamadığımız 4 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil ettiğimiz 63 hastanın 45'i adenokanser, 18'i PanNET tanısı alan hasta idi. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması 2010'a göre PanNET'lerin 5'i grade 1, 8'i grade 2, 5'i grade 3 tümör idi.

Tüm görüntüler abdominal görüntülemeye 13 yıllık deneyimi olan radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

ÇKBT incelemeleri, 256 kesitli, Siemens SOMATOM Multislice BT'de gerçekleştirildi. Abdominal BT tetkik parametreleri; 124 mm FOV, 0,60 mm kolimasyon, 0,35, 120-150 kvP/150-200 mAs, aksiyal, koronal ve sagittal 3D rekonstrüksiyonlar altında 1 mm kesit kalınlığı, tarama süresi yaklaşık 12,4 sn idi.

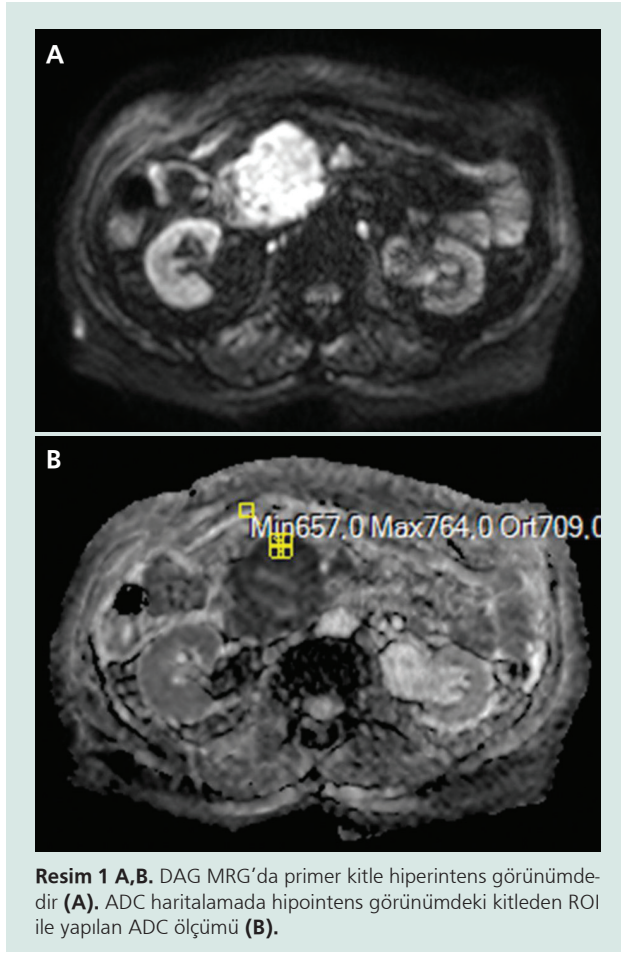
MRG incelemelerinde 48 kanallı 3T MR (MAGNETOM Skyra Siemens) kullanıldı. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, yağ baskılı ve nefes tutmalı bir spin-eko, eko-düzlemsel görüntüleme dizisi kullanarak transvers düzlemde gerçekleştirildi. Parametreler; 12.000/100/2.200 msn tekrar/eko inversiyon zamanı, 3 dikey doğrultuda difüzyon gradyan kodlaması; eğim genlik (b-değeri): 0-800 sn/mm², görüş alanı 400 mm, matris boyutu 134-108 piksel, kesit kalınlık 6 mm, kesit aralığı 3 mm ve elde edilen sinyaller sayısı 1 idi. DAG taramaları, kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülemeye önce elde edildi.

DAG sekanslarda ortalama görünür difüzyon katsayısı (ADC) ölçümleri yapılırken literatürle uyumlu olarak ilgilenilen alan (ROI) çapı mümkün olduğu kadar küçük tutmaya çalışıldı (ortalama ROI çapı 20 mm) ve her hastada aynı ROI çapı kullanıldı (7). Nekroz, hemoraji ya da kalsifikasyon ihtiva eden kitlelerde ölçümler kitlenin en homojen ve solid kısmından yapıldı (Resim 1 A, B).

MRG incelemede DAG'in yanlış pozitif sonuçlarından etkilenmemek için diğer MRG sekansları ile birlikte değerlendirme yapıldı. Adenokanser ve PanNET'lerde primer tümörlerden ve metastazlarından yapılan ölçümlerde bu iki grup tümör arasında ADC değerleri arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

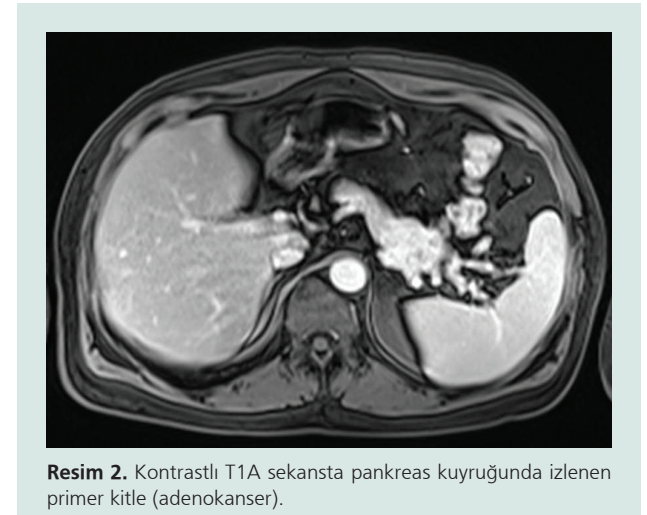
İstatiksel Analiz

Verilerin istatistik değerlendirmeleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 versiyonu istatistik paket programı ile yapıldı. Sürekli değişkene ait veriler ortalama±standart sapma, medyan ile aralık ve kategorik değişkenlere ait veriler frekans ile yüzde olarak belirtildi. Korelasyonlar için Pearson korelasyon testi, grupların karşılaştırıldığı analizlerde kategorik değişkenler için Ki-Kare test ile Fisher exact test ve sürekli değişkenler için Mann Whitney U test uygulandı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık p <0.05 düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi (*p <0.05 **p <0.01 ***p <0.001).



kanserinin ortalama görülme yaşı 60,32 idi. Bu iki grup arasında yaş dağılımı istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermekte idi. Buna göre; adenokanser grubundaki hastalar PanNET grubuna kıyasla daha yaşlı idi ($p=0.040$) (Tablo 2).

