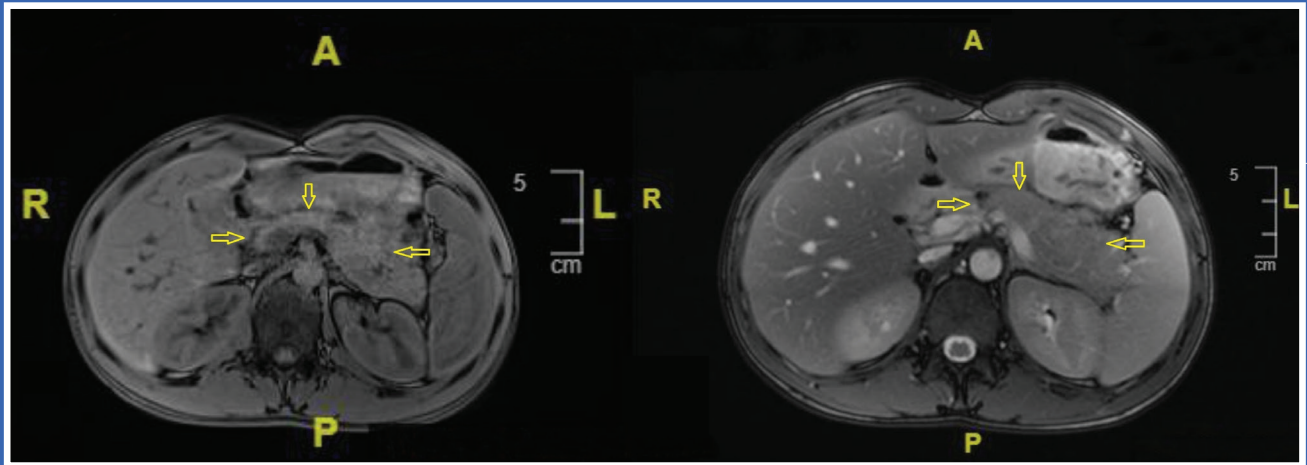


THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ



Upper abdominal MRI (A-T1 and B-T2) and pancreas of a patient with cystic fibrosis (whose pancreatic enzyme levels increased 10 times more than normal due to tigecycline treatment).

ISSN 1303-6629

Ağustos/August 2020

Cilt/Volume 19

Sayı/Number 2



akademik.tgv.org.tr

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

Ağustos/August: 2020

Cilt/Volume: 19

Sayı/Number: 2

Yayın Türü/Publication Type: Yaygın Süreli/Periodical

Basım Tarihi/Date of Issue: 15.09.2020

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/Tecnic 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.

a u t h o r s

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

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

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

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

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

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

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

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

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

For Articles with three or less authors;

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

For Articles with more than three authors;

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

Book Reference entry sample;

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

✓ Metric system will be used.

✓ Reprints will not be allowed.

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

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

AUTHOR'S AGREEMENT

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

To be signed by all authors:

Title:

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

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

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

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

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

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

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

MANUSCRIPT CHECKLIST

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

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

AKADEMİK

GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

KONTROL LİSTESİ

Yayın kurulu

Editör
Erkan PARLAK

Yardımcıları

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

Ali ÖZDEN (DANIŞMAN)

Yazışma Adresi

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

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

YAYIN HAKKI DEVRİ SÖZLEŞMESİ

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

Tarih:.....

Yazının adı:.....

Yazarların adı

Yazarların imzası

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

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

İÇİNDEKİLER/CONTENTS

Özgün Araştırmalar/Original Articles

- 41 Dispeptik yakınmalarla acil servise müracat eden hastalarda etiyolojik değerlendirme**
Etiological evaluation of patients who present to the emergency department with dyspeptic complaints
Hacı Mehmet ÇALIŞKAN, Burak ÇELİK, Süleyman ERSOY
- 49 Gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia, and *Helicobacter pylori* status in patients with gastritis with or without bile reflux: Is the presence of bile reflux good or bad?**
*Safra reflüsü bulunan ve bulunmayan gastrit hastalarında gastrik mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve *Helicobacter pylori* durumu: Safra iyi mi kötü mü?*
Muhammet Fatih AYDIN, Şule NAMLI KOÇ, Mehmet Akif AYDIN, Hüseyin AKYOL
- 57 Kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalarda üst gastrointestinal sisteme ait endoskopik ve histolojik bulguların değerlendirilmesi**
Endoscopic and histological assessment of the upper gastrointestinal tract in patients with chronic kidney disease
Sami FİDAN, Nurullah ÜZÜM, Muammer CANSIZ, Murat ERKUT, Arif Mansur COŞAR
- 63 Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında histolojik progresyon ile klinik ve laboratuvar parametrelerin ilişkisi**
The relationship between clinical and laboratory parameters and histological progression in nonalcoholic fatty liver disease
Nalan Gülşen ÜNAL, Funda YILMAZ, Ulus Salih AKARCA, Deniz NART, Galip ERSÖZ, Zeki KARASU, Ömer ÖZÜTEMİZ, Fulya GÜNŞAR
- 75 Nötrositik asitli siroz hastalarında serum ve asit sıvısı TNF-alfa, interlökin-6, nitrik oksit ve myeloperoksidaz seviyelerinin, asit enfeksiyonu açısından tanısız ve prediktif değeri**
Diagnostic and predictive values of serum and acid fluid TNF-alpha, interleukin-6, nitric oxide, and myeloperoxidase in patients with neutrocytic acid cirrhosis
Ferda AKBAY HARMANDAR, Orbay HARMANDAR, Ahmet TEZEL
- 83 Periampüller divertikül endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografide kanülasyon başarısı ve komplikasyon sıklığını etkiler mi?**
Do periampullary diverticula affect cannulation success and frequency of complications in endoscopic retrograde cholangiopancreatography?
Bilal TOKA, Salih TOKMAK

Olgu Sunumları/Case Reports

90 Possible tigecycline related acute pancreatitis in an adult with cystic fibrosis

Kistik fibrozis tanılı erişkinde muhtemel tigesiklin ilişkili akut pankreatit

Rashad ISMAYILOV, Şerife Gül ÖZ

94 Disfajinin eşlik ettiği epilepsi: Olgu sunumu

Epilepsy associated with dysphagia: A case report

Ayberk SELEK, Melike ARSLAN, Necati BALAMTEKİN

Editöre Mektuplar/Letters To The Editor

98 Olası pantoprazol kullanımına bağlı gelişen hipertransaminazemi

Hypertransaminasemia due to possible pantoprazole use

Sabiye AKBULUT, Muhammed Fatih AYDIN, Firdevs TOPAL

100 Oyuncak silah yutan çocuk hasta olgusu

A toy gun ingestion in a pediatric patient

Ali Canberk KÖKNAROĞLU, Melike ARSLAN, Necati BALAMTEKİN

Dispeptik yakınmalarla acil servise müracat eden hastalarda etiyolojik değerlendirme

Etiological evaluation of patients who present to the emergency department with dyspeptic complaints

● Hacı Mehmet ÇALIŞKAN¹, ● Burak ÇELİK², ● Süleyman ERSOY¹

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Acil Tıp Anabilim Dalı, Kırşehir

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ²Acil Servisi, Kırşehir

Giriş ve Amaç: Dispepsi üst batında hissedilen şişkinlik, ağrı, yanma, erken doyma, bulantı ve geğirti yakınmalarından oluşan bir semptomlar bileşkesidir. Acil servisler dispepsi yakınması olan hastaların sık başvurdukları sağlık hizmetlerinin sunulduğu merkezlerin başında gelmektedir. Bu durum, acil servislerde hem iş yükünü arttırmakta hem de yüksek sigorta maliyetlerine sebep olmaktadır. Bu çalışmada amaç, dispeptik yakınmalarla acil servise müracaat eden hastaların etiyolojik değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız prospektif gözlemsel bir anket çalışması olup, 2019 yılı Mart-Haziran döneminde acil servise dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalar üzerinde yapılmıştır. Hastalara çalışma hakkında gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra, çalışmaya katılmaya gönüllü hastalardan yazılı onam alınarak anketler yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulanmıştır. Çalışmaya 18 yaş üzerinde 386 gönüllü dahil edilmiştir. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 41.08±18.33 yıl olup, %65.8'i (254) kadın, %34.19'u (132) erkekti. Hastaların %52.6'sının (n=203) daha önce de dispeptik yakınmalarla acil servise başvurdukları, %47.4'ünün (n=183) ise ilk kez başvurduğu görüldü. Acil servise dispeptik yakınmalarla başvuran hastalarda kadın hastaların (%61.8'i) erkeklerle (%30.3'ü) oranla daha fazla stres faktörüne sahip oldukları görüldü ve başvuran hastaların cinsiyete göre yeni başlayan bir stres faktörüne sahip olup olmamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p=0.000). Acil servise dispeptik yakınmalarla başvuran erkek hastaların kadınlara oranla daha fazla acı, ekşi ve tuzlu gıda tüketimi yaptıkları tespit edildi. Özellikle sigara içen erkeklerin dispeptik yakınmalarla daha fazla acil servise başvurduğu tespit edildi. 65 yaş üzerindeki hastaların ilaç alımı esnasında dispeptik yakınmalar nedeniyle acil servise diğer yaş gruplarına göre daha fazla başvurusu olduğu saptanmıştır. **Sonuç:** Çalışmamız sonucunda kadınlarda stres faktörü, erkeklerde sigara içme ve beslenme alışkanlıkları, geriatrik yaş grubunda ilaç yan etkileri ve gençlerde asitli içecek tüketiminin dispeptik yakınmaları arttırdığı tespit edilmiştir. Acil servise dispeptik yakınmalarla başvuran hastalara bahse konu yaşam tarzı değişikliğini içeren konularda bilgilendirme yapılmasının, her yaş grubu ve cinsiyetteki bireylerin dispeptik yakınma ve acil müdahale gerektirmeyen başvuruları azaltacağı kaçınılmaz bir sonuçtur.

Anahtar kelimeler: Dispepsi, epigastrik ağrı, epigastrik yanma, şişkinlik, acil servis

GİRİŞ

Dispepsi terimi, Yunanca'da "Dys" ve "pepsis" kelimesinden türemiş olup sindirim güçlüğü anlamına gelmektedir (1,2). Dispepsi bir tanı değildir, bir semptomlar bileşkesi

Background and Aims: Dyspepsia is a combination of symptoms that consists of bloating, pain, burning, early satiety, nausea, and burping. Patients with dyspeptic complaints frequently present to emergency departments. This situation increases the workload in emergency departments and causes high insurance costs. This study aims to investigate the causes of the increase in dyspeptic complaints of patients who present to emergency departments. **Materials and Methods:** This study was conducted as a prospective observational study from March to June 2019 with patients who presented to an emergency department with dyspeptic complaints. All data was acquired using face-to-face questionnaire after required explanations were provided to the patients. This study included 386 volunteers who were over the age of 18 years. **Results:** The mean age of the patients was 41.08 ± 18.33 years, 65.8% (n = 254) were women and 34.19% (n = 132) were men. It was observed that 52.6% (n = 203) of the patients with dyspeptic complaints had presented to the emergency department previously, while 47.4% (n = 183) presented for the first time. It was also observed that female patients (61.8%) who presented to the emergency department with dyspeptic complaints had more stress factors than men (30.3%). There was a statistically significant correlation between whether the presenting patients had a new stress factor or not (p = 0.000). Studies revealed that male patients who presented to the emergency department with dyspeptic complaints consumed more bitter, sour, and salty foods than women. Men with a smoking history were more often identified at the emergency department with dyspeptic complaints. Findings also revealed that patients over the age of 65 years present at the emergency department more often than other age groups after drug intake. **Conclusion:** In this study, we found that dyspeptic complaints increased with stress factors in females, smoking and dietary habits in males, side effects of medicine in the geriatric age group, and acidic beverage consumption in young people. Therefore, providing information on issues involving the required lifestyle changes in patients with dyspeptic complaints is necessary to reduce the number of presentations at emergency departments and complaints among patients across both genders and all age groups due to dyspepsia.

Key words: Dyspepsia, epigastric pain, epigastric burning, bloating, emergency department

olup üst batında hissedilen şişkinlik, ağrı, yanma, erken doyma, bulantı ve geğirtiyi içeren semptomlardan oluşur (1). Dispeptik yakınmalar genellikle gıda alımından son-

İletişim: Hacı Mehmet ÇALIŞKAN
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp A.B.D., Kırşehir
Tel: +90 386 213 45 15
E-mail: hmehmet.40@hotmail.com

Çalışkan HM, Çelik B, Ersoy S. Etiological evaluation of patients who present to the emergency department with dyspeptic complaints. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:41-48. DOI: 10.17941/agd.800810

Geliş Tarihi: 01.05.2020 • Kabul Tarihi: 22.07.2020

ra belirginleşir ve bazı gıdalar ile dikkat edilmesi gereken unsurlar (stres, sigara, ilaç kullanımı) bu şikayetlerin artmasına neden olmaktadır. Dispeptik yakınmalar, altta yatan organik bir nedenden (gastrit, peptik ülser, duodenal ülser, ya da gastrik duodenal kanserler gibi) kaynaklanabileceği gibi altta yatan organik, sistemik veya metabolik hiçbir nedenin bulunmadığı dispepsiler (fonksiyonel dispepsiler) olarak da gözlenebilmektedir (1-4). Fonksiyonel dispepsi 2008 yılında yayınlanan Roma III kriterlerine göre epigastrik ağrı, epigastrik yanma, postprandiyal dolgunluk, erken doyma gibi semptomlardan bir ya da daha fazlası ile birlikte endoskopik tetkikler dahil hiçbir organik nedenin bulunmadığı durumdur (1,4,5). Bu semptomlar son altı ayın 3 ayında devam ediyor olmalıdır. Fonksiyonel dispepsi; epigastrik ağrı sendromu (EAS) ve postprandiyal distress sendromu (PDS) olarak iki alt guruba ayrılmıştır (4,5). Dispeptik yakınmaların etiopatogenezinde genetik, fizyolojik, psikolojik ve birçok çevresel faktörün etkili olabileceği düşünülmürken diyet, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı ve sigara gibi etmenler de yakınmaları arttırmaktadır (4,6).

Dispeptik yakınmalar, ülkemizde ve dünyada oldukça yaygın olarak gözlenmektedir. Dispeptik yakınmaların prevalansı bölgeden bölgeye değişmekle birlikte Avrupa, Kuzey Amerika ve Okyanus ülkelerinde %3-40 arasında değişen oranlara sahiptir (4). Acil servisler, her gün birçok dispeptik yakınma ile başvuran hastaların tedavi aldığı sağlık hizmeti sunulan merkezler olup, hastanın mevcut yakınma profiline göre tetkik ve belirtilere yönelik tedavi planları yapılmaktadır. Bu durum ise acil servislerde iş yükünün gereğinden fazla artmasına neden olmaktadır (7).

Bu çalışmada amaç, dispeptik yakınmalarla acil servise müracaat eden hastaların etiyolojik değerlendirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, prospektif gözlemsel bir anket çalışmasıdır. Çalışma 2019 yılı Mart-Haziran döneminde acil servise epigastrik ağrı, epigastrik yanma, şişkinlik, erken doyma ve geğirti yakınmaları ile müracaat eden hastalar üzerinde yapıldı. Hastalara çalışma hakkında gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra, çalışmaya katılmaya gönüllü hastalardan yazılı onam alınarak anketler yüz yüze görüşme yöntemiyle uygulanmıştır. Çalışmaya, 18 yaş üzerinde 386 gönüllü katılımcı dahil edilmiştir. Araştırmacılar tarafından güncel literatürler taranarak hazırlanmış olan anket soruları; katılımcıların demografik özelliklerini, daha önceden dispeptik yakınmaları arttırdığı tespit edilen stres, non-steroid antiinflamatuar (NSAI) ilaç kullanımı, yaşam tarzı açısından davranış haline gelmiş beslenme alışkanlıkları (acı, ekşi veya tuzlu besin maddesi/gıda tüketimi),

asitli içecek ve kahve tüketimi ve sıklığı, tütün maddeleri (sigara, nargile, vb.) kullanım durumu, günlük tüketilen su miktarı, daha önce aynı yakınmalarla acil servise başvuru sıklığı, endoskopi yapıp yapılmadığı, tanı alıp almadığı ve mide asidi baskılayıcı ürünler [(H2 reseptör blokleri, proton pompa inhibitörü (PPI), vb)] kullanma durumunu sorgulayan sorulardan oluşmaktaydı.

Katılımcılarda akut dispeptik yakınmalara neden olabilecek sistemik hastalık, safra taşı, pankreatit ve akut batına neden olabilecek hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistik Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences version 21.0 software for Windows (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp., USA) kullanılarak yapılmıştır. Kalitatif değişkenlere ait açıklayıcı istatistikler n (%) olarak verilmiştir. Kalitatif değişkenler arasındaki ilişkiyi ve gözlemlerin gruplara dağılımlarını test etmek için Ki-Kare testi kullanılmıştır. Tüm istatistik analizlerde P değeri 0.05 olarak alınmıştır.

Etik Onay

Çalışmanın etik kurulu onayı Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 2019-02/29 karar No'su ile 29.01.2019 tarihinde alınmıştır. Çalışmada Helsinki Deklarasyonuna sadık kalındı. Çalışmaya dahil edilen katılımcılara gerekli açıklamalar yapıldıktan sonra yazılı onamları alındı.

BULGULAR

Çalışmaya acil servise dispeptik yakınmaları nedeniyle başvuran 386 hasta dahil edildi. Bu hastaların %65.8'i (254) kadın, %34.19'u (132) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 41.08±18.33 yıl olup; dağılım 18-85 yıldır (Tablo 1).

Tablo 1. Acil servise dispeptik yakınmalarla müracaat eden hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş Grupları (yıl)	Hasta Sayısı, n (%)
18-25	84
26-35	101
36-45	73
46-55	42
56-65	30
66+	56
Toplam	386

Acil servise dispeptik yakınmalar ile başvuran hastaların %51'i (n=197) son günlerde yeni başlayan bir stres faktörünün var olduğunu ifade etmiştir. Kadınların %61.8'i (n=157) yeni başlayan bir stres faktörünün var olduğunu bildirirken, erkeklerin ise %30.3'ü (n=40) yeni başlayan bir stres faktörünün var olduğunu ifade etmiştir. Acil servise dispeptik yakınmalar ile başvuran hastaların cinsiyete göre yeni başlayan bir stres faktörüne sahip olup olmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($\chi^2=34.507$; $P=0.000$). Dispeptik yakınmalar ile başvuran kadın hastaların erkeklere oranla daha fazla stres faktörüne sahip oldukları saptanmıştır (Tablo 2).

Acil servise dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalara dispepsi oluşturabilecek herhangi bir ilaç ya da özellikle antiinflamatuar ilaç alıp almadıkları sorulduğunda %62.7'sinin (n=242) ilaç almadığı, %37.3'ünün (n=144) ise aldığı tespit edilmiştir. Cinsiyetler ile ilaç alımı arasındaki ilişki incelendiğinde erkeklerin %31.1'i ilaç kullanırken, kadınların %40.6'sı ilaç kullanmakta idi. Cinsiyet ile ilaç kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($\chi^2=3.445$; $P=0.067$) (Tablo 2). Ancak ilaç kullanımı nedeni ile başvuran hastalar yaş aralıklarına

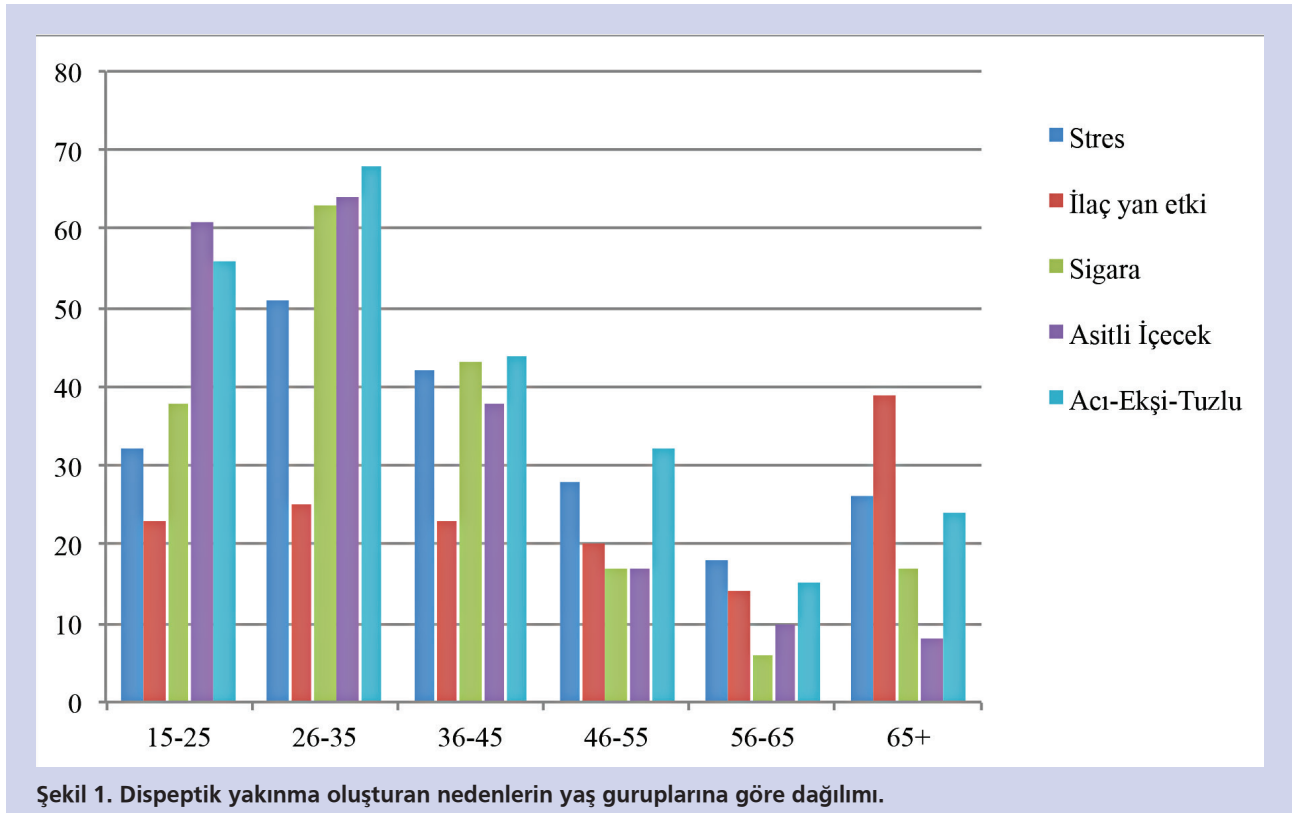
göre değerlendirildiğinde, 65 yaş üzerinde dispeptik yakınmalar ile başvuran hastaların pik yaptığı gözlenmektedir (Grafik 1). Özellikle ileri yaşta dispeptik yakınmaların gözlenmesinin; artralji yakınmaları nedeni ile antiinflamatuar ilaç kullanımı ve koroner arter hastalığı ile serebrovasküler hastalık profilaksisi için asetil salisilik asit kullanımından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Dispeptik yakınmalar açısından önemli bir etken olan beslenme alışkanlıkları değerlendirildiğinde; acil servise başvuran hastalara son 6-8 saat içerisinde acı, ekşi veya aşırı tuzlu gıda tüketimi sorulduğunda hastaların %61.9'unun (n=239) bu tür ürünleri tükettikleri tespit edilmiştir. Acı, ekşi veya aşırı tuzlu gıda tüketimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığını incelediğimizde erkeklerin (%70.5'i) kadınlara (%57.5'i) göre daha fazla bu tarz gıdaları tükettikleri tespit edilmiştir ($\chi^2=6.201$; $P=0.013$). Acil servise dispeptik yakınmalar ile başvuran erkek hastaların kadınlara oranla daha fazla acı, ekşi ve tuzlu gıda tüketimi yaptıkları saptanmıştır (Tablo 2).

Dispeptik yakınmalar açısından diğer bir etken olan sigara içme durumu sorgulandığında, acil servise başvuran has-

Tablo 2. Cinsiyetlere göre stres faktörü, ilaç yan etki, diyet alışkanlıkları, sigara kullanımı, endoskopik tanı ve acil servise müracaat durumunun dağılımı.

Değişkenler		Kadın, n (%)	Erkek, n (%)	P
Yeni başlayan stres ya da üzüntü	Yok	97 (38.2)	92 (69.7)	0.000
	Var	157 (61.8)	40 (30.3)	
Antibiyotik veya ağrı kesici kullanımı	Yok	151 (59.4)	91 (68.9)	0.067
	Var	103 (40.6)	41 (31.1)	
Acı, ekşi, tuzlu gıda tüketimi	Yok	108 (42.5)	39 (29.5)	0.013
	Var	146 (57.5)	93 (70.5)	
Sigara kullanımı (adet/gün)	Yok	163 (64.2)	39 (29.5)	0.000
	<10	60 (23.6)	33 (25.0)	
	10	31 (12.20)	60 (45.5)	
Asitli içecek tüketimi	Yok	126 (49.6)	62 (47.0)	0.623
	Var	128 (50.4)	70 (53.0)	
Su tüketimi (L)	0-1	59 (23.2)	21 (15.9)	0.058
	1-1.5	157 (61.8)	78 (59.1)	
	1.5-2.5	33 (13.0)	27 (20.5)	
	2.5+	5 (2.0)	6 (4.5)	
Endoskopi ile tanı konulup konulmadığı	Yok	157 (61.8)	92 (69.7)	0.125
	Var	97 (38.2)	40 (30.3)	
Son bir yılda acile başvuru durumu	Hayır	113 (44.5)	70 (53.0)	0.111
	Evet	141 (55.5)	62 (47.0)	
Asit baskılayıcı ilaç kullanım öyküsü	Hayır	117 (46.1)	75 (56.8)	0.045
	Evet	137 (53.9)	57 (43.2)	



taların %47.7'sinin (184) sigara içtiği tespit edilmiştir. Bu durum, toplumun sigara içme oranından daha yüksek bir orana denk gelmektedir ve sigara içenlerde dispeptik yakınmalar ile acil servise başvuru oranının daha fazla olduğunu düşündürmektedir. Sigara içenlerin %24.1'i (n=93) günde 10'dan az, %23.6'sı (n=91) günde 10 veya daha fazla sigara içtiğini bildirmiştir. Cinsiyete göre sigara içme durumu incelendiğinde kadınların %35.8'i, erkeklerin ise %70.5'i sigara içmektedir. Bu oran, özellikle sigara içen erkeklerin akut dispeptik şikayetler ile daha fazla acil servise başvurduğunu göstermektedir. İlimizde diğer tütün ürünlerinden olan nargile tüketimi oldukça nadir olduğu için vakalarımızdan sadece 3 tanesi nargile içiyordu ki, o kişiler de nadiren nargile içtiklerini daha çok sigara tükettiklerini ifade ettiler. Biz bu kişileri de günde 10 adetten daha fazla sigara içenler gurubuna dahil ettik.

Dispeptik yakınmalar ile acil servise başvuran hastalara son 6-8 saat içerisinde asitli içecek ya da kahve içip içmedikleri sorulduğunda, hastaların %51.3'ü (n=198) içtiklerini belirtmişlerdir. Cinsiyetlere göre asitli içecek ve kahve tüketimi incelendiğinde kadınların %50.4'ü bu tür ürünleri tükettiğini belirtirken, erkeklerin %53'ü asitli içecek ve kahve tükettiğini bildirmiştir. Asitli içecek veya kahve tüketimi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir ($\chi^2=0.242$; $P=0.623$) (Tablo

2). Ancak yaş guruplarına göre asitli içecek dağılımı analiz edildiğinde 18-35 yaş arasında asitli içecek tüketiminin en fazla olduğu gözlenmiştir (Şekil 1).

Dispeptik yakınmalar ile acil servise başvuran hastaların günlük su tüketimleri incelendiğinde; hastaların %20.7'sinin (n=80) günde 1 L'den az su tükettiği, %60.9'unun (n=235) 1-1.5 L arasında su tükettiği, %15.5'inin (n=60) 1.5-2.5 L arasında su tükettiği, %2.8'inin ise (n=11) 2.5 L'den fazla su tükettiği tespit edilmiştir. Bu durum, dispeptik yakınmalar ile acil servise başvuran hastaların yaklaşık %81'inin günlük içmeleri gereken su miktarından daha az su tükettiklerini ve sıvı açığını diğer içecekler ile karşıladıklarını düşündürmektedir. Çalışmamızdan edindiğimiz bilgilere göre 18-35 yaş arasındaki hastaların özellikle asitli sıvı tüketimi ile günlük sıvı ihtiyacını karşıladıkları, 35-45 yaşlar arasında ise sıvı ihtiyacının daha çok çay içimi ile karşılandığı tespit edilmiştir.

Dispeptik yakınmalar ile acil servise başvuran hastaların %35.5'ine (n=137) daha önce endoskopi yapıldığı ve bunların bir kısmının gastrit ya da peptik ülser tanısı aldığı, bir çoğunun ise kesin tanısını bilmediği öğrenilmiştir. Hastaların %64.5'inin (n=249) ise daha önce herhangi bir girişimsel işlem yaptırmadığı ve tanı almadığı öğrenilmiştir.

Acil servise dispeptik yakınmalar ile başvuran 386 hastaya "son bir yıl içerisinde benzer bir şikâyetle acil servise başvurduğunuz mu?" sorusu sorulduğunda; hastaların %52.6'sının (n=203) daha önce de benzer bir şikâyetle acil servise başvurdukları %47.4'ünün (n=183) ise acil servise ilk kez başvurduğu öğrenilmiştir. Son bir yıl içerisinde benzer şikâyetle acil servise başvurduğunu bildiren hastalardan %29.56'sı (n=60) 1 kez, %40.89'u (n=83) 2 kez, %19.21'i (n=39) 3 kez, %5.42'si (n=11) 4 kez ve %4.93'ü (n=10) 5'den fazla geldiğini bildirmiştir (Tablo 2).

Dispeptik yakınma ile acil servise başvuran hastaların %49.7'si (n=192) daha önce mide asidi baskılayıcı ilaç (PPI ya da H2 reseptör blokeri) kullanmadığını, %50.3'ü ise (n=194) kullandığını ifade etmiştir. Asit baskılayıcı ilaç kullanımını cinsiyetlere göre incelediğimizde (Tablo 2) kadınların %53.9'u bu tür ilaçları kullanırken erkeklerin ise %43.2'si kullanmaktadır. Mide asidi baskılayıcı ilaç kullanma durumu ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($\chi^2=4.019$; $P=0.045$). Kadın hastaların mide asidi baskılayıcı ilaç kullanım oranı erkeklerden daha fazladır.

Son günlerde yeni başlayan ciddi bir üzüntü veya stres yaşama durumu ile acil servise başvuru sayılarının karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi stres faktörünün var olduğu bireylerin, olmayanlara göre daha fazla acil servis başvuruları olduğu görülmektedir. Son bir yılda acil servise 5'ten fazla başvuranların %70'inde ya-

şadığı üzücü bir olay veya stresin mevcut olduğu gözlenmiştir. Acile son bir yılda 4 kez başvuranların %72.7'sinde stres veya üzücü bir durumla karşılaşma mevcuttur. Fakat her iki değişken arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2= 0.829$; $P=0.934$) (Tablo 3).

Son bir yılda dispeptik yakınmalar ile acil servise başvuru sayısı ile sigara içme durumları arasındaki ilişki Tablo 4'de verilmiştir. Tablo 4'e göre son bir yılda acil servise başvuru sayısı ile sigara içme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($\chi^2=15.985$; $P=0.043$). Özellikle günde 10 adetten daha fazla sigara içen kişilerin (çoğunluğunu erkekler oluşturmakta) acil servise tıbbi yardım almak için çok daha fazla başvurdukları gözlenmiştir (Tablo 4).

TARTIŞMA

Yaptığımız bu çalışmadan elde ettiğimiz verilere göre acil servise dispeptik yakınmalar ile başvuran kadın hastalarda yeni başlayan stres faktörünün, erkeklerde sigara kullanımı ve beslenme alışkanlıklarının, yaşlılarda özellikle antiinflamatuvar ilaçlar ve asetil salisilik asit kullanımının ve gençlerde ise içecek olarak su kullanımı yerine asitli içeceklerin tercih edilmesinin dispeptik yakınmaları arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca stres faktörü yoğun olan kadınlar ile günde 10 adetten fazla sigara tüketen erkeklerin mükerrer kez dispeptik yakınmalar ile acil servise başvuru yaptığı tespit edilmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların son bir yıl içerisinde dispeptik yakınmalar açısından ciddi bir üzüntü veya stres yaşama durumuna göre acile servise müracaat sayıları.

Üzüntü veya Stres Yaşama Durumu	1 Kez Müracaat n (%)	2 Kez Müracaat n (%)	3 Kez Müracaat n (%)	4 Kez Müracaat n (%)	5 Kez ve Üzeri Müracaat n (%)
Evet	40 (66.7)	61 (73.5)	28 (71.8)	8 (72.7)	7 (70)
Hayır	20 (33.3)	22 (26.5)	11 (28.2)	3 (27.3)	3 (30)
Toplam	60	83	39	11	10

Tablo 4. Katılımcıların son bir yıl içerisinde dispeptik yakınmalar açısından sigara tüketimine göre acil servise müracaat sayıları.

Sigara İçme Durumu (adet/gün)	1 Kez Müracaat n (%)	2 Kez Müracaat n (%)	3 Kez Müracaat n (%)	4 Kez Müracaat n (%)	5 Kez ve Üzeri Müracaat n (%)
Hayır	35 (58.3)	36 (43.4)	13 (33.3)	5 (45.5)	4 (40.0)
Evet <10	18 (30.0)	22 (26.5)	9 (23.1)	3 (27.3)	1 (10.0)
≥10	7 (11.7)	25 (30.1)	17 (43.6)	3 (27.3)	5 (50.0)
Toplam	60	83	39	11	10

Dispeptik yakınmalar ülkemizde ve dünyada oldukça yaygın olarak gözlenmektedir. Batı ülkelerinde dispepsinin görülme sıklığı %40'lara varan oranlarda bildirilmekte ise de ortalama olarak %20-25 oranlarında olduğu kabul edilmektedir (1). Türkiye'de 1. basamakta aile hekimleri tarafından yapılan bir çalışmada Aile Sağlık Merkezi birimlerine başvuran hastaların %44'ünde dispeptik yakınmaların gözlemlendiği belirtilmiştir (6). Tayland'da yapılan benzer bir çalışmada Tayland halkının %66'sının dispeptik yakınmalara sahip olduğu belirtilmiştir (8). Fonksiyonel dispepsinin görülme sıklığı da ülkeden ülkeye büyük farklılıklar göstermektedir. Örneğin Türkiye'de yapılan bir çalışmada %12-15 oranında bildirilirken, Tayland'da yapılan bir çalışmada %60-90 oranında olduğu belirtilmiştir (5,8). Zagari ve arkadaşları ise 2010 yılında yaptıkları çalışmada, dispeptik semptomları olan vakaların %72.6'sında normal endoskopik sonuçlar bulduklarını ifade etmişlerdir (9). Kore'de yapılan bir başka çalışmada ise fonksiyonel dispepsi prevalansının %10 ile %45 arasında değişen oranlarda gözlemlendiği belirtilmiştir (10). Acil servislere dispeptik yakınmalar ile başvuran hastaların başvuru sıklığı üzerine yapılmış bir çalışma bulunmamakta, ancak acil servislere kullanılan PPI ve H2 reseptör blokleri sayısına bakıldığında hiç de azımsanmayacak oranda olduğu düşünülmektedir. Yapılan üç çalışmada dispepsi yakınmalarının %68 ile kadınlarda daha fazla gözlemlendiği belirtilmiştir (6,11,12). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak %65.8 ile kadınlarda, %34.19 oranında ise erkeklerde dispeptik yakınmalar gözlemlendiği tespit edildi.

