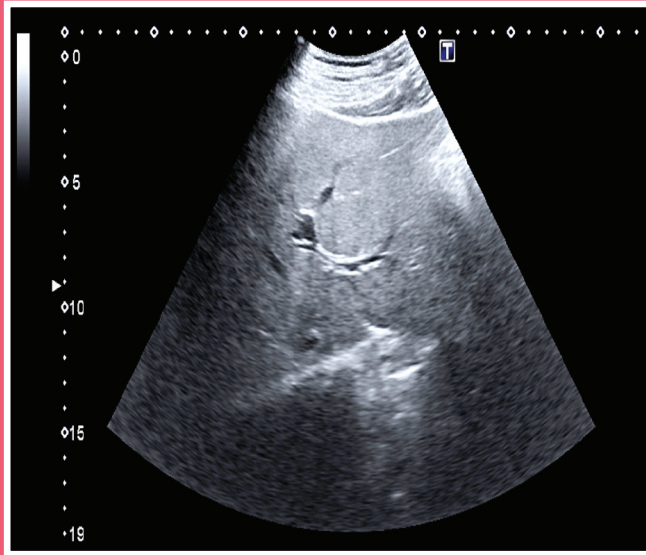


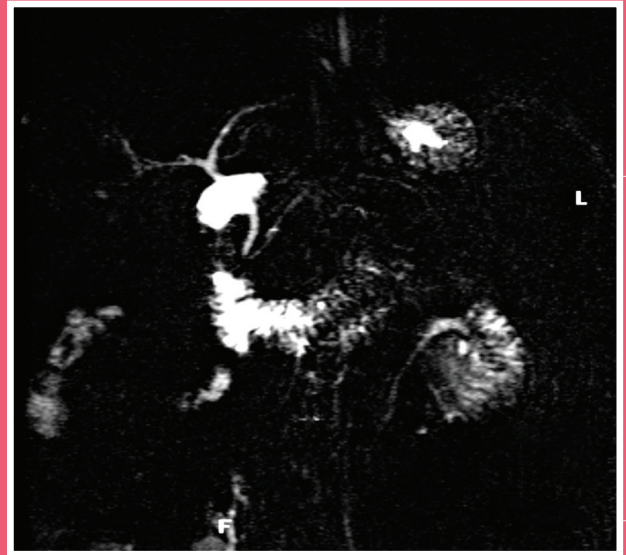
Dergimiz DOI ve CrossRef üyesidir.
TÜBİTAK ULAKBİM
Türk Tıp Dizini tarafından indekslenmektedir.

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ



Sonography of the biliary system demonstrating undilated intra- and extra-hepatic bile ducts and no evidence of the gallbladder.



Magnetic resonance cholangiopancreatography: absence of the gallbladder.

ISSN 1303-6629

Nisan/April 2020

Cilt/Volume 19

Sayı/Number 1



akademik.tgv.org.tr

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

Nisan/April: 2020

Cilt/Volume: 19

Sayı/Number: 1

Yayın Türü/Publication Type: Yaygın Süreli/Periodical

Basım Tarihi/Date of Issue: 29.04.2020

Yılda üç sayı yayınlanır/Published every four months

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

Ali ÖZDEN

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/Responsible Editor:

Ali ÖZDEN

Yapım/Production: TGV Ltd. Şti.

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

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

Basım/Print: Fersa Matbaacılık Ltd. Şti.

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



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

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

Sekreteryaya/Secretary: Türk Gastroenteroloji Vakfı

Yazışma Adresi/Correspondence:

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

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

(+90-312) 362 21 45

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

E-mail: akademik@tgv.org.tr

www.akademik.tgv.org.tr

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

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

Editörler/Editors in Chief

Erkan PARLAK

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Engin ALTINTAŞ

Reskan ALTUN

Levent FİLİK

Gökhan KABAÇAM

Elmas KASAP

Fatih Oğuz ÖNDER

Erkin ÖZTAŞ

Fatih TEKİN

Pediyatrik Gastroenteroloji Editörleri/Pediatric Gastroenterology Editors

Fulya GÜLERMAN

Hasan ÖZEN

Aydan KANSU TANCA

Danışman Editör/Consulting Editor

Ali ÖZDEN

Önceki Editör/Past Editor in Chief

Ömer ÖZÜTEMİZ

İngilizce Editör/English Editor

Crimson Interactive Inc (USA)

Enago English Editing Services

Biyoistatistik Danışmanı/Consulting Bioistatistician

Muhip ÖZKAN

Bilimsel Danışma Kurulu/Editorial Board

Canan ALKİM

Arif Mansur COŞAR

Altay ÇELEBİ

Başak DOĞANAVŞARGİL

Kemal DOLAY

Hakan DURSUN

Mehmet DURSUN

Ahmet Tarık EMİNLER

Ayşe ERDEN

Esra ERDEN

Murat Taner GÜLŞEN

Ali Tüzün İNCE

Bülent KANTARÇEKEN

Muhsin KAYA

Aydın Şeref KÖKSAL

Nihat OKÇU

Cengiz PATA

Murat SARUÇ

Berna SAVAŞ

Mesut SEZİKLİ

İrfan SOYKAN

İnci SÜLEYMANLAR

Ebubekir ŞENATEŞ

Altuğ ŞENOL

Gökтуğ ŞİRİN

İlker TURAN

İhsan USLAN

Ahmet UYANIKOĞLU

Yusuf UZUN

Enver ÜÇBİLEK

Gonca ÜSTÜNDAÇ

Mehmet YALNIZ

Necati YENİCE

Bülent YILDIRIM

Mustafa YILMAZ

Özlem YÖNEM

Uluslararası Danışma Kurulu/International Advisory Board

A. ERTAN (USA)

M.J.G. FARTHING (UK)

C. O'MORAIN (Ireland)

S. H. LEE (Korea)

E. M. QUIGLEY (Ireland)

Dergimiz DOI ve CrossRef üyesidir. TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini tarafından indekslenmektedir.

yazarlara açıklama

✓ **AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ'**nde, gastroenteroloji alanındaki özgün araştırmalar, olgu sunumları, özgün görüntüler yayınlanır.

✓ Dergide derleme yazı yayınlanmayacaktır.

✓ Bütün yazılar **YAYINLAMA** ve **İNCELEME KURULU'**nun onayından geçtikten sonra yayınlanır.

✓ Dergide yayınlanacak yazı ve makaleler için dil TÜRKÇE'dir. Yabancı dilde yazılar yayınlanmayacaktır.

✓ Yazılar **AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ**, Türk Gastroenteroloji Vakfı, Gaziler Sokak, 22/1, 06620, Abidinpaşa, Ankara adresine 3 kopya gönderilmelidir. Ayrıca yazının düzeltilmiş son şeklinin dijital ortamda PC'de Windows altında Word programıyla yazılarak "doc" dosyası olacak şekilde (CD'ye) kaydedilmiş bir kopyasının gönderilmesi gerekmektedir. Postadaki kayıplardan dergi sorumlu değildir.

✓ Dergiye gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olmaları gerekir. Daha önce kongrelerde tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu özelliği belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilen yazıların geri alınması istenirse yazarın bir dilekçe ile başvurusu gerekir.

✓ Yazılar gönderilirken kontrol listesi izlenecek ve yayın hakkının devri sözleşmesi tüm yazarlarca imzalanacaktır.

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

✓ Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin **GEREÇ VE YÖNTEMLER** bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

✓ Olgu sunumlarında hastanın kimliğinin ortaya çıkmasına bakılmaksızın hastalardan "Bilgilendirilmiş olur" (informed consent) alınmalıdır.

✓ Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisininin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır.

✓ Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

✓ Gönderilen yazıların kontrol ve düzeltmeler için posta giderleri karşılığı olarak 75.00 TL, Türkiye İş Bankası, Ankara Abidinpaşa şubesi (Şube Kodu: 4232) TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. 512442 Nolu TL hesabına (IBAN: TR21 0006 4000 0014 2320 5124 42) yatırılacak ve dekontun kopyası yazıyla birlikte gönderilecektir.

✓ Başlık sayfasında kısaltma yapılmadan Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış başlıklar yazılmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlıkların altına, en fazla 4 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.

authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

For Articles with three or less authors;

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

For Articles with more than three authors;

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

Book Reference entry sample;

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

- 1 ***Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısında kullanılan invaziv yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin değerlendirilmesi**

Evaluation of the sensitivity and specificity of invasive methods used in the diagnosis of Helicobacter pylori infection

Özlem Gül UTKU, Bilal ERGÜL, Birgül KAÇMAZ, Dilek OĞUZ

- 5 **Carbohydrate antigen 19-9 levels in early acute pancreatitis**

Akut pankreatitte karbonhidrat antijen 19-9 seviyeleri

Ömer Burçak BİNİCİER, Zehra Betül PAKÖZ

- 11 **Üst gastrointestinal sistem endoskopi uygulanan hastalarda intestinal metaplazi sıklığının araştırılması**

Investigation of the incidence of metaplasia in patients undergoing upper gastrointestinal system endoscopy

Muhammet Fatih AYDIN

- 17 **Siroz etiolojisinde steatohepatitin yeri nedir?**

The role of steatohepatitis in cirrhosis etiology

Ahmet UYANIKOĞLU

- 21 **Karaciğer fibrozisli olgularda serum iskemi modifiye albüminin değerlendirilmesi**

Assessment of serum ischemia modified albumin in cases with liver fibrosis

Mustafa TAHTACI, Murat BAŞARAN, Hüseyin KÖSEOĞLU, Fatma YILDIRIM, Pervane AHMEDOVA, Fatma Ebru AKIN, Murat ALIŞIK, Aylin DEMİREZER BOLAT, Fatih KIVRAKOĞLU, Özcan EREL, Osman ERSOY

- 25 **Hepatit C enfeksiyonunda karaciğer histopatolojik evreleri ile albümin-bilirubin skoru arasındaki ilişki**

The relationship between histopathological stages of liver fibrosis and albumin-bilirubin score in chronic hepatitis C infection

Harun ERDAL, Ayfer BAKIR, Mustafa GÜNEY, Armağan GÜNAL, Cemal Nuri ERÇİN, Ahmet UYGUN, Mustafa GÜLŞEN

31 Yetişkin bireylerin sindirim sistemi problemlerinde besin ve bitkisel ürün kullanım durumları

Conditions of use of food and vegetable products in the adults having digestive system problems

Dilan BARLIN, Aydan ERCAN

Editöre Mektup/Letters To The Editor

38 Gallbladder agenesis: A rare anomaly of the biliary system

Safra kesesi agenezi; safra yollarının nadir görülen bir anomalisi

Oğuz Abdullah UYAROĞLU

Helicobacter pylori enfeksiyonu tanısında kullanılan invaziv yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin değerlendirilmesi

Evaluation of the sensitivity and specificity of invasive methods used in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection

Özlem Gül UTKU¹, Bilal ERGÜL¹, Birgül KAÇMAZ², Dilek OĞUZ¹

Kırıkkale Üniversitesi ¹Ç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bölümü ²Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Anabilim Dalı, Kırıkkale

Giriş ve Amaç: *Helicobacter pylori* yaklaşık 3.5 mikron uzunluğunda ve 0.5 mikron genişliğinde, spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. Dünya popülasyonunun yaklaşık yarısı *Helicobacter pylori* ile enfektedir. *Helicobacter pylori*, gastrit, gastrik ve duodenal ülser, gastrik adenokarsinoma ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku lenfomasında birincil patojen olarak bildirilmektedir. Bu bakteri gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. *Helicobacter pylori* tanısında endoskopi gerektiren invaziv ve gerektirmeyen noninvaziv tanı testleri mevcuttur. Bunlar; hızlı üreaz testi, histopatolojik inceleme ve kültür invaziv yöntemlerdir. Bu çalışmada amacımız *Helicobacter pylori* enfeksiyonu için daha önce tedavi almamış hasta grubunda hızlı üreaz testi, histopatolojik değerlendirme ve kültür sonuçlarının karşılaştırılması ve bu yöntemlerin kültür altın standart yöntem olarak değerlendirildiğinde sensitivite ve spesifitelerini belirlemektir. **Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz gastroenteroloji kliniğinde dispepsi ön tanısı ile endoskopi yapılan 18-65 yaş arası 55'i (%55.6) kadın, 44'ü (%44.4) erkek toplam 99 hasta çalışmaya alınmıştır. Endoskopide antrumdan kültür, dokuda üreaz ve histopatolojik inceleme için toplam dört biyopsi örneği alınmıştır. Bu örneklerin iki tanesi kültür için kullanılmıştır. Enfeksiyon tanısında altın standart olarak; tek başına kültürün pozitif olması ya da kültürün negatif olduğu durumlarda kullanılan iki testin (histopatolojik inceleme ve hızlı üreaz testi) pozitif olması kabul edilmiştir. **Bulgular:** Çalışmada 18-65 yaş arası (yaş ortalaması 44.42±12.53), 55'i (%55.6) kadın, 44'ü (%44.4) erkek toplam 99 hasta değerlendirilmiştir. Endoskopik olarak 91 (%92) hastada gastrit, 8 (%8) hastada gastrik ülser tespit edildi. 38 (%38.3) hastada kültürde üreaz, 75 (%75.7) hastada hızlı üreaz testi pozitifliği ve 71 (%71.7) hastada histopatolojik inceleme pozitifliği bulunmuştur. Buna göre 99 hastanın 63 (%63.6) tanesinde altın standart kriterlerine göre *Helicobacter pylori* pozitif bulunmuştur. Hastaların kültür, hızlı üreaz testi ve histopatolojik inceleme yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %60.3 ve %100, %100 ve %66.6, %98.4 ve %75.0 olarak saptanmıştır. **Sonuç:** *Helicobacter pylori* enfeksiyonu tanısında kullanılan farklı özgüllük ve duyarlılığa sahip birçok yöntem mevcuttur. Ancak bu yöntemler arasından yapılacak olan seçim, amaca ve klinik şartlarına göre değişiklik göstermektedir. Çalışmamızın bulguları, endoskopik yöntemlerin uygulanabildiği durumlarda, erken tanı ve tedavi kararı için hızlı üreaz testi kullanılarak hastalığın tedavisinin planlanabileceğini destekler niteliktedir.

Anahtar kelimeler: Bakteriye kültür, *Helicobacter pylori*, hızlı üreaz, histopatoloji

Background and Aims: *Helicobacter pylori* is a helical Gram-negative microorganism frequently detected in people worldwide. It is the cause of 90% of duodenal ulcer cases and 60%-70% of peptic ulcer cases. The World Health Organization also indicated that *Helicobacter pylori* is the most common reason of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and gastric malignancies. *Helicobacter pylori* infection is diagnosed by using various methods, such as endoscopy to obtain tissue samples, histopathological evaluation, bacterial culture, rapid urease test, and polymerase chain reaction, but they are invasive methods for the direct detection of pathogens. Our study aimed to compare the diagnostic value of histological examination, bacterial culture, and rapid urease test for detecting *Helicobacter pylori* infection in untreated patients and to determine the sensitivity, specificity, and negative and positive predictive values of these tests. **Materials and Methods:** Ninety-nine patients who were examined because of dyspeptic complaints and scheduled for an upper gastrointestinal endoscopic examination were included in this study. Four biopsies (antrum) were obtained from each patient and examined via a rapid urease test, a histopathological evaluation, and a bacterial culture. As the gold standard in the diagnosis of infection, it was accepted that either the culture was positive, if the culture was negative, or the two other tests were both positive. The specificity and sensitivity of these methods were compared. **Results:** Of the 99 biopsy specimens obtained from the patients with dyspeptic complaints, 71 (71.7%) were positive for *Helicobacter pylori* during histopathological evaluation, 75 (75.7%) were positive for *Helicobacter pylori* during rapid urease test, and 38 (38.3%) were positive for *Helicobacter pylori* during bacterial culture. The sensitivity and specificity of the tests were as follows: rapid urease test, 100% and 66.6%; histopathological evaluation, 98.4% and 75.0%; and bacterial culture, 60.3% and 100%. **Conclusion:** The diagnostic methods used to identify *Helicobacter pylori* infection were compared, and results indicated that in comparison with bacterial culturing as the gold standard for the detection of *Helicobacter pylori* infection. This study showed that disease treatments could be planned by conducting a rapid urease test for early diagnosis, and treatment decision could be made through endoscopic methods.

Keywords: Bacterial culture, *Helicobacter pylori*, histopathology, rapid urease test

"Bu yayın 7. EKMUD Uluslararası Bilimsel Kongresi, 8-13 Mayıs 2018, Antalya'da poster olarak sunulmuştur."

İletişim: Özlem GÜL UTKU

Göksu Mah. Erzurum Kongre Cad., Göksu Metrokent sitesi A4/24, Ankara, Türkiye
E-mail: ozlemgulx@yahoo.com

Utku ÖG, Ergül B, Kaçmaz B, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of invasive methods used in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19(1):1-4. DOI: 10.17941/agd.705695

Geliş Tarihi: 26.10.2018 • Kabul Tarihi: 20.12.2019

GİRİŞ

Helicobacter pylori (*H. pylori*), yaklaşık 3.5 mikron uzunluğunda ve 0.5 mikron genişliğinde, spiral şekilli, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. İn vitro olarak yavaş büyüyen bir mikroorganizmadır. Kanlı agar veya Skirrow's agar gibi özel besi yerlerinde 37 °C'de %5 oksijenli hava ortamında üç ile yedi gün arasında inkübe edilerek kültürü yapılabilir. Küçük, eşit boyutlu, yarı saydam bakteri kolonileri oluşturur. Organizmalar morfolojik olarak Gram boyası ile tipik spiral veya çubuk şeklinde görülür. Elektron mikroskopunda iki ile yedi arasında hareketli flajellaya sahip olduğu görülür. İnsanda en fazla enfeksiyon oluşturan mikroorganizmadır ve dünya nüfusunun %50'den fazlası bu bakteri ile enfektedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde %60-85 arasında değişen prevalans, gelişmiş ülkelerde kişisel hijyene verilen önem ve yapılan başarılı eradikasyon çalışmalarıyla %10-30'lara kadar geriletilmiştir. Kronik gastritis, peptik ülser, mide kanseri, MALToma (Mucosa Associated Lymphoid Tumor/Gastrik Lenfoma) gibi patolojilere neden olmaktadır. Ayrıca anemiler, arterit, ateroskleroz ve immün trombositopenik purpura gibi önemli hastalıklarla etiyolojik ilişkisi tartışılmaktadır (2). *Helicobacter pylori* tanısında kullanılan testler invaziv testler ve non-invaziv testler olmak üzere ikiye ayrılır. İnvaziv yöntemler; üst gastrointestinal endoskopi ile antrum ve korpustan alınan biyopsi örneklerinden üreaz aktivitesi, histopatolojik inceleme (HPI), kültür ve polimeraz zincir reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction; PCR) yöntemleri ile bakterinin tespitini sağlayan testlerdir. Non-invaziv testler ise seroloji, ¹³C ve ¹⁴C üre nefes testleri (ÜNT), "*Helicobacter pylori* Stool antigen test" (HpSA)'dan oluşmaktadır (3).

Bu çalışmada; dispepsi ön tanısı ile endoskopi yapılan hastaların biyopsi örneklerinde *H. pylori* varlığının üreaz, HPI ve kültür yöntemleri ile değerlendirilmesi ve bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz gastroenteroloji kliniğinde dispepsi ön tanısı ile endoskopi yapılan 18-65 yaş arası 55'i (%55.6) kadın, 44'ü (%44.4) erkek toplam 99 hasta çalışmaya alınmıştır. Endoskopi işleminden bir ay öncesi herhangi bir antibiyotik tedavisi alanlar, önceden *H. pylori* eradikasyon tedavisi almış olanlar, bizmut içeren bileşiklerle veya 1 hafta öncesine kadar proton pompa inhibitörü ile tedavi gören olgular çalışmaya alınmamıştır. Ayrıca gebe, laktasyonda olan ve ciddi sistemik enfeksiyonlu hastalar çalışmaya alınmamıştır. Endoskopide, antrumdan ikisi kültür bir ta-

nesi dokuda üreaz ve bir tanesi HPI için olmak üzere dört biyopsi örneği alınmıştır. HPI ve hızlı üreaz testinin birlikte pozitif olması ya da tek başına kültürün pozitif olması *H. pylori* enfeksiyonu tanısı için altın standart olarak kabul edilmiştir.

Kültür

Kültür için kullanılacak biyopsi örnekleri en geç 1 saat içinde laboratuvara ulaştırıldı. Biyopsi örnekleri; selektif (%10 steril at kanı+vankomisin+nalidiksik asit+trimetoprim ilaveli Columbia agar Oxoid) ve non-spesifik (kanlı agar ve endo agar) agar plaklarına steril koşullarda ekim yapılmıştır ve 37 °C'de mikro-aerofilik (%5-10 CO₂) ortamda beş-yedi gün tutulmuşlardır. Üçüncü günden sonra her gün üreme olup olmadığı kontrol edildi. Yedinci gün sonunda halen üreme olmadıysa negatif olarak kabul edildi. Besi yerinde su damlası şeklinde, 0.5-1 mm çapında, şeffaf ve düzgün kenarlı olarak üreyen koloniler değerlendirildi. Bu kolonilerden yapılan Gram boyama sonunda, gram-negatif kıvrık basillerin görülmesi *H. pylori* varlığını düşündürdü.

Histopatoloji

Biyopsi örneklerinden hematoksilen-eozin (HE) boyanması ile Giemsa boyanması yapılarak *H. pylori* saptama amaçlanmıştır. Bu çalışmada Sydney sınıflaması temel alınmıştır.

Dokuda Üreaz Saptama

Biyopsi örneklerindeki *H. pylori*'nin üreaz aktivasyonunun saptanması için üreaz test kiti kullanılmıştır. Beş dakika da sarı renkten kırmızıya dönüşüm *H. pylori* için pozitif olarak değerlendirilmiştir. Eğer negatiflik varsa, 24 saat beklenerek tekrar değerlendirilmiştir.

Olgularda *H. pylori* Enfeksiyonu Varlığı

Olgularda *H. pylori* enfeksiyonu varlığı; (a) tek başına kültür pozitifliği ve/veya (b) histopatolojik inceleme ve hızlı üreaz testinin her ikisinin pozitif olması durumunda kabul edildi. Kültür, altın standart yöntem olarak alınarak histopatoloji ve hızlı üreaz testi testinin duyarlılık ve özgüllük değerleri belirlendi

Verilerde örnek sayısı n olarak gösterildi ve yüzde olarak hesaplandı. İstatistik testler için SPSS Windows 16 programı kullanıldı. Duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerleri excell-2010 programında hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmada 18-65 yaş arası (yaş ortalaması 44.42±12.53) 55'i (%55.6) kadın, 44'ü (%44.4) erkek toplam 99 hasta

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

Değişkenler	Total
Yaş ort±std*	44.42±12.53
Cinsiyet n (%)	
Kadın	55 (%55.6)
Erkek	44 (%44.4)
Endoskopik tanı n (%)	
Gastrit	91 (%92)
Gastrit + Gastrik Ülser	8 (%8)

*ort±std: Ortalama±standart sapma

değerlendirilmiştir. Endoskopik olarak 91 (%92) hastada yalnızca gastrit, 8 (%8) hastada gastrit ve gastrik ülser tespit edildi (Tablo 1). 38 (%38.3) hastada kültürde üreme, 75 (%75.7) hastada hızlı üreaz testi pozitifliği ve 71 (%71.7) hastada HPI ile *H. pylori* pozitifliği bulunmuştur. Enfeksiyon tanısında; tek başına kültürün pozitif olması ya da kültürün negatif olduğu durumlarda kullanılan iki testin (HPI ve hızlı üreaz testi) pozitif olması altın standart olarak kabul edilmiştir. Buna göre 99 hastanın 63 (%63.6) tanesinde altın standart kriterlerine göre *H. pylori* pozitif bulunmuştur. Hastaların kültür, hızlı üreaz testi ve HPI yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %60.3 ve %100, %100 ve %66.6, %98.4 ve %75.0 olarak saptanmıştır (Tablo 2).

TARTIŞMA

Dünya popülasyonunun yaklaşık yarısı *H. pylori* ile enfekte olup gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur. *H. pylori* tanısında endoskopi gerektiren invaziv ve gerektirmeyen non-invaziv tanı testleri mevcuttur. Her iki grup yönteminin de avantaj ve dezavantajları vardır (4). Hızlı üreaz testi; ucuz ve bakterinin tespitinde erken sonuç almamızı sağlayan bir yöntemdir. Bakterinin gastrik mukozada heterojen dağılımı nedeniyle veya hasta yakın zamanda antibiyotik, bizmut içeren ilaçlar, proton pompa inhibitörü kullandıysa bu test yalancı negatif sonuç verebilir. Ayrıca alınan biyopsi örneğinin tükürük ile teması sonucu diğer üreaz içeren bakteriler ile kontamine olursa yalancı pozitiflik durumu ortaya çıkabilir (5-7).

Bu testin duyarlılığı, özgüllüğü ve pozitif prediktif değerleri sırasıyla %98, %99 ve %99 olarak tespit edilmiştir (8). Tseng ve ark. üreaz testi duyarlılığını %95-%100, özgüllüğünü ise %85-%95 olarak bulmuşlardır (9). Kültür pozitifliği veya kültürün negatif olduğu durumlarda hızlı üreaz testi ve histolojik incelemenin birlikte pozitifliğin altın standardı olarak kabul edildiği bir çalışmada, hızlı üreaz testinin duyarlılık ve özgüllüğü %90 ve %97 tespit edilmiştir (10). Bizim çalışmamızda hızlı üreaz testi pozitiflik oranı %75, duyarlılığı %100, özgüllüğü %66, pozitif prediktif değeri %84, negatif prediktif değeri 100 olarak tespit edildi. Bulgularımız literatür ile uyumluydu. Hızlı üreaz testi için saptadığımız duyarlılık değeri, diğer çalışmalarla uyumlu olmasına rağmen özgüllüğün çok düşük bulunması; üreaz enzimi oluşturan diğer bakterilerin kontaminasyonu sonucu ortaya çıkan yalancı pozitifliklere bağlandı.