Kitle lokalizasyonları; 18 hastada kuyruk, 36 hastada pankreas başı, 6 hastada gövde, 3 hastada uncinat prosesdeydi (Resim 2). 18 NET kitlesinin 9'u kuyruk lokalizasyonunda, 3'ü gövdede, 6'sı pankreas başında idi (Resim 3). 45 adenokanser kitlesinin 9'u kuyruk, 3 tanesi gövde, 3 tanesi uncinat proses, 30'u baş lokalizasyonunda idi. Bu has-



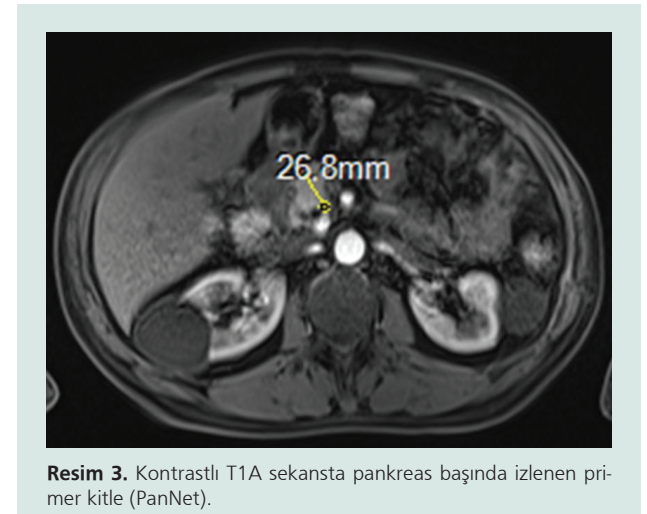
BULGULAR

Altmış üç hastanın 40'ı (%63,5) erkek, 23'ü (%36,5) kadındı (erkek/kadın: 1,7) PanNET ve adenokanser hastalarında iki grup arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak önemli bir farklılık saptanmadı (Tablo 1). Pankreas

Tablo 1. Grupların cinsiyet bilgileri $p=0.363$ (gruplar arasında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermemektedir).

	PanNET		Adenokanser	
	n	%	n	%
Kadın	5	27,80	18	40,00
Erkek	13	72,20	27	60,00

PanNET: Pankreatik nöroendokrin tümör.



Tablo 2. Grupların yaş istatistik bilgileri; adenokanser grubundaki hastalar PanNET grubuna kıyasla daha yaşlıdır ($p=0.040$).

Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
PanNET	18	53,67	16,26	55,50	4,00	77,00
Adenokanser	45	62,98	12,55	63,00	40,00	84,00

PanNET: Pankreatik nöroendokrin tümör.

talardan 8'ine distal pankreatektomi, 17 hastaya Whipple operasyonu, 6 hastaya enükleasyon operasyonu yapıldı. Metastatik olması nedeniyle 25 hasta inoperabl kabul edildi. 1 hasta multipl karaciğer metastazları olmasına rağmen

men hormon aktif insulinoma olması nedeniyle primer tümör yükünü azaltma amacıyla opere (Whipple operasyonu) edildi. Diğer 6 hastanın patolojik tanısı tru-cut biyopsi ya da ince iğne aspirasyon biyopsisi (IIAB) ile kondu.

Tablo 3. Gruplar arasında T1A sekansında SI ölçümlerine ait istatistikler.

	PanNET		Adenokanser	
	n	%	n	%
İzointens	0	0.00	5	11.10
Hipointens	14	77.80	33	73.30
Hiperintens	4	22.20	7	15.60

PanNET: Pankreatik nöroendokrin tümör.

Tablo 4. Gruplar arasında T2 sekansında SI ölçümlerine ait istatistikler.

	PanNET		Adenokanser	
	n	%	n	%
İzointens	0	0.00	5	11.10
Hipointens	7	38.90	12	26.70
Hiperintens	11	61.10	28	62.20

PanNET: Pankreatik nöroendokrin tümör.

PanNET'ler ve adenokanserlerde T1 ve T2 ağırlıklı sekanslardaki sinyal özellikleri değerlendirildi (Tablo 3 ve Tablo 4). T1A sekanslarda; PanNET'lerin %77,7'si, adenokanserlerin %73,3'ü hipointens, PanNET'lerin %22,2'si, adenokanserlerin %15,6'sı ise hiperintens idi. T2A sekanslarda; PanNET'lerin %61,1'i, adenokanserlerin %62'si hiperintens, PanNET'lerin %38,8'i, adenokanserlerin %26,6'sı hipointens idi. Hem T1A hem de T2A sekanslarda izointens PanNET saptanmadı. Adenokanserlerde ise T1 ve T2 A sekanslarda izointens olan 5'er kitle vardı.

18 PanNET hastasının 6'sında (%33,3), 45 adenokanser hastasının 15'inde (%33,3) karaciğer metastazı saptandı.

Adenokanser ve PanNET'lerde primer tümörlerden yapılan ölçümlerde ADC değerleri dağılımları istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermemektedir ($p=0.976$) (Tablo 5). Aynı şekilde her iki gruba ait metastazlardan yapılan ADC ölçümlerinde de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.140$) (Tablo 6).

Tablo 5. Gruplar arasında primer kitlelerden ölçülen ADC değerlerine ilişkin istatistikler.

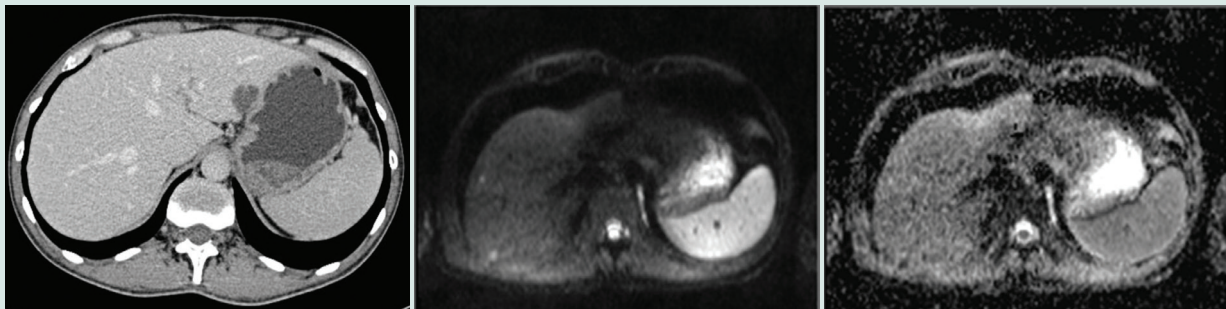
Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
PanNET	18	1,03	0,39	1,00	0,37	2,00
Adenokanser	45	1,01	0,22	0,99	0,45	1,60

ADC: Görünür difüzyon katsayısı, PanNET: Pankreatik nöroendokrin tümör.

Tablo 6. Gruplar arasında metastazlardan ölçülen ADC değerlerine ilişkin istatistikler.

Grup	n	Ortalama	Standart Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
PanNET	25	0,77	0,17	0,74	0,42	1,10
Adenokanser	67	0,86	0,27	0,83	0,39	1,70

ADC: Görünür difüzyon katsayısı, PanNET: Pankreatik nöroendokrin tümör.