Daha önce yapılan iki çalışmada yakın dönemde yaşamış olan stresin abdominal rahatsızlığa neden olduğu ve bu yüzden stres nedeniyle akut dispeptik yakınmaların tedavisinde psikolojik yardım ve desteğin önemli olduğu belirtilmiştir (7,13). İran'da yapılan benzer bir çalışmada psikolojik stres yaşayanlarda ve anksiyetesi olanlarda dispeptik yakınmaların daha fazla olduğu belirtilmiştir (14). Bizim çalışmamızda da acil servise dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalarda yeni başlayan stres faktörünün önemli olduğu ve özellikle dispeptik yakınma ile başvuran kadınların erkeklere oranla daha fazla yeni başlayan strese sahip oldukları tespit edilmiştir.

Dispepsi oluşturan nedenler arasında önemli bir orana sahip olan diğer faktör de kullanılan ilaçlardır. Daha önce yapılan birçok çalışmada kortikosteroidler, non-steroid antiinflamatuvar analjezikler ve asetil salisilik asitin gastrik mukozaya için oldukça toksik olup harabiyete neden olduğu belirtilmiştir (1,15,16). Ali Özden tarafından yapılan çalışmada NSAİ ilaç kullanan kişilerin %15'inde ayda en az bir gün dispeptik yakınmanın olduğu belirtilmiştir (1). Bizim çalışmamızda dispeptik yakınması nedeniyle başvu-

ran hastaların %37.3'ünde non-steroid antiinflamatuvar analjezik ve asetil salisilik asit kullanımı mevcuttu. Özellikle 55-60 yaşına kadar hiç dispeptik yakınması olmamış bireylerin antiinflamatuvar ilaç tedavisi esnasında ciddi dispeptik yakınmalar ile acil servisimize başvurduklarını gözlemledik. Gastrik yan etkisi fazla olan ilaçlar tercih edilirken (özellikle de NSAİ ilaçlar) hastanın daha önceden dispeptik yakınması olup olmadığının sorgulanması ve bu ilaçların kullanımı konusunda hasta eğitiminin daha iyi yapılması ve mümkünse gastrik yan etkisi en az olanların tercih edilmesinin dispeptik yakınmaları azaltacağı düşünülmektedir.

Dispeptik yakınmaların beslenme alışkanlıkları ile doğrudan ilişkili olduğu birçok makalede belirtilmiştir (4,17,18). Fonksiyonel dispepsi düşünülen vakalarda da semptomları etkileyen faktörler arasında diyet ve yaşam tarzı önemli rol oynamaktadır (4,17). Türk ve ark. tarafından yapılan çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi kahve, asitli içecekler, alkollü içecekler, baharatlı gıdalar ve sigara tüketiminin dispeptik semptomları arttırdığı belirtilmiştir (4). Köksal ve arkadaşları dispepsili hastalarda semptomları en fazla arttıran nedenler olarak baharatlı beslenme ve sigara kullanımını göstermişlerdir (6). Bizim çalışmamızda ise baharatlı beslenme ve sigara kullanımının yanı sıra özellikle kadınlarda stres faktörünün ve 18-35 yaş arasında ise asitli içeceklerin önemli olduğu gözlemlendi.

Lee SY ve ark.'ı çalışmalarında baharatlı ve kabuklu besinlerin üst gastrointestinal sistem semptomlarını ve midede dolgunluk hissini arttırdığını belirtmişlerdir (18). Masoumi SJ ve ark. da fazla tuzlu yiyeceklerin fonksiyonel dispeptik semptomlarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (11). Biz de çalışmamızda, bu sebeplerle dispeptik yakınma ile başvuran hastalara, özellikle son 6-8 saat içerisinde acı, ekşi ya da tuzlu gıda alıp almadıklarını sorduk ve özellikle erkeklerin (%70.5 oranında) bu tür gıdalar yedikten sonra yakınmalarının daha fazla olduğunu gözlemledik.

Yapılan çalışmalarda, sigaranın, özellikle gastrik mukozada kan akımını ve bikarbonat üretimini azaltarak dispeptik yakınmalara neden olabileceği belirtilmiştir (3,4). Bektaş M ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1 paket ve üzerinde sigara içenlerde dispeptik yakınmaların 2.5 kat fazla gözlemlendiği belirtilmiştir (19). Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada toplumun sigara içme oranının %31.5 olduğu, erkeklerin %47, kadınların ise %11.6 oranında sigara içtiği belirtilmiştir (20). Bizim yaptığımız çalışmamızda, vakaların ortalama sigara içme oranı %47.7 bulunup, erkeklerin %70.5'inin, kadınların ise %35.8'inin sigara içtiği tespit edilmiş olup bu oranın toplumdaki sigara içme oranından daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Asitli içecek tüketiminin birçok çalışmada dispeptik yakınmaları arttırdığından bahsedilmiş ve tedavide mutlak suretle asitli içeceklerden kaçınılması önerilmiştir (21,22). Biz de bu sebeple acil servise dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalara, son 6-8 saat içerisinde asitli içecek içip içmediklerini sorduk, yaşlara ve cinsiyetlere göre dağılımını araştırdık ve elde ettiğimiz sonuçlara göre 18-35 yaş arasındaki kişilerin diğer yaş guruplarına göre asitli içecekleri daha sık tükettiklerini tespit ettik. Ayrıca bu yaş gurubunda yemeklerin yanında içecek olarak su tüketimi yerine asitli içeceklerin daha fazla tercih edildiğini saptadık. Gençlere asitli sıvı içiminin zararlarının anlatılması, onun yerine su ya da probiyotik (ayran ve kefir) içeren içeceklerin önerilmesi ve tüm yaş guruplarında su içiminin öneminin vurgulanmasının dispeptik yakınmaları azaltacağı kanaatindeyiz.

Köksal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, Türkiye’de dispepsi yakınması olan hastaların %54.3’ünün PPI veya H2 reseptör blokeri tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer oranlarda hastaların %50.3’ünün PPI veya H2 reseptör blokeri kullanımı mevcuttu (6). Acil servislere her gün onlarca dispeptik yakınması olan hasta başvuruları olmaktadır. Bizim çalışmamızda acil servise başvuran dispepsi hastalarının %34’ünün

bir gastroenteroloji uzmanına müracaat ederek endoskopik bir tanı aldığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla, endoskopik tanı alan vaka sayısının neredeyse üç katı hasta tedavi almak için acil servislere başvurumaktadırlar.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı tek merkezde yapılmış olmasıdır. İkinci olarak da acil serviste hastalara uygulanacak olan anketin süre açısından çok fazla zaman alması gerektiği düşünülerek sadece gastrik intoleransa en fazla neden olan soruları içeriyor olması ve daha sonrasında da bahse konu hastaların mevcut yakınmaları ile hangi tanıları aldığı bilgisine ulaşamamasıdır.

Çalışmamızda stres faktörü, gastrik intoleransa neden olan gıdaların fazla tüketimi, tütün ve antiinflamatuvar ilaç kullanımının dispeptik yakınmaları arttırdığı tespit edilmiştir. Bu çalışmanın ışığında acil servislere dispeptik yakınmalar ile başvuran hastalara hasta eğitimi amacı ile dispeptik yakınmaları tetikleyen durumları ve davranış haline dönüşmüş yaşam tarzı değişikliği gerektiren beslenme alışkanlıkları hakkında bilgilendirme broşürü verilmesinin acil müdahale gerektirmeyen başvuruları azaltacağı değerlendirilmektedir.

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

KAYNAKLAR

1. Özden A. Dispepsi (Dyspepsia). Güncel Gastroenteroloji 2012;16:272-82.
2. Özer B. Functional dyspepsia. İç Hastalıkları Dergisi 2011;18:153-7.
3. Nihat O, Ömer Y, Hakan D, Gülçin P, et al. Dispeptik semptomlarla beslenme alışkanlıkları, endoskopik ve histolojik bulgular arasındaki ilişki. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2006;5:110-5.
4. Türk ÖP, Demirel ZB. The role of nutrition in the management of dyspepsia symptoms. Bes Diy Derg 2017;45:258-63.
5. Özden A. Fonksiyonel dispepsi. Güncel Gastroenteroloji 2012;16:283-90.
6. Köksal AŞ, Oğuz D, Özden A. Türkiye’de birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran hastalarda dispepsi görülme sıklığı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2008;7:11-7.
7. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. Am J Gastroenterol 2017;112:988-1013.
8. Pittayanon R, Leelakusolvong S, Vilaichone RK, et al. Thailand Dyspepsia Guidelines: 2018. J Neurogastroenterol Motil 2019;25:15-26.
9. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, et al. Dyspeptic symptoms and endoscopic findings in the community: the Loiano-Monghidoro study. Am J Gastroenterol 2010;105:565-71.
10. Kim SE, Kim N, Lee JY, et al. Prevalence and risk factors of functional dyspepsia in health check-up population: A nationwide multicenter prospective study. J Neurogastroenterol Motil 2018;24:603-13.
11. Masoumi SJ, Mehrabani D, Moradi F, et al. The prevalence of dyspepsia symptoms and its correlation with the quality of life among Qashqai Turkish migrating nomads in Fars Province, Southern Iran. Pak J Med Sci 2015;31:325-30.
12. Karıncaoğlu M, Aladağ M, Sertkaya A, et al. Duodenal ülser ve ülser benzeri dispepsinin ayırıcı tanısında semptomlar. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2002;1:77-81.
13. Akbulut G, Çiftçi H, Yıldız E. Sindirim Sistemi Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi. Sağlık Bakanlığı Yayını Şubat 2008; No:728.
14. Khademolhosseini F, Mehrabani D, Zare N, et al. Prevalence of Dyspepsia and its Correlation with Demographic Factors and Lifestyle in Shiraz, Southern Iran. Middle East J Dig Dis 2010;2:24-30.
15. Borekci E. Prescribing trends of non-steroidal anti-inflammatory drugs in a tertiary care hospital in the middle Anatolia. J Contemp Med 2017;7:203-7.
16. Eminler AT, Uslan MI, Köksal AŞ, Parlak E. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların üst gastrointestinal sistem yan etkileri ve önlenmesi. Güncel Gastroenteroloji 2014;18:333-8.
17. Saka M, Kösele E, Metin S. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları ve Beslenme Tedavisi. Hatiboğlu Basım ve Yayımlar San Tic Ltd Şti. 2013:541-638.
18. Lee SY, Masaoka T, Han HS, et al. A prospective study on symptom generation according to spicy food intake and TRPV1 genotypes in functional dyspepsia patients. Neurogastroenterol Motil 2016;28:1401-8.

19. Bektaş M, Çetinkaya H, Çalışkan D, et al. Park Sağlık ocağı bölgesinde 15 yaş üstü nüfusta dispepsi prevalansı. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2007;6:120-6.
20. Sinem D, Kaan S, Sibel K, Belgin Ü. Türkiye’de toplumda sigara içme sıklığı nasıl değişiyor? Türkiye Halk Sağlığı Dergisi 2012;10:93-115.
21. Çöloğlu B, Saka M. Dispepside beslenme. Güncel Gastroenteroloji 2016;20:214-7.
22. Baltacı D, Sönmez C.I, Kara İ.H. Birinci basamakta dispepsiye yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics 2015;6:20-7.

Gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia, and *Helicobacter pylori* status in patients with gastritis with or without bile reflux: Is the presence of bile reflux good or bad?

Safra reflüsü bulunan ve bulunmayan gastrit hastalarında gastrik mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve *Helicobacter pylori* durumu: Safra iyi mi kötü mü?

①Muhammet Fatih AYDIN¹, ②Şule NAMLI KOÇ², ③Mehmet Akif AYDIN³, ④Hüseyin AKYOL³

Departments of ¹Gastroenterology and ³General Surgery, Altınbaş University Bahçelievler Medical Park Hospital, İstanbul
Department of ²Gastroenterology, Ataşehir Memorial Hospital, İstanbul

Background and Aims: To investigate the relation between bile reflux and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia, and *Helicobacter pylori* status in patients with gastritis. **Materials and Methods:** A total of 217 patients (mean ± SD; age: 33.2±7.9 years; 51.2% males) with gastritis were divided into two groups: patients with intragastric bile reflux (n = 134; confirmed by pathology in 20 patients) and without bile reflux (control group; n = 83). The status of *Helicobacter pylori* and presence of intestinal metaplasia and gastric atrophy were evaluated with respect to the presence of bile reflux. **Results:** A positive *Helicobacter pylori* status, intestinal metaplasia, and gastric atrophy were observed in 85 (39.2%), 72 (33.2%), and 66 (30.4%) patients, respectively. No significant difference was noted between patients with gastritis with or without bile reflux in terms of a positive *Helicobacter pylori* status (38.8% vs. 45.8%), intestinal metaplasia (32.8% vs. 33.7%), and gastric atrophy (30.6% vs. 30.1%). However, the pathological confirmation of bile reflux gastritis was associated with a significantly lower rate of *Helicobacter pylori* positivity (0.0% vs. 45.6%; p = 0.001), intestinal metaplasia (5.0% vs. 37.7%; p = 0.009), and gastric atrophy (0.0% vs. 36.0%; p = 0.003). In patients with bile reflux (n = 134), the intestinal metaplasia and gastric mucosal atrophy rates were similar with respect to the *H. pylori* status. **Conclusion:** The rates of *Helicobacter pylori* positivity, intestinal metaplasia, and gastric atrophy were similar in patients with gastritis with or without bile reflux. However, the frequency of *Helicobacter pylori*, intestinal metaplasia, and gastric mucosal atrophy was lower in patients with pathologically confirmed biliary gastritis.

Key words: Bile reflux gastritis, gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia, *Helicobacter pylori* status

INTRODUCTION

Bile reflux gastritis occurs due to retrograde movement of bile into the stomach either after gastric or biliary surgery or primary biliary reflux accompanied with gallbladder dysfunction and gastric or duodenal dysmotility (1,2). Recurrent and excessive exposure of gastric mucosa to bile reflux leads to endoscopic and histologic changes that are characteristic for chemical (reactive) gastritis with or without clinical symptoms (2).

Giriş ve Amaç: Mideye safra asidi reflüsü ve atrofi ile intestinal metaplazi riski çeşitli çalışmalarda ele alınmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmanın amacı gastrit hastalarında safra reflüsünün gastrik mukozal atrofi, intestinal metaplazi ve *Helicobacter pylori* arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya gastrit bulunan toplam 217 hasta dahil edilmiş olup hastalar, intragastrik safra reflüsü bulunan (134 hasta) (n=20 patoloji ile doğrulanmış) ve safra reflüsü bulunmayan 83 hasta kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. *Helicobacter pylori* durumu ve intestinal metaplazi ile gastrit atrofi varlığı, safra reflüsü ve safra reflüsü gastriti varlığı açısından değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Safra reflüsü bulunan ve bulunmayan gastrit hastaları arasında *Helicobacter pylori* pozitifliği (%38.8 vs %45.8), intestinal metaplazi (%32.8 vs %33.7) ve gastrik atrofi (%30.6 vs %30.1) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte safra reflüsü gastritinin patolojik doğrulama eksikliği anlamlı derecede daha düşük *Helicobacter pylori* pozitifliği (%0.00 vs %45.6, p=0.001), intestinal metaplazi (%5.0 vs %37.7, p=0.009) ve gastrik atrofi (%0.0 vs %36.0, p=0.003) ile ilişkili bulunmuştur. **Sonuç:** Bulgularımız safra reflüsü bulunan ve bulunmayan gastrit hastaları arasında *Helicobacter pylori* pozitifliği, intestinal metaplazi ve gastrik atrofi oranlarının benzer olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ancak patolojik olarak doğrulanan safra gastriti bulunan hastalarda *Helicobacter pylori*, metaplazi ve atrofi sıklığının daha az olduğu saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Safra reflüsü gastriti, gastrik mukozal atrofi, intestinal metaplazi, *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection and chronic bile reflux are considered amongst the risk factors for intestinal metaplasia. Chronic *H. pylori* infection induces chronic inflammation in the gastric mucosa, which may progress to atrophy and intestinal metaplasia, increasing the risk of gastric adenocarcinoma (3). Unlike to well-known close relationship among *H. pylori* infection, atrophic gastritis, and intestinal metaplasia (4-6), the relati-

Correspondence: Muhammet Fatih AYDIN

Department of Gastroenterology, Altınbaş University Bahçelievler Medical Park Hospital, Kültür Sok. No: 1 Bahçelievler, 34180 İstanbul, Turkey
Faks: +90 212 484 16 90 • E-mail: drmfatih@hotmail.com

Aydin MF, Namlı Koç Ş, Aydın MA, et al. Gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia, and *Helicobacter pylori* status in patients with gastritis with or without bile reflux: Is the presence of bile reflux good or bad? The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:49-56. DOI: 10.17941/agd.800877

Geliş Tarihi: 30.07.2020 • Kabul Tarihi: 24.08.2020

onship between reflux of bile acid into the stomach and risk of atrophy and intestinal metaplasia has only been discussed in a few studies and different results have been obtained (7-12).

Some clinical and experimental studies have shown that bile acids and pancreatic proteolytic enzymes can damage gastric mucosa, therefore reflux of bile and duodenal contents has a possible pathogenetic role in gastritis, gastric ulcer, chronic gastritis, metaplasia and gastric cancer (13). In addition, pancreatic fluid and bile acid cause cancer and ulcer development has been shown in rats (14-18). However, one study revealed no contribution of bile and *Helicobacter* on metaplasia (19). Some studies have shown that bile reduces *H. pylori* colonization, whereas some other studies reported that bile increases *Helicobacter* colonization (20,21).

The present study was designed to investigate the association of intragastric bile reflux, gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia and *H. pylori* status in a cohort of patients with gastritis.

MATERIALS and METHOD

Study Population

A total of 217 patients (mean±SD age: 33.23±7.87 years, 51.2% were males) diagnosed with gastritis upon their admission to our gastroenterology clinic with complaint of dyspepsia were retrospectively included in this single-center retrospective study conducted between January 2017 and June 2017. Patients with histologically confirmed gastritis were divided into two groups based on endoscopic findings, including those with intragastric bile reflux [n=134; bile reflux gastritis confirmed (n=20) by

pathology] and those without bile reflux (control, n=83) (Figure 1). All patients fulfilling the selection criteria during the enrollment period of 6 months were included in the study. Exclusion criteria of the study were patient age over 50 years, presence of gastric or esophageal malignancy and active bleeding, cholecystectomy, gastric operation, ongoing or previous chemotherapy, antibiotic or non-steroidal anti-inflammatory drug therapy and inability to perform gastric biopsy.

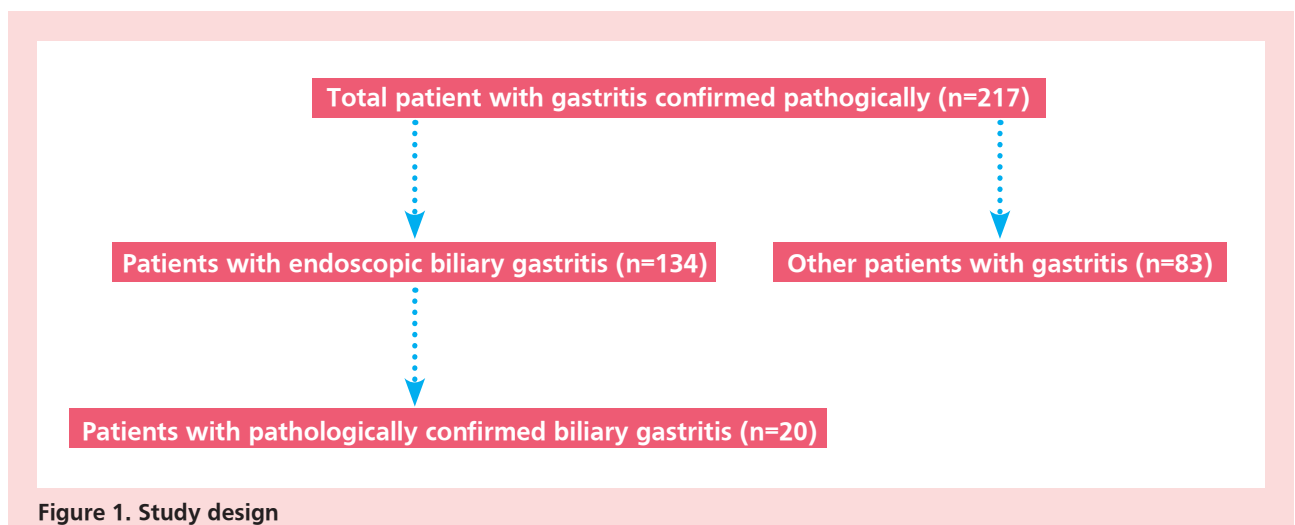
The study was conducted in full accordance with local Good Clinical Practice (GCP) guideline and current legislations, while the permission was obtained from our institutional ethics committee for the use of patient data for publication purposes. An ethic committee approval was obtained from Sakarya University Faculty of Medicine's Non-interventional Ethics Committee (Ethics committee number:71522473/050.01.04/403, date: 10.07.2020).

Study Parameters

Data on patient demographics (age, gender), active smoking, alcohol consumption, family history for gastritis or gastric cancer, gall bladder pathology (previous cholecystectomy, cholelithiasis, polyps), status of pylorus, type of gastritis (antral gastritis, pan-gastritis, corpus-dominant gastritis) were recorded in each patient. *H. pylori* status and presence of intestinal metaplasia and gastric atrophy were evaluated.

Endoscopic and Histopathological Investigation

Diagnosis of bile reflux gastritis was based on endoscopic findings such as erythema of the gastric mucosa, thickened gastric folds, erosions, and the presence of bile



in the stomach. Samples were taken from the antrum and corpus for pathology. Features of chemical gastritis on pathology included the presence of epithelial foveolar hyperplasia, edema, smooth muscle fibers in the lamina propria, fibrotic bands, cystic dilatation of glands in the lamina propria, minimal or no inflammation in the absence of *H. pylori* positivity. *H. pylori* infection was diagnosed by histochemical examination by giemsa or toluidin blue. The demonstration of active and chronic inflammatory cells in the lamina propria was in favor of the diagnosis. Atrophic gastritis was diagnosed by a decrease in the number of glands in lamina propria. Intestinal metaplasia was diagnosed by the presence of goblet cells within the epithelium of gastric biopsies obtained outside the pyloric canal. Endoscopic and histopathological assessments were performed by the same gastroenterologist and pathologist. Endoscopy reports were transferred to the pathologist before histopathologic evaluation.

Statistical Analysis

Statistical analysis was made using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

Chi-square (2) test, Fisher's exact test and Continuity (Yates) Correction were used for the comparison of categorical data, while Student t test was used for analysis of the parametric variables. Data were expressed as mean \pm standard deviation (SD) or n (%) as appropriate. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Demographic and Clinical Characteristics in Patients With Gastritis With and Without Bile Reflux

Endoscopy revealed intragastric bile reflux in 134 (61.8%) of 217 patients with gastritis, while bile reflux gastritis was pathologically confirmed in 20 of 134 (30.8%) patients. History of gall bladder pathology revealed previous cholelithiasis and polyps in less than 5% of patients, while pan-gastritis was the leading type of gastritis (85.0 % and 77.0%, respectively), which was similar in patients with gastritis with and without bile reflux (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with gastritis with and without bile reflux

		Bile reflux		
		Total (n=217)	Present (n=134)	Absent (n=83)
Age (year), mean \pm SD		33.3 \pm 7.9	33.3 \pm 7.6	33.8 (7.7)
Gender, n (%)				
Female		111 (51.2)	71 (52.9)	40 (48.2)
Male		106 (48.8)	63 (47.1)	43 (51.8)
Active smoking, n (%)		88 (43.3)	51 (38.1)	37 (44.6)
Regular alcohol consumption		46 (22.7)	26 (19.4)	20 (24.1)
Family history for gastritis/gastric cancer		6 (2.8)	3 (2.2)	3 (3.6)
Gall bladder	cholecystectomy	2 (0.9)	2 (1.5)	0 (0.0)
	cholelithiasis	6 (3.4)	5 (3.7)	1 (1.2)
	polyps	11 (6.3)	7 (5.2)	4 (4.8)
Pylorus	normal	33 (15.2)	0 (0.0)	33 (39.8)
	open	171 (78.8)	122 (91.0)	46 (55.0)
	closed	13 (6.0)	11 (8.0)	1 (1.0)
Type of gastritis				
Antral gastritis		16 (7.4)	6 (4.0)	10 (12.0)
Pangastritis		179 (82.5)	114 (85.0)	64 (77.0)
Corpus-dominant gastritis		22 (10.1)	13 (10.0)	9 (11.0)
Bile reflux gastritis	present	134 (61.8)	134 (100.0)	0 (0.0)
	absent	83 (38.2)	0 (0.0)	83 (100.0)
	pathologically confirmed	20 (14.9)	20 (100.0)	0 (0.0)

Associations Between Biliary Gastritis and *H. pylori*, Metaplasia and Atrophy

In patients with biliary gastritis, atrophy was present in 32.8% and metaplasia was seen in 30.6%. In *H. pylori* positive patients, metaplasia was seen in 34% and atrophy was seen in 31% of the patients. Overall, the rates of metaplasia and atrophy were 32.3% and 30.8, respectively. *H. pylori* and bile coexistence did not increase the frequency of metaplasia and atrophy. The incidence of *H. pylori* was 45.8% in those without biliary gastritis and 38.8% in patients with biliary gastritis. Metaplasia, *H. pylori* and atrophy rates were close to zero in pathologically confirmed biliary gastritis and there was significant difference between the *H. pylori* positivity (0.0 vs. 45.6%, $p = 0.001$), intestinal metaplasia (5.0 vs. 37.7%, $p = 0.009$)

and gastric atrophy (0.0 vs. 36.0%, $p = 0.003$) rates of pathologically confirmed and negative biliary gastritis groups (Table 2). Complete metaplasia was found in all patients with metaplasia, incomplete metaplasia was not observed, and it was located in the antrum.

In patients with intragastric bile reflux ($n=134$), there was no significant difference in intestinal metaplasia and gastric atrophy rates with respect to *H. pylori* status or family history for gastritis/gastric cancer (Table 3). In both groups of patients with and without intragastric bile reflux, no significant difference was noted in age and rates for active smoking and alcohol consumption with respect to intestinal metaplasia, gastric atrophy or *H. pylori* status (Table 4).

Table 2. *H. pylori* status, intestinal metaplasia and gastric atrophy with respect to endoscopic and pathological findings

	Bile Reflux on Endoscopy						
	Total (n=217)	Present (n=134)	Absent (n=83)	p value	Pathologically Confirmed Bile Reflux Gastritis		p value
					Yes (n=20)	No (n=113)	
<i>H. pylori</i> , n (%)							
Positive	85 (39.2)	52 (38.8)	38 (45.8)	0.311	0 (0.0)	52 (45.6)	0.001 ¹
Negative	132 (60.8)	82 (61.2)	45 (54.2)		20 (100.0)	62 (54.4)	
Intestinal metaplasia, n (%)							
Positive	72 (33.2)	44 (32.8)	28 (33.7)	0.891	1 (5.0)	43 (37.7)	0.009 ²
Negative	145 (66.8)	90 (67.2)	55 (66.3)		19 (95.0)	71 (62.3)	
Gastric atrophy, n (%)							
Positive	66 (30.4)	41 (30.6)	25 (30.1)	0.941	0 (0.0)	41 (36.0)	0.003 ²
Negative	151 (69.6)	93 (69.4)	58 (69.9)		20 (100.0)	73 (64.0)	

¹Fisher's Exact test, ²Continuity (Yates) correction

Table 3. Intestinal metaplasia and gastric atrophy with respect to *H. pylori* status and family history for gastritis/gastric cancer in patients with gastritis with bile reflux (n=134)

	<i>H. pylori</i> Status			Family History for Gastritis/Gastric Cancer		
	Positive (n=52)	Negative (n=82)	p value	Yes (n=3)	No (n=131)	p value
Intestinal metaplasia, n (%)						
Positive (n=44)	16 (30.8)	28 (34.1)	0.828	2 (66.7)	42 (32.1)	0.251
Negative (n=90)	36 (69.2)	54 (65.9)		1 (33.3)	89 (67.9)	
Gastric atrophy, n (%)						
Positive (n=41)	18 (34.6)	23 (28.0)	0.541	2 (66.7)	39 (29.8)	0.222
Negative (n=93)	34 (65.4)	59 (72.0)		1 (33.3)	92 (70.2)	

Fisher's Exact test

Table 4. Age, smoking and alcohol status with respect to study parameters in patients with gastritis with and without bile reflux

Patients With Bile Reflux (n=134)					
	Age (year), mean±SD	Active Smoking, n (%)		Alcohol Consumption, n (%)	
		Yes	No	Yes	No
<i>H. pylori</i> status, n (%)					
Positive (n=52)	34.7±7.2	18 (36.0)	31 (41.3)	7 (26.9)	42 (42.4)
Negative (n=82)	32.4±7.8	32 (64.0)	44 (58.7)	19 (73.1)	57 (57.6)
p value	0.088 ¹	0.681 ²		0.224 ²	
Intestinal metaplasia, n (%)					
Positive (n=44)	34.4±7.9	18 (36.0)	21 (28.0)	8 (30.8)	31 (31.3)
Negative (n=90)	32.8±7.4	32 (64.0)	54 (72)	18 (69.2)	68 (68.7)
p value	0.252 ¹	0.454 ²		1.000 ²	
Gastric atrophy, n (%)					
Positive (n=41)	34.3±8.1	17 (34)	20 (26.7)	7 (26.9)	30 (30.3)
Negative (n=93)	32.9±7.4	33 (66)	55 (73.3)	19 (73.1)	69 (69.7)
p value	0.322 ¹	0.497 ²		0.925 ²	
Cholelithiasis, n (%)					
Present (n=5)	34.8±11.4	2 (4.9)	3 (5.3)	1 (4.3)	4 (5.3)
Absent (n=102)	33.2±7.6	39 (95.1)	54 (94.7)	22 (95.7)	71 (94.7)
p value	0.642 ¹	1.000 ²		1.000 ³	
Gall bladder polyps, n (%)					
Present (n=7)	40.0±6.9	5 (12.2)	2 (3.5)	1 (4.3)	6 (8.0)
Absent (n=100)	32.8±7.6	36 (87.8)	55 (96.5)	22 (95.7)	69 (92.0)
p value	0.015¹	0.126 ²		1.000 ³	
Patients without bile reflux (n=83)					
	Age (year), mean±SD	Active Smoking, n (%)		Alcohol Consumption, n (%)	
		Yes	No	Yes	No
<i>H. pylori</i> status, n (%)					
Positive (n=38)	31.97±8.77	16 (42.1)	18 (45.0)	8 (40.0)	26 (44.8)
Negative (n=45)	34.13±7.9	22 (57.9)	22 (55.0)	12 (60.0)	32 (55.2)
p value	0.242 ¹	0.977 ²		0.909 ²	
Intestinal metaplasia, n (%)					
Positive (n=28)	34.79±8.26	17 (44.7)	11 (27.5)	7 (35.0)	21 (36.2)
Negative (n=55)	32.31±8.31	21 (55.3)	29 (72.5)	13 (65.0)	37 (63.8)
p value	0.202 ¹	0.177 ²		1.000 ²	
Gastric atrophy, n (%)					
Positive (n=25)	34.92±8.71	14 (36.8)	11 (27.5)	7 (35.0)	18 (31.0)
Negative (n=58)	32.38±8.12	24 (63.2)	29 (72.5)	13 (65.0)	40 (69.0)
p value	0.204 ¹	0.522 ²		0.960 ²	
Cholelithiasis, n (%)					
Present (n=1)	27	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Absent (n=68)	33.28±8.24	29 (96.7)	34 (100)	18 (100.0)	45 (97.8)
p value	-	0.469 ³		1.000 ³	
Gall bladder polyps, n (%)					
Present (n=4)	30.25±2.63	2 (6.7)	1 (2.9)	2 (11.1)	1 (2.2)
Absent (n=65)	33.37±8.41	28 (93.3)	33 (97.1)	16 (88.9)	45 (97.8)
p value	0.465 ¹	0.596 ³		0.189 ³	

DISCUSSION

Endoscopic and histological findings in the diagnosis of bile reflux are nonspecific and not well defined. Although not accepted internationally, intense bile and gallbladder sludge during endoscopy with histological changes are sufficient for diagnosis and endoscopic appearance is typical in patients with significant biliary reflux (2). Endoscopic findings include bile and gall sludge, edema of the gastric mucosa, erythema, thickened gastric folds, erosion and some histological changes like foveolar hyperplasia, smooth muscle fibers in lamina propria, active and chronic inflammatory cells. Although the distinction between inflammation due to bile and *Helicobacter* infections can be made pathologically, this issue is controversial. In our study, the rate of pathologic bile gastritis was 20/134 (30.8%). This low rate indicated that there should be an intense bile reflux into the stomach for a long time to produce histological findings related to bile gastritis (2). Patients who had no pathologically confirmed bile gastritis should be evaluated for newly started alkaline reflux gastritis. The amount of bile reflux increases the amount of edema and erythema in the mucosa (13). In some studies, biliary density devices such as biliary 2000 can be used to quantify reflux, (13) but our study was retrospective and quantitative measurement of bile could not be made because of that. The etiology of chronic gastritis is mostly associated with *H. pylori* (22). Intensity of infection directly affects histological inflammation (23). Biliary gastritis or chemical gastritis should be suspected in chronic gastritis without *H. pylori* (24).

In our study, the frequencies of *H. pylori*, metaplasia and atrophy were not significantly different in patients with and without bile gastritis, whereas *H. pylori* frequency, atrophy and metaplasia were significantly lower in patients with pathologically confirmed chronic bile gastritis. This can be explained by the negative effect of bile on *H. pylori* that has been present in the stomach for a long time and caused histological changes. Previous studies either showed a negative (19) or positive effect of bile on *H. pylori* (21). In one study, the rate of *H. pylori* was found to be 94% in patients with chronic gastritis, while the rate of *H. pylori* in patients with bile gastritis was 16.5% (24).

In our study there was no increase in the frequency of metaplasia and atrophy in patients with both bile gastritis and *H. pylori* positivity compared to those with only bile gastritis or *H. pylori*. In the study conducted by Kubop et al, a negative correlation was found between the bile density and histological activity in *H. pylori* infection (25). Safe et al. observed no effect of *H. pylori* on bile

reflux (26). Timocin et al. also showed a negative correlation between *H. pylori* colonization and bile (20,27). Decrease in *H. pylori* colonization may be related to the reduction of gastric mucosal barrier by bile (28).

The decrease in the frequency of metaplasia in patients with pathological biliary gastritis may be related to a decrease in *H. pylori* and thus a decrease in inflammation. Although it has been reported that bile causes gastric metaplasia and cancer in some literature, the opposite was observed in our study. In the literature, it was observed that bile did not have a negative effect on *H. pylori* and metaplasia in the biopsies performed 6 months after cholecystectomy (19). But in another study it was observed that bile decreased *H. pylori* and increased metaplasia (20). In our study, the negative effect on *H. pylori* was observed in patients with pathologically confirmed biliary gastritis, but no increase was observed in metaplasia. Reduction in metaplasia may be related to decreased *H. pylori*. This result may raise the question of whether bile reduces the risk of gastric cancer by reducing *H. pylori* and metaplasia. We think that, different results may have been obtained from the previous studies due to the retrospective nature and low number of patients, Prospective studies are needed to make a conclusion about the treatment of biliary gastritis. If bile increases metaplasia, it should be treated. However, it should not be treated if bile reduces metaplasia as we observed in our patients with pathological confirmed biliary gastritis. Ursodeoxycholic acid (UDCA) or surgical treatment are currently used in the treatment of bile reflux. In one study, it was shown that UDCA provided histological and symptomatic improvement in patients with biliary gastritis (29). Another question is about the duration of UDCA treatment, because bile gastritis especially after cholecystectomy lasts long.

Among patients with gastritis with bile reflux, no significant difference in intestinal metaplasia and gastric atrophy rates were noted with respect to *H. pylori* status or family history for gastritis/gastric cancer. Since the incidence of metaplasia was higher in patients over 50 years of age, they were excluded from the study (30). In our study, patient age, active smoking or alcohol consumption had no significant impact on the rates of intestinal metaplasia, gastric atrophy or *H. pylori* status in patients with gastritis with or without bile reflux.

While smoking has been associated with higher incidence of duodenogastric reflux in some studies (31,32), the rate of active smoking was not higher in our patients with bile acid reflux compared to those with gastritis due to other etiologies. Our findings revealed no significant

impact of smoking on intestinal metaplasia rates regardless of the etiology of gastritis.

