

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

# AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ



### Kandida özofajiti:

Özofagusta beyaz renkli, yıkamakla geçmeyen, eksudatif plaklar ile karakterize atılmış pamuk manzarası görülmektedir.



Azatioprin kullanımına bağlı  
Kaposi sarkomu ekstremit ve aurikular tutulumu.

ISSN 1303-6629

Ağustos/August 2021

Cilt/Volume 20

Sayı/Number 2



# AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

## THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

**Ağustos/August:** 2021

**Cilt/Volume:** 20

**Sayı/Number:** 2

**Yayın Türü/Publication Type:** Yaygın Süreli/Periodical

**Basım Tarihi/Date of Issue:** 24.08.2021

**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](http://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](http://www.nap.edu/catalog/5140.html)) in the MATERIALS AND METHODS part of the article.

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

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

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

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

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

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

# authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **For Articles with three or less authors;**

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

#### **For Articles with more than three authors;**

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

#### **Book Reference entry sample;**

Pope CE II. Anatomy and developmental anomalies. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, Editors. Gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management. Section A. The esophagus, 3<sup>rd</sup> 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

- 65** *Helicobacter pylori* ve inflamatuvar bağırsak hastalığı arasındaki ilişki  
*Relationship between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease*  
Emre GERÇEKER, Serkan CERRAH, Ahmed Ramiz BAYKAN
- 70** Yaşlılarda kandida özofajiti: Tek merkez deneyimi  
*Candida esophagitis in elderly patients: A single center experience*  
Ferit ÇELİK, Alper UYSAL, Ali ŞENKAYA, Nalan Gülşen ÜNAL, İlkçe Akgün KURTULMUŞ, Fatih TEKİN,  
Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ
- 75** Frequency evaluation of gastrointestinal symptoms and liver test disorder in patients during the Covid-19 outbreak in the military unit: A single-center pilot study  
*Askeri birlikte Covid-19 salgını sırasında hastalarda gastrointestinal semptomların ve karaciğer test bozukluğu sıklığının değerlendirilmesi: Tek merkezli pilot çalışma*  
Enver AVCI, Onur AKHAN, Erkin ÖZTAŞ, Selçuk DİŞİBEYAZ
- 81** COVID 19 hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğu ve prognoz ile ilişkisi  
*The relationship between liver function and prognosis in COVID-19 patients*  
Harun ERDAL, Ayfer BAKIR, Ümit SAVAŞÇI, Tunahan AYAZ, Hilal Ebru İŞİKAN, Mine FİLİZ, Yakup ARSLAN,  
Gonca FİDAN, Umut KARA, Gülden YILMAZ, Deniz DOĞAN, Bilgin Bahadır BAŞGÖZ, Gürhan TAŞKIN,  
Serkan ŞENKAL, Cantürk TAŞÇI, Levent YAMANEL, Ahmet UYGUN, Mustafa GÜLŞEN
- 87** The prognostic utility of ascites sodium level in cirrhotic patients  
*Sirozlu hastalarda asit sodyum seviyesinin prognostik kullanımı*  
Mustafa KAPLAN, İhsan ATEŞ, Meral AKDOĞAN KAYHAN, Sabite KAÇAR, Volkan GÖKBULUT, Orhan COŞKUN
- 94** Geriatrik popülasyonda kolestatik karaciğer hastalıklarında etiyoloji ve tanısal yaklaşım: 185 vakalık tek merkez deneyimi  
*Etiology and diagnosis of cholestatic liver diseases in the geriatric population: A single-center experience of 185 cases*  
Gökhan KÖKER, Seyit UYAR, Gülhan ÖZÇELİK KÖKER, Mehmet Mutlu ÇATLI, Yasin ŞAHİNTÜRK, Feyzi BOSTAN,  
Ayhan Hilmi ÇEKİN

**104 Effects of distal pancreatectomy and splenectomy on outcomes in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with CC/0 resection**

*Sitoredüktif cerrahi ve CC/0 rezeksiyonla hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulanan hastalarda distal pankreatektomi ve splenektominin sonuçlara etkisi*

Yiğit Mehmet ÖZGÜN, Volkan ÖTER, Erol PIŞKIN, Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU, Osman AYDIN,  
Erdal Birol BOSTANCI

**112 Laparoskopik cerrahide izoperistaltik intra-korporeal çift lineer stapler anastomoz: Erken oral beslenme; hızlı, kolay ve güvenilir teknik**

*Isoperistaltic intracorporeal double linear stapler anastomosis in laparoscopic surgery: Early oral nutrition; a fast, easy, and reliable technique*

Erol PIŞKIN, Volkan ÖTER, Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU, Yiğit Mehmet ÖZGÜN, Osman AYDIN,  
Erdal Birol BOSTANCI

**117 Esophageal inlet patch: Demographic and endoscopic characteristics of patients and review of the literature**

*Özofageal inlet patch: Hastaların demografik ve endoskopik karakteristikleri ve literatürün gözden geçirilmesi*

İbrahim Hakkı KÖKER, Nurhan ŞAHİN

## **Olgu Sunumları/Case Reports**

**123 Otoimmün hepatit tanılı hastada azatioprin tedavisi sonrası gelişen Kaposi sarkomu**

*Kaposi sarcoma development after azathioprine use in a patient with autoimmune hepatitis: A case report*

Tuğçe TOPOĞLU ÇAĞLAR, Azar ABİYEV, Özlem ERDEM, Murat KEKİLLİ, İbrahim DOĞAN

## **Editöre Mektuplar/Letters To The Editor**

**127 A rare cause of stricture and ulcer in the colon: Chronic graft versus host disease**

*Kolonda nadir bir darlık ve ülser nedeni: Kronik graft versus host hastalığı*

Orhan COŞKUN, Deniz YILMAZ, Fatma Zeynep ÖZEN, Mustafa ÇAPRAZ

## **Helicobacter pylori ve inflamatuvar bağırsak hastalığı arasındaki ilişki**

Relationship between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease

Emre GERÇEKER<sup>1</sup>, Serkan CERRAH<sup>2</sup>, Ahmed Ramiz BAYKAN<sup>2</sup>

İzmir Özel Gazi Hastanesi <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bölümü, İzmir

Erzurum Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>2</sup>Gastroenteroloji Kliniği, Erzurum

**Giriş ve Amaç:** Kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun, sistematik immün toleransı indükleyerek ve inflamatuvar tepkileri baskılayarak inflamatuvar bağırsak hastalığına karşı korumada bir rol oynadığı ileri sürülmektedir. Çalışmanın birincil amacı inflamatuvar bağırsak hastalığı olgularında *Helicobacter pylori* sıklığını saptamaktır. İkincil amacı ise inflamatuvar bağırsak hastalığı ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı ile takip edilen, dispepsi nedeni ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan 18 yaş üzeri hastaların verileri retrospektif olarak incelenerek olgular çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı olmayan ve dispepsi nedeni ile üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan olgulardan oluşturuldu. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, üst gastrointestinal sistem endoskopide alınan biyopsi örneklerinin patolojik değerlendirme sonucundaki *Helicobacter pylori* varlığı, atrofik gastrit ve intestinal metaplazi varlığı bulguları kaydedildi. Her iki grup *Helicobacter pylori* sıklığı ve histopatolojik bulgular (intestinal metaplazi ve atrofik gastrit varlığı) yönünden karşılaştırıldı. **Bulgular:** Yüz altmış inflamatuvar bağırsak hastası ve 60 kontrol olmak üzere toplam 220 olgu çalışmaya dahil edildi. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olgularının %53.8'i (n=86) ülseratif kolit, %46.2'si (n=74) Crohn hastalığı tanılı olgulardı. İnflamatuvar bağırsak hastalığı grubunda *Helicobacter pylori* oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (%52.5'e karşı %73.3 ve p = 0.005). İnflamatuvar bağırsak hastalığı grubunda atrofik gastrit oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulundu (%3.1'e karşı %15 ve p = 0.001). İnflamatuvar bağırsak hastalığı grubunda intestinal metaplazi oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü (%1.9'a karşı %11.7 ve p = 0.002). **Sonuç:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı grubunda anlamlı olarak daha düşük oranda *Helicobacter pylori* pozitifliği saptanmıştır. Aynı şekilde, inflamatuvar bağırsak hastalığı grubunda daha düşük oranda atrofik gastrit ve intestinal metaplazi varlığı saptanmıştır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olgularında tedavide kullanılan antibiyotiklerin *Helicobacter pylori* sıklığını azaltarak daha az sıklıkta atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişimine yol açtığını düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Crohn hastalığı, *Helicobacter pylori*, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ülseratif kolit

**Background and Aims:** It has been suggested that chronic *Helicobacter pylori* infection plays a protective role against inflammatory bowel disease by inducing systemic immune tolerance and suppressing inflammatory responses. The primary aim of the study was to determine the frequency of *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel disease patients. A secondary aim was to investigate the relationship between inflammatory bowel disease and *Helicobacter pylori* infection. **Materials and Methods:** Patients over 18 years of age who were in follow-up with a diagnosis of inflammatory bowel disease and who underwent upper gastrointestinal system endoscopy for dyspepsia were included in the study and their data retrospectively analyzed. The control group consisted of patients who were not diagnosed with inflammatory bowel disease and had upper gastrointestinal system endoscopy for dyspepsia. For all patients, age, gender, and the presence of *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis, and intestinal metaplasia as a result of pathological evaluation of biopsy samples taken by upper gastrointestinal system endoscopy were recorded. Both groups were compared in terms of *Helicobacter pylori* frequency and histopathological findings (presence of intestinal metaplasia and atrophic gastritis). **Results:** A total of 220 cases, including 160 inflammatory bowel disease and 60 controls, were included in the study. In all, 53.8% (n = 86) of inflammatory bowel disease patients were diagnosed with ulcerative colitis and 46.2% (n = 74) with Crohn's disease. The rate of *Helicobacter pylori* was found to be significantly lower in the inflammatory bowel disease group compared with the control group (52.5% versus 73.3% and p = 0.005). The rate of atrophic gastritis was significantly lower in the inflammatory bowel disease group compared with the control group (3.1% vs 15% and p = 0.001). The intestinal metaplasia rate was significantly lower in the inflammatory bowel disease group compared with the control group (1.9% vs 11.7% and p = 0.002). **Conclusion:** *Helicobacter pylori* positivity was found at a significantly lower rate in the inflammatory bowel disease group. The presence of atrophic gastritis and intestinal metaplasia was found to be lower in the inflammatory bowel disease group. We believe that antibiotics used in the routine treatment of inflammatory bowel disease patients decrease the frequency of *Helicobacter pylori* and lead to less frequent development of atrophic gastritis and intestinal metaplasia.

**Key words:** Crohn's disease, *Helicobacter pylori*, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis

**İletişim:** Emre GERÇEKER

İzmir Özel Gazi Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, Alsancak, Kahramanlar Mh., Nevzat Güzelirmak Sk. No:29, 35230 Konak, İzmir

Tel: +90 232 464 79 79/2037 • Faks: +90 232 464 83 69 • E-mail: dr.emre.gerceker@gmail.com

Gerçekcer E, Cerrah S, Baykan AR. *Helicobacter pylori* ve inflamatuvar bağırsak hastalığı arasındaki ilişki. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:65-69. DOI: 10.17941/agd.975765

Geliş Tarihi: 23.09.2020 • Kabul Tarihi: 25.04.2021

## GİRİŞ

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) spiral, mikroaerofilik, gram negatif bir bakteridir. *H. pylori* insanlardaki en sık kronik enfeksiyon sebebidir. Mide mukozasında özgül hareketliliği, mikroaerobik metabolizması ve anti-asit aktivitesi sayesinde kolonize olur. Kolonizasyon sonrası *H. pylori* birçok mekanizma ile konak defansı yenerek kronik mukozal enflamasyona neden olmaktadır. Kronik mukozal *H. pylori* enfeksiyonu lokal immün reaksiyon ile kronik gastrit, peptik ülser, gastrik lenfoma ve gastrik kanser gibi gastroduodenal hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır (1).

Gastrik kanser, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin ikinci sırada gelen nedenidir (2). Gastrik kanser, çeşitli genetik ve epigenetik değişikliklerin progresif olarak artmasıyla inflamasyon varlığında mukozadan gelişir ve gastrit-atrofi-metaplazi-displazi-kanser dizisini izler (3,4). Atrofik gastrit (AG), intestinal metaplazi (İM) ve *H. pylori*, gastrik kanser gelişimi için risk faktörleridir (5). Ayrıca, *H. pylori* enfeksiyonu, kronik AG ve İM ile güçlü bir ilişki gösterir (6).

Inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), [Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK)] gastrointestinal sistemin kronik, nüks ve remisyonlar ile seyreden hastalığıdır. İBH patogenezi günümüzde hala tam olarak anlaşılmamıştır. İBH patogenezi alanındaki çoğu çalışma, etiyolojisini immün disfonksiyon, konağın genetik duyarlılığı ve çevresel risk faktörleri arasındaki karmaşık etkileşimlere bağlamaktadır (7,8). *H. pylori* ve İBH arasındaki ilişki tartışmalıdır. Literatür çalışmaları incelendiğinde *H. pylori* ile İBH arasında negatif korelasyon gözlenmektedir (7). Bazı araştırmacılar, İBH'da *H. pylori* insidansının sağlıklı popülasyonlara göre daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. İBH'da bu düşük *H. pylori* oranının olası nedenleri İBH'nın immünopatolojik özellikleri, İBH'da kullanılan 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ve antibiyotikler gibi ilaçlardır (9-12).