Resim 4 A,B,C. ÇKBT'de karaciğerde metastaz izlenmemektedir (A). Aynı hastanın DAG MR sekansında metastaz ile uyumlu hiperintens lezyon mevcuttur (B). ADC haritalamada aynı lezyon yine metastaz ile uyumlu olarak hipointens görünümündedir (C).

Tablo 7. DAG MRG ve ÇKBT ile tespit edilen metastaz sayılarının kıyaslaması: Kırmızı ile belirtilen toplam 8 hastada DAG MR'da, ÇKBT'ye kıyasla daha fazla sayıda metastaz tespit etmiştir (%38,10).

		BT					
		0	1	2	3	4	Multipl
MR	0	0	0	0	0	0	0
	1	3	1	0	0	0	0
	2	0	1	0	0	0	0
	3	0	0	0	1	0	0
	4	0	0	1	0	0	0
	Multipl	1	0	1	0	1	8

DAG MRG: Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme. ÇKBT: Çok kesitli bilgisayarlı tomografi. BT: Bilgisayarlı tomografi MR: Manyetik rezonans.

Toplam 8 hastada DAG MRG'de, ÇKBT'ye kıyasla daha fazla sayıda metastaz tespit etmiştir (%38,10). ÇKBT'de hiç metastaz tespit edilemeyen 3 hastada DAG MRG'de 1'er metastaz saptandı (Resim 4 A-C). DAG MRG'de multipl metastaz saptanan 2 hastanın birinde ÇKBT'de yalnız 4 metastaz, diğerinde yalnız 2 metastaz izlendi. 3 hastada DAG MR MRG'de tek metastaz saptanırken ÇKBT'de metastaz izlenmemiştir (Tablo 7).

TARTIŞMA

Pankreas kanseri şüphesi olan hastalarda özellikle iker ile başvuran hastalarda tercih edilen ilk görüntüleme yöntemi USG'dir. Fakat pankreasın lokalizasyonu nedeniyle USG'nin pankreasın görüntülenmesindeki yeri sınırlıdır (1). Günümüzde hala pankreas kanseri tanısı için standart teknik kontrastlı BT tetkikidir. Pankreas kanseri hastalarında karaciğer metastazlarının tespit ve spesifiye edilmesinde kullanılan uluslararası bir kılavuz henüz yayınlanmamıştır. Ancak kontrastlı ÇKBT incelemelerde tespit edilen fakat spesifiye edilemeyen karaciğer kitlelerinde MRG'ye başvurulmaktadır (8,9). Rutin post-kontrast venöz faz ÇKBT incelemelerde milimetrik boyutlu (küçük 20 mm) karaciğer metastazlarının bazıları ise izlenmemektedir. Konvansiyonel MRG incelemelerinde de benzer sıkıntılar yaşanabilmektedir. Günümüzde DAG MRG inceleme konvansiyonel MRG sekanslarına ek sekans olarak aynı oturumda ve kısa sürede yapılabilmektedir. Üstelik bu incelemenin ilaç kullanımı ya da radyasyona maruz kalma gibi bir yan etkisi yoktur. Aynı zamanda fonksiyonel bir inceleme olan DAG'nin primer kitlenin ve metastazlarının değerlendirilmesindeki katkısının geniş hasta serilerinde araştırılması gerekmektedir.

DAG su moleküllerinin hücre içi ve hücre dışı rastgele hareketlerinin değerlendirilmesi temeline dayanır (10). Dokunun selülaritesi ve membran yoğunluğu ile su moleküllerinin difüzyonu ters orantılıdır: Yüksek hücrel

yoğunluğu olan biyolojik yapılar kısıtlı difüzyon bulgusu verecek ve yüksek B değerlerinde alınan difüzyon sekanslarında hiperintens olarak izlenecektir (11,12). Görünür difüzyon haritalarında (ADC birimi: $10^{-3} \times \text{mm}^2/\text{sn}$) ise bu alanlar hipointens olarak izlenir. B değeri difüzyon sekansının sensitivitesini belirleyen teknik bir parametredir (13). Yapılan birçok çalışmada kitlelerin malinite dereceleri arasında ADC değerlerinin anlamlı farklılık gösterdiği belirtilmiştir (14).

Bu çalışmada 63 pankreas kanseri tanılı hasta serimizde hastaların %38,10'nunda; DAG MRG incelemedeki ADC haritalarında ÇKBT'den daha fazla karaciğer metastazı saptandı. Bu nedenle gereksiz cerrahi ve cerrahinin neden olduğu morbidite ve mortaliteden korunmak amacıyla pankreas kanseri tanılı hastalarda karaciğer metastazı saptanması ve dolayısıyla evrelemede DAG MRG'nin tarama amaçlı gerçekleştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Birçok kanser tipinde kitleler hipoksik ve hipovaskülerdir, fakat özellikle pankreatik adenokanser kitlelerinde bu özellik daha belirgindir (15-17). Pankreatik duktal adenokanser hastalarında tek tedavi yönteminin cerrahi olduğu düşünüldüğünde evreleme açısından hem primer kitlelerin hem de metastazlarının görüntüleme yöntemleriyle tanısının ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır. Literatürde adenokanser hastalarında primer tümörün derecelendirilmesi ile ilgili çalışmalar vardır ancak sonuçlar tartışmalıdır. Genel olarak düşük dereceli tümörlerden düşük ADC değerleri elde edildiği bildirilmiştir (18-20). Ancak buna hangi histolojik özelliğin esas olarak katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Ayrıca pankreas tümörlerinin tedaviye yanıt değerlendirmesinde DAG bulgularını değerlendiren çalışmalar vardır ve tedavinin ADC değerini artırdığı bildirilmiştir (21).

Literatürde pankreas kanseri hastalarında hem primer kitlenin hem de karaciğer metastazlarının tanısında DAG'nin katkısını bildiren çalışmalar vardır, fakat tek başına yeterli

olmadığı ve konvansiyonel dinamik MRG ile birlikte kullanılması gerektiği bildirilmiştir (22,23). Holzapfel ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada karaciğer metastazlarında ÇKBT'nin %53, DAG'ın ise %86.7'lik bir duyarlılığa sahip olduğunu bildirmiştir (22). Chew ve O'Dwyer da yaptıkları başka bir çalışmada bu bilgiyi doğrulamışlardır (24). Bizim bulgularımız da bu literatür bilgilerini doğrulamaktadır. Hasta grubumuzdaki 10 adenokanser hastasında (%22,22) tanı; hem T1A hem de T2A sekanslarda primer kitlenin izointens olması ve dinamik serilerde belirgin kontrastlanmaması nedeniyle DAG sekansları kullanılarak koyuldu. Bu hastalarda aynı zamanda konvansiyel MRG incelemelerde pankreas kanserinin sekonder bulguları vardı (çift kanal bulgusu, splenik ven obstrüksiyonu ve buna kollateral gelişimi v.b gibi). Çalışmamızda PanNET grubu hastalarda ise izointens lezyon saptanmadı.