The current study had some limitations. First, due to the retrospective single center design, establishing the temporality between cause and effect as well as generalizing our findings to overall gastritis population seems difficult. Second, the presence of pathological diagnosis only in a small group of patients is another important limitation. Despite these certain limitations, given the paucity of the solid information available on this area, our findings represent a valuable contribution to the literature.

As a result, in our study, we found no difference between the patients with endoscopic biliary gastritis and *H. pylori* in terms of intestinal metaplasia and atrophic gastritis rates. *H. pylori* frequency, metaplasia and atrophy

rates were significantly lower in patients with pathologically confirmed biliary gastritis. Bile had a negative effect on *H. pylori*, metaplasia and atrophy.

Acknowledgment: *The authors would like to thank pathology specialist Dr. Guray Kilic from Private Ekin Pathology Laboratory, Istanbul for his assistance in histopathological assessment.*

Conflicts of Interest: *The authors declare that they have no conflict of interest.*

Source of Funding: *None*

Sakarya University Faculty of Medicine Dean's Office Non-interventional Ethics Committee,

Ethics committee number:71522473/050.01.04/403, ethics committee date: 10.07.2020

REFERENCES

1. Testoni PA, Fanti L, Passaretti S, et al. Interdigestive motility pattern in subjects with duodenogastric bile reflux. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:757-62.
2. McCabe ME, Dilly CK. New causes for the old problem of bile reflux gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1389-92.
3. Tang SJ, Wu R, Bhajee F. Intestinal Metaplasia of the Stomach. *VJGIEN* 2013;1:187-9.
4. Kekki M, Siurala M, Varis K, et al. Classification principles and genetic of chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;141:1-28.
5. Misiewicz JJ, Price AB, Tytgat GNJ, et al. The Sydney System. A new classification of gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:207-52.
6. Watari J, Chen N, Amenta PS, et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol* 2014;20:5461-73.
7. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev* 2015;20:25-40.
8. Liu KS, Wong IO, Leung WK. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. *World J Gastroenterol* 2016;22:1311-20.
9. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993;46:235-40.
10. Nakamura M, Haruma K, Kamada T, et al. Duodenogastric reflux is associated with antral metaplastic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:53-9.
11. Matsuhisa T, Tsukui T. Relation between reflux of bile acids into the stomach and gastric mucosal atrophy, intestinal metaplasia in biopsy specimens. *Takeshi J Clin Biochem Nutr* 2012;50:217-21.
12. Matsuhisa T, Arakawa T, Watanabe T, et al. Relation between bile acid reflux into the stomach and the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a multicenter study of 2283 cases. *Dig Endosc* 2013;25:519-25.
13. Lee Y, Tokunaga A, Tajiri T, et al. Inflammation of the gastric remnant after gastrectomy: mucosal erythema is associated with bile reflux and inflammatory cellular infiltration is associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 2004;39:520-6.
14. Kondo K, Suzuki H, Nagayo T. The influence of gastro-jejunal anastomosis on gastroduodenal carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res* 1984;75:362-9.
15. Kaminishi M, Sadatsuki H, Joshima Y, Oohara T, Kondo Y. A new method for production of chronic gastric ulcer by duodenogastric reflux in rats. *Gastroenterology* 1987;92:1913-8.
16. Mason RC, Taylor PR, Filipe MI, McColl I. Pancreatoduodenal secretions and genesis of gastric stump carcinoma in rat. *Gut* 1988;29:830-4.
17. Seto Y, Kobori O, Shimizu E, Morioka Y. The role of alkaline reflux in esophageal carcinogenesis in rats. *Int J Cancer* 1991;49:758-63.
18. Miwa K, Fujimura T, Hasegawa H, et al. Is bile or are pancreaticoduodenal secretions related to gastric carcinogenesis in rats with reflux through pylorus? *J Cancer Res Clin Oncol* 1992;118:570-4.
19. Bayram G, Ödemiş B, Çiçek B, et al. Effect on alkaline reflux gastritis, histology on the antral mucosa and *Helicobacter pylori* colonization of cholecystectomy. *Akademik Gastroenterology Dergisi* 2005;4:13-7.
20. Atak I, Ozdil K, Yücel M, et al. The effect of laparoscopic cholecystectomy on the development of alkaline reflux gastritis and intestinal metaplasia. *Hepatogastroenterology* 2012;59:59-61.
21. Chen SL, Mo JZ, Cao ZJ, Chen XY, Xiao SD. Effect of bile reflux on gastric mucosal lesions in patient with dyspepsia or chronic gastritis. *World J Gastroenterol* 2005;11:2834-7.
22. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric PH. *Am J Gastroenterol* 1987;82:192-9.
23. Stolte M, Eidt S, Ohnsmann A. Differences in *Helicobacter pylori* associated gastritis in the antrum and body of the stomach. *Z Gastroenterol* 1990;28:229-33.
24. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993;46:235-40.
25. Kubo M, Sasako M, Gotoda T, et al. Endoscopic evaluation of the remnant stomach after gastrectomy: proposal for a new classification. *Gastric Cancer* 2002;5:83-9.
26. Safe AF, Nwose OM, Sheehan L, Mountford RA. Spontaneous bile reflux in the elderly. *Gerontology*. 1993;39(6):338-345.

27. Tomtitchong P, Onda M, Matsukura N, et al. *Helicobacter pylori* infection in the remnant stomach after gastrectomy: with special reference to the difference between Billroth I and II anastomoses. *J Clin Gastroenterol* 1998;27(Suppl 1):S154-8.
28. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):59-69.
29. Gad Elhak N, Abd Elwahab M, Nasif WA, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori*, gastric myoelectrical activity, gastric mucosal changes and dyspeptic symptoms before and after laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 2004;51:485-90.
30. Jiang JX, Liu Q, Zhao B, et al. Risk factors for intestinal metaplasia in a southeastern Chinese population: an analysis of 28,745 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143:409-18.
31. Muller-Lissner SA. Bile reflux is increased in cigarette smokers. *Gastroenterology* 1986;90:1205-9.
32. Giacosa A, Cheli R. Smoke and chronic gastritis. *Mt Sinai J Med* 1982;49:475-8.

Kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalarda üst gastrointestinal sisteme ait endoskopik ve histolojik bulguların değerlendirilmesi

Endoscopic and histological assessment of the upper gastrointestinal tract in patients with chronic kidney disease

① Sami FİDAN¹, ② Nurullah ÜZÜM², ③ Muammer CANSIZ³, ④ Murat ERKUT¹, ⑤ Arif Mansur COŞAR¹

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Ç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ³Nefroloji Bilim Dalı, Trabzon

Giriş ve Amaç: Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda üst gastrointestinal sistem bulguları oldukça sık görülmektedir. Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda üst gastrointestinal sisteme ait endoskopik ve histolojik bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde Ocak 2013 ile Aralık 2018 tarihleri arasında kronik böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilen ve herhangi bir nedenle endoskopi yapılan hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar hemodiyalize alınanlar, sürekli ayaktan periton diyalizi yapılanlar ve diyalize girmeyenler olarak gruplandırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya toplam 493 hasta dahil edildi (yaş ortalaması 57.02±16.3, %64.1 erkek). Hastaların 270'i hemodiyaliz, 34'ü sürekli ayaktan periton diyalizi ve 189 tanesi ise diyalize girmeyen gruptaydı. Hastaların %83'ünde anormal endoskopik bulgu saptandı. Gruplar arasında anormal endoskopik bulgu saptanma oranı benzerdi (hemodiyaliz; %83.7, periton diyalizi; %73.5, diyalize girmeyenler; %83.6, p:0.317). Her üç hasta grubunda en sık görülen endoskopik bulgu gastrit idi (%67.7). Histolojik değerlendirme yapılan 320 hastanın %24'ünde *Helicobacter pylori* pozitifliği, %26.6'sında intestinal metaplazi ve %0.9'unda mide kanseri tespit edildi. **Sonuç:** Kronik böbrek yetmezliği tanılı hastaların büyük çoğunluğunda üst gastrointestinal sisteme ait patolojiler görülmektedir. Bu hastalarda premalign gastrik lezyonlar sık görüldüğü için özellikle böbrek nakli planlanan hastalarda endoskopik değerlendirme kabul edilebilir bir prosedürdür.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, *Helicobacter pylori*, hemodiyaliz, endoskopi, endoskopik bulgular

Background and Aims: Symptoms occurring in the upper gastrointestinal tract are common among patients with chronic kidney disease. This study aimed to assess the endoscopic and histological findings in the upper gastrointestinal tract of patients with chronic kidney disease.

Materials and Methods: We retrospectively evaluated the data of patients with chronic kidney disease who underwent follow up examinations in our hospital between January 2013 and December 2018 and who underwent endoscopy, regardless of the etiology. Patients were categorized according into the following three groups: hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and nondialysis. **Results:** We studied the data of 493 patients (mean age, 57.02 ± 16.3 years, 64.1% men), of which 270 were categorized in the hemodialysis, 34 in continuous ambulatory peritoneal dialysis, and 189 in the nondialysis groups. Abnormal endoscopic findings were detected in 83% of the patients, and the rates of these findings were similar for the three groups, i.e., the hemodialysis groups showed a rate of 83.7%, continuous ambulatory peritoneal dialysis showed 73.5%, and nondialysis group showed 83.6% (P = 0.317). The most common endoscopic finding in all patients was gastritis (67.7%). Total 320 patients underwent histological evaluation. *Helicobacter pylori* infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer rates for the hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and nondialysis groups were 24%, 26.6%, and 0.9%, respectively. **Conclusion:** Most patients with chronic kidney disease have disorders of the upper gastrointestinal tract. Since premalignant gastric lesions are common in these patients, endoscopic evaluation is an acceptable procedure, particularly in those awaiting kidney transplantation.

Key words: Chronic kidney disease, *Helicobacter pylori*, hemodialysis, endoscopy, endoscopic findings

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalarında (KBH), üst gastrointestinal sisteme (GİS) ait birçok semptom ve endoskopik bulgu görülebilmektedir (1). KBH hastalarında bu semptom ve bulgulara neden olabilecek mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Gastrik ve duodenal mukozanın artmış duyarlılığı, yüksek açlık serum gastrin seviyeleri, kolesistokinin, nörotensin ve glukagon gibi gastrointestinal motilite düzenlenmesinde rol oynayan hormonların serum seviyelerindeki artış ve bu hastalarda hiperkalsemi, hipo-

kalemi, asidoz gibi durumların sıklıkla görülmesinin gastroduodenal lezyonların ve semptomların gelişmesinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (1,2).

KBH hastalarında üst GİS bulguları oldukça sık görüldüğü için bu hastalarda endoskopik bulguların değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır. Ancak bu çalışmalar arasında bazı tutarsızlıklar bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda üst GİS'te KBH hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla oranda erozyon, ülser, özofajit, gastrit, *Helicobacter*

İletişim: Sami FİDAN

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

Fidan S, Üzüm N, Cansız M, et al. Endoscopic and histological assessment of the upper gastrointestinal tract in patients with chronic kidney disease. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:57-62. DOI: 10.17941/agd.798097

Geliş Tarihi: 13.05.2020 • Kabul Tarihi: 20.08.2020

pylori (*H. pylori*) pozitifliği bildirilmiştir (3-5). Bazı çalışmalarda ise bu bulguların normal popülasyona göre KBH hastalarında daha az görüldüğü veya farklı olmadığı ileri sürülmüştür (6-8). Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalarda üst GİS endoskopik bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2013 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Polikliniği'ne başvuran ve herhangi bir nedenle gastroskopi yapılan KBH tanılı hastaların endoskopi verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar hemodiyaliz (HD) yapılanlar, sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) yapılanlar ve diyalize girmeyenler olarak gruplandırıldı. HD grubundaki hastalara haftada 3 kez 4.5 saat bikarbonatlı diyaliz yapılırken, SAPD grubundakilere standart dekstrozu solüsyonlar ile günde 4-5 defa 2 litrelik değişim yapılmakta idi. Akut böbrek yetmezliği olan hastalar, 18 yaş altındakiler ve endoskopi yapılmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta dosyalarından hastaların demografik ve klinik özellikleri, endoskopi yapıma endikasyonları, üst GİS endoskopi bulguları ve laboratuvar verileri analiz edildi. Hastaların endoskopi yapıldığı zamandaki glomerüler filtrasyon hızı (GFR) (mL/dk/1.73m²) hesaplanmasında Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü kullanıldı. Çalışma süresi boyunca kan üre azotu, kreatinin, albümin gibi biyokimyasal parametreler bir Beckman Coulter AU 5800 otoanalizörü (Shizu-

oka, Japonya) kullanılarak test edildi. Serolojik belirteçler ise Roche Cobas E601 cihazında (Japonya) elektrokemilüminesans immünoanaliz kullanılarak ölçüldü. *H. pylori* varlığı hematoksilen eozin ve Giemsa boyaları kullanılarak histolojik olarak değerlendirildi. Histopatolojik olarak mide mukoza ve gland epitelinin intestinal epitele benzer morfolojik değişiklikler göstermesi intestinal metaplazi olarak tanımlandı. Çalışma, Helsinki Deklarasyonu ilkelere uygun olarak gerçekleştirildi ve çalışma protokolü Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Etik Kurul Onay Numarası: 2018/173).

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistik değerlendirilmesi SSPS 23.0 for Windows (Statistical Package for the Social Sciences 23) paket programı kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma uygunluğun değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin gruplarını karşılaştırmada bağımsız iki farklı grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi uygulandı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemede ise ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki farkın belirlenmesinde p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan kronik böbrek hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar verileri

	HD (n=270) (%54.8)	SAPD (n=34) (%6.9)	Diyalize Girmeyenler (n=189) (%38.3)	Toplam (n=493)	p
Yaş (yıl)	54.2±14.5	41.7±15.1	63.8±15.9	57.02±16.3	<0.001
Cinsiyet (K/E)	103/167	19/15	55/134	177/316	0.006
Kreatinin (mg/dL)	5.68±2.55	8.9±3.32	2.19±1.12	4.56±2.99	<0.001
BUN (mg/dL)	54.4±23	59.4±21.2	39.9±20.2	49.2±23	<0.001
Ürik asit (mg/dL)	5.9±2.1	6.1±2	7.2±1.8	6.4±2.1	<0.001
Albümin (g/dL)	3.7±0.7	3.5±0.5	3.6±0.7	3.7±0.7	0.246
Hemoglobin (g/dL)	10.9±2.2	10.8±1.7	11.4±2.3	11.1±2.2	0.165
HbsAg (+)	17 (%6.3)	-	9 (%4.8)	26 (%5.3)	
Anti HCV (+)	13 (%4.8)	1 (%2.9)	4 (%2.1)	18 (%3.7)	
Anti HIV (+)	1 (%0.4)	-	-	1 (%0.2)	

HD: Hemodiyaliz; SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi; BUN: Kan üre azotu; HbsAg: Hepatit B yüzey antijeni; HCV: Hepatit C virüsü; HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü.

BULGULAR

KBH tanısı olup üst GİS endoskopi işlemi yapılmış 316'sı (%64.1) erkek, 177'si (%35.9) kadın toplam 493 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 270 tanesi HD, 34 tanesi SAPD, 189 tanesi ise diyalize girmeyen gruptaydı. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. HD ve SAPD yapılan hastalarda en sık üst GİS endoskopi endikasyonu böbrek nakli hazırlığı iken diyalize girmeyenlerde kanser taraması idi. Hastaların üst GİS endoskopi endikasyonları Tablo 2'de gösterilmiştir. Her üç hasta grubunda en sık görülen endoskopik bulgu

gastrit idi (%67.7) ve bunu HD'ye giren grupta duodenit, SAPD'ye giren ve diyalize girmeyen gruplarda özofajit takip etti. HD grubunda duodenit, SAPD grubunda ise duodenal ülser diğer patolojilere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Diğer endoskopik bulgular açısından gruplar arasında fark saptanmadı (Tablo 3). Hastaların 320 tanesine (%65) endoskopik biyopsi yapıldı. Biyopsi yapılan hastaların %24'ünde *H. pylori* pozitifliği, %26.6'sında ise intestinal metaplazi tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 2. Kronik böbrek hastalarında üst gastrointestinal sistem endoskopisi endikasyonları

Endikasyon	HD (n=270) (%54.8)	SAPD (n=34) (%6.9)	Diyalize Girmeyenler (n=189) (%38.3)	Toplam (n=493)
Dispepsi	28 (%10.3)	3 (%8.8)	40 (%21.2)	71 (%14.4)
Kusma	4 (%1.5)	-	5 (%2.6)	9 (%1.8)
İshal	1 (%0.4)	-	2 (%1.1)	3 (%0.6)
GİS Kanama	36 (%13.3)	2 (%5.9)	23 (%12.2)	61 (%12.4)
Kanser taraması	28 (%10.4)	-	49 (%25.9)	77 (%15.6)
Nakil hazırlığı	151 (%56)	27 (%79.4)	26 (%13.7)	204 (%41.4)

HD: Hemodiyaliz; SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi; GİS: Gastrointestinal sistem.

Tablo 3. Kronik böbrek hastalarında üst gastrointestinal sistem endoskopisi bulgularının karşılaştırılması

Endoskopi Bulguları	HD (n=270)	SAPD (n=34)	Diyalize Girmeyenler (n=189)	Toplam (n=493)	p
Anormal bulgu	226 (%83.7)	25 (%73.5)	158 (%83.6)	409 (%83)	0.317
Özofajit	49 (%18.1)	10 (%29.4)	42 (%22.2)	101 (%20.5)	0.232
Gastrit	193 (%71.4)	20 (%58.8)	121 (%64)	334 (%67.7)	0.125
Duodenit	71 (%26.3)	7 (%20.6)	29 (%15.3)	107 (%21.7)	0.020*
Gastrik ülser	8 (%3)	0 (%0)	5 (%2.6)	13 (%2.6)	-
Duodenal ülser	16 (%5.9)	5 (%14.7)	6 (%3.2)	27 (%5.5)	0.022**
Telenjektazi	2 (%0.7)	1 (%2.9)	3 (%1.6)	6 (%1.2)	-
Gastrik polip	10 (%3.7)	1 (%2.9)	7 (%3.7)	18 (%3.7)	0.974
Hiatal herni	9 (%3.3)	1 (%2.9)	12 (%6.3)	22 (%4.5)	0.277

HD: Hemodiyaliz; SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi.

*Diyalize girmeyen grup ile HD grubu arasındaki karşılaştırmada p=0.005 iken, diğer gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı.

**Diyalize girmeyen grup ile SAPD grubu arasındaki karşılaştırmada p=0.014 iken, diğer gruplar arası karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4. Kronik böbrek hastalarında üst gastrointestinal sistem endoskopik biyopsi bulgularının karşılaştırılması

Histopatoloji	HD (n=183)	SAPD (n=19)	Diyalize Girmeyenler (n=118)	Toplam (n=320)	p
İntestinal metaplazi	44 (%24)	4 (%21)	37 (%31,4)	85 (%26.6)	0.320
Displazi	0 (%0)	0 (%0)	2 (%1.7)	2 (%0.6)	-
Mide kanseri	1 (%0.4)	0 (%0)	2 (%1.7)	3 (%0.9)	-
<i>Helicobacter pylori</i> (+)*	47 (%25.8)	3 (%15.8)	27 (%23.5)	77 (%24)	0.601

HD: Hemodiyaliz; SAPD: Sürekli ayakta periton diyalizi.

**Helicobacter pylori* sonucu patolojide belirtilmemiş olan 4 hasta dışlanarak yapılmıştır.

TARTIŞMA

KBH'lı hastalarda üst GİS endoskopi bulgularını değerlendirdiğimiz çalışmamızda hastaların %83'ünde anormal endoskopik bulgu saptadık. Çalışmamıza benzer olarak Nardone G. ve arkadaşlarının 50 KBH ve 93 normal böbrek fonksiyonuna sahip hastada yaptıkları çalışmada, üremik hastaların %90'ında anormal endoskopik bulgu saptanmışken böbrek hastası olmayanlarda bu oran %54 olarak bildirilmiştir (5). Benzer olarak yakın zamanda 293 böbrek nakli adayında yapılan bir çalışmada hastaların %78.8'inde, 96 böbrek nakil adayının dahil edildiği başka bir çalışmada ise neredeyse hastaların tamamında anormal gastrik patolojik bulgu rapor edilmiştir (9,10). Çalışmamızda en sık tespit ettiğimiz üst GİS endoskopik bulguları sırasıyla gastrit (%67.7), duodenit (%21.7) ve özofajit (%20.5) olup bu bulgular literatür bulguları ile uyumlu. Bu konu ile ilgili çalışmaların çoğunda patolojik endoskopik bulguların KBH'da kontrol grubuna göre daha fazla oranda görüldüğü rapor edilmiştir. KBH hastalarında üst GİS endoskopi bulgularının değerlendirildiği çalışmalarda gastrit %28-77, duodenit %12-43.3 ve özofajit %16-50 oranlarında bildirilmiştir (3-5,9-11). Ancak karşıt olarak Stolic RV. ve arkadaşlarının 124 KBH hastası ve 120 kişilik kontrol grubu ile yapmış olduğu çalışmada, gastroduodenal lezyonlar kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve böbrek yetmezliği seviyesi ile anlamlı negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir (6). Aynı çalışmada *H. pylori* enfeksiyonu açısından da böbrek yetmezliği arasında negatif korelasyon olduğu saptanmış ve gastroduodenal lezyonların KBH hastalarında daha az görülmesinin, *H. pylori* enfeksiyon oranının daha az olması ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (6). Kang ve arkadaşlarının üremik hastalarla sağlıklı gönüllüleri karşılaştırdığı başka bir çalışmada ise histolojik olarak gastritin, üremik hastalarda daha az oranda görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada üremik hastalarının sadece %2'sinde peptik ülse-

rin görüldüğü ve bunun da genel popülasyonda gözlenen oranlara benzer olduğu bildirilmiştir (7).

KBH hastalarında gastroduodenal erozyon ve/veya ülserlerin patogenezi net olarak bilinmemektedir. KBH hastalarında genellikle artmış üre seviyeleri, azalmış gastrointestinal motilite, diyaliz etkisi ve çok sayıda ilaç kullanımı gibi nedenlerle üst GİS bulgularına sık rastlanmaktadır (1,2). Gastrin böbrek yoluyla temizlendiği için KBH'da açlık serum gastrin seviyelerinin genellikle yüksek olduğu, bu nedenle KBH olan hastalarda hipergastrinemi ve bunu takiben asit hipersekresyonu sonucu üst gastrointestinal lezyonların geliştiği düşünülmektedir (12). HD hastalarında gastrit oranının yüksek olmasının HD seansları esnasında mide kanlanmasıdaki değişimlere bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (4). Ayrıca böbrek yetmezliklerinde kolesistokinin, nörotensin, glukagon gibi açlık ve tokluk regülasyonu ve gastrointestinal motilite düzenlenmesinde rol oynayan hormonların serum seviyelerinin artmış olmasının ve hiperkalsemi, hipokalemi, asidoz gibi durumların sıklıkla görülmesinin de gastroduodenal lezyonların gelişmesinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (13). KBH hastalarında gastrik sıvıdaki yüksek üre seviyesine sekonder metabolik değişikliklere bağlı olarak lezyonların gelişebileceği görüşü de vardır (3). Ayrıca safra asitlerinin reflüsü ve/veya pankreatik enzimlerin de gastroduodenal lezyonların gelişmesinde potansiyel sebepler arasında sayılabileceği vurgulanmıştır (4).

Gastrik intestinal metaplazi (İM) prekanseröz bir durum olup, genel popülasyonda İM tanısı olan bireylerde 3, 5 ve 10 yıllık kümülatif mide kanseri gelişme oranları sırası ile %0.4 (%95 CI, %0.1-%0.8); %1.1 (%95 CI, %1.0-%1.2); ve %1.6 (%95 CI, %1.5-%1.7) olarak bildirilmiştir (14). Amerika Birleşik Devletleri'nde endikasyona bakılmaksızın gastrik biyopsisi olan 897371 hastanın değer-

lendirildiği bir metaanalizde intestinal metaplazi (İM) prevalansı %4.8 (%95 CI, %4.8-%4.9) olarak rapor edilmiştir (15). Uluslararası veri tabanlarından elde edilen İM prevalansı ise %3.4 ile %29.6 arasında değişmektedir (15). Genel popülasyona göre KBH hastalarında intestinal metaplazinin daha fazla oranda görüldüğü düşünülmektedir (3,16). Çalışmamızda ise histopatolojik inceleme yapılan KBH hastalarının %26.6'sında İM, %0.9'unda ise invaziv kanser saptadık. Misra V. ve arkadaşlarının 50 kişilik KBH grubu ve 50 kişilik kontrol grubu ile yapmış oldukları çalışmada da benzer şekilde KBH hastalarında %29.4 oranında gastrik metaplazi saptanmıştır (3). Huang C. ve arkadaşlarının 406 kişilik HD hastası grubunda yapmış olduğu başka bir çalışmada ise hastaların %35'inde gastrik metaplazi saptanmıştır (16). Erkek hastalarda ve yaşlı hastalarda daha yüksek saptanmış olması nedeni ile gastrik metaplazi riskinin yaş ve erkek cinsiyetle ilişkili olabileceği belirtilmektedir. İlgili çalışmada gastrik asit seviyesi ölçülmemiş olmakla birlikte yüksek gastrik asit seviyesi ile de ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (16). Ancak Nikman ve arkadaşları tarafından 293 böbrek nakli adayında yapılan bir çalışmada hastaların sadece %6.1'inde premalign gastrik lezyon bildirilmiştir (9). Benzer olarak Homse Netto ve arkadaşlarının böbrek nakli adaylarında gastrointestinal değişiklikleri değerlendirmek için 96 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise hastaların %8.3'ünde İM bildirilmiştir (10).

H. pylori, insanlarda en yaygın görülen kronik bakteriyel enfeksiyondur ve gastrit, peptik ülser ve mide kanseri gibi çeşitli gastrointestinal hastalıklarla ilişkilidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gastrointestinal hastalıkların ana nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (17). Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalarda *H. pylori* enfeksiyonu ve KBH arasındaki ilişki çelişkilidir (18). Bazı çalışmalarda kontrol grubuna göre KBH hastalarında *H. pylori* prevalansı daha sık görülürken (4,5) diğerlerinde tam tersi sonuçlar bulunmuştur (6,19). Bu tutarsızlığın nedeni, çalışmalar arasında *H. pylori* tespiti için kullanılan yöntem, KBH evresi ve diyaliz yöntemindeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Çalışmamızda histopatolojik inceleme için biyopsi alınan 320 hastada *H. pylori* pozitifliğini %24 olarak saptadık. Diyalize giren ya da

girmeyen hastalar arasında *H. pylori* pozitifliği bakımından anlamlı fark yoktu (p: 0.601). Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmamasına rağmen yakın zamanda aynı bölgede KBH olmayan hastalarda yaptığımız bir çalışmamızda *H. pylori* pozitiflik oranını %40.4 olarak tespit etmiştik (20). Yakın zamanda diyaliz hastaları ve diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarını içeren 47 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde *H. pylori* enfeksiyonu prevalansı KBH hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (KBH hastalarında %48.2 (1968/4.084), kontrol grubunda %59.3 (4097/6908) idi (OR, 0.64; %95 CI, 0.52-0.79) (18). KBH hastalarında *H. pylori* prevalansının düşük olmasının patogenezi tam olarak bilinmemesine rağmen bu konuda çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. İlk olarak, KBH hastalarında antiasitlerin veya antibiyotiklerin sık kullanımı bu hastalarda *H. pylori* prevalansı azalmasıyla ilişkili olabilir (21). Öte yandan bu hastalarda yüksek düzeyde kan üre düzeyleri, artan enflamatuar sitokinlere bağlı olarak gelişen gastrik mukozal atrofi ve hipokloridi *H. pylori* kolonizasyonunu azaltabilir (17,18).

Çalışmamız farklı evrelerde ve nispeten çok sayıda hasta içeren bir çalışma olmasına rağmen esas olarak retrospektif olmasından kaynaklanan bazı önemli kısıtlamaları vardır. Bu çalışma tek merkezli bir çalışmadır. Hastaların bir kısmında, biyopsi alınmadığı için, histolojik değerlendirme yapılamamıştır. *H. pylori* enfeksiyonu sadece bir yöntemle teşhis edilmiştir. Sunulan sonuçlar dışında, hastaları anormal endoskopi veya histolojiye duyarlı hale getirebilecek ilaç kullanımı, komorbiditeler gibi diğer potansiyel risk faktörleri tam olarak belirlenememiştir.

Sonuç olarak hem diyalize giren hem de diyalize girmeyen KBH hastalarının büyük çoğunluğunda endoskopik olarak üst GİS patolojisi tespit ettik ve bu hastaların histolojik değerlendirmesinde gastrik premalign lezyon olan İM görülme oranı oldukça yüksekti. Bu nedenle özellikle böbrek nakli planlanan hastalarda üst GİS endoskopik ve histolojik değerlendirme bu hastalar için kabul edilebilir bir prosedürdür.

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

KAYNAKLAR

1. Shirazian S, Radhakrishnan J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:480-92.
2. Kızıltaş S, Sahin S. Upper gastrointestinal disorders among dialysis patients. *ACU Sağlık Bil Derg* 2019;10:135-41.
3. Misra V, Misra S, Shukla S, et al. Endoscopic and histological changes in upper gastrointestinal tract of patients with chronic renal failure. *Indian J Pathol Microbiol* 2004;47:170-3.
4. Khedmat H, Ahmadzad-Asl M, Amini M, et al. Gastro-duodenal lesions and *Helicobacter pylori* infection in uremic patients and renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2007;39:1003-7.
5. Nardone G, Rocco A, Fiorillo M, et al. Gastroduodenal lesions and *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with and without chronic renal failure. *Helicobacter* 2005;10:53-8.

6. Stolic RV, Jovanovic AN, Peric VM, et al. Influence of the level of renal insufficiency on endoscopic changes in the upper gastrointestinal tract. *Am J Med Sci.*2008;336:39-43.
7. Kang JY, Ho KY, Yeoh KG, et al. Peptic ulcer and gastritis in uraemia, with particular reference to the effect of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:771-8.
8. Karari E, Lule G, McLigeyo S, Amayo E. Endoscopic findings and the prevalence of *Helicobacter pylori* in chronic renal failure patients with dyspepsia. *East Afr Med J* 2000;77:406-9.
9. Niknam R, Barfei M, Mahmoudi L. *Helicobacter pylori*, endoscopic, and histologic features among kidney transplant candidates in Southern Iran. *Infect Drug Resist* 2019;12:3687-93.
10. Homse Netto JP, Pinheiro JPS, Ferrari ML, et al. Upper gastrointestinal alterations in kidney transplant candidates. *J Bras Nefrol* 2018;40:266-72.
11. Bacci M, Russo F, Carvalho G, et al. Endoscopic alterations in a cohort of hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Int J Gen Med* 2014;7:459-61.
12. Wesdorp RI, Falcao HA, Banks PB, Martino J, Fischer JE. Gastrin and gastric acid secretion in renal failure. *Am J Surg* 1981;141:334-8.
13. Ravelli AM. Gastrointestinal function in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1995;9:756-62.
14. Gawron AJ, Shah SC, Altayar O, et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia natural history and clinical outcomes. *Gastroenterology* 2020;158:705-31.
15. Altayar O, Davitkov P, Shah SC, et al. AGA technical review on gastric intestinal metaplasia epidemiology and risk factors. *Gastroenterology* 2020;158:732-44.
16. Huang C, Chen Q, Jiang J, et al. Gastric metaplasia and *Helicobacter pylori* infection in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2012;34:420-4.
17. Li KJ, Chen L. Association between duration of dialysis and *Helicobacter pylori* infection in dialysis patients: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2019;51:1361-70.
18. Shin SP, Bang CS, Lee JJ, Baik GH. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Gut Liver* 2019;13:628-41.
19. Chang SS, Hu HY. Lower *Helicobacter pylori* infection rate in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients with peptic ulcer disease. *J Chin Med Assoc* 2014;77:354-9.
20. Erkut M, Uzun DY, Kaklıkkaya N, Fidan S, et al. Sociodemographic characteristics and clinical risk factors of *Helicobacter pylori* infection and antibiotic resistance in the Eastern Black Sea region of Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2020;31:221-33.
21. Jaspersen D, Fassbinder W, Heinkele P, et al. Significantly lower prevalence of *Helicobacter pylori* in uremic patients than in patients with normal renal function. *J Gastroenterol* 1995;30:585-8.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında histolojik progresyon ile klinik ve laboratuvar parametrelerin ilişkisi

The relationship between clinical and laboratory parameters and histological progression in nonalcoholic fatty liver disease

©Nalan Gülşen ÜNAL¹, ©Funda YILMAZ², ©Ulus Salih AKARCA¹, ©Deniz NART², ©Galip ERSÖZ¹, ©Zeki KARASU¹, ©Ömer ÖZÜTEMİZ¹, ©Fulya GÜNŞAR¹

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

Giriş ve Amaç: Nonalkolik steatohepatit nonalkolik yağlı karaciğer hastalığının ilerleyici bir formudur. Nonalkolik steatohepatit, zamanla siroz ve hepatosellüler karsinomaya sebep olabilir. Bu çalışmada nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tanımlanan olgularda zamanla karaciğer histolojisindeki değişikliklerin araştırılması ve histolojik progresyonla ilişkili klinik ve laboratuvar değişkenlerin saptanması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 1994-2009 yılları arasında hepatoloji veri tabanına kayıtlı toplam 783 nonalkolik yağlı karaciğer hastalıklı olgu retrospektif olarak tarandı. En az 2 yıl arayla yapılan 2 karaciğer biyopsisi olan 29 hasta çalışmaya alındı. Vücut kitle indeksi, glukoz intoleransı veya diyabetes mellitus varlığı, karaciğer fonksiyon testi dahil biyokimyasal parametreler kaydedildi. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru steatoz, lobüler inflamasyon ve hepatosellüler balonlaşma skorlarının toplamı ile hesaplandı. Fibrozis skorları ayrı rapor edildi. **Bulgular:** Ortalama yaş 45.2±11 yıl, olguların 17'si (%58.6) erkekti. Başvuruda ortalama vücut kitle indeksi 29.5±4 kg/m², 15'i (%51.7) fazla kilolu, 12'si (%41.4) obezdi. Toplam 11'inde (%37.9) diyabetes mellitus, 6'sında (%20.7) glukoz intoleransı vardı. Aspartat aminotransferaz düzeyi ortalama 51±36 IU/ml, alanin aminotransferaz düzeyi ortalama 79±50 IU/ml, albümin ortalama 4.5±0.4 gr/dL, trigliserit ortalama 197±106 mg/dL saptandı. Hastaların 14'ünde (%48.3) "nonalkolik steatohepatit" ve 6'sında (%20.6) basit steatoz vardı. Egzersiz ve diyet önerisiyle kontrol biyopsi için medyan takip aralığı 4.8 yıl (2-9 yıl) saptandı. Kontrol biyopsi anında vücut kitle indeksi ortalama 29.6±4 kg/m², aspartat aminotransferaz ortalama 38.8±14 IU/ml, alanin aminotransferaz ortalama 59.2±32 IU/ml, 13'ünde (%44.8) diyabetes mellitus ve 7'sinde (%24.1) glukoz intoleransı saptandı. İkinci karaciğer biyopsilerinde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru; 9 (%31) hastada ilerlemiş, 17'sinde (%58.6) gerilemiş, 3'ünde (%10.3) aynı bulundu. Fibrozis skorunda ise 6 (%20.1) hastada ilerleme, 3 (%10.3) hastada ise iyileşme görüldü. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru ilerlemesiyle başlangıç yaşı arasında negatif, başlangıç vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon saptandı, sırasıyla ($r=-0.370$, $p=0.047$ ve $r=0.485$, $p=0.007$). Fibrozis skoru ilerlemesiyle, başlangıç yaşı arasında negatif, başlangıç vücut kitle indeksi ile pozitif ve kontrol biyopsileri anındaki aspartat aminotransferaz düzeyiyle pozitif korelasyon saptandı, sırasıyla ($r=-0.503$, $p=0.005$; $r=0.382$, $p=0.04$ ve $r=0.546$, $p=0.007$). **Sonuç:** Basit yağlanma yaşla ve yüksek vücut kitle indeksi ile ilişkili olarak nonalkolik steatohepatite progrese olabilir. Genç yaşta, yüksek vücut kitle indeksi ve aspartat aminotransferaz düzeyinde yükseklik olanlar fibrozis progresyonu açısından daha riskli bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Nonalkolik karaciğer yağlanması, nonalkolik steatohepatit, karaciğer histolojisi, nonalkolik karaciğer yağlanma aktivite skoru, fibrozis