H. pylori'nin histopatolojik değerlendirmesinde değişik boyalar kullanılabilir. Her birinin duyarlılığı ve özgüllüğü farklıdır. HE boyamasında spiral şeklinde bir görüntüsü vardır. HE boyasının duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %69-93 ve %87-90 olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte, modifiye Giemsa boyası, Warthin Yıldızlı gümüş rengi boya, Genta boyası ve immünohistokimyasal boyalar gibi özel boyama yöntemleri kullanılarak spesifite %90-100 oranında iyileştirilebilir (11). Laine ve ark. HE boyası ile duyarlılığı %70, özgüllüğü ise %90'ın altında bulmuşlar (12). Bizim çalışmamızda HPI %71.7 (n: 71) oranında *H. pylori* pozitif bulundu. Kültürü altın standart olarak aldığımızda HPI'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %98.4 ve %75.0 olarak tespit edildi.

H. pylori tespitinde altın standart olarak kabul gören test kültürdür. *H. pylori* gastrik mukozada heterojen yerleştiği için birden fazla biyopsi almak gerekir. Kültür sonucunu etkileyen birçok faktör vardır; kanamalı hastalarda kanaması olmayanlara göre kültür sensitivitesi düşüktür, gastrit aktivitesinin yüksek olması, düşük bakteriyel yük, alkol kullanımı, H₂ reseptör blokörü kullanımı, enfeksiyonun yeni kazanılmış olması, bakterinin üretilme zorluğunun dışında yanlış negatif sonuçlara neden olabilir (4). Çalışmalarda, biyopsi örneklerinde kültür pozitifliğinin yaklaşık %30 oranında olduğu belirtilmekte; kültürün duyarlılığı %45-89,

Tablo 2. Mide biyopsi örneklerinde *H. pylori* tanısında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması

Yöntem	Pozitiflik (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
Kültür	38.3	60.3	100	100	59.0
Hızlı üreaz testi	75.7	100	66.6	84.0	100
HPI	71.7	98.4	75.0	87.3	96.4

HPI: Histopatolojik inceleme, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer

özgüllüğü %97-100 olarak verilmektedir (13-16). Aktepe ve ark. histopatolojiyi altın standart olarak kabul edip, kültür yönteminin duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla %61 ve %91 oranında rapor etmişlerdir (17). Ülkemizde çocuk vakalar ile yapılan bir çalışmada histoloji altın standart olarak kabul edildiğinde kültürün duyarlılığı %54.9, hızlı üreaz testinin duyarlılığı %89.2 olarak bildirilmiştir (18). Kalem ve ark. kültür yöntemini altın standart olarak aldıklarında, üreaz testinin ve histolojik inceleme yönteminin duyarlılık ve özgüllüklerini sırasıyla; %97.5 ve %20.7, %72.5 ve %100 olarak bulmuştur (19). Storskrub ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada biyopsi örneklerinde *H. pylori* izolasyon oranı %33 (336/1000) olarak tespit edilmiştir (13). Bizim çalışmamızda kültürde üreme %38.3 (n: 38), duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %60.3 ve %100 olarak tespit edildi. Bizim çalışmamızda kültürün özgüllüğünün yüksek, duyarlılığının ise diğer yöntemlere göre düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum; *H. pylori*'nin oksijene duyarlı nazlı, güç üreyen bakteri olması, biyopsinin alındığı yer ve taşınma koşulları gibi faktörlerden kaynaklanmış olabilir.

H. pylori tanısında kültür tek başına altın standart yöntem olarak kabul edilebilmesine rağmen, tanının doğruluğunun artırılması için, kültür ile birlikte üreaz testi ve/veya histoloji ve/veya dışkı antijen testleri ve/veya moleküler yöntemler gibi birden fazla yöntemin kullanılması önerilmektedir. *H. pylori* enfeksiyonlarının tanısında kullanılan farklı özgüllük ve duyarlılığa sahip birçok yöntem arasından yapılacak olan seçim, amaca ve klinik şartlarına göre değişiklik göstermektedir. Malignite düşünülen hastada histopatoloji ön plana çıkarken, tedavinin başarısız olduğu durumlarda suşların tiplendirilmesi ve antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılabilmesi için kültür yöntemleri ön plana çıkmaktadır. Sonuç olarak çalışmamızın bulguları, endoskopik yöntemlerin uygulanabildiği durumlarda, erken tanı ve tedavi kararı için hızlı üreaz testi kullanılarak hastalığın tedavisinin planlanabileceğini destekler niteliktedir.

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

KAYNAKLAR

1. Linz B, Balloux F, Moodley Y, Manica A, et al. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007;445:915-8.
2. Malfertheiner P, Selgrad M, Bornschein J. *Helicobacter pylori*: clinical management. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28:608-14.
3. Wright CL, Kelly JK. The use of routine special stains for upper gastrointestinal biopsies. *Am J Surg Pathol* 2006;30:357-61.
4. Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:9299-313.
5. Pourakbari B, Ghazi M, Mahmoudi S, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by invasive and noninvasive tests. *Braz J Microbiol* 2013;44:795-8.
6. Di Rienzo TA, D'Angelo G, Ojetti V, et al. 13C-Urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(Suppl 2):51-8.
7. Skrebinska S, Megraud F, Bessedé E. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2018;23(Suppl 1):e12515.
8. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, et al; World Gastroenterology Organization. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20:299-304.
9. Tseng CA, Wang WM, Wu DC. Comparison of the clinical feasibility of three rapid urease tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2005;50:449-52.
10. Lage AP, Godfroid E, Fauconnier A, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by PCR: comparison with other invasive techniques and detection of *cagA* gene in gastric biopsy specimens. *J Clin Microbiol* 1995;33:2752-6.
11. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. *Ann Transl Med* 2015;3:10.
12. Laine L, Lewin DN, Naritoku W, Cohen H. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc* 1997;45:463-7.
13. Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter* 2006;11:224-30.
14. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of *Helicobacter pylori* diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:848-63.
15. Tankovic J, Chaumette-Planckaert MT, Deforges L, et al. Routine use of real-time PCR for detection of *Helicobacter pylori* and of clarithromycin resistance mutations. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:792-5.
16. Shin CM, Kim N, Lee HS, et al. Validation of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* with regard to grade of atrophic gastritis and/or intestinal metaplasia. *Helicobacter* 2009;14:512-9.
17. Aktepe OC, Ciftci IH, Safak B, Uslan I, Dilek FH. Five methods for detection of *Helicobacter pylori* in the Turkish population. *World J Gastroenterol* 2011;17:5172-6.
18. Ozcay F, Kocak N, Temizel IN, et al. *Helicobacter pylori* infection in Turkish children: comparison of diagnostic tests, evaluation of eradication rate, and changes in symptoms after eradication. *Helicobacter* 2004;9:242-8.
19. Kalem F, Ozdemir M, Baysal B. [Investigation of the presence of *Helicobacter pylori* by different methods in patients with dyspeptic complaints]. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:29-34.

Carbohydrate antigen 19-9 levels in early acute pancreatitis

Akut pankreatitte karbonhidrat antijen 19-9 seviyeleri

Ömer Burçak BİNİCİER, Zehra Betül PAKÖZ

Department of Gastroenterology, Tepecik Education and Research Hospital, İzmir, Turkey

Background and Aims: There are many etiologic factors responsible for acute pancreatitis. Carbohydrate antigen 19-9 is a well-known tumor marker for gastrointestinal malignancies, especially pancreaticobiliary cancer. Carbohydrate antigen 19-9 levels also increase benign events such as cholestasis. Therefore, the purpose of this study is to retrospectively investigate the relationship between the underlying etiologies and carbohydrate antigen 19-9 levels in patients who were hospitalized due to acute pancreatitis. **Materials and Methods:** We retrospectively analyzed the data of 109 patients who had increased carbohydrate antigen 19-9 levels in the first 24 hours during hospitalization. Additionally, we divided the patients into two groups, namely biliary and nonbiliary, based on their recent diagnoses in the etiologies of acute pancreatitis. **Results:** We detected increased carbohydrate antigen 19-9 levels (more than 37 U/mL) in 63 (92%) of the patients in the biliary group, and in 8 (19%) of the patients in the non-biliary group ($p < 0.001$). There was a statistically significant difference between the groups regarding the mean carbohydrate antigen 19-9 values (164.5 vs. 24.1 U/mL, respectively; $p < 0.005$). Also, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total bilirubin, and direct bilirubin values were statistically different between the two groups ($p < 0.05$). The receiver operating characteristic curve analysis suggested that the optimum carbohydrate antigen 19-9 level cut-off point for the prediction of pancreatitis caused by biliary reasons was 39.6 U/mL, with a sensitivity and specificity of 92.6% and 85.4%, respectively. **Conclusion:** High levels of carbohydrate antigen 19-9 (especially above 39.6 U/mL) in patients with acute pancreatitis may be associated with biliary acute pancreatitis.

Keywords: Acute pancreatitis, pancreatic diseases, biliary tract diseases, carbohydrate antigen 19-9

INTRODUCTION

Acute pancreatitis is an inflammatory occurrence of the pancreas that is characterized by the elevation of pancreatic enzymes such as amylase and lipase. In our country, despite regional differences in etiology, gallstones and alcohol consumption (60-80%) are the two most common causes of acute pancreatitis (1-3). The development of new technology and new laboratory tests has decreased the number of idiopathic cases; however, this rate is still around 10–30% (1-3).

Giriş ve Amaç: Akut pankreatit için birçok etiyolojik faktör bulunmaktadır. Karbonhidrat antijeni 19-9, gastrointestinal malignitelerde, özellikle pankreatikobiliyer kanserde iyi bilinen tümör belirteçidir. Karbonhidrat antijeni 19-9 seviyeleri ayrıca kolestaz gibi iyi huylu hadiselerde de artış gösterir. Bu nedenle akut pankreatit nedeniyle hastanede yatan hastalarda alta yatan etiyolojiler ile karbonhidrat antijeni 19-9 düzeyleri arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Hastanede yatış sırasında ilk 24 saatte karbonhidrat antijeni 19-9 düzeyi bakılan 109 hastanın verilerini retrospektif olarak inceledik. Hastalar akut pankreatit etiyolojisindeki son tanılarına dayanarak biliyer ve non-biliyer olarak iki gruba ayrıldı. **Bulgular:** Biliyer gruptaki hastaların 63'ünde (%92), non-biliyer gruptaki hastaların 8'inde (%19) karbonhidrat antijeni 19-9 düzeyi 37 U/mL'den yüksek saptandı ($p < 0.001$). Gruplar arasında ortalama karbonhidrat antijeni 19-9 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (164.5'e karşı 24.1; $p < 0.005$). Ayrıca aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, total bilirübin ve direkt bilirübin değerleri iki grup arasında istatistiksel olarak farklıydı ($p < 0.05$). Receiver operating characteristic eğri analizinde, biliyer nedenlerden dolayı pankreatitin öngörülmesi için optimum karbonhidrat antijeni 19-9 seviyesi kesme noktasının sırasıyla %92.6 ve %85.4 duyarlılık ve özgüllük ile 39.6 U/mL olduğunu görülmüştür. **Sonuç:** Akut pankreatitli hastalarda yüksek karbonhidrat antijeni 19-9 (özellikle 39.6 U/mL'nin üzerinde) düzeyleri, biliyer nedenli akut pankreatitle ilişki olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut pankreatit, pankreas hastalıkları, safra yolu hastalıkları, karbonhidrat antijeni 19-9

For the cases of acute pancreatitis, it is crucial to determine the etiology to regulate the treatment and determine the need for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). Until now, there has been not a single laboratory test to distinguish between stasis-induced mechanical (biliary) pancreatitis and nonmechanical (nonbiliary) pancreatitis. There are so many developed scoring systems, which are not easy to use in the routine clinical practice because they are complicated and include many

Correspondence: Ömer Burçak BİNİCİER
Tepecik Education and Research Hospital, Department of Gastroenterology,
Yenişehir, Konak, İzmir • Fax: +90 232 433 07 56
E-mail: binicieromer@yahoo.com

Binicier ÖB, Paköz ZB. Carbohydrate antigen 19-9 levels in early acute pancreatitis. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:5-10.
DOI: 10.17941/agd.728662

Manuscript received: 09.12.2019 • Accepted: 17.04.2020

laboratory data and imaging methods (4,5). Carbohydrate antigen (CA) 19-9 is one of the most frequently used tumor biomarkers in gastrointestinal malignancies, especially pancreaticobiliary cancer. In the literature, many studies have demonstrated that CA 19-9 levels were increased in the benign events with cholestasis apart from pancreaticobiliary cancer (6-10). CA 19-9, a sialyl Lewis-A blood group antigen, is defined by a murine monoclonal antibody against a colorectal carcinoma epithelial cell (11). This carbohydrate antigen may also exist in benign events, just as it is shown in pancreatic or biliary ductal epithelium cancers (11-13). Increased CA 19-9 levels do not differentiate between benign and malignant patients with obstructive jaundice. CA 19-9 levels were also found to be increased in other biliary tract-related diseases such as cholecystitis, cholangitis, choledocholithiasis, primary biliary cirrhosis, viral hepatitis, and pancreatitis (9,14-19). High levels of CA 19-9 have also been reported in the case reports of respiratory, rheumatologic, renal, and infectious diseases (20-22).

The purpose of this retrospective study is to investigate the relationship between the underlying etiologies of acute pancreatitis and CA 19-9 levels.

MATERIALS and METHODS

Patient Selection and Data Collection

In this study, we included the patients who were admitted to the emergency department of our hospital between June 2018 and December 2019 with complaints of abdominal pain and patients who were diagnosed with mild or moderate acute pancreatitis and aged more than 18 years old. Of the 421 patients reviewed, 121 patients had higher CA 19-9 levels as well as standard blood tests within the first 24 hours after admission due to the suspicion of obstruction or malignancy in the biliary tract. Table 1 summarizes the inclusion and exclusion criteria of this study. After following the exclusion criteria, we included the remaining 109 patients in this study.

We determined the etiologies of acute pancreatitis according to medical history, laboratory findings, imaging methods (ultrasonography, computerized tomography (CT), magnetic resonance imaging, endoscopic ultrasonography (EUS) and ERCP) and, if necessary, pathology results.

The local ethical committee of XXX hospital (No: 2019/4-22) approved this study's protocol.

Statistical Analysis

We expressed continuous and categorical variables as

Table 1. The inclusion and exclusion criteria

Inclusion Criteria
• More than 18 years old
• Abdominal pain
• Amylase or lipase > three times upper normal limit
• Onset of abdominal pain within 24 hours
Exclusion Criteria
• Pneumonia
• Rheumatologic disease
• Renal disease
• Malignancy
• Chronic pancreatitis
• Trauma
• Surgery
• Post-ERCP pancreatitis

ERCP: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

mean \pm standard deviation and percentage, respectively. We used chi-square test to compare the categorical values and the Mann-Whitney U test to compare the continuous variables between the groups. Moreover, we used the receiver operating characteristics (ROC) curve to determine the level of CA19-9 to differentiate the mechanical and nonmechanical causes with an optimum sensitivity and specificity. Thereafter, we obtained area under curve (AUC), positive (PPV) and negative predictive (NPV) values. We conducted statistical analysis of the study by using SPSS 22.0 (IBM Statistical Package for Social Sciences software version 22). $P < 0.05$ was considered as statistically significant for this study.

RESULTS

Baseline Characteristics of the Study Population

We included 109 patients (58 females and 51 males) in this study. There were 68 (62%; 34 females, 34 males) patients in the biliary acute pancreatitis (BAP) group and 41 (38%; 24 females, 17 males) patients in the nonbiliary acute pancreatitis (NBAP) group. There was no statistically significant difference between the groups regarding sex distribution ($p=0.387$). Additionally, the mean age of the patients had a statistically significant difference between these groups (63 vs. 54 years; $p=0.007$) (Table 2).

Table 2. Demographic characteristics and laboratory findings of patients

	(BAP) (n = 68)	(NBAP) (n =41)	p
Sex			
Male, n (%)	34 (50%)	17 (41.4%)	0.387
Female, n (%)	34 (50%)	24 (58.6%)	
Age (years), mean±std	63±15	54±17	0.007
Mean CA 19-9 (U/mL) (range)	164.5 (3.7-1098.7)	24.1 (0.8-101.9)	< 0.005
Positive CA 19-9 (> 37 U / mL), n (%)	63 (92%)	8 (19%)	< 0.001
Amylase (U/L), mean±std	1,666±1098	1,234±986	0.176
Lipase (U/L), mean±std	3,337±2627	3,735±4058	0.687
AST (U/L), mean±std	294±273	151±210	< 0.05
ALT (U/L), mean±std	262±216	97±132	< 0.05
Total bilirubin (mg/dL), mean±std	4±3	1.2±1.17	< 0.05
Direct bilirubin (mg/dL), mean±std	2.3±1.89	0.42±0.67	< 0.05
White blood cell (/mm ³), mean±std	14,147±19811	11,424±3383	0.621
Hematocrit (%), mean±std	40.4±5	41.5±7.3	0.788
Glucose (mg/dL), mean±std	136±41	142±47	0.548
LDH (U/L), mean±std	341±219	343±182	0.827
CRP mg/L, mean±std	89±85	94.8±78	0.724

BAP: biliary acute pancreatitis; NBAP: Nonbiliary acute pancreatitis; std: Standard deviation; CA: Carbohydrate antigen; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; LDH: Lactate dehydrogenase; CRP: C-reactive protein.

CA-19-9 Levels Between the Groups and Cut-off Value for Prediction

We detected CA 19-9, more than 37 U/mL (normal range of CA 19-9: 0–37 U/mL), in 63 (92%) patients of the BAP group, and in 8 (19%) patients of the NBAP group, ($p < 0.001$). There was also a statistically significant difference between the groups regarding mean CA 19-9 values (164.5 vs. 24.137 U/mL; $p < 0.005$). Figure 1 shows the boxplot representation between the groups.

The ROC curve analysis suggested that the optimum cut-off point of CA 19-9 level for the prediction of pancreatitis because of mechanical reasons was 39.6 U/mL, with a sensitivity and specificity of 92.6% and 85.4%, respectively (AUC: 0.925, PPV: 91.3%, NPV: 87.5%) (Figure 2).

Other Laboratory Findings

We have also analyzed the other laboratory parameters. Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin and direct bilirubin values were statistically different between the groups ($p < 0.05$). However, amylase, lipase, white blood cells, hematocrit, glucose, lactate dehydrogenase, and C-reactive protein values were not statistically different between the groups (Table 2).

Tables 2 and 3 summarize the demographic data of the patients and baseline characteristic findings at the time of presentation.

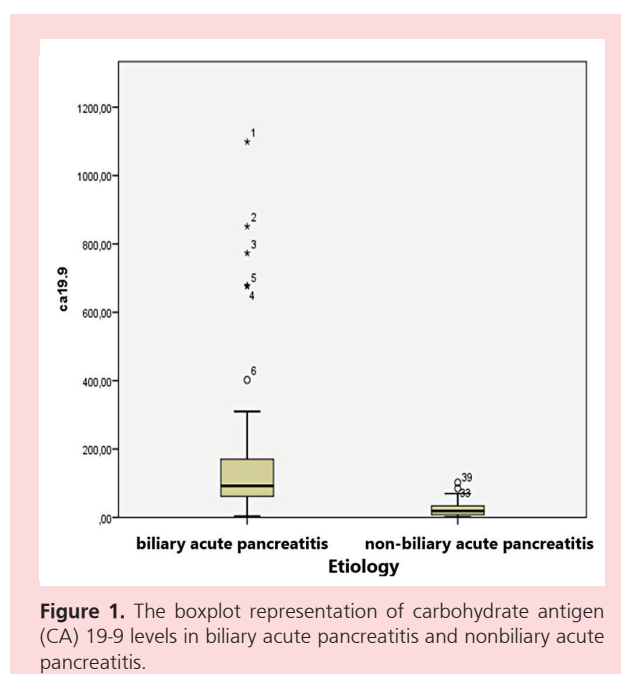
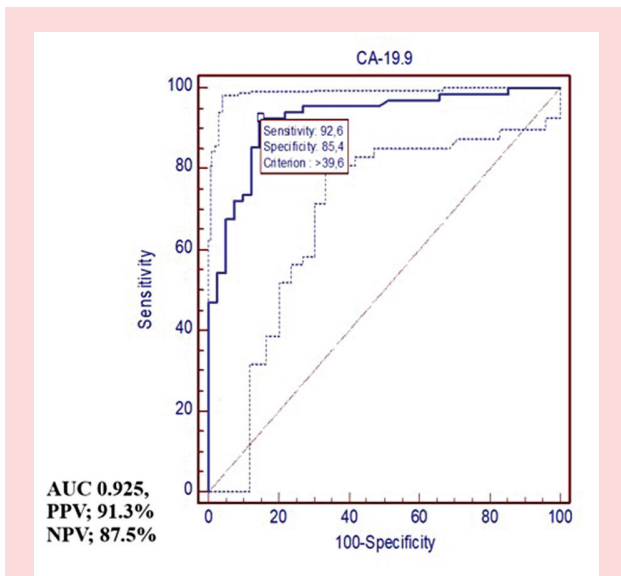


Figure 1. The boxplot representation of carbohydrate antigen (CA) 19-9 levels in biliary acute pancreatitis and nonbiliary acute pancreatitis.

Table 3. Characteristics of the patients who were included in the study

Patient Groups	% (n)
Biliary acute pancreatitis	62% (68)
• Bile duct stones	53% (58)
• Diverticulum compression in the common bile duct	4% (5)
• Common bile duct structure	4% (5)
Nonbiliary acute pancreatitis	38% (41)
• Idiopathic	11% (12)
• Toxic causes (alcohol)	11% (12)
• Metabolic causes (hyperlipidemia, hypercalcemia, etc.)	7% (8)
• Drug	4% (4)
• Infection	3% (3)
• Congenital pancreatic duct anomaly (pancreas division)	2% (2)

**Figure 2.** ROC curve for carbohydrate antigen 19-9 sensitivity and specificity (cut-off value: 39.6).

DISCUSSION

BAP are the most common causes of acute pancreatitis in our country (1-3). When we examined the etiologies of 421 patients with mild and moderate pancreatitis admitted to our center in the last two years, 53% of the patients had gallstones, 11% had a history of alcohol consumption, and 36% had idiopathic and other causes. There is no single biochemical marker for the detection of gallstones in the common bile duct, which is the most common cause of acute mechanical pancreatitis. Alkaline phosphatase (ALP), direct bilirubin, gamma-glutamyl transferase levels are the reliable markers for common

bile duct stones; however, it is still possible to obtain false positive and negative results with them. A prospective study by Al-Jiffry et al. (4) concluded that ALP >200 IU, ALT >220 IU, bilirubin above the normal range, suggest common bile duct stones in 69.7%, 62%, and 63% of the cases, respectively. Another prospective study by Vidhult et al. (23) demonstrated that gallstone was found in the common bile duct of less than half of the patients who underwent cholecystectomy with ALP and bilirubin elevation, and who had intraoperative cholangiography. Al-Jeffrey, Sherman, et al. (4,5) have also developed scoring systems to predict the presence of gallstones in the common bile duct; however, these scoring systems are complex because they use many laboratory data and imaging methods.

CA 19-9 has a sensitivity of 70-80% and a specificity of 80-90% in the diagnosis of pancreatic cancer in various studies (24,25). CA 19-9 is a commonly used tumor marker in clinical practice. Its primary role is in the follow-up of palliative chemotherapy and curative surgery in hepatobiliary and pancreatic cancers. However, CA 19-9 levels increase in various benign events, which limit their sensitivity. In addition to pancreaticobiliary cancers, high CA 19-9 levels can be detected in the cancers of esophagus, stomach, and colorectal system (26-29). There are some studies about CA 19-9 levels in patients who develop stasis in the bile ducts due to benign and malignant events and provided drainage (6-8,10,30). Marrelli et al. (7) investigated 128 patients admitted with obstructive jaundice (87 pancreaticobiliary malignancy and 41 benign events) and concluded that CA 19-9 level was higher in 61% of benign cases, and 86% of malignant cases. Furthermore, CA 19-9 levels decreased in all benign cases

and 50% of malignant cases after biliary drainage. Also, the value of more than 90 U/ml of CA 19-9 levels after drainage mostly indicated malignant events (7). Another study by Kim et al. (6) showed that CA 19-9 levels of more than 37 U/mL was detected in 90% of malignant and 59% of benign diseases. The mean CA 19-9 level was 442.4 U/mL in malign cases and 67.4 U/mL in benign cases. These data indicate that CA 19-9 level is a predictive marker in the clinical events with stasis in bile ducts.

The literature does not have enough studies regarding the relationship between CA 19-9 levels and acute pancreatitis. Teng et al. (31) evaluated CA 19-9 levels in 693 of 1609 patients with acute pancreatitis, and they detected CA 19-9 levels above 37 U/mL in 186 (26.8%) patients. They also noted that CA 19-9 levels were not correlated with the severity of pancreatitis. In this study, CA 19-9 level was found to be higher in 53.8% of patients with gallstone-induced acute pancreatitis, in 11.3% of patients with alcohol-induced acute pancreatitis, and in 7.5% of patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. However, it was not stated when CA 19-9 level assessments were performed in the respective study. In our study, we divided the patients into two groups. The first group included patients with pancreatitis due to any mechanical obstruction (BAP) in the biliary tract, whereas the second group included patients with nonmechanical or idiopathic pancreatitis (NBAP). In addition to AST, ALT, and bilirubin values, CA 19-9 levels were found to be significantly higher in the BAP group (164.5 vs. 24.1 U/mL, respectively; $p < 0.05$). We found that 92% of the patients in the BAP group and 19% of the patients in the NBAP group had CA 19-9 levels greater than 37 U/mL. Also, according to the ROC curve analysis, when the cut-off value of CA 19-9 is 39.6 U/mL, it is possible to say that pancreatitis is related with a mechanical cause (BAP) with sensitivity and specificity of 92.65% and 85.37%, respectively.