PanNET'ler; mitoz sayısı ve mitotik indeksin oranına (%Kİ67) göre iyi (G1), orta (G2) derecede farklılaşmış ve kötü (G3) diferansiye lezyonlar olarak sınıflandırılır [G1 (Kİ67 \leq %2), G2 (Kİ67 %3-%20) ve G3 (Kİ67 $>$ % 20)] (25). Tedavi yöntemleri bu sınıflandırmaya göre; ameliyat ya da lokal ve sistemik tedavilere kadar değişiklik gösterir. Literatürde genel olarak G3 PanNET'lerin düşük ortalama ADC değerinde olma eğilimi bildirilmiştir (26-28). Bizim hasta grubumuzdaki PanNET'lerin 5'i G1, 8'i G2, 5'i G3 tümör idi ve hasta sayısının az olması nedeniyle bu açıdan anlamlı istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

PanNET karaciğer metastazlarının çoğu durumda hipervasküler olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, bazı durumlarda izo veya hipovasküler olabilir (29). Bu nedenle PanNET hastalarında da tıpkı adenokanser hastalarında olduğu gibi doğru görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasını ve DAG'ler gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin konvansiyonel görüntülemeye eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Literatürde de PanNETlerin karaciğer metastazlarının belirlenmesinde DAG'nin yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (30,31).

Çalışmada ÇKBT ve DAG MRG'de karaciğerde tespit ettiğimiz metastazların patolojik olarak tespit edilmemiş olması çalışmayı sınırlandırmaktadır. Bununla birlikte DAG ve kontrastlı MRG birlikte değerlendirilmiş ve metastaz tanısı konmuştur. Ayrıca operasyon ve tedavi sürecinde takip edilen bu hasta grubunda bulgularımız doğrulanmıştır.

Sonuç olarak; fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden biri olan DAG genel olarak pankreatik adenokanser ve PanNET'lerin tanısı ve karaciğer metastazlarının belirlenmesi açısından evrelemeyi iyileştirmektedir. Bu nedenle fonksiyonel radyolojik görüntülemeler MRG görüntüleme yöntemlerinin bir parçası olarak kullanılmalıdır ve pankreas kanseri hastalarında karaciğer metastazlarının belirlenmesinde ÇKBT ile sınırlı kalınmamalıdır. Böylece ÇKBT'de saptanmayan karaciğer metastazlarının DAG MRG ile tespit edilerek gereksiz operasyonlar, dolayısıyla da morbidite ve mortalite önlenmiş olur.

KAYNAKLAR

1. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
2. Carpelan-Holmström M, Nordling S, Pukka E, et al. Does anyone survive pancreatic ductal carcinoma? A nationwide study re-evaluating the data of the Finnish Cancer Registry. *Gut* 2005;54:385-7.
3. Kazanjian KK, Hines OJ, Duffy JP, et al. Improved survival following pancreaticoduodenectomy to treat adenocarcinoma of the pancreas: the influence of operative blood loss. *Arch Surg* 2008;143:1166-71.
4. Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, et al. Pancreatic Adenocarcinoma. Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:1028-61.
5. Treadwell JR, Mitchell MD, Eatmon K, et al. Imaging Tests for the Diagnosis and Staging of Pancreatic Adenocarcinoma. Comparative Effectiveness Review No. 141. (Prepared by the ECRI Institute-Penn Medicine Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00011-I.) AHRQ Publication No.14-EHC045-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2014. Available at: <https://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/513/1973/cancer-pancreasexecutive-140923.pdf>
6. Expert Panel on Gastrointestinal Imaging, Qayyum A, Tamm EP, Kamel IR, et al. ACR Appropriateness Criteria® Staging of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Am Coll Radiol* 2017;14:S560-S569.
7. Ma C, Guo X, Liu L, et al. Effect of region of interest size on ADC measurements in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Imaging* 2017;17:13.
8. Poot DH, den Dekker AJ, Achten E, et al. Optimal experimental design for diffusion kurtosis imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 2010;29:819-29.
9. Yao X, Kuang T, Wu L, et al. Optimization of MR diffusion-weighted imaging acquisitions for pancreatic cancer at 3.0T. *Magn Reson Imaging* 2014;32:875-9.
10. Keogan MT, McDermott VG, Paulson EK, et al. Pancreatic malignancy: effect of dual-phase helical CT in tumor detection and vascular opacification. *Radiology* 1997;205:513-8.
11. Richter GM, Wunsch C, Schneider B, et al. Hydro-CT in detection and staging of pancreatic carcinoma [in German]. *Radiologe* 1998;38:279-86.
12. Nishiharu T, Yamashita Y, Abe Y, et al. Local extension of pancreatic carcinoma: assessment with thin-section helical CT versus with breath-hold fast MR imaging—ROC analysis. *Radiology* 1999;212:445-52.
13. Schima W, Függer R, Schober E, et al. Diagnosis and staging of pancreatic cancer: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced MR imaging and contrast-enhanced helical hydro-CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179:717-24.
14. De Robertis R, Tinazzi Martini P, Demozzi E, et al. Prognostication and response assessment in liver and pancreatic tumors: The new imaging World *J Gastroenterol* 2015;21:6794-808.
15. Koong AC, Mehta VK, Le QT, et al. Pancreatic tumors show high levels of hypoxia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:919-22.

16. Chang Q, Jurisica I, Do T, Hedley DW. Hypoxia predicts aggressive growth and spontaneous metastasis formation from orthotopically grown primary xenografts of human pancreatic cancer. *Cancer Res* 2011;71:3110-20.
17. Pizzi S, Porzionato A, Pasquali C, et al. Glucose transporter-1 expression and prognostic significance in pancreatic carcinogenesis. *Histol Histopathol* 2009;24:175-85.
18. Wang Y, Chen ZE, Nikolaidis P, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of pancreatic adenocarcinomas: association with histopathology and tumor grade. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:136-42.
19. Legrand L, Duchatelle V, Molinié V, et al. Pancreatic adenocarcinoma: MRI conspicuity and pathologic correlations. *Abdom Imaging* 2015;40:85-94.
20. Rosenkrantz AB, Matza BW, Sabach A, et al. Pancreatic cancer: lack of association between apparent diffusion coefficient values and adverse pathological features. *Clin Radiol* 2013;68:e191-7.
21. Niwa T, Ueno M, Ohkawa S, et al. Advanced pancreatic cancer: the use of the apparent diffusion coefficient to predict response to chemotherapy. *Br J Radiol* 2009;82:28-34.
22. Holzapfel K, Reiser-Erkan C, Fingerle AA, et al. Comparison of diffusion-weighted MR imaging and multidetector-row CT in the detection of liver metastases in patients operated for pancreatic cancer. *Abdom Imaging* 2011;36:179-84.
23. Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ, et al. Utility of diffusion-weighted MRI in distinguishing benign and malignant hepatic lesions. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:138-47.
24. Chew C, O'Dwyer PJ. The value of liver magnetic resonance imaging in patients with findings of resectable pancreatic cancer on computed tomography. *Singapore Med J*. 2016;57:334-8.
25. Bosman FT, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon, France: IARC press, 2010.
26. Wang Y, Chen ZE, Yaghmai V, et al. Diffusion-weighted MR imaging in pancreatic endocrine tumors correlated with histopathologic characteristics. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:1071-9.
27. Jang KM, Kim SH, Lee SJ, Choi D. The value of gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MRI for prediction of grading of pancreatic neuroendocrine tumors. *Acta Radiol* 2014;55:140-8.
28. Hwang EJ, Lee JM, Yoon JH, et al. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of pancreatic neuroendocrine tumors: prediction of the histologic grade using pure diffusion coefficient and tumor size. *Invest Radiol* 2014;49:396-402.
29. Couvelard A, Deschamps L, Ravaud P, et al. Heterogeneity of tumor prognostic markers: a reproducibility study applied to liver metastases of pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol* 2009;22:273-81.
30. d'Assignies G, Fina P, Bruno O, et al. High sensitivity of diffusion-weighted MR imaging for the detection of liver metastases from neuroendocrine tumors: comparison with T2 weighted and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 2013;268:390-9.
31. Singh N, Telles S. High frequency yoga breathing can increase alveolar dead space. Comment to: Gastroesophageal reflux disease and pulmonary function: a potential role of the dead space extension, Damir Bonacin, Damir Fabijanić, Mislav Radić, Željko Puljiz, Gorana Trgo, Andre Bratanić, Izet Hozo, Jadranka Tocilj, *Med Sci Monit*, 2012; 18(5): CR271-275. *Med Sci Monit* 2012; 18: LE5-L6; author reply LE5-L6.

Gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda şok indeksi ve hematokrit düzeylerinin mortalite üzerine etkisi

The effect of shock index and hematocrit levels on mortality in patients with gastrointestinal bleeding

Emrullah SEMERCİ¹, Polat DURUKAN², Sümeyra YILDIRIM³, Necmi BAYKAN⁴, Şule YAKAR⁵, Funda İPEKTEN⁶

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Acil Tıp Anabilim Dalı, Elazığ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Acil Tıp Anabilim Dalı, ³İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ⁶Biyostatistik Anabilim Dalı, Kayseri

Nevşehir Devlet Hastanesi, ⁴Acil Servisi, Nevşehir

Ünye Devlet Hastanesi, ⁵Acil Servisi, Ünye, Ordu

Giriş ve Amaç: Şok indeksi ve hematokrit düzeyinin gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda mortalite üzerine etkisinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 01.01.2013-30.09.2015 tarihleri arasında acil servise gastrointestinal sistem kanama semptomları ile başvuran, endoskopik yöntemle ile tanısı konulan hastaların dosyaları ve laboratuvar sonuçları geriye dönük değerlendirilerek yapılmıştır. Dosya değerlendirilmesi sonucu acil servise başvuru anındaki vital bulguları, ilk alınan kan tahlillerinin sonuçları, yapılan endoskopik işlemlerin sonuçları ve hastanın yatış ve taburculuğu değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışma için 709 hasta belirlenip 266 hasta uygun bulunmuştur ve dosya taraması sonucu, dosyalarına eksiksiz ulaşılan 150 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. **Bulgular:** Çalışmada 150 hastanın 94'ü erkek olarak bulunmuştur. 65 yaş ve üstü olanların toplam hasta sayısının yarısına tekabül ettiği görülmüştür. En sık şikâyet kanlı kusma ve siyah dışkılama bulunmuştur. Hastaların mortalite oranına bakıldığında %25 olarak hesaplanmıştır. Hastaların başvuru vitalleri değerlendirilmesi sonucu şok indeksinin mortalite üzerine etkisinin olmadığı bulunmuştur ($p > 0,05$). İlk alınan kan numuneleri sonucuna göre hematokrit değerlerinin mortalitenin öngörülmesinde yetersiz olduğu saptanmıştır ($p > 0,05$). **Sonuç:** Şok indeksi ve hematokrit düzeyini mortaliteyi ön görmede yetersiz kaldığı, başka verilerle desteklenmesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal sistem kanaması, şok indeksi, hematokrit, mortalite

Background and Aims: The aim of this study was to investigate the influence of shock index, and hematocrit levels on the course of disease and mortality in patients with gastrointestinal bleeding. **Material and Methods:** This study was conducted as a retrospective analysis of laboratory results and medical records of patients referred to the emergency room from January 1, 2013, to September 30, 2015, who presented with gastrointestinal bleeding symptoms and diagnosed by endoscopic methods. Vital signs on emergency room referral, results of endoscopic interventions and initial blood tests, and the number of hospitalizations and discharges were noted after chart reviews. A total of 709 patients were identified, of whom 266 were found to be eligible. A total of 150 patients whose medical records were accessible were included in this study after the chart surveys. **Results:** Of the study patients, 94 were males, and patients aged >65 years constituted half of the study population. The most frequent complaints were hematemesis and black stool. The mortality rate among the patients was calculated as 25%. After evaluating the patients' initial vital signs, we found that there was no effect of shock index on mortality ($p > 0.05$). The initial blood sample results showed that the hematocrit levels were inadequate in predicting mortality ($p > 0.05$). **Conclusion:** Predicting mortality using only the shock index and hematocrit levels was found to be inadequate; therefore, these parameters should be supported by additional data.

Key words: Gastrointestinal hemorrhage, shock index, hematocrit, mortality

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları mortalite, morbidite ve ekonomik yük göz önüne alındığında acil servis için önemli yere sahiptir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de hastanede yatış sayısı bir milyon/yıl'dan fazla olarak bildirilmiştir (1).

Şok, doku oksijen alımı ve tüketimi arasında dengesizlik oluşturan klinik bir durumdur (1). Çoğunlukla hayati organların kanlanması amaçlayan otonom yanıtı aktive

ederek, karotis baroreseptörlerini uyarıp arterioller vazokonstrüktör etki ile kanın deri, iskelet kasları, böbrekler ve dalaktan çekilerek yeniden dağılımını sağlar. Kalp hızı ve kasılmasında artışla kardiyak outputun artışına, venöz damarların kasılması ile venöz dönüşte artıma, epinefrin, norepinefrin, dopamin gibi vazoaaktif hormonların salgılanmasına, antidiüretik hormon ve renin anjiyotensin sisteminin uyarılmasına neden olur. Şok indeksi kalp hızının

İletişim: Necmi BAYKAN

Nevşehir Devlet Hastanesi Acil Servisi, Ragıp Üner Mah. 50130
Merkez/Nevşehir • Tel: +90 384 228 50 50 • Faks: +90 384 215 03 72
E-mail: drnecmibaykan@gmail.com

Geliş Tarihi: 04.12.2017 • **Kabul Tarihi:** 15.01.2018

DOI: 10.17941/agd.440452

*Çalışma için herhangi bir kurum veya kuruluşun destek alınmamıştır.