Background and Aims: Nonalcoholic steatohepatitis is the progressive form of nonalcoholic fatty liver disease and can cause cirrhosis and hepatocellular carcinoma. We aimed to investigate the changes in liver histology and determined the relationship between histologic progression and clinical and laboratory parameters in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

Materials and Methods: We retrospectively screened 783 patients with nonalcoholic fatty liver disease who had enrolled in the hepatology database between 1994 and 2009. Among the 783, there were 29 patients with two liver biopsies performed at least two years apart. Body mass index, presence of glucose intolerance or diabetes, and biochemical parameters including liver function test were noted. Nonalcoholic fatty liver disease activity score was the sum of steatosis, lobular inflammation, and hepatocellular ballooning scores. The fibrosis scores were reported separately. **Results:** Mean patient age was 45.2±11 years, and 17 (58.6%) patients were men. Mean body mass index was 29±4 kg/m², and 15 (51.7%) patients were overweight and 12 (41.4%) were obese. Twelve (41.4%) patients had diabetes mellitus and five (17.2%) patients had glucose intolerance. Mean aspartate aminotransferase level was 51±36 IU/ml, mean alanine aminotransferase level was 79±50 IU/ml, mean albumin level was 4.5±0.4 g/dL, and mean triglyceride level was 197±106 mg/dL at baseline. Fourteen (48.3%) patients had nonalcoholic steatohepatitis and six (20.6%) patients had simple steatosis. The patients followed the recommended exercises and diet for therapy, and control liver biopsies were performed. The median follow-up duration was 4.8 years (2–9). Mean body mass index was 29.6±4 kg/m², mean aspartate aminotransferase level was 38.8±14 IU/ml, and mean alanine aminotransferase was 59.2±32 IU/ml. Thirteen (44.8%) patients had diabetes mellitus and seven (24.1%) had glucose intolerance at the time when their control biopsies were collected. According to nonalcoholic fatty liver disease activity score, nonalcoholic steatohepatitis progression was detected in 9 (31%) patients, while improvement was detected in 17 (58.6%) patients. In control liver biopsies, nonalcoholic fatty liver disease activity score remained the same in three (10.3%) patients. Six (20.1%) patients experienced progression and three (10.3%) patients showed improvement in fibrosis scores in the control biopsies. Regarding the basal parameters, age was negatively correlated and body mass index was positively correlated with the nonalcoholic steatohepatitis progression ($r=-0.370$, $p=0.047$ and $r=0.485$, $p=0.007$, respectively). The progression of fibrosis scores was negatively correlated with baseline age and positively correlated with baseline body mass index and aspartate aminotransferase levels when control biopsies were taken ($r=-0.503$, $p=0.005$; $r=0.382$, $p=0.04$; and $r=0.546$, $p=0.007$, respectively). **Conclusion:** Simple steatosis may progress to nonalcoholic steatohepatitis in patients with younger age and high body mass index. Patients with younger age and higher body mass index at baseline and higher aspartate aminotransferase at the time of collecting the control biopsies were more likely to experience progression of liver fibrosis.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, liver histology, nonalcoholic fatty liver disease activity score, fibrosis

İletişim: Nalan Gülşen ÜNAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir

Tel: +90 232 390 43 97

E-mail: drnalanunal@gmail.com

Ünal NG, Yılmaz F, Akarca US, et al. The relationship between clinical and laboratory parameters and histological progression in nonalcoholic fatty liver disease. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2020;19:63-74. DOI: 10.17941/agd.799535

Geliş Tarihi: 15.07.2020 • Kabul Tarihi: 20.08.2020

GİRİŞ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tüm dünyada sık görülen karaciğer hastalığı nedenlerinden biridir. NAYKH, basit karaciğer yağlanması, non alkolik steatohepatit (NASH), fibrozis, siroz ve son dönem karaciğer hastalığına dek ilerleyen kronik karaciğer hastalığı spektrumunu içeren geniş bir terminolojidir (1-4). Histolojik bulgular alkolik hepatitlerle benzer olmasına karşılık, hastaların alkol kullanmıyor olmaları temel belirleyicidir. Kesin sınır tartışmalı olmakla beraber NAYKH için maksimum alkol alımı kadınlarda 20 gr/gün, erkeklerde 30 gr/gün olarak kabul edilmiştir (5). NAYKH'ni tanımlamak için geçmiş yıllarda pseudoalkolik karaciğer hastalığı, alkol bezeri hepatit, diyabetik hepatit, non alkolik Laennec hastalığı ve steatonekroz gibi terimler kullanılmıştır (2). Her ne kadar, 1980'ler öncesinde yapılan çalışmalar, obez hastalarda bariatrik cerrahi öncesi ve sonrası biyopsilerde hepatik steatozisi dökümanete etse de, (6) ilk kez, 1980 yılında Ludwig ve arkadaşları tarafından alkol kullanım öyküsü olmayan 20 hastada steatozis, inflamatuvar infiltratlar, mallory cisimciği, fibrozis ve sirozu içeren histolojik değişikliklerin tanımlandığı "NASH" kavramı rapor edilmiştir (7). Yapılan klinik ve histopatolojik çalışmalar, basit yağlanmanın düşük olasılıkla ileri karaciğer hastalığına progrese olduğunu göstermiş olmakla beraber, NASH'li olgular siroz, son dönem karaciğer yetmezliği ve olasılıkla hepatosellüler kanser açısından yüksek risk altındadırlar (8,9). Sirotik NASH hastalarının 5 ve 10 yıl sağkalımları sırasıyla yaklaşık %67 ve %59 olarak tahmin edilmektedir ve karaciğer nakli nedenlerinden biridir (10-12). NAYKH en sık obezite, diyabetes mellitus (DM), dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik sendrom bileşenleriyle ilişkilidir (13-18). NAYKH'de risk faktörleri kısmen tanımlanmış olsa da, ne yazık ki, NAYKH'dan NASH'e ve ileri evre fibrozis progresyonuna etki eden faktörler hala açık değildir. Bu çalışmada, NAYKH'da uzun dönemde karaciğerdeki histolojik değişikliklerin incelenmesi, histolojik değişikliklerle ilişkili klinik ve laboratuvar parametrelerin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Hepatoloji Polikliniği'ne 1994-2009 yılları arasında ayakta başvuran, karaciğer biyopsisi yapılarak NAYKH tanısı almış, hepatoloji veri tabanına kayıtlı toplam 783 olgu taranmıştır. Hastalara ait veriler dosya bilgileri taranarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Alkol kullanım öyküsü, geçirilmiş gastrointestinal sistem cerrahisi, karaciğer

yağlanmasına sebep olabilecek ilaç kullanım öyküsü ya da ilaca bağlı karaciğer hastalığı olan, rutin tetkiklerinde hepatit B, C, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz tanısı ve histopatolojik bulguları NAYKH'na ek olarak başka karaciğer hastalığı düşündüren olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Böylelikle ek karaciğer hastalığı olan 103, ek karaciğer hastalığı olmayan ancak tek biyopsili 618, çift karaciğer biyopsili ancak iki biyopsi arası zaman < 2 yıl olan 27 ve iki biyopsi arası zaman \geq 2 yıl olan ancak verileri yetersiz 6 olgu olmak üzere toplam 754 olgu dışlanmıştır. Çalışmaya, \geq 2 yıl ara ile çift karaciğer biyopsisi yapılmış, ek karaciğer hastalığı öyküsü ya da tanısı olmayan 29 olgu dahil edilmiştir. Hastaların, NAYKH için almış oldukları tedaviler düzensiz olduğu için göz ardı edilmiştir. Ancak diyabeti olan hastalar kan şekeri regülasyonu için gerekli oral anti-diyabetik veya insülin tedavisini almışlardır.

Laboratuvar Verileri

Biyopsi tarihinden 1 hafta önce ya da sonra kaydedilmiş klinik ve laboratuvar verileri, biyopsi sırasındaki veriler olarak kullanılmıştır. Birinci ve ikinci biyopsi sırasında hastalara ait boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), açlık kan şekeri (AKŞ), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total bilirübin, albümin, total kolesterol, trigliserid (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trombosit, international normalized ratio (INR) ve HOMA-IR değerleri kaydedilmiştir.

Laboratuvar sonuçlarında; AKŞ: 60-110 mg/dL, AST \leq 35 IU/L, ALT \leq 45 IU/L, ALP: 40-129 IU/L, GGT \leq 55 IU/L, albümin: 3.5-5.2 g/dL, total bilirübin: 0.1-1 mg/dL, total kolesterol < 200 mg/dL, TG < 150 mg/dL, LDL-kolesterol < 130 mg/dL, HDL-kolesterol > 55 mg/dL, INR: 0.9-1.2, trombosit: 150-450 bin/mm³ değerleri normal olarak kabul edilmiştir.

Tanımlamalar

Diyabet tanısı, Amerikan Diyabet Cemiyeti DM tanı kriterlerine göre konulmuştur. Buna göre; AKŞ < 100 mg/dL normal, AKŞ: 100-125 mg/dL bozulmuş açlık glukozu (BAG), AKŞ \geq 126 mg/dL (2 kez) DM olarak tanımlanmıştır. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılan olgularda; 2. saat kan şekeri \leq 140 mg/dL normal, 140-199 mg/dL bozulmuş OGTT ve \geq 200 mg/dL DM olarak sınıflanmıştır (19).

VKİ'ne göre hastaların sınıflaması, VKİ değerleri klavuzuna göre yapılmıştır. Buna göre hastalar; VKİ; < 25 kg/m² zayıf, 25-29.9 kg/m² kilolu ve \geq 30 kg/m² obez olarak

tanımlanmıştır (20). Kilo farkı (kg)=[2. biyopsi anındaki kilo]-[1. biyopsi anındaki kilo] olarak hesaplanmıştır. Kilo farkı; > (+1) kg ise "kilo alan grup", ± 1 kg ise "kilosu değişmeyen grup" ve > (-1) kg ise "kilo veren grup" olarak sınıflanmıştır.

Olgularda insülin direncinin olup olmadığı, homeostasis assessment model (HOMA) indeksi (HOMA-IR) hesaplanarak değerlendirilmiştir. İnsülin direnci için HOMA-IR=[Açlık plazma insülin (mU/ml)] X [açlık plazma glukoz (mmol/L)]/22.5 şeklinde hesaplanmıştır (21). HOMA IR > 2.7 olanlar "insülin direnci" olarak kabul edilmiştir.

Histopatolojik Değerlendirme ve Skorlama

Hastaların tanı ve izlem amacı ile yapılmış olan formalin tespitli parafine gömülü karaciğer biyopsilerinden hazırlanan hematoksilin-eozin, Masson trikrom, retikulum boyaları ile boyanmış olan preparatları bir patolog tarafından tekrar değerlendirilmiştir. Lobüler nekroinflamasyon ve steatozis hematoksilin-eozin boyalı preparatlarda, fibrozis ve yapısal değişiklikler Masson trikrom ve retikulum boyalarda değerlendirilmiş ve yeniden skorlanmıştır. Histopatolojik skorlama Kleiner ve ark.'nın geliştirdiği skorlama sistemine göre yapılmıştır (Tablo 1) (22). Bu histopatolojik skorlama sistemi 14 histolojik özellik içermektedir, bunlardan 4 histolojik özellik semi-kantitatif; steatozis (0-3), lobüler inflamasyon (0-3), hepatosit balonlaşması (0-2) ve fibrozis (0-4), geri kalan 9'u ise "var" yada "yok" şeklinde kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru (NAS); steatozis, lobüler inflamasyon ve hepatosit balonlaşması skorlarının toplamından oluşmuştur. Toplam skor 0-8 arasındadır. NAS skoru ≥ 5 ise "kesin NASH", NAS skoru=3 ve 4 "olası NASH", NAS skoru < 3 ise "NASH'le uyumlu değil" şeklinde değerlendirilmiştir. NAS skoru, fibrozisi içermediğinden, fibrozis ayrıca Kleiner ve arkadaşlarının yayınında belirtildiği şekilde değerlendirilmiştir (22). Fibrozis skoru 0-4 arasında olup, skor 0 "fibrozis bulgusu yok", skor 4 ise "siroz" olarak tanımlanmıştır. NAS skorunu etkileyen parametreler ve fibrozis skorlaması Tablo 2'de verilmiştir.

Hastalara ait 1. ve 2. biyopsi NAS değerleri hesaplanmış, nekroinflamatuvar aktivite progresyonu açısından iki biyopsi arası NAS farkı elde edilmiştir.

NAS skoru farkı=[2. biyopsi NAS değeri]-[1. biyopsi NAS değeri] olarak hesaplanmıştır. NAS farkı açısından hastalar; NAS farkı > 0 olan grup, "NAS kötüleşen" ve ≤ 0 olan grup, "NAS ilerlemeyen" olarak iki gruba ayrılmıştır.

Aynı şekilde, fibrozis farkı=[2. biyopsi fibrozis skoru]-[1. biyopsi fibrozis skoru] formülüyle hesaplanarak, fibrozis

farkı; > 0 olan grup "fibrozisi kötüleşen" ve ≤ 0 olan grup "fibrozis ilerlemeyen" olarak iki gruba ayrılmıştır.

İstatistiksel analizler SPSS programı kullanılarak; ki-kare, student t (bağımlı ve bağımsız), Mann Whitney U ve Spearman korelasyon testi kullanılarak yapılmıştır, p değeri < 0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden etik kurul onayı (tarih: 07.10.2010, sayı:10-8/17) alınmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 29 hastanın başlangıç biyopside ortalama yaşı 45.2 ± 11 olup, 29 hastanın 17'si erkek (%58.6), 12'si kadındır (%41.4). Birinci ve ikinci biyopsiler arasında geçen ortalama süre 4.8 ± 2 yıl (2-9) olarak hesaplanmıştır. AST yüksekliği, 1. ve 2. biyopsi anında sırasıyla, olguların 22'sinde (%75.9) ve 16'sında (%55.2) saptanmıştır. ALT yüksekliği, 1. ve 2. biyopside sırasıyla, olguların 22'sinde (%75.9) ve 20'sinde (%69) saptanmıştır. AST/ALT oranı hem 1., hem 2. biyopside 25 hastada (%86.3) < 1 bulunmuştur. HOMA-IR skor verisi mevcut 15 hastanın 9'unda (%60) insülin direnci saptanmıştır. Birinci ve 2. biyopsi anında hastalara ait özellikler Tablo 3'de gösterilmiştir. Birinci ve 2. biyopsi verileri karşılaştırıldığında; ortalama kilo, VKİ, AKŞ, AST, ALT, GGT, total bilirübin, albümin, trombosit, INR, total kolesterol, TG, LDL, HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken ($p > 0.05$), ortalama ALP arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.01$) (Tablo 3).

Hastaların AKŞ düzeylerine göre; 1. biyopside 10 hastada (%34.5), 2. biyopside 12'sinde (%41.4) AKŞ ≥ 110 mg/dL saptanmıştır. AKŞ düzeyleri ve OGTT sonuçlarına göre 1. biyopsi sırasında; hastaların 12'sinde (%41.4) DM yok, 11'inde (%37.9) DM, 6'sında (%20.7) bozulmuş OGTT ve 2. biyopsi sırasında; hastaların 9'unda (%31) DM yok, 13'ünde (%44.8) DM, 7'sinde (%24.1) bozulmuş OGTT saptanmıştır (Şekil 1).

Hiperglisemisi olan (DM+bozulmuş OGTT) ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında birinci biyopsi NAS skoru, ikinci biyopsi NAS ve fibrozis skoru ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 4). NAS ve fibrozis skoru farkı ortalamalarında, birinci ve ikinci biyopsi sırasında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Lipid parametrelerinden herhangi birinde bozukluk saptanan hasta sayısı 1. biyopside; 22 (%76), 2. biyopside 24 (%82) bulunmuştur.

Tablo 1. Nonalkolik karaciğer yağlanması klinik araştırma ağı skortlama sistemi tanımları ve skorları (22)

	Tanım	Skor
Steatozis		
Derece	< %5	0
	%5 - %33	1
	%33 - %66	2
	> %66	3
Lokalizasyon	Zone 3	0
	Zone 1	1
	Azonal	2
	Panasiner	3
Mikroveziküler yağlanma	Yok	0
	Var	1
Fibrozis		
Evre	Yok	0
	Perisinüzoidal veya periportal	1
	Hafif, zone 3 perisinüzoidal	1A
	İlmi, zone 3 perisinüzoidal	1B
	Portal / periportal	1C
	Perisinüzoidal ve portal / periportal	2
	Köprüleşme fibrozisi	3
	Siroz	4
İnflamasyon		
Lobüler inflamasyon	Odak yok	0
	< 2 odak her X 200 alan	1
	2-4 odak her X 200 alan	2
	> 4 odak her X 200 alan	3
Mikrogranülomlar	Yok	0
	Var	1
Geniş lipogranülomlar	Var	0
	Yok	1
Portal inflamasyon	Yok ya da minimal	0
	Minimalden fazla	1
Karaciğer hücre hasarı		
Balonlaşma	Yok	0
	Az balon hücre	1
	Çok balon hücre	2
Asidofil cisim	Yok ya da seyrek	0
	Çok	1
Pigmentli makrofajlar	Yok ya da seyrek	0
	Çok	1
Megamitokondriiler	Yok ya da seyrek	0
	Çok	1
Diğer bulgular		
Mallory hiyalin	Yok ya da seyrek	0
	Çok	1
Glikojen nüve	Yok ya da seyrek	0
	Çok	1

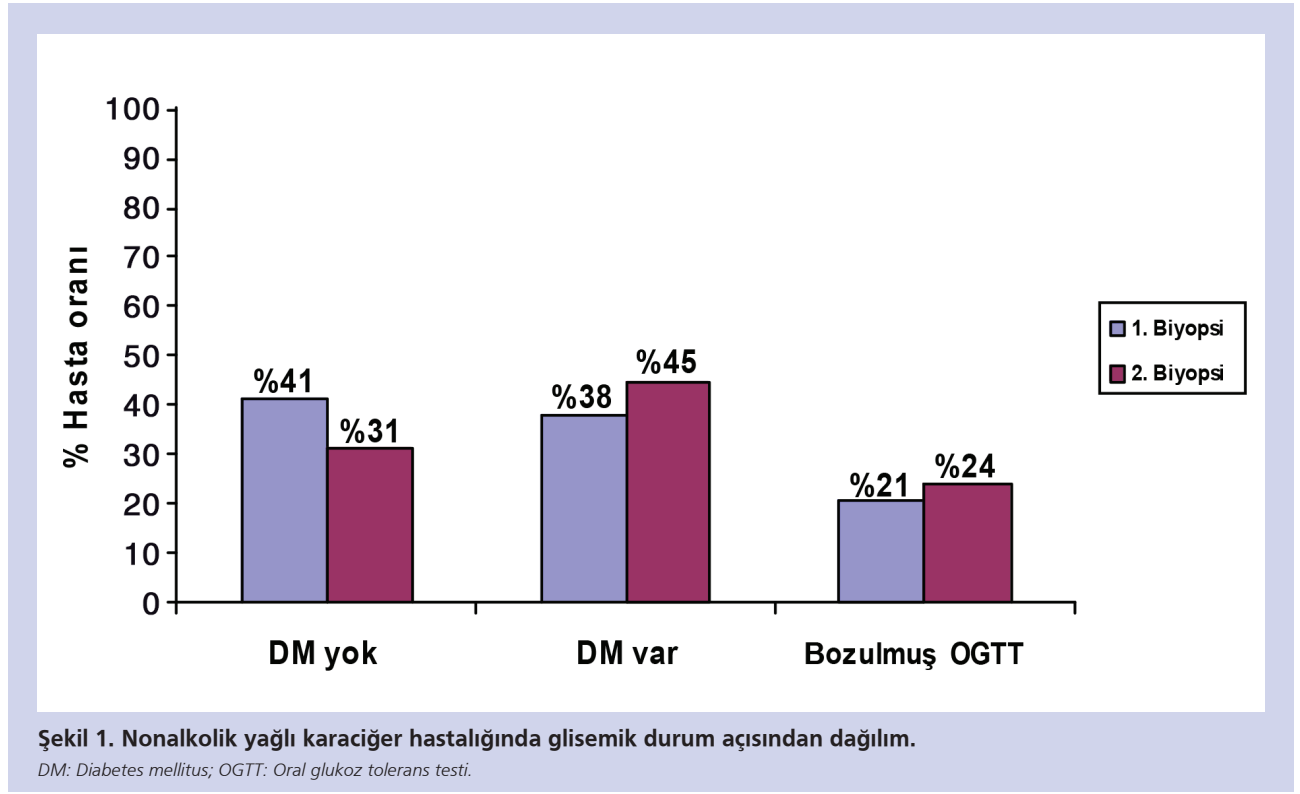
Tablo 2. Nonalkolik karaciğer yağlanması aktivite skorunu oluşturan komponentler ve fibrozis (22)

	Tanım	Skor
Steatozis (derece)	< %5	0
	%5 - %33	1
	%33 - %66	2
	> %66	3
Lobüler inflamasyon	Odak yok	0
	< 2 odak her X 200 alan	1
	2-4 odak her X 200 alan	2
	> 4 odak her X 200 alan	3
Balonlaşma	Yok	0
	Az balon hücre	1
	Çok balon hücre	2
Fibrozis (evre)	Yok	0
	Perisinüzoidal veya periportal	1
	Hafif, zone 3 perisinüzoidal	1A
	İlimli, zone 3 perisinüzoidal	1B
	Portal / periportal	1C
	Perisinüzoidal ve portal / periportal	2
	Köprüleşme fibrozisi	3
	Siroz	4

Tablo 3. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalarına ait birinci ve ikinci biyopsi anındaki veriler ve ortalamalarının karşılaştırılması

n=29	1. Karaciğer Biyopsisi	2. Karaciğer Biyopsisi	p değeri
	Ortalama±SD (min-max)		
Yaş (yıl)	45.2±11 (22-70)	50±11.7 (26-78)	
Boy (cm)	164.1±10 (147-179)		
Kilo (kg)	79.9±15 (60-110)	79.8±14.3 (60-122)	0.9
VKİ (kg/m ²)	29.5±3.9 (22-38)	29.6±4.1 (22-42)	0.7
AKŞ (mg/dL)	109.7±35.8 (60-231)	119.6±36.7 (80-257)	0.3
Serum AST (IU/L)	50.5±35.8 (13-177)	38.8±14.4 (18-75)	0.07
Serum ALT (IU/L)	79.4±49.7 (12-195)	59.2±31.7 (16-153)	0.07
AST/ALT	0.74±0.3 (0.3-1.8)	0.76±0.3 (0.3-1.8)	0.8
Serum ALP (IU/L)	215.4±97.4 (76-506)	158.3±72 (74-433)	0.01
Serum GGT (IU/L)	54.7±50.4 (13-202)	57±55.5 (15-295)	0.9
Serum total bilirübin (mg/dL)	0.6±0.3 (0.2-1.4)	0.9±0.9 (0.3-5.6)	0.1
Serum albümin (g/dL)	4.5±0.4 (3.4-5.1)	4.5±0.5 (2.7-5)	0.9
Kan trombosit (x1000/mm ³)	231.2±68.1 (54-397)	242.1±69.9 (27-397)	0.5
INR	0.9±0.1 (0.7-1.2)	1±0.1 (0.7-1.2)	0.9
Serum total kolesterol (mg/dL)	213.6±48.6 (116-327)	218.4±55.8 (110-327)	0.7
Serum trigliserid (mg/dL)	197.4±106.3 (52-442)	187.5±79.8 (56-429)	0.7
Serum LDL (mg/dL)	132.8±35.7 (52-214)	138.5±43.3 (49-230)	0.6
Serum HDL (mg/dL)	46.5±9.9 (30-67)	48.6±12.7 (31-89)	0.5
NAS	4±1.8 (0-7)	3.5±2 (0-7)	0.3
Fibrozis skoru	1±1.2 (0-4)	1.1±1.3 (0-4)	0.5

SD: Standart sapma; VKİ: Vücut kitle indeksi; AKŞ: Açlık kan şekeri; AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; ALP: Alkalen fosfataz; GGT: Gama glutamil transferaz; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; INR: International normalized ratio; NAS: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru.



Tablo 4. Hiperglisemisi olan ve olmayan gruplar arasında NAS ve fibrozis skoru ortalamaları karşılaştırması

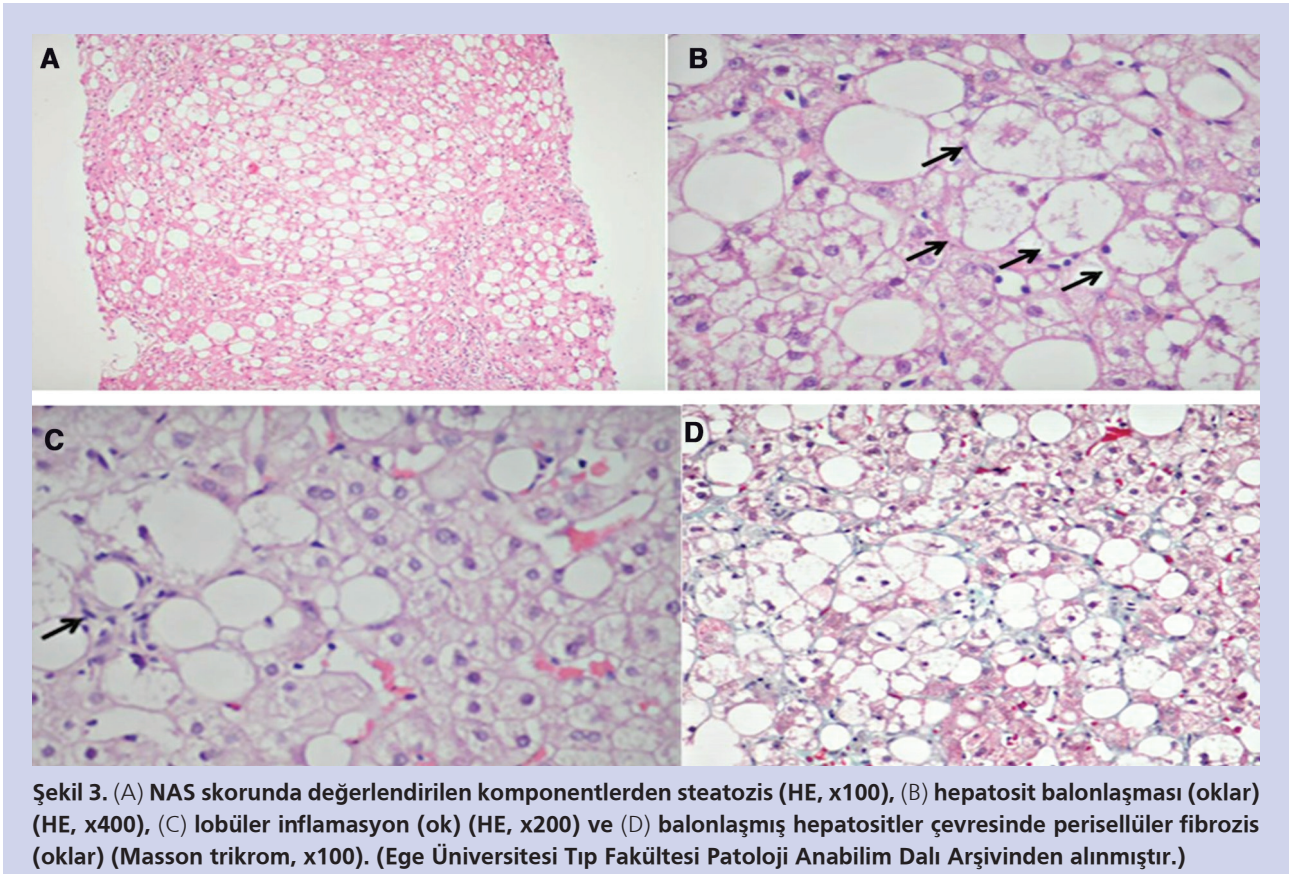
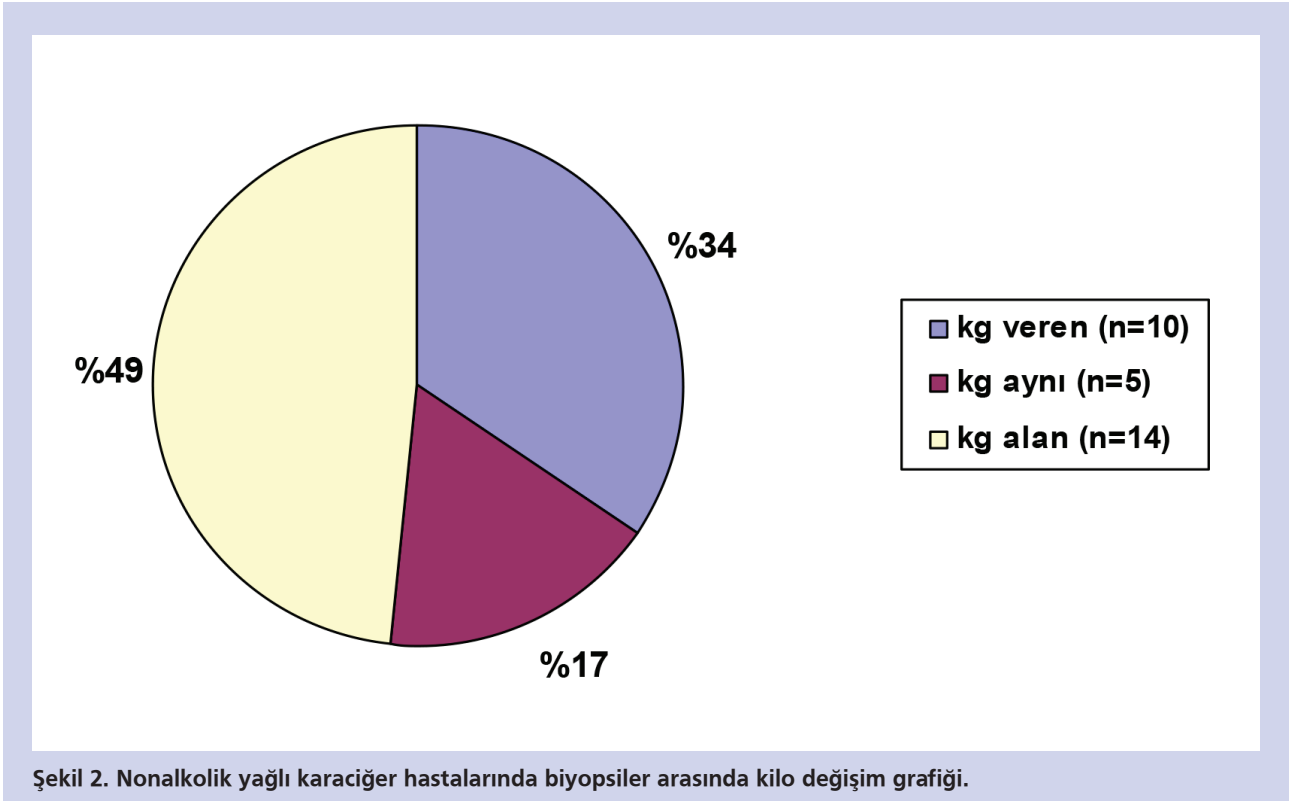
	Hiperglisemisi Olmayan Grup	Hiperglisemisi Olan Grup	u	p
1. Biyopsi	(n=12)	(n=17)		
NAS skoru	3±2	4.6±1.3	55.5	0.03
Fibrozis skoru	0.6±1	1.4±1.2	61	0.055
2. Biyopsi	(n=9)	(n=20)		
NAS skoru	2.1±1.9	4±1.7	41.5	0.02
Fibrozis skoru	0.1±0.3	1.6±1.3	27.5	0.002

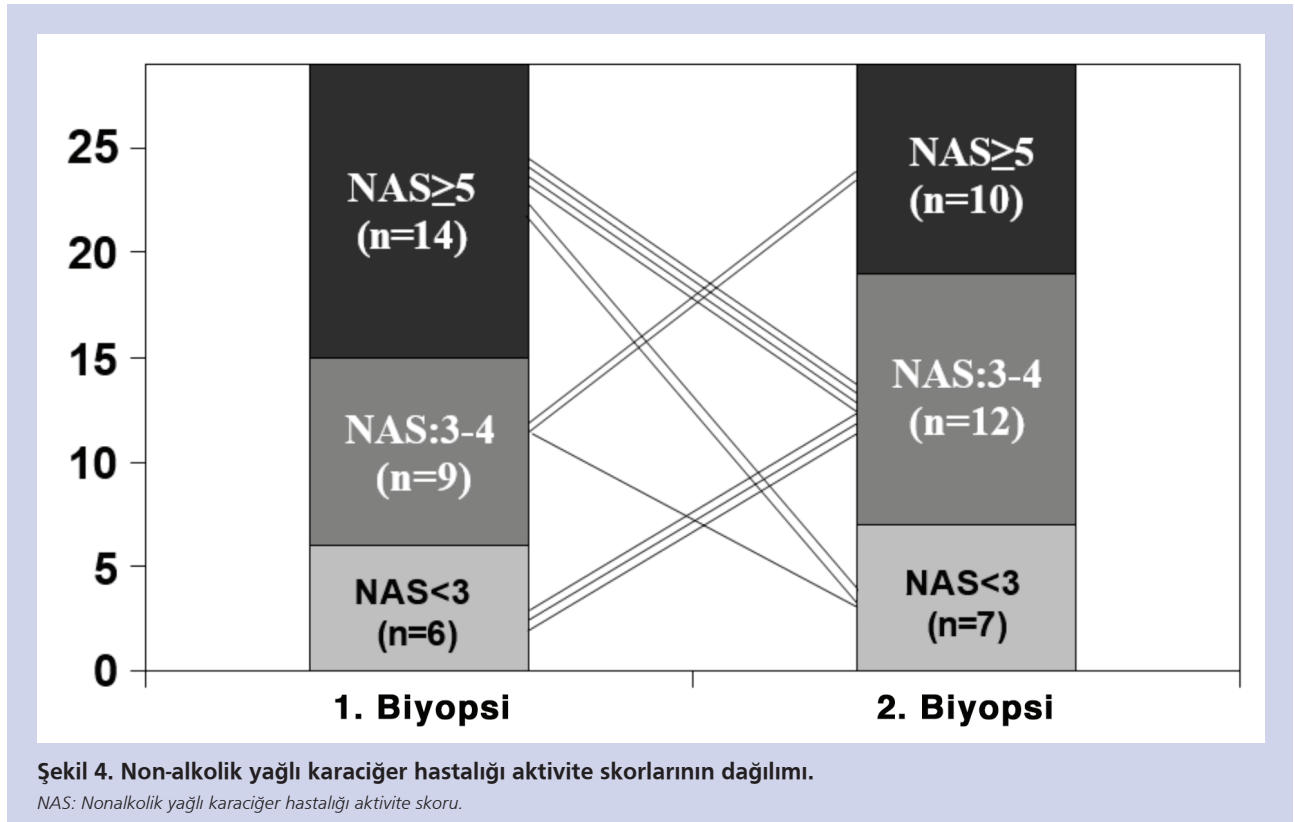
NAS: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru.

VKİ değerlerine göre, 1. biyopside; 29 hastanın 2'si (%6.9) normal, 15'i (%51.7) kilolu, 12'si (%41.4) obez ve 2. biyopside; 2'si (%6.9) normal, 17'si (%58.6) kilolu, 10'u obez (%34.5) bulunmuştur. İki biyopsi arası kilo farkının dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. Hastalar normal ve kilolu+obez olmak üzere iki gruba ayrıldığında gruplar arasında, 1. ve 2. biyopsi NAS ve fibrozis skoru ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; $u=26.5$ $p=0.96$, $u=23.5$ $p=0.75$, $u=21$ $p=0.6$, $u=20.5$ $p=0.55$). Kilo alan, veren ve kilosunu değişmeyen gruplar arasında NAS ve fibrozis skoru farkı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($\chi^2kw=1.68$ $p=0.43$ ve $\chi^2kw=4.7$ $p=0.09$).