Bu çalışmanın birincil amacı dispepsi vb. yakınmaları ile üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopi tetkiki yapılan İBH hastalarında *H. pylori* sıklığını saptamaktır. İkincil amacı ise İBH ve *H. pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Hastanemiz gastroenteroloji bölümünde İBH tanısı ile takip edilen ve 2015-2019 yılları arasında dispepsi nedeni ile üst GİS endoskopisi yapılan 18 yaş üzeri hastaların verileri retrospektif olarak incelenerek olgular çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu İBH tanısı olmayan ve dispepsi nedeni ile üst GİS endoskopisi yapılan olgulardan oluştu-

ruldu. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, üst GİS endoskopide alınan biyopsi örneklerinin patolojik değerlendirme sonucundaki *H. pylori* varlığı, AG varlığı ve İM varlığı bulguları kaydedildi. Alınan biyopsi örnekleri formalin içinde fikse edildi, ardından hematoksilin eozin ve *H. pylori* araştırılması için modifiye Giemsa ile boyandı. Tüm preparatlar patolog tarafından incelendi ve histopatolojik değerlendirme, Sydney-Houston sistemindeki parametrelere göre gerçekleştirildi. Her iki grup *H. pylori* sıklığı ve histopatolojik bulgular (İM ve AG varlığı) yönünden karşılaştırıldı. Ayrıca İBH hasta grubu ÜK ve CH olmak üzere alt gruplara ayrıldı. Her iki alt grup *H. pylori* sıklığı ve histopatolojik bulgular (İM ve AG varlığı) yönünden karşılaştırıldı.

## İstatistiksel Analiz

Parametreler 'SPSS 22 for Windows' istatistik programı kullanılarak yapıldı. Kategorik (nominal) değerler yüzde (%) olarak ifade edildi ve ki-kare testi ( $\chi^2$ ) ile karşılaştırıldı. Sürekli sayısal (kantitatif) değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ile ifade edildi. Kantitatif değişkenler 'Student t-testi' ve 'Anova' ile karşılaştırıldı.  $p < 0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlılık olarak belirlendi.

## Etik Kurul

Bu çalışma Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik ve Araştırmalar Etik Kurulunun 2019/16-148 karar no'lu onayı sonrasında gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

Yüz altmış İBH ve 60 kontrol olmak üzere toplam 220 olgu çalışmaya dahil edildi. İBH hastalarının %53.8'i (n = 86) ÜK, %46.2'si (n = 74) CH tanılı olgulardı. Olguların %52.7'si kadın cinsiyete sahipti. Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması  $40.94 \pm 12.86$  saptandı. Tüm çalışma popülasyonunda *H. pylori* pozitifliği %58.2 bulundu. Tüm olgular içinde AG oranı %6.4, İM oranı %4.5 saptandı. Tablo 1'de tüm çalışma grubunun demografik verileri özetlenmiştir.

İBH ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzerdi. İBH grubunda *H. pylori* oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (%52.5'e karşı %73.3 ve  $p = 0.005$ ). İBH grubunda AG oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük bulundu (%3.1'e karşı %15 ve  $p = 0.001$ ). İBH grubunda İM oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (%1.9'a karşı %11.7 ve  $p = 0.002$ ).

ÜK grubunda *H. pylori* oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (%53.5'e

**Tablo 1. İBH ve kontrol grubunun demografik verileri**

	İBH	Kontrol	P değeri
Yaş	41.19 ± 13.09	40.27 ± 12.28	0.637
Cinsiyet (Kadın)	%51.3	%56.7	0.474
HP	%52.5	%73.3	0.005
AG	%3.1	%15	0.001
İM	%1.9	%11.7	0.002

İBH: İnflamatuvar bağırsak hastalığı, HP: *Helicobacter pylori*, AG: Atrofik gastrit, İM: İntestinal metaplazi.

karşı %73.3 ve p = 0.014). ÜK grubunda AG oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (%3.5'e karşı %15 ve p = 0.013). ÜK grubunda İM oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (%2.3'e karşı %11.7 ve p = 0.021) (Tablo 2).

CH grubunda *H. pylori* oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (%51.4'e karşı %73.3 ve p = 0.009). CH grubunda AG oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (%2.7'ye karşı %15 ve p = 0.008). CH grubunda İM oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (%1.4'e karşı %11.7 ve p = 0.009) (Tablo 3).

**Tablo 2. Ülseratif kolit ve kontrol grubunun demografik verileri**

	ÜK	Kontrol	P değeri
HP	%53.5	%73.3	0.014
AG	%3.5	%15	0.013
İM	%2.3	%11.7	0.021

ÜK: Ülseratif kolit, HP: *Helicobacter pylori*, AG: Atrofik gastrit, İM: İntestinal metaplazi.

**Tablo 3. Crohn hastalığı ve kontrol grubunun demografik verileri**

	CH	Kontrol	P değeri
HP	%51.4	%73.3	0.009
AG	%2.7	%15	0.008
İM	%1.4	%11.7	0.009

CH: Crohn hastalığı, HP: *Helicobacter pylori*, AG: Atrofik gastrit, İM: İntestinal metaplazi.

## TARTIŞMA

*H. pylori* prevalansı coğrafik bölge, yaş, ırk, etnik grup ve sosyoekonomik duruma göre %13.4 ile %92.6 arasında değişmektedir. Ülkemizde ise üre nefes testi ile yapılan

prevalans çalışmasında *H. pylori* pozitifliği %82.5 olarak saptanmıştır (13). Ülkemizde ülseratif kolit tanılı hastalarda HP prevalansı ise %57.1 olarak saptanmıştır (14). Çalışmamızdaki popülasyonda İBH dışı olgularda dispepsi nedeni ile yapılan üst GIS endoskopi biyopsilerinin incelenmesinde *H. pylori* pozitifliği %73.3 olarak saptandı. İBH grubunda *H. pylori* oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (%52.5'e karşı %73.3 ve p = 0.005). ÜK grubunda *H. pylori* oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (%53.5'e karşı %73.3 ve p = 0.014). CH grubunda *H. pylori* oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşük saptandı (%51.4'e karşı %73.3 ve p = 0.009).

*H. pylori* ve İBH arasındaki ilişki tartışmalıdır. Literatür çalışmaları incelendiğinde *H. pylori* ile İBH arasında negatif korelasyon gözlenmektedir. Bu negatif ilişkinin nedeni henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bir hipotez, İBH tedavisi için kullanılan 5-ASA ve antibiyotikler gibi ilaçların *H. pylori*'yi ortadan kaldırdığına ya da baskılabileceğini öne sürmektedir. Aynı çizgideki bir başka öneride, İBH'daki mukozal değişikliklerinin *H. pylori* kolonizasyonunu önleyebileceğidir. Alternatif bir argüman ise, *H. pylori* enfeksiyonunun İBH oluşumu için koruyucu bir etki gösterdiğini önermektedir (12,15-20). Kayali S ve ark. 22 ayrı çalışmayı irdelediği meta-analiz sonucunda, farklı coğrafyalarda ele alınan İBH türünden bağımsız olarak, *H. pylori* enfeksiyonu ile İBH prevalansı arasında çarpıcı bir negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir (21). Wu XW ve ark. Asya popülasyonunda yapılan çalışmaların meta-analizinde de benzer sonuçlar saptamışlardır. Bu meta-analizde de İBH'da daha düşük oranda *H. pylori* pozitifliği gözlenmiş ve *H. pylori* varlığının İBH için koruyucu etkisi olduğuna işaret edilmiştir (22). Lin KD ve ark. *H. pylori* eradikasyon tedavisinin, İBH dahil otoimmün hastalık riskinde önemli bir artış ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (23). Crohn hastalığı ve ülseratif koliti içeren İBH'nın, genetik yatkınlığı olan bireylerde konağın komensal bakterilere karşı bağışıklık tepkisinin düzensizliğinden kaynaklandığı

bilinmektedir. Sağlıklı kontrollere kıyasla İBH hastalarının gaita mikrobiyom bileşimindeki biyoçeşitlilik ve diğer spesifik dengesizliklerin azalması bu hipotezi desteklemektedir. Bu bağlamda, *H. pylori* enfeksiyonu ile İBH prevalansı arasında ters bir korelasyon doğrulanmıştır (24).

İBH'da *H. pylori*'nin düşük sıklıkta olması; esasında bu hastaların zaman zaman antibiyotik kullanımı ve daha fazla oranda proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı (yalancı negatiflik) ile ilgili olabilir. İBH hastalarının almış oldukları tedavilere bağlı olarak dispeptik yakınmalarının daha sık olması ve buna bağlı olarak daha fazla sıklıkla PPI kullanımı, özellikle üre nefes testi gibi *H. pylori* tarama tetkiklerinde yalancı *H. pylori* negatifliğine yol açabilmesine karşın bizim çalışmamızda direkt olarak immuno-histokimyasal yöntemler ile *H. pylori* varlığına bakılmıştır. Bu nedenle yalancı negatiflik olmadığı kanaatindeyiz. İBH tedavisinde daha önce kullanılan antibiyotikler ile düşük *H. pylori* sıklığını ilişkilendiren yayınlar olduğu gibi zıt yönde rapor eden makalelerde mevcuttur (25). Hem ÜK'da hem de CH'da olgular tanı almadan önce diyare nedeni ile ampirik antibiyotik tedavileri alabilmektedir. Ayrıca tanı sonrasında da olgular başlangıç idame İBH tedavisi sırasında profektik olarak ya da kültürlerde saptanan diyare etkenlerine göre (amip, Shigella, Escherichia coli vb) terapötik olarak antibiyotik tedavisi kullanabilmektedir (26,27). Genellikle rutin pratikte metranidazol, nidazol, siprofloksasin gibi antibiyotik tedavileri tercih edilmektedir ki bu tedaviler *H. pylori* eradikasyon tedavi rejimleri içerisinde de geçmektedir (26-28). Bu tedavilere bağlı olarak *H. pylori* prevalansının kontrol grubuna göre görece daha düşük olduğunu düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Bravo D, Hoare A, Soto C, Valenzuela MA, Quest AF. *Helicobacter pylori* in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. World J Gastroenterol 2018;24:3071-89.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011;61:212-36.
3. 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.
4. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52:6735-40.
5. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
6. Weck MN, Brenner H. Association of *Helicobacter pylori* infection with chronic atrophic gastritis: Meta-analyses according to type of disease definition. Int J Cancer 2008;123:874-81.
7. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004;126:1504-17.
8. Quetglas EG, Mujagic Z, Wigge S, et al. Update on pathogenesis and predictors of response of therapeutic strategies used in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2015;21:12519-43.
9. El-Omar E, Penman I, Cruikshank G, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel disease: association with sulphasalazine. Gut 1994;35:1385-8.
10. Pearce CB, Duncan HD, Timmis L, Green JR. Assessment of the prevalence of infection with *Helicobacter pylori* in patients with inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12:439-43.
11. Piodi LP, Bardella M, Rocchia C, et al. Possible protective effect of 5-aminosalicylic acid on *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2003;36:22-5.
12. Triantafyllidis JK, Gikas A, Apostolidis N, et al. The low prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease could be attributed to previous antibiotic treatment. Am J Gastroenterol 2003;98:1213-4.

*H. pylori* enfeksiyonu, kronik AG ve İM ile güçlü bir ilişki gösterir. *H. pylori* mide mukozasında kolonizasyonu sonrasında birçok mekanizma ile konak defansı yenerek kronik mukozal enflamasyona neden olmaktadır. Kronik mukozal *H. pylori* enfeksiyonu lokal immün reaksiyon sonucu sırası ile zaman içinde kronik gastrit, atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye yol açmaktadır. Kronik gastrit döneminde *H. pylori* eradikasyonu sayesinde atrofik gastrit ve intestinal metaplazi gelişimi ise önlenilmektedir (1,6,28,29). Çalışmamızda İBH grubunda, kontrol grubuna göre daha az sıklıkla AG ve İM gibi mide mukozasındaki histolojik değişiklikler izlenmiştir. Bu durum İBH tanılı olguların medikal tedavileri sırasında almakta olduğu antibiyotik tedavileri sayesinde gastrik mukozalarındaki kolonize *H. pylori*'lerin eradikasyonu ile açıklanabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda İBH grubunda anlamlı olarak daha düşük oranda *H. pylori* pozitifliği saptanmıştır. İBH grubunda daha düşük oranda AG ve İM varlığı saptanmıştır. İBH'da bu düşük *H. pylori* oranının olası nedenleri İBH'nın immünopatolojik özellikleri, İBH'da kullanılan 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ve antibiyotikler gibi ilaçlar olabilir. İBH hastalarında tedavide kullanılan antibiyotikler ve 5 ASA'nın *H. pylori* sıklığını azaltarak daha az sıklıkla AG ve İM gelişimine yol açtığını düşünmekteyiz.