*Çalışma 13. Ulusal Acil Tıp Kongresinde 18-21 Mayıs 2017 tarihinde poster sunumu olarak sunulmuştur.

sistolik kan basıncına oranlanması ile hesaplanır. Normal aralık olarak da 0,5-0,7 kabul edilmiştir (2). Sıvı kaybı ya da sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda şok indeksinin artmış olacağı öne sürülmüştür. Gastrointestinal kanaması için diğer risk skorlama araçlarının yanı sıra daha iyi performans gösterir ve klinik seyirdeki değişiklikleri belirlemek için hastaneye yatış sırasında seri kullanım potansiyeline sahiptir (3).

Gastrointestinal kanamalar, hipovolemik şok sebeplerinden travma dışı en sık nedenidir (4). Bu sebeple bu çalışmada vital bulgular değerlendirilmesi sonucu erken tedaviye yol göstermesi amacıyla şok indeksi kullanılarak, bu indeksin hastalarda mortalite ve morbiditede rolü olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygunluk ilkesi kabul edilip, Erciyes Üniversitesi Etik Kurul izni (Tarih: 25.12.2015, Karar no: 2015/578) alınarak Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı desteği ile gerçekleştirilmiştir.

01.01.2013-30.09.2015 tarihleri arasında acil servise GİS kanama semptomları ile başvuran, endoskopik yöntemler ile GİS kanama tanısı konulan hastaların dosyaları ve laboratuvar sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesi ile yapılmıştır.

Dosya değerlendirilmesi sonucu acil servise başvuru anındaki vitalleri, ilk alınan kan tahlillerinin sonuçları, yapılan endoskopik işlemlerin sonuçları ve hastanın yatış ve taburculuğu değerlendirilmeye alınmıştır.

Çalışmaya acil serviste takip edilen, takip süreci sonrasında taburculuğu yapılan ve servise ya da yoğun bakıma yatırılan hastalar dâhil edilmiştir. Bu hastaların dosyaları arşivden taranarak bulguları kaydedilmiştir. Dosyasına ulaşılamayan, dosyasında eksik bilgi olan ve 18 yaş altında olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma için uygun olan hastalar belirlendikten sonra yaş, cinsiyet, başvuru anındaki şikâyeti, öz geçmişleri tespit edilmiş ve şok indeksi ile hematokrit düzeylerinin mortaliteleri ile kıyaslaması yapılmıştır.

Veriler IBM SPSS ver. 22'de değerlendirilerek kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır. Şok indeksi ve hematokrit düzeylerinin, bireylerin hayatta kalma durumu üzerine kestirimini araştırmak amacıyla Receiver operating characteristics (ROC) analizi kullanıldı. ROC eğrisi altında kalan alanlar %95 güven aralığı ile birlikte hesaplandı. Her bir belirtece ilişkin kesim değerleri Youden indeksi ile hesaplandı. Optimum kesim

değerlerine ilişkin duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif kestirim değerleri %95 güven aralığı ile birlikte hesaplandı. Verilerin analizi R 3.2.0 (r-project.org) programı ve easyROC ile değerlendirilmiş ve anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma için 709 hasta belirlenmiş olup 266 hasta uygun bulunmuştur. Dosya taraması sonucu, bilgilerine eksiksiz ulaşılan 150 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Özellikler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Erkek	94	63
Kadın	56	37
Yaş		
<50	24	16
51-65	40	27
66-75	37	25
>75	49	32
Başvuru şikayeti		
Kanlı kusma	79	53
Siyah dışkılama	29	19
Kanlı dışkılama	26	17
Halsizlik	13	9
Bayılma	3	2
Muayene bulgusu		
Melena	90	60
Kolik gayta	30	20
Hemotokemya	20	13
Hematemez	10	7
Özgeçmiş		
HT-KAH	51	34
Malignensi	21	14
GİS kanama	20	14
DM	16	11
SVH	12	8
Kc-S (Diğer)	10	6
Kc-S (HBV)	8	5
Kc-S (HCV)	8	5
KBY	4	3
Sonlanış		
YBÜ'ye yatış	74	50
Gastroenterolojiye yatış	68	45
Acil serviste takip ve taburcu	8	5

HT: Hipertansiyon. KAH: Koroner arter hastalığı. GİS: Gastrointestinal sistem. DM: Diyabetes mellitus. SVH: Serebrovasküler hastalık. Kc-S: Karaciğer sirozu. HBV: Hepatit B virüsü. HCV: Hepatit C virüsü. KBY: Kronik böbrek yetmezliği. YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

94'ünün (%62) erkek, 56'sının (%37) kadın olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %57'si 65 yaş üzerinde olup en küçük yaş 18, en büyük yaş 94 idi ve ortalama yaş 66 olarak hesaplandı. Hastaların en sık şikâyeti kanlı kusma iken (%53) bunu siyah dışkılamanın (%19) takip ettiği bulunmuştur. Hastaların rektal muayenelerinde %60'ında melena saptanırken, %20'sinde kolik gayta görülmüştür. Hastaların özgeçmişlerine bakıldığında en sık (%34) hipertansiyon-koroner arter hastalığı (HT-KAH) varlığı görülmüş ve %14 hastanın daha önceden en az bir kez GIS kanama geçirdiği bulunmuştur. Hastaların acil servise müracaatları sonrası yatış ve taburculuklarına bakıldığında %45'inin gastroenteroloji servisine yatırıldığı, %50'sinin yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatırıldığı saptanmıştır (Tablo 1).

Hastaların mortalite oranına bakıldığında, acil serviste (AS) ölüm olmadığı tespit edilmişken YBÜ'ye yatırıldıktan sonra ölenlerin %25 oranında olduğu görülmüştür. Şok indeksi <0,70 olanların %76'sı hayatta iken %24'ü ölmüş;

şok indeksi 0,70-1,00 arası olanların %72,1'i hayatta iken %27,9'u ölmüş; şok indeksi >1,00 olanların ise %78,1'i hayatta iken %21,9'u ölmüştür. Hematokrit düzeyi <15 olanlarda hayatta olanlar %85,7 iken ölenler %14,3; hematokrit düzeyi 15,1-20 arası olanlarda hayatta olanlar %70,6 iken ölenler %29,4; hematokrit düzeyi 20,1-25 arası olanlarda hayatta olanlar %70,8 iken ölenler %29,2; hematokrit düzeyi 25,1-30 arası olanlarda hayatta olanlar %77,8 iken ölenler %22,2; hematokrit düzeyi >30 olanlarda hayatta olanlar %74,2 iken ölenlerde %25,8 olduğu görülmüştür. Ölenler ile hayatta olan hastaların şok indeksleri ve hematokrit düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Ölen ve hayatta olan hastaların şok indeksleri cinsiyet ve yaş gruplandırılmaları ile karşılaştırılması yapıldığında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Hematokrit düzeyi ile şok indeksinin ölen ile hayatta olan hastalarla kıyaslandığında mortalite açısından ROC analizi sonucunda anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4, Şekil 1).