Hastalara ait 1. ve 2. biyopsideki histopatolojik skorlama sonuçları Tablo 5'de ve hastalara ait histopatolojik bulgular, Şekil 3'de gösterilmiştir.

Birinci biyopside histopatolojik olarak "kesin NASH" tanısı alan 14 hastadan, 2. biyopside 8'i "kesin NASH", 4'ü "olası NASH" ve 2'si "NASH'le uyumlu değil" olarak değerlendirilmiştir. Birinci biyopside "olası NASH" tanısı alan 9 hastadan, 2. biyopside 2'si "kesin NASH", 5'i "olası NASH" ve 2'si "NASH'le uyumlu değil" tanısı almıştır. Birinci biyopside basit yağlanması olan "NASH değil" grubundaki 6 hastadan, 2. biyopside 3'ü "olası NASH" ve 3'ü "NASH'le uyumlu değil" olarak tanımlanmıştır (Şekil 4).





Tablo 5. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında 1. ve 2. biyopsilerde histopatolojik skor dağılımı

	1. Biyopsi	2. Biyopsi
	n (%)	n (%)
Makroveziküler steatozis		
Grade 0	4 (13.8)	5 (17.2)
Grade 1	11 (37.9)	12 (41.4)
Grade 2	10 (34.5)	9 (31)
Grade 3	4 (13.8)	3 (10.3)
Lobüler inflamasyon		
Grade 0	7 (24.1)	8 (27.6)
Grade 1	13 (44.8)	13 (44.8)
Grade 2	5 (17.2)	6 (20.7)
Grade 3	4 (13.8)	2 (6.9)
Balonlaşma		
Grade 0	4 (13.8)	5 (17.2)
Grade 1	12 (41.4)	16 (55.2)
Grade 2	13 (44.8)	8 (27.6)

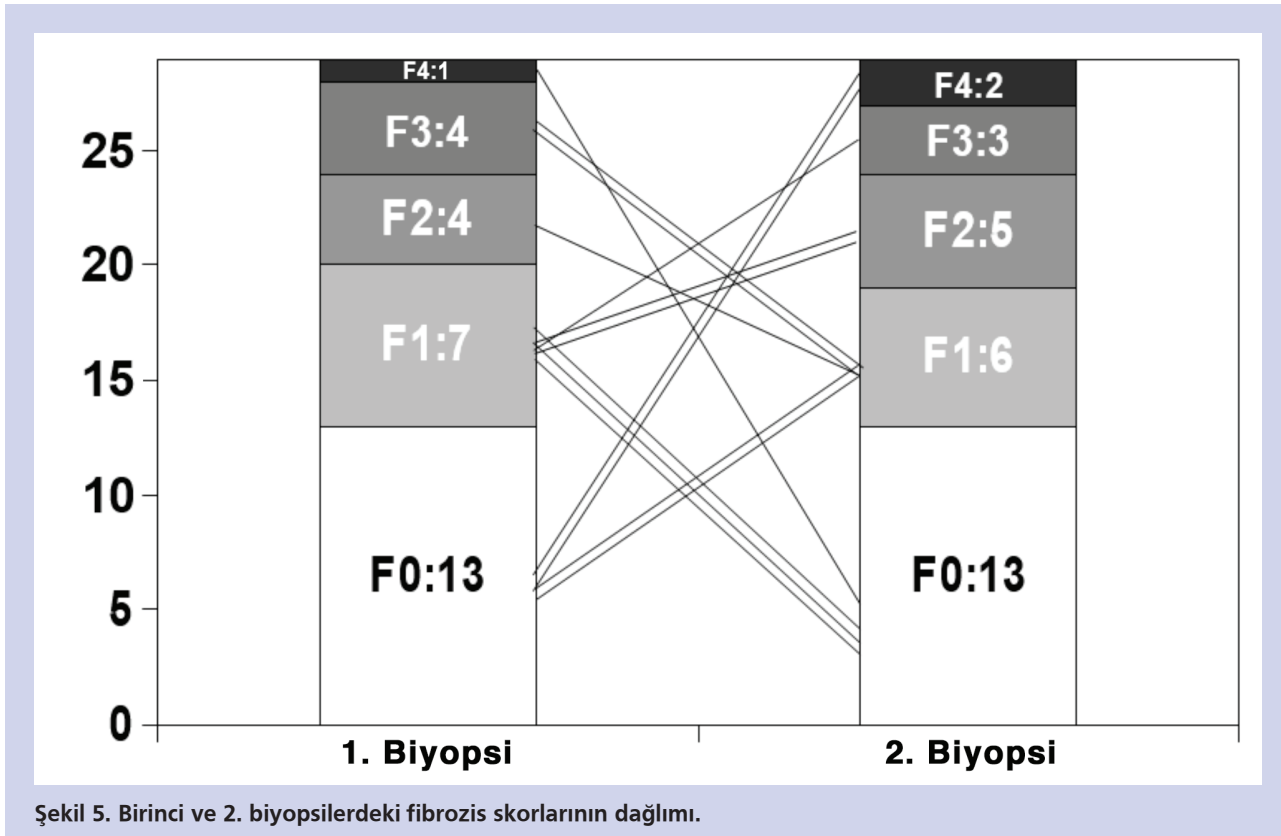
Birinci biyopside fibrozis saptanmayan "evre 0" 13 hastanın, ikinci biyopside 9'unun "evre 0" devam ettiği, 2'sinin "evre 1" ve 2'sinin "evre 4" yani siroza ilerlediği görülmüştür. Birinci biyopside fibrozis "evre 1" saptanan 7 hastada ikinci biyopside 3'ü "evre 0", 1'i "evre 1", 3'ü "evre

2" ve 1'i "evre 3" saptanmıştır. Birinci biyopside fibrozis "evre 2" olan 4 hastanın 1'i "evre 1" olmuş, 3'ü "evre 2" olarak devam etmiş, birinci biyopside fibrozisi "evre 3" olan 4 hastanın 2'si ikinci biyopside "evre 3", 2'si "evre 1" saptanmıştır. Birinci biyopside "evre 4" siroz saptanan 1 hastada ise ikinci biyopside fibrozis "evre 0" saptanmıştır. Birinci ve 2. biyopsilerde fibrozis skorlarının dağılımı Şekil 5'de verilmiştir.

Tablo 6. Birinci ve 2. biyopsilerde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skorları

NAS	1. Biyopsi	2. Biyopsi
	n (%)	n (%)
0	1 (%3.4)	3 (%10.3)
1	2 (%6.9)	3 (%10.3)
2	3 (%10.3)	1 (%3.4)
3	6 (%20.7)	8 (%27.6)
4	3 (%10.3)	4 (%13.8)
5	7 (%24.1)	5 (%17.2)
6	6 (%20.7)	3 (%10.3)
7	1 (%3.4)	2 (%6.9)
8	-	-

NAS: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru.



Şekil 5. Birinci ve 2. biyopsilerdeki fibrozis skorlarının dağılımı.

Birinci ve ikinci biyopsilerde NAS ve fibrozis skorlarının dağılımı, hasta sayı ve yüzdeleri Tablo 6 ve 7'de gösterilmiştir.

Çalışmaya alınan 29 hastanın, ikinci biyopsi sırasında ALT düzeyleri normal olan 9'unda (%31) fibrozis skorunun progresyon göstermediği görülmüştür. 19 (%65.5) hastada, hem NAS hem de fibrozis skorları ilerleme göstermezken, 6 (%20) hastada, hem NAS hem de fibrozis

skorlarının progresyon gösterdiği saptanmıştır. 3 (%10) hastada NAS skoru progrese olurken fibrozis skoru progresyon göstermemiştir, 1 (%0.03) hastada ise fibrozis skoru progresyon gösterirken NAS skoru progresyon göstermemiştir.

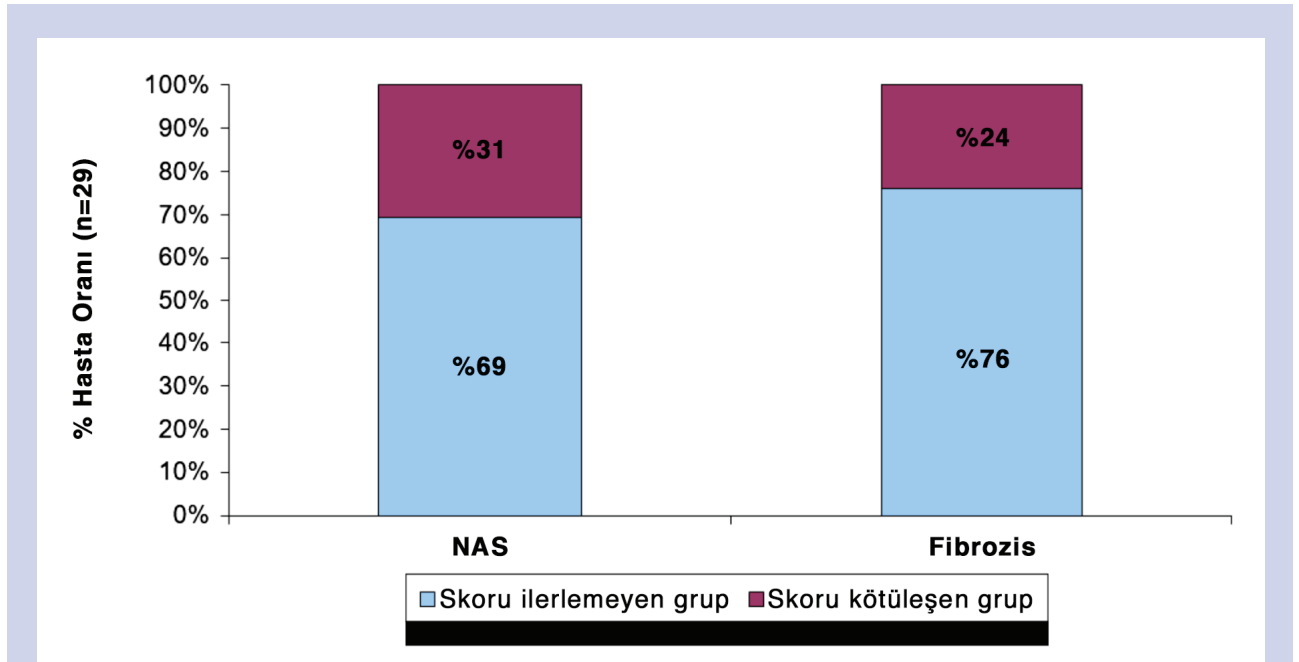
NAS skoru farkı değerlendirildiğinde; 29 hastanın 17'sinde (%58.7) skorun iyileştiği, 3'ünde (%10.3) aynı kaldığı ve 9'unda (%31) kötüleştiği saptanmıştır. Fibrozis skoru farkı değerlendirildiğinde; 7 hastanın (%24.2) skorunun iyileştiği, 15'inin (%51.7) aynı kaldığı ve 7'sinde (%24.1) kötüleştiği bulunmuştur. NAS ve fibrozis skoru farklarına göre histopatolojik skoru "kötüleşen" ve "ilerlemeyen" gruplar Şekil 6'da gösterilmiştir.

NAS ve fibrozis skoru ilerlemeyen ve kötüleşen gruplar arasında biyopsiler arası geçen zaman karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir.

Fibrozis skoru kötüleşen ve ilerlemeyen gruplar arasında NAS skoru farkına bakıldığında, fibrozisi ilerlemeyen grupta NAS skoru farkı $(-1) \pm 1.9$ ve kötüleşen grupta 1.3 ± 1.6 bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.016$). Ayrıca fibrozis skoru kötüleşen 7 hastadan 6'sı (%86) erkektir. Çalışma sonucunda NAS skoru ve fibrozis skoru farkı ile korelasyon gösteren parametreler Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 7. Birinci ve 2. biyopsilerde fibrozis skorları ve dağılımı

Fibrozis Skoru	1. Biyopsi n (%)	2. Biyopsi n (%)
0	13 (%44.8)	13 (%44.8)
1	5 (%17.2)	3 (%10.3)
1A	1 (%3.4)	2 (%6.9)
1B	-	-
1C	1 (%3.4)	1 (%3.4)
2	4 (%13.8)	5 (%17.2)
3	4 (%13.8)	3 (%10.3)
4	1 (%3.4)	2 (%6.9)



Şekil 6. Nonalkolik yağlı araciğer hastalığı aktivite skoru ve fibrozis skoru kötüleşen ve ilerlemeyen grupların dağılımı.

NAS: Nonalkolik yağlı araciğer hastalığı aktivite skoru.

Tablo 8. NAS ve fibrozis skoru ilerlemeyen ve kötüleşen gruplar arasında biyopsiler arası geçen zaman ve karşılaştırılması

		İki Biyopsi Arası Geçen Zaman (yıl)	p Değeri
NAS skoru	İlerlemeyen grup (n=20)	4.6±2	0.315
	Kötüleşen grup (n=9)	5.4±2.2	
Fibrozis skoru	İlerlemeyen grup (n=22)	4.4±2	0.029
	Kötüleşen grup (n=7)	6.3±1.7	

Tablo 9. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru ve fibrozis skoru farkı ile ilişkili parametreler.

n= 29	Yaş	1. Biyopside VKİ	2. Biyopside VKİ	2. Biyopside AST düzeyi
NAS skoru farkı	r=-0.370 p=0.047	r=0.485 p=0.007		
Fibrozis skoru fark ¹	r=-0.503 p=0.005	r=0.382 p=0.040	r=0.409 p=0.027	r=0.6 p=0.0005

VKİ: Vücut kitle indeksi; AST: Aspartat aminotransferaz; NAS: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru.

TARTIŞMA

NAYKH, basit yağlanmadan, NASH ve siroza uzanan geniş bir spektrum göstermektedir. Bu çalışma sonucunda NAYKH tanısı almış hastaların %31'inde NAS skorunun, %24'ünde ise fibrozis skorunun progresyon gösterdiği saptanmıştır. En az bir yıl ara ile çift biyopsi yapılmış yaklaşık on çalışma ve 221 hastanın sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada da hastaların yaklaşık %37'sinde histolojik progresyon olduğu bildirilmiştir (23). Bu durum, sık histolojik örneklem gücünü gözönüne alındığında, NASH ve siroza ilerleyerek mortalite ve morbiditeye sebep olan NAYKH progresyonu ile ilişkili klinik ve laboratuvar değişkenlerinin belirlenmesindeki önemi vurgulamaktadır.

Çalışmaya alınan ve 1. biyopside NAS skoruna göre "NASH değil" olarak tanımlanmış, basit yağlanması olan 6 hastanın hiçbirinde fibrozis saptanmamış olup, bu hastaların ortalama 4.2±1.7 yıl ara ile yapılan ikinci biyopsilerinde de fibrozis gelişmediği görülmüştür. Bu bulgu, fibrozis olmaksızın sadece yağlanması olan olguların çok azının histolojik ve klinik progresyon gösterdiğini desteklemiştir (8,9).

Fibrozis skoru ilerlemeyen grupta iki biyopsi arası geçen zaman ortalama 4.4 yıl, fibrozis skoru kötüleşen hasta grubunda ise biyopsiler arası geçen zaman ortalama 6.3 yıl bulunmuştur. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.029$). Bu bulgu NASH'te histolojik progresyonu göstermede ikinci biyopsi için acele edilmesi gerektiğini ve en az 6 yıl ara ile yapılan ikinci biyopsinin fibrozis progresyonunu göstermede daha fikir verici olduğunu düşündürmüştür.

Bu çalışma sonucunda, 25 (%86) hastada NAYKH aktivite skoru ile fibrozis skorunun birlikte kötüleştiği ya da ilerlediği görülmüştür, ayrıca fibrozis skoru kötüleşen grupta, NAS skorunun da kötüleştiği saptanmıştır. Bu bulgu, inflamasyonla fibrozisin yakın ilişkisinin doğal bir sonucu gibi görünse de, Argo ve ark.'nın başlangıç biyopsisinde nekroinflamasyonu olanların fibrozis progresyonu açısından daha yüksek riskli olduklarının altını çizdikleri çalışmada olduğu gibi, biyopside NAS skoru yüksek hastaların ileri fibrozis ve siroz gelişimi açısından yakın takibinin önemini hatırlatmıştır (23).

Sadece 4 olguda histolojik progresyon, NAS ve fibrozis skorunda zıt yönde bulunmuştur ancak bu durumun Merriman ve ark.'nın yaptıkları çalışmada vurguladıkları gibi, biyopsi örneklem değişkenliğinden de kaynaklanabileceği düşünülmüştür (24).

Kesitsel çalışmalarda DM varlığının, NAYKH'da, ilerlemiş karaciğer hastalığı için bir gösterge olduğu belirtilmiştir (13,14). DM, fibrozis progresyonunda bağımsız bir risk faktörüdür. Bu çalışmada, DM ve bozulmuş oral glukoz tolerans testi olan hiperglisemik hastalarla, normoglisemik hastalar arasında 1. biyopsi NAS ve 2. biyopsi NAS ve fibrozis skorları arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır. Ancak bu iki grup arasında inflamasyon ve fibrozis progresyonu açısından istatistiksel olarak fark saptanmıştır. Bu, hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği gibi, hiperglisemik hastaların yakın glisemik takibi ve antidiyabetik tedavi hedeflerine iyi ulaşılması ile de açıklanabilir.

Yaş ile histolojik progresyon arasında zıt yönde orta düzeyde ilişki izlenmiştir. Histolojik progresyonun göreceli olarak daha genç yaşlarda artış göstermesi, halen kesin

bir tedavisi olmayan NAYKH'da, hastalığın ciddiyetini ve ileri fibrozisi belirlemede ilk biyopsiyi yapmakta çok geç kalınmaması gerektiğini telkin etmiştir. Fassio ve ark.'nın yaptıkları çalışmanın aksine, Argo ve ark.'nın sistematik analiz çalışmasında da, yaşın, ileri fibrozis progresyonunu göstermede, bağımsız bir risk faktörü olduğunun altı çizilmiştir (23,25).

Çalışmaya alınan hasta grubunda erkek cinsiyetin %59 oranında olmasına karşılık, fibrozis skoru kötüleşen 7 hastadan 6'sının (%86) erkek olduğu görülmüştür. Erkeklerin kadınlara oranla histolojik progresyonda daha çok risk altında olduğu düşünülmüştür. Ancak bu bulgu, daha geniş çaplı çalışmalarla kanıtlanmalıdır zira bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (25).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ile obezite birlikteliğinin sık olduğu pek çok çalışma ile ortaya konmuştur (15-18). Çalışma sonucunda kilo alıp, vermenin histolojik progresyon üzerine etkisi saptanmazken, birinci ve ikinci biyopsi sırasındaki VKİ ile fibrozis progresyonu arasında düşük düzeyde korelasyon mevcuttur, bu da kilo kontrolünün önemini vurgulamaktadır. Ancak son zamanlarda yapılan ve 1911 hastanın tarandığı bir çalışmada NAYKH tanısı alanların %75'inin VKİ < 25 kg/m² olduğu ve NAYKH'nın çok daha geniş bir spektruma sahip olduğu gösterilmiştir (26).

Bazı çalışmalarda, aminotransferaz düzeyleri ile histolojik progresyon arasında ilişki saptanırken (8,14), bazılarında aralarında ilişki izlenmemiştir (23,25). Bizim çalışmamızın sonucuna göre, 2. biyopsi sırasında ALT düzeyi normal olan 9 (%31) hastanın fibrozis skorunun progresyon göstermediği gözlenmiştir. İkinci biyopsi sırasındaki AST düzeyi ile fibrozis skoru farkı arasında da, pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=0.6$ ve $p=0.0005$). Bunun anlamı, 2. biyopsi esnasındaki AST düzeyindeki artışın fibrozis progresyonunun bir göstergesi olduğu ve özellikle AST düzeyi artış gösteren hastaların ileri fibrozis gelişimi açısından dikkatli takibinin gerektiğidir. Bu çalışma sonucunu destekler nitelikte, Harrison ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da, hiçbir diğer klinik faktör değil, sadece yüksek serum AST düzeyi histolojik progresyonla ilişkili bulunmuştur (8).

Sonuç olarak; bu çalışma NAYKH tanısı ile takip edilen olguların ortalama 4.8 yıl ara ile yapılan ikinci biyopsilerinde yaklaşık üçte birinde histolojik ilerleme olduğunu göstermiştir. Yaş, cinsiyet, VKİ ve ikinci biyopsi anındaki AST düzeyi histolojik progresyonla ilişkili faktörler olarak karşımıza çıkmıştır. Göreceli olarak genç yaşlarda hastalık progresyonunun hızlı olması nedeniyle ilk biyopsi zamanının çok gecikmemesi ve biyopside NAS skoru düşük sap-

tanan, ALT düzeyleri normal sınırlarda seyreden olgular-
da ise fibrozis progresyonunu göstermede ikinci biyopsiyi
yapmak için acele edilmemesi gerektiği düşünülmüştür.
Ayrıca iyi glisemik kontrol ve yaşam tarzı modifikasyonu

ile kilo kontrolünün sağlanması histolojik progresyon açıs-
ından önem taşımaktadır.

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

KAYNAKLAR

1. Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986;8:283-98.
2. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137-45.
3. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
4. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710-23.
5. Becker U, Deis A, Sorenson TL, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-9.
6. Maxwell JD, Sanderson I, Butler WH, Gazet JC, Pilkington TR. Hepatic structure and function after modified jejunioleal bypass surgery for obesity. *Br Med J* 1977;2:726-9.
7. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-8.
8. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9.
9. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
10. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042-7.
11. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002;36:1349-54.
12. Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogel W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 1995;108:1607.
13. Angulo P, Keach J, Batts K, Lindor K. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
14. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132-8.
15. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91-100.
16. Colicchio P, Tarantino G, del Genio F, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in young adult severely obese non-diabetic patients in south Italy. *Ann Nutr Metab* 2005;49:289-95.
17. Angulo P. NAFLD, obesity, and bariatric surgery. *Gastroenterology* 2006;130:1848-52.
18. Stranges S, Dorn JM, Muti P, et al. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study. *Hepatology* 2004;39:754-63.
19. American Diabetic Association. Clinical practice recommendations 2000. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl 1):4-19.
20. Health NIH: Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. *Obes Res* 1998;6(Suppl 2):51S-209S.
21. Harold E. Lebovitz. *Clinician's Manual on Insulin Resistance* 2002;p:5.
22. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
23. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009;51:371-9.
24. Merriman RB, Ferrell LD, Pati MG, et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006;44:874-80.
25. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-6.
26. Das K, Das K, Mukherjee PS, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 2010;51:1593-602.

Nötrositik asitli siroz hastalarında serum ve asit sıvısı TNF-alfa, interlökin-6, nitrik oksit ve myeloperoksidaz seviyelerinin, asit enfeksiyonu açısından tanısal ve prediktif değeri

Diagnostic and predictive values of serum and acid fluid TNF-alpha, interleukin-6, nitric oxide, and myeloperoxidase in patients with neutrocytic acid cirrhosis

①Ferda AKBAY HARMANDAR¹, ②Orbay HARMANDAR², ③Ahmet TEZEL³

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Yoğun Bakım Bilim Dalı, Antalya

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, Edirne

Giriş ve Amaç: Asitli siroz hastalarında ortaya çıkan spontan asit enfeksiyonu, mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Çalışmamızda, spontan asit enfeksiyonu sırasında, proinflatuvar sitokinler olan interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör-alfanın asit sıvısı ve serumda, nitrik oksit ve myeloperoksidazın ise asit sıvısındaki düzeylerine bakıp, bu sonuçların asit enfeksiyonu açısından tanısal ve prediktif değeri olup olmadığını araştırdık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya alınan 40 hasta, steril asitli grup, kültür negatif nötrositik asitli grup ve spontan bakteriyel peritonitli grup olarak ayrıldı. Hastalardan başvuru anında asit sıvısı ve serum örnekleri alınarak saklandı. Daha sonra tüm olguların asit sıvısı ve serumunda immünoradyometrik yöntemle interlökin-6 ve tümör nekrozis faktör-alfa, asit sıvılarında ELISA ile myeloperoksidaz ve enzimatik yöntemle nitrik oksit düzeyleri çalışılarak üç grup birbiriyle ayrı ayrı karşılaştırıldı. **Bulgular:** Olguların asit sıvısı ve serum interlökin-6 düzeyi ortalaması kültür negatif nötrositik asit ve spontan bakteriyel peritonit grubunda steril asit grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Asit sıvısı tümör nekrozis faktör-alfa düzeyi ortalaması spontan bakteriyel peritonit grubunda steril asit grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanırken, serum tümör nekrozis faktör-alfa düzeyi ortalamasında her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Asit sıvısı myeloperoksidaz düzeyi ortalaması kültür negatif nötrositik asit ve spontan bakteriyel peritonit grubunda steril asit grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Asit sıvısı nitrik oksit düzeyi ortalaması arasında ise her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. **Sonuç:** Elde edilen bulgular, asitli siroz hastalarında, spontan asit enfeksiyonu tanısında, asit sıvısı ve serumdaki interlökin-6 ile asitteki myeloperoksidaz düzeylerinin, konvansiyonel yöntemlere yardımcı olabileceğini, nitrik oksit ve tümör nekrozis faktör-alfa değerlerinin ise tanısal açıdan uygun olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Asit, interlökin-6, tümör nekrozis faktör-alfa, nitrik oksit, myeloperoksidaz.

Background and Aims: Spontaneous acid infection in patients with acidic cirrhosis is a complication with a high mortality rate. This study aimed to investigate the acid fluid and serum levels of proinflammatory cytokines interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha and acid fluid levels of nitric oxide and myeloperoxidase during spontaneous acid infection and to identify their diagnostic and predictive applicability with regard to acid cirrhosis. **Materials and methods:** We included 40 patients and categorized them into the following three groups: sterile acid, culture-negative neutrocytic acid, and spontaneous bacterial peritonitis. Acid fluid and serum samples were collected from patients upon admission and then stored. In all cases, acid fluid and serum levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha were investigated by immunoradiometric method, acid fluid levels of myeloperoxidase by ELISA method, and nitric oxide levels by enzymatic method. Subsequently, these three groups were compared with each other. **Results:** Serum and acid fluid levels of interleukin-6 were significantly lower in the sterile acid group than in the culture-negative neutrocytic acid and spontaneous bacterial peritonitis groups. Serum interleukin-6 levels in the culture-negative neutrocytic acid and spontaneous bacterial peritonitis groups were significantly higher than those in the sterile acid group. Moreover, the acid fluid and serum tumor necrosis factor-alpha levels in the culture-negative neutrocytic acid group were significantly higher than those in the sterile acid group; however, there was no statistical difference in the intergroup serum tumor necrosis factor-alpha levels. The acid fluid levels of myeloperoxidase were also significantly higher in the sterile acid group than in the culture-negative neutrocytic acid group and spontaneous bacterial peritonitis group. We observed no significant intergroup differences with regard to the nitric oxide levels in acid fluid. **Conclusion:** In chronic liver parenchyma patients with neutrocytic acid cirrhosis, acid fluid and serum levels of interleukin-6 and acid fluid levels of myeloperoxidase may help the conventional methods in diagnosing spontaneous acid infection; however, the serum levels of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha have no diagnostic value.

Key words: Ascite, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, nitric oxide, myeloperoxidase.

İletişim: Ferda AKBAY HARMANDAR

S. B. Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Kazım Karabekir Caddesi, Muratpaşa, Antalya
E-mail: harmandarferda@gmail.com

Akbay Harmandar F, Harmandar O, Tezel A. Diagnostic and predictive values of serum and acid fluid TNF-alpha, interleukin-6, nitric oxide, and myeloperoxidase in patients with neutrocytic acid cirrhosis. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2020;19:75-82. DOI: 10.17941/agd.799360

Geliş Tarihi: 14.07.2020 • Kabul Tarihi: 25.08.2020

GİRİŞ

Siroz, karaciğerin normal parankim dokusunun kaybı, bağ dokusunun artışı, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, ilerleyici bir karaciğer patolojisidir. Sirozlu hastalarda, asit sıvısı enfeksiyonu sık rastlanan (%10-25), ciddi bir komplikasyondur ve %30-50 oranında bir mortaliteyle seyrederek (1). Spontan bakteriyel peritonit (SBP) [asit polimorfonükleer lökosit (PNL) sayısı $> 250/\text{mm}^3$ ve pozitif asit kültürü olması] ve kültür negatif nötrofitik asit tablosu (KNNa) [Asit sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısının mm^3 'te 250 ve üstünde olması] en sık tanımlanan varyantlar olup, sadece kültürde üremenin saptandığı fakat PNL sayısı $250/\text{mm}^3$ 'ü geçmeyen monomikrobik "nonnötrofitik" bakterisit (MNB) tablosu da bir diğer alt gurubu oluşturur (2). Klasik SBP tanısı yanında, mevcut kültür teknikleri ile tespit edilemeyecek kadar düşük bakteri konsantrasyonu nedeniyle sıklıkla ortaya çıkan KNNa tablosu, klinik açıdan büyük önem taşımaktadır.

Makrofajlar tarafından üretilen intraperitoneal faktörler [nitrik oksit (NO), interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α)], bakteriler veya onların ürünlerinin varlığının, serum veya asit sıvısında enfeksiyonun indirekt belirteçlerini oluşturabilirler. Sitokinlerden, özellikle TNF- α ve IL-6 bu inflamatuvar yanıtın başlıca medyatörleridir (3,4). Nötrofiller ve monositler bakterilerin öldürülmesi için, hem oksijen bağımlı hem de oksijenden bağımsız mekanizmaları kullanırlar. Oksijen bağımlı mekanizmalar, myeloperoksidaz (MPO) sistemini ve oksijen türevi serbest radikallerin üretimini sağlayan bir başka sistemi içerirler. MPO, nötrofiller ve monositlerde eksprese edilen bir hem proteini olup, bu hücrelerin aktivasyonu sırasında sekrete edilir Yukarıdaki bilgiler ışığında çalışmamızda, asitli siroz hastalarında, asit sıvısında TNF- α , IL-6, NO ve MPO, serumda TNF- α ve IL-6 seviyelerine bakarak, elde edilecek olan veriler doğrultusunda, kültür negatif nötrofitik asitli hasta grubuyla, spontan bakteriyel peritonitli ve steril asitli hasta gruplarını ayrı ayrı karşılaştırmayı, daha sonra adı geçen moleküllerin, asit sıvısı enfeksiyonuyla ilgili tanısal ve prediktif değerlerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Kliniği'nde dekompanse/asitli kronik karaciğer parankim hastalığı tanısıyla izlenen hastalar dahil edildi. Çalışmamıza Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı (06.07.2006/11) ve çalışmaya dahil edilen her hastaya, çalışma hakkında bilgi veren ve hastanın rızasının alındığını belgeleyen "Bilgilendirilmiş Olur Formu" imzalatıldı. Asitli olgular, steril asitli grup

(grup 1), KNNa grubu (grup 2) ve SBP grubu (grup 3) olarak belirlendi. Toplam 40 olgunun, 25'i steril asitli grupta, 10'u kültür negatif nötrofitik asitli grupta ve 5 tanesi SBP'li gruptaydı. Steril asitli grubuna asitteki PNL sayısı $< 250/\text{mm}^3$ saptanıp asit sıvısı kültüründe üreme olmayanlar, KNNa grubuna asitte PNL sayısı $> 250/\text{mm}^3$ olup, kültürde üreme olmayanlar dahil edilirken SBP grubuna ise asit sıvısında PNL sayısı $> 250/\text{mm}^3$ olup asit kültüründe üreme olanlar alındı. Hastaların tanısı klinik, laboratuvar, görüntüleme ve histokimyasal bulgular ile konuldu. Bütün hastalara yatışından hemen sonra abdominal parasetez yapıldı. Barsak perforasyonu varlığı, intraabdominal kaynaklı enfeksiyon varlığı, periton tüberkülozu şüphesi olanlar, pankreatit, peritoneal karsinamatozis, hemorajik ve şilöz asiti bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Hasta grupları oluşturulurken, kan kültürlerinde üreme olmasına ve spontan bakteriyel peritonit dışında herhangi bir enfeksiyon olmamasına dikkat edildi. Hastalardan, antibiyoterapi başlanmadan önce alınan asit sıvısı ve serum örnekleri, 3000 devir/dk'da 5 dakika santrifüj edilip, NO açısından arındırılmış epandorflara konularak $-85\text{ }^\circ\text{C}$ 'de saklandı. IL-6 ve TNF- α ölçümü için, serum ve asit materyallerinden antikor karışımı elde edilerek Gamma Counter cihazında sayım yapıldı.

Nitrik oksitin biyolojik sıvılardaki yarı ömrü çok kısadır ve hızla stabil metaboliti olan nitrat ve nitrite dönüşür. Bundan dolayı NO tayini nitrat ve nitrit konsantrasyonları saptanarak yapılmaktadır. Nitrik oksit analizi Cortas ve arkadaşlarının (5) tanımladıkları metoda göre spektrofotometrik (Shimadzu UV-1700, Japonya) olarak yapıldı. Asit sıvısı MPO düzeyleri çift sandviç enzim linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü.

İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel çalışmada farklı gruplara ilişkin verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılıma uyan değişkenler için One-way ANOVA testi uygulandıktan sonra, her grup birbiriyle Tukey testi ile karşılaştırıldı. Asitteki TNF- α düzeyleri ise, normal dağılıma uymadığı için gruplar arasında Kruskal-Wallis testi yapıldı ve daha sonra 2'li grup Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Değişkenlerin birbiriyle ilişkilerinin belirlenmesi için, Pearson korelasyon testi, aynı grup içerisindeki parametrelerin karşılaştırılmasında eşlenmiş t testi kullanıldı. Anlamlı tespit edilen parametrelerde, prediktivitenin hesaplanmasında "ROC curve" analizi yapıldı. Çalışmamızda, istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ değeri esas alındı. Çoklu grupların karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmesi yapılarak anlamlılık sınırının tesbitinde, $p=0.05$ değeri grup sayısı olan 3'e bölündü ve $p < 0.017$ değeri saptandı ve çoklu grupların karşılaştırılmasında $p < 0.017$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 olgunun, 25'i (4 kadın, 21 erkek) steril asit grubunda, 10'u (4 kadın, 6 erkek) kültür negatif nötroitik asit grubunda ve 5'i (1 kadın, 4 erkek) ise spontan bakteriyel peritonit grubundaydı. Hastaların yaşları 23-83 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 56.5 ± 12.7 şeklindeydi ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.925$) (Tablo 1).

Hastaları Child-Turcotte-Pugh kriterlerine göre sınıflandırdığımızda, steril asitli gruptaki 25 hastanın, 12'sinin Child B, 13 tanesinin Child C'ye, KNNA'lı gruptaki 10 hastadan 4'ünün Child B ve 6 tanesinin Child C'ye ve SBP grubundaki 5 hastanın tümünün Child C grubuna dahil olduğunu saptadık (Tablo 1).

Spontan bakteriyel peritonitli 5 hastanın, 3'ünde gram negatif basil ve 2'sinde gram pozitif kok üremesi saptandı. Tüm parametreler (IL-6 asit, IL-6 serum, TNF- α asit, TNF- α serum, NO asit ve MPO asit) açısından karşılaştırdığımızda üç grup arasında fark olduğu görüldü (Tablo 2).

Serum ve asitteki IL-6 düzeyleri açısından, her grubu bir-biri arasında ayrı ayrı karşılaştırdığımızda, grup 1'in asit sıvısındaki IL-6 ortalamasının hem grup 2, hem de grup 3 ortalamasından anlamlı derecede ($p=0.001$) düşük olduğu saptandı. Grup 2 ve grup 3 arasında ise istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.915$). Yine serumdaki IL-6 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde de, benzer bulgular karşımıza çıkmış olup, grup 2 ve grup 3'ün IL-6 ortalamaları, grup 1'den anlamlı olarak yüksek ($p=0.001$) iken, birbirleri arasında (grup 2 ve 3) anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.129$) (Tablo 3).

Asit IL-6 düzeyini, spontan asit enfeksiyonu açısından değerlendirdiğimizde, duyarlılığını %100, özgüllüğünü %60 ve pozitif prediktif değerini %26.3 olarak (cut-off değeri > 2718.07 pg/ml) saptadık. Serum IL-6 seviyesi için aynı analizi yaptığımızda, testin özgüllüğünün %80 olduğu durumda duyarlılığının %100 (cut-off değeri > 352.41 pg/ml) ve pozitif prediktif değerinin %41.7 olduğunu gördük.