**Etik Kurul:** Bu çalışma Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik ve Araştırmalar Etik Kurulunun 2019/16-148 karar no'lu onayı sonrasında gerçekleştirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul ederler.

13. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the <sup>13</sup>C-Urea breath test. BMC Public Health 2013;13:1215.
14. Caner S, Altınbaş A, Yeşil Y, et al. The relation between *Helicobacter pylori* and ulcerative colitis. Turk J Med Sci 2014;44:820-3.
15. D'Inca R, Sturniolo G, Cassaro M, et al. Prevalence of upper gastrointestinal lesions and *Helicobacter pylori* infection in Crohn's disease. Dig Dis Sci 1998;43:988-92.
16. Parente F, Molteni P, Bollani S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and related upper gastrointestinal lesions in patients with inflammatory bowel diseases. A cross-sectional study with matching. Scand J Gastroenterol 1997;32:1140-6.
17. Castaño-Rodríguez N, Kaakoush NO, Lee WS, Mitchell HM. Dual role of *Helicobacter* and *Campylobacter* species in IBD: a systematic review and meta-analysis. Gut 2015 Oct 27. pii: gut-jnl-2015-310545.
18. Roka K, Roma E, Stefanaki K, et al. The value of focally enhanced gastritis in the diagnosis of pediatric inflammatory bowel diseases. J Crohns Colitis 2013;7:797-802.
19. Sonnenberg A, Melton SD, Genta RM. Frequent occurrence of gastritis and duodenitis in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2011;17:39-44.
20. Halme L, Kärkkäinen P, Rautelin H, Kosunen TU, Sipponen P. High frequency of *Helicobacter* negative gastritis in patients with Crohn's disease. Gut 1996;38:379-83.
21. Kayali S, Gaiani F, Manfredi M, et al. Inverse association between *Helicobacter pylori* and inflammatory bowel disease: myth or fact? Acta Biomed 2018;89(9-5):81-6.
22. Wu XW, Ji HZ, Yang MF, Wu L, Wang FY. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease in Asians: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2015;21:4750-6.
23. Lin KD, Chiu GF, Waljee AK, et al. Effects of anti-*Helicobacter pylori* therapy on incidence of autoimmune diseases, including inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:1991-9.
24. Pellicano R, Ianiro G, Fagoonee S, Settanni CR, Gasbarrini A. Review: Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. Helicobacter 2020;25(Suppl 1):e12741.
25. Prónai L, Schandl L, Orosz Z, Magyar P, Tulassay Z. Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease - antibiotic use in the history does not play a significant role. Helicobacter 2004;9:278-83.
26. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis 2017;11:769-84.
27. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al; ECCO. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis 2017;11:3-25.
28. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al; European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus panel. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6-30.
29. Kim N. Chemoprevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication and its underlying mechanism. J Gastroenterol Hepatol 2019;34:1287-95.

## Yaşlılarda kandida özofajiti: Tek merkez deneyimi

Candida esophagitis in elderly patients: A single center experience

İD Ferit ÇELİK<sup>1</sup>, İD Alper UYSAL<sup>1</sup>, İD Ali ŞENKAYA<sup>1</sup>, İD Nalan Gülşen ÜNAL<sup>1</sup>, İD İlkçe Akgün KURTULMUŞ<sup>2</sup>, İD Fatih TEKİN<sup>1</sup>, İD Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ<sup>1</sup>

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Ç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

**Giriş ve Amaç:** Kandida özofajiti, özofagus mukozasının fungal enfeksiyonudur. Bu çalışmada amaç; insan immün yetmezlik virüsü negatif yaşlılarda kandida özofajiti ile ilişkili olarak predispozan faktörleri belirlemek ve eşlik eden endoskopi bulgularını sunmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma; herhangi bir nedenle endoskopi yapılp, kandida özofajiti tanısı koyulan, insan immün yetmezlik virüsü (-), ≥ 65 yaş hastaların retrospektif tek merkezli irdelenmesini içermektedir. Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıkları, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu varlığı, kullandığı ilaçları, Diabetes Mellitus varlığı, proton pompa inhibitörü kullanımı, örneklemenin nasıl yapıldığı, başvuru semptomları ve endoskopi yapıma nedenleri taranmıştır. **Bulgular:** Bu çalışmada 65 yaş üstü olup endoskopi yapılan toplam 2462 hastanın 16'sında (%0.65) kandida özofajiti saptanmıştır. Kandida özofajiti saptanan hastaların yaşları 65 ile 88 arasında olup yaş ortalaması 76.75 ± 7.9 yıldır. Hastaların 8'i (%50) kadındır. Hastaların en sık semptom ve endoskopi yapıma nedeni 8 (%50) hastada disfajidir. Hastaların 5'inde (%31.3) Diabetes Mellitus tanısı saptanmıştır. Hastaların ilaç kullanımları incelendiğinde; 6'sının (%37.5) sürekli proton pompa inhibitörü kullandığı, 5'inin (%31.3) son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olduğu anlaşılmıştır. On dört hastadan (%87.5) biyopsi forsepsi ile, 2 hastadan (%12.5) ise fırçalama tekniği ile örnek alınarak tanıya gidilmiştir. **Sonuç:** Bu çalışma, bildiğimiz kadarıyla ülkemizde geriatrik popülasyonda kandida özofajiti ile ilişkili ilk çalışmadır. Çalışmamızda insan immün yetmezlik virüsü (-), kandida özofajiti olan geriatrik hastaların yaş etkeni yanında kullanılan ilaçların ve komorbiditelerin de risk faktörü olduğu, bu hastalarda semptomların değişkenlik gösterebildiği akıld tutulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Kandida, özofajit, endoskopi, risk faktörleri

### GİRİŞ

Kandida özofajiti (KÖ), özofagus mukozasının fungal enfeksiyonudur. Endoskopinin yaygınlaşması ile birlikte hastalığın tanısında artış olmuştur (1). En sık etken *Candida albicans*'dır (2). KÖ'li hastalar asemptomatik olabilir, ancak olgular en sık disfaji, odinofaji ve retrosternal ağrı ile başvurumaktadırlar (3-5).

Genel olarak hastalığın oluşumu için bir predispozan faktör gereklidir. Proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımı,

**Background and Aims:** Candida esophagitis is a fungal infection of the esophageal mucosa. This study aimed to determine the predisposing factors and accompanying endoscopy findings associated with Candida esophagitis in human immunodeficiency virus-negative elderly patients. **Materials and Methods:** This was a retrospective single center study involving human immunodeficiency virus-negative patients aged ≥65 years old who underwent endoscopy for any reason and were diagnosed with Candida esophagitis. The age, sex, accompanying diseases, presence of human immunodeficiency virus infection, drugs used, presence of Diabetes Mellitus, use of proton pump inhibitor, how the sampling was done, symptoms at presentation, and the reason for performing endoscopy were reviewed. **Results:** Candida esophagitis was found in 16 (0.65%) out of 2462 patients aged over 65 years who underwent endoscopy. The patients with Candida esophagitis were aged between 65 and 88 years, with an average age of 76.75 ± 7.9 years. Eight (50%) of the patients were female. Dysphagia was the most common symptom and reason for endoscopy in eight (50%) patients. Diabetes Mellitus was diagnosed in five (31.3%) of the patients. When the drug use of the patients was examined, it was reported that six (37.5%) patients were using proton pump inhibitor continuously, and five (31.3%) patients had a history of antibiotic use in the last one month. The diagnosis was made using biopsy forceps in 14 (87.5%) patients and the brushing technique in two (12.5%) patients. **Conclusion:** To our knowledge, this is the first study investigating Candida esophagitis in the geriatric population in our country. We suggest that drug use and comorbidities, as well as age factor, were risk factors for Candida esophagitis in geriatric human immunodeficiency virus -negative patients, and symptoms may vary in these patients.

**Key words:** Candida, esophagitis, endoscopy, risk factors

histamin-2 reseptör antagonistleri kullanımı, inhale ve sistemik kortikosteroid kullanımı, antibiyotik kullanımı, immünsupresif ajan kullanımı, geçirilmiş vagotomi, mekanik veya fonksiyonel bir özofagus hastalığı varlığı, Diabetes Mellitus (DM), hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, hipoadrenokortisizm varlığı, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pozitif olmak, kemoterapi alıyor olmak, boyun bölgesine radyasyon uygulaması, kronik alkol kullanımı, yetersiz beslenme ve ileri yaş predispozan faktörlerdir (3,4,6-11).

**İletişim:** Ferit ÇELİK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,  
35100, Bornova/İzmir  
E-mail: drferitcelik35@yahoo.com.tr

Çelik F, Uysal A, Şenkaya A, et al. Candida esophagitis in elderly patients: A single center experience. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:70-74. DOI: 10.17941/agd.978470

**Geliş Tarihi:** 26.03.2021 • **Kabul Tarihi:** 08.05.2021



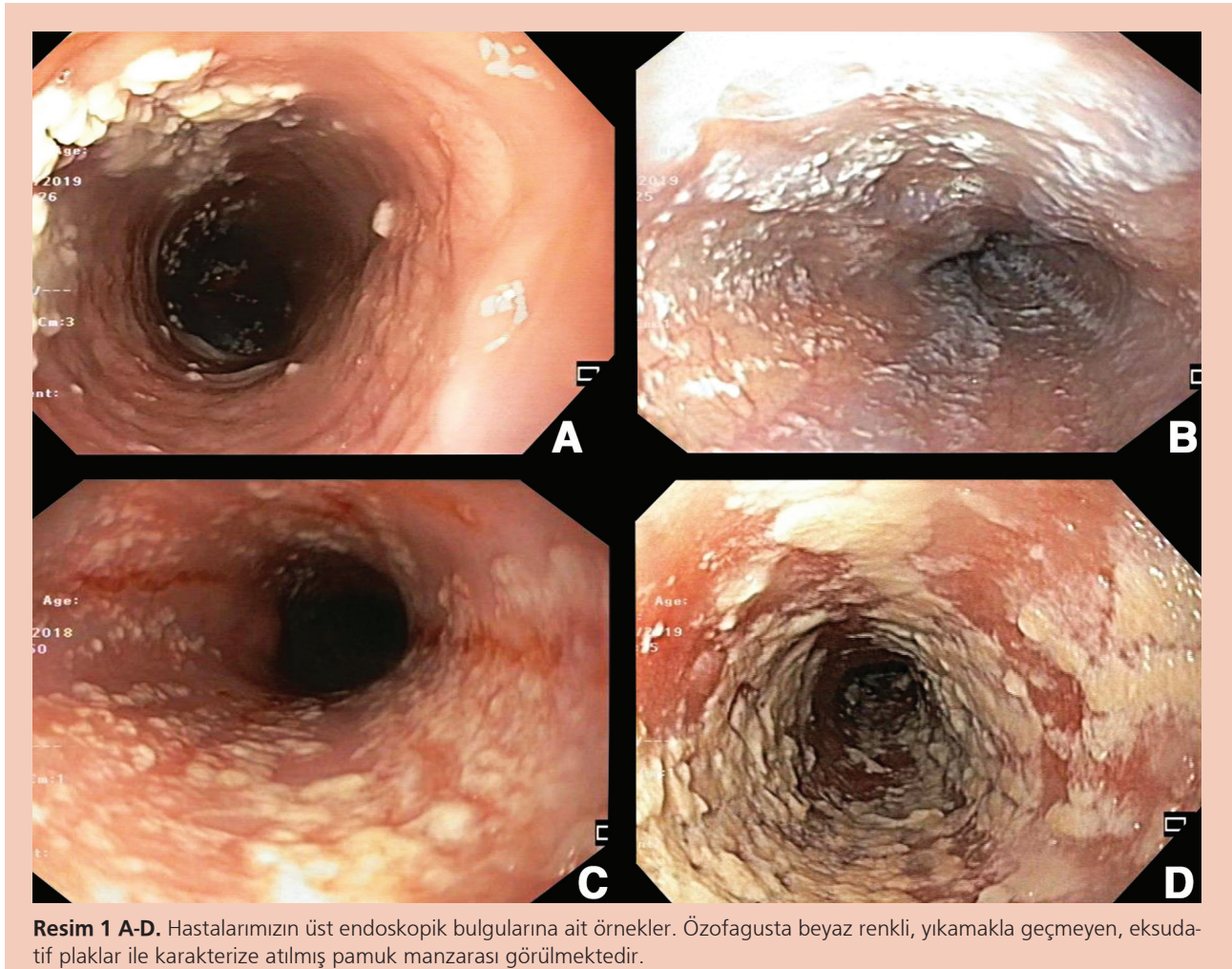
Tanı, üst gastrointestinal sistem endoskopisinde özofagus mukozasının değişik kısımlarında yıkamakla geçmeyen, beyaz mukozal plakların görülmesi ve bu eksudatif plaklardan fırçalama yöntemi veya biyopsi forsepsi ile alınan doku ile koyulur (3,4). Ülkemizde HIV (-) yaşlılarda KÖ ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada amaç; HIV (-) yaşlılarda KÖ ile ilişkili olarak predispozan faktörleri belirlemek ve eşlik eden endoskopi bulgularını sunmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; Ocak 2018- Mart 2020 tarihleri arasında hastanemiz gastroenteroloji bilim dalında herhangi bir nedenle endoskopi yapıp, KÖ tanısı koyulan, HIV (-), 65 yaş ve üstü hastaların retrospektif tek merkezli irdelenmesini içermektedir. Hastalar, klinikte kullanılan Endocam sistemine 'kandida özofajiti' yazılarak taranmış ve endoskopi raporlarına ulaşılmıştır. Üst endoskopi raporlarından eşlik eden endoskopi bulgularına, örneklemenin nasıl yapıldığına, başvuru semptomu ve endoskopi yapıma nedenine

ulaşılmıştır. Ayrıca hastane elektronik veri tabanı kullanılarak hastaların; yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıkları, HIV enfeksiyonu varlığı, kullandığı ilaçları, DM varlığı, PPI kullanımını olgu rapor formuna kaydedilmiştir. 65 yaş altı, verilerine tam ulaşılamayan, HIV (+) veya HIV serolojisi bulunmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı üzere yaş gruplarına göre 65-75 yaş arası "erken yaşlı", 75-85 yaş arası "orta yaşlı", 85 ve üzeri "ileri yaşlı" olarak tanımlanmıştır (12).