Despite the advances in technology and laboratory techniques, idiopathic pancreatitis cases still occur at high rates in acute pancreatitis (32). In our study, 12 (11%) of the cases were diagnosed with idiopathic acute pancreatitis. The CA 19-9 levels of eight of the 41 patients in the NBAP group were more than 37 U/ml. Most of these patients were diagnosed with idiopathic acute pancreatitis. We conducted MRCP in all the patients with idiopathic acute pancreatitis, but did not detect any pathology. We

did not perform EUS because these patients did not have a history of recurrent pancreatitis. Patients with high levels of CA 19-9 were diagnosed with idiopathic pancreatitis; however, their imaging modalities were normal. While treating patients with high levels of CA 19-9, we must question whether the high levels are caused by mechanical causes such as microlithiasis, diverticulum at the papilla level, or stricture of common bile duct.

Although the relationship between cholestasis and levels of CA 19-9 cannot be fully explained, the hypothesis states that the epithelial cells in the bile ducts in the cholestatic events involve an excessive mucin secretion and secretion includes CA 19-9 epitopes. This situation can be explained by a dramatic decrease in CA 19-9 after drainage in the benign events. In malignant events, proliferating cells of the tumor play an essential role, and CA 19-9 levels are high due to excessive production (10).

There are some limitations in our study. Our study is a retrospective study and we excluded the cases if their medical records were absent. Of the 421 patients with mild and moderate acute pancreatitis, only 121 patients had records of CA 19-9 levels in 24 hours after admission to the hospital. After following exclusion criteria, we included 109 patients in the study. We found that ERCP, percutaneous drainage, or surgery were performed in all the patients who were included in the study and diagnosed with BAP. However, because most of the patients did not have higher CA 19-9 values after the regression of pancreatitis or procedures, no comparison was made according to the baseline values.

In conclusion, in patients with acute pancreatitis with high levels of CA 19-9 (especially above 39.6 U/mL), it is possible to say that it is highly related to BAP. Especially in patients with idiopathic pancreatitis, it is appropriate to evaluate ERCP or EUS even if ultrasonography, CT, or MRCP is normal. In cases with normal CA 19-9 levels, we may say that we are confronted with a non-mechanical (NBAP) clinical event. We think that non-biliary causes such as hyperlipidemia, alcohol usage, drug use, toxin, and infectious diseases should be investigated firstly in these patients. Finally, prospective studies are needed to evaluate higher CA 19-9 levels after the drainage of biliary tract and after management of pancreatitis.

"The authors declared that there is no conflict of interest regarding the publication of this article."

REFERENCES

1. Kaya E, Dervişoğlu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13:3090-4.
2. Kasap E, Akyıldız M, Tekin F, et al. Angiotensin-converting enzyme genotype and acute pancreatitis in Turkey. *Balk J Med Genet (BJMG)* 2009;12:39-44.
3. Cüre E, Basturk A, Şahin M, et al. The evaluation of tumor markers in acute pancreatitis. *Turk J Cancer*. 2007;37:11-5.
4. Al-Jiffry BO, Khayat S, Abdeen E, Hussain T, Yassin M. A scoring system for the prediction of choledocholithiasis: a prospective cohort study. *Ann Saudi Med* 2016;36:57-63.
5. Sherman JL, Shi EW, Ranasinghe NE, et al. Validation and improvement of a proposed scoring system to detect retained common bile duct stones in gallstone pancreatitis. *Surgery* 2015;157:1073-9.
6. Kim MS, Jeon TJ, Park JY, et al. Clinical interpretation of elevated CA 19-9 levels in obstructive jaundice following benign and malignant pancreatobiliary disease. *Korean J Gastroenterol* 2017;70:96-102.
7. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009;198:333-9.
8. Ong S, Sachdeva A, Garcea G, et al. Elevation of carbohydrate antigen 19.9 in benign hepatobiliary conditions and its correlation with serum bilirubin concentration. *Dig Dis Sci* 2008;53:3213-7.
9. Akimoto S, Banshodani M, Nishihara M, et al. Acute cholecystitis with significantly elevated levels of serum carbohydrate antigen 19-9. *Case Rep Gastroenterol* 2016;10:410-6.
10. Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:474-9.
11. Albert MB, Steinberg WM, Henry JP. Elevated serum levels of tumor marker CA19-9 in acute cholangitis. *Dig Dis Sci* 1988;33:1223-5.
12. Richter JM, Christensen MR, Rustgi AK, Silverstein MD. The clinical utility of the CA19-9 radioimmunoassay for the diagnosis of pancreatic cancer presenting as pain or weight loss: a cost-effectiveness analysis. *Arch Intern Med* 1989;149:2292-7.
13. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary diseases. *Cancer* 1988;61:2100-8.
14. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:204-7.
15. Katsanos KH, Kitsanou M, Christodoulou DK, Tsianos EV. High CA 19-9 levels in benign biliary tract diseases: report of four cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2002;13:132-5.
16. Lowe D, Lee J, Schade R, Chaudhary A. Patient with markedly elevated CA 19-9 not associated with malignancy. *South Med J* 2006;99:306-8.
17. Sanchez M, Gomes H, Marcus EN. Elevated CA 19-9 levels in a patient with Mirizzi syndrome: case report. *South Med J* 2006;99:160-4.
18. Marcouzos G, Ignatiadou E, Papanikolaou GE, et al. Highly elevated serum levels of CA 19-9 in choledocholithiasis: a case report. *Cases J* 2009;2:6662.
19. Bertino G, Ardiri AM, Calvagno GS, et al. Carbohydrate 19.9 antigen serum levels in liver disease. *Biomed Res Int* 2013;2013:531640.
20. Shin JY, Yoo SJ, Park BM, et al. Extremely increased serum carbohydrate antigen 19-9 levels caused by new or resistant infections to previous antibiotics in chronic lung diseases. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013;75:125-7.
21. Su SB, Qin SY, Chen W, Luo W, Jiang HX. Carbohydrate antigen 19-9 for differential diagnosis of pancreatic carcinoma and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:4323-33.
22. Hong JY, Jang SH, Kim SY, et al. Elevated serum CA 19-9 levels in patients with pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Braz J Infect Dis* 2016;20:26-32.
23. Videhult P, Sandblom G, Rudberg C, Rasmussen IC. Are liver function tests, pancreatitis and cholecystitis predictors of common bile duct stones? Results of a prospective, population-based, cohort study of 1171 patients undergoing cholecystectomy. *HPB (Oxford)* 2011;13:519-27.
24. Kim H-J, Kim M-H, Myung S-J, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1941-6.
25. Goonetilleke K, Siriwardena A. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:266-70.
26. Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg* 2001;181:16-9.
27. Stiksma J, Grootendorst DC, van der Linden PWG. CA 19-9 as a marker in addition to CEA to monitor colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13:239-44.
28. Scarpa M, Noaro G, Saadeh L, et al. Esophageal cancer management: preoperative CA19. 9 and CEA serum levels may identify occult advanced adenocarcinoma. *World J Surg* 2015;39:424-32.
29. Song Y-x, Huang X-z, Gao P, et al. Clinicopathologic and prognostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in gastric cancer: a meta-analysis. *Dis Markers* 2015;2015:549843.
30. Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA 19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreatobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:620-6.
31. Teng D, Wu K, Sun Y, et al. Significant increased CA 19-9 levels in acute pancreatitis patients predicts the presence of pancreatic cancer. *Oncotarget* 2018;9:12745-53.
32. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A, et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatology* 2017;17:155-65.

Üst gastrointestinal sistem endoskopi uygulanan hastalarda intestinal metaplazi sıklığının araştırılması

Investigation of the incidence of metaplasia in patients undergoing upper gastrointestinal system endoscopy

© Muhammet Fatih AYDIN

Altınbaş Üniversitesi, Bahçelievler Medikal Park Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Giriş ve Amaç: İntestinal metaplazi; epitelyumun, kronik mukozal irritasyona bağlı olarak bağırsakta bulunana benzer bir epitel türüne dönüşümüdür. İntestinal metaplazinin risk faktörleri; *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, etnik köken, sigara ve alkol kullanımı, hormonlar, pH'daki değişimler, yüksek tuz alımı ve kronik safra reflüsünü içermektedir. Bu çalışmanın amacı, farklı endikasyonlarla endoskopi uygulanan hastalarda intestinal metaplazi varlığını ve risk faktörleri ile ilişkisini araştırmak, ayrıca literatür eşliğinde intestinal metaplazi yaygınlığını irdelemektir. **Gereç ve Yöntem:** Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri, sigara ve alkol kullanımı, aile öyküsü, pilorusun açıklık durumu, endoskopik metaplazi bulguları, patolojik bulguları (histopatolojik özellikler, safra gastriti, *Helicobacter pylori*, atrofi, displazi ve intestinal metaplazi varlığı) intestinal metaplazi türü, *Helicobacter pylori* varlığı, kaydedilerek retrospektif olarak analiz edilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya yaşları 15-49 yıl arasında değişmekte olan toplam 217 hasta dahil edilmiştir. Hastaların 106'sı (%48.8) erkek olup, ortalama yaş 33.23±7.87 yıl olarak saptanmıştır. Katılımcıların 88'i (%43.3) sigara ve 46'sı (%22.7) alkol kullanmaktadır. Hastaların 51'inde (%23.5) endoskopide metaplazi görülmüştür. Saptanan metaplazilerin tamamı komplet tür metaplazidir. Hastaların 85'inde (%39.17) *Helicobacter pylori* pozitif saptanırken, bu hastaların 75'inde (%34.56) *Helicobacter pylori* varlığı patolojik olarak doğrulanmıştır. Metaplazi saptanan ve saptanmayan olgular arasında *Helicobacter pylori* pozitifliği, sigara ve alkol kullanımı, yaş, cinsiyet ve aile öyküsü açısından anlamlı fark saptanmamıştır (hepsi için $p > 0.05$). **Sonuç:** İntestinal metaplazi sıklığı yeme alışkanlıkları ve yaşam tarzı değişiklikleri ile büyük ölçüde azaltılabilir. İntestinal metaplazinin yeterince erken bir aşamada saptanarak tedavi edilmesi, mide kanseri sıklığının azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: İntestinal metaplazi, *Helicobacter pylori*, endoskopi, patoloji, gastrik kanser

GİRİŞ

Metaplazi, farklılaşan bir hücre türünün normal olarak spesifik bir dokuda bulunan diğer bir farklılaşmış olgun hücre türü ile yer değiştirmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Metaplazi asit veya bazik irritasyona bağlı oluşabilen (pH bağımlı), hormonlar, sigara kullanımı ve alkol gibi uyarıcılar tarafından indüklenebilmekte veya hızlandırılabilir (2). Anormal uyarıcılar bağlamında orijinal

Background and aims: Intestinal metaplasia is the transformation of the epithelium such that it resembles the epithelium of intestines with chronic mucosal irritation. Risk factors of intestinal metaplasia include *Helicobacter pylori* infection, ethnic origin, smoking and alcohol consumption, hormones, changes in pH, high salt intake, and chronic biliary reflux. The objective of this study was to investigate the presence of intestinal metaplasia and its relationships with the risk factors in those patients who underwent endoscopy with different indications and to examine whether the incidence of intestinal metaplasia agreed with the facts reported in the literature. **Materials and methods:** Patients' demographic features, such as age and gender, smoking and alcohol consumption, and family history were recorded and retrospectively analyzed. In addition, the patency status of the pylorus, endoscopic metaplasia findings, pathologic findings (histopathologic features, biliary gastritis, *Helicobacter pylori*, atrophy, dysplasia, and intestinal metaplasia), type of intestinal metaplasia, and the presence of *Helicobacter pylori* were recorded and retrospectively analyzed. **Results:** A total of 217 patients aged between 15 and 49 years were included in the study. Of all patients, 106 (48.8%) were males, and the mean age was found as 33.23 ± 7.87 years. Eighty-eight (43.3%) of the participants were smokers, and 46 (22.7%) used alcohol. Metaplasia was detected with endoscopy in 51 (23.5%) patients, while the pathology report indicated metaplasia in 72 (33.18%) patients. All metaplasia detected were of the complete type. *Helicobacter pylori* was positive in 85 (39.17%) patients, while the presence of *Helicobacter pylori* was pathologically confirmed in 75 (34.56%) of these patients. No significant difference was observed in between patients with and without metaplasia regarding *Helicobacter pylori* positivity, smoking and alcohol, age, gender, and family history ($p > 0.05$ for all). **Conclusion:** The incidence of intestinal metaplasia can be largely reduced by improving eating habits and making lifestyle changes. Early detection and treatment of intestinal metaplasia is of paramount importance for reducing the incidence of gastric cancer.

Keywords: Intestinal metaplasia, *Helicobacter pylori*, endoscopy, pathology, gastric cancer

hücreler kimlik değiştirerek çevresel strese adapte olur. Metaplaziye neden olan uyarıcı ortadan kaldırıldığında dokuların kendi normal farklılaşma paternlerine geri dönüşümüne geçmesi tam olarak açık değildir. Ancak metaplaziyi kolaylaştıran zararlı uyarıcıların sürekli varlığı halinde ise, metaplazi displaziye ve sonunda maligniteye doğru yol almaktadır (3,4).

İletişim: Muhammet Fatih AYDIN

Altınbaş Üniversitesi, Bahçelievler Medikal Park Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Tel: +90 212 484 14 84 • E-mail: drmfatih@hotmail.com

Aydin MF. Investigation of the incidence of metaplasia in patients undergoing upper gastrointestinal system endoscopy. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:11-16. DOI: 10.17941/agd.729407

Geliş Tarihi: 09.12.2019 • Kabul Tarihi: 24.04.2020

Metaplazi daha çok sürekli olarak çevresel etkenlere maruz kalan dokularda oluşma eğilimindedir. Örneğin pulmoner sistem ile gastrointestinal kanal, sırasıyla hava ve besinlerle temasları nedeniyle yaygın metaplazi alanlarıdır (5).

Metaplazi türü, bulunduğu dokuya bağlıdır. Geniş anlamda metaplazi üç türe ayrılabilir: Skuamöz metaplazi, asinar-duktal metaplazi ve intestinal metaplazi. Skuamöz metaplazi, endometrium kolumnar yüzey ve bez epitelinin stratifiye skuamöz epitel ile yer değiştirmesi olarak tanımlanabilir (6). Skuamöz metaplazinin en yaygın alanları mesane ve servikstir. Asinar-duktal metaplazinin pankreatik pre-neoplastik lezyonların ana kaynağı olduğu düşünülmektedir (7).

İntestinal metaplazi (İM) ise diğer türlere göre çok daha yaygın olup, araştırmalara daha sık konu olmuştur. İM epitelyumun genellikle mide veya özofagusta kronik mukozal irritasyona bağlı olarak bağırsakta bulunan epitele benzer bir epitel türüne dönüşümüdür. Goblet hücreleri görünümü ve transkripsiyon faktörü CDX2 gibi intestinal hücre belirteçlerinin ekspresyonuyla karakterizedir (8). İM'nin etiopatogenezinde; *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), etnik köken, sigara ve alkol kullanımı, hormonlar, pH değişimleri, yüksek miktarda tuz alımı ve kronik safra reflüsü gibi faktörler rol oynamaktadır. İlave risk faktörleri ise ileri yaş, belirli etnik kökenler ve erkek cinsiyeti içermektedir (9). İM komplet (tip I) ve inkomplet (tip II ve tip III) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Komplet intestinal metaplazi ince barsak epiteline benzerken, inkomplet intestinal metaplazi ise kolonik epitele benzemektedir (10).

İM endoskopide yaygın bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Gastrik karsinogenezde erken bir aşama olduğu belirlenmiş olup, özellikle inkomplet kolonik İM'nin (tip III) yüksek riskli popülasyonlarda (örn. Asya ülkeleri) önemli oranda neoplaziye ilerlediği gösterilmiştir (11). Çalışmalar, İM bulunan her 860 kişiden 1'inin (%0.12) kansere ilerlediğini bildirmektedir (12). Hijyen ve diğer ekzojen riskler nedeniyle sosyoekonomik düzeyi nispeten düşük toplumlarda İM sıklığı artmaktadır. İM prevalansı ülkeden ülkeye önemli oranda değişiklik göstermektedir. Peleterio ve ark. tarafından İM'nin insidansını araştıran çeşitli çalışmalardan yapılan bir derlemede İM prevalansı Mısır'da %24.4, Arjantin'de %1.8, Çin'de %33, Hindistan'da %6.5, İtalya'da %20.2, İsveç'te %7.1 olarak bildirilirken, Türkiye'de ise bu prevalansın %48.1 olduğu belirtilmiştir (Peleterio).

Bu çalışmamızın amacı, çeşitli endikasyonlarla endoskopi uygulanan hastalarda İM varlığını ve risk faktörleri ile ilişkisini araştırmak, ayrıca literatür eşliğinde tek merkez verileri üzerinden İM yaygınlığını irdelemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 01.01.2018 ile 30.06.2018 tarihleri arasında çeşitli endikasyonlarla hastanemizin gastroenteroloji polikliniğine gastrointestinal şikayetlerle başvuran ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan 15-49 yaş arası 300 hastada, intestinal metaplazi varlığı ve özellikleri, hastane kayıt sistemi taranarak elde edilen verilerle retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Gastrik cerrahi geçiren hastalar, üst gastrointestinal sistem kanaması olanlar, malignite öyküsü olanlar, 18 yaş altında olan ve verileri eksik olan 83 hasta çalışma dışı bırakıldıktan sonra geriye kalan 217 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özellikleri, sigara ve alkol kullanımı, aile öyküsü, pilorun açıklık durumu, endoskopik metaplazi bulguları, (endoskopi ışığında gözle seçilebilen, metaplazik olduğu şüphelenilen alanlar), patolojik bulguları (histopatolojik özellikler, safra gastriti, *H. pylori* varlığı, atrofi, displazi ve intestinal metaplazi varlığı, intestinal metaplazi türü), kaydedilerek retrospektif olarak analiz edilmiştir. Endoskopi endikasyonları; abdominal ağrı, anemi, dispeptik yakınmalar, gastroözofageal reflü, ailede mide kanser öyküsü olması ve izlem amaçlı yapılan işlemleri içermiştir. Endoskopi ünitesinde hastalar en az 8 saatlik açlığı takiben sedo-analjezi altında tüm üst gastrointestinal sistem mukozası incelenmiştir. Her hastadan minimal 3 adet biyopsi örnekleme yapılmıştır. Ülser ve malignite kuşkulu lezyondan ekstra olarak bu lezyonlara yönelik tanımlayıcı miktarda örnekler alınmıştır.

Histolojik Değerlendirme

Hastaların tümünden patolojik inceleme amacıyla alınan biyopsi örnekleri %10'luk formalin solüsyonuna fikse edilmiş, patoloji laboratuvarında parafin bloklara gömülmüş, 0.4 µm kalınlığında kesitler alınmış ve Hematoksin/Eozin ile boyanarak analiz edilmiştir. Patolojik olarak İM tanısı boyanan kesitlerde normalde mide mukozasında görülmeyen, ancak bağırsak epitelinde görülebilen, goblet, absortif, Paneth ve endokrin hücrelerin varlığı ile konulmuştur (10). Histopatolojik bulgulara göre intestinal metaplaziler komplet ve inkomplet olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Helicobacter pylori Enfeksiyonunun Saptanması

H. pylori'ye özgü immünoglobulinler (Ig) G ve Ig A tüm serum numunelerinde Enzim Bağlı İmmün Assay (ELISA) ile ölçülmüştür. *H. pylori* varlığı ayrıca immünohistokimyasal testlerle de doğrulanmıştır.

Etik Onay

Çalışma protokolü hastanemizin yerel etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri doğrultusunda yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS versiyon 22.0 (IBM, SPSS, Chicago, IL, ABD) paket programı ile analiz edilmiştir. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, sayı, yüzde) yanı sıra niceliksel verilerde normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki kare testi, Fisher Exact testi ve Continuity (Yates) düzeltmesi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada. Hastaların 106'sı (%48.8) erkek ve 111'i (%51.2) kadındır. Hastaların yaş ortalaması 33.23 ± 7.87 yıl olarak saptanmıştır. Olguların 203'ünün sigara ve alkol kullanım bilgisine ulaşılmıştır. Buna göre tüm katılımcıların 88'i (%43.3) sigara ve 46'sı (%22.7) alkol kullanmaktadır. Toplam 6 (%2.76) hastada aile öyküsü saptanmıştır. Hastaların pilor açıklığı değerlendirildiğinde; 46 (%21.20) hastada pilor normal, 171 (%78.80) hastada açık olduğu saptanmıştır.

Endoskopik incelemede hastaların 51'inde (%23.5) metaplazi görüntüsü saptanırken, patolojik raporu metaplazi olarak gelen hastaların sayısı ise 72 (%33.18) idi (Şekil 1, 2).

Endoskopik incelemede metaplazi görüntüsü saptanan hastaların ortalama yaşı 36.55 ± 9.18 yıl olarak saptanırken, patolojik olarak metaplazi saptanan hastaların ortalama yaşı ise 34.53 ± 8.01 yıl olarak bulunmuştur. Endoskopik ve patolojik incelemelerde metaplazi saptanan hastaların ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$). Ayrıca patolojik metaplazi erkek hastaların 31'inde (%29.25) ve kadın hastaların 41'inde (%36.94) saptanmıştır. Her iki cinsiyet arasında patolojik metaplazi sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir ($p > 0.05$). Histopatolojik incelemede saptanan metaplazilerin türleri incelendiğinde hiçbir hastada inkomplet metaplazi saptanmaz iken, 72 (%33.18) hastada ise komplet metaplazi saptanmıştır. Ayrıca 66 (%30.41) hastada patolojik olarak atrofi saptanmıştır.

Hastaların 136'sında (%62.67) endoskopik safra gastriti mevcut idi. Hastalar *H. pylori* varlığı açısından değerlendirildiğinde; hastaların 85'inde (%39.17) *H. pylori* pozitif saptanırken, bu hastaların 75'inde (%34.56) *H. pylori* varlığı patolojik olarak doğrulanmıştır (Şekil 3).



Şekil 1. Endoskopide intestinal metaplazi görüntüsü.



Şekil 2. Patolojik intestinal metaplazi sıklığı.



Şekil 3. Patolojik incelemede doğrulanmış *H. pylori* sıklığı.

Safra gastriti bulunan hastaların 43'ünde patolojik metaplazi saptanırken, safra gastriti bulunmayanlardan yalnızca 1 hastada metaplazi saptanmıştır. Buna göre safra gastriti bulunan ve bulunmayan olgular arasında patolojik metaplazi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 1. Hasta grupta *H. pylori* +safra gastrit sıklığına göre patolojik metaplazi ve patolojik atrofi sıklığının değerlendirilmesi

Safra Gastriti+ <i>H. pylori</i> Sıklığı			
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	p
Patolojik metaplazi			
Pozitif	43 (%32.3)	1 (%100)	0.328
Negatif	90 (%67.7)	0 (%0)	
Patolojik atrofi			
Pozitif	41 (%30.8)	0 (%0)	1.000
Negatif	92 (%69.2)	1 (%100)	

Fisher's Exact test

Tablo 2. Patolojik metaplazi pozitifliğine göre komplet metaplazi ve inkomplet metaplazi değerlendirilmesi

Safra Gastriti+ <i>H. pylori</i> Sıklığı			
Grup	Pozitif n (%)	Negatif n (%)	p
Komplet metaplazi			
Pozitif	44 (%100)	0 (%0)	0.001*
Negatif	0 (%0)	90 (%100)	
İnkomplet atrofi			
Pozitif	-	-	-
Negatif	44 (%100)	90 (%100)	

Continuity (yates) düzeltmesi

*p<0.05

H. pylori pozitif olguların %30.8'inde ve *H. pylori* negatif olguların %34.1'inde patolojik metaplazi saptanmış olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p >0.05). Hastaların *H. pylori*+safra gastriti sıklığına göre patolojik metaplazi ve atrofi sıklığı Tablo 1'de görülmektedir.

Patolojik metaplazi bulunan ve bulunmayan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildir (p >0.05). Sigara kullanan ve kullanmayan hastalar arasında patolojik metaplazi ve *H. pylori* sıklığı açısından anlamlı fark yoktur (hepsi için: p >0.05). Alkol kullanan ve kullanmayan hastalar arasında patolojik metaplazi ve *H. pylori* sıklığı açısından anlamlı fark yoktur (hepsi için: p >0.05). Aile öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında patolojik metaplazi sıklığı açısından anlamlı fark yoktur (p >0.05).

Patolojik metaplazi pozitifliğine göre komplet ve inkomplet metaplazi dağılımı Tablo 2'de verilmektedir.

TARTIŞMA

İntestinal metaplazinin (İM) gastrik kansere yol açabilen prekanseröz bir lezyon olduğu düşünülmektedir. İM bulunan hastalarda gastrik kanser gelişme riskinin altı kat

arttığı bildirilmiştir (13). Bazı çalışmalarda İM bulunan hastaların endoskopik-histolojik takibi ile gastrik kanserin erken bir aşamada saptanarak mortalite oranının önemli derecede azaltılabileceği bildirilmiştir (14). Ancak İM bulunan hastaların endoskopik takibi ile ilgili bir kılavuz bulunmadığından, İM hastalarında gözetim stratejisinin klinik olarak benimsenmesi konusu belirsizliğini korumaktadır.

İM bulunan 61707 hastalık bir kohortta 874 hastada 10 yıllık bir sürede gastrik kanser gelişmiş olup, bu sonuç %1.8'lik bir insidansa karşılık gelmektedir (15). İM yayılımı >%20, inkomplet tip İM varlığı, aile gastrik kanser öyküsü ve sigara kullanımı risk faktörlerinden en az biri bulunan İM hastalarının yılda bir kez, diğer İM hastalarının ise 2-3 yılda bir kez endoskopik kontrolden geçmesi önerilmiştir (13).