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

	Steril Asit	KNNA	SBP
N (K/E)	25 (4/21)	10 (4/6)	5 (1/4)
Yaş	57 ± 13	56 ± 11	54 ± 14
Etiyoloji			
HBV	11 (%44)	2 (%20)	2 (%40)
HCV	2 (%8)	1 (%10)	-
Etanol	6 (%24)	3 (%30)	2 (%40)
Kriptojenik	2 (%8)	4 (%40)	1 (%20)
Metabolik	1 (%4)	-	-
HBV+Etanol	2 (%8)	-	-
HCV+Etanol	1 (%4)	-	-
Child (B/C)	(12/13)	(4/6)	(0/5)

KNNA: Kültür negatif nötroitik asit; SBP: Spontan bakteriyel peritonit; HBV: Hepatit B virüsü; HCV: Hepatit C virüsü. Sonuçlar ortalamaya \pm SD şeklinde verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır.

Tablo 2. Grupların IL-6, TNF- α , NO ve MPO seviyeleri

	Steril Asit	KNNA	SBP	p*
IL-6 asit (pg/ml)	2271.44 ± 788.32	3679.39 ± 815.92	3857.10 ± 905.34	0.001
IL-6 serum (pg/ml)	218.77 ± 66.27	832.24 ± 781.96	1880.75 ± 1429.83	0.001
TNF- α asit (pg/ml)	102.20 ± 131.24	122.47 ± 128.14	765.96 ± 857.42	0.017
TNF- α serum (pg/ml)	46.12 ± 21.06	83.36 ± 76.07	170.09 ± 251.81	0.030
NO asit (μ mol/L)	70.074 ± 20.75	150.75 ± 162.84	86.34 ± 47.63	0.046
MPO asit (ng/ml)	23.43 ± 11.16	44.00 ± 12.82	55.70 ± 4.02	0.001

KNNA: Kültür negatif nötroitik asit; SBP: Spontan bakteriyel peritonit; IL-6: Interlökin 6; TNF- α : Tümör nekrosis faktör alfa; NO: Nitrik oksit; MPO: Myeloperoksidaz. Oneway-ANOVA, * $p < 0.05$ (TNF- α asit, normal dağılıma uymadığı için Kruskal-Wallis kullanılmıştır.)

Tablo 3. IL-6, TNF- α , MPO ve NO seviyelerinin gruplar arası karşılaştırılması- p değerleri

Karşılaştırılan Gruplar	IL-6 Asit	IL-6 Serum	TNF- α Asit	TNF- α Serum	MPO Asit	NO Asit
Grup 1-Grup 2	0.001	0.001	0.627	0.535	0.001	0.036
Grup 1-Grup 3	0.001	0.001	0.003	0.025	0.001	0.917
Grup 2-Grup 3	0.915	0.129	0.028	0.214	0.145	0.347

KNNA: Kültür negatif nötrofitik asit; SBP: Spontan bakteriyel peritonit; IL-6: Interlökin 6; TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa; NO: Nitrik oksit; MPO: Myeloperoksidaz. Tukey Test (TNF- α asit karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır). (İstatistiksel anlamlılık $p < 0.017$)

Tüm grupların asit ve serum TNF- α düzeylerine bakıldığı zaman, grup 3'ün asitteki TNF- α düzeyinin, grup 1'e göre anlamlı yüksek çıktığı görülürken ($p=0.003$), grup 2 ile 1 ve 3. gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.627$, $p=0.028$). Serumdaki TNF- α seviyeleri ise hiçbir grup arasında istatistiksel anlamda bir farklılık göstermiyordu ($p=0.535$, $p=0.025$, $p=0.214$) ($p < 0.017$) (Tablo 3).

Asit sıvısı MPO düzeyleri değerlendirildiğinde, hem 2 hem 3. gruptaki ortalamalar, 1. grupla karşılaştırıldığında, steril asitli gruba göre diğer iki grupta anlamlı bir yükseklik saptandı (her iki kıyaslama için $p=0.001$). Grup 2 ve grup 3 arasında ise belirgin bir fark yoktu ($p=0.145$) (Tablo 3). Bu sonuçları tanısız açıdan değerlendirdiğimizde, asit sıvısı MPO düzeyinin duyarlılığının %100 iken özgüllüğünün %85 ve pozitif prediktif değerinin %50 olduğunu saptadık (cut-off değeri > 46 ng/ml).

Yine asit sıvısında bakılan NO seviyeleri karşılaştırıldığında ise, steril asitli grupla, 2. ve 3. grup arasında anlamlı bir fark saptanmadığı (sırasıyla $p=0.036$ ve $p=0.917$) gibi, KNNA grubu ile SBP grubu arasında da belirgin bir fark bulunmuyordu ($p=0.347$) (Tablo 3).

Asit sıvısındaki IL-6 seviyesi ile serumdaki IL-6 seviyesini karşılaştırdığımız zaman, her 3 grupta da asitteki ortalamanın, belirgin olarak serumdakinden daha yüksek olduğunu gördük (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.003$). Aynı karşılaştırmayı TNF- α için yaptığımızda ise yalnızca steril asitli grupta (grup 1), asit sıvısındaki TNF- α seviyesinin, serumdakine göre anlamlı bir yükseklik taşıdığını saptadık ($p=0.034$).

Çalışmaya alınan 40 olguda, araştırılan bütün parametreleri karaciğer hastalığının şiddeti açısından değerlendirdiğimizde, asit sıvısındaki NO seviyesi hariç tüm parametrelerin ortalama değerlerinin, Child C grubunda (24 hasta), Child B grubuna (16 hasta) göre daha yüksek olduğunu fakat bu yüksekliğin istatistiksel olarak hiçbirinde anlam ifade etmediğini gördük ($p > 0.05$). Asitteki NO düzeyinin ise, Child B grubunda daha yüksek olduğunu saptamamıza rağmen, bu fark anlam taşımıyordu ($p=0.353$).

Farklı parametrelerin birbirleriyle ilişkilerini her grupta ayrı ayrı incelediğimizde, steril asitli grupta, asit sıvısındaki ve serumdaki TNF- α değerlerinin birbiriyle doğru orantılı olduğunu gördük ve bu korelasyon da istatistiksel olarak anlamlıydı ($r=0.396$, $p < 0.05$). Yine aynı grubun asit sıvısındaki MPO ile IL-6 seviyeleri de anlamlı bir ilişki taşımaktaydı ($r=0.411$, $p < 0.05$). KNNA'lı grubu incelediğimizde ise, serumdaki IL-6 ve asitteki TNF- α seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon ($r=0.815$, $p < 0.01$) karşımıza çıkarırken aynı şekilde asit sıvısındaki NO seviyesi ile serumdaki TNF- α seviyesi arasında da benzer bir ilişki mevcuttu ($r=0.944$, $p < 0.01$). SBP'li grupta (grup 3) ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon, hem asitteki ve serumdaki IL-6 düzeyleri arasında ($r=0.926$, $p < 0.05$), hem de asitteki ve serumdaki TNF- α düzeyleri arasında ($r=0.948$, $p < 0.05$) saptandı.

TARTIŞMA

Sirozun tedavisinde dekompanse dönemde hayatı tehdit edici komplikasyonlarla mücadele ön plana geçer. Bu komplikasyonlardan biri, belki de en önemlisi spontan asit enfeksiyonudur. Sirozlu hastalarda, asit sıvısı enfeksiyonu sık rastlanan (%10-25), ciddi bir komplikasyondur ve %30-50 oranında bir mortaliteyle seyrederek (1). SBP (asit PNL sayısı $> 250/mm^3$ ve pozitif asit kültürü olması) ve KNNA (asit sıvısında polimorfonükleer lökosit sayısının mm^3 'te 250 ve üstünde olması) en sık tanımlanan varyantlardır (2). Mevcut kültür teknikleri ile tespit edilemeyecek kadar düşük bakteri konsantrasyonu nedeniyle ortaya çıkan KNNA tablosu, klinik açıdan büyük önem taşımakta olup, derhal tedavi başlanmasını gerektiren bir durumdur.

Spontan asit enfeksiyonu olan hastalarda, IL-6 ve TNF- α 'yı içeren sitokin yollarında belirgin bir aktivasyon olduğu ilk defa Byl ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (6). Bununla birlikte NO'nun, sinerjik olarak çalışan farklı sitokinler tarafından indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) yoluyla üretiminin tetiklendiği ileri sürülmüştür (7). Ayrıca kronik karaciğer parankim hastalığında sitokinlerin kliren-

sinin azaldığı Tilg ve arkadaşları tarafından belirlenmiştir (8). Yine nötrofil ve monositlerin aktivasyonu sırasında sekrete edilen MPO'nun da, sirozlu ve peritonitli deneklerde yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda plazma ve asit sıvısındaki durumu araştırılmıştır (9,10).

Dekompanse kronik karaciğer parankim hastalığı tanısı ile izlenen asitli hastalarda yaptığımız çalışmada, söz konusu sitokinlerin asit sıvısı ve serumdaki seviyelerini, steril asitli, KNNA'lı ve SBP'li gruplarda ayrı ayrı inceledik.

İnterlökin-6, kaynağı T lenfositler, monositler, endotel hücreleri, fibroblastlar, stroma hücreleri ve tümör hücreleri olan bir çeşit proinflamatuvar sitokindir. Strassmann ve arkadaşları, IL-6'nın karaciğer kaynaklı akut faz reaksiyonlarını uyarmak için belirgin şekilde arttığını göstermişlerdir (11). Diğer taraftan, IL-6, adrenokortikotropik hormonu (ACTH) uyarak dolaşan kortizol düzeyinin artırılması, monosit ve makrofajlardan nötrofillerin indüklediği interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör (TNF) sentezinin azaltılması, reaktif oksijen ürünlerinin ve kısa ömürlü nitrojen ara ürünlerinin üretimini azaltılması gibi etkilerinden dolayı antiinflamatuvar sitokinler arasında da gösterilmektedir (12). Anlaşıldığı üzere IL-6'nın inflamasyon üzerinde iki yönlü bir etkisi mevcuttur.

Çalışmamızda, serum ve asitteki IL-6 düzeyleri açısından her üç grubu birbirleri arasında ayrı ayrı karşılaştırdığımızda, hem serumdaki hem de asitteki değerlerin, steril asitli grupta, KNNA ve SBP grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu gördük. KNNA ve SBP arasındaki kıyaslamada ise iki grup arasındaki asit sıvısı ve serumdaki IL-6 seviyeleri anlamlı bir farklılık göstermedi. Bunların yanında, asit enfeksiyonu tanısı açısından, asitteki IL-6 seviyesinin pozitif prediktif değeri %26.3 (özelliliği %60, duyarlılığı %100) iken serumdaki IL-6 seviyesinin pozitif prediktif değeri %41.7 (özelliliği %80, duyarlılığı %100) şeklindeydi.

Rodriguez-Ramos ve arkadaşları, sirozlu hastalarda yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak, spontan asit enfeksiyonu bulunan grubun serum ve asit sıvısındaki IL-6 seviyesini, steril asitli gruba göre daha fazla bulmakla beraber, SBP'li grubun değerlerini de, bizim sonuçlarımızdan farklı olarak, KNNA'lı gruptan anlamlı yüksek saptamışlardır. SBP'li grup ile KNNA'lı gruplar arasındaki bu farkın etken mikroorganizma konsantrasyonları ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (13). Navasa ve arkadaşlarının da, yaptığı çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir (14).

Bu çalışmalardan farklı olarak, Such ve arkadaşları, 2001 yılında yayınladıkları bir çalışmada, diğer yayınlardan farklı sonuçlar raporlamışlardır. Bu çalışmada araştırmacılar, asitli siroz hastalarının serum ve asit sıvısında IL-6, TNF- α ve

NO düzeylerini ölçmüşler ve önceki çalışmalardan farklı olarak, spontan asit enfeksiyonu olan hastalarla steril asitli hasta grubu arasında IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel bir fark elde edememişlerdir (15).

Bunlardan başka, hem Jimenez ve arkadaşları hem de Propst ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarda SBP'li hastaların asit sıvısındaki IL-6 seviyesinin, steril asitli siroz hastalarınınkinden anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (16,17). Bizim çalışmamızda elde edilen bulgular bu çalışmalarla uyum içerisindeydi. Ayrıca Fransa ve Hollanda'da, asitli siroz hastalarında yapılan iki araştırmada da, SBP'li hastaların asit sıvısında IL-6 seviyesi, steril asitli grubunkinden anlamlı yüksek saptanmasına rağmen, aynı yükseklik, serumdaki IL-6 değerleri açısından incelendiğinde saptanamamıştır (18,19).

Bu bulgular doğrultusunda çalışmamız, IL-6'nın, sirozlu hastalardaki asit enfeksiyonlarında, sitokin yollarının aktivasyonu sonucu artmış olduğu ve KNNA grubunda da SBP'ye benzer şekilde yüksek IL-6 düzeyleri saptanması nedeniyle, spontan asit enfeksiyonu tanısında asit IL-6 seviyelerinin kullanılabilirliği ve önceki bir çalışmada (17) belirtildiği gibi asit enfeksiyonu açısından prognostik öneminin olabileceği düşüncelerini desteklemektedir. Kronik karaciğer parankim hastaları, bağışıklık sistemleri baskılanmış olduğu için asit enfeksiyonu yanında, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonları, üriner sistem ve cilt enfeksiyonları gibi durumlara eğilimlidirler. Çalışmamızda elde edilen veriler de, IL-6'nın asit ve serumdaki düzeylerinin, asit enfeksiyonunu tespit etmede oldukça hassas (asitte ve serumda duyarlılık %100) olmakla beraber, bu hastaların diğer enfeksiyonlara karşı artmış eğilimleri nedeniyle özelliğünün nispeten düşük olduğunu (asit için %60, serum için %80) göstermiştir, çünkü IL-6 birçok enfeksiyonda ortak sitokin yolağı elemanıdır.

Çalışmamızda, grupların asit ve serum IL-6 seviyelerini karşılaştırdığımızda, hem KNNA grubunda hem de SBP grubunda, asit sıvısındaki IL-6 değerinin, serumdakine göre belirgin yüksek olduğunu saptadık. Bu sonuçlar daha önceki araştırma sonuçları (14,13) ile uyumluluk göstermekle beraber, çalışmamızda SBP'li grubun asit sıvısı ve serumundaki IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Çalışmaya alınan olguları, karaciğer hastalığının şiddetine göre gruplayarak, bakılan parametreler açısından karşılaştırdığımızda, Child C ve Child B grupları arasında IL-6 seviyelerinin anlamlı bir fark oluşturmadığını gördük.

Tümör nekroz faktör- α , çoğunlukla aktive makrofajlar, antijenle stimüle edilmiş T hücreleri, aktive naturel killer (NK) ve mast hücrelerinden, daha az olarak da diğer hücrelerden salınır. TNF- α , başlıca nötrofiller, daha az eozino-

filler ve mononükleer fagositler olmak üzere lökositlerin mikroorganizmaları öldürmesini aktive eder (20). Ayrıca mononükleer fagosit ve vasküler endotelin IL-1 ve IL-6; hepatositlerin ise serum amiloid A, C-reaktif protein, C3 ve α_2 makroglobulin gibi akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır (21). TNF- α ve IL-1'in IL-6'nın ortamda varlığı durumunda ona tepki olarak sentezlerinin indirgenmesi oldukça önemlidir (22,23).

Çalışmamızda tüm grupların asit ve serum TNF- α düzeylerine bakıldığı zaman, grup 3'ün asitteki TNF- α düzeyinin, steril asitli gruba (grup 1) göre anlamlı yüksek çıktığı görülürken, grup 2 ile, 1 ve 3. gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Serumdaki TNF- α seviyeleri ise hiçbir grup arasında istatistiksel anlamda bir farklılık göstermiyordu.

Rodriguez-Ramos ve arkadaşları'nın yaptığı çalışmada, spontan asit enfeksiyonu olan hastaların serum ve asit sıvısındaki TNF- α seviyesi steril asitli grubun değerlerine göre belirgin olarak yüksek saptanmıştı. Ancak aynı çalışmada, SBP grubu ile, KNNa grubu karşılaştırıldığında, iki grup arasında ne serum ne de asit sıvısı TNF- α düzeyleri farklılık arzetmiyordu (13). Bizim çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar, kısmen de olsa bu çalışma ile benzer yönler taşıyordu.

Navasa ve arkadaşları da, aynı şekilde spontan asit enfeksiyonu olan grubun asit sıvısı ve serumdaki TNF- α konsantrasyonlarını, steril asitli grubunkilere göre anlamlı derecede yüksek bulsa da (14), hem bizim hem de Rodriguez-Ramos ve arkadaşları (13)'nin yaptığı çalışmadan farklı olarak, SBP'li hastaların asit sıvısındaki TNF- α düzeyini KNNa grubununkinden anlamlı yüksek bulmuşlardır. İspanya'da yapılan bir çalışmada ise, sadece serumdaki TNF- α seviyesi, spontan asit enfeksiyonlu grupta belirgin yüksek iken, asit sıvısında steril asitli grupla benzer bir düzey elde edilmiştir (15).

Literatürdeki çalışmalara genel olarak bakıldığında, TNF- α açısından çelişkili sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda, SBP'li grubun asit sıvısındaki TNF- α seviyesi, steril asitli gruba göre yüksek çıkarken, KNNa'lı grup ile steril asitli grup arasındaki fark anlamlı saptanmamıştır. Biz bu durumun, KNNa'lı gruptaki etken mikroorganizma konsantrasyonunun, SBP'li gruba göre çok daha düşük olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşündük. Serumdaki TNF- α düzeylerinin ise hiçbir grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemesini ise, daha önce de bahsedildiği üzere, IL-6'nın antiinflamatuvar etkilerinden olan, yüksek IL-6 konsantrasyonlarına sekonder TNF- α üretiminin basılanmasına başladık (23). Bunlarla birlikte, SBP'li grupta, aynen IL-6'da olduğu gibi, TNF- α seviyesinin asit ve serumdaki değerlerinin birbiriyle korele olduğunu gördük.

Nitrik oksit, L-arjinin'den nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından sentezlenen kısa ömürlü bir radikaldir. NOS enziminin makrofajlardaki izoformu indüklenebilir iNOS'tur. İlk olarak 1991'de Vallance ve Moncado, vasküler endotelde sentezlenen ve salgılanan vazodilatatör faktör olan NO'nun sirozun kardiyovasküler komplikasyonlarında rol oynadığını iddia etmişlerdir (24). O tarihten bu yana NO'nun siroz ve portal hipertansiyondaki rolü hem hayvan modellerinde hem de insanlarda araştırma konusu olmuştur. Bu nedenle, SBP'li hastalarda NO sentezinin artması gerektiği düşünülmüştür. Fakat şu ana kadar yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir.

Biz de çalışmamızda, asitli siroz hastalarını, steril asitli grup, KNNa'lı ve SBP'li grup olarak üçe ayırdıktan sonra, asitteki NO seviyesi açısından her grubu karşılaştırmayı ve spontan asit enfeksiyonunun tanısında, NO düzeyinin belirleyici olup olamayacağını görmek istedik. Sonuçta, beklediğimizin aksine, üç grup arasında da istatistiksel anlamda belirgin bir fark olmadığını tespit ettik.

Garcia-Tsao ve arkadaşları, dekompanse kronik karaciğer parankim hastalarında yaptıkları çalışmada, asit sıvısında enfeksiyon varlığında, NO üretimini araştırmışlar ve steril grupla spontan asit enfeksiyonlu grup arasında, asitteki NO seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Ayrıca, spontan asit enfeksiyonlu grupta tedavi sonrası bakılan NO seviyelerinin de, tedavi öncesinden farksız olduğunu görmüşlerdir (25). Bu araştırmanın, bizim çalışmamızla bir diğer benzer yönü, SBP'li grup ile KNNa'lı grubun asit sıvısı NO düzeylerinin de birbirinden istatistiksel olarak farksız olmasıdır.

Fransa'da yapılan bir çalışmada, Bories ve arkadaşları, alkolik sirozlu hastalarda yaptıkları çalışmada, spontan asit enfeksiyonu olan grup ile stabil durumda olan siroz hastalarını karşılaştırdıklarında, serum NO seviyesinin, enfekte asitli grupta belirgin olarak daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. Ayrıca asit sıvısındaki NO düzeyini serumdakinden yüksek saptayan araştırmacılar, bunu NO'nun periton boşluğundaki lokal üretimine bağlamışlardır (26).

Such ve arkadaşları, hastaneye başvuru sırasında steril asitli olan siroz hastalarından, daha sonra nazokomial SBP gelişenlerle, steril kalanları, serum ve asit sıvısındaki sitokin düzeyleri ve NO açısından karşılaştırmışlar ve başvuru anındaki serum ve asit NO seviyeleri açısından, iki grup arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (15). İspanya'da yapılan bir başka çalışmada, Jimenez ve arkadaşları, dekompanse kronik karaciğer parankim hastalığı nedeniyle izlenen hastalarda, spontan asit enfeksiyonu olanların asit sıvısındaki NO seviyesini steril asitli gruba göre belirgin yüksek bulmuşlardır (16). Bu çalışmada da, Bories ve arkadaşları'nın (26) araştırmasıyla uyumlu şekil-

de, tedavi süresince asitteki NO seviyelerinin arttığı saptanmıştır. Araştırmacılar bunu, inflamatuvar ve immünolojik bir uyarı ile karşılaştıktan sonra, peritoneal makrofajlardaki nitrik oksit sentaz ekspresyonunun 4 gün ve hatta daha fazla bir süre boyunca devam etmesine bağlamışlardır (27). Vallance ve Moncada, iNOS enziminin artmış ekspresyonunun endotoksemi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (24). Bu düşünce doğrultusunda, Guarner ve arkadaşları, sirozlu hastalarda plazma endotoksin ve serum NO düzeylerini ölçmüşler ve kontrol grubuna göre sirozlu hastaların belirgin şekilde yüksek NO seviyelerine sahip olduklarını doğrulamışlardır (28).

Biz çalışmamızda, steril asitli grup, KNNA'lı ve SBP'li grupları birbiriyle ayrı ayrı karşılaştırdık ve gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını gördük. Burada, hastaların nitrit ve nitrat seviyelerini etkileyebilecek gıdalar tüketip tüketmediği kontrolümüz dışında olan bir durumdu, çünkü hastalar kliniğe kabul edildikten hemen sonra belli bir süre aç kalmaları bile beklenmeden asit sıvıları alınıyor ve spontan asit enfeksiyonu şüphesi olanlara derhal antibiyoterapisi başlanıyordu. Bu yüzden protein içeriği yüksek olan nitrat ve nitrit seviyelerini etkileyebilecek gıdaların, sonuçları az da olsa etkilemiş olabileceği göz önüne alınmalıdır.

Myeloperoksidaz, fagositik hücrelerde bulunan bir enzimdir (29). PNL'nin azurofil granüllerinde fazla miktarda bulunur (30). Bu yüzden MPO aktivitesinin ölçümü dokuya PNL toplanmasını göstermede oldukça yararlıdır (30). Literatüre baktığımızda, siroz hastalarında MPO ile ilgili yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır. Nakamuta

ve arkadaşları, sirozlu hastalarda yaptıkları bir çalışmada, plazma MPO konsantrasyonlarını kronik hepatitlilere ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla saptamışlardır (9). Yao ve arkadaşları, zyosan ile peritonit geliştirilen ratların asit sıvılarında MPO aktivitesinin arttığını göstermişlerdir (31). Çalışmamızda, asit sıvısı MPO düzeyleri açısından steril asitli grup ile KNNA ve SBP gruplarını ayrı ayrı karşılaştırdığımızda, her iki grubun MPO seviyelerinin, steril asitli gruptan anlamlı şekilde yüksek olduğunu gördük. KNNA grubu ile SBP grubu arasında ise belirgin bir fark olmadığını saptadık. MPO düzeyinin, asit enfeksiyonu yönünden pozitif prediktif değerini %50 (özgüllük %85, duyarlılık %100) olarak belirledik. IL-6 ile karşılaştırıldığında, asit enfeksiyonunun tespitinde MPO'nun aynı derecede duyarlı, özgüllüğünün ise biraz daha fazla olduğunu gördük. Bu bulgular çerçevesinde, asit sıvısı MPO düzeylerinin, spontan asit enfeksiyonu açısından anlamlı olduğu ve tanısız açıdan konvansiyonel yöntemlere yardımcı olabileceği sonucuna vardık.

Sonuç olarak bu bulgular, dekompanse/asitli kronik karaciğer parankim hastalarında, spontan asit enfeksiyonunun gidişi ve tanısı açısından, özellikle kültür negatif nötroitik asitli olgularda, asit sıvısı ve serum IL-6 ve asit MPO düzeylerinin, özgüllüğü nispeten düşük olmakla beraber duyarlılığının yüksek saptanması nedeniyle, başka bir enfeksiyon kaynağının olmadığı durumlarda, ölçümünün yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

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

KAYNAKLAR

- Filik L, Unal S. Clinical and laboratory features of spontaneous bacterial peritonitis. *East Afr Med J* 2004;81:474-9.
- Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1988;27:669-74.
- Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467-76.
- Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448-54.
- Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990;36:1440-3.
- Byl B, Roucloux I, Crusiaux A, Dupont E, Deviere J. Tumor necrosis factor α and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1993;104:1492-7.
- Nussler AK, Di Silvio M, Billiar TR, et al. Stimulation of the nitric oxide synthase pathway in human hepatocytes by cytokines and endotoxin. *J Exp Med* 1992;176:261-4.
- Tilg H, Wilmer A, Vogel W, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992;103:264-74.
- Nakamuta M, Ohashi M, Tanabe Y, Hiroshige K, Nawata H. High plasma concentration of myeloperoksidase in cirrhosis: a possible marker of hypersplenism. *Hepatology* 1993;18:1377-83.
- Gaut JP, Byun J, Tran HD, et al. Myeloperoksidase produces nitrating oxidants in vivo. *J Clin Invest* 2002;109:1311-9.
- Strassmann G, Jacob CO, Evans R, Beall D, Fonq M. Mechanisms of experimental cancer cachexia. Interaction between mononuclear phagocytes and colon-26 carcinoma and its relevance to IL-6 mediated cancer cachexia. *J Immunol* 1992;148:3674-8.
- Baykal Y. Antiinflamatuvar sitokinler. *GATA Bülteni* 1998;40:113-7.
- Rodriguez-Ramos C, Galan F, Diaz F, et al. Expression of pro-inflammatory cytokines and their inhibitors during the course of spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1668-76.
- Navasa M, Follo A, Filella X, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998; 27:1227-32.
- Such J, Hillebrand DJ, Guarner C, et al. Tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and nitric oxide in sterile ascitic fluid and serum from patients with cirrhosis who subsequently develop ascitic fluid infection. *Dig Dis Sci* 2000;46:2360-6.
- Jimenez W, Ros J, Morales-Ruiz M, et al. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in peritoneal macrophages of cirrhotic patients. *Hepatology* 1999;30:670-6.

17. Propst T, Propst A, Herold M, et al. Spontaneous bacterial peritonitis is associated with high levels of interleukin-6 and its secondary mediators in ascitic fluid. *Eur J Clin Invest* 1993;23:832-6.
18. Zeni F, Tardy B, Vindimian M, et al. High levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in the ascitic fluid of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1993;17:218-23.
19. Bac DJ, Pruijboom WM, Mulder PG, Zijlstra FJ, Wilson JH. High interleukin-6 production within the peritoneal cavity in decompensated cirrhosis and malignancy-related ascites. *Liver* 1995;15:265-70.
20. Aggarwal BB, Kohr WS, Hass PE. Human tumor necrosis factor. *J Biol Chem* 1992;260:2345-54.
21. Arai K, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, Yokota T. Cytokines: Coordinators of immune and inflammatory responses. *Ann Rev Biochem* 1990;59:783-836.
22. Dinarello CA, Moldawer LL. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. Amgen Inc, USA 2000;3:79.
23. Schindler R, Mancilla J, Endres S, et al. Correlation and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood* 1990;75:40-7.
24. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet* 1991;337:776-8.
25. Garcia-Tsao G, Angulo P, Garcia JC, Groszmann RJ, Cadelina G. The diagnostic and predictive value of ascites nitric oxide levels in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1998;28:17-21.
26. Bories PN, Campillo B, Azaou L, Scherman E. Long-lasting NO overproduction in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1997;25:1328-33.
27. Nathan C, Xie QW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem* 1994; 269:13725-8.
28. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1993;18:1139-43.
29. Schultz J, Cortin R, Oddi F, Kaminker K, Jones W. Myeloperoxidase of the leukocyte of normal blood. *Arch Biochem Biophys* 1965;111:73-9.
30. Krawisz JE, Sharon P, Stenson WF. Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. *Gastroenterology* 1984;87:1344-50.
31. Yao V, McCauley R, Cooper D, Platell C, Hall JC. Myeloperoxidase response to peritonitis in an experimental model. *ANZ J Surg* 2003;73:1052-6.

Periampüller divertikül endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografide kanülasyon başarısı ve komplikasyon sıklığını etkiler mi?

Do periampullary diverticula affect cannulation success and frequency of complications in endoscopic retrograde cholangiopancreatography?

● Bilal TOKA¹, ● Salih TOKMAK²

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Konya
Bartın Devlet Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Bartın

Giriş ve Amaç: Periampüller divertiküller, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi işlemi esnasında özellikle yaşlı hastalarda sık rastlanan anomalilerdir. Periampüller divertiküllerin endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografide teknik başarı ve komplikasyonlar üzerine etkisi ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Çalışmamızda periampüller divertikülü olan ve olmayan hastalar arasında endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi işlemi esnasında kanülasyon başarısı ve erken komplikasyonları karşılaştırmayı ve bunları etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** 2018-2020 yılları arasında endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi yapılan hastalar retrospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalar periampüller divertikülü olmayan (n=574) ve olan (n=137) şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastaların tıbbi kayıtları incelenerek her iki grup demografik ve klinik özellikleri, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi işlem özellikleri, komplikasyon ve mortalite oranları açısından karşılaştırıldı. **Bulgular:** Ortalama yaşı 61.2±17.7, 465'i (%57.3) kadın olan 811 hastaya yapılan toplam 973 endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi işlemi incelendi. Kanülasyon başarısı periampüller divertikülü olmayan grupta %97, periampüller divertikülü olan grupta %97.1 (p=0.96) saptandı. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografide seans sayısı, işlem başarısı, koledok taşı varlığı, taş çıkarmak için büyük balon ile papilla dilatasyon ihtiyacı ve biliyer stent konulma oranları açısından gruplar benzerdi (p >0.05). Periampüller divertikül bulunmayan grupta kanülasyon için ön kesi ihtiyacı daha yüksekti (sırasıyla; %25 vs %14.6, p=0.01). Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografiye bağlı erken komplikasyonlar açısından ise gruplar arasında farklılık saptanmadı (periampüller divertikülü olmayanlarda n=21, %3.1, periampüller divertikülü olanlarda n=5, %3.6, p=0.75). **Sonuç:** Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi esnasında periampüller divertikül saptanması kanülasyon önünde bir engel olarak görülmemeli, hatta ön kesi ihtiyacını azaltarak kanülasyonu kolaylaştırabileceği dikkate alınmalıdır. Çalışmamızın sonuçları periampüller divertiküllerin varlığının işleme bağlı komplikasyonlar açısından ek risk oluşturmadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, periampüller divertikül, duodenal divertikül

Background and Aims: Periampullary diverticulas are frequent anomalies found during endoscopic retrograde cholangiopancreatography, especially in elderly patients. Previous study results on the effect of periampullary diverticula on technical success and complications in endoscopic retrograde cholangiopancreatography are controversial. In this study, we aimed to compare the cannulation success rate and early complications between patients with and without periampullary diverticula during endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and to evaluate the factors affecting them. **Material and Methods:** Patients who underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography between 2018 and 2020 were retrospectively included in the study. The patients were divided into two groups: patients with periampullary diverticula (n = 137) and patients without periampullary diverticula (n = 574). Patients' medical records were analyzed, and the groups were compared in terms of demographic and clinical features, cannulation success, need for precut sphincterotomy, balloon-papilla dilatation, biliary stent placement, the number of endoscopic procedures, complications, and mortality. **Results:** A total of 973 endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedures were performed on 811 patients (465 [57.3%] women). The mean patient age was 61.2 ± 17.7 years. The cannulation success rate was 97% in the non-periampullary diverticula group and 97.1% (p = 0.96) in the periampullary diverticula group. The groups were similar in terms of the number of endoscopic retrograde cholangiopancreatography sessions, the success rate of the procedure, the presence of choledocolitiazis, the need for balloon-papilla dilatation, and biliary stent placement rates (p > 0.05). The need for precut sphincterotomy was higher in the non-periampullary diverticula group (25% vs. 14.6%, respectively; p = 0.01). There was no difference between the groups in terms of early complications related to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (21 [3.1%] in the non-periampullary diverticula group, and 5 [3.6%] in the periampullary diverticula group; p = 0.75). **Conclusion:** Periampullary diverticula detection during endoscopic retrograde cholangiopancreatography should not be considered an obstacle for cannulation success, and it can help facilitate the cannulation by reducing the need for precut sphincterotomy. The results of our study show that the presence of periampullary diverticula also does not increase the risk of procedure-related complications.

Key words: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, periampullary diverticulum, duodenal diverticulum

İletişim: Bilal TOKA

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi Ünitesi, Ayanbey Mah. Yeni Meram Cad. No:97 Meram / Konya
E-mail: bilaltoka@hotmail.com

Toka B, Tokmak S. Do periampullary diverticula affect cannulation success and frequency of complications in endoscopic retrograde cholangiopancreatography? *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2020;19:83-89. DOI: 10.17941/agd.771435

Geliş Tarihi: 15.06.2020 • Kabul Tarihi: 30.06.2020

GİRİŞ

Duodenal divertiküllerin bağırsak duvarını besleyen büyük damarların veya koledokun giriş yerinde oluşan bir defekt ve bu bölgede gelişen herniasyon sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (1). Papillaya bitişik ya da 2 ile 3 cm mesafede bulunan duodenal divertiküllere periampüller divertikül (PAD) adı verilir, papillayı içerisine alabilir veya papilla komşuluğunda bulunabilirler (2). PAD'ler genellikle asemptomatiklerdir, ancak koledokolitiazis ve distal koledok darlığına yol açarak obstrüktif sarılık etiolojisinde rol alabilirler (3,4). İnsidansı yaşla birlikte artar, 40 yaşın altında nadiren görülürken ileri yaşlarda prevalansı %32'ye kadar çıkmaktadır (5).

Periampüller divertiküller, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) işlemi esnasında papillanın görünlümesine veya uygun pozisyon sağlanmasına engel olarak koledokun kanülasyonunu zorlaştırabilirler. ERCP esnasında PAD olan hastalarda PAD olmayan hastalara göre kanülasyon oranı ve komplikasyon riski konusunda literatürde az sayıda çalışma mevcut olup veriler çelişkilidir. Eski tarihli çalışmalar çoğunlukla PAD'lerin ERCP esnasında kanülasyon zorluğu oluşturduğunu ve komplikasyon riskini artırdığını gösterirken (6-8), son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar ise ek kanülasyon tekniklerine daha çok ihtiyaç duyulmakla birlikte kanülasyon oranı ve komplikasyon sıklığının benzer olduğunu raporlamıştır (9-12). Ayrıca papillanın divertiküle göre yönünün de kanülasyon başarısını etkilediği gösterilmiştir (10).