Tablo 2. Ölen ve hayatta olan hastaların şok indeksleri ve hematokrit düzeyleri

		Hayatta Olan n (%)	Ölen n (%)	p
Şok indeksi	<0,70	38 (76)	12 (24)	0,78
	0,70-1,00	49 (72,1)	19 (27,9)	
	>1,00	25 (78,1)	7 (21,9)	
Hematokrit düzeyi	<15	6 (85,7)	1 (14,3)	0,91
	15,1-20	12 (70,6)	5 (29,4)	
	20,1-25	17 (70,8)	7 (29,2)	
	25,1-30	28 (77,8)	8 (22,2)	
	>30	49 (74,2)	17 (25,8)	

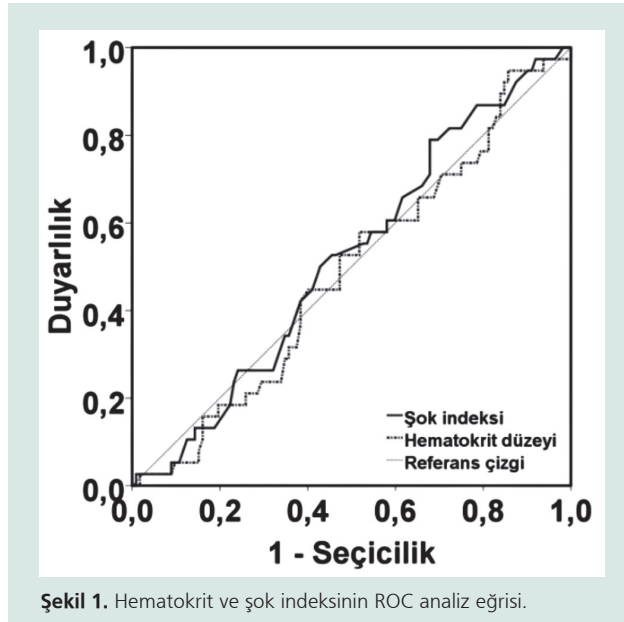
Tablo 3. Ölen ve hayatta olan hastaların şok indeksleri, cinsiyet ve yaş gruplandırılmaları

		Şok indeksi			p
		<0,7 n (%)	0.7-1.0 n (%)	>1 n (%)	
Hayatta olan	Erkek	21 (65,6)	31 (63,3)	18 (72)	0,75
	Kadın	11 (34,4)	18 (36,7)	7 (28)	
Ölen	Erkek	7 (63,6)	9 (47,4)	3 (42,9)	0,49
	Kadın	4 (36,4)	10 (52,6)	4 (57,1)	
Hayatta olan	<50	4 (12,5)	11 (22,4)	6 (24)	0,12
	51-65	13 (40,6)	15 (30,6)	5 (20)	
	66-75	3 (9,4)	8 (16,3)	10 (40)	
	>75	12 (37,5)	15 (30,6)	4 (16)	
Ölen	<50	0 (0)	3 (15,8)	0 (0)	0,32
	51-65	3 (27,3)	3 (15,8)	0 (0)	
	66-75	4 (36,4)	4 (21,1)	4 (57,1)	
	>75	4 (36,4)	9 (47,4)	3 (42,9)	

Tablo 4. Hematokrit düzeyi ve şok indeksinin ROC analiz sonuçları

	ROC Sonuçları		Tanı İstatistikleri			
	AUC	p	Duyarlılık	Seçicilik	PKD	NKD
Şok indeksi >0.69	51.9 (41.7-62.1)	0,72	78.9 (62.7-90.4)	32.1 (23.6-41.6)	28.3 (20.5-49.9)	81.8 (66.8-87.1)
Hematokrit düzeyi <32	51.3 (40.9-61.7)	0,81	76.3 (59.8-88.6)	33.9 (25.3-43.5)	28.2 (20.5-48.5)	80.9 (66.1-86.3)

ROC: Receiver operating characteristic, PKD: Pozitif kestirim değeri, NKD: Negatif kestirim değeri. İstatistikler %95 güven aralığı ile birlikte verilmiştir.



Şekil 1. Hematokrit ve şok indeksinin ROC analiz eğrisi.

TARTIŞMA

Çalışmada 150 hastanın yaklaşık 2/3'ü erkektir. Ancak cinsiyetin GIS kanamada önemli olduğu ve mortalite üzerine etkinliğini gösteren bir çalışmanın literatürde yer almadığı görülmüştür. Bu nedenle verilerimizin literatür verileri ile kıyaslaması yapılamamıştır.

Cappell ve ark.nın yaptığı çalışmada ileri yaş risk faktörü olarak gösterilmiştir (5). Çalışmamızda da yaş arttıkça GIS kanaması görülme sıklığının arttığı görülmüştür. Çalışmada 65 yaş üstü olanlar hastaların yarısına tekabül etmektedir. Son yıllarda Türkiye'de beklenen ölüm yaşının artmış olması da hasta yaşının yüksek olmasının sebebi olabilir. Yaş ilerledikçe, GIS mukozasının gerek internal gerekse eksternal iritan uyarılarla etkileşmesinin fazla olması ve yenilenme yeteneğinin zamanla yitirmesi ileri yaş mortal/morbit bir neden olarak göstermiş olabilir. Fast-food kültürünün artık rutine geçmesi, organik ürün yerine işlenmiş ürünün yiyeceklerde kullanımının artması, alkol kullanımının daha yaygınlaşması ve daha genç nüfusta görülmesi gelecekte yaş faktörünü kısıtlayabilir.

Barkun ve ark. çalışmalarında en sık şikayeti kanlı kusma ve siyah dışkılama olarak bulmuşlardır (6). Çalışmamızda da bu verileri destekler sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu iki şikâyetin hastalar tarafından dahi gözlenebildiği ve tedirgin edici sonuçları nedeni ile hastaneye başvuruyu arttırdığı kanaatine varılmıştır. Halsizlik, bayılma ya da bayılayama daha subjektif şikâyetler olduğu için bu şikâyetlerin sıklığının düşük olmasının sebebi hastanın bu şikâyetleri belirtmemesi olabilir.

Palmer'e göre hastaların GIS kanama öyküsü, daha yüksek oranla saptansa da çalışmada hastaların en sık alt hastalığı HT ve KAH olarak bildirilmiştir (7). Yaşlı nüfusun artması ve tanı koyma kriterlerinin daha keskin sınırlarının olması, söz konusu hastalıkların tanısının birinci basamak sağlık hizmeti tarafından da konulmuş olması, bu oranın yüksekliğinin nedeni olabilir. Gastrointestinal sistem kanama öyküsü, çalışmada her ne kadar ikinci sırada yer alsada literatüre yaklaşık bulgular saptanmıştır.