Dünya çapında intestinal metaplazinin yaygınlığı büyük ölçüde bilinmemektedir. Bununla birlikte İM'nin prevalansı ve insidansını bölge bazında bildiren çalışmalar mevcuttur. Sonnenberg ve ark. tarafından yapılan büyük ölçekli retrospektif bir çalışmada ABD'de üst endoskopi geçiren 78985 hastada İM prevalansı %7 olarak saptanmıştır (16). Ancak İM'nin daha çok eksojen etkenlerden kay-

naklandığı göz önüne alındığında, insidansı etnik kökenler, sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ve coğrafik bölgeler arasında değişkenlik göstermektedir. Hatta aynı ülkede bile farklı bölgeler arasında İM insidansı açısından anlamlı fark görülebilmektedir. Nitekim Türkiye'nin Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerindeki gastroenteroloji kliniklerinde İM'nin önemli risk faktörlerinden biri olan *H. pylori* enfeksiyonu oldukça sık görülmektedir (17). Mete ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise Tekirdağ bölgesinde hastaların %13.5'inde metaplazi saptanmıştır (18).

Biz çalışmamızda gastrointestinal şikayetler nedeniyle endoskopik inceleme yapılan hastalarda metaplazinin sıklığını ve risk faktörleri ile ilişkisini inceledik. Bizim çalışmamızda endoskopik inceleme ile İM sıklığı %23.5 olarak saptanırken, patolojik metaplazi oranı ise %33.18 olarak bulunmuştur. Geçmiş çalışmalara kıyasla bizim çalışmamızda görülen daha yüksek metaplazi sıklığı, değişen yaşam tarzı ve yeme alışkanlıklarına bağlı olarak İM insidansının giderek arttığını düşündürmektedir. Daha önce belirtildiği gibi İM çok sayıda farklı eksojen etkenlerden kaynaklandığından, farklı bölgelerde yapılan çalışmalar arasında İM insidansı açısından oldukça büyük oranda değişkenlik söz konusudur. Özdil ve ark. tarafından dispeptik yetişkin hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada intestinal metaplazi sıklığı %17.8 olarak saptanmıştır (19). Konakçı ve ark. (20) intestinal metaplazi insidansı %26.6 olarak bildirirken, bu oran Adım ve ark. (21) tarafından %11.5, Akpolat ve ark. (22) tarafından %24, Taşkın ve ark. (23) tarafından yapılan çalışmada ise %13.7 olarak bildirilmiştir. Yine Ölmez ve ark. tarafından Van bölgesinde yapılan bir çalışmada İM insidansı %13.8 olarak saptanmıştır (24). Diğer taraftan yurtdışında yapılan çalışmalar incelendiğinde de yine aynı nedenlerle çalışmalar arasında İM prevalansı açısından farklılıklar mevcuttur. Finlandiya'dan Eriksson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada İM insidansı %19 olarak saptanmıştır (25). Campbell ve ark. tarafında Batı Afrika'da yapılan bir çalışmada İM insidansı %8.9 olarak saptanmıştır (26). Literatürdeki diğer çalışmalarda İM insidansı Kolombiya'da %38.8 (27), ABD'de %15 (11), İran'da %13 (28) ve Avustralya'da %12.7 (29) olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların %34.6'sında patolojik olarak *H. pylori* varlığı saptanmıştır. Benzer şekilde 2019 yılında Güner ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da İM insidansı %34.67 olarak saptanmıştır (30). Bununla birlikte literatürde *H. pylori* insidansı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde ise farklı oranlar bildirildiği görülmektedir. İbiş ve

ark. tarafından endoskopik olarak tanımlanan gastrit ve histolojik bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada *H. pylori* insidansı %71.2 olarak bildirilmiştir (31). Konakçı ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise bu oran %50.5 olarak saptanmıştır (20). Çalışmalar arasında İM ve *H. pylori* insidansı açısından görülen farkların çok çeşitli nedenleri olabilir. Bunlar arasında çalışmaya katılanların endoskopi ve patoloji endikasyonları arasındaki farklar, yaşam tarzı farklılıkları ve çalışmaların yapıldığı bölgeler sayılabilir.

İM'nin risk faktörlerinden biri olan *H. pylori* ile İM insidansları arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada araştırılmıştır (17,18,27). Yaş ile birlikte İM insidansının arttığı bilinmektedir. Ancak *H. pylori* pozitif olan hastalarda intestinal metaplazinin sıklığı genç yaşlarda artmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 33 yıl olarak saptanmıştır. Güner ve ark. tarafından *H. pylori* pozitif hastalarda İM sıklığının araştırıldığı bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 47.4 yıl olarak bulunmuştur (30).

Çeşitli çalışmalarda farklı yaşam tarzları ile prekanseröz gastrik lezyonların, özellikle de İM'nin oluşumu arasındaki ilişki ele alınmıştır. Bu yaşam tarzı faktörlerinden en kapsamlı olarak araştırılan ve İM riskini en çok artıran faktör sigaradır (32). Bizim çalışmamızda sigara ve alkol kullanımı ile İM insidansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca aile öyküsü, yaş ortalaması ve cinsiyet ile İM insidansı arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda saptanan İM'lerin tümünün tipi inkomplet İM olup, hiçbir hastada kansere dönüşme riski daha yüksek olan komplet İM saptanmamıştır.

Çalışmanın retrospektif yapısı nedeniyle bazı hastaların patolojik raporları veya diğer verileri eksik olduğundan, katılımcı sayımızın azalması çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Ayrıca birden fazla biyopsinin alındığı prospektif çalışmalarda İM insidansının daha yüksek olacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle bu konuda yapılacak daha kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu tek merkez verileri ile diğer bölgelere kıyasla muhtemelen yaşam tarzı ve sosyoekonomik koşullardan kaynaklanan daha yüksek İM sıklığı yeme alışkanlıkları ve yaşam tarzı değişiklikleri ile büyük ölçüde azaltılabilir. İnsidansı yüksek olduğu bilinen mide kanserinin bir öncüsü olarak kabul edilen İM'nin yeterince erken bir zamanda saptanması, tedavisi ve takibi oldukça önem taşımaktadır.

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

KAYNAKLAR

- Slack JM, Tosh D. Transdifferentiation and metaplasia—switching cell types. *Curr Opin Genet Dev* 2001;11:581-6.
- Slack JMW. Metaplasia and transdifferentiation: from pure biology to the clinic. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:369-78.
- Mohan H, Punia RPS, Dhawan SB, Ahal S, Sekhon MS. Morphological spectrum of gallstone disease in 1100 cholecystectomies in north india. *Ind J Surg* 2005;67:140-2.
- Sharma P, Falk GW, Weston AP, et al. Dysplasia and cancer in a large multicenter cohort of patients with Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:566-72.
- Giroux V, Rustgi AK. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia—cancer sequence. *Nat Rev Cancer* 2017;17:594-604.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, & Mitchell RN. *Robbins Basic Pathology* (8th ed.). Saunders Elsevier. 2007;pp.716-720, ISBN 978-1-4160-2973-1.
- Chuvin N, Vincent DF, Pommier, RM et al. Acinar-to-ductal metaplasia induced by transforming growth factor beta facilitates KRASG12D-driven pancreatic tumorigenesis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;4:263-82.
- Choi AY, Strate LL, Fix MC, et al. Association of gastric intestinal metaplasia and East Asian ethnicity with the risk of gastric adenocarcinoma in a U.S. population. *Gastrointest Endosc* 2018;87:1023-8.
- Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:700-13.
- Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2010;105:493-8.
- Lee KJ, Inoue M, Otani T, et al. Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: a large-scale population-based cohort study, with a 13-year follow-up in Japan. *Int J Cancer* 2006;118:2315-21.
- Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Funch-Jensen P. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-83.
- Zullo A, Hassan C, Romiti A, et al. Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World J Gastrointest Oncol* 2012;4:30-6.
- Tava F, Luinetti O, Ghigna MR, et al. Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical "indefinite-for-dysplasia" lesions as predictors of gastric neoplasia. *Hum Pathol* 2006;37:1489-97.
- Zullo A, Hassan C. How harmful is the presence of intestinal metaplasia in the stomach? *Gastroenterology* 2009;136:1461-2.
- Sonnenberg A, Lash RH, Genta RM. A national study of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsy specimens. *Gastroenterology* 2010;139:1894-e12.
- Bor S, Vardar R, Ormeci N, et al. Prevalence patterns of gastric cancers in Turkey: model of a developing country with high occurrence of *Helicobacter pylori* [published correction appears in *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1309]. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2242-5.
- Mete R, Oran M, Güneş H, ve ark. Tekirdağ bölgesinde *Helicobacter pylori* prevalansı ve patolojik parametrelerin çok yönlü analizi; literatür ile güncelleme. *Genel Tıp Derg* 2014;24:1-6.
- Ozdil K, Sahin A, Kahraman R, et al. Current prevalence of intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic adult patients from Turkey. *Hepatogastroenterology* 2010;57:1563-6.
- Konakçı, Gülte M, İbanoğlu MS, ve ark. Kronik aktif gastritli olgularda *Helicobacter pylori* sıklığı. *Uludağ Üniv Tıp Fakül Derg* 2010;36:7-10.
- Adım ŞB, Filiz G, Gürel S, Yerci Ö, Özgür T. Kronik gastrit olgularında intestinal metaplazi sıklığı ve intestinal metaplazi ile *Helicobacter pylori* ilişkisi. *Uludağ Üniv Tıp Fakül Derg* 2008;34:1-4.
- Akpolat N. *Helicobacter pylori*'nin midede oluşturduğu morfolojik değişiklikler. Uzmanlık tezi. Van: Van Üniversitesi; 1998.
- Taşkın V, Gürer İ, Sarı R, et al. The prevalence of lymphoid follicles and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* associated clinically significant gastroduodenal diseases. *Turk J Gastroenterol* 1999;10:197-201.
- Olmez S, Aslan M, Erten R, Sayar S, Bayram I. The prevalence of gastric intestinal metaplasia and distribution of *Helicobacter pylori* infection, Atrophy, dysplasia, and cancer in its subtypes. *Gastroenterol Res Pract* 2015;2015:434039.
- Eriksson NK, Kärkkäinen PA, Färkkilä MA, Arkkila PE. Prevalence and distribution of gastric intestinal metaplasia and its subtypes. *Dig Liver Dis* 2008;40:355-60.
- Campbell DI, Warren BF, Thomas JE, Figura N, Telford JL, Sullivan PB. The African enigma: low prevalence of gastric atrophy, high prevalence of chronic inflammation in West African adults and children. *Helicobacter* 2001;6:263-7.
- Cassaró M, Ruge M, Gutierrez O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1431-8.
- Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, et al. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. *J Clin Pathol* 2004;57:37-42.
- Xia HH, Kalantar JS, Talley NJ, et al. Antral-type mucosa in the gastric incisura, body, and fundus (antralization): a link between *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia?. *Am J Gastroenterol* 2000;95:114-21.
- Guner SI, Tuncer M. Incidence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients with *Helicobacter pylori* positive duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia. *Medical Journal of Bakirkoy* 2019;15:272-9.
- Ibis M, Arhan M, Odemis B, et al. Endoskooik olarak tanımlanan gastrit ile histolojik bulgular arasındaki ilişki. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2009;8:12-7.
- Kneller RW, You WC, Chang YS, et al. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1261-6.

Siroz etiolojisinde steatohepatitin yeri nedir?

The role of steatohepatitis in cirrhosis etiology

Ahmet UYANIKOĞLU

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şanlıurfa

Giriş ve Amaç: Karaciğer sirozunun etiolojisinde Türkiye’de ve bölgede en önemli sebep kronik viral hepatitlerdir. Etiyolojik bir neden bulunmazsa kriptojenik siroz olarak tanımlanır. Non-alkolik steatohepatit yağlanmaya sebep ikincil bir nedenin olmadığı, kronik inflamasyonla seyreden ve siroza kadar ilerleyebilen bir hastalıktır. Bu çalışmada bölgede siroz etiyojisi ve siroz etiyojisinde non-alkolik steatohepatitin yerini değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak 2013-Aralık 2014 arasında klinik ve/veya biyopsi ile siroz teşhisi konulmuş hastalar alındı. Hastaların ayrıntılı anamnezi alındı, fizik muayeneleri yapıldı, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Rutin tetkikleri, etiyojik açıdan ayrıntılı laboratuvar ve radyolojik incelemeleri yapıldı. Etiyolojik bir neden bulunamayan hastalar kriptojenik siroz kabul edildi, bu hastalar Adult Treatment Panel 3 kriterlerine göre metabolik sendrom açısından değerlendirildi, bu kriterlere uyan hastalar non-alkolik steatohepatit zemininde gelişen siroz kabul edildi. **Bulgular:** Çalışmaya alınan 108 hastanın 61 (%56.5) tanesi erkek, yaş ortalaması 54.5±15.1 (19-89) idi. Etiyolojik nedenler; kronik hepatit B 33 hasta (%30), kronik hepatit C 19 (%17), kronik hepatit B + kronik hepatit C 2 (%2), delta hepatiti 12 (%11), Wilson hastalığı 6 (%6), kardiyojenik 2 (%2), otoimmün hepatit, hemokromatozis, kalıtsal metabolik hastalık, alkol, portal ven trombozu, konjenital hepatik fibrozis birer hasta iken, kriptojenik siroz 27 hasta (%25) idi. Kriptojenik siroz hastalarının 14 tanesi erkek (%51.9), yaş ortalaması 54.3±15.7 (19-89) idi. Kriptojenik siroz hastalarının 14 tanesi (%52) Adult Treatment Panel 3 kriterlerine göre metabolik sendrom olarak değerlendirildi. **Sonuç:** Siroz etiyojisinde en sık neden viral hepatitlerdir. Hastaların dörtte biri kriptojenik sirozdur ve bu hastaların yarısı metabolik sendrom kriterleri taşımaktadır, bu hastalar non-alkolik steatohepatit zemininde gelişen siroz olarak tanımlanabilir. Tüm siroz nedenlerinin onda birinden non-alkolik steatohepatit sorumludur.

Anahtar kelimeler: Siroz, steatohepatit, kriptojenik siroz

GİRİŞ

Siroz tüm dünyada başlıca mortalite ve morbidite nedenlerinden olup, kronik karaciğer hastalıklarının son safhasıdır (1). Dünyada yaygın sağlık problemlerinden biridir, etiyojik nedenlerin epidemiyolojik dağılımı coğrafik olarak değişmekte olup iyi tanımlanmamıştır. Siroz ve komplikasyonları önlenemez olduğundan epidemiyolojisinin dokümanite edilmesi önemlidir (2).

Background and Aims: In our region and Turkey, the most common cause of liver cirrhosis is chronic viral hepatitis. Cryptogenic cirrhosis is described if no causative factors can be found. Nonalcoholic fatty liver disease is a disease that precedes chronic inflammation and can result in liver cirrhosis, which is not considered the secondary cause of liver steatosis. In this study, we aimed to discuss the etiology of cirrhosis and assess its role in nonalcoholic fatty liver disease. **Materials and Method:** We conducted a clinical study on patients between January 2013 and December 2014 and/or a biopsy diagnosis of patients diagnosed with cirrhosis. Detailed history of the patients was collected and physical examination was performed. Body mass index was calculated. Routine examinations were done, and detailed laboratory and radiological analyses were performed. When the etiological cause could not be found, the patients were diagnosed as having cryptogenic cirrhosis. Based on Adult Treatment Panel III, these patients were evaluated according to the criteria for metabolic syndrome. They met the criteria for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. **Results:** 108 patients were enrolled in the study: 61 (56.5%) were males, with a mean age of 54.5±15.1 (19–89) years. Thirty-three patients had chronic hepatitis B (30%), 19 had chronic hepatitis C (17%), 2 had chronic hepatitis B and chronic hepatitis C (2%), 12 had hepatitis D (11%), 6 had Wilson’s disease (6%), and 2 had cardiogenic shock (2%). Other etiologic factors included autoimmune hepatitis, hemochromatosis, hereditary metabolic disorders, alcohol, portal vein thrombosis, and congenital hepatic fibrosis. Twenty-seven patients had cryptogenic cirrhosis (25%). Of the 27 patients, 14 were males (51.9%), with a mean age of 54.3±15.7 (19–89) years. Based on Adult Treatment Panel III, those cryptogenic cirrhosis patients (14, 51.9%) were evaluated according to the criteria for metabolic syndrome. **Conclusion:** Viral hepatitis is the most common cause of cirrhosis in our region. One quarter of the patients were diagnosed with cryptogenic cirrhosis, and half of them met the metabolic syndrome criteria. These patients can be defined as experiencing cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease. One of the major ten causes of cirrhosis is nonalcoholic steatohepatitis.

Keywords: Cirrhosis, steatohepatitis, cryptogenic cirrhosis

Batı ülkelerinde en sık siroz nedeni hepatit C virüsü (HCV) ve alkol iken, Asya-Pasifik ve Afrika ülkeleri için hepatit B virüsü (HVB) en sık etiyojik nedendir. Türkiye’de sirozun %60’la en sık nedeni 2007’de viral hepatitler olarak bildirilmiştir. Sosyo-ekonomik gelişmeler ve hepatit aşısı son zamanlarda epidemiyolojik ve etiyojik nedenleri dramatik olarak değiştirmiştir (2-5). Non-alkolik karaci-

İletişim: Ahmet UYANIKOĞLU

Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Şanlıurfa/Türkiye

E-mail: e-posta: auyanikoglu@hotmail.com

Uyanikoğlu A. The role of steatohepatitis in cirrhosis etiology. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:17-20. DOI: 10.17941/ agd.723285

Geliş Tarihi: 03.02.2019 • Kabul Tarihi: 15.04.2020

ğer yağlanması (NAYKH=non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD) erişkin ve çocukların dünyada en fazla görülen kronik karaciğer hastalığı formudur. Obezite insidansının artışıyla paralel olarak, tüm dünyada, tüm yaş gruplarında dramatik olarak artmaktadır. NAFLD, basit yağlanmadan, karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinoma (*hepatocellular carcinoma-HCC*)'ya ilerleyebilen non-alkolik steatohepatite (NASH) kadar farklı derecedeki durumlar için kullanılan genel bir isimdir (6-8).

ABD'de NAFLD'in retrospektif olarak popülasyonun yaklaşık %30'unu, NASH'in %5'ini etkilediği düşünülmektedir. NASH'li hastaların yaklaşık yarısı kardiyovasküler ve malignite nedeniyle vefat etmektedir. NASH'li hastalarda 3. en sık ölüm nedeni sirozdur, NASH ABD'de en sık karaciğer transplantasyon nedenidir. 50 yaş üzeri diyabetes mellituslu (DM) veya obez hastaların %66'sında ileri fibrozlu NASH olduğu düşünülmektedir (8,9).

Dünyada NAFLD insidansı %9-34 arasında olup, bu hastaların %10-20'si NASH'e, %8.3'ü siroza ilerlemektedir (10).

Karaciğer sirozunun etiolojisinde Türkiye'de ve bölgemizde en önemli sebep kronik viral hepatitlerdir (11-14). Etiyolojik bir neden bulunamazsa kriptojenik siroz olarak tanımlanır. Bu çalışmada bölgemizde siroz etiyojisi ve siroz etiyojisinde NASH'in yerini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2013- Aralık 2014 arasında klinik ve/veya biyopsi ile siroz teşhisi konulmuş hastalar alındı. Hastaların ayrıntılı anamnezi alındı, fizik muayeneleri yapıldı,

vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Rutin tetkikleri, etiyojik açıdan ayrıntılı laboratuvar ve radyolojik incelemeleri yapıldı. Etiyolojik bir neden bulunamayan hastalar kriptojenik siroz kabul edildi, bu hastalar Adult Treatment Panel 3 (ATP 3) kriterlerine göre metabolik sendrom açısından değerlendirildi (11), bu kriterlere uyan hastalar NASH zemininde gelişen siroz kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 108 hastanın 61 (%56.5) tanesi erkek, yaş ortalaması 54.5±15.1 (19-89) idi. Etiyolojik nedenler; kronik hepatit B 33 hasta (%30), kronik hepatit C 19 (%17), HBV+HCV 2 (%2), delta hepatiti 12 (%11), Wilson hastalığı 6 (%6), kardiyojenik 2 (%2), otoimmün hepatit, hemokromatoz, kalıtsal metabolik hastalık, alkol, portal ven trombozu, konjenital hepatik fibrozis birer hasta iken kriptojenik siroz 27 hasta (%25) idi (Tablo 1).

Kriptojenik siroz hastalarının 14 tanesi erkek (%52), yaş ortalaması 54.3±15.7 (19-89) idi. Kriptojenik siroz hastalarının 14 tanesi (%52) ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Karaciğer sirozunun etiolojisinde Türkiye'de ve bölgemizde en önemli sebep kronik viral hepatitlerdir (5,12-14). Orta Anadolu'da yapılan bir çalışmada toplam 135 hastada, orta-lama yaşı 63±14.3 (dağılım 15-87) olan 91 erkek hasta (%67.4) ve 44 kadın hastada sirozun başlıca etiyojik nedenleri HBV (n: 52, %38.5) ve kriptojenik (n: 33, %24.4) idi. Sirozun en sık nedeni erkeklerde HBV (%49.5) ve kadınlarda kriptojenik karaciğer sirozuydu

Tablo 1. Siroz saptanan 108 hastanın etiyojik dağılımı, etiyojide NASH'ın yeri.

Hastalık	Sayı	Yüzde
Kriptojenik	27	%25
NASH	14	%52
NASH olmayan	13	%48
Hepatit B	33	%30
Hepatit C	19	%17
Delta hepatiti	12	%11
Wilson	6	%5
Hepatit B + Hepatit C	2	%2
Kardiyojenik	2	%2
Diğerleri (hemokromatoz, otoimmün, alkol vb)	7	%7

NASH: Non-alkolik steatohepatit

(%40.9) (13). Bizim çalışmamızda da en sık etiyojik neden bu çalışmaya benzer olarak hepatit B idi. Yaş grubu bu seride bizim serimize göre yaklaşık bir dekat daha yaşlı idi, bu seri kadar olmasa da erkek hasta sayısı bizim serimizde de daha fazla idi. Kriptojenik sirotik hastalarımız her iki cinsiyette benzer oranda olup, bu serideki gibi kadın dominansı yoktu.

NAFLD ve metabolik sendrom ilişkisi iyi dökümanite edilmiştir. Obezite, tip 2 DM ve dislipidemi NAFLD ile beraber en sık metabolik risk faktörleridir. Metabolik sendrom komponentlerinden obezite ve diyabet ile HCC riski arasında güçlü kanıtlar gösterilmiştir. Epidemiyolojik veriler obezite, diyabet, NAFLD ve HCC riskinde paralel artışı göstermiştir (15). NAFLD sıklıkla metabolik sendromun özelliklerini gösterir ve insülin rezistansı ile ilişkilidir. Tanıda altın standart yöntem halen karaciğer biyopsisidir. Radyolojik yöntemler steatoz varlığını belirlemede yeterli olsa da NASH ve fibrozis varlığını göstermede yetersiz kalmaktadırlar (16). Biz çalışmamızda sirotik hastaları değerlendirmediğimizden biyopsi yapmadık. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine göre siroz tanısı koyduk. Kriptojenik sirozlu hastalardan ATP III kriterlerine göre NASH değerlendirildi (11). Kriptojenik sirozlu hastalarımızda HCC saptanmadı.

2000-2007 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde karaciğer sirozu tanısı ile takip edilmiş 268'i erkek (%57.3) ve 200'ü kadın (%42.7), yaşları 16-90 arasında değişen toplam 468 hastanın retrospektif olarak incelendiği bir tez çalışmasında kriptojenik gruptaki toplam 132 olgunun (%28) 59 tanesinde (%45), HBV siroz grubundaki toplam 195 olgunun (%41) 36 tanesinde (%18), HCV sirozlu toplam 75 olgunun (%16) 19 tanesinde (%25), primer biliyer siroz (PBS) grubundaki toplam 21 olgunun (%4) 2 tanesinde (%10), diğer gruptaki 45 olgunun 5 tanesinde (%11) tip 2 DM saptanmıştır. Kriptojenik siroz grubunun tip 2 DM pozitifliği diğer tüm etiyojiksi bilinen gruplara göre anlamlı derecede yüksek oranda tespit edilmiştir (p <0.01). Kriptojenik grupta tip 2 DM sıklığı HBV sirozlu, HCV sirozlu, PBS'lu ve diğer gruptan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p <0.001) (14). Türkiye'nin Batısında da bizim serimizde olduğu gibi

en sık siroz nedeni olarak HBV saptanmıştır. Serimizle benzer oranda kriptojenik siroz hastaların yaklaşık dörtte birini teşkil etmektedir. Yine bizim bulgularımızı destekler nitelikte kriptojenik sirozlu hastalarda DM, diğer etiyojik nedenli sirotik hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır. Bu seride kriptojenik sirotik hastalar NASH açısından irdelenmemiş olup, muhtemelen kriptojenik sirozlu diyabetik hastalarda etiyojik neden NASH idi. Sirotik ve kronik hepatitli hastalarda DM sıklığını araştıran benzer başka bir çalışmada da benzer şekilde kriptojenik (%67.7), HCV (%56.8) ve alkole bağlı karaciğer hastalarında (%60), HBV'li (%38.9) olgulara göre daha yüksek oranda bozulmuş açlık glikozu ve DM saptanmıştır (p=0.017), (17).

Tedavide ilk akla gelmesi gereken yaşam tarzı değişiklikleridir. Fizik aktivitenin artırılması, ılımlı ölçüde kilo kaybı, kalori alımının azaltılması temel yaklaşımlardır. Medikal tedavide bazı ilaçların erken dönemde etkinlikleri gösterilmiş olmakla birlikte geç dönem sonuçları halen bilinmemektedir. Medikal tedavinin yeterli olmadığı, özellikle morbid obez hasta grubunda bariatrik cerrahi yaklaşımlar düşünülebilir. Ancak günümüzde NASH tedavisinde evrensel olarak kabul edilen bir tedavi modalitesi halen bulunmamaktadır (16). ABD'de 75-100 milyon kişide NAFLD olduğu düşünülmekte, bu hastalarda erken dönemde NASH'in belirlenmesi ve tedavisiyle dekompanse siroz ve transplanta gidişin önlenmesine yardımcı olunabilir (18). Çalışmamızda sirozun en önemli nedenlerinden birinin NASH olduğunu (kriptojenik sirozlu hastaların yaklaşık yarısı) gösterdik. NAFLD ve NASH farkındalığının artması, bu hastaların ileri safhalara gelmeden erken tespit edilerek, doğru tedavi edilmesinin ülkemiz ve bölgemiz için önemli olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak; siroz etiolojisinde en sık neden halen viral hepatitlerdir. Hastaların dörtte biri kriptojenik sirozdur ve bu hastaların yarısı metabolik sendrom kriterleri taşımaktadır, bu hastalar NASH zemininde gelişen siroz olarak tanımlanabilir. Tüm siroz nedenlerinin onda birinden NASH sorumludur diyebiliriz.