Biz de klinik gözlemlerimiz ışığında, zaman içerisinde gelişen ERCP teknikleri ve işlem esnasında kullanılan cihazlardaki yeniliklerin etkisiyle duodenal divertikülü olan hastalarda ERCP işleminin daha yüksek başarı ile tamamlandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda çeşitli endikasyonlarla ERCP işlemine alınıp PAD tespit edilen hastalar ile PAD'ı bulunmayan hastaları kanülasyon başarısı, tedavi başarısı ve işleme bağlı komplikasyonlar açısından karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza retrospektif olarak Ocak 2018-Mayıs 2020 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bartın Devlet Hastanesi'nde ERCP yapılan hastalar alındı. Tüm işlemler anestezi eşliğinde ve sedasyon altında (propofol, midazolam, meperidin) her iki merkezde birer gastroenteroloji uzmanı (BT, ST) tarafından Fujinon (4.2 mm çalışma kanalı; ED530, Japan) terapötik duodenoskop kullanılarak yapılmıştı. Hastalara işlem öncesi rektal veya intravenöz nonsteroid antiinflamatuvar verilmişti. Duodenal peristaltizm inhibisyonu için, gereken hastalarda, hyoscine N-butilbromide uygulanmıştı. Kanülasyon için

öncelikle standart sfinkterotom (Ultratome; Boston Scientific, USA) ve içerisinden gönderilen kılavuz tel (Jagwire 0.035 inch; Boston Scientific) kullanılmıştı. Sfinkterotom ile 5 kez papillaya dokunularak yapılan deneme ve 5 dk süreye rağmen koledok kanülasyonu sağlanamayan hastalarda iğne uçlu sfinkterotom ile ön kesi uygulanmıştı. 18 yaş altındakiler, gebeler, pankreatik kanala yönelik işlem yapılanlar, daha önce ERCP ile sfinkterotomi yapılmış olan hastalar, mide operasyonu geçirenler ve gerekli dosya bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

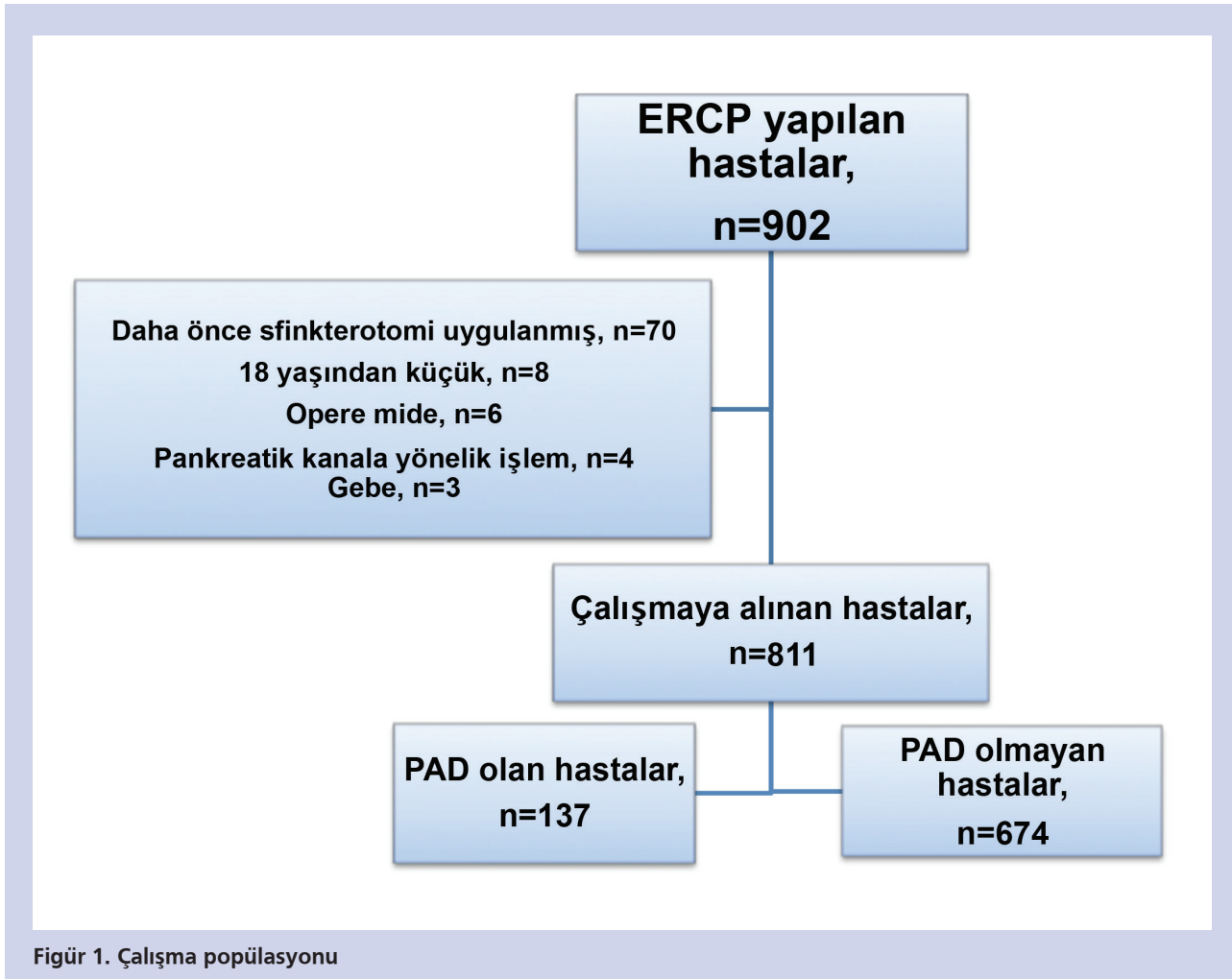
Kriterleri karşılayan hastaların çalışmaya katılan kliniklerde düzenli olarak tutulmakta olan tıbbi kayıtları ve hasta dosyaları incelenerek bilgileri kayıt altına alındı. Hastalar PAD tespit edilen ve edilmeyen olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup demografik ve klinik özellikleri, kanülasyon başarısı, kanülasyon için ön kesi gerekliliği, büyük balon ile papilla dilatasyonu, tedavi için gereken endoskopik işlem sayısı, komplikasyon ve mortalite açısından karşılaştırıldı. Çalışma Konya Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 2020/032 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizi Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapıldı. Oranların karşılaştırılması için "Ki-kare" ve "Fisher's Exact test", ortalamaların karşılaştırılması için ise "Student-t" ve "Mann Whitney-U" testleri kullanıldı. Sonuçlar medyan (minimum - maksimum) ve ortalama \pm SD olarak sunuldu ve P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Bartın Devlet Hastanesi'nde Ocak 2018 ile Mayıs 2020 tarihleri arasında ERCP yapılan 902 hastadan kriterleri karşılayan 811'i çalışmaya alındı (Figür 1). Hastaların ortalama yaşı 61.2 ± 17.7 olup 465'i (%57.3) kadındı. Toplam 137 (%16.9) hastada PAD tespit edildi. Hastaların 787'sinde (%97) koledok standart yöntemle kanülize edilebilmiş ve ERCP işlemi teknik olarak başarıyla tamamlanmıştı. Ortalama ERCP seans sayısı 1.20 ± 0.55 olup, en çok 4 seans (7 hastada) işlem uygulanmıştı. Hastalarda en sık koledok taşı (n=568, %70) ve pankreas kanseri (n=42, %5.2) tanıları saptandı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve ERCP işlem bulguları Tablo 1'de sunulmuştur. Periampüller divertikül tespit edilen grupta hastaların yaş ortalaması olmayanlara göre (72 ± 12.2 vs 59 ± 17.8 , $p < 0.001$) daha yüksek olup cinsi-



yet açısından her iki grup benzerdi ($p=0.22$). Kanülasyon başarısı her iki grupta benzerken (PAD olmayan: %97, PAD olan: %97.1, $p=0.96$), PAD olmayan grupta PAD grubuna göre koledok kanülasyonu için ön kesi ihtiyacı daha sık gelişmişti (sırasıyla; %25 vs %14.6, $p=0.01$). Gruplar işlem başarısı, koledok taşı ekstraksiyon oranları, taş çıkarmak için balon ile papilla dilatasyon ihtiyacı açısından benzerdi (Tablo 2).

PAD grubundaki 137 hastadan 72'sinde (%42.4) divertikül papillaya göre saat 5, 44'ünde (%32.1) saat 7 ve 21'inde (%15.3) saat 6 yönünde lokalize idi. ERCP esnasında kanülasyon sağlayamayan 4 hastanın divertikül lokalizasyonu papillaya göre; biri (%1.4) saat 5, 2'si (%4.5) saat 7 ve biri (%4.8) saat 6 yönünde olup divertikülü olan hastalarda divertikül lokalizasyonu ile kanülasyon başarısızlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.53$).

ERCP işlemine bağlı erken komplikasyon sıklığı açısından gruplar benzerdi (PAD olmayan grupta $n=21$, %3.1, PAD

olan grupta $n=5$, %3.6, $p=0.75$). PAD olmayan grupta 10 hastada pankreatit (9 hafif, 1 orta şiddette), 6 hastada sfinkterotomiye bağlı hemoraji ve 2 hastada kolanjit görülürken, PAD grubunda 3 hastada pankreatit (tümü hafif şiddette) ve bir hastada hemoraji gelişti. Pankreatit, hemoraji ve kolanjit gelişim sıklığı açısından her iki grup benzer olup (sırasıyla $p=0.55$, 0.85 ve 0.52) tümü aynı seansta endoskopik veya sonrasında medikal olarak tedavi edildi. Gruplar perforasyon sıklığı açısından benzer ($p=0.66$) bulundu (Tablo 3). PAD olmayan grupta 3 hastada Stapfer tip 2 perforasyon gelişti, bu hastalardan 2'si tam kaplı metal stent ile, bir hasta ise cerrahi olarak tedavi edildi. PAD olan grupta bir hastada Stapfer tip 3 perforasyon gelişti, 10 gün yatarak antibiyoterapi verilen hastada cerrahi tedavi gereksinimi oluşmadı. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde ERCP işlemine bağlı erken dönemde mortalite saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar bulguları ve ERCP sonuçları.

		ERCP İşlemine Alınan Hastalar n=811
Yaş, mean, yıl±SD		61.2±17.7
Cinsiyet, kadın, n (%)		465 (57.3)
ALT, IU/ml, ortalama±SD		192±178
AST, IU/ml, ortalama±SD		159±174
GGT, IU/ml, ortalama±SD		447±383
Total bilirubin, mg/dl, ortalama±SD		4.9±5.8
Beyaz küre, x1000/ml		9.3±5.7
ASA skoru, n (%)	1	615 (53.1)
	2	184 (22.7)
	3	164 (20.2)
	4	34 (3.9)
Papil lokalizasyonu, n (%)	Bulbus	19 (2.3)
	Duodenum 2. kısım	783 (96.5)
	Duodenum 3. kısım	9 (1.1)
Duodenal divertikül ve pozisyonu, n (%)	Saat 5	72 (52.6)
	Saat 6	21 (15.3)
	Saat 7	44 (32.1)
	Toplam	137 (16.9)
Papil yapısı, n (%)	Normal	743 (91.6)
	Tümöral	12 (1.5)
	Fibrotik	23 (2.8)
	Yarı kırık şeklinde	10 (1.2)
	Ayrı açılan kanal	3 (0.4)
	Taş sıkışık	20 (2.5)
Ön kesi gerekliliği, n (%)		188 (23.2)
Tanı, n (%)	Kanülasyon başarısız	24 (3)
	Koledok taşı/Çamur	568 (70)
	Pankreas Ca	42 (5.2)
	Kolanjiyosellüler Ca	33 (4.1)
	Benign biliyer darlık	30 (3.7)
	SOD	21 (2.6)
	Oddi tümörü	17 (2.1)
	Postoperatif safra kaçağı	16 (2)
	Diğer	60 (7.3)
Ortalama seans sayısı, ortalama±SD		1.20±0.55
Pankreatik kanala kılavuz tel, n (%)		236 (29.1)
Balon ile papilla dilatasyonu, n (%)		93 (11.5)
Bilier stent, n (%)		229 (28.2)
Pankreatik stent, n (%)		38 (4.7)
ERCP'ye bağlı erken komplikasyon, n (%)		26 (3.2%)

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; GGT: Gama glutamil transferaz; ASA: American Society of Anesthesiologists; SOD: Sfinkter Oddi disfonksiyonu ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, PAD: Periampüller divertikül.

Tablo 2. PAD olan ve olmayan grupların karşılaştırılması.

	PAD Olmayan n=674	PAD Olan n=137	p
Yaş, yıl, ortalama±SD	59±17.8	72±12.2	<0.001
Cinsiyet, kadın, n (%)	380 (66.2)	85 (62)	.22
Kronik hastalık, n (%)	297 (44.1)	83 (60.6)	<0.001
ALT, IU/ml, ortalama±SD	198.6±172	154.2±204.8	0.04
AST, IU/ml, ortalama±SD	161.7±167.5	145±203.4	.40
GGT, IU/ml, ortalama±SD	460.7±394.9	374.2±302	.02
T. bilirübin, mg/dl, ortalama±SD	5.08±5.94	3.99±4.80	.052
Lökosit sayısı, X1000/ml	9,4±5.8	9.1±4.5	.73
İşlem sayısı, ortalama±SD	1.21±0.57	1.17±0.46	.13
Kanülasyon başarısı, n (%)	654 (97)	133 (97.1)	0.96
Ön kesi ile sfinkterotomi, n (%)	168 (25)	20 (14.6)	0.01
Pankretik kanala kılavuz tel, n (%)	197 (29.2)	39 (28.5)	.86
Balonla papilla dilatasyonu, n (%)	71 (10.5)	23 (16.7)	.10
Koledok çapı, mm, ortalama±SD	11.6±4.9	13.7±5.7	<0.001
Taş varlığı, n (%)	426 (74.3)	104 (76)	.45
Biliyer stent, n (%)	45 (6.7)	4 (2.9)	.09
Erken komplikasyon, n (%)	21 (3.1)	5 (3.6)	.75

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; GGT: Gama glutamil transferaz; T. Bilirübin: Total bilirübin; ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, PAD: Periampüller divertikül.

Tablo 3. Komplikasyonların karşılaştırılması.

	PAD Olmayan, n=674	PAD Olan, n=137	p
Pankreatit, n (%)	10 (1.5%)	3 (2.2%)	0.55
Hemoraji, n (%)	6 (0.9%)	1 (0.7%)	0.85
Kolanjit, n (%)	2 (0.3%)	0 (0%)	0.52
Perforasyon, n (%)	3 (0.4%)	1 (0.7%)	0.66

TARTIŞMA

Periampüller divertiküllerin ilerleyen yaşla birlikte sıklığı artmakta ve bu hastalarda koledokolitiazis başta olmak üzere pankreatobiliyer hastalıkların daha sık görüldüğü bilinmektedir (3). ERCP yapılan hastalarda ortalama %10-20 oranında PAD saptanmaktadır (5,13,14). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde ERCP yapılan hastalarda PAD saptanma oranı %16.9 olup (5,13,18), PAD olan grubun yaş ortalaması daha yüksek (sırasıyla; 72±12.2 ve 59±17.8 yıl, p<0.001) idi. Her iki grup arasında koledok kanülasyon başarısı (%97 vs %97.1, p=0.96) ve komplikasyon oranları (%3.1 vs %3.6, p=0.75) açısından fark tespit edilmemiş olup PAD olan hastalarda kanü-

lasyon için ön kesiye ihtiyaç daha azdı (sırasıyla; %25 vs %14.6, p=0.01). Periampüller divertikülü olan hastaların olmayanlar ile karşılaştırıldığı çalışmalarda kanülasyon veya terapötik başarı oranları arasında birbiriyle çelişen sonuçlara rastlamak mümkündür (6,14), (10,11), (15). Sonuçlar arasındaki bu değişkenlik yıllar içerisinde endoskopik teknik ve cihazlardaki gelişmeler, çalışmaların tasarımı ve hasta seçim kriterlerindeki farklılıklar gibi faktörlere bağlı olabilir. Bu faktörler dışlandığında PAD olan hastaların çoğunluğunda kanülasyon sağlanamamasının en önemli nedeninin endoskopistin deneyim eksikliği ve buna bağlı olarak papillanın endoskopik olarak görüntü-

lenememesi olduğu düşünülmektedir (13). Çalışmamızda incelenen tüm hastalarda papillanın endoskopik olarak görüntülenebilmiş olması, PAD'li hastalarda kanülasyon başarısının yüksek bulunmasını etkileyen önemli faktörlerdendir. Yakın zamanda yayınlanan bir metaanaliz ise; genellikle 2000 yılından önceki çalışmalarda PAD olan hastalarda kanülasyon ve tedavi başarısı daha düşükken, 2000 yılından sonra yapılan çalışmalarda benzer saptandığını göstermektedir (12). PAD hastalarında kanülasyon başarısındaki zaman içerisinde gözlenen bu artış yeni geliştirilen cihazların sağladığı teknik avantajlar ile birlikte gelişen manipülasyon teknikleri ve ERCP konusunda deneyim artışı ile ilişkili olarak değerlendirilebilir.

Periampuller divertiküllü hastalarda kanülasyon güçlüğü ile ilişkilendirilen faktörlerden biri de papillanın divertiküle göre pozisyonudur. Bu hastalarda papilla divertiküle göre en sık saat yönüne göre 5, 6 ve 7 pozisyonlarında izlenmekle birlikte nadiren farklı lokalizasyonlarda da yer alabilmektedir. Yapılan bir çalışmada diğer lokalizasyonlarla kanülasyon zorluğu arasında ilişki saptanmazken divertiküle göre saat 1 pozisyonunda olan papillalarda kanülasyonun daha zor sağlanabildiği gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda değerlendirilen hastalarda PAD'lerin çoğu saat 7 yönünde (%42.4) olup saat 1 yönünde PAD gözlenmemiş ve PAD yönü ile kanülasyon başarısı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.53$).

Yapılan çalışmalarda PAD olan hastalarda koledok kanülasyonunun, olmayan hasta gruplarına göre daha fazla efor gerektirdiği gösterilmiştir (16,17). Ancak yapılan bir çalışmada kanülasyon için gereken girişim sayısının PAD tespit edilmeyen grupta daha fazla olduğu rapor edilmiş olup (18), güncel bir başka çalışmada da PAD olmayan grupta PAD olan hastalara göre kanülasyon için ön kesi ihtiyacının daha fazla (sırasıyla; %41.8 ve %28.7, $p=0.001$) olduğu gösterilmiştir (10). Biz de bu çalışmaya benzer şekilde PAD olmayan grupta kanülasyon için ön kesi ihtiyacının daha fazla olduğunu gözlemledik. PAD'li hastalarda biliyer manometri ile yapılan çalışmalar Oddi sfinkterinin kas tonusu ve kasılmalarının bu grup hastalarda daha az olduğunu göstermiştir (6). Bu anlamda kanülasyon esnasında bu hastalarda sfinkterin katetere görece

daha az direnç göstermesi koledok kanülasyonunu kolaylaştıran faktörlerden biri olabilir. Ayrıca PAD hastalarında genellikle koledok çapının daha geniş olması da kanülasyon için avantaj sağlayabilir.

ERCP'ye bağlı erken dönemde pankreatit, kolanjit, kanama ve perforasyon gibi erken komplikasyonların sıklığı %10'lara kadar çıkabilmektedir (20). Bazı çalışmalar PAD'li hastalarda olmayanlara göre ERCP'ye bağlı perforasyon ve kanama sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir (16,21). Ancak özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar olmak üzere çoğu çalışmada PAD olan ve olmayan hastalarda ERCP sonrası erken komplikasyon sıklığı bizim çalışmamızda da olduğu gibi (sırasıyla; %3.6 ve %3.1, $p=0.75$) benzer bulunmuştur (18,19,22). Komplikasyon gelişen hastalar endoskopik ve medikal olarak tedavi edilirken, PAD olmayan grupta 1 hastaya perforasyon nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmış, mortalite ise gözlenmemiştir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan biri çalışmamızın retrospektif oluşu ve bu nedenle işlem süresi, fluoroskopi süresi ve kanülasyon süresi gibi ERCP işleminin zorluk derecesini gösteren bazı faktörlerin değerlendirilememiş olmasıdır. Ayrıca divertikül içi ve kenarında olan papilla tanımı incelenen verilerde net olarak gösterilmediğinden dolayı bu grup hastaların değerlendirilmesi yapılamamıştır. Literatürdeki çalışmaların çoğu üçüncü basamak referans hastanelerde seçilmiş hastalara çok sayıda farklı endoskopistler tarafından uygulanan işlemlerin sonuçlarını içermektedir. Çalışmamızın en önemli avantajlarından biri ERCP işlemlerinin ikinci basamak iki hastanede daha az seçilmiş bir hasta popülasyonunda ve benzer deneyimde iki endoskopist tarafından uygulanmış olması ve dolayısıyla daha homojen bir popülasyonu içermesidir.

Sonuç olarak, periampüller divertikül varlığının ERCP işleminde kanülasyon veya teknik başarıyı olumsuz yönde etkilemediği söylenebilir. Ayrıca yine bu grup hastalarda perforasyon dahil olmak üzere komplikasyonların da benzer oranda görüldüğünü söylemek mümkündür.

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

KAYNAKLAR

1. Psathakis D, Utschakowski A, Müller G, et al. Clinical significance of duodenal diverticula. J Am Coll Surg 1994;178:257-60.
2. Wu SD, Su Y, Fan Y, et al. Relationship between intraduodenal peri-ampullary diverticulum and biliary disease in 178 patients undergoing ERCP. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2007;6:299-302.
3. Bruno M, Ribaldone DG, Fasulo R, et al. Is there a link between periampullary diverticula and biliopancreatic disease? An EUS approach to answer the question. Dig Liver Dis 2018;50:925-30.
4. Wijarnpreecha K, Panjawan P, Manatsathit W, et al. Association between juxtaampullary duodenal diverticula and risk of choledocholithiasis: a systematic review and meta-analysis. J Gastrointest Surg 2018; 22:2167-76.
5. Chen L, Xia L, Lu Y, Bie L, Gong B. Influence of periampullary diverticulum on the occurrence of pancreaticobiliary diseases and outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. Eur J Gastroenterol Hepatol 2017;29:105-11.

6. Lobo D, Balfour T, Iftikhar S. Periapillary diverticula: consequences of failed ERCP. *Ann R Coll Surg Engl* 1998;80:326-31.
7. Leivonen MK, Halttunen JAA, Kivilaakso EO. Duodenal diverticulum at endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Hepatogastroenterology* 1996;43:961-6.
8. Chang-Chien CS. Do juxtapiapillary diverticula of the duodenum interfere with cannulation at endoscopic retrograde cholangiopancreatography? A prospective study. *Gastrointest Endosc* 1987;33:298-300.
9. Jayaraj M, Mohan BP, Dhindsa BS, et al. Periapillary diverticula and ERCP outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2019;64:1364-76.
10. Parlak E, Suna N, Kuzu UB, et al. Diverticulum with papillae: does position of papilla affect technical success? *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015;25:395-8.
11. Tham TC, Kelly M. Association of periampillary duodenal diverticula with bile duct stones and with technical success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 2004;36:1050-3.
12. Mu P, Yue P, Li F, et al. Does periampillary diverticulum affect ERCP cannulation and post-procedure complications? an up-to-date meta-analysis. *Turk J Gastroenterol* 2020;31:193-204.
13. Corral JE, Mousa OY, Kröner PT, Gomez V, Lukens FJ. Impact of periampillary diverticulum on ERCP performance: A matched case-control study. *Clin Endosc* 2019;52:65-71.
14. Vaira D, Dowsett JF, Hatfield AR, et al. Is duodenal diverticulum a risk factor for sphincterotomy? *Gut* 1989;30:939-42.
15. Örmeci N, Deda X, Kalkan Ç, et al. Impact of periampillary diverticula on bile duct stones and ampullary carcinoma. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2016;6:31-4.
16. Zoepf T, Zoepf DS, Arnold JC, et al. The relationship between juxtapiapillary duodenal diverticula and disorders of the biliopancreatic system: analysis of 350 patients. *Gastrointest Endosc* 2001;54:56-61.
17. Rajnakova A, Goh PM, Ngoi SS, et al. ERCP in patients with periampillary diverticulum. *Hepatogastroenterology* 2003;50:625-8.
18. Panteris V, Vezakis A, Filippou G, et al. Influence of juxtapiapillary diverticula on the success or difficulty of cannulation and complication rate. *Gastrointest Endosc* 2008;68:903-10.
19. Tyagi P, Sharma P, Sharma BC, Puri AS. Periapillary diverticula and technical success of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surg Endosc* 2009; 23: 1342-5
20. Kapral C, Mühlberger A, Wewalka F, et al. Quality assessment of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a running nationwide Austrian benchmarking project after 5 years of implementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1447-54.
21. Boender J, Nix GA, de Ridder MA, et al. Endoscopic papillotomy for common bile duct stones: factors influencing the complication rate. *Endoscopy* 1994;26:209-16.
22. Katsinelos P, Lazaraki G, Chatzimavroudis G, et al. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Ann Gastroenterol* 2014;27:65-72.

Possible tigecycline related acute pancreatitis in an adult with cystic fibrosis

Kistik fibrozis tanılı erişkinde muhtemel tigesiklin ilişkili akut pankreatit

✉ Rashad ISMAYILOV, ✉ Şerife Gül ÖZ

Department of Internal Medicine, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

The aim of this case report is to increase the awareness of pancreatitis due to tigecycline, especially in patients with high risk. A 19-year-old male patient with cystic fibrosis was commenced an antibiotic regimen containing tigecycline with the diagnosis of acute bronchitis. On the 12th day of the treatment, severe epigastric abdominal pain and nausea appeared, and pancreatic enzyme levels increased 10 times more than normal. After eliminating other causes of pancreatitis, tigecycline treatment was discontinued, and the patient's clinical condition improved and laboratory findings returned to normal gradually. Clinicians should be careful when using tigecycline, especially in patients with high risk of developing pancreatitis, such as cystic fibrosis.

Key words: Tigecycline, acute pancreatitis, cystic fibrosis

Bu vaka sunumunun amacı, özellikle yüksek riskli hastalarda tigesikline bağlı pankreatit farkındalığının artırılmasıdır. 19 yaşında bilinen kistik fibrozis tanılı erkek hastaya akut bronşit nedeniyle tigesiklin içeren antibiyotik tedavisi başlandı. Tedavinin 12. gününde hastada şiddetli epigastrik karın ağrısı ve bulantı şikayetleri ortaya çıktı ve pankreatik enzim düzeylerinde normalin 10 katına kadar artış görüldü. Diğer akut pankreatit nedenleri ekarte edildikten sonra tigesiklin tedavisi kesildi. Takiplerinde hastanın klinik semptom ve bulguları giderek geriledi ve laboratuvar değerleri normale döndü. Klinisyenler özellikle kistik fibrozis gibi pankreatit gelişim riski yüksek olan hastalarda tigesiklin kullanırken dikkatli olmalıdırlar.

Anahtar kelimeler: Tigesiklin, akut pankreatit, kistik fibrozis

INTRODUCTION

Tigecycline is a broad-spectrum glycylycline class antibiotic and is effective against gram-positive, gram-negative, anaerobic and multidrug-resistant bacteria (1). It has been approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia, complicated skin and skin structure infections, and complicated intraabdominal infections. The most common side effects are nausea, vomiting and diarrhea (2). A subsequent retrospective cohort analysis and a review of Phase 3 and 4 comparative tigecycline studies have also been performed, with mixed conclusions (3). There are several publications which show that the drug causes pancreatitis, and recently there are increasing concerns about its pancreatotoxic effect (4,5). We present a report of acute pancreatitis induced by tigecycline in an adult patient with cystic fibrosis.

CASE REPORT

Nineteen-year-old male diagnosed with cystic fibrosis applied to the emergency department with complaints of fever, cough, shortness of breath and sputum production that started 1 week ago.

There was no frequent hospitalization history until 2 years ago. When he applied to the hospital 2 years ago with similar complaints, the growth of mycobacterium abscessus proliferation was observed in the bronchoalveolar lavage culture and therefore received antimycobacterial therapy for 6 months. The patient also had a history of cholecystectomy 2 years ago due to cholelithiasis, but never had pancreatitis. He had no growth retardation, did not describe steatorrhea, and he used 600 mg of 25.000 U Creon 3 times a day. He did not use alcohol and cigarettes.

Correspondence: Rashad ISMAYILOV

Department of Internal Medicine, Hacettepe University Faculty of Medicine, 06230 Altındağ/Ankara, Turkey
E-mail: ismayilov_r@hotmail.com

İsmayilov R, Öz ŞG. Possible tigecycline related acute pancreatitis in an adult with cystic fibrosis. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:90-93. DOI: 10.17941/agd.771543

Manuscript received: 16.04.2020 • Accepted: 24.06.2020

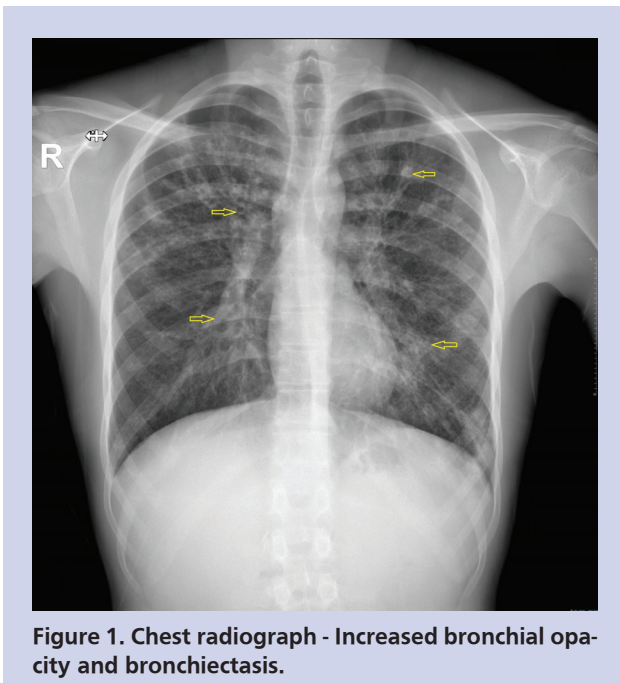


Figure 1. Chest radiograph - Increased bronchial opacity and bronchiectasis.

On physical examination, bilateral rough rales in the lungs and coarse breathing sounds were detected. The

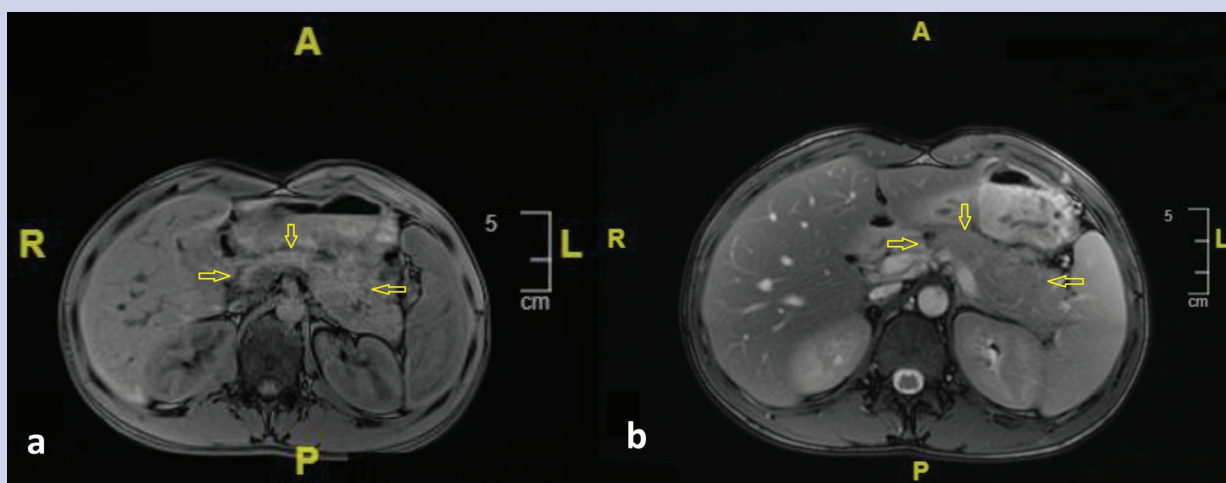
patient was evaluated as bronchiectasis with bacterial infection (infective exacerbation) and amikacin, imipenem, clarithromycin and tigecycline treatment was started (Figure 1). Tigecycline was administered intravenously, with a dose of 50 mg every 12 hours.

On the 12th day of antibiotic regimen, the patient developed complaints of dull and steady epigastric abdominal pain radiating to the back. The patient also had concomitant nausea. On palpation, sensitivity was detected in the epigastric region. In laboratory tests, serum amylase was 636 U/L (normal range: 28-100), pancreatic amylase was 451 U/L (normal range: 8-53), and lipase was 1152 U/L (normal range: <67) (Table 1). The patient had no hypercalcemia and hypertriglyceridemia. In the magnetic resonance imaging (MRI) of the upper abdomen and magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), there were no pathological findings other than a mild fullness in the pancreas (Figure 2). Abdominal ultrasonography (US) and computed tomography (CT) examinations were also normal (Figure 3). At the 2-day follow-up, the patient's abdominal pain was deteriorated and serum amylase and lipase levels increased up to 1139 U/L and 1961 U/L respectively. The patient was diagnosed as

Table 1. Results of biochemical blood tests.

Laboratory Tests	Results	Normal Range
Na (mEq/L)	139	136-146
K (mEq/L)	4.79	3.5-5.1
Cl (mEq/L)	107	101-109
BUN (mg/dl)	16.5	6-20
Creatinine (mg/dl)	0.75	0.67-1.17
GFR (ml/min/1,73m ²)	>60	>60
Uric acid (mg/dl)	5.8	3.5-7.2
ALT (U/L)	13	<50
AST (U/L)	20	<50
ALP (U/L)	144	30-120
GGT (U/L)	22	<55
Bilirubin, total (mg/dl)	1.00	0.3-1.2
Bilirubin, direct (mg/dl)	0.27	0-0.2
Amylase (U/L)	636	28-100
Pancreatic amylase (U/L)	451	8-53
Lipase (U/L)	1152	<67
Calcium, total (mg/dl)	8.57	8.8-10.6
CRP (mg/dl)	1.64	0-0.8

Na: Sodium; K: Potassium; Cl: Chloride; BUN: Blood urea nitrogen; GFR: Glomerular filtration rate; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; ALP: Alkaline phosphatase; GGT: Gamma-glutamyl transferase; CRP: C-reactive protein.



Figür 2. Upper abdominal MRI (A-T1 and B-T2) - Typical radiological findings of acute or chronic pancreatitis have not been observed. The pancreas has a slightly plump appearance.

MRI: Magnetic resonance imaging.

acute pancreatitis and tigecycline treatment was discontinued considering its relation to the current condition. Afterward, the patient's symptoms improved and pancreatic enzyme levels decreased gradually in the follow-up.

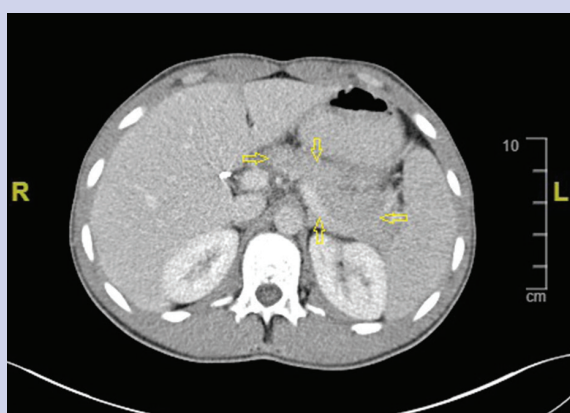


Figure 3. CT of the abdomen - patient with cholecystectomy, dilatation was not observed in the intra and extrahepatic biliary tract, the pancreas was normal.

CT: Computed tomography.

DISCUSSION

Cystic fibrosis is one of the most common autosomal recessive disease in the white population, characterized by a mutation in the CFTR gene (6). The disease can affect the pancreas in three different ways: exocrine pancreatic insufficiency, pancreatitis and diabetes mellitus (7). Approximately 85% of patients develop pancreatic insufficiency

before 1 year of age. The remaining 15% will have enough pancreatic residues to provide digestive function, but the risk of developing pancreatic insufficiency continues over time (8). The severity of pancreatic involvement of patients is correlated with the type of CFTR mutation. Thus, class I, II, III and VI mutations are characterized by early pancreatic insufficiency and class IV and V are mild mutations and are characterized by pancreatic sufficiency (9). In published studies, the risk of developing pancreatitis was found to be much higher in patients with mild type mutation (6).