Endoskopik incelemeler, Olympus GIF-HQ190 cihazı ile bir gastroenteroloji uzmanı veya onun nezaretinde gastroenteroloji yan dal asistanı tarafından, endoskopi hemşiresi eşliğinde yapılmıştır. KÖ tanısı, endoskopi esnasında özofagus mukozasının değişik kısımlarında yıkamakla geçmeyen, beyaz mukozal plakların görülmesi (atılmış pamuk manzarası) ve bu plaklardan fırçalama tekniği ile veya biyopsi forsepsi ile alınan örneklerde maya veya psödohif görülmesi ile koyulmuştur. Resim 1'de KÖ'lü olgularımızın endoskopik görüntüleri verilmiştir. Çalışma



**Resim 1 A-D.** Hastalarımızın üst endoskopik bulgularına ait örnekler. Özofagusta beyaz renkli, yıkamakla geçmeyen, eksudatif plaklar ile karakterize atılmış pamuk manzarası görülmektedir.

için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.09.2020 tarih ve 20-9T/21 sayı ile yerel etik kurul onayı alınmıştır.

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri, başvuru nedenleri, komorbiditeleri ve örnekleme yöntemi**

	n (%)
<b>Yaş</b>	
65-75 arası	7 (43)
75-85 arası	6 (37)
85 ve üstü	3 (20)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	8 (50)
Kadın	8 (50)
<b>Semptom/Endoskopi endikasyonu</b>	
Disfaji	8 (50)
Asemptomatik*	4 (25)
Dispepsi	2 (12,5)
Hematemez	1 (6,3)
Pirozis -regürjitasyon	1 (6,3)
<b>Antibiyotik Kullanımı</b>	
Var	11 (68,8)
Yok	5 (31,2)
<b>ASA Kullanımı</b>	
Var	4 (25)
Yok	12 (75)
<b>PPI Kullanımı</b>	
Var	10 (62,5)
Yok	6 (37,5)
<b>Kullandığı İlaç</b>	
İnhale kortikosteroid	3 (18,8)
Kematerapötik	3 (18,8)
İnsülin	3 (18,8)
İmmünesupresif	1 (6,2)
Diğerleri**	6 (37,4)
<b>Komorbidite</b>	
DM	5 (31,3)
HT	4 (25)
KAH	3 (18,8)
KOAH	2 (12,5)
<b>Örnekleme</b>	
Biyopsi forsepsi	14 (87,5)
Fırça	2 (12,5)

\*Demir eksikliği anemisi (n: 2), intestinal metaplazi ve atrofik gastrit takip (n: 1), toraks tomografisinde özofagusta duvar kalınlık artışı (n: 1).

\*\*Antidepresan, antihipertansif, oral antidiyabetik, antitiroid, bifosfonat, urso-deoksikolik asit.

ASA: Asetil salisilik asit, PPI: Proton pompa inhibitörü, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

İstatistiksel analizlerde; SPSS Statistics Ver. 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL.USA) programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Shapiro Wilk testi) incelenmiştir. Çalışmada toplanmış olan verilerden sayısal olanlar ortalama, ortanca, standart sapma, en büyük ve en küçük değer; kategorik veriler ise oran, yüzde gibi tanımlayıcı yöntemlerle ifade edilmiştir.

## BULGULAR

Bu çalışmada 65 yaş üstü olup üst endoskopi yapılan toplam 2462 hastanın 16'sında (%0.65) KÖ saptanmıştır. KÖ saptanan hastaların yaşları 65 ile 88 arasında olup yaş ortalaması  $76.75 \pm 7.9$  yıldır. Yedi (%43.8) hastanın erken yaşlı, 6 (%37.5) hastanın orta yaşlı ve 3 (%18.7) hastanın ileri yaşlı olduğu saptanmıştır. Hastaların 8'i (%50) kadındır.

Hastaların en sık semptomu ve endoskopi yapıma nedeni disfajidir [8 (%50) hasta]. Disfajiyi takiben sırasıyla 2 (%12.5) olguda dispepsi, 1 (%6.3) olguda hematemez ve 1 (%6.3) olguda pirozis-regürjitasyon mevcuttu. Dört (%25) hastamız asemptomatik olup, bu hastaların 2'sine demir eksikliği anemisi, 1'ine atrofik gastrit ve intestinal metaplazi takip, 1'ine ise çekilen toraks tomografisinde özofagusta duvar kalınlık artışı saptanması nedeniyle üst endoskopi yapılmış olup KÖ saptanmıştır.

Hastaların komorbiditeleri tek tek incelendiğinde 5 (%31.3) olguda DM, 4 (%25) olguda hipertansiyon, 3'ünde (%18.8) koroner arter hastalığı, 2'sinde (%12.5) kronik obstrüktif akciğer hastalığı saptanmıştır. Hastaların ilaç kullanımları incelendiğinde 6'sının (%37.5) sürekli PPI kullandığı, 5'inin (%31.3) son 1 ay içerisinde antibiyotik kullanım öyküsü olduğu anlaşılmıştır. Hastaların almış olduğu diğer tedavilere bakıldığında 1 (%6.2) hastanın karaciğer nakli nedeniyle immünesupresif tedavi gördüğü, üç (%18.8) hastamızın kemoterapi aldığı ve 3 (%18.8) hastamızın da inhale steroid kullandığı saptanmıştır. Hastaların demografik özellikleri, başvuru nedenleri, komorbiditeleri ve örnekleme yöntemi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tüm olguların endoskopileri incelendiğinde KÖ dışında 4 (%25) hastada herhangi bir bulguya saptanmadı. Hastaların 2'sinde (%12.5) hiatus hernisi, 2'sinde (%12.5) atrofik gastrit ve intestinal metaplazi, 2'sinde (%12.5) mide polip, 1'er (%6.2) olguda ise mide ülseri, enterogastrik reflü gastropatisi, bulbit, barrett özofagus, özofagusta benign darlık ve özofagusta varis ile konjestif gastropati saptanmıştır. On dört (%87.5) hastadan biyopsi forsepsi ile, 2 (%12.5) hastadan ise fırçalama tekniği ile örnek alınarak tanıya gidilmiştir. Hastalarımızın olgu bazında tüm demografik, klinik ve endoskopik özellikleri detaylı olarak Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların olgu bazında tüm özellikleri

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Endoskopi Endikasyonu	Antibiyotik Kullanımı	DM	Kullandığı İlaçlar	Bilinen Hastalık	PPI Kullanımı	Eşlik Eden Endoskopi Bulgusu	Örnek Alınma Şekli
1	70	Erkek	Dispepsi	Yok	Yok	İmmünsupresif	KC nakli	Var	Ülser	Biyopsi forsepsi
2	88	Kadın	Disfaji	Yok	Yok	Kemoterapi	KLL	Yok	Hiatus hernisi	Biyopsi forsepsi
3	78	Kadın	Dispepsi	Yok	Yok	Antidepresan	Psikoz	Yok	Enterogastrik reflü	Biyopsi forsepsi
4	87	Kadın	Disfaji	Var	Yok	Kemoterapi	KML	Var	Bulgu yok	Biyopsi forsepsi
5	81	Kadın	Disfaji	Yok	Yok	UDKA	Primer Biliyer Kolanjit	Var	Bulgu yok	Biyopsi forsepsi
6	69	Erkek	Toraks BT: özofagus duvar kalınlık artışı	Var	Var	İnhaler Steroid	İPF + DM	Yok	Bulbit	Biyopsi forsepsi
7	66	Erkek	Disfaji	Yok	Yok	ASA	KAH	Var	Hiatus hernisi	Biyopsi forsepsi
8	80	Erkek	Hematemez	Yok	Var	ASA + OAD	KAH + DM + KBY	Var	Polip	Biyopsi forsepsi
9	72	Erkek	Pirozis/Regürjitasyon	Yok	Yok	İnhaler steroid + Anti-HT	KOAH + HT	Yok	Barrett özofagus	Fırça
10	84	Kadın	Disfaji	Yok	Var	ASA + İnsülin	DM + KAH	Yok	Özofagus benign darlığı	Biyopsi forsepsi
11	87	Erkek	Disfaji	Var	Var	İnsülin + Antitroid	Tirotoksikozis + DM	Yok	Bulgu yok	Biyopsi forsepsi
12	65	Kadın	Disfaji	Yok	Yok	Kemoterapi + RT	Özofagus kanseri	Yok	Bulgu yok	Biyopsi forsepsi
13	72	Erkek	Disfaji	Yok	Yok	Anti-HT	HT + Siroz	Yok	Varis + Konjestif gastropati	Fırça
14	69	Erkek	DEA	Yok	Var	ASA + İnsülin + Anti-HT	HT + DM + KAH	Var	Polip	Biyopsi forsepsi
15	84	Kadın	İM + Atrofik gastrit takip	Var	Yok	İnhaler steroid	KOAH	Yok	İM + Atrofik gastrit	Biyopsi forsepsi
16	76	Kadın	DEA	Yok	Yok	Anti-HT + Bifosfanat	HT + osteoporoz	Yok	İM + Atrofik gastrit	Biyopsi forsepsi

PPI: Proton pompası inhibitörü, KC: Karaciğer, ASA: Asetil salisilik asit, OAD: Oral antidiyabetik, HT: Hipertansiyon, Anti-HT: Antihipertansiyon, RT: Radyoterapi, KLL: Kronik lenfositler lösemi, KML: Kronik myelositler lösemi, UDKA: Ursodeoksikolik asit, İPF: İnterstisyel pulmoner fibrozis, KAH: Koroner arter hastalığı, DM: Diabetes Mellitus, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, DEA: Demir eksikliği anemisi, İM: İntestinal metaplazi, BT: Bilgisayarlı tomografi.

## TARTIŞMA

Candida türleri, mantar özofajitinin en yaygın etkenleridir. Genel popülasyonda KÖ sıklığı %0.5-10.7 arasında bildirilmiştir (13-16). Çalışmamızda KÖ sıklığı %0.65 olarak saptanmıştır. Literatürde geniş prevalans aralığı bildirilmekle beraber çalışmamızda KÖ sıklığı beklenin altında görülmüştür. Merkezimizde KÖ sıklığının bu şekilde düşük çıkmasının muhtemel nedeni endoskopik olarak KÖ görünümü olan ancak doku örneklemesi olmayan hastaların çalışma dışı bırakılması olabilir.

İleri yaş, KÖ için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (1). Yaşla birlikte KÖ'nin artması beklenirken çalışmamızda geriatrik popülasyonun erken yaşlılık döneminde daha sık görülmüştür. Hastalığın erken yaşlı aralığında daha sık saptanmasının nedeni bu yaş grubunun gastroenteroloji kliniklerine ulaşımının daha kolay olması olabilir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada KÖ saptanan hastaların %54.5'i erkek cinsiyet oluşturmuştur (17). Çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyet bakımından farklılık izlenmemiştir.

Literatürde hastaların en sık başvuru şikayetleri çeşitlilik göstermektedir. Olgular asemptomatik olabileceği gibi, ülkemizde ve dünyada yapılan bir kaç çalışmada epigastrik ağrı en sık başvuru şikayeti olarak rapor edilmiştir (17,18). Underwood ve ark.larının yaptığı çalışmada ise disfaji, odinofaji ve göğüs ağrısı en sık semptom olarak saptanmıştır (19). Çalışmamızda da benzer şekilde en sık başvuru şikayetinin disfaji olduğu görülmüştür.