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

KAYNAKLAR

1. Cabibbo G, Palmeri L, Palmeri S, Craxi A. Should cirrhosis change our attitude towards treating non-hepatic cancer? Liver Int 2012;32:21-7.
2. Grant BF, Dawson DA, Stinson FS, et al. The 12-month prevalence and trends in DSM-IV alcohol abuse and dependence: United States, 1991-1992 and 2001-2002. Drug Alcohol Depend 2004;74:223-34.
3. Di Bisceglie AM. Natural history of hepatitis C: its impact on clinical management. Hepatology 2000;31:1014-8.
4. Merican I, Guan R, Amarapuka D, et al. Chronic hepatitis B virus infection in Asian countries. J Gastroenterol Hepatol 2000;15:1356-61.
5. Ökten A. Karaciğer sirozu. In: Büyükoztürk K, Atamer T, Dilmener M, eds. İç Hastalıkları Cilt-1, 1st edn. Ankara: No-bel Tıp Kitabevi, 2007:1077-88.

6. Voiculescu M, Nanau RM, Neuman MG. Non-invasive biomarkers in non-alcoholic steatohepatitis-induced hepatocellular carcinoma. *J Gastrointestin Liver Dis* 2014;23:425-9.
7. Ferolla SM, Armiliato GNA, Couto CA, Ferrari TCA. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014;6:5583-99.
8. Paoella G, Mandato C, Pierri L, et al. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2014;20:15518-31.
9. Patel YA, Berg CL, Moylan CA. Nonalcoholic fatty liver disease: key considerations before and after liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2016;61:1406-16.
10. Kew MC. Obesity as a cause of hepatocellular carcinoma. *Ann Hepatol* 2015;14:299-303.
11. Galper BZ, Wang YC, Einstein AJ. Strategies for primary prevention of coronary heart disease based on risk stratification by the ACC/AHA Lipid Guidelines, ATP III Guidelines, Coronary Calcium Scoring, and C-Reactive Protein, and a Global Treat-All Strategy: A Comparative-Effectiveness Modeling Study. *PLoS One* 2015;10:e0138092.
12. Seçkin Y, Gülşen MT, Kantarçeken B, Dülger AC, Uyanıkoğlu A. Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesindeki sirozlu olguların değerlendirilmesi. 11. Hepato-Gastroenteroloji Kongresi, Bildiri Kitabı. 25-30 Eylül 2014, Kıbrıs, P-213, 103.
13. Başyigit S, Asiltürk Z, Sapmaz F, et al. Hepatitis B virus is still the most common etiologic factor of liver cirrhosis: Results from a single center in Turkey. *Dicle Med J* 2015;42:416-21.
14. Erkal T. Non alkolik yağlı Karaciğer hastalığının (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) siroz panelindeki Yeri. Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2008.
15. Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol* 2015;21:4103-10.
16. Çolak Y, Tuncer İ. Nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. *J Ist Faculty Med* 2010;73:85-91.
17. Yılmaz Ö, Kasap E, Yüceyar H. Four-year evaluation and association between chronic liver disease and diabetes mellitus in a patient. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2012;11:18-23.
18. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015;313:2263-73.

Karaciğer fibrozisli olgularda serum iskemi modifiye albüminin değerlendirilmesi

Assessment of serum ischemia modified albumin in cases with liver fibrosis

Mustafa TAHTACI¹, Murat BAŞARAN¹, Hüseyin KÖSEOĞLU¹, Fatma YILDIRIM²,
Pervane AHMEDOVA¹, Fatma Ebru AKIN¹, Murat ALIŞIK³, Aylin DEMİREZER BOLAT⁴,
Fatih KIVRAKOĞLU¹, Özcan EREL³, Osman ERSOY¹

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara
Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Patoloji Laboratuvarı, ⁴Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Giriş ve Amaç: Serum iskemi modifiye albümin, iskemi ve oksidatif stresi göstermede kullanılan faydalı bir belirteçtir. Bu çalışmada serum iskemi modifiye albümin ve iskemi modifiye albümin tabanlı modellerin karaciğer fibrozisini öngörmede rolünün değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2013-2016 tarihleri arasında kronik karaciğer hastalığı ön tanısıyla karaciğer biyopsisi yapılan hastalar dahil edildi. Hastaların biyopsileri tek bir patolog tarafından değerlendirildi. Fibrozis derecelerine göre hastalar sınıflandırıldı. Tüm olguların hemogram parametreleri, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, total bilirubin, direk bilirubin, albümin, iskemi modifiye albümin ve iskemi modifiye albümin/albumin oranı düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya karaciğer biyopsisi yapılan toplam 34 olgu alındı. Fibrozis derecesine göre 15 olgu hafif, 15 olgu orta ve 4 olgu ileri fibrozis grubundaydı. Gruplar arasında ortalama iskemi modifiye albümin ve iskemi modifiye albümin/albumin oranı düzeyleri anlamlı farklı saptandı (sırasıyla; $p = 0.031$, $p = 0.044$). Gruplar arası değerlendirmede ileri fibrozis grubunda ortalama iskemi modifiye albümin ve iskemi modifiye albümin/albumin oranı; orta ve hafif fibrozis grubuna göre anlamlı farklı saptandı (sırasıyla; $p = 0.009$ ve $p = 0.026$, $p = 0.014$ ve $p = 0.029$). Hafif ve orta fibrozis grupları arasında ortalama iskemi modifiye albümin ve iskemi modifiye albümin/albumin oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p = 0.545$ ve $p = 0.673$). **Sonuç:** Karaciğer hastalıklarında ileri evre fibrozisi göstermede iskemi modifiye albümin ve iskemi modifiye albümin/albumin oranı etkin bir serum belirteci olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer, fibrozis, iskemi modifiye albümin

GİRİŞ

Kronik karaciğer hastalıklarında karaciğer biyopsisi hastalık tanısına ilave olarak hastalığın prognozu hakkında bilgi vermektedir. Hastalık prognozunu ön görmede, karaciğer inflamasyon ve fibrozisinin değerlendirilmesi son derece önemlidir. Karaciğer fibrozisini değerlendirmek için hali hazırda en iyi yöntem karaciğer dokusunun histopatolojik olarak değerlendirilmesidir (1). Histopatolojik değerlendirme en iyi yöntem olsa da işlemin girişimsel olması ve komplikasyonları nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır.

Background and Aims: Serum ischemia-modified albumin is a useful marker for ischemia and oxidative stress. The aim of this study was to evaluate the role of models based on serum ischemia-modified albumin and ischemia-modified albumin in predicting liver fibrosis. **Materials and Methods:** Patients who underwent liver biopsy for the diagnosis of chronic liver disease between 2013 and 2016 were included in this study. The same pathologist evaluated all the patients' biopsies. Patients were classified according to their fibrosis grades. The hemogram parameters, creatinine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total bilirubin, direct bilirubin, albumin, ischemia-modified albumin, and ischemia-modified albumin/albumin ratio levels were evaluated in all cases. **Results:** A total of 34 patients who underwent liver biopsy were included in this study. According to the degree of fibrosis, 15 cases, 15 cases, and four cases were in the mild, moderate, and advanced fibrosis groups, respectively. Mean ischemia-modified albumin and ischemia-modified albumin/albumin ratio levels were significantly different between the groups ($p = 0.031$, $p = 0.044$, respectively). The mean ischemia-modified albumin and ischemia-modified albumin/albumin ratio were significantly different in the advanced fibrosis group compared with the moderate and mild fibrosis groups ($p = 0.009$ and $p = 0.026$, $p = 0.014$, and $p = 0.029$, respectively). There was no significant difference between the mild and moderate fibrosis groups regarding the mean ischemia-modified albumin and ischemia-modified albumin/albumin ratio ($p = 0.545$ and $p = 0.673$). **Conclusion:** Ischemia-modified albumin and ischemia-modified albumin/albumin ratio can be used as an effective serum marker for advanced liver fibrosis in liver diseases.

Keywords: Liver, fibrosis, ischemia-modified albumin

İskemi modifiye albümin (İMA), albüminin iskemiye bağlı olan yapısal değişikliğe bağlı oluşan formudur. İskemi ve oksidatif stres albüminin N-terminal bölgesinin kobalt, bakır ve nikel için bağlanma kapasitesini azaltarak İMA'yı oluşturur. İMA'nın özellikle vasküler iskemiyle direk ilişkili hastalıklarda belirgin olarak artış gösterdiği bildirilmektedir(2). Akut pankreatit ve apandisit gibi belirgin inflamasyonla giden durumlarda da İMA anlamlı artış göstermektedir (3,4). Bununla beraber gebelik ve diyabet

İletişim: Mustafa TAHTACI

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bilkent, Çankaya, Ankara, Türkiye
Faks: +90 312 291 26 27 • E-mail: drtahtaci@gmail.com

Tahtacı M, Başaran M, Köseoğlu H, et al. Assessment of serum ischemia modified albumin in cases with liver fibrosis. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:21-24. DOI: 10.17941/agd.723299

Geliş Tarihi: 01.03.2020 • Kabul Tarihi: 08.04.2020

komplasyonlarını öngörmeye oldukça yararlı bir belirteç olarak kullanabileceğini belirten yayınlar da bulunmaktadır (5,6).

Kronik karaciğer hastalıklarında görülen fibrozis kronik karaciğer hastalığına hücrese düzeyde bir yanıtır. Hücrese düzeyde verilen bu yanıt sıklıkla oksidatif stres ile ilişkilidir (7). Biz bu çalışmada oksidatif stresin göstergelerinden biri olan İMA'nın karaciğer fibrosizinin derecesini belirlemede etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Ünitesinde 2013-2016 tarihleri arasında kronik karaciğer hastalığı ön tanısıyla karaciğer biyopsisi yapılan hastalar dahil edildi. Çalışmada dışlama kriterleri; 18 yaş altında olma, bilinen koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, serebrovasküler olay öyküsü, kalp yetmezliği öyküsü, gebelik ve histopatolojik inceleme için yeterli karaciğer dokusu alınmaması olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların karaciğer biyopsi materyalleri formalin ile fikse parafine gömülü bloklardan elde edilen Hematoksilin&Eosin boyalı kesitler tekrar incelenmiştir. Olguların tamamının fibrosiz evrelemesi Masson Trikrom histokimyasal boyası kullanılarak yapılmıştır. Olgular tanı kategorilerine göre uygun olan fibrosiz evreleme sistemlerine göre tekrar skorlanmıştır. Buna göre "primer biliyer siroz/kolanjit" tanılı olgularda fibrosiz evrelemesi için Batts/Ludwig Evreleme sistemi kullanılmış olup; portal fibrozis Evre 1, periportal alana ulaşmış fibrozis Evre 2, septal fibrozis Evre 3, siroz Evre 4 olarak tanımlanmıştır (8). Fibrozis grupları hafif (Batts/Ludwig 0-1), orta (Batts/Ludwig 2-3) ve ileri (Batts/Ludwig 4) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Karaciğer biyopsisi viral hepatit, otoimmün hepatit ve diğer tanılı olgularda ise Ishak fibrozis evreleme sistemi kullanılmış olup, evreleme altı kategorili skorlama şeması üzerinden yapılmıştır. Ishak sistemine göre skorlanan vakalarda portal alanların bir kısmında izlenen fibrozis Evre 1, portal alanların çoğunda izlenen fibrozis Evre 2, nadir köprüleşme fibrosizi Evre 3, yaygın köprüleşme fibrosizi Evre 4, presirotik karaciğer Evre 5 ve siroz Evre 6 olarak değerlendirilmiştir (9). Fibrozis grupları hafif (Ishak 0-2) evre, orta (Ishak 3-4) evre ve ağır (Ishak 5-6) evre olmak üzere üç gruba ayrıldı.

İMA düzeyi, albümin kobalt bağlama testi ile ölçüldü. Kobalt-albümin bağlanması miyokardiyal iskeminin yeni belirteci olarak bir ön raporda sunulmuştur (10). Bu doğrultuda 200 µL hasta serumu, 50 µL 0.1% kobalt chloride ile karıştırılıp 5 dakika süreyle inkübe edildi. Bu süreçte kobaltın albümine bağlanması sağlandı. İnkübasyondan

sonra 50 µL dithiothreitol (DTT) (Sigma, 1.5 mg/ml H₂O) eklenerek karıştırıldı ve DTT'nin albümine bağlanmaması kobalt ile renkli bir kompleks oluşturması sağlandı. Oluşan renkli kompleks 470 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Sonuçlar absorbance units (ABSU) olarak verildi.

Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gamaglutamil transpeptidaz (GGT), total ve direk bilirubin düzeyleri ticari kitleler kullanılarak (Roche Diagnostic, Mannheim, Almanya) Roche cobas-c501 otomatik analiz cihazı (Roche, Mannheim, Almanya) ile ölçüldü.

İstatistiksel analizler; Statistical Package for Social Sciences for Windows version 17.0 (SPSS, Chicago, IL) programıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler ortalama±standart hata ve sayılarla ifade edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Verilerin dağılım özelliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım özelliği gösteren verilerin karşılaştırılmasına tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testi ve post hoc Bonferroni testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyenler Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Etik Kurul onayı, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Etik kurul no: 12.07.2017 tarih 156 nolu karar).

BULGULAR

Çalışmaya toplam 34 olgu alındı. Fibrozis deresine göre 15 olgu hafif, 15 olgu orta ve 4 olgu ileri fibrozis grubundaydı. Olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirildi. Olguların yaş ortalaması (yıl±standart hata) ve kadın olguların yüzdesi hafif, orta ve ileri grupta sırasıyla 49.86±2.83, %53.3; 50.20±3.02, %53.3; 59.00±3.69, %75 olarak bulundu. Grupların yaş ortalaması ve cinsiyet oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0.323$; $p=0.374$). Karaciğer biyopsisi ön tanılarının sıklık sırasına göre; hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, primer biliyer siroz, otoimmün hepatit, hepatit C enfeksiyonu ve diğer nedenlerden oluşurmadı. Karaciğer biyopsi ön tanılarının açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.530$). Gruplar arasında ortalama hemoglobin, lökosit, AST, ALT, total bilirubin ve direk bilirubin düzeyleri açısından da anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.202$, $p=0.789$, $p=0.071$, $p=0.528$, $p=0.276$, $p=0.270$). Gruplar arasında ortalama trombosit sayısı, albumin, İMA ve iskemi modifiye albumin/albumin oranı (İMAO) düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0.019$, $p=0.001$, $p=0.031$, $p=0.044$) (Tablo 1). Gruplar arası değerlendirmede ileri fibrozis grubunda ortalama albümin, İMA ve İMAO değerlerinde orta ve hafif

Tablo 1. Fibrozis gruplarının demografik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hafif Fibrozis (n=15)	Orta Fibrozis (n=15)	İleri Fibrozis (n=4)	P
Kadın/erkek	8/7	8/7	3/1	0.374
Yaş (yıl)	49.86±2.83	50.20±3.02	59.00±3.69	0.323
Hemoglobin	13.7±0.42	13.9±0.55	11.7±1.82	0.202
Lökosit (x10 ³ µL)	6.93±0.65	6.638±0.51	6.05±1.13	0.789
Trombosit (x10 ³ µL)	228.33±22.2	185.13±15.12	112.25±17.19	*0.019
AST (IU/L)	112.23±67.9	109.33±54.16	145.50±61.17	0.071
ALT (IU/L)	196.60±116.6	104.40±29.77	130±64.42	0.528
Total bilirubin (IU/L)	1.28±0.57	0.77±0.20	5.46±4.64	0.276
Direk bilirubin (IU/L)	0.92±0.53	0.48±0.21	3.54±3.16	0.270
Albümin (µg/g)	4.47±0.09	4.39±0.10	3.46±0.33	*0.001
İMA	0,71±0,03	0,70±0,05	1,67±0,82	*0,031
İMAO	0,16±0,01	0,16±0,01	0,54±0,30	*0,044

* İstatiksel olarak anlamlı

AST: Aspartat transaminotransferase; ALT: Alanin transaminotransferase; İMA: İskemi modifiye albümin; İMAO: İskemi modifiye albüminin albümine oranı
Parametreler n veya ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

fibrozis grubuna göre anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla; $p=0.001$ ve $p=0.001$, $p=0.009$ ve $p=0.026$, $p=0.014$ ve $p=0.029$). Hafif ve orta fibrozis grupları arasında ortalama albümin, İMA ve İMAO açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; $p=1.000$, $p=0.545$, $p=0.673$). Ortalama trombosit düzeyi ileri fibrozis grubunda hafif fibrozis grubunda göre anlamlı düşük saptanırken, orta fibrozis grubuyla anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; $p=0.020$, $p=0.181$).

TARTIŞMA

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri gibi birçok girişimsel olmayan yöntemler değerlendirilmektedir. Buna karşın inflamasyon ve fibrozisi göstermede etkili uygun bir metot tanımlanmamıştır. Çalışmalar kronik karaciğer hastalıklarında İMA ve İMAO'nun fibrozisin derecesini belirlemede destekleyici bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Karaciğer hastalıklarında fibrozisin değerlendirilmesinde biyopsi en etkili yöntemdir. Buna karşın işleme bağlı ağrı, kanama gibi komplikasyonlar ve yetersiz örnekleme yapılabilmesi işlemi sınırlandıran faktörlerdir. Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde birçok girişimsel olmayan laboratuvar testleri, skorlamalar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (11). Skorlamada kullanılan rutin testlerde sıklıkla trombosit, albümin ve AST parametreleri kullanılmaktadır. Çalışmamızda albümin ileri fibrozis grubunda, hafif ve orta fibrozis grubuna göre anlamlı düşük

saptandı. Fakat hafif ve orta fibrozis grubu arasında albümin düzeyi açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Trombosit düzeyi açısından ileri fibrozis grubunda hafif fibrozis grubuna göre anlamlı düşüklüğü saptanırken, orta fibrozis grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Skorlamalar ve rutin parametreler ileri fibrozis ve hafif veya fibrozis yokluğunu gösterebilse de ara evreleri belirlemede etkili olamamaktadır (12).

İMA iskemik hasar ve oksidatif hasarı gösteren, yapısal değişiklik geçiren albümin formudur. Karaciğer hastalığında iskemi modifiye albüminin değerlendirildiği birkaç çalışma bulunmaktadır. Dekompansé sirozlu hastalarda albüminin fonksiyonel kapasitesindeki değişikliklerin artmış mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (13). İMA; kronik hepatitli veya sirozlu hastalarda, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuştur (14). Akut komplikasyon nedeniyle hospitalize edilen 127 pediatrik sirozlu olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, İMA'nın hastalık şiddeti skorları ile korelasyon göstermediği, ancak özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda C-reaktif protein'e (CRP) benzer bir ayırt edici performans gösterebileceği bildirilmiştir (15).

İMAO, hastalık şiddeti ile ilişkilidir ve akut ya da kronik karaciğer yetmezliğinde prognostik kullanıma sahip olabilir (13). İMA'nın albümine oranının karaciğer fonksiyonu ve oksidatif stresi yansıtan 3 günlük albümin infüzyonundan etkilenmeyen İMA'ya göre daha objektif bir karaciğer fonksiyon testi olduğu bildirilmektedir (14). Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda İMAO'nun, Model for

End Stage Liver Disease (MELD) ile pozitif korelasyon gösterdiği, hastalık şiddeti ve prognozunu değerlendirmek için bir biyobelirteç görevi görebileceği belirtilmektedir (16). Kronik hepatit B'ye bağlı kronik karaciğer hastalığında İMA ve İMAO'nun, karaciğer fibrozisinin derecesi ile anlamlı ilişkili olduğu bildirilmektedir (17). Çalışmamızda İMA ve İMAO düzeyleri ileri evrede hafif ve orta evre fibrozis gruplarına göre anlamlı yüksek saptanmış, ara fibrozis evrelerini göstermede etkin bulunmamıştır.

Karaciğer hastalıklarında, karaciğer hastalık tipine göre fibrozisin patogenezinde genetik ve non genetik faktörler rol oynamaktadır. Karaciğer fibrozisi çoğu karaciğer hastalığında ekstrasellüler matris proteinlerinin miktarı ve içeriğindeki değişiklikler ile oluşmaktadır (18). Bu değişikliklere neden olan faktörlerden biri vazokonstriktör özelliklere sahip sitokinlerdir. Bu sitokinler yoluyla yüksek oksidan seviyeleri oluşmakta ve redoksa duyarlı hücre içi

yollar uyarılmaktadır (12). İMA ve İMAO'nun fibroziste belirgin yükselmesi bu yollar aracılığı ile oluşabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Karaciğer fibrozis grupları arasındaki hasta sayıları yeterli değildir. Kronik karaciğer hastalığı tanısı, gruplar açısından anlamlı farklı olmasa da homojen değildir. Olgu sayılarının yeterli ve belirli etiyolojinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Çalışmanın bir diğer sınırlılığı İMA'nın serum seviyelerinde değişiklik olup olmadığı değerlendirmek için aralıklı değerlendirme yapılmamıştır.

Sonuç olarak kronik karaciğer hastalıklarında fibrozis hem prognoz öngörüsü sağlamakta hem de tedavi planında etkili olabilmektedir. İMA ve İMAO ileri evre fibrozisi göstermede etkin bir serum belirteci olarak kullanılabilir.

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

KAYNAKLAR

1. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. British Society of Gastroenterology. Gut 1999;45(Suppl 4):IV1-IV11.
2. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. Drug Metab Pharmacokinet 2009;24:333-41.
3. Topaloglu N, Kucuk A, Tekin M, et al. Serum ischemia-modified albumin levels in experimental model of acute pancreatitis. J Coll Physicians Surg Pak. 2015;25:395-8.
4. Reddy VS, Perugu B, Garg MK. Ischemia-modified albumin must be evaluated as an oxidative stress marker together with albumin and bilirubin in individuals with acute appendicitis. Clinics (Sao Paulo) 2015;70:531-2.
5. Seshadri Reddy V, Munikumar M, Duggina P, Varma N. A diagnostic test accuracy meta-analysis of maternal serum ischemia-modified albumin for detection of preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018;24:1-9.
6. Ghosh K, Muddeshwar MG, Ghosh K. Ischemia modified albumin test to detect early diabetic complications. Am J Med Sci 2017;354:467-70.
7. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. J Hepatol 2001;35:297-306.
8. Batts KP, Ludwig J. Chronic hepatitis. An update on terminology and reporting. Am J Surg Pathol 1995;19:1409-17.
9. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-9.
10. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. J Emerg Med 2000;19:311-5.
11. Chin JL, Pavlides M, Moolla A, Ryan JD. Non-invasive markers of liver fibrosis: adjuncts or alternatives to liver biopsy? Front Pharmacol 2016;7:159.
12. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. J Clin Invest 2005;115:209-18.
13. Jalan R, Schnurr K, Mookerjee RP, et al. Alterations in the functional capacity of albumin in patients with decompensated cirrhosis is associated with increased mortality. Hepatology 2009;50:555-64.
14. Chen CY, Tsai WL, Lin PJ, Shiesh SC. The value of serum ischemia-modified albumin for assessing liver function in patients with chronic liver disease. Clin Chem Lab Med 2011;49:1817-21.
15. Giannone FA, Domenicali M, Baldassarre M, et al. Ischaemia-modified albumin: a marker of bacterial infection in hospitalized patients with cirrhosis. Liver Int 2015;35:2425-32.
16. Kumar PA, Subramanian K. The role of ischemia modified albumin as a biomarker in patients with chronic liver disease. J Clin Diagn Res 2016;10:BC09-12.
17. Yavuz F, Biyik M, Asil M, et al. Serum ischemic modified albumin (IMA) concentration and IMA/albumin ratio in patients with hepatitis B-related chronic liver diseases. Turk J Med Sci 2017;47:947-53.
18. Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? Gut 2000;46:443-6.