Srygler ve ark. en sık bulgu olarak melena saptamış, çalışmada da benzer sonuç ortaya çıkmıştır (8). Gerek üst, gerekse alt GIS kanama bulgusunun olması bu oranın yüksek çıkmasının nedeni olabilir. Ayrıca hekimlerin rektal muayenede daha dikkatli ve melenaya daha vakıf olmaları da sayının yükselmesine neden olmuş olabilir.

Hastaların takibi, servis ve YBÜ'ye yatırılması açısından hastaneler arasında protokol farkları olabileceğinden literatürde kesinleşmiş veriler ya da kriterler saptanmamıştır. Bu çalışmada en sık servis yatışı olmuş ve acil servis takibinde olanlar da bahse konu olmuştur. Özellikle son yıllarda yan dalların gelişimi ve spesifik hastaların spesifik servislerde takibi gibi yazılı olmayan kuralların oluşması servis oranını yüksek tutmuş olabilir. Ayrıca çalışmanın üçüncü basamak hastanede yapılması, bazı hastaların servis ortamı gibi yerde bakılması, hekim tecrübesinin ya da daha cesurca davranılmasının sonucu olarak servis yatışı yüksek saptanmış olabilir. Bununla beraber ilgili merkezin işleyişi nedeni ile acil servis takibi ve acilden taburculuk gibi bir başka kriteri ortaya çıkarmış olabilir.

Gastrointestinal kanama mortalitesi 2016 yılında Ratra ve ark.nın (9) yaptığı bir çalışmada %6-14 arasında bu-

lunmuş olsa da kaynaklar arasında farklar bulunmakla birlikte yaklaşık %10'larda hesaplanmış, bu çalışmada da bu oran %25 olarak bulunmuştur. Yüksek oranın sebebi daha yaşlı ve komorbiditesi fazla olan hastaların takibi olabilir. Buna ek olarak immüsupresyon, koagülopati, varis kanamaları, kanamanın tekrarlaması, kanamanın şiddetli olması (şok bulguları, transfüzyon gereksinimi, vb.) sayılabilir (1). Çalışmanın yapıldığı hastanenin 3. basamak hastane olması, daha selim seyirli hastaların 2. basamak seviyesinde takip edilebiliyor olması mortaliteyi arttırmış olabilir.

Şok indeksinin GIS kanamada kullanıldığına dair bir literatür çalışmasının olmaması çalışmanın özgünlüğünü göstermektedir. Bununla beraber şok indeksi hipovoleminin erken tanınması (10), acil triaj sisteminde kullanılması (11), pulmoner emboli de pulmoner embolizm şiddet indeksinin (PESI) yerine kullanılması (12) gibi konularda literatüre yeni bir bakış açısı getirmiştir. Erken hipovolemide etkin bulunmuş olsa da (13) çalışmada GIS kanamasında mortaliteyi saptamada etkili bulunmamıştır. Hastaların kayıtlarında kullandıkları ilaçlara tam olarak ulaşılammaması şok indeksini etkileyen bir faktör olabilir. Hastaların ilk tansiyon verileri tüm hastalarda aynı monitörlerle yapıldığı için ve nabzının elektrokardiyografiden (EKG) alındığı

hesaba katılırsa, farkın insan kaynaklı olmadığı kanaatine varılmıştır. Şok indeksinin istatistik olarak anlamlı bulunmamasının bir başka nedeni kullanılan ilaçların kayıtlarının olmaması olabilir. Hastaların %30'dan fazlasının HT ve KAH öyküsünün olduğu çalışmada, kullanılan ilaçların kayıtlarına ulaşılammamış olup, olası taşikardinin bu ilaçlar tarafından baskılanabileceği düşünülebilir.

Qaseem ve ark. yaptıkları çalışmada tedavide hemoglobin değerlerinin önemini vurgulamış ve tedavi şemalarında yerini almıştır. Ancak ilk hematokrit düzeyi GIS kanamalı hastalarda değerlendirmeye alınmamıştır. Çalışmada hematokrit düzeyinin mortalite ile ilişkisi de değerlendirilmiş ama anlamlı bulunmamıştır. Hematokrit düzeyinin değerlendirilmesi çalışmaya özgünlük olarak artı katıyor gibi olsa da hasta sayısının azlığı ilgili parametrenin etkinliğini azaltıyor olabilir.

Ayrıca şok indeksi ile mortalite arasındaki ilişkiye cinsiyet ve yaş faktörleri de eklenerek daha ayrıntılı veri taraması yapılmıştır. Ancak arada anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Bunların dışında çalışmada hasta sayısının az olması ve dosyalama sisteminin iyi olmaması çalışmayı kısıtlayan en önemli faktör olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Goralnick E, Meguerdichian DA. Gastrointestinal bleeding. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, et al, eds. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014:chap 30
2. Otero R, Nguyen B. Şoktaki hastaya yaklaşım. Judith Tintinalli, et al. [çev.] Cem Ertan. Acil tıp Kapsamlı Bir Çalışma klavuzu. İstanbul : Nobel Tıp Kitapevi, 2013;65-172.
3. Rassameehiran S, Teerakanok J, Suchartlikitwong S, Nugent K. Utility of the shock index for risk stratification in patients with acute upper gastrointestinal bleeding. Southern Medical Journal 2017;110:738-43.
4. Gaijeski D, Mikkelsen ME. Defination, Classification, etiology and pathophysiology of shock in adults. UpToDate, 25 May 2016.
5. Cappell MS, Friedel D. Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. Med Clin North Am 2008;92:491-509.
6. Barkun AN, Bardou M, Martel M, et al. Prokinetics in acute upper GI bleeding: a meta-analysis. Gastrointest Endosc 2010;72:1138-45.
7. Palmer, ED. The vigorous diagnostic approach to upper-gastrointestinal tract hemorrhage. A 23-year prospective study of 1400 patients. JAMA 1969;207:1477-80.
8. Srygler FD, Gerardo CJ, Tran T, Fisher DA. Does this patient have a severe upper gastrointestinal bleeding? JAMA 2012;307:1072-9.
9. Ratra A, Rassameehiran S, Parupudi S, Nugent K. Utility of the shock index and other risk-scoring tools in patients with gastrointestinal bleeding. South Med J 2016;109:178-84
10. Birkhahn RH, Gaeta TJ, Terry D, et al. Shock index in diagnosing early acute hypovolemia. Am J Emerg Med 2005;23:323-6.
11. Torabi M, Mirafzal A, Rastegari A, Sadeghkhani N. Association of triage time Shock Index, Modified Shock Index and age Shock Index with mortality in Emergency Severity Index level 2 patients. Am J Emerg Med 2016;34:63-8.
12. Sam A, Sanchez D, Gomez V, et al. The shock index and simplified PESI for identification of low-risk patients with acute PE. Eur Respir J 2011;37:762-6.
13. Durukan P, İkizceli I, Akdur O, et al. Use of the shock index to diagnose acute hypovolemia. Turk J Med Sci 2009;39:833-5.