Although the mechanism of pancreatitis is still unknown, several cases of tigecycline-induced pancreatitis have been reported in the literature. Only one of the previously presented cases had cystic fibrosis (2). Although the risk of pancreatitis is reported to be below 1% in phase 3 and 4 clinical trials, an increasing number of case reports raise concerns about the pancreatoxic effect of the drug (3). In our patient, it was decided to discontinue tigecycline treatment considering the recently published cases. The fact that our patient received combined antibiotic therapy may be the limitation of the study. Even if the disease regressed after stopping tigecycline, the pancreatoxic effect of the drug may have increased in combined use. Further studies are needed to confirm the drug's relationship with pancreatitis.

In conclusion, our recommendation is to be careful in the use of tigecycline, especially in patients with high risk of pancreatitis.

Conflicts of Interest: *The authors declare that they have no conflict of interest.*

REFERENCES

1. Lin J, Wang R, Chen J. Tigecycline-induced acute pancreatitis in a renal transplant patient : a case report and literature review. *BMC Infect Dis* 2018;18:1-6.
2. Hemphill MT, Jones KR. Tigecycline-induced acute pancreatitis in a cystic fibrosis patient : A case report and literature review. *J Cyst Fibros* 2016;15:e9-e11.
3. MCGovern PC, Wible M, Korth-bradley JM, et al. Pancreatitis in tigecycline Phase 3 and 4 clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:773-8.
4. Davido B, Shourick J, Makhoulfi S, et al. True incidence of tigecycline-induced pancreatitis: how many cases are we missing? *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2994-5.
5. Petrocheilou A, Kaditis AG, Loukou I. Pancreatitis in a patient with cystic fibrosis taking ivacaftor. *Children* 2020;7:6.
6. Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2011;140:153-61.
7. Ledder O, Haller W, Couper RTL, et al. Cystic fibrosis : An update for clinicians. Part 2: Hepatobiliary and pancreatic manifestations. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1954-62.
8. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16(Suppl 2):70-8.
9. Wilschanski M, Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:1-17.

Disfajinin eşlik ettiği epilepsi: Olgu sunumu

Epilepsy associated with dysphagia: A case report

✉ Ayberk SELEK¹, ✉ Melike ARSLAN², ✉ Necati BALAMTEKİN²

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Disfaji, yutma güçlüğü olup organik ve psikiyatrik pek çok durumla ilişkili bir semptomdur; besin alımını etkileyerek hem büyümeyi hem de gelişmeyi etkiler. Epilepsili hastalarda psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığının arttığı, bazı hastaların epilepsi tanısından önce psikiyatrik bozukluklarla hastaneye getirildikleri/başvurdukları iyi bilinmektedir. Bu nöropsikiyatrik bozukluklarda, en önemli semptomlardan biri disfaji olup özellikle frontal lob epilepsilerinde hastalığın ilk bulgusu olabilmektedir. Bu makalede disfaji ve kilo kaybı ile getirilip izlemde epilepsi tanısı alan 11 yaşında bir erkek hasta sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Disfaji, yutma korkusu, kilo kaybı, epilepsi

Dysphagia is difficulty in swallowing and is a symptom associated with many organic and psychiatric conditions, affecting both food intake and thus both growth and development. Incidence of psychiatric disorders increase in patients with epilepsy, and some patients are brought to medical attention with psychiatric disorders even before they are diagnosed with epilepsy. Dysphagia is the one of the most important symptoms in these neuropsychiatric disorders and may be the first sign of the disease especially in patients with frontal lobe epilepsy. Here we present an 11-year-old male patient admitted with dysphagia and weight loss, and eventually diagnosed with epilepsy during follow-up.

Key words: Dysphagia, swallowingphobia, weight loss, epilepsy

GİRİŞ

Disfaji, yutkunma sırasında besin alımının güvenliğinin, etkinliğinin veya yeterliliğinin bozulmasıdır. Araştırmalar, genel popülasyondaki çocukların yaklaşık %1'inin yutma güçlüğü yaşadığını göstermektedir, ancak bazı klinik popülasyonlarda insidans çok daha yüksektir (örneğin serebral palsi, travmatik beyin hasarı ve hava yolu malformasyonları olan çocuklar) (1). Yutma eylemi, nöral refleksler arasındaki koordinasyonu içeren karmaşık bir eylemdir. Nöral veya anatomik gelişimdeki bir anormallik yutma disfonksiyonuna veya disfajiye yol açabilir. Disfajiye neden olan hastalığın zamanında saptanıp tedavi edilememesi durumunda, disfaji ciddi morbiditeye neden olabileceği gibi mortaliteyle de sonlanabilir (2).

Epilepsi, kortikal nöronlardaki anormal ve aşırı elektriksel deşarjlar nedeniyle ortaya çıkan ani tekrarlayıcı nöbetler ile karakterize bir santral sinir sistemi hastalığıdır. Epilepsili hastalarda psikiyatrik hastalıklar ve davranış bozuklukları sıklığında artış olduğu iyi bilinmektedir (3,4). Epilepsiye eşlik eden psikiyatrik bozukluklar epilepsi tanısı almadan önce başlayabilir, eş zamanlı olarak görülebilir veya epilepsi tanısı aldıktan sonra başlayabilir (5). Zihinsel yetersizlik epilepsili kişilerde yaygındır ve sıklıkla çocukluk

çağında başlar. Alfstad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, epilepsili çocuklarda psikiyatrik komorbidite için risk faktörleri, erkek cinsiyeti ve nöbet başlangıcındaki genç yaş olarak bulunmuştur (6).

Bu makalede disfaji ve kilo kaybı ile getirilip izlemde epilepsi tanısı alan 11 yaşında bir erkek hasta sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır. Hastanın ailesinden bildirilmiş onam formu alınmıştır.

OLGU SUNUMU

On bir yaşında erkek hasta, 6 aydır olan yutma güçlüğü ve kilo kaybı nedeni ile çocuk polikliniğimize getirildi. Disfaji şikayetinin yaklaşık 6 ay önce katı gıdalarla başlayıp daha sonra yarı katı gıdalarla devam ettiği, son 2 aydır partiküllü olan çorba dahi içemediği ve bu süreçte 7 kg kaybettiği öğrenildi. Özgeçmişinde febril nöbet öyküsü, kafa travması öyküsü yoktu. Soy geçmişi sorgulandığında anne-baba arasında akrabalık yoktu, ailede epilepsi öyküsü veya bilinen bir nöropsikiyatrik hastalık öyküsü de bulunmamaktaydı. Hasta etiyolojiye yönelik incelemeler, tedavi ve izlem amacıyla hastaneye yatırıldı.

İletişim: Melike ARSLAN

S. B. Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı
Etilik, Ankara

E-mail: melikearslan190@gmail.com

Selek A, Arslan M, Balamtekin N. Epilepsy associated with dysphagia: A case report. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2020;19:94-97. DOI: 10.17941/agd.730670

Geliş Tarihi: 01.05.2020 • **Kabul Tarihi:** 24.08.2020

Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 32 kg (10-25 persentil), boyu 137 cm (10-25 persentil) idi. Son altı ayda 7 kg kaybı mevcuttu. Motor gelişim basamakları ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Okul başarısı orta seviyede idi. Laboratuvar incelemelerinde; hemogloblin: 13.9 mg/dl, beyaz küre: 7100/mm³, trombosit: 366000/mm³, glukoz: 79 mg/dl, üre: 27 mg/dl, kreatinin: 0.6 mg/dl, ürik asit: 3.8 mg/dl, kalsiyum: 9.9 mg/dl, sodyum: 137 mg/dl, potasyum: 3.82 mg/dl, total kolesterol: 141 mg/dl, HDL kolesterol: 57 mg/dl, trigliserid: 53 mg/dl, C-reaktif protein: 0.21 mg/dl olarak normal sınırlarda ölçüldü. Direkt batin grafisi, yan servikal grafi ve abdominal ultrasonografi normaldi. Baryumlu özofagus pasaj grafisinde patoloji saptanmayan hastaya manometrik inceleme yapıldı ve üst-alt özofageal sfinkter fonksiyonları ile özofagus peristaltizmi normal saptandı. Üst gastrointestinal sistem endoskopisinde patolojik bulgu saptanmayan hastada disfaji etyolojisine yönelik, proksimal, orta ve distal özofagustan toplam 3 adet biyopsi örneği alındı. Histopatolojik inceleme sonuçları normal özofagus mukozası olarak bulundu. İntrakraniyal nedenleri araştırmak için yapılan beyin magnetik rezonans görüntüleme normaldi.

Disfajiyi açıklayacak organik patoloji saptanmayan hastanın psikiyatrik muayenesinde, yutma güçlüğünün nefesiz kalma ve ölüm korkusu nedeniyle olduğu; bu şikayetleri nedeni ile yemek yiyemediği belirlenerek 20 mg/gün dozunda fluoksetin tedavisi başlandı. Hasta bu tedavi ve enteral besin desteği ile ayaktan izleme alındı. Taburculuk sonrası 4. günde banyo sırasında şiddetli baş dönmesi ve kısa süreli hafıza kaybı olması nedeniyle tekrar çocuk polikliniğimize getirildi. Kardiyolojik muayenesi doğal olan hastanın elektrokardiyografisi (EKG) ve ekokardiyogramı normal saptandı. Ayrıntılı nörolojik muayenesi normal bulundu. Elektroensefalogramda (EEG) uykuda, frontal bölgelerde belirgin jeneralize multipl diken dalgalar ile karakterize anormallik saptandı. Hastanın nöbeti, Uluslararası Epilepsi Birliği [International League against Epilepsy (ILAE)] 2017 sınıflamasına göre, fokal başlangıçlı nonmotor nöbet olarak sınıflandırıldı; etiyolojik olarak sebebi bilinmeyen epilepsi başlığı altında tanımlandı. Hastaya 25 mg/kg/g dozunda levitiresetam tedavisi başlandı.

Hastanın disfaji, kilo kaybı ve baş dönmesi gibi şikayetleri antiepileptik ve psikiyatrik tedavi ile geriledi. Hasta tedavinin ikinci ayının sonunda yakınmalarının başlamasından önceki vücut ağırlığına ulaştı. Hastamızın halen ilgili branşlarca ayaktan izlemine devam edilmektedir.

TARTIŞMA

Yutma hareketi istemli ve istemsiz mekanizmaları içeren oral, faringeal ve özofageal olmak üzere üç ana evreden

oluşur. Oral yolla alınan besinler tükürük ile işleme girdikten sonra bolus haline gelerek istemli olarak farinkse gönderilir. Böylece faringeal evre tetiklenmiş olur. Nazofarinks yumuşak damak tarafından kapatılır, gerçek ve yalancı vokal kordlar kapanır ve faringeal konstriktör kaslar kasılarak besin bolusunu özofagusa iter (7). Üst özofageal sfinkter eş zamanlı olarak gevşer ve besin bolusu peristaltik hareketlerle mideye iletilmiş olur. Disfaji ise yutma mekanizmasını etkileyen koordinasyon bozukluğu, zayıflık veya obstrüksiyon nedeniyle oluşan anormal yutma olarak ifade edilir. Katı gıdalara karşı yutma güçlüğü olduğu zaman mekanik veya obstrüksif nedenleri, katı ve/veya sıvı gıdalara karşı yutma güçlüğü olduğu zaman daha çok nörolojik nedenleri düşündürmektedir (8). Disfajinin tıbbi nedenlerini, nöromüsküler bozukluklar, sindirim kanalının anatomik anormallikleri, genetik anormallikler ve emme/yutma/solunum koordinasyonunu etkileyen diğer bozukluklar oluşturur (2). Hastamızda önce katı gıdalarla başlayıp daha sonra yarı katı gıdalarla devam eden yutma güçlüğü mevcuttu ve yapılan incelemeler sonucunda herhangi bir organik bozukluk saptanmadı.

Epilepsi tanılı çocuk ve adolesanlarda ruhsal bozuklukların sık görüldüğü bilinmektedir (3,4). Toplum temelli bir çalışmada psikiyatrik bozukluk insidansı, komplike olmayan epilepsili çocuklarda %29, nörolojik hastalık dışında kronik hastalığı olan çocuklarda %12 ve genel popülasyonda %6.6 bulunmuştur (9). Modern tıptaki gelişmelerle beraber, depresyon ve anksiyetenin yaygın olduğu fakat sıklıkla tanınmadan kaldığı giderek daha iyi anlaşılacaktır (4). Yetişkin ve pediyatrik popülasyonlarda bir bireyin epilepsi olduğundan şüphelenildiğinde dikkate alınması gereken noktalardan biri psikojenik nonepileptik nöbetler gibi epilepsiyi taklit eden paroksizmal nonepileptik olaylardır. Psikojenik nonepileptik nöbetler, epileptik nöbetlere benzer şekilde ortaya çıkan ancak epilepsi ile ilişkili elektrofizyolojik değişikliklerin eşlik etmediği bilinç veya davranışta gözlenebilir ani paroksizmal değişiklikleri içerir ve psikojenik bir neden için güçlü şüphe veya pozitif kanıt vardır (10). Hastamızın anksiyete bulgularından sonra ilk belirgin nöbet ortaya çıkmış, interiktal EEG'de epileptiform bozukluk saptanarak psikojenik nonepileptik nöbetten uzaklaşmıştır.

Otonomik semptomlar ve belirtiler, fokal nöbetin başlangıcındaki baskın semptomu temsil edebilir, bu da nöbetin fokal başlangıçlı otonomik nöbet olarak sınıflandırılmasına yol açar. ILAE, otonomik nöbetleri motor başlangıçlı olmayan yeni bir fokal nöbet olarak sınıflandırmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre, fokal otonomik nöbetler, gastrointestinal hisler, sıcaklık veya soğukluk hissi, kızarma, piloereksiyon (tüylerin diken diken olması), çarpıntı, so-

lunum değişiklikleri veya diğer otonomik etkilerle ortaya çıkabilir. Otonomik nöbetlerde görülebilen gastrointestinal semptomlar; epigastrik aura, iktal öğürme-kusma, iktal hipersalivasyon, iktal dışkılama dürtüsünü içermektedir (11). Hastamızda nöbetleri öncesinde başlayan disfaji şikayeti, anksiyete ilişkili olarak yorumlandı. Hastanın fluoksetin tedavisi sonrası disfaji yakınmasının kaybolması ve nöbetine disfajinin eşlik etmemesi ile otonomik nöbet dışlandı.

Refleks epilepsi, belirli bir duyuşsal dış uyarana bağılı olarak, daima veya zaman zaman gelişen epilepsi nöbetleri ile seyreden epilepsi sendromlarını tanımlamaktadır. Refleks nöbetleri tetikleyen başlıca uyaranlar; görsel, somatosensoryel, proprioseptif uyaranlar, müzik, yeme ve sıcak sudur. Sıcak su epilepsisi, özgün bir dış uyaran olan "sıcak su ile yıkanma" sırasında ortaya çıkan bilinç kaybının eşlik ettiği parsiyel nöbetlerle şekillenen refleks epilepsi türüdür. En sık erkek çocuklarda rastlanır, iyi seyirli, aylar ya da yıllar içinde remisyon beklenebilir (12). Hastamızın ilk belirgin nöbeti, banyo sırasında şiddetli baş dönmesi ve kısa süreli hafıza kaybı şeklinde olduğu için bunun rastlantısal mı yoksa refleks epilepsi mi olduğu izleminde değerlendirilecektir.

Epileptik nöbetler temporal, parietal, oksipital ve frontal lob kaynaklı olabilir. Fokal epilepsisi olan hastalarda, özellikle temporal lob epilepsisi olanlarda anksiyete bozukluğu riski daha yüksektir, ancak frontal lob epilepsisi veya jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalarda da anksiyete bozukluğu ortaya çıkabilir (13). Literatürde antiepileptik ilaç tedavisine başlandıktan sonra düzelen anksiyete bozukluğu ve epilepsi eştanısı olan erişkin bir kadın hasta sunulmaktadır. Bu hastanın EEG'si, özellikle frontal lobda anormallikler göstermiştir ve epileptik aktivasyona bağılı anksiyete bozukluğu, yutma fobisi olarak kliniğe yansımıştır. Antiepileptik ilaç tedavisine başladıktan sonra hastanın nöbetleri durmuş ve anksiyete belirtileri iki hafta içinde kaybolmuştur. Frontal lob kaynaklı nöbetler, yutma korkusunun eşlik ettiği disfaji gibi şaşırtıcı bulgularla da

ortaya çıkabilir (13). Bizim hastamızda da EEG'de frontal bölgelerde hakim epileptiform deşarjlar saptanmış olup literatürde bildirildiği gibi yutma korkusuna bağılı olarak gelişen disfaji ve disfajiye ikincil oluşan kilo kaybı şikayetleri bulunmaktaydı. Disfaji ve kilo kaybı şikayetlerini takiben ilk belirgin nöbetini geçiren ve EEG'de epileptiform değişikliklerin eşlik ettiği hastamızın tetkik, tedavi ve izlemi, epilepsi tanısı öncesi psikiyatrik bozukluğa bağılı gelişen yutma güçlüğü olduğunu ve epilepsiye disfajinin eşlik ettiğini düşündürmektedir.

Levetirasetam (LEV) çocuk ve erişkin hastalarda parsiyel başlangıçlı nöbetlerde, idiyopatik ya da semptomatik jeneralize nöbetlerde etkili olan bir antiepileptik ilaçtır. Güvenilir bir ilaç profiline ve farmakokinetik özelliklere sahip olması ve karaciğer metabolizmasının az olması nedeniyle ilaç etkileşimlerinin düşük olması, LEV'in yaygın bir şekilde kullanılmasını sağlamıştır. Bununla birlikte psikiyatrik yan etkilere neden olabilmektedir. Literatürde LEV tedavisi sırasında psikotik belirtiler yaşayan olgulardan bahsedilmekte ve LEV kullanımına bağılı olarak psikoz ortaya çıkma oranının %1-1.4 arasında değiştiği bildirilmektedir. Mula ve arkadaşları epilepsi ve öğrenme bozukluğu nedeniyle LEV kullanan 118 hastanın izlemini yapmış ve 15 hastada (%12.7) affektif bozukluk, agresif davranışlar, emosyonel değişkenlik ve ajitasyon ve öfke gibi kişilik değişikliklerinin izlendiği psikiyatrik yan etkiler ortaya çıktığını belirtmişlerdir (14). Hastamızın LEV tedavisi ile nöbetleri kontrol altına alındı ve anksiyete bozukluğu komorbiditesi de bulunmasına rağmen takiplerinde herhangi bir psikiyatrik yan etkiye rastlanmadı.

Sonuç olarak disfajinin nedenlerinden birisinin epilepsi olduğu akılda tutulmalıdır. Disfaji nedeniyle getirilen ve organik bir sebep saptanamayan olgularda, disfajinin özellikle frontal lob kaynaklı epilepsinin prezentasyon bulgusu olabileceği bilinmeli, hastalar bu yönden de gecikme olmadan dikkatlice incelenmelidirler.

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

KAYNAKLAR

1. Dodrill P, Gosa MM. Pediatric dysphagia: physiology, assessment, and management. *Ann Nutr Metab* 2015;66(Suppl 5):24-31.
2. Kakodkar K, Schroeder JW Jr. Pediatric dysphagia. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:969-77.
3. McDermott S, Mani S, Krishnaswamy S. A population based analysis of specific behavior problems associated with childhood seizures. *J Epilepsy* 1995;8:110-8.
4. Maat A, van Vliet HJ, Henselmans JM, Brands AM. Anxiety disorders and epilepsy: not unknown, but sometimes unexpected. A case study. *Tijdschr Psychiatr* 2006;48:745-8.
5. Swinkels WAM, Kuyk J, Van Dyck, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7:37-50.
6. Alfstad KA, Torgersen H, Van Ro B, et al. Psychiatric comorbidity in children and youth with epilepsy: An association with executive dysfunction? *Epilepsy Behav* 2016;56:88-94.
7. Ertekin C, Palmer JB. Physiology and electromyography of swallowing and its disorders. *Suppl Clin Neurophysiol* 2000;53:148-54.
8. Garg BP. Dysphagia in children: an overview. *Semin Pediatr Neurol* 2003;10:252-4.

9. Ott D, Siddarth P, Gurbani S, et al. Behavioral disorders in pediatric epilepsy: unmet psychiatric need. *Epilepsia* 2003;44:591-7.
10. Reilly C, Menlove L, Fenton V, Das KB. Psychogenic nonepileptic seizures in children: a review. *Epilepsia* 2013;54:1715-24.
11. Baumgartner C, Koren J, Britto-Arias M, Schmidt S, Pirker S. Epidemiology and pathophysiology of autonomic seizures: a systematic review. *Clin Auton Res* 2019;29:137-50.
12. Panayiotopoulos CP. The epilepsies. Seizures, syndromes and management. Reflex seizures and reflex epilepsies. 1st ed. Oxfordshire: Bladon Medical Publishing, 2005;449-96.
13. Özyurt G, Öztura İ, Alkın T, Özerdem A. Anxiety disorder due to epilepsy: a case report. *Türk Psikiyatri Derg* 2015;26:71-5.
14. Erdoğan S, Aslan S, Yüksel N. Levetirasetam kullanımı ile ilişkili psikotik bozukluk: İki olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2009;19:420-2.

Olası pantoprazol kullanımına bağlı gelişen hipertransaminazemi

Hypertransaminasemia due to possible pantoprazole use

①Sabiye AKBULUT¹, ②Muhammed Fatih AYDIN², ③Firdevs TOPAL³

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul
İstanbul Altınbaş Üniversitesi, Medical Park Bahçelievler Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ³Gastroenteroloji Kliniği, İzmir

Sayın Editör,

Yirmi bir yaşında erkek hasta; halsizlik, bulantı, kusma yakınması ile polikliniğimize başvurdu. Son bir haftadır gastroözofageal reflü nedeniyle 40 mg/gün pantoprazol tablet kullanıyordu. Başka bir ilaç, bitkisel ürün, alkol almıyordu. Aspartat aminotransferaz (AST) 111 U/L (N:0-50), alanin aminotransferaz (ALT) 201 U/L (N:0-50), gama glutamil transpeptidaz (GGT) 205 U/L (N:0-50), alkalen fosfataz (ALP) 185 U/L (N:30-120), total bilirübin 1.1mg/dL (N:0.3-1.2), direk bilirübin 0.4 mg/dL (N:0.0-0.2) olarak geldi. Etiyolojiye yönelik testlerde hepatit A, B, C, Sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, otoimmün karaciğer paneli, çölyak testleri negatif; tiroid fonksiyon testleri normaldi. Abdominal ve portal Doppler ultrasonografi normaldi. Pantoprazol tedavisi kesilerek takibe alındı. Bir hafta sonra AST 39 U/L, ALT 103 U/L, ALP 130 U/L, GGT 180 U/L değerleri ile düşüş izlendi, semptomları geriledi. 1 ay sonra AST 36 U/L, ALT 44 U/L, ALP 120 U/L, GGT 41 U/L, total bilirübin 1.0 mg/dL olarak normal düzeylerde saptandı. Hastadan bilgilendirilmiş onam alındı.

Proton pompası inhibitörleri (PPI) günümüzde çok sık olarak kullanılan, 2000 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından klinik kullanımı için onaylanan ilaç gruplarından birisidir (1). Dispepsi, gastroözofageal reflü, peptik ülser, *Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisi, non-steroid antiinflatuvar ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişen gastrointestinal lezyonlarda ve Zollinger Ellison Sendromu'nda kullanılır (2).

PPI'lar barsaktan emilerek kan yolu ile midede asit sekrete eden paryetal hücrelere ulaşır ve burada bulunan, proton pompası görevini gören hidrojen/potasyum adenozin trifosfat enzim sistemini (H⁺/K⁺ ATPaz) geri dönüşümsüz olarak bloke ederek, gastrik asit oluşumunu son

aşamasında engeller. Mide asit sekresyonu %99 oranlarda engellenir (3).

PPI'lar yaygın olarak kullanılmalarına rağmen yan etkileri oldukça azdır, iyi tolere edilirler. Sıklıkla bulantı, karın ağrısı, ishal ve baş ağrısı görülür. Toksik hepatit oldukça nadirdir; ilaç alımından bir hafta ile bir yıl arasında görüldüğü rapor edilmiştir, idiosenkrotik olduğu kabul edilmektedir. PPI'lar sitokrom P450 ile karaciğerde metabolize olarak, idrarla atılırlar (3). Hepatotoksisite, minimal karaciğer enzim yüksekliğinden akut hepatit tablosuna kadar değişmektedir. Pantoprazolle yapılan uzun süreli çalışmalarda serum ALT düzeyinde yükselme %1'den daha azdır, genellikle tedavinin ilk dört haftasında görülmekte ve ilacın kesilmesinden sonra hızla gerilemektedir. Pantoprazola bağlı gelişen hepatotoksisite vakaları literatürde oldukça azdır (2). PPI alımının kesilmesinden sonra karaciğer fonksiyonları tekrar normale dönmektedir (4).

Yapılan çalışmalarda uzun dönem PPI kullanımının, istenmeyen yan etkilere yol açtığı görülmüştür. Baş ağrısı, ishal, kabızlık, mide bulantısı ve deri döküntüsü gibi kısa süreli yan etkiler yapabilmekle birlikte, uzun dönem kullanımda enfeksiyon, sindirim ve emilim bozuklukları, kemik kırıkları, akut interstisyel nefrit, demans, kronik böbrek yetmezliği gibi sorunlara yol açabilmektedir (5).

Sonuç olarak, pantoprazole bağlı olarak gelişen hepatotoksisite klinik pratikte oldukça nadir görülmesine rağmen etiyojisi belirlenemeyen hepatotoksisite olgularının ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Ayrıca ilacı kullanan hastalar bu potansiyel yan etki hakkında bilgilendirilmelidir.

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

İletişim: Sabiye AKBULUT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Denizler Cad. Cevizli Kavşağı No: 2 Cevizli Kartal, TR-34865 İstanbul • E-mail: sabiye4@hotmail.com

Akbulut S, Aydın MF, Topal F. Hypertransaminasemia due to possible pantoprazole use. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:98-99.

Geliş Tarihi: 08.06.2020 • **Kabul Tarihi:** 24.06.2020

KAYNAKLAR

1. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review. *Gut Liver* 2017;11:27-37.
2. Aslan M, Celik Y, Karadas S, Olmez S, Cifci A. Liver hepatotoxicity associated with pantoprazole: a rare case report. *Wien Klin Wochenschr* 2014;126:390-2.
3. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1988; 319: 1707-15.
4. Sandig C, Flechtenmacher C, Stremmel W, Eisenbach C. Pantoprazole induces severe acute hepatitis. *Z Gastroenterol* 2011;49:207-10.
5. Cavalcoli F, Zilli A, Conte D, Ciafardini C, Massironi S. Gastric neuroendocrine neoplasms and proton pump inhibitors: Fact or coincidence? *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1397-403.

Oyuncak silah yutan çocuk hasta olgusu

A toy gun ingestion in a pediatric patient

Ali Canberk KÖKNAROĞLU¹, Melike ARSLAN², Necati BALAMTEKİN²

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Ankara

Sayın Editör,

Yabancı cisim yutulması pediatrik yaş grubunda yaygındır. Klinik belirtileri değişken olmakla beraber hastaların yaklaşık yarısı acil servise başvurduklarında asemptomatiktir. Bu kazalardan nasıl kaçınılacağına dair bilgilendirmeler sağlık kontrolleri sırasında ebeveynler ve bakıcılara anlatılmasına rağmen yine de, yabancı cisim yutulması acil servis başvuru nedenleri arasında sık görülmeye devam etmektedir (1).

Gelişme evreleri ve çevreye duydukları merakları ile ilişkili olarak, 1 ile 3 yaş arası çocuklar, tüm yabancı cisim yutmalarının çoğunluğunu oluştururlar (2). Yutulan yabancı cisimler oldukça farklılık gösterir ve özellikle; madeni paralar, küçük oyuncaklar, mıknaatlar, piller ve keskin veya künt olabilen diğer nesnelere içerirler. Yabancı cisimlerin %90'ı müdahale gerektirmeden spontan gaita çıkışı ile çıkarken, %10-20'si endoskopi ile çıkarılır, %1'i ise cerrahi müdahale gerektirir (2). Yabancı cisimlerin yutulmasının önlenmesine yönelik öneriler, bu tür ürünleri çocukların ulaşamayacağı bir yerde tutmayı, çocuklar için dayanıklı ambalajların kullanılmasını sağlamayı ve özellikle tehlikeli oyuncakları piyasadan uzak tutmayı içerir (3).

3,5 yaşında erkek hasta; ailesi tarafından 5 cm boyutunda oyuncak silah yutma şikayetiyle, yabancı cisimi yuttuktan beş saat sonra çocuk acil polikliniğimize getirildi. Öyküsünde oyuncak silah ile oynarken oyuncak ağzına götürdüğü ve yuttuğunun görüldüğü öğrenildi. Hastanın geliş vital bulguları stabildi ve sistem muayenesinde patolojik bulgu yoktu. Taniya yönelik çekilen anterior-posterior göğüs ve ayakta direkt batın grafisinde; batın orta hatta, mide ile uyumlu seviyede yabancı cismin transvers pozisyonunda görüntüsü görüldü (Resim 1). Hastaya yabancı cismin çıkarılmasına yönelik Çocuk Gastroenteroloji bölümü tarafından acil özofagogastroduodenoskopi yapıldı, özofagus mukozası normal görünümdeydi ancak yabancı

cisim midede saptanmadı, distale geçtiği düşünüldü. Hasta klinik takip ve tedavi amaçlı çocuk servisine yatırıldı. Takibinde kusma ve ek şikayeti olmayan hastanın, endoskopiden iki saat sonra kontrol direkt batın grafisi çekildi, grafide yabancı cismin bağırsak seviyesinde horizontal dönüş yaptığı görüldü (Resim 2). Takibinde klinik sıkıntısı olmayan hasta hastaneye başvurusundan 16 saat sonra gaitası ile yabancı cisim çıkardı. Servis takibinin 24. saatinde vital bulguları ve kliniği stabil olan hasta önerilerle taburcu edildi.



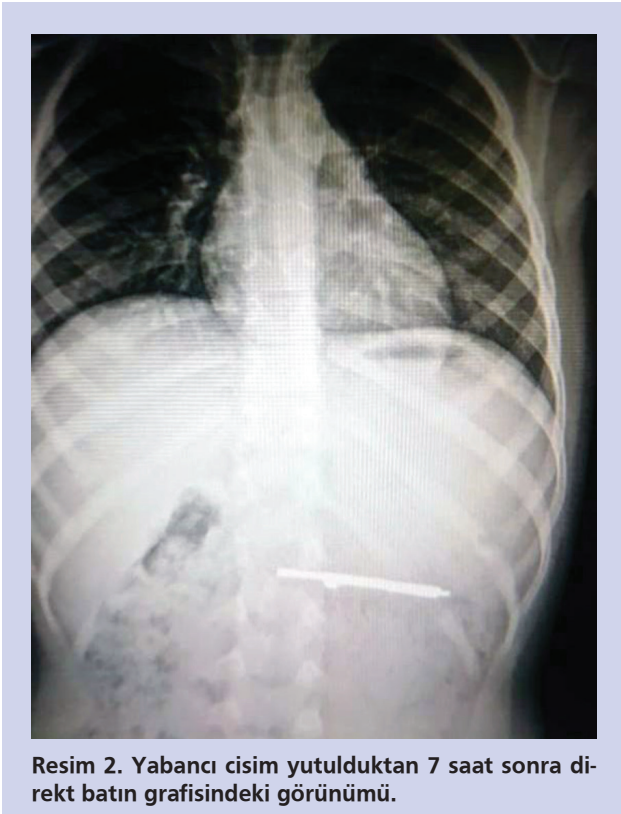
Resim 1. Yabancı cisim yutulduktan 5 saat sonra direkt batın grafisindeki görünümü.

İletişim: Melike ARSLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenterolojisi Bilim Dalı, Etlik, Ankara
E-mail: melikearslan190@gmail.com

Köknaroğlu AC, Arslan M, Balamtekin N. A toy gun ingestion in a pediatric patient. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2020;19:100-101.

Geliş Tarihi: 28.06.2020 • Kabul Tarihi: 15.08.2020



Resim 2. Yabancı cisim yutulduktan 7 saat sonra direkt batın grafisindeki görünümü.

Özellikle küçük çocuklar ağızlarına bir şeyler koyma ve onları yutma eğilimindedirler. 5 yaş ve altındaki çocuklar, tüm yabancı cisim alımlarının %75'inden sorumludur. Yetişkinlerin aksine, çocuklarda yabancı cisim yutulmalarının %98'i kazardır (3). Yutulan birçok madde nispeten zararsız olsa ve gastrointestinal sistemden geçebilse de, bazıları endoskopik veya cerrahi müdahale gerektiren ciddi zararlara neden olabilir (4).

Tanık olmadıkça, ebeveynler ve bakıcılar, birçok çocuk asemptomatik olduğu için veya irritabilite, beslenme sorunları gibi nonspesifik bulgular gösterdiğinden yabancı cisim yutulmasından habersiz olabilir. Hatta bazı ebe-

veynler yabancı cisim dışkıya geçtikten sonra yutmanın farkına varabilir. Semptomlar ortaya çıktığında, genellikle nesnenin anatomik lokalizasyonu ile ilgilidir. Özofagustaki yabancı cisimler; disfaji, salya akması, boğulma hissi ve/veya göğüs ağrısı, beslenmenin reddedilmesi gibi çeşitli semptomlara neden olabilir (5). Mide veya bağırsaklardaki nesnelerin obstrüksiyon veya mukozal yaralanma yokluğunda semptomlara neden olma olasılığı daha düşüktür. Bununla birlikte semptomlar mevcut olduğunda, karın ağrısı, kusma ve hematemezi içerir (3).

Madeni para pediatrik hastalarda en sık yutulan yabancı cisim olup ikinci sırada oyuncaklar ve oyuncak parçaları gelir (2). Şüpheli yabancı cisim yutulmasının ilk değerlendirilmesi; boyun, göğüs, karın bölgesini içeren ve nesneyi doğru bir şekilde lokalize etmek için yan görüntüler de dahil uygun radyografik çalışmaların yapılmasını içerir (3). Genel olarak, çapı 2.5 cm'den büyük olan cisimlerin gastrik pilordan geçme olasılığı daha düşüktür ve 6 cm'den uzun cisimlerin de duodenum C-loopunu geçme olasılığı düşüktür. Mümkün olduğunda, olası obstrüksiyonu önlemek için daha büyük nesneler yutulduğunda endoskopik olarak çıkarmaya çalışılmalıdır. Nonobstrüktif daha küçük künt nesneler tipik olarak mukozada önemli hasara neden olmadan gastrointestinal sistemden sorunsuz bir şekilde atılır (6).

Pediatrik yabancı cisim yutulmasında temel sorun, yeni oyuncakların ve ürünlerin sürekli olarak pazara girmesi ve her yeni nesnenin tanınmayan riskleri olabileceğidir. Kuşkusuz, birincil korunma yabancı cisim yutulmasından kaynaklanan yaralanmaları önlemenin en etkili yoludur. Potansiyel olarak tehlikeli eşyaların küçük çocukların erişiminden kaldırılması önemlidir ve uygun denetim şarttır. Ev eşyalarının ve oyuncakların tüm pil bileşenleri kontrol edilmeli ve emniyete alınmalı ve bu küçük eşyalar asla çocukların erişebileceği alanlarda bırakılmamalıdır (3).

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

KAYNAKLAR

1. Lobeiras A, Zugazabeitia A, Uribarri N, Mintegi S. Emergency department consultations due to foreign body ingestion. *Anales de Pediatría* 2017;86:182-7.
2. Orsagh-Yentis D, McAdams RJ, Roberts KJ, McKenzie LB. Foreign-body ingestions of young children treated in US emergency departments: 1995-2015. *Pediatrics* 2019;143:e20181988.
3. Gurevich Y, Sahn B, Weinstein T. Foreign body ingestion in pediatric patients. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:677-82.
4. Bekkerman M, Sachdev AH, Andrade J, Twersky Y, Iqbal S. Endoscopic management of foreign bodies in the gastrointestinal tract: a review of the literature. *Gastroenterol Res Pract* 2016;16:8520767.
5. Little DC, Shah SR, Peter SD, et al. Esophageal foreign bodies in the pediatric population: our first 500 cases. *J Pediatr Surg* 2006;41:914-8.
6. ASGE Standards of Practice Committee, Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA, et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1085-91.