Hepatit C enfeksiyonunda karaciğer histopatolojik evreleri ile albümin-bilirubin skoru arasındaki ilişki

The relationship between histopathological stages of liver fibrosis and albumin–bilirubin score in chronic hepatitis C infection

Harun ERDAL¹, Ayfer BAKIR², Mustafa GÜNEY³, Armağan GÜNAL⁴, Cemal Nuri ERÇİN⁵, Ahmet UYGUN⁵, Mustafa GÜLŞEN⁵

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, ³Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ⁴Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, ⁵Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Karaciğer fibrozunu değerlendirmek için birçok invaziv olmayan biyokimyasal indeksler geliştirilmiştir. Bu çalışmada albümin-bilirubin skorunun kronik hepatit C virüs enfeksiyonunda gelişen karaciğer fibrozunun tahmininde karaciğer biyopsisine alternatif bir tanı yöntemi olup olamayacağını değerlendirilmesi ve diğer biyokimyasal belirteçler olan fibrosis-4 ve aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Yaş aralığı 20 ile 82 arasında değişen, karaciğer biyopsisi yapılmış, 27'si erkek ve 11'i kadın toplam 38 kronik hepatit C virüs enfeksiyonlu hasta değerlendirildi. Albümin-bilirubin, fibrosis-4 ve aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi skorları hesaplandı. Albümin-bilirubin skorunun fibrosis evre >2 ve ≥4'ü ayırt etme yeteneği ROC analizi ile değerlendirildi ve fibrosis-4 ve aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi skoru ile karşılaştırıldı. **Bulgular:** Albümin-bilirubin skorunun fibrosis evre >2 ve fibrosis evre ≥4 tanısı için ROC eğrisi altında kalan alan sırasıyla 0.767 (95% CI: 0.564-0.969) ve 0.956 (95% CI: 0.889-1.000) bulunurken, fibrosis-4 için 0.863 (95% CI: 0.714-1.000) ve 0.926 (95% CI: 0.833-1.000), aspartat aminotransferaz/ trombosit oran indeksi skoru için 0.667 (95% CI: 0.450-0.884) ve 0.640 (95% CI: 0.378-0.901) idi. **Sonuç:** Bulgulara göre albümin-bilirubin skorunun fibrosis evre >2 ve ileri karaciğer fibrozunu (fibrosis evre ≥4) tahmin edebileceği değerlendirilmiştir. Albümin-bilirubin skorunun fibrosis tahminindeki performansı, aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi skoru ve fibrosis-4 ile karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğu ancak fibrosis evre >2 tahmininde fibrosis-4'ün, fibrosis evre ≥4'de ise aspartat aminotransferaz/ trombosit oran indeksi skorunun daha güvenilir sonuç verdiği değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Hepatit C virüs, kronik hepatit C, albümin-bilirubin skor, aspartat aminotransferaz/trombosit oran indeksi, fibrosis-4 indeksi

Background and Aims: Many noninvasive biochemical indices have been developed to evaluate liver fibrosis. This study aimed to evaluate whether albumin–bilirubin score might be used as an alternative diagnostic method to performing liver biopsy to help predict liver fibrosis developing in patients with chronic hepatitis C virus infection and compare the score with other biochemical markers, for example, fibrosis-4 and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) scores. **Material and Methods:** A total of 38 patients between the ages of 20 and 82 who had chronic hepatitis C virus infection and who underwent liver biopsy were evaluated. The patients were 27 males and 11 females. Albumin–bilirubin score, fibrosis-4, and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index score were calculated. Whether albumin–bilirubin score could differentiate fibrosis stage >2 from fibrosis stage ≥4 was evaluated by ROC analysis, and the score was compared with fibrosis-4 and aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index scores. **Results:** The areas under the ROC curve for predicting fibrosis stage >2 and advanced liver fibrosis (fibrosis stage ≥4) according to the albumin–bilirubin score were 0.767 (95% CI: 0.564–0.969) and 0.956 (95% CI: 0.889–1.000), respectively, while they were 0.863 (95% CI: 0.714–1.000) and 0.926 (95% CI: 0.833–1.000) according to fibrosis-4 score and 0.667 (95% CI: 0.450–0.884) and 0.640 (95% CI: 0.378–0.901) according to aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index score. **Conclusions:** According to the findings, it was concluded that albumin–bilirubin score could predict fibrosis stage >2 and advanced liver fibrosis (fibrosis stage ≥4). When the performance of albumin–bilirubin score in the prediction of fibrosis was compared with that of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index and fibrosis-4 scores, the results were similar. However, fibrosis-4 score gave more reliable results in the prediction of fibrosis stage >2, while albumin–bilirubin score gave more reliable results in the prediction of advanced liver fibrosis (fibrosis stage ≥4).

Keywords: Hepatitis C virus, chronic hepatitis C, albumin–bilirubin score, aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, fibrosis-4 index

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu Dünya genelinde kronik karaciğer hastalığının önemli nedenlerinden biridir (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre global

olarak yaklaşık 71 milyon kronik HCV ile enfekte kişiyi tahmin edilmektedir (2). Türkiye’de ise tahmini HCV seroprevalansı %1 civarındadır (3).

İletişim: Harun ERDAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara
Tel: +90 312 304 40 70 • E-mail: drharunerdal@gmail.com

Erdal H, Bakır A, Güney M, et al. The relationship between histopathological stages of liver fibrosis and albumin–bilirubin score in chronic hepatitis C infection. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:25-30. DOI: 10.17941/agd.714880

Geliş Tarihi: 12.02.2020 • Kabul Tarihi: 12.03.2020

Enfekte bireylerin %80'inden fazlasında kronik enfeksiyon gelişir (4). Kronik HCV enfeksiyonu başlangıcından itibaren 20 yıl içinde siroz gelişme olasılığı yaklaşık %16'dır (5). Sirozlu hastalarda hepatosellüler karsinom (HCC) gelişim riski ise yılda %1.4-4.9'dur (6-8).

Karaciğer biyopsisi HCV enfeksiyonunda hepatik patolojinin değerlendirilmesinde halen altın standart tanı yöntemidir. Ancak, işlemin invaziv olması, sonuçların geç çıkması ve işleme bağlı komplikasyon riskleri nedeniyle fibrozis öngörüsü için daha invaziv olmayan alternatif yöntemler geliştirilmiştir (9,10). Fibrozis-4 indeks (FIB-4) (yaş, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve trombosit) ve aspartat aminotransferaz/trombosit oranı (APRI) indeksleri gibi non-invaziv fibrozis belirteçlerinin bu amaçla klinik pratikte kullanımı, önerilmektedir (11-14).

Albümin-bilirubin skoru (ALBI) ise HCC ile birlikte olan ve olmayan sirozlu hastalarda prognozu öngörmek için geliştirilmiş bir belirteçtir (15). Bu skorlama sisteminin kronik hepatit tanılı hastalarda fibrozis öngörüsündeki tanısallık doğruluğu yeterince araştırılmamıştır.

Bu çalışmada HCV ile enfekte kronik hepatitli hastalarda karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde ALBI skorunun öneminin belirlenmesi ve ayrıca diğer non-invaziv yöntemler olan, FIB-4 ve APRI skoru ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmanın Tasarımı

Çalışmamızda, Ekim 2016- Eylül 2019 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kronik hepatit C nedeni ile karaciğer biyopsisi yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Aşağıdaki kriterlere uygun tüm vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu kriterler (1) anti-HCV ve HCV-RNA pozitif olması; (2) daha önce herhangi bir antiviral tedavi almamış olması; (3) karaciğer biyopsisi ile aynı günde veya en geç üç gün önce yapılan ALBI, APRI ve FIB-4 skorlamasına izin veren laboratuvar değerlendirmelerinin mevcut olması; (4) karaciğeri etkileyen başka bir komorbid hastalık olmaması; (5) immün baskılanmanın olmamasıdır.

Etik kurul onayı, SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Etik kurul no: 2019/19/366).

Serolojik ve Moleküler Analiz

Anti-HCV ve HCV-RNA testleri Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Viroloji Laboratuvarında çalışılmıştır. Anti-HCV serum ya da plazmada kemilümi-

nesan enzim immünoassay (CMIA) tekniği ile Architect anti-HCV reaktif kiti (Abbott, Almanya) kullanılarak Architect i2000SR sistemi (Abbott, ABD) ile çalışılmıştır. HCV-RNA'nın saptanmasında; izolasyon cihazı (Magnesia 2448 Anatolia Geneworks, Türkiye) ve HCV-RNA izolasyon kiti (Viral DNA/RNA izolasyon kiti, Anatolia Geneworks, Türkiye) kullanıldı. Real-time PCR kiti (Bosphore HCV Quantification Kit v2, Türkiye) ile hazırlanan PCR karışımı Real-Time PCR cihazında (Montania 4896 Anatolia Geneworks, Türkiye) amplifiye edilmiştir.

Biyokimyasal Skorlama

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik ve biyokimyasal veriler: yaş, trombosit sayısı, aspartat aminotransferaz (AST) seviyesi, alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi, total bilirubin (T. Bil) ve serum albümini (Alb) kullanılmıştır. Testler Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır. ALBI skorları, orijinal tanımlanan formüle göre hesaplanmıştır: $(\log_{10} T.Bil [\mu\text{mol/L}] \times 0.66) + (\text{Alb} [\text{g/L}] \times -0.085)$ (15).

FIB-4 skoru, yaş (yıl) \times AST [U/l] / (trombosit [$10^9/l$] \times (ALT [U/l])^{1/2}) Sterling'in formülü kullanılarak hesaplanmıştır (17).

APRI skoru ise Wai'nin formülü (AST / Normalin üst limiti 40 IU/L)/trombosit sayısı (trombosit $\times 10^9/L$) $\times 100$ kullanılarak hesaplanmıştır (18).

Histopatolojik Değerlendirme

Patoloji Anabilim Dalı arşivinde; çalışmaya dahil edilen hastalara ait karaciğer iğne biyopsi histopatoloji raporları yeniden gözden geçirildi. Hematoksilen eozin ve Masson trikrom histokimyasal boyaması uygulanmış preparatlardan yapılmış olan mikroskopik değerlendirmede saptanan ve patoloji raporunda bildirilen kronik hepatit aktivite derecesi ve fibrozisin evresi histopatolojik veri olarak kayıt altına alınmıştır. Kronik hepatitin derecelendirmesinde ve fibrozisin evrelenmesinde; Ishak Modifiye Hepatit Aktivite İndeksi (mHAI) derecelendirme ve evreleme sistemi kullanılmıştır. Bu sistem skorlamasında; aktivitenin derecesi 0-18, fibrozisin evresi ise 0-6 arasında değişmektedir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 25 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel yöntemler (histogram ve olasılık grafikleri) ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde tanımlayıcı analizler (medyan ve çeyrekler arası aralık), ki kare analizi ve Mann-Whitney U, Kruskal Wallis testleri uygulandı. Ortanca değerleri

Mann-Whitney U testi veya Kruskal Wallis kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ki-kare testi ile analiz edildi. Fibrozis evre (F) >2 ve ≥4 tahmininde, ALBI skor, APRI ve FIB-4 İndeks performansları Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi ile araştırıldı. Karaciğer biyopsi histolojisi altın standart tanı yöntemi kabul edilerek ALBI, APRI ve FIB-4'ün fibrozis tahmininde optimal cut-off değerlerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerleri, pozitif ve negatif olabilirlik oranı, doğruluk değerleri, standart formüllere göre belirlendi. Tüm istatistikî değerlendirmelerde %95 güven aralığı belirlendi. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya yaş aralığı 20 ile 82 arasında değişen, 27'si erkek ve 11'i kadından oluşan toplam 38 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 24.5 yıl ve çeyrekler arası aralık (IQR) 20-61 idi. Erkeklerin ortalama yaşı (21 yıl, IQR=20-26), kadınların ortalama yaşından (62 yıl, IQR=47-76) daha küçüktü (p<0.001).

Karaciğer biyopsi incelemeleri sonuçlarına göre, 11 hasta F1, 12 hasta F2, 4 hasta F3, 3 hasta F4 ve 1 hasta F5 olarak tespit edilmiştir. Yedi hastada ise fibrozis saptanmadı.

Histopatolojik aktivite düzeyi (HAD)'ndeki farklılıklara göre <5, 5-9 ve >9 olmak üzere üç gruba ayrıldı. HAD <5 olan hasta sayısı 8, 5-9 arasında olan 26 hasta, 9'dan büyük olarak ise 4 hasta bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen 38 hastanın HCV-RNA viral yükünün ortalama değeri 2.85×10^6 IU/ml (IQR= 1.8×10^5 - 1.6×10^7) idi. HCV-RNA viral yük ortalama değeri, F ≤2'de 1.5×10^6 IU/ml (IQR= 9.1×10^4 - 1.6×10^7), F>2'de 7.1×10^6 IU/ml (IQR= 8.5×10^5 - 1.6×10^7) olarak bulunmuştur (p=0.28).

Karaciğer biyopsisi sırasındaki diğer demografik ve klinik veriler, Tablo 1'de özetlenmiştir.

ALBI Skor

F ≤2'de ALBI skoru (ortalama) -2.90 (IQR= -3.08 ve -2.82), F >2'nin üstünde ALBI skoru (ortalama) değeri ise -2.52 (IQR= -2.89 ve -2.39) idi (p=0.02).

Farklı HAD'de ALBI skorlarındaki dalgalanmalar değerlendirilmiştir. HAD <5'de ALBI (ortalama) puanı -2.90 (IQR, -3.38 ve -2.79), 5-9'da -2.91 (IQR,-3.04 ve -2.75) ve >9'da -2.39 (IQR, -2.57 ve -2.32) idi (p=0.02).

F >2 tahmininde ALBI skorunun -2.80 değerinde duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %75 ve %76.7 olup, eğri altında kalan alan (AUC) 0.767 (95% CI: 0.564-0.969), p=0.02 idi. F ≥4 tahmininde ALBI skorunun -2.44 değerinde, duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %94.1 olup AUC 0.956 (95% CI: 0.889-1.000), p=0.003 idi.

FIB-4 İndeksi

F ≤2'de FIB-4 indeksi (ortalama) 0.48 (IQR, 0.36. ve 0.96), F >2'nin üstünde FIB-4 indeksi (ortalama) değeri ise 2.22 (IQR=1.30 ve 2.91) idi (p=0.002).

Tablo 1. Kronik hepatit C nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılmış tedavi naif (n=38) hastanın temel özellikleri

Fibrozis Evresi	Toplam	F0	F1	F2	F3	F4	F5*
Hasta sayısı	38	7	11	12	4	3	1
Yaş	24.5 (20-61)	20 (20-25)	21 (20-40)	40.5 (20-62)	43 (25-73)	72 (70-75)	
Cinsiyet, erkek/kadın	27/11	6/1	10/1	8/4	1/3	1/2	1/0
Albümin, g/L	42 (40-44)	42 (40-42)	44 (43-45)	43 (40-45)	41.5 (41-45)	36 (30-36.5)	36
AST, U/L	36.5 (25-56)	24 (23-33)	36 (25-63)	49.5 (31.5-61)	65 (38-181)	36 (28-37)	42
ALT, U/L	44.5 (26-77.5)	36 (21-66)	46 (34-82)	60.5 (40-102)	93.5 (24-311)	22 (19-24)	41
Total bilirubin µmol/L	11.2 (8.6-14.2)	10.3 (8.6-12)	10.3 (6.9-13.8)	12.9 (10.3-16.8)	12 (8.2-22.4)	13.8 (12-23.2)	10.3
Trombosit, 10 ⁹ /L	249 (204-276)	225 (207-246)	274 (234-318)	262 (197-285)	253 (209-310)	177 (129-178)	265

ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz,* Bir hasta

HAD <5'de FIB- 4 indeksi (ortanca) 0.51 (IQR, 0.39 ve 1.19), 5-9'da 0.48 (IQR, 0.36 ve 1.67) ve >9'da 2.63 (IQR, 1.86 ve 3.42) idi (p=0.02).

F >2 tahmininde FIB-4 puanı 0.99 değerinde duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %87.5 ve %76.7 olup AUC 0.863 (95% CI: 0.714-1.000), p=0.002 idi. F ≥4 tahmininde FIB-4 puanı 1.69 değerinde ayırt etmede duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %100 ve %82.4 olup AUC 0.926 (95% CI: 0.833-1.000), p= 0.006 idi.

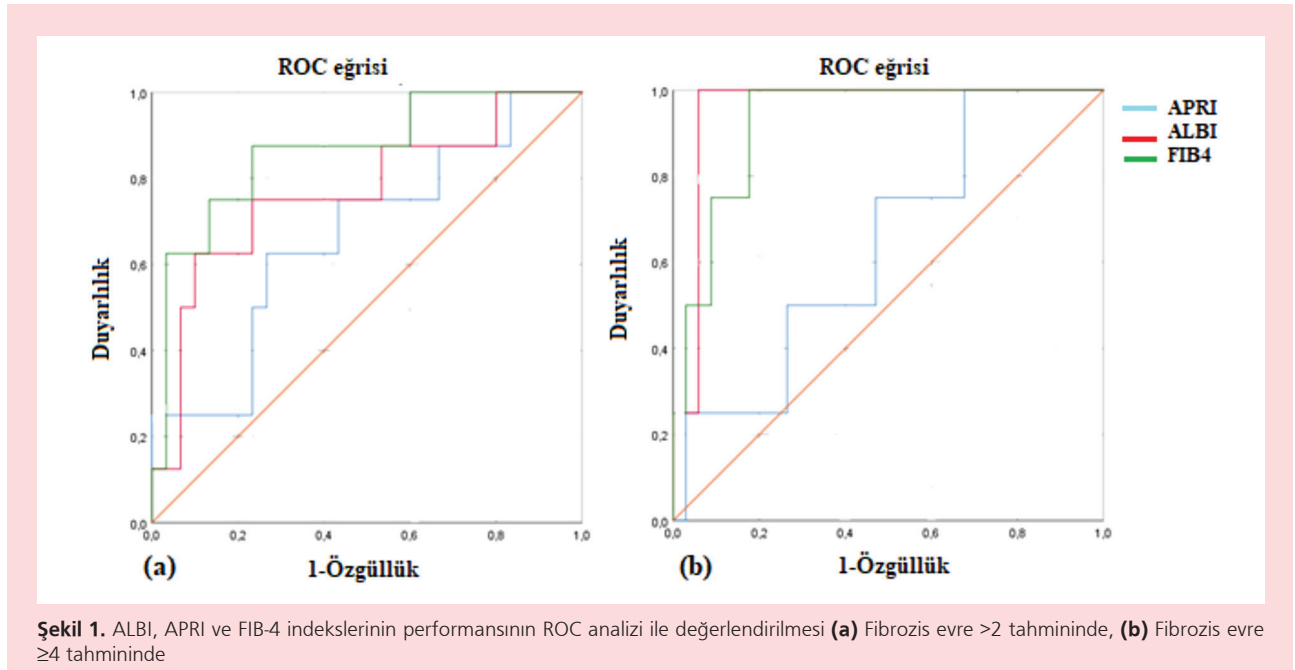
APRI Skoru

F ≤2'de APRI skoru (ortanca) 0.38 (IQR= 0.26 ve 0.54), F >2'nin üstünde APRI (ortanca) değeri ise 0.53 (IQR=0.31 ve 0.99) idi (p=0.15).

HAD <5'de APRI (ortanca) 0.36 (IQR, 0.22 ve 0.55), 5-9'da 0.38 (IQR, 0.26 ve 0.58) ve >9'da 0.53 (IQR, 0.43 ve 0.83) idi (p=0.33).

F >2 tahmininde APRI skoru 0.39 değerinde duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %75 ve %56.7 olup AUC 0.667 (95% CI: 0.450-0.884), p=0.15 idi. F ≥4 tahmininde APRI skoru 0.39 değerinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %75 ve %50 olup AUC 0.640 (95% CI: 0.378-0.901), p= 0.37 idi.

F >2 ve ≥4 tahmininde ALBI skor, APRI ve FIB-4 indeks performanslarının ROC analizi eğrileri Şekil 1'de, farklı biyokimyasal skorlama formüllerinin F >2 ve ≥4 tahmininde optimal cut-off değerleri ve duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif prediktif değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir.



Tablo 2. Kronik hepatit C hastalarında İshak fibrozis evresini tahmin etmede ALBI, APRI ve FIB-4 indekslerinin doğruluğunu belirlemek için ROC analizi sonuçları

	Cut-off Değeri	Sn, %	Sp, %	PPV, %	NPV, %	+LR	-LR	Doğruluk, %	AUC	95% CI	p
Tüm hastalar											
ALBI											
F >2	-2.80	75	76.7	46.2	92	3.21	0.33	76.3	0.767	0.564-0.969	0.02
F ≥4	-2.44	100	94.1	66.7	100	17	0	94.7	0.956	0.889-1.000	0.003
APRI											
F >2	0.39	75	56.7	31.6	89.5	1.73	0.44	60.5	0.667	0.450-0.884	0.15
F ≥4	0.39	75	50	14.3	94.1	1.42	0.53	50	0.640	0.378-0.901	0.37
FIB-4											
F >2	0.99	87.5	76.7	50	95.8	3.75	0.16	79	0.863	0.714-1.000	0.002
F ≥4	1.69	100	82.4	40	100	5.67	0	84.2	0.926	0.833-1.000	0.006

AUC; eğri altı alan, Sn; duyarlılık, Sp; özgüllük, PPV; pozitif prediktif değer, NPV; negatif prediktif değer, +LR; pozitif olasılık oranı, -LR; negatif olasılık oranı.

TARTIŞMA

Kronik HCV enfeksiyonunda karaciğer biyopsisi prognoz ve tedavi yönteminin belirlenmesi için yapılmaktadır (19). Karaciğer biyopsisi, kronik hepatit C tanısında altın standart bir yöntem olmasına rağmen invaziv bir işlem olması, ağrı, kanama gibi bazı komplikasyonlar açısından risk taşıması ve sonuçların geç çıkması, karaciğerdeki yapısal değişiklikleri değerlendirmek için kolay uygulanabilir, düşük maliyetli alternatif yöntemler geliştirilmesine neden olmuştur (20). Çalışmamızda kronik HCV'li hastalarda oldukça önemli olan fibrozis evresi tahmininde ALBI, APRI ve FIB-4 skorlarının performansı araştırılmıştır.

Bu çalışma; kronik HCV'li hastalarda fibrozis tahmini için ALBI skorunun sonuçlarının değerlendirildiği nadir çalışmalardan biri olması açısından önemlidir. Çalışmada ALBI skoru ile, F >2 için hesaplanan AUROC değeri 0.767 olarak tespit edilmiştir. İleri karaciğer fibrozisinin göstergesi olan (F ≥4) için AUROC değeri 0.956 bulunmuştur. F >2 için cut-off -2.80 değerinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %75 ve %76.7, F ≥4 için cut-off -2.44 değerinde bulunmuş ve duyarlılık ve özgüllük ise sırasıyla %100 ve %94.1 bulunmuştur. Bu sonuçlara göre ALBI skorunun karaciğer fibrozisinin tanı ön görüşünde güvenle kullanılabileceği düşünülmüştür. ALBI skoru başlangıçta sirozlu hastaları prognozlarına göre sınıflandırmak için oluşturulmuş bir modeldir (15). Bu nedenle literatür çalışmalarında kronik HCV'li hastalarda karaciğer fibrozisi ile ALBI arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar oldukça azdır. Fujita ve ark.nın çalışmasında, kronik HCV'li 382 hastada ALBI skorunun fibrozis tahmini için AUROC değerini 0.786 ve cut-off -2.561 değerinde, sirotik ve non-sirotik olguların ayrımında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %73.2 ve %87.1 bulunmuştur (16).

Karaciğer biyopsisi karaciğer fibrozunun değerlendirilmesinde altın standart olsa da günümüzde neredeyse APRI skoru ve FIB-4 gibi invaziv olmayan yöntemlerle yer değiştirmektedir (21,22). Bu invaziv olmayan skorların temel avantajı, genellikle düşük maliyetli ve kullanımlarının çok basit olmasıdır. Hesaplamalar basit, hızlıdır ve standardizasyon gerektirmez (23). APRI ve FIB-4 skorlarının karaciğer fibrozunu değerlendirmede oldukça güvenilir olduğu kanıtlanmakla birlikte, farklı hasta popülasyonlarında doğrulanmasına ihtiyaç vardır (24,25). Yapılan çalışmalarda APRI skorunun anlamlı fibrozis için doğruluğu

%60 ile %82 arasında, siroz için ise %60 ve %88 arasında verilmiştir (26,27). Çalışmamızda APRI skoru F >2 ve F ≥4 hastalarda AUROC sırasıyla 0.667 ve 0.640 bulunmuştur. En iyi duyarlılık ve özgüllüğü gösteren cut-off değeri ise F >2 için 0.39 (duyarlılık %75, özgüllük %56.7), F ≥4 için 0.39 (duyarlılık %75, özgüllük %50) olarak tespit edilmiştir. Kronik HCV'li hastalarda yapılan diğer çalışmalarda ise AUROC değerleri 0.717 ile 0.891 arasındadır (27,28). Bu çalışmada APRI indeksinin AUROC değerleri diğer çalışmalara göre daha düşük bulunmuştur. Hasta sayısının az olmasının bu düşüklük ile ilgili olduğu düşünülebilir.

FIB-4'ün ileri fibrozis öngörüsü ile ilgili yapılan çalışmalarda da yüksek negatif ve pozitif prediktif oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir (23). Çalışmamızda FIB-4 skoru F >2 ve F ≥4 olan hastalarda ROC analizi ile AUC sırasıyla 0.863 ve 0.926 idi. En iyi duyarlılığı ve özgüllüğü gösteren cut-off değeri ise F >2 için 0.99 (duyarlılık %87.5, özgüllük %76.7), F ≥4 için 1.69 (duyarlılık %100, özgüllük %82.4) tespit edilmiştir. Kronik HCV'li hastalarda yapılan diğer çalışmalarda ise ROC AUC değerleri 0.783 ile 0.879 arasında saptanmıştır (28,29). Çalışmaya dahil edilen hasta sayımız diğer çalışmalara göre az olmakla birlikte sonuçlarımız FIB-4 indeksinin fibrozis tahmininde güvenilir bir belirteç olabileceğini göstermiştir.

Çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. Bunlardan en önemlisi hasta sayımızın az olmasıdır. Ayrıca bu tür çalışmalarda hasta sayısı ile birlikte toplumun genelini temsil etmesi amacıyla çok merkezli yapılmasının daha uygun olduğu düşünülmektedir. Son olarak çalışmanın seyri sırasında önemli prognostik faktörler hakkında veri toplanmasını engelleyebilecek retrospektif yapıda olması da kısıtlayıcı etken olarak düşünülebilir.