KÖ'nün gelişiminde, özofagusa kandida kolonizasyonu en önemli nedendir. Bu kolonizasyon normal koşullarda, konakçının tükürük salgılaması ile özofagus lümen içeriğinin temizlenmesi ve sağlam bir mukozal bariyerin varlığı ile engellenmektedir. Sıklıkla bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde KÖ izlenmektedir (19). Literatürde mide asidi baskılanması, antibiyotik kullanımı, vagotomi operasyonu, fonksiyonel ve mekanik özofagus bozuklukları, DM varlığı, hipotiroidizm ve hipoparatiroidizm gibi endokrin hastalıklar rapor edilmiştir (20,21). Muhtemel nedenler olarak, bu hastalıkların özofagusta motilite kusuru yapmaları ve sistemik hastalıkların immün sistemi baskılamaları olarak yorumlanmaktadır (22). Bizim çalışmamızda

da benzer şekilde DM en sık komorbidite olarak görülmüş olup bunu hipertansiyon ve KOAH izlemiştir. PPI ve histamin-2 reseptör antagonistlerinin kullanımı da KÖ ile ilişkilendirilmiştir. Bunun muhtemel nedeninin daha az asidik bir ortamda yutulan oral mikrofloranın özofagusta kalma şansının artması olduğu düşünülmektedir (6). Çalışmamızda da en sık kullanılan ilaç grubunun PPI'lar olduğu görülmüştür. Bunun ise muhtemel nedeni hasta popülasyonumuzun ileri yaşta olmalarıdır.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönleri olarak; çalışmanın retrospektif olması ve hastaların 65 yaş üstü olarak seçilmesinden dolayı genel prevalans verilememesidir. Sonuç olarak; çalışmamızda HIV (-) KÖ tanısı olan geriatric hastaların yaş etkeni yanında kullanılan ilaçların ve komorbiditelerin de risk faktörü olduğu, bu hastalarda semptomların değişkenlik gösterebildiği akılda tutulmalıdır.

**Etik Kurul:** Bu çalışma için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09.09.2020 tarih ve 20-9T/21 sayı ile yerel etik kurul onayı alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul ederler.

## KAYNAKLAR

1. Wilcox CM, Karowe MW. Esophageal infections: etiology, diagnosis and management. Gastroenterologist 1994;2:188-206.
2. Darouiche RO. Oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients: treatment issues. Clin Infect Dis.1998;26:259-72.
3. Rosołowski M, Kierzkiewicz M. Etiology, diagnosis and treatment of infectious esophagitis. Prz Gastroenterol 2013;8:333-7.
4. Alsomali MI, Arnold MA, Frankel WL, et al. Challengesto "Classic" esophageal candidiasis: Looks are usually deceiving. Am J Clin Pathol 2017;147:33-42.
5. Mimidis K, Papadopoulou V, Margaritis V, et al. Predisposing factors and clinical symptoms in HIV-negative patients with Candida oesophagitis: are they always present? Int J Clin Pract 2005;59:210-3.
6. Karmeli Y, Stalnikowitz R, Eliakim R, Rahav G. Conventional dose of omeprazole alters gastric flora. Dig Dis Sci 1995;40:2070-3.
7. Baehr PH, McDonald GB. Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis, and treatment. Gastroenterology 1994;106:509-32.
8. Simon MR, Houser WL, Smith KA, Long PM. Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;79:333-8.
9. Andersen L, Frederiksen H, Appleyard M. Prevalence of esophageal Candida colonization in a Danish population: special reference to esophageal symptoms, benign esophageal disorders, and pulmonary disease. J Infect Dis 1992;165:389-92.
10. Takahashi Y, Nagata N, Shimbo T, et al. Long-term trends in esophageal Candidiasis prevalence and associated risk factors with or without HIV infection: Lessons from an endoscopic study of 80,219 patients. PLoS One 2015;10:e0133589.
11. Choi JH, Lee CG, Lim YJ, et al. Prevalence and risk factors of esophageal candidiasis in healthy individuals: a single center experience in Korea. Yonsei Med J 2013;54:160-5.
12. Beğler T, Yavuzer H. Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. Klinik Gelişim 2012;25:1-3.
13. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. Curr Opin Crit Care 2010;16:445-52.
14. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species. Clin Infect Dis 1995;20:1526-30.
15. Hoversten P, Otaki F, Katzka DA. Course of esophageal Candidiasis and outcomes of patients at a single center. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:200-2.
16. Takahashi Y, Nagata N, Shimbo T, et al. Upper gastrointestinal symptoms predictive of Candida esophagitis and erosive esophagitis in HIV and non-HIV patients. An endoscopy-based cross-sectional study of 6011 patients. Medicine (Baltimore) 2015;94:e2138.
17. Akbaş E. Özofagusun fungal enfeksiyonları; tek merkez deneyimi. Endoskopi Gastrointestinal 2019;27:7-11.
18. Mushi MF, Ngeta N, Mirambo MM, Mshana SE. Predictors of esophageal candidiasis among patients attending endoscopy unit in a tertiary hospital, Tanzania: a retrospective cross-sectional study. Afr Health Sci 2018;18:66-71.
19. Underwood JA, Williams JW, Keate RF. Clinical findings and risk factors for Candida esophagitis in outpatients. Dis Esophagus 2003;16:66-69.
20. Hoversten P, Kamboj AK, Katzka DA. Infections of the esophagus: an update on risk factors, diagnosis, and management. Dis Esophagus 2018;31.
21. Kliemann DA, Pasqualotto AC, Falavigna M, et al. Candida esophagitis: species distribution and risk factors for infection. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2008;50:261-3.
22. Tamura Y, Araki A, Chiba Y, et al. A case of type 2 diabetes mellitus in an elderly patient with rapid attenuation of insulin secretion that resembled fulminant type 1 DM but with incomplete beta cell damage. Endocr J 2006;53:633-7.

# Frequency evaluation of gastrointestinal symptoms and liver test disorder in patients during the Covid-19 outbreak in the military unit: A single-center pilot study

Askeri birlikte Covid-19 salgını sırasında hastalarda gastrointestinal semptomların ve karaciğer test bozukluğu sıklığının değerlendirilmesi: Tek merkezli pilot çalışma

Enver AVCI<sup>1</sup>, Onur AKHAN<sup>2</sup>, Erkin ÖZTAŞ<sup>3</sup>, Selçuk DİŞİBEYAZ<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Gastroenterology and <sup>2</sup>Cardiology, Bilecik State Hospital, Bilecik, Turkey

<sup>3</sup>Department of Gastroenterology, Osmangazi University School of Medicine, Eskisehir, Turkey

**Background and Aims:** Coronavirus disease-2019 is a disease presenting with respiratory as well as gastrointestinal symptoms. In addition, the liver enzyme can be disrupted during the disease. This study aimed to investigate the extent of the military co-epidemic during the Coronavirus disease-2019 epidemic process and the frequency of gastrointestinal symptoms and liver test disorders. **Materials and Methods:** Demographic, radiological, laboratory, and clinical analysis of soldiers diagnosed with Coronavirus disease-2019 was carried out retrospectively in March, April, and May of 2020, using real-time polymerase chain reaction. **Results:** Coronavirus disease-2019 was detected in 17 (0.7%) of the 2,152 soldiers coming from different cities to perform their military services and 9 (0.4%) of the soldiers in the following days after recruitment. In addition, 1 (0.3%) of 320 senior militaries and 2 (3.6%) from 56 other soldiers who came to the unit from other units were also diagnosed with Coronavirus disease-2019. The mean age was  $21.2 \pm 1.8$  years. In torax computed tomography, only 4 (13.7%) patients had pneumonia. At the time of diagnosis, 6.8% of the patients had gastrointestinal symptoms and 13.7% had liver enzyme disruption. None of the patients experienced respiratory failure, intensive care, and death; all the patients recovered. **Conclusion:** In the present literature, our study is the first to investigate the Coronavirus disease-2019 outbreak in the military unit in the world and the frequency of gastrointestinal symptoms and liver enzyme disruptions in these patients. Our study revealed that Coronavirus disease-2019 was milder in young populations and gastrointestinal symptoms and liver test disorder were less frequently observed. Coronavirus disease-2019 outbreak was taken under control by fast and accurate triage and suitable isolation for those with the suspected disease in environments where many people such as military units will live close together. Coronavirus disease-2019 should always be kept in mind, especially in patients with gastrointestinal symptoms, and early patient isolation prevents the spread of the epidemic in such crowded environments.

**Key words:** Military unit, Covid-19, pandemic, gastrointestinal symptoms, liver tests

## INTRODUCTION

Coronaviruses are RNA viruses belonging to the coronavirus family and usually cause mild infections.

However, it has been observed that coronaviruses can cause high mortality in epidemics of severe acute respira-

**Giriş ve Amaç:** Covid-19 çoğu zaman solunum yolu semptomları ile prezente olan bir hastalık olsa da gastrointestinal semptomlar da birçok hastada görülebilmektedir. Ayrıca hastalık süresince karaciğer testlerinde değişik oranlarda bozulmalar da olabilmektedir. Çalışmamızda Covid-19 salgını sürecinde ilimizde bulunan askeri birlikte salgının boyutunu ve hasta olanlarda gastrointestinal semptom ve karaciğer test bozukluğu sıklığını araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Mart 2020, 30 Mayıs 2020 tarihleri arası dönemde ilimizde bulunan askeri birlikte retrospektif olarak real time polimeraz zincir reaksiyonu pozitif Covid-19 tanılı askerlerin demografik, radyolojik, laboratuvar ve klinik açıdan analizi yapıldı. **Bulgular:** Askerlik görevini yapmak üzere ülkemizin değişik şehirlerinden gelen 2152 asker adayının ilk giriş muayenesi sonucu 17'sinde (%0.7), birliğe alındıktan sonra asker olanların takip eden günlerde 9'unda (%0.4) Covid-19 saptandı. Birlikte daimi bulunan 320 rütbeli askerden 1 (%0.3) kişi Covid-19 olurken başka birliklerden ilimizdeki birliğe gelen 56 askerden 2'si (%3.6) Covid-19 oldu. Hastaların yaş ortalaması  $21.2 \pm 1.8$  idi. Toraks bilgisayarlı tomografide yalnızca 4 (%13.7) hastada pnömoni vardı. Hastaların tanı anında %6.8'inde gastrointestinal semptom, %13.7'sinde ise karaciğer test bozukluğu vardı. Hiçbir hastada solunum yetmezliği, yoğun bakıma alınma ve ölüm olmadı ve hastaların tümü komplikasyonsuz şekilde iyileşti. **Sonuç:** Çalışmamız literatürde görebildiğimiz kadarıyla Dünyada askeri ünitelerde yapılmış Covid-19 salgını ve bu hastalarda gastrointestinal semptom ve karaciğer test bozukluğu sıklığını araştıran ilk çalışma özelliği taşımaktadır. Çalışmamızda genç popülasyonda Covid-19'un daha hafif şiddette seyrettiğini, gastrointestinal semptom ve karaciğer test bozukluğunun daha az sıklıkta izlendiğini bulduk. Askeri birlik gibi çok fazla kişinin birarada yakın şekilde yaşayacağı ortamlarda yapılacak hızlı ve doğru triaj ve hastalık şüphesi olanlara uygun izolasyon ile Covid-19 salgını kontrol altına alınabilecektir. Ayrıca gastrointestinal semptomu olanlarda Covid-19 her zaman akılda tutulmalıdır ve hastaların erken izolasyonu ile bu tür ortamlarda salgının yayılması engellenebilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Askeri birim, Covid-19, pandemi, gastrointestinal belirtiler, karaciğer testleri

tory coronavirus (SARS-CoV) in 2003 and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) in 2012 (1-3).

At the end of 2019, a deadly new coronavirus disease, which started in Wuhan City of China and then spread ra-

**Correspondence:** Enver AVCI

Department of Gastroenterology, Bilecik State Hospital, Bilecik, Turkey  
Postal Code:11000

E-mail: enver.a.dr@gmail.com

Avci E, Akhan O, Öztaş E, et al. Frequency evaluation of gastrointestinal symptoms and liver test disorder in patients during the Covid-19 outbreak in the military unit: A single-center pilot study. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:75-80. DOI: 10.17941/agd.981731

Manuscript received: 21.02.2021 • Accepted: 28.05.2021

pidly to the whole world, emerged. The World Health Organization called this new coronavirus disease Covid-19 and declared a pandemic on March 11, 2020. This new coronavirus species has been taxonomically called 'severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2)' by the virus committee (4).

Covid-19 can manifest itself in a wide clinical spectrum in the form of asymptomatic infection, mild upper respiratory disease, pneumonia, respiratory failure, and death (5,6). Covid-19 has increased disease severity and mortality with older ages (7).

SARS-CoV-2 causes respiratory symptoms generally and sometimes these symptoms may be accompanied by symptoms of other systems. Some of these symptoms are related to the digestive system (8-10). The disease can sometimes be presented with only digestive system symptoms without any upper or lower respiratory symptoms (11).

During Covid-19, liver enzyme is disrupted in some of the patients and generally manifests as mild and transient disorders in most of the patients. Rarely, liver enzyme levels may be very high. Besides, it has been reported in the literature that there is a significant relationship between increased disease severity and impairment of liver enzymes (5,6,12-14).

In our study, we aimed to evaluate the soldiers in the city of Bilecik who were affected by the Covid-19 outbreak concerning gastrointestinal symptom (GI) and the frequency of deterioration in liver tests.

## **MATERIALS and METHODS**

### **Study Design and Participants**

The study was conducted retrospectively between 10 March 2020 and 30 May 2020 at the 9th Gendarmerie Training Regiment Command in Bilecik city center, by recruiting soldiers with the diagnosis of Covid-19. Republic of Turkey Ministry of Health approval for this study was obtained (2020-05-29T10\_25\_55). In our study, research and publication ethics were complied.

The patients were divided into 3 groups according to the severity of the disease. Covid-19 patients with mild symptoms of respiratory disease but no signs of pneumonia in thorax computed tomography (CT), those with pneumonia in CT in addition to symptoms of respiratory disease, and those with severe respiratory failure and intensive care.

As GI symptoms, complaints of nausea, vomiting, diarrhea, and abdominal pain were questioned. Three or

more soft-lasting defecations per day were considered diarrhea. At least one of the values of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, total and direct bilirubin outside the reference range is considered as liver test disorder. Patients with a history of antibiotic use, diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, and known liver disease were excluded from the study.

### **Procedures**

At the end of March 2020, 2152 soldier candidates came to the 9th Gendarmerie Provincial Regiment Command in Bilecik city center to perform their military service from different cities of our country. All soldiers were questioned for symptoms that could be compatible with Covid-19, such as sore throat, runny nose, sneezing, muscle aches, fatigue, fever, cough, and shortness of breath before being recruited to the military unit.

At the first entrance, 108 candidate soldiers had some symptoms, and these were isolated in a separate room in the Ertugrulgazi male dormitory in our city without being included in the military unit. 2044 candidate soldiers were recruited to the military unit. Of the 2177 soldiers who applied to the unit doctor with different symptoms within the following days after being taken to the military unit, 151 of them had symptoms that could be compatible with Covid-19. These soldiers were taken to the isolation in the dormitory. One of the 320 military personnel, who worked together permanently, was insulated after symptoms occurred in senior military.

In addition, 56 soldiers from other troops who came to the unit in our province to complete the rest of their military service were insulated in a separate area within the union. Nasopharyngeal swab was taken from all of the soldiers who were insulated in the dormitory.

Nasopharyngeal swabs were sent to Bursa City Hospital Microbiology Laboratory with a cold chain in the virocult. Here, the SARS-CoV-2 viral genome was investigated using the RT-qPCR kit (99.4% sensitivity, 99.0% specificity).

Thorax CT was performed in the Radiology Department of Bilecik State Hospital for patients who had positive RT-PCR results. Later, these patients were transferred to the Halime Hatun girls dormitory, which was temporarily turned into a hospital in our city. Nasopharyngeal swabs were taken from the soldiers who were still in isolation in the dormitory of male students, whose first test was negative, and for the second and sometimes the third time.

The positive ones were also transferred to the Halime Hatun girls dormitory. All patients with positive PCR results received oseltamivir for 5 days and also hydroxychloroquine therapy by the recommendations of the Republic of Turkey Ministry of Health Sciences Board. Also, azithromycin treatment was added to those with pneumonia. Control PCR was taken 48 hours after the treatment was completed.

The negative results were sent back to the male dormitory and kept in quarantine for 14 more days in separate rooms. Those who did not have any complaints after the quarantine was sent to the military unit, including soldiers. The RT-PCR results of the patients were checked again from the Public Health Management System site. The accuracy of the results was confirmed.

After the patients were admitted to the girls' dormitory, venous blood was collected in the morning of the following day after at least 8 hours of fasting before treatment was started. Total blood count, glucose, urea, creatinine, sodium, potassium, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), total and direct bilirubin, C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), D-dimer, fibrinogen, and ferritin parameters have been studied with appropriate transport.

The medical history of the patients was examined from the hospital information system. For those who had shortcomings in their stories, the 9th Provincial Gendarmerie Regiment Command was interviewed with the doctor of the unit. The doctor of the troops contacted the soldiers who had recovered and were doing his military service, questioned the presence of GI symptoms before the diagnosis of Covid-19, and reported it to us.

### Outcome Data and Statistical Analysis

In our study, we collected and analyzed the demographic, clinical, laboratory, and radiological findings, GI symptoms, and clinical results of the patients. Statistical

analysis was carried out by using SPSS software (version 22.0, SPSS Inc, Chicago, IL, US). Continuous variables were expressed as median while categorical variables are shown as a percentage (%).

### RESULTS

In the first examination and the following period, Covid-19 was detected in a total of 26 (1.2%) of 2152 soldiers who have recently joined the union, 1 (0.3%) of 320 senior military working together, and 2 (3.6%) of 56 soldiers from other units (Table 1). The youngest of the patients was 19, the oldest was 26 years old, and the mean age was  $21.2 \pm 1.8$ , and all of the patients were male. The most common symptom in patients was sore throat (75%). In thorax, CT taken at the beginning of the disease, 4 (13.7%) patients had pneumonia while 25 (86.3%) patients did not. None of the patients with pneumonia worsened in the clinic during follow-up and all were discharged with healing.

When the patients diagnosed with Covid-19 were evaluated in terms of GI symptoms, 1 (3.4%) patient had vomiting, and 1 (3.4%) patient had diarrhea. GI symptoms were presented with respiratory symptoms in both patients.

In the patient who suffered from diarrhea, who also have a sore throat symptom, symptoms began to appear about 3 days before Covid-19 diagnosis. Diarrhea was in the form of watery defecation 4-5 times a day. The patient did not have abdominal pain and fever. In stool microscopic examination, there was no leukocyte and erythrocyte and there was no growth in stool culture, diarrhea ended spontaneously 3 days after hospitalization. The patient with nausea started complaining 2 days before the diagnosis of Covid-19, and he had a sore throat and fever. His nausea was stopped two days after hospitalization. There was no pneumonia sign on thorax CT in both patients. The patient with nausea had high CRP while the patient with diarrhea had leukocytosis. AST,

**Table 1. Covid-19 status in the military unit**

	Total	Covid-19 Preliminary Diagnosis	EMD Isolation	Covid-19 Definitive Diagnosis
First examination	2152	108	108	17
Outpatient examination	2177	151	151	10
Soldiers isolated together	56	2	2	2
Total	4385	261	261	29

EMD: Ertugrulgazi Male Dormitory.

ALT, GGT, total bilirubin, direct bilirubin, D-dimer, ferritin, fibrinogen, and LDH parameters were within the normal reference range for both patients. When patients were evaluated regarding liver tests, 4 (13.7%) patients had at least one liver enzyme disruption.

While there was a slight increase in the values of patients with impairment in liver tests, values were higher in one patient compared to the values of other patients (AST: 103 U/dl, ALT: 246 U/dl, GGT: 86 U/dl). The inflammatory markers of this patient were normal and there was no pneumonia on thorax CT. Five days after, this patient’s liver tests were within the normal range. One patient with impaired liver tests had pneumonia on thorax CT, while the other three did not have pneumonia. All parameters were within the normal range, except that one of the patients with elevated liver tests had mild CRP elevation. Bilirubin levels did not fall outside the normal range in any of the patients. Laboratory parameters of the patients are given in Table 2.

**DISCUSSION**

One of the main findings of our study was Covid-19 has milder severity in the young population. Our second finding was that; the GI symptoms frequency and liver test disorder were not common in the young population.

Covid-19 is a disease whose severity and mortality increase with age, and it is mostly mild in young people. Studies have shown that patients over the age of 60 are approximately 4 times more mortality than those under the age of 60 (5.2%, 1.4% respectively.) (7). The mildness of the disease than the elderly seems likely to be related to a better immune system in young population. Age-related defects in the function of T and B lymphocytes may lead to a deficiency in the control of SARS-CoV-2 replication and longer pro-inflammatory responses, potentially leading to a worse outcome (15). Also, the fact that the respiratory defense mechanisms and secretion clearance is better in young people and the absence of chronic diseases may be related to this situation.

In addition to respiratory symptoms, GI symptoms frequently occur in coronavirus infections. In two recent coronavirus outbreaks (SARS 2002, MERS 2012), respiratory tract symptoms are often accompanied by GI symptoms (16-18). Although the mechanism of SARS-CoV-2 causing GI symptoms is unclear, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) is a binding receptor for SARS-CoV-2, and ACE-2 is also present at large numbers in the digestive system. It is thought that SARS-CoV-2 bind to the ACE-2 receptor in the digestive system and cause symptoms such as nausea, vomiting and diarrhea (19,20).

**Table 2. Laboratory parameters of patients diagnosed with Covid-19**

	Minimum	Maximum	Mean ± SD
Age (year)	19	26	21.2 ± 1.84
AST (U/L)	16	103	31.7 ± 18
ALT (U/L)	12	246	37.4 ± 45
GGT (U/L)	19	86	34 ± 16.4
LDH (U/L)	122	380	186.7 ± 59.2
T. bilirubin (mg/dl)	0.43	0.98	0.7 ± 0.16
D. bilirubin (mg/dl)	0.08	0.44	0.25 ± 0.11
CRP (mg/L)	0.5	72.8	6.5 ± 16.2
D-dimer	122	845	211.5 ± 142.2
WBC (/mm <sup>3</sup> )	4830	11530	7924.8 ± 2046.7
Neutrophile (/mm <sup>3</sup> )	1550	8500	4889.6 ± 1808
Lymphocyte (/mm <sup>3</sup> )	1290	4390	2263.2 ± 660.7
Monocyte (/mm <sup>3</sup> )	300	950	567.2 ± 149.6
Ferritin (ng /ml)	44.3	164.3	125.4 ± 23.8
Fibrinogen (mg /dl)	166	440	247.12 ± 63.07

AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, GGT: Gamma glutamyl transpeptidase, LDH: Lactate dehydrogenase, T. bilirubin: Total bilirubin, D. bilirubin: Direct bilirubin, CRP: C-reactive protein, WBC: White blood cell.



In our study, GI symptoms were present in 6.8% of patients at the time of admission. In a study, which 206 patients were evaluated in the literature, diarrhea was observed in 32.5% of the patients and the average age of the patients was 62.5 (21).

In another study, 204 patients with an average age of 52.9 years, 38 (18.6%) patients had GI symptoms such as diarrhea, vomiting, and abdominal pain (10). In the study in which 651 patients were evaluated, 11.4% of the patients had GI symptoms and the mean age of those with GI symptoms was 46.1 (22). As seen in these studies, the frequency of GI symptoms decreases as the age decreases. The cause of fewer GI symptoms in young people is not fully known. The better condition of both the immune system and the respiratory barrier systems in young people may decrease the load of SARS-CoV-2 in the GI tract and prevent GI symptoms. However, larger studies are needed to compare young people with older individuals, examining the SARS-CoV-2 genome burden in feces and its relationship to symptoms.

Similar to lung tissue, there is ACE-2 receptor expression in liver tissue. Especially in cholangiocytes, ACE-2 expression is evident and is 20 times higher than hepatocytes (59.7%, 2.6% respectively.) It has also been found that ACE-2 in cholangiocytes is expressed at levels comparable to that in pulmonary cells. Although cholangiocytes have many important functions in the liver, such as regeneration and immune response, it is not known whether the disorder in liver tests is due to direct liver inflammation or systemic inflammation by SARS-CoV-2 that binds to the ACE-2 receptor (23,24).

In our study, in the first biochemical study performed to patients, 13.7% of the patients had impairment in liver tests. In a study by Chen et al., 43.4% of patients had liver test disorder. Liver tests were significantly impaired in one patient and were significantly higher with levels

which are ALT 7590 U/L, AST 1445 U/L (5).

In another study, 37% of patients had impaired liver tests (6). The mean ages of these three studies were 55, 59.7, and 49 years, respectively. In another study, the average age of which was lower (41 years) compared to these studies, a lower rate (%16) of liver test disorders was detected (14). In addition, in a meta-analysis of 3024 diseases conducted in China where 21 studies were analyzed, there was a significant relationship between disease severity and liver enzymes disruption (12).

According to the literature, as the age decreases in Covid-19, fewer liver test disorders are observed. As the age decreases, the severity of the disease decreases relatively, and to investigate whether the defect in liver tests is due to inflammation or systemic inflammation caused by SARS-CoV-2 that binds to ACE-2 large-scale experimental studies are needed.

The first limitation of our study was that it a retrospective study due to the risk of transmission. In addition, due to the low number of patients, the comparative statistical analysis could not be made between the patients with and without GI symptoms or liver test disorders.

As far as we can see in the literature, our study is the first study to investigate the Covid-19 outbreak in the military unit in the world and the frequency of GI symptoms and liver test disorders in these patients. Fast and accurate triage and proper isolation of those with suspected disease may prevent the spread of the Covid-19 epidemic in such settings, where many people, such as military units, have to live together and close together. In addition, it should be kept in mind that patients with GI symptoms during triage may also have Covid-19 and these patients should be isolated.

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

## REFERENCES

1. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds. Clinical virology, 4th edn. Washington: ASM Press, 2016.
2. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al; SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1953-66.
3. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J Virol* 2013;87:7790-2.
4. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105948.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
7. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 2020 [Epub ahead of print]. doi:10.1093/jtm/taaa021.
8. Xiao F, Tang M, Zheng X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020. [Epub ahead of print March 3, 2020.]

9. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020. [Epub ahead of print March 3, 2020.]
10. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2020;115:766-73.
11. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-36.
12. Wang H, Qui P, Liu J, Wang F, Zhao Q. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients coronavirus disease 19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2020. Epub 2020 May 12.
13. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. Epub 2020 Feb 24.
14. Xu XW, Wu XX, Jiang XG et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606.
15. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis* 2005; 41(Suppl 7):S504-12.
16. Leung WK, To KF, Chan PK, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003;125:1011-7.
17. Lee N, Hui D, Wu A, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-94.
18. Chan JF, Lau SK, Tos K, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic beta coronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:465-522.
19. Zhang H, Kang ZJ, Gong HY, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. Preprint. Posted online January 30, 2020. bioRxiv 927806.
20. Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020, Epub 2020 Feb 26.
21. Han C, Duan C, Zhang S, et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol* 2020;115:916-23.
22. Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut* 2020;69:1002-9. Epub 2020 Mar 24.
23. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. bioRxiv 2020; published online Feb 4.
24. Banuales JM, Huebert RC, Karlsen T, et al. Cholangiocyte pathobiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16:269-81.

## COVID 19 hastalarında karaciğer fonksiyon bozukluğu ve prognoz ile ilişkisi

The relationship between liver function and prognosis in COVID-19 patients

Harun ERDAL<sup>1</sup>, Ayfer BAKIR<sup>2</sup>, Ümit SAVAŞÇI<sup>3</sup>, Tunahan AYAZ<sup>3</sup>, Hilal Ebru İŞİKAN<sup>4</sup>, Mine FİLİZ<sup>3</sup>, Yakup ARSLAN<sup>5</sup>, Gonca FİDAN<sup>6</sup>, Umut KARA<sup>7</sup>, Gülden YILMAZ<sup>6</sup>, Deniz DOĞAN<sup>5</sup>, Bilgin Bahadır BAŞGÖZ<sup>4</sup>, Gürhan TAŞKIN<sup>8</sup>, Serkan ŞENKAL<sup>9</sup>, Cantürk TAŞÇI<sup>5</sup>, Levent YAMANEL<sup>8</sup>, Ahmet UYGUN<sup>10</sup>, Mustafa GÜLŞEN<sup>10</sup>

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Kliniği, <sup>2</sup>Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, <sup>6</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, <sup>7</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, <sup>3</sup>Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, <sup>4</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>5</sup>Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>8</sup>Yoğun Bakım Bilim Dalı, <sup>9</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, <sup>10</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

**Giriş ve Amaç:** COVID-19'da karaciğer hasarının ana mekanizmasının, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin safra kanalı hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörüne bağlanması olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada COVID-19 tanısı ile yatırılarak takip ve tedavi edilen hastaların, komorbid karaciğer hastalıklarının araştırılması, yatış gününde anormal karaciğer biyokimyasal test sonuçları sıklığının değerlendirilerek hastalığın seyri ve prognozu ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** COVID-19 tanısı ile yatırılarak tedavi edilen 18 yaşından büyük hastalara ait veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, alkalin fosfataz, gama glutamil transferaz, total bilirubin değerleri ile hastanede kalış süreleri, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, mortalite arasındaki ilişki araştırıldı. **Bulgular:** COVID-19 tanısı revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile doğrulanmış 795 hastadan 113'ünde (%14.2) yüksek karaciğer enzim (alanin aminotransferaz ve/veya aspartat aminotransferaz) prevalansı saptandı. COVID-19'lu olgularda yüksek alanin aminotransferaz prevalansı %11.1 iken aspartat aminotransferaz prevalansı ise %9.6 idi. Alanin aminotransferaz yüksekliği en fazla 71 yaş ve üstünde (%17.4), aspartat aminotransferaz yüksekliği ise en fazla 51-70 yaş grubunda (%14.8) bulundu. Alanin aminotransferaz ve/veya aspartat aminotransferaz yüksekliği saptanan ve saptanmayan hastalar arasında, hastalığın seyri, hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi ve mortalite açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ayrıca, aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz yüksekliğinin sağ kalım zamanında anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı. **Sonuç:** COVID-19 hastalarında anormal karaciğer fonksiyon testleri tespit edilebilir. Ancak bunun sebepleri ve prognoza etkileri konusunda yeterli bilgiye sahip olmak için daha geniş popülasyonu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** SARS-CoV-2, COVID-19, karaciğer fonksiyon testi, karaciğer hasarı, prognoz

**Background and Aims:** The primary mechanism of liver damage in coronavirus disease-2019 is the binding of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to the angiotensin-converting enzyme 2 receptors, which is highly expressed in the bile duct cells. This study aimed to investigate comorbid liver diseases in patients hospitalized with coronavirus disease-2019 and assess the relationship between the rates of abnormal liver function biochemical test results on the day of hospitalization and the clinical course and prognosis of the disease. **Materials and Methods:** Data of patients over the age of 18 years who were hospitalized due to coronavirus disease-2019 were retrospectively assessed. This included data analysis of the relationship between aspartate aminotransferase, alanine transaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, total bilirubin levels of patients and length of hospital stay, admission to the intensive care unit, and mortality. **Results:** Out of 795 patients who were confirmed as infected with coronavirus disease-2019 by the reverse transcription-polymerase chain reaction test, 113 (14.2%) had a high prevalence of liver enzyme (alanine transaminase and/or aspartate aminotransferase), whereas the high prevalence of alanine transaminase was 11.1% and aspartate aminotransferase was 9.6%. The rate of high alanine transaminase levels was greatest in the 71-and-above age group (17.4%), and high aspartate aminotransferase levels were more common in the 51–57 age group (14.8%). No significant difference was found between patients with and without high alanine transaminase and/or aspartate aminotransferase in terms of the clinical course of coronavirus disease-2019, length of hospital stay, intensive care admission, and mortality. In addition, aspartate aminotransferase and alanine transaminase elevations were found to not make a significant difference in the survival time. **Conclusions:** Abnormal liver function can be detected in patients with coronavirus disease-2019. However, to develop sufficient knowledge of its causes and effects on patient prognosis, further prospective studies based on larger populations are needed.

**Key words:** SARS-CoV-2, COVID-19, liver function test, liver injury, prognosis

**İletişim:** Harun ERDAL

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

Erdal H, Bakır A, Savaşçı Ü, et al. The relationship between liver function and prognosis in COVID-19 patients. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:81-86. DOI: 10.17941/agd.980896

Geliş Tarihi: 31.12.2020 • Kabul Tarihi: 10.05.2021

## GİRİŞ

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu Coronavirus hastalığı-2019 (COVID-19), etkilenen hastalarda, özellikle yaşlılarda ve komorbiditeleri olanlarda morbidite ve mortaliteye neden olarak Dünya'da hızla yayıldı (1). Aralık 2020 ortaları itibariyle dünyada 72 851 747 vaka tespit edilmiş ve 1 643 339 insanın ölümüne yol açmıştır (2). Türkiye'de ilk vaka 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiş olup Aralık 2020 itibariyle ülkemizde 1 982 090 vaka bildirilmiş ve 17 610 insanın ölümüne neden olmuştur (3).

COVID-19 hastalığında solunum yolu belirtileri en sık bildirilen semptomlar olsa da, gastrointestinal sistem ve karaciğer de SARS-CoV-2'den etkilenebilmektedir (4). COVID-19'da karaciğer hasarının ana mekanizmasının, SARS-CoV-2'nin safra kanalı hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilen anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörüne bağlanması olduğu düşünülmektedir (5). Safra kanalı hücrelerinin hasarı, alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) yüksekliği ile sonuçlanır (6). Karaciğer tutulumu, virüsün doğrudan sitopatik etkisi, kontrolsüz bir bağışıklık reaksiyonu, sepsis veya ilaca bağlı karaciğer hasarı ile ilişkili olabilir. Dahası, COVID-19, altta yatan kronik karaciğer hastalığının kötüleşmesine ve akut-kronik karaciğer yetmezliğine yol açabilir (7). Çoklu organ yetmezliği de, COVID-19 hastalarında karaciğer hasarının bir başka olası nedenidir. Çünkü SARS-CoV-2, akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği ve dolayısıyla hepatik iskemiye yol açabilir (8).

Bu çalışmada COVID-19 tanısı ile COVID-19 klinik ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak tedavi alan hastaların, komorbid karaciğer hastalıklarının araştırılması, yatış gününde anormal karaciğer biyokimyasal test sonuçları sıklığının değerlendirilerek hastalığın seyri ve prognozu ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Çalışmanın Tasarımı

Bu retrospektif kesitsel çalışmaya 1 Mart 2020 – 30 Haziran 2020 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi COVID-19 klinik ve yoğun bakım ünitelerinde yatırılarak tedavi verilen, COVID-19 tanısı moleküler yöntem ve/veya toraks tomografisi ile doğrulanmış hastalar dahil edildi. Hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından ve hastane bilgi sistemlerinden elde edildi. Laboratuvar testleri olarak aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), ALP, GGT ve total bilirübin değerleri incelenmiş olup sonlanım noktasını iyileşerek taburcu ve ölüm oluşturmuştur.

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.06.2020 tarih ve 2020-273 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

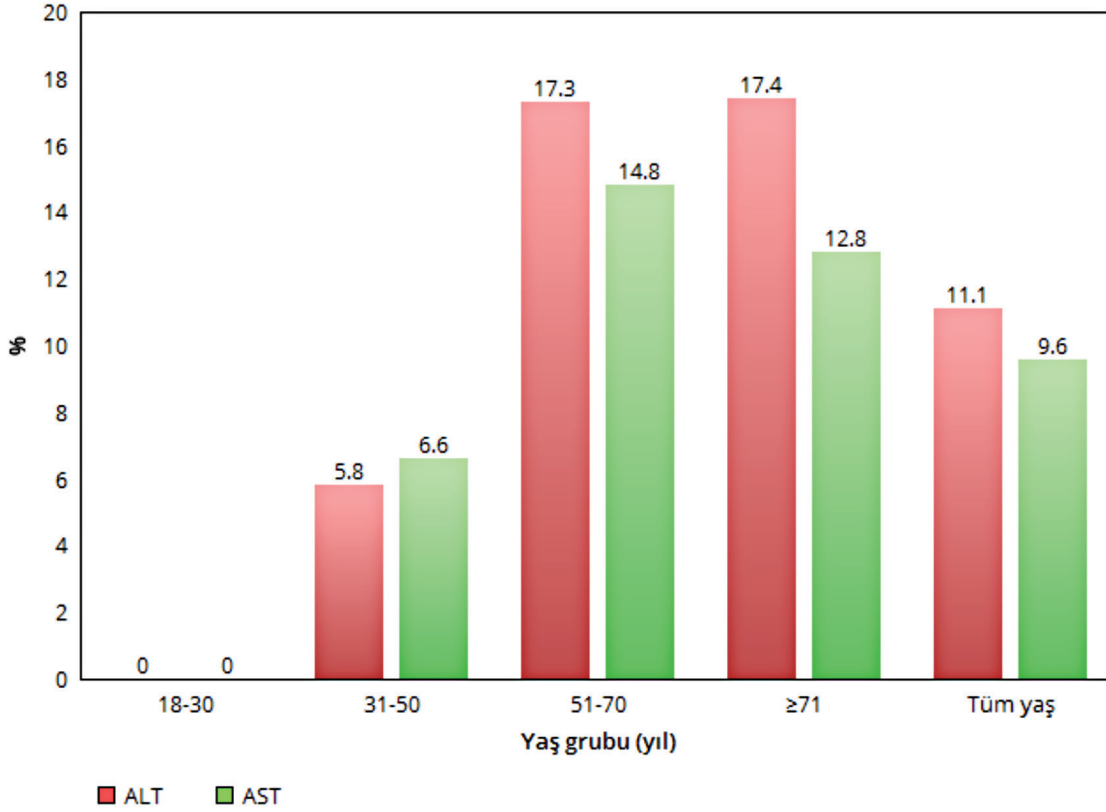
### İstatistiksel Analiz

Çalışmada toplanan verilerin istatistiksel değerlendirmesi için SPSS versiyon 22 yazılımı (IBM Corp) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel yöntemler (histogram ve olasılık grafikleri) ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sürekli veriler medyan ve değer aralığı olarak verilirken, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik değişkenler independent sample t test ile, parametrik olmayan değişken ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson'un ki kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. Farklı demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin mortalite ile korelasyonu Spearman rank korelasyon testi ile analiz edildi. AST ve ALT yüksekliği olan hastaların sağ kalım hızları Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılarak hesaplandı. P değeri 0.05'in altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Başvuru sırasında COVID-19'lu 795 hastadan 113'ünde (%14.2) yüksek karaciğer enzim (ALT ve/veya AST) değeri saptandı. Yüksek ALT düzeyi saptanan hasta yüzdesi %11.1 (88/795) iken yüksek AST düzeyi saptanan hasta yüzdesi %9.6 (76/795) olarak bulundu. COVID-19'lu olgular 18-30, 31-50, 51-70 ve 71 yaş ve üstü olmak üzere dört farklı yaş grubunda sınıflandırıldı. Yüksek ALT düzeyi 30 yaş altında saptanmaz iken artan yaş ile birlikte ALT yüksekliği artışı görüldü ve en fazla 71 yaş ve üstünde (%17.4, 26/149) tespit edildi ( $p < 0.001$ ). AST yüksekliği de benzer şekilde 30 yaş ve altında saptanmadı. En fazla AST yüksekliği, 51-70 yaş grubunda %14.8 (40/271) bulundu ( $p < 0.001$ ) (Şekil 1).