Sonuç olarak, kronik hepatit C hastalarında fibrozisi değerlendirmek için altın standart yöntem olan invaziv karaciğer biyopsisine alternatif olan non-invaziv ALBI skorunun fibrozis tahminindeki performansı incelenmiş olup sonuçlar diğer non-invaziv APRI ve FIB-4 skorları ile benzer bulunmuştur. Bu açıdan bakıldığında F >2 tahmininde nispeten FIB-4 daha güvenilir sonuçlar verirken F ≥4'de ise ALBI skoru daha değerli sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte daha geniş hasta grubunda ALBI skorunun performansının doğrulandığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

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

KAYNAKLAR

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161-76.
2. Hepatitis C [Internet]. [cited 2020 Jan 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-6.
4. Leone N, Rizzetto M. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005;51:31-46.
5. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418-31.
6. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303-10.
7. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
8. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al.; HALT-C Trial Group. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136:138-48.
9. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46:32-6.
10. Lidbury BA. Predicting liver disease post hepatitis virus infection: In silico pathology and pattern recognition. *EBioMedicine* 2018;35:10-11.
11. Agbim U, Asrani SK. Non-invasive assessment of liver fibrosis and prognosis: an update on serum and elastography markers. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:361-74.
12. World Health Organization. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection, 2015.
13. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
14. Shiha G, Ibrahim A, Helmy A, et al. Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) consensus guidelines on invasive and non-invasive assessment of hepatic fibrosis: a 2016 update. *Hepatol Int* 2017;11:1-30.
15. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015;33:550-8.
16. Fujita K, Oura K, Yoneyama H, et al. Albumin-bilirubin score indicates liver fibrosis staging and prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2019;49:731-42.
17. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-25.
18. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-26.
19. Cadranel JF, Noursbaum JB. Indications de la ponction biopsie hépatique au cours des maladies parenchymateuses diffuses du foie [Current trends in liver biopsy indications in chronic liver diseases]. *Presse Med* 2012;41:1064-70.
20. Trifan A, Stanciu C. Checkmate to liver biopsy in chronic hepatitis C? *World J Gastroenterol* 2012;18:5514-20.
21. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:772-9.
22. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: a systematic review. [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):308]. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):807-20.
23. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology* 2007;46:32-6.
24. Castera L, Pinzani M. Non-invasive assessment of liver fibrosis: are we ready? *Lancet* 2010;375:1419-20.
25. Castera L, Chouteau P, Hezode C, et al. Hepatitis C virus-induced hepatocellular steatosis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:711-5.
26. Sebastiani G, Alberti A. Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. *World J Gastroenterol* 2006;12:3682-94.
27. Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:686-93.
28. Cordie A, Salama A, El-Sharkawy M, et al. Comparing the efficiency of Fib-4, Egly-score, APRI, and GUCI in liver fibrosis staging in Egyptians with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2018;90:1106-11.
29. Cheng CH, Chu CY, Chen HL et al. Subgroup analysis of the predictive ability of aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) and fibrosis-4 (FIB-4) for assessing hepatic fibrosis among patients with chronic hepatitis C. [published online ahead of print, 2019 Nov 29]. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;S1684-1182(19)30138-0.

Yetişkin bireylerin sindirim sistemi problemlerinde besin ve bitkisel ürün kullanım durumları

Conditions of use of food and vegetable products in the adults having digestive system problems

✉ Dilan BARLİN¹, ✉ Aydan ERCAN²

Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, ¹Beslenme ve Diyet Birimi, Ankara

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, ²Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Edirne

Giriş ve Amaç: Bu çalışma yetişkin bireylerin sindirim sistemi problemlerinde kullandıkları besin ve bitkisel ürünleri saptamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Araştırma örneklemini, Aralık 2017-Mart 2018 tarihleri arasında Mersin ilinde bulunan bir devlet hastanesine herhangi bir nedenle başvurmuş, aynı hastanede görevli hekimler tarafından ilaç reçeteleri düzenlenmiş ve ilaç reçetelerini temin etmek amacıyla bir eczaneye gelmiş olan 18-80 yaş arası 196 yetişkin bireyden oluşmaktadır. Çalışmada veri toplama aracı olarak araştırmacı tarafından hazırlanan anket formu kullanılmıştır. Çalışma verileri SPSS 17.0 paket programı ile uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak değerlendirilmiştir. **Bulgular:** 196 yetişkin bireyin bulunduğu bu çalışmada 120 (%61.2) birey sık karşılaştığı sindirim sistemi yakınması olduğunu bildirmektedir. Bu bireylerin 57'si (%53.8) sindirim sistemi yakınmalarında besin ve bitkisel ürün kullanımı olduğunu bildirmiştir. 63'ü (%70) ise sindirim sistemi yakınmalarında besin ve bitkisel ürün kullanmadığını bildirmiştir. 76 bireyin (%38.8) sık yaşadığı sindirim sistemi yakınması bulunmamaktadır. Ancak yakınması olmayan bireylerin 49'u (%46.2) sindirim sistemi yakınmalarında besin ve bitkisel ürün kullanımı olduğunu bildirmiştir. **Sonuç:** Sindirim sistemi rahatsızlıkları için, etraftan duyulan, medya veya diğer kitle iletişim araçları üzerinden etkinliği kanıtlanmamış, bitkisel ürünler veya bitkiler kullanmak yerine fiziksel aktiviteyi arttırmak, dengeli ve düzenli beslenmek, yeterli su tüketimini sağlamak, doğru pişirme tekniklerini kullanmak, beslenme alışkanlıklarını düzenlemek gibi basit yaşam tarzı değişiklikleri ile üstesinden gelmek sağlıklı bir yaşam için temel oluşturacaktır.

Anahtar kelimeler: Bitkisel ürün, geleneksel tedavi, gastrointestinal sistem hastalıkları, beslenme, sindirim sistemi

Background and Aims: This study was conducted to determine the nutritional and herbal products used by adult individuals for their digestive system problems. **Materials and Methods:** The study sample consisted of 196 adult patients who were between 18 and 80 years old, admitted to a state hospital in Mersin Province for any reason between December 2017 and March 2018, prescribed a medication by doctors in the same hospital, and asked to go to a pharmacy to obtain prescriptions for medication. A questionnaire form prepared by the researcher was used as a data collection tool, and data were evaluated using appropriate statistical methods via SPSS 17.0. **Results:** Of the 196 adults included in this study, 120 (61.2%) reported frequent gastrointestinal complaints. Of these individuals, 57 (53.8%) presented with digestive system complaints due to food and plant products, 63 (70%) stated that they did not blame food and herbal products for their digestive system complaints, and 76 (38.8%) had no gastrointestinal complaints. However, 49 (46.2%) of the uncomfortable individuals mentioned that they used food and herbal products that likely caused their digestive system complaints. **Conclusions:** As a result, for digestive system disorders, no proven activity on media or other mass communication media was observed. Using plant products or plants, increasing physical activity, eating balanced and regular food, consuming a sufficient amount of water, utilizing correct cooking techniques, and regulating dietary habits coming from above with simple lifestyle changes will be the basis for having a healthy lifestyle.

Keywords: Herbal product, traditional treatment, gastrointestinal system diseases, nutrition, digestive system

GİRİŞ

Gastrointestinal sistem (GIS); organizmanın katı ve sıvı besinlerin sindirim kanalında ilerlemesi sırasında su, vitamin ve minerallerle birlikte karbonhidrat, protein ve yağların emilerek kan dolaşımına geçebileceği küçük yapı taşlarına parçalandığı kanal olması nedeniyle büyük önem taşımaktadır (1). Yeterli ve dengeli beslenme; canlıların büyümesi, gelişmesi, yaşamlarını devam ettirebilmeleri ve yaşamsal faaliyetlerini en iyi şekilde yapabilmeleri için gerekli besin öğelerinin alınmasıdır (2). Bireyin sağlığını ve

yaşamını sürdürebilmesinde yeterli ve dengeli beslenme kadar sağlıklı bir sindirim sistemine sahip olmak da büyük önem taşımaktadır. Ağızdan anüse kadar sindirim sisteminde görülebilen pek çok hastalığın türüne, görüldüğü bölgeye ve bireysel faktörlere bağlı olarak uygulanacak beslenme tedavi ilkeleri de farklılıklar göstermektedir. Medikal tedavinin yanı sıra beslenme tedavisinde temel amaç; akut veya kronik seyredabilen hastalık süresince hastanın komplikasyonlardan korunması için en uygun

İletişim: Aydan ERCAN

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Edirne

Tel: +90 284 213 30 42 • E-mail: aydanercan@trakya.edu.tr

Barlin D, Ercan A, et al. Conditions of use of food and vegetable products in the adults having digestive system problems. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:31-37. DOI: 10.17941/agd.708506

Geliş Tarihi: 19.08.2019 • Kabul Tarihi: 18.02.2020

beslenme programını hazırlamak ve bu süre içinde yeterli ve dengeli beslenmesini sağlayabilmektir. Bu amaçla, bazı besinler diyetten tamamen elimine edilebileceği gibi, tüketilen bazı besinlerin de miktar ve pişirme yöntemlerinin değiştirilmesi gündeme gelebilir (1,3,4). Sindirim sistemi problemleri ve hastalıkları, günümüzde en sık rastlanan sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Diğer vücut sistemlerini etkileyen hastalıklardan farklı olarak gastrointestinal hastalıklar doğrudan besin alımını, sindirimini ve emilimini etkilemesiyle hastalar için yüksek nutrisyonel risk oluşturmaktadır (5,6). Sindirim sistemi hastalıkları ve problemlerini azaltmak amacıyla bireysel olarak uygulanan kulaktan dolma, bilimsel kanıta dayalı olmayan geleneksel yöntemler beklentilerin aksine bu hastalıkların şiddetini azaltabileceği gibi arttırabilmektedir. Geleneksel ve tamamlayıcı tedavi, fiziksel ve ruhsal hastalıklardan korunma, iyileştirme veya tedavi etmede kullanılan farklı kültürlere özgü teori, inanç ve tecrübelerle dayalı, bilgi, beceri ve uygulamaların bütünüdür. Tamamlayıcı ve geleneksel tedavi, sıklıkla yaşam kalitesini yükseltmek, semptomları ve ilaçların yan etkilerini azaltmak, fiziksel ve psikolojik destek sağlamak amacıyla uygulanmaktadır (7). Ancak, genellikle tamamlayıcı ve/veya geleneksel tedavi ile aynı olduğu sanılan alternatif tedavi ise, bilimsel tıbbi uygulamalar yerine yapılan ve etkisi bilimsel olarak kanıtlanmamış tedavi yöntemlerini içermektedir (8). Tamamlayıcı, geleneksel ve alternatif tedavi uygulamaları ülkenin coğrafi konumuna, etnik kökenine, eğitim durumu ve sosyoekonomik faktörlere ve dini inanışlara göre farklılıklar göstermektedir. Bu çalışma, yetişkin bireylerin sindirim sistemi problemlerinde kullandıkları besin desteği ve bitkisel tedavi yöntem ve uygulamalarının saptanması amacıyla yürütülmüştür.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, tanımlayıcı ve durum saptama çalışması olarak planlanmış olup Aralık 2017-Mart 2018 tarihleri arasında Mersin ilinde bulunan bir devlet hastanesine herhangi bir nedenle başvurmuş, aynı hastanede görevli hekimler tarafından ilaç reçeteleri düzenlenmiş ve ilaç reçetelerini temin etmek amacıyla hastaneye en yakın olan bir eczaneye gelmiş olan, 18-80 yaş arası 196 yetişkinden oluşmaktadır. Çalışmanın verileri, araştırmacı tarafından geliştirilen anket formunun, yüz yüze görüşme tekniği kullanılarak uygulanmasıyla toplanmıştır. Anket formu sosyo-demografik özellikler, sağlık durumu, beslenme alışkanlıkları, geleneksel tedavi hakkındaki bilgiler ile bireylerin sindirim sistemi problemlerinde bitkisel ilaç ve besin kullanımına yönelik tutum ve davranışlarını içermektedir. Çalışma verileri SPSS 17.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiş ve değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Araştırma kapsamına alınan 196 bireyin, 74'ü erkek (%37.8), 122'si kadındır (%62.2). Katılımcıların yaşları 18-80 yıl arasında değişmekte olup, kadınların yaş ortalamaları 44.9 ± 14.2 yıldır. Kadınların 36'sı (%29.5), erkeklerin 23'ü (%31.1) lisans mezunudur. Kadınların 75'i (%61.5), erkeklerin 45'i (%60.8) GİS şikayeti bulunduğunu beyan etmişlerdir ($p < 0.05$). Katılımcıların beyanlarına bakıldığında şişkinlik, mide yanması ve konstipasyonun en sık karşılaşılan şikayetler olduğu görülmektedir (Tablo 1).

Sık yaşanan sindirim sistemi rahatsızlıkları bulunan 57 kişi (%53.8) bu rahatsızlıklarda besin ve bitki kullandığını, 63 kişi (%70) ise kullanmadığını belirtmiştir. Sık yaşadığı sindirim sistemi rahatsızlığı olmadığını belirten, sindirim sistemi rahatsızlıklarında besin ve bitki kullananlar 49 kişi (%46.2), kullanmayanlar ise 27 kişidir (%30) ($p > 0.05$). Bireylerin GİS yakınmalarına göre beslenme alışkanlıkları değerlendirildiğinde GİS şikâyeti olan 16 kişi (%8.2) yeterli ve dengeli beslenmediğini (%8.2), 86 kişi (%43.9) genellikle yeterli ve dengeli beslendiğini, 18 kişi ise (%9.2) her zaman yeterli ve dengeli beslendiğini belirtmektedir. GİS şikâyeti olan 11 (%5.6) kişi hiç öğün atlamadığını, 6 kişi (%5.6) her zaman öğün atladığını, 75 kişi (%38.3) nadiren de olsa öğün atladığını, 28 kişi (%14.3) her zaman öğün atladığını bildirmektedir. GİS şikâyeti olan 69 kişi (%35.2) öğün saatlerinin düzenli olduğunu belirtirken, 51 kişi (%26) öğün saatinin düzensiz olduğunu bildirmektedir. GİS şikâyeti olan 73 kişi (%37.2) atıştırma alışkanlığı olduğunu belirtmektedir. GİS şikâyeti olan 57 (%29.1) kişi ayda 1-2 kez de olsa dışarıdan yediğini bildirmektedir. Her gün dışarıda yediğini bildiren 18 (%7.7) kişinin 15'inde ise GİS şikâyeti olduğu görülmektedir. GİS şikâyeti olan 31 kişi (%15.8) haftada 2-3 kez dışarıda yediğini belirtmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Bireylerin ortalama su tüketimlerinin 1700 ml olduğu görülmektedir (Tablo 2). Beslenme alışkanlıkları ile GİS şikayetleri karşılaştırıldı-

Tablo 1. Bireylerin en sık belirttiği GİS* yakınmalarının dağılımları

	N	%
Şişkinlik	45	23.0
Mide yanması	34	17.3
Konstipasyon	33	16.8
Reflü	24	12.2
Gastrit	20	10.2
Diyare	6	3.1

*Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.

Tablo 2. Bireylerin beslenme alışkanlıkları ile GİS yakınma durumlarının dağılımı

Beslenme Durumu	GİS Şikayeti					
	Var		Yok		Toplam	
Yeterli ve dengeli beslenme durumu	N	%	N	%	N	%
Hiç	16	8.2	11	5.6	27	13.8
Genellikle	86	43.9	47	24	133	67.9
Her zaman	18	9.2	18	9.2	36	18.3
						p = 0.27
Öğün atlama durumu						
Hiç atlamıyor	11	5.6	8	4.1	19	9.7
Nadiren atlıyor	75	38.3	45	23	120	61.2
Sık sık atlıyor	28	14.3	19	9.7	47	24.0
Her zaman atlıyor	6	3.1	4	2	10	5.1
						p = 0.97
Öğün saatleri düzenli mi?						
Düzenli	69	35.2	49	25	118	60.2
Düzensiz	51	26	27	13.8	78	39.8
						p = 0.33
Atıştırma alışkanlığı var mı?						
Var	73	37.2	38	19.4	111	56.6
Yok	47	24	38	19.4	85	43.4
						p = 0.13
Ev dışı yeme sıklığı						
Hiç	7	3.6	-	-	7	3.6
Her gün	15	7.7	3	1.5	18	9.2
Haftada 2-3	31	15.8	28	14.3	59	30.1
Haftada 4-5	10	5.1	8	4.1	18	9.2
Ayda 1-2	57	29.1	37	18.9	94	48.0
						p=0.03*
Ortalama su tüketimi	1700 ml					

ki kare testi uygulanmıştır.

ğında gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmasa da GİS şikayeti olmayan kişilerin, olanlara göre daha sağlıklı ve doğru beslenme alışkanlıklarına sahip oldukları görülmüştür. Bireylerin yemek yeme hızına

Tablo 3. Yemek yeme hızına göre GİS şikâyeti bulunma durumu

Yeme Hızı	GİS Şikâyeti			
	Var		Yok	
	N	%	N	%
Çok yavaş	2	1.7	2	2.6
Yavaş	10	8.2	5	6.6
Normal	36	30	40	52.7
Hızlı	53	44.3	27	35.5
Çok hızlı	19	15.8	2	2.6
Toplam	120	100	76	100

ki kare uygulanmıştır. p=0.005*

göre sindirim sistemi rahatsızlığı bulunma durumlarına bakıldığında, çok hızlı yediğini belirten 19 kişinin (%9.7), hızlı yediğini belirten 53 kişinin (%27) sindirim sistemi rahatsızlığı bulunmaktadır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0.05) (Tablo 3). Çalışmaya katılanların cinsiyetlerine göre sindirim sistemi şikayetlerinde besin ve bitki kullanımlarına bakıldığında, kadınların 55'i (%45.1), erkeklerin 23'ü sindirim sistemi şikayetlerinde besin ve bitki kullanımları olduğunu belirtmektedir. Kadınların 67'si (%54.9), erkeklerin 51'i (%68.9) sindirim sistemi şikayetlerinde besin ve bitki kullanmadığını belirtmektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p <0.05). Sık yaşadığı GİS şikayetinin var olduğunu bildirenler mide yanması için; başta elma olmak üzere (%4.2), maden suyu, leblebi, süt, nane, zencefil, ekme kullandıklarını belirtmektedir. Sık yaşadığı GİS şikâyeti bulunmadığını bildiren kişiler ise mide yanması durumu yaşadıklarında; yine başta elma olmak üzere (%19.7), maden suyu, leblebi, süt, nane ve ekme kullananlardır. Sık yaşadığı GİS şikâyeti olan kişiler konstipasyon durumunda; başta kuru

Tablo 4. Bireylerin geleneksel tedavi yöntemlerinde kullandıkları bilgi kaynakları

	1. sırada		2. sırada		3. sırada		4. sırada		5. sırada	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Aile büyükleri	57	29.1	46	23.5	31	15.8	30	15.3	32	16.3
Medya (tv, gazete, internet, dergi)	40	20.4	49	25	35	17.4	46	23.5	26	13.3
Doktor	64	32.6	24	12.2	51	26	25	12.8	32	16.3
Herbalistler	25	12.8	40	20.4	28	14.3	59	30.1	44	22.4
Aktarlar	10	5.1	37	18.9	52	26.5	36	18.3	61	30.5

kayısı (%15), zeytinyağı, kekik suyu, kuru incir kullanmaktadırlar. Sık yaşadığı GİS şikâyeti bulunmamasına rağmen, bazı katılımcılar da, konstipasyon durumunda kuru incir (%13.2) başta olmak üzere, kuru kayısı, zeytin yağı, salatalık+su kullanımı belirtilmektedir. GİS şikâyeti olduğunu bildirenler, diyare durumunda; başta haşlanmış patates (%11.7), kuru Türk kahvesi-limon, muz, kola kullanımı belirtilmektedir. GİS şikâyeti olmadığını belirtenlerse herhangi bir dönemde diyare olduklarında ise başta kuru Türk kahvesi-limon (%27.6) ve muz (%25), haşlanmış patates, kola, leblebi, yoğurt ve kuru çay kullanımını belirtmektedir. GİS şikâyeti bildirenler şişkinlik durumunda ise başta maden suyu olmak üzere (%12.5), rezene, kimyon, yeşil çay kullanmaktadır. Bireylerin geleneksel tedavi yöntemlerinde kullandıkları bilgi kaynaklarına bakıldığında 64 kişi (%32.6) bilgi kaynağı olarak 1. sırada doktorları, 57 (%29.1) kişi 1. sırada aile büyüklerini, 40 (%20.4) kişi 1. sırada medyayı (tv, gazete, internet, dergi), 25 (%12.8) kişi 1. sırada herbalistleri ve 10 (%5.1) kişi 1. sırada aktarları kullandıklarını belirtmiştir. Ardından 49 (%25) kişi bilgi kaynağı olarak 2. sırada medyayı, 46 (%23.5) kişi 2. sırada aile büyüklerini ve 40 (%20.4) kişi 2. sırada herbalistleri, 37 (%18.9) kişi 2. sırada aktarları ve 24 (%12.2) kişi 2. sırada doktorları kullandıklarını belirtmiştir. 61 kişi (%30.5) en son sırada aktarları kullanmaktadır (Tablo 4).

Bireylerin kullandıkları bitkisel ürünleri temin etme yerlerine bakıldığında, 81 kişi (%41.4) aktarlarda açıkta satılan (karışım, toz, çay) gibi ürünlerden, 53 kişi (%27) eczane (kullanıma hazır tablet, toz ya da şurup), 51 kişi (%26) aktarlarda kapalı kutuda satılan ürünlerden (karışım, toz, çay), 3 kişi (%1.5) internetten, 5 kişi (%2.6) halk pazarından temin ettiğini belirtirken, 3 kişi (%1.5) herhangi bir ürün temin etmediğini belirtmiştir (Tablo 5).

TARTIŞMA

Bireylerin sağlığını ve dolayısıyla yaşam kalitesini olumsuz etkileyen gastrointestinal sistem hastalıkları toplumda yüksek bir prevalansa sahiptir. Fonksiyonel sindirim

bozuklukları gastrointestinal bozuklukların en önemileri olmakla birlikte sindirim sistemi şikâyeti ile sağlık kurumlarının gastroenteroloji bölümlerine başvuran hastaların yaklaşık %50'sinin kronik gastrointestinal rahatsızlıkları olduğu belirtilmektedir. Hem enfeksiyonların bir sonucu hem de beslenme, stres gibi pek çok nedenle akut olarak diyare, reflü, gastroenterit, konstipasyon, şişkinlik gibi şikâyetler ortaya çıkmaktadır (9). Barsak-beyin aksının da birbiriyle ilişkili olduğu da görülmektedir ve psikolojik etmenlerin gastrointestinal şikâyetleri tetikleyebileceği belirtilmektedir (10). Gastrointestinal sistem temel olarak beslenme ve metabolik ürünlerin atılmasında önem taşımaktadır. Gastrointestinal sistemdeki sorunlar diğer birçok organı etkileyebilmekte ve uzun dönemde ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Çoğu zaman önemsenmeyen bu şikâyetler için bireyler geçici çözümlere başvurabilmektedirler. Başvurulan bu geçici çözümler bilinçsizce ve kulaktan dolma, güvenilir olmayan kaynaklardan gelen duyumlarla olabilmekte ve bu da sağlık açısından risk taşımaktadır (11). Yapılan bir çalışmada katılımcıların bitkisel ürünler ile tedaviye yöneltilen sağlık sorunlarının; en fazla bağırsak hastalığı ve vücut ağırlığını azaltmak olduğu belirtilmektedir (11). Brezilya'da yapılan popülasyon temelli bir araştırma, kadınların gastrointestinal semptomlarının 1.5 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Kadınların, erkeklere göre daha fazla olmak üzere

Tablo 5. Kullanılan bitkisel ürünleri temin etme yeri/şekli

	N	%
Eczane	53	27
Aktar (açıkta satılan ürünlerden)	81	41.4
Aktar (ambalajlı satılan ürünlerden)	51	26
İnternet	3	1.5
Semt pazarı	5	2.6
Temin etmem	3	1.5

haftada en az iki kez, mide ekşimesi, midede yanma hissi, asit yetersizliği, yutma zorluğu gibi yakınmaları olduğu saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda, çalışmaya katılan kadınların %62.5'i, erkeklerin ise %37.5'i gastrointestinal rahatsızlığı olduğunu bildirmiştir.