ALT ve/veya AST yüksekliği olan olguların ortalama yaşı (69 yıl), normal ALT ve AST test sonucu olan olgulardan (50 yıl) anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.001$ ). Anormal karaciğer biyokimyasal test sonuçları olan hastalara ait demografik, laboratuvar ve klinik verileri, Tablo 1'de sunuldu. Karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olan grup ile ALT ve/veya AST yüksekliği olan hastalar arasında, hastalığın seyri, hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi ve mortalite açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Spearman korelasyon analizi ile mortalite ve yaş, pnömoni, yoğun bakım ünitesinde takip arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla  $p: 0.002$ ,  $p: 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).



Şekil 1. COVID-19 olgularında yaş gruplarına göre karaciğer enzim (ALT, AST) yüksekliği prevalansı.

Ancak AST ve ALT yüksekliğinin COVID-19 mortalitesi ile ilişkisi tespit edilemedi (sırasıyla, p: 0.69, p: 0.65) (Tablo 2). Kaplan-Meier analizi ile COVID-19 hastalarının sağ kalım (ortanca) zamanı  $28 \pm 3.39$  (%95 Güven Aralığı: 25.35-34.65) gün bulundu. AST ve ALT yüksekliğinin sağ kalım zamanında anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı (sırasıyla Log Rank, ki-kare: 0.039, df: 1, p: 0.84 ve Log Rank, ki-kare: 0.126, df:1, p: 0.72).

Dosya bilgileri değerlendirildiğinde hastalarda %2.9 oranında (2/68) hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği saptandı. Non alkolik steatohepatit (NASH) zemininde gelişen kompense karaciğer sirozu tanısı almış sadece bir olgu tespit edildi. Bu hastaların ALT ve AST değerleri normal sınırlarda bulundu ve klinik takiplerinde kötüleşme izlenmedi.

## TARTIŞMA

Güncel çalışmalar COVID-19 hastalarında kötü prognoz cinsiyet (erkek), yaş (60 yaş), altta yatan hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar), ile ilişkili olduğunu göstermiştir (9,10). Nötrofil sayısında ve

nötrofil/lenfosit oranında bir artış, genellikle artan hastalık şiddetini ve daha kötü bir klinik prognozu gösterir. ALT, AST, total bilirübin, ALP, albümin ve diğer karaciğer fonksiyon göstergeleri ile ciddi COVID-19 enfeksiyonu arasında bağımsız bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (11). Bu durum karaciğerin ana hedef organ olmadığını göstermekle birlikte, ALT, AST, total bilirübin ve diğer karaciğer fonksiyon testleri, şiddetli COVID-19 hastalarında önemli ölçüde artabilir (12). Anormal karaciğer fonksiyon testleri her zaman karaciğer hasarı olduğu anlamına gelmez. Yüksek aminotransferazlar kısmen miyokardiyal ve iskelet kas hasarından da kaynaklanabilir. Bu durum COVID-19 hastalarında karaciğer hasarı prevalansının fazla tahmin edilmesine yol açabilir (13,14).

Genel olarak ALT, AST, ALP ve bilirübini içeren artışlar hepatosellüler hasarı düşündürür (15). İlk olarak Fan ve ark., bu hasta grubunda karaciğer hasarını, normal değerlerin üst sınırının üzerinde olan beş parametre ile tanımlamıştır (16). Bazı çalışmalar karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesi için ALP ve GGT'yi de içermektedir (11,17,18). COVID-19 ile ilişkili karaciğer hasarının sınıflandırılması konusunda henüz tam bir fikir birliği yoktur (18).

**Tablo 1. Yüksek karaciğer test sonuçları (ALT/AST) olan COVID-19 hastalarına ait demografik, laboratuvar ve klinik veriler**

Özellikler	COVID-19 Olguları		
	Normal ALT, AST Düzeyi (n=682)	Yüksek ALT ve/veya AST Düzeyi (n=113)	P değeri
	n (%)	n (%)	
Yaş*	50 (18-91)	69 (32-98)	<b>&lt; 0.001</b>
Cinsiyet n (%)			
Erkek	387 (86.6)	60 (13.4)	0.48
Kadın	295 (84.8)	53 (15.2)	
Karaciğer fonksiyon testleri*			
ALT (U/L)	20 (2-40)	48.5 (41-690)	<b>&lt; 0.001</b>
AST (U/L)	24 (6-40)	54 (41-1590)	<b>&lt; 0.001</b>
Total bilirubin (mg/dL)	0.6 (0.1-1.6)	0.6 (0.1-1.5)	0.55
GGT (U/L)	29 (7-761)	48 (15-188)	<b>&lt; 0.001</b>
ALP (U/L)	70 (37-416)	91(28-246)	<b>0.008</b>
Protrombin zamanı (saniye)	11.4 (9.7-113)	11.4 (10.5-17.0)	0.76
Gastrointestinal semptom, n (%)			
Bulantı	51 (7.5)	7 (6.2)	0.63
Kusma	32 (4.7)	2 (1.8)	0.16
Karın ağrısı	6 (0.9)	1 (0.9)	0.99
İshal	32 (4.7)	9 (8.0)	0.15
İştahsızlık	19 (2.8)	4 (3.6)	0.66
Tat kaybı	27 (4.0)	5 (4.4)	0.82
Karaciğer hastalığı öyküsü	2 (0.2)	0 (0)	1.00
RT-PCR pozitifliği	425 (62.3)	50 (44.2)	<b>&lt; 0.001</b>
Pnömoni	528 (77.4)	88 (77.9)	0.91
YBÜ'de yatış	73 (10.7)	17 (15.0)	0.18
Yatış süresi* (gün)	7 (1-43)	7 (1-28)	0.75
Ölüm	46 (6.8)	8 (7.1)	0.90

\* Veriler ortanca ve değer aralığı olarak ifade edildi, GGT, ALP ve protrombin zamanı 70 olguda çalışılmıştır.

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, RT-PCR: Revers transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

Referans aralıkları; ALT: 15-40 U/L, AST: 10-40 U/L, Total bilirubin: 0.3-1.9mg/dl, GGT: 0-38 U/L, ALP: 30-120 U/L.

**Tablo 2. Demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin COVID-19 mortalite ile ilişkisi**

	Spearman rho	p
Yaş	0.108	<b>0.002</b>
Cinsiyet	0.14	0.70
Pnömoni	0.122	<b>0.001</b>
YBÜ'de takip	0.740	<b>&lt; 0.001</b>
AST	0.14	0.69
ALT	0.16	0.65

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz.

Bazı çalışmalarda; COVID-19'lu hastalarda anormal karaciğer fonksiyonu olan hastaların oranı %16.1 ile %53.1 arasında bildirilmiştir (19,20). Bizim çalışmamızda yatış gününde transaminaz (ALT, AST) yüksekliği %14.2 idi. ALT yüksekliği olguların %11.1, AST yüksekliği ise olguların %9.6'sında bulundu. AST ve ALT yüksekliğinin COVID-19 mortalitesi ve sağ kalım zamanında anlamlı bir fark oluşturmadığı saptandı. Guan ve ark, COVID-19 tanısı ile takip edilen 1099 hastanın (%2.3'ü önceden karaciğer rahatsızlığı olan hastalar) %22.3'ünde AST, %21.3'ünde ise ALT yüksekliği bildirmiştir (21). Chen ve ark'nın çalışmasında ise ALT ve AST yüksekliği sırasıyla %28 ve %35

bulunmuştur (22). Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda ise bu oranların anlamlı derecede arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (23,24).

Araştırmacıların bir kısmı karaciğer hasarını, normalin üst sınırından daha yüksek olan herhangi bir karaciğer fonksiyon testi sonucu olarak tanımlarken, bazı araştırmacılar ise normalin üst sınırından 2 veya 3 kattan yüksek karaciğer enzim seviyeleri olarak tanımlamışlardır (16,25,26). Bizim çalışmamızda ALT ve AST için normalin üst sınırı 40 U/l değeri olarak belirlenmiş olup olguların ALT ve AST medyan değerleri sırasıyla 48.5 ve 54 U/L olarak bulundu. Guan ve ark, şiddetli hastalığı olmayan hastaların %18.2 ve ağır hastalığı olan hastaların %39.4'ünde yüksek AST seviyeleri tespit etmiştir. Şiddetli hastalığı olmayan hastaların %19.8 ve şiddetli hastalığı olan hastaların ise %28.1'inde yüksek ALT seviyeleri bildirmiştir (21). COVID-19 hastalarında karaciğer hasarı ve hastanede yatış süresinin uzunluğunun ağır pnömoni olgularda potansiyel klinik sonuç olduğu düşünülmüştür (26). Bu durumun aksine Zhang ve ark. ise COVID-19'da karaciğer fonksiyon bozukluğunun mevcut olmasına rağmen, belirgin bir özellik olmadığını bildirmiştir (11). Çalışmamızda ilginç olarak 18-30 yaş grubundaki tüm hastalarda radyolojik olarak pnömoni tespit edilmekle birlikte yatış günlerinde anormal transaminaz yüksekliği hiçbir hastada saptanmadı. Anormal transaminaz yüksekliği saptanan hastaları > 30 yaş grubundaki hastalar oluşturdu.

Başvuru sırasında veya hastalığın ilerlemesi sırasında karaciğer hasarının tespiti, ya da karaciğer hasar modellemeleri (hepatosellüler tip, kolanjiyosit tipi ve karışık tip) COVID-19'da değişmektedir ve henüz tam aydınlatılmamış sorular olarak devam etmektedir (16,17,26,27). Bununla birlikte multisistemik bir tutulumu sahip olan COVID-19 hastalığında tespit edilen karaciğer enzim yüksekliği nedeni olarak ekstrahepatik hasarların rol oynayabileceği de unutulmamalıdır (5,14,26,28).

Çalışmamızın retrospektif olması, hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar verilerinin hasta dosyaları taranarak elde edilmesi ve tüm biyokimyasal belirteçlerin her hastada bakılmamış olmasını çalışmanın kısıtlılıkları olarak görmekteyiz. Dolayısıyla COVID-19 ile anormal karaciğer fonksiyonu arasındaki ilişki incelenmekle birlikte nedensellik araştırılmamıştır. Ayrıca çalışmamızın sonuçları hem bölgesel hem de tüm toplumu temsil etmeyebilir.

Sonuç olarak, COVID-19 hastalarında anormal karaciğer fonksiyon testleri tespit edilebilir. Ancak bunun sebepleri ve prognoza etkileri konusunda yeterli bilgiye sahip olmak için daha geniş popülasyonu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Kurul:** Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.06.2020 tarih ve 2020-273 sayı ile etik kurul onayı alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul ederler.

## KAYNAKLAR

1. Anikhindi SA, Kumar A, Arora A. COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14:1187-93.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/> [Erişim tarihi:18.12.2020]
3. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı COVID-19 Bilgilendirme Platformu. <https://covid19.saglik.gov.tr/> [Erişim tarihi: 18.12.2020]
4. Yang L, Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:629-30.
5. Chai X, Hu L, Zhang Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*, 2020. doi: 10.1101/2020.02.03.931766
6. Hu LL, Wang WJ, Zhu QJ, Yang L. Novel coronavirus pneumonia-related liver injury: etiological analysis and treatment strategy. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2020;28:97-9.
7. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and the liver. *J Hepatol* 2020;73:1231-40.
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
9. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol* 2020;92:726-30.
10. Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1372-9.
11. Zhang Y, Zheng L, Liu L, et al. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver Int* 2020;40:2095-103.
12. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:428-30.
13. Xu Y, Gu J. Cardiac and muscle injury might partially contribute to elevated aminotransferases in COVID-19 patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:2847-8.
14. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:529-30.
15. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18-35.
16. Fan Z, Chen L, Li J, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1561-6.
17. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol* 2020;73:451-3.
18. Ye Z, Song B. Liver injury in COVID-19: Diagnosis and associated factors. *Liver Int* 2020;40:2040-1.

19. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606.
20. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425-34.
21. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
22. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-53.
23. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
24. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
25. Xie H, Zhao J, Lian N, et al. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study. *Liver Int* 2020;40:1321-6.
26. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2020;73:566-74.
27. Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int* 2020;40:1278-81.
28. Qi X, Liu C, Jiang Z, et al. Multicenter analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 who develop liver injury. *J Hepatol* 2020;73:455-8.
29. Kumar R, Semaine W, Johar M, Tyrrell DL, Agrawal B. Effect of various pyrimidines possessing the 1-[(2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy)methyl] moiety, able to mimic natural 2'-deoxyribose, on wild-type and mutant hepatitis B virus replication. *J Med Chem* 2006;49:3693-700.



# The prognostic utility of ascites sodium level in cirrhotic patients

Sirozlu hastalarda asit sodyum seviyesinin prognostik kullanımı

Mustafa KAPLAN<