Yapılan bir çalışmada geleneksel ve tamamlayıcı tedavi uygulamalarına başvuran hastaların %90.6'sı bitkisel karışımlar ve bitki çayları kullandıklarını belirtmişlerdir. Hastaların demografik özellikleri ile geleneksel tedavi kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (13). Bizim çalışmamızda da sindirim sistemi şikâyeti bulunan bireylerin %53.8'i bu rahatsızlıklarında yardımcı besin ve bitkisel ilaç kullandıklarını, %70'i ise kullanmadıklarını beyan etmişlerdir. Ancak, GİS şikâyeti olmadığı halde bitkisel ürün ve besin kullandığını belirten kişilerin de varlığı dikkat çekmektedir (%46.2). Bu durum, GİS hastalıklarının farkında olan veya kronik GİS hastalığı olan kişilerin, hekim kontrolü altında ve farmakolojik tedavi aldıklarını, ancak akut GİS şikâyeti olanların ise geçici çözümler bulmaya çalıştıklarını düşündürmektedir. Bu çalışmada da GİS şikâyeti bulunduğunu söyleyenlerin verdikleri yanıtlara göre mide yanması için en fazla maden suyu, elma, leblebi, süt, nane ve zencefil; şişkinlik için en fazla maden suyu, karbonat, yeşil çay, rezene ve kimyon; konstipasyon için en fazla, kuru kayısı, zeytinyağı, kuru incir, kavun, kekik suyu, salatalık ile birlikte su, keten tohumu; diyare için en fazla haşlanmış patates, kuru Türk kahvesi-limon, muz, kola, kuru çay, leblebi, yoğurt kullanımı görülmekteyken, sık yaşadığı GİS şikâyeti olmadığı halde akut olarak yaşadığında besin ve bitkisel ürün kullanımı olduğunu belirten bireylerin de benzer şekilde kullanımları olduğu görülmüştür. Diğer yandan, çalışmaya katılanlar arasında GİS şikâyetleri için ticari bitkisel ürün kullandığını beyan eden birey olmamıştır. Zengin bir diyet lifi olduğu bildirilen kimyon tohumu; besinlerin mide içerisinde uygun kıvam oluşturmasını sağlayarak, yetersiz sindirim sonucu oluşabilecek şişkinlik, gaz, diyare veya konstipasyon gibi sindirim sistemi sorunlarını engellemektedir. Tohumlarının çiğnenmesi sindirime yardımcı olsa da çay gibi tüketilmesinin en etkili ve doğru yol olduğu bildirilmiştir (14). Nane yağı ile yapılan çok sayıda klinik çalışma da; iyi tolere edildiği, ancak özafagus sfinkterin gevşemesine neden olarak asit reflüsüne neden olabileceği için teorik kaygılar bulunduğu bildirilmiştir (15). Kekik ise bileşiminde yüksek miktarda bulunan organik asitler ve flavonoidler barındırıldığından, yüksek bir antioksidan aktiviteye sahip olarak değerlendirilmiştir (16). Bu nedenle oral olarak alınan kekik yağının bakteriyel ve viral enfeksiyonları iyileştirmede etkili olduğu belirtilmektedir (15,17). Bu çalışmada da bireylerin, mide yanması, konstipasyon ve şişkinlik için kekik veya kekik suyu kullanımını belirttiği görülmektedir. Kro-

nik böbrek yetmezliği olan hastaların beslenme durumunu iyileştirmeyi amaçlayan bir çalışmada 4 hafta boyunca günlük 60 ml zeytinyağı kullanımının konstipasyonu azalttığı, ancak müdahalenin sonlandırılmasından altı ay sonra konstipasyon şikâyetlerinin tekrar başladığı bildirilmiştir (18). Semptomlar ayrıntılı olarak incelendiğinde de keten tohumuna göre zeytinyağının konstipasyon semptomlarının azaltılmasında daha etkili olduğu belirtilmiştir (19). Salatalık tohumlarından elde edilen ekstrenin antioksidan ve anti-ülser etkisi, sıçanlarda ülser modellemesi yapılarak çalışılmış, çalışma sürecinde yapılan ölçümler sonucu salatalık ekstraktının antioksidan aktivitesinin önemli bir anti-ülser potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir. Ekstratın fitokimyasal taraması, salatalık tohumlarında tanenlerin, proteinlerin, amino asitlerin, triterpenoidlerin, fitosterollerin ve karbonhidratların varlığını göstermektedir. Salatalık tohumlarının anti-ülser aktivitesi, tanen içeriğine bağlanmıştır (20). İshal önleyici özellik gösteren yeşil muz ve pektinin etkilerini değerlendirmek için, çocuklarda yeşil muz-pektin diyeti uygulanan bir araştırmada tedaviden önce ve sonra laktuloz-mannitol testiyle bağırsak geçirgenliği ve bütünlüğü belirlenmiştir. Yeşil muz ve pektinin anormal mukozal geçirgenliğini iyileştirdiği gösterilmiştir. İyileştirilmiş mukozal geçirgenlik, gaita kıvamında iyileşme ve dışkılama miktarında bir düşüşle eş zamanlı bir düzleşme sağladığı ve bu etkilerle bağırsaktan absorpsiyonun regüle olduğu bildirilmiştir. Yeşil muz ve pektinin antidiyaretik etki gösterdiği mekanizmanın kolonik kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) bütirat, asetat, propiyonat üretimine aracılık ettiği ve kolonik, tuz ve su emilimini uyardığı ileri sürülmektedir (21,22). Kuru kayısının, mide kanserine yol açan *Helicobacter pylori* kaynaklı kronik atrofik gastrite karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (23).

Yetişkin bireylerin GİS şikâyetlerinde biyolojik temelli uygulamaların sorgulandığı bu çalışmada katılımcıların %41.4'ü, kullandıkları bitkisel ürünleri aktarlarda açıkta satılan toz, karışım, çay gibi ürünlerden yana kullandıklarını beyan etmişlerdir. Bu bitkisel ürünleri kullandığını bildirmedikleri halde bireylerin %27'si hazır tablet, toz ya da şurup şeklinde eczanelerden temin etmekte olduğunu, %26'sı da yine ambalajlanmış toz, karışım, çay şeklinde temin ettiğini belirtmiştir. Bitkiler veya bitkisel ürünler açık havaya maruz kaldıklarından hem tozlarla taşınan *E. coli*, *Salmonella spp.*, *B. cereus*, *C. perfringens* gibi patojen mikroorganizmalar hem de haşerelerin ve diğer canlıların çeşitli atıkları ile kontamine olabilmektedirler. Kontamine olmuş bitkiler de oral alım sonucu besin zehirlenmelerine neden olabilmekte ve sağlık üzerinde tehlike oluşturmaktadır (24). Çalışmalara katılanların bir kısmı hekim önerisiyle bitkisel ürün kullanımının daha doğru olduğunu belirtirken, bir kısmı da bitkisel tedavinin ilaç-

lardan daha etkili olduğunu belirtmektedir. Bu durum bitkisel ürünlerle ilgili bilgi eksikliğinin bulunduğunu göstermektedir (25,26). ABD’de 1000 üniversite öğrencisi üzerinde yapılan bir çalışma ile tutarlı olarak; aile, bitkisel ürün kullanımı ile ilgili önemli bir bilgi kaynağı olarak bulunmaktadır (27). Bu çalışmada ise tamamlayıcı tedavide bitkisel kaynakların kullanım bilgi kaynağı olarak bireylerin %29.1’i 1. sırada aileyi tercih ederken, %32.6’sı bilgi kaynağı olarak 1. sırada doktorları tercih ettiğini belirtmişlerdir. Bitkisel ürünlerin kullanımı hakkında aile tavsiyesine güvenmek, kullanıcılar arasında genel bir bilimsel bilgi ve sorgulama eksikliğini göstermektedir. Bitkisel ürünlerin hastalıkların tedavisinde kullanımları insanlık kadar eski olsa da geleneksel kullanımlar bu ürünlerin etkinliği için bir ölçüt olarak kabul edilmemektedir (28). Bu tür ürünlerin güvenli kullanımı arkadaş veya aile tavsiyeleri yerine, kullanım sonuçlarını gösteren yeterli bilimsel kanıtların temeline dayandırılmalıdır. ABD’de genç yetişkin hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da, bireylerin sadece %24’ünün kullandıkları bitkisel ürünleri sağlık profesyonellerine danıştığını gösterilmiştir (29). Türkiye’de bir gastroenteroloji polikliniğine başvuran hastalarda, geleneksel tedavi olarak bitki kullanımının insidansını içeren çalışmada, gastrointestinal rahatsızlıkları olan hastalarda geleneksel tedavi olarak bitkileri tercih etme oranının %36.6 olduğu belirtilmektedir (30). Bizim çalışmamızda ise gastrointestinal rahatsızlığı olan bireylerin %53.8’i geleneksel tedavide besin ve bitki/bitkisel ürün tercih ettiğini bildirmişlerdir. Bitkisel ilaçların kullanımı ile ilgili önemli bir endişe onların güvenlik, dozaj ve toksisite profilidir. Dünya çapında, bitkisel ürün kullanımında çeşitli toksisite vakaları bildirilmektedir. Bunların en önemlisi, kullanan kadınlar arasında böbrek yetmezliğinin gelişmesidir. Bitkisel ürünlerin standardizasyonu; kullanılan bitkinin türüne, kimyasal yapısına, yetiştirme koşullarına, hasat dönemlerine ve depolama koşullarına bağlı olarak farklılık göstermesi nedeniyle zor olmasının yanında uzun zaman almaktadır (31). Ancak, bitkisel ürünlerin kullanımı; medyadaki yaygın tanımlar, reklamlar ve asılsız sağlık beyanı iddiaları nedeniyle artmakta ve sıklıkla toksik cevaplar ortaya çıkmaktadır. Bitkilerdeki biyoaktif bileşikler, halen ve tam olarak tanımlanamamış, toksisite ve yan etkiler konusunda yeterli bilgiler sağlanamamıştır (32).

Genel beslenme alışkanlıklarında, bireylerin yemek yeme hızı ve dışardan yeme sıklığı ile sindirim sistemi hastalıkları bulunma durumlarına bakıldığında yemek yeme hızı çok hızlı olan 21 bireyin 19’unun (%90.5) sık yaşadığı sindirim sistemi rahatsızlığı olduğu görülmektedir. Dışardan yeme sıklığına göre ise her gün dışardan yediğini belirten 18 bireyin 15’inin (%83.3) sık yaşadığı sindirim sistemi hastalığı olduğu görülmektedir. Bu farklar istatistiksel olarak

anlamli bulunmuştur ($p < 0.05$). Aynı zamanda bireylerin su tüketim ortalamalarının 1700 ml olduğu görülmektedir. 18-64 yaş arası erişkinlerde yetersiz su tüketiminin daha yüksek beden kitle indeksi (BKİ) ve obezite ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu da dolaylı olarak gastrointestinal sistem ile ilişkili olduğundan; su tüketiminin, 70 kg’lık yetişkin bir erkeğe ve 58 kg’lık yetişkin bir kadına dayanarak, yetişkin kadınlar için 2.2 l/ gün ve erkekler için 2.5 l/gün su tüketimine ihtiyacı olduğu belirtilmektedir (33).

Genel beslenme alışkanlıklarına göre GIS şikâyeti olan bireylerin 75’i (%38.3) nadiren de olsa öğün atladığını belirtmektedir. Obez bireylerle yapılan bir çalışmada atlanan öğünlerin obeziteye neden olmasından dolayı, dolaylı olarak gastroözofageal reflü ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (34). GIS şikâyeti olan 51 (%26) kişinin nadiren de olsa öğün atladığı görülmektedir. GIS şikâyeti olan 51 (%26) kişinin öğün saatleri de düzensizdir. GIS şikâyeti olan 73 kişinin (%37.2) çips, kola, çikolata vb. gibi atıştırmalık alışkanlığı bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada zararlı atıştırmalık tüketiminin hem asit-peptik hastalığına neden olduğu hem de H. pylori görülme sıklığını arttırdığı bildirilmiştir (35).

Sonuç olarak, bu çalışmada gastrointestinal rahatsızlıklarda bitkisel ürünler ile bazı besinlerin kullanımına yönelik tutumlar bulunsa da tanı almış kişilerin öncelikle medikal tedaviyi tercih ettikleri görülmüştür. Toplumun geleneksel ve tamamlayıcı tedavi, alternatif tedavi konularında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Diğer yandan toplum bireylerine hastalıklar, besinler ve bitkisel ürünlerin etkileşimleri konusunda da doğru kaynaklardan güvenilir bilgi aktarımının da hastalıkların tedavi sürecinde olumlu etkileri olacağı düşünülmektedir.

Bitkisel ürün kullanımının sadece sağlıkla alakalı bir durum olmadığını ve bu ürünlerin kullanımının sosyal ve kültürel boyutu da düşünülerek, başta sağlık profesyonelleri tarafından durum ciddiye alınmalı ve gerekli bilgilendirme yapılarak, bireylerin sağlığının zarar görmesi engellenmelidir. Aynı zamanda bu konuda kitle iletişim araçları ile bireylerin rahatlıkla ulaşabileceği bilimsellikten uzak bilgileri engelleme hususunda çalışmalara gidilmelidir. Ayrıca bitkisel ürünlerin etkinlik, güvenlik ve maliyet açısından da değerlendirilmesi ve daha fazla bilgi edinilmesi gerekmektedir. Bu alanda ilerlemenin önündeki en büyük engeller, araştırma fonlarının eksikliği ve yeni klinik çalışmaların tasarlanmasında titiz metodolojilerin daha az kullanılmasıdır. Hem klinik öncesi hem de klinik çalışmalara dayanarak gastrointestinal hastalıkların tedavisinde bazı bitkiler için önemli kanıtlar görülebilmektedir ancak, klinik denemelerin çoğu küçük ya da optimal olmayan metodolojilerdir. Bazı çalışmaların çelişkili sonuçları, doz-

ların belirlenememesi, bileşenler ve sonuç ölçütleri için standardizasyon eksikliği bu ürünlerin güvenli kullanımını sağlayamamaktadır. Bu nedenlerle birlikte sindirim sistemi rahatsızlıkları için, etraftan duyulan, medya veya diğer kitle iletişim araçları üzerinden etkinliği kanıtlanmamış, daha önce duyulmamış bitkisel ürünler veya bitkiler kullanmak yerine fiziksel aktiviteyi arttırmak, dengeli ve düzenli beslenmek, her besin ögesinden yeteri kadar almak, yeterli su tüketimini sağlamak, doğru pişirme tekniklerini kullanmak, beslenme alışkanlıklarını düzenlemek gibi basit yaşam tarzı değişiklikleri ile üstesinden gelmek sağlıklı bir yaşam için temel oluşturacaktır. Uygun bilgi sistemle-

rinin, hizmetlerinin ve desteğinin sağlanması, yetişkinler tarafından yanlış kullanım ve gelişmişliğin önlenmesi için birincil sağlık hizmetleri sistemi çerçevesinde bir düzenleme sağlanması gerekmektedir. Ayrıca bütün bunlar dışında doğrudan veya dolaylı olarak psikolojik durum ile de ilişkili olan gastrointestinal sistem hastalıkları psikiyatri konsültasyonu istenen tıbbi hastalıklar arasında birinci sırada yer almaktadır. Bütün bu yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte, bireylerin emosyonel durumları da değerlendirilerek yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

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

KAYNAKLAR

1. Akbulut G, Çiftçi H, Yıldız E. Sindirim Sistemi Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi. 2008. Erişim: http://beslenme.gov.tr/content/files/yeterlibeslenme/hastaliklarda_beslenme/c8.pdf Erişim Tarihi: 1.07.2018.
2. Alpar F. Vücut geliştirme sporcularında beslenme, fiziksel aktivite ve besin takviyesi kullanım durumlarının incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2011, Ankara.
3. Bkope ET, Kellerman RD. The digestive system. In: Bope ET (ed). Conn's Current Therapy 2016. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016: Chap 8.
4. Carlson MJ, Moore CE, Tsai CM, Shulman RJ, Chumpitazi BP. Child and parent perceived food-induced gastrointestinal symptoms and quality of life in children with functional gastrointestinal disorders. J Acad Nutr Diet 2014;114:403-13.
5. Carey S, Ferrie S, Young J, Allman-Farinelli M. Long-term nutrition support in gastrointestinal disease-a systematic review of the evidence. Nutrition 2012;28:4-8.
6. Akaslan A, Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar tanısında kullanılan Roma III Kriterlerinin Türkçeye uyarlanması ve geçerlik güvenilirliği. Uzmanlık tezi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, 2011.
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı. Erişim : <https://getatportal.saglik.gov.tr/TR,24683/geleneksel-ve-tamamlayici-tip-nedir.html> Erişim Tarihi 2.03.2019.
8. Özçelik G, Toprak D. Why is phytotherapy preferred? Ankara Med J 2015;15:48-58.
9. Kasper Dennis L, Braunwald E, Hauser S, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw - Hill Medical Publishing Division: 1746-1762,2005.
10. İliaz R, Kaymakoglu S. Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları ve otilyonum bromür-simetikon kombinasyonu. Güncel Gastroenteroloji 2016;20:409-14.
11. Yilmazel G, Naçar M. Herbal products: utilization, knowledge and attitudes of Turkish adults. Int J Basic Clin Pharmacol 2018;5:2426-31.
12. do Rosário Dias de Oliveira Latorre M, Medeiros da Silva A, Chinzon D, Eisig JN, Dias-Bastos TR. Epidemiology of upper gastrointestinal symptoms in Brazil (EpiGastro): a population-based study according to sex and age group. World J Gastroenterol 2014;20:17388-98.
13. Arı E, Yılmaz V. Tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımına yönelik tutum ve davranışların önerilen bir yapısal model ile araştırılması. Uluslararası Alanya İşletme Fakültesi Dergisi 2016;8:13-24.
14. 6 Science Backed Health Benefits of Caraway Seeds- 2018 Research. Erişim: <https://healthyfocus.org/health-benefits-of-caraway-seeds/>Erişim tarihi: 06-07-2018
15. Hawthorn M, Ferrante J, Luchowski E, et al. The actions of peppermint oil and menthol on calcium channel dependent processes in intestinal, neuronal and cardiac preparations. Aliment Pharmacol Ther 1988;2:101-18.
16. Dragland S, Senoo H, Wake K, Holte K, Blomhoff R. Several culinary and medicinal herbs are important sources of dietary antioxidants. J Nutr 2003;133:1286-90.
17. Barrett S. Regulatory Actions against Michael Teplitsky, M.D. Quackwatch, 13 June 2005. Retrieved 2 November 2010. (<https://quackwatch.org/11ind/teplitsky/>)
18. Pérez VB, Gil-Cunquero JM, Borrego FJ, et al. Preliminary study on efficacy and tolerance of a "coupage" of olive oil in patients with chronic kidney disease. Nutritional evaluation. Nefrología 2007;27:472-81.
19. Ramos CI, de Lima AFA, Grilli DG, Cuppari L. The short-term effects of olive oil and flaxseed oil for the treatment of constipation in hemodialysis patients. J Ren Nutr 2015;25:50-6.
20. Gill NS, Garg M, Bansal R, et al. Evaluation of antioxidant and anti-ulcer potential of Cucumis sativum L. seed extract in rats. Asian Journal of Clinical Nutrition 2009;1:131-8.
21. Rabbani GH, Albert MJ, Rahman H, Chowdhury AK. Short-chain fatty acids inhibit fluid and electrolyte loss induced by cholera toxin in proximal colon of rabbit in vivo. Dig Dis Sci 1999;44:1547-53.

Gallbladder agenesis: A rare anomaly of the biliary system

Safra kesesi agenezi; safra yollarının nadir görülen bir anomalisi

📧 Oğuz Abdullah UYAROĞLU

Department of Internal Medicine, Dr. Hulusi Alataş Elmadağ State Hospital Elmadağ, Ankara

Dear Editor;

A 44-year-old man visited our outpatient clinic for a routine checkup with no complaint. He was not using any medications or alcohol. His vital signs and physical examination were normal. Liver enzymes were all within normal range, but cholestatic enzymes were mildly elevated: alkaline phosphatase: 124 (30-120 U/L), gamma-glutamyl transferase: 81 (0-55 U/L), and total bilirubin: 1.10 (0.3-1.2 mg/dL). Hepatobiliary ultrasonography (US) revealed a liver of slightly elevated size (16 cm) with normal structure and parenchymal echogenicity. Intra- and extra-hepatic bile ducts were not dilated. US did not visualize the gallbladder clearly (Figure 1). The patient was anxious when he learned that US showed an invisible gallbladder. Two months later, he visited our outpatient clinic again. He was still anxious. We learned that he sought medical attention at other hospitals, and repeated US revealed

an invisible gallbladder, but doctors suspected a contracted or porcelain gallbladder. Computer tomography was performed, which confirmed the absence of a visible gallbladder with normal intra- and extra-hepatic bile ducts similar to suspected contracted or porcelain gallbladder. We performed magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), which revealed normal intra- and extra-hepatic bile ducts and pancreatic duct with no dilation or filling defect. The gallbladder was not detected (Figure 2).

Gallbladder agenesis (GA) is a rare congenital anomaly of the biliary system with an estimated incidence of 13-65 individuals per 100 000 cases (1). Three groups of GA were identified in 1988 (2): asymptomatic (35%), which comprised individuals diagnosed at autopsy or laparo-

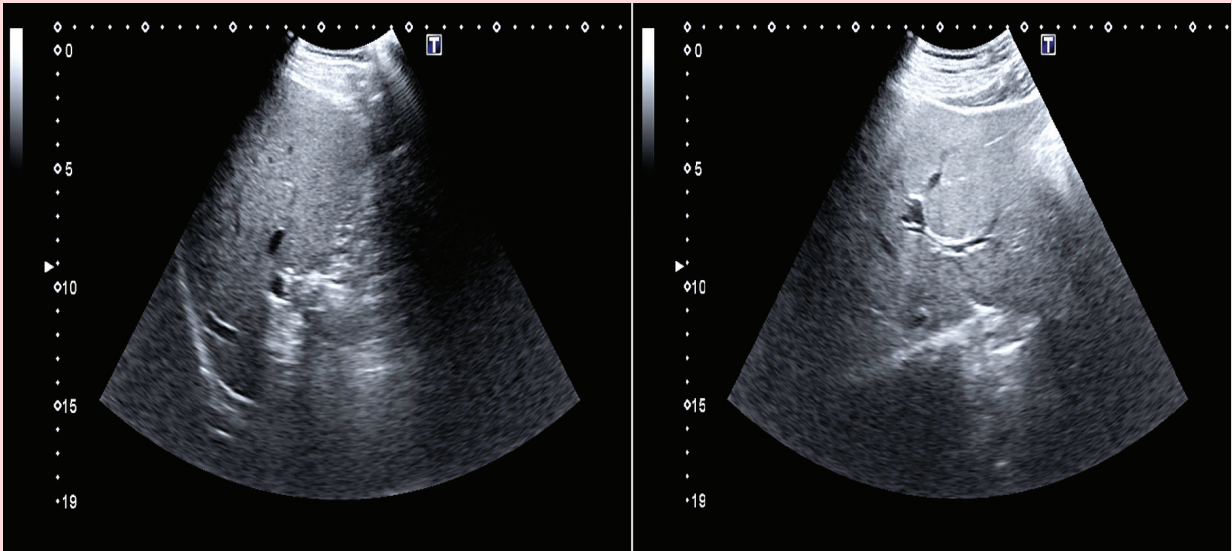


Figure 1. Sonography of the biliary system demonstrating undilated intra- and extra-hepatic bile ducts and no evidence of the gallbladder.

Correspondence: Oğuz Abdullah UYAROĞLU
Department of Internal Medicine, Dr. Hulusi Alataş Elmadağ State Hospital
Elmadağ, Ankara, 06780, Turkey
Faks: +90 312-8631041 • E-mail: oguzuyaroglu@hotmail.com

Uyaroglu OA. Gallbladder agenesis: A rare anomaly of the biliary system. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2020;19:38-39. DOI: 10.17941/agd.705807

Manuscript received: 12.05.2019 • Accepted: 20.09.2019

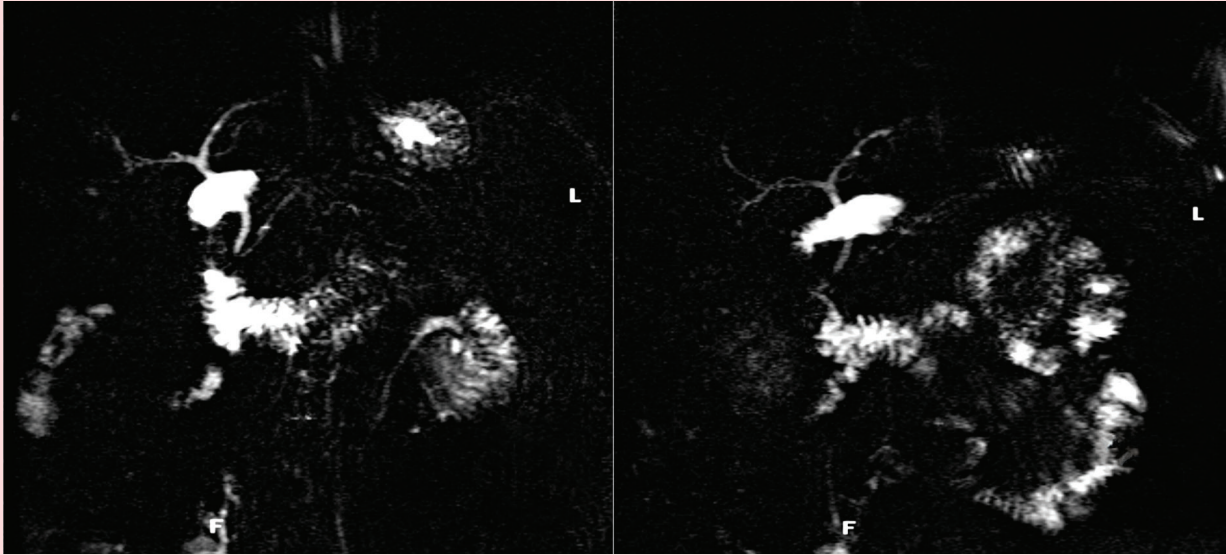


Figure 2. Magnetic resonance cholangiopancreatography: absence of the gallbladder.

tomy; symptomatic (50%), whose symptoms were chronic right upper quadrant pain (90%), dyspepsia (30%), nausea/vomiting (66%), fatty food intolerance (37%), and jaundice (35%); and foetal anomalies (15%), which indicated congenital anomalies incompatible with life. The most common clinical presentation is right upper quadrant pain mimicking biliary colic. Most cases of symptomatic GA are scheduled for surgery with a misdiagnosis of cholecystitis or choledocholithiasis. If the diagnosis of GA is made intraoperatively, patients often are exposed to complications from prolonged exploration. Aborting the procedure rather than complete further exploration is recommended (3). US is the most sensitive technique for imaging the biliary system. Most cases of GA have been reported as “contracted/fibrotic gallbladder” on

ultrasound. The main method to establish GA is MRCP, which is a noninvasive and well-demonstrated imaging method in the evaluation of the biliary tract. It can also demonstrate an excluded and/or ectopic gallbladder (4,5).

MRCP enables the correct diagnosis to be made by a noninvasive examination, thereby suppressing our patient’s anxiety. The patient was informed about his congenital malformation to avoid possible unnecessary surgical exploration in the future. GA should be considered whenever the gallbladder is not visualized in routine imaging methods in patients with or without symptoms to reduce misdiagnosis and unnecessary surgeries.

“The authors declared that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.”

REFERENCES

1. Kasi PM, Ramirez R, Rogal SS, Littleton K, Fasanella KE. Gallbladder agenesis. *Case Rep Gastroenterol* 2011;5:654-62.
2. Bennion RS, Thompson JE, Tompkins RK. Agenesis of gallbladder without extrahepatic biliary atresia. *Arch Surg* 1988;123:1257-60.
3. Balakrishnan S, Singhal T, Grandy-Smith S, El-Hasani S. Agenesis of the gallbladder: lessons to learn. *JSLs* 2006;10:517-9.
4. Vanbeckevoort D, Van LH, Ponette E, et al. Imaging of gallbladder and biliary tract before laparoscopic cholecystectomy: comparison of intravenous cholangiography and the combined use of HASTE and single-shot RAREMR imaging. *J Belge Radiol* 1997;80:6-8.
5. Adusumilli S, Siegelman ES. MR imaging of the gallbladder. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002;10:165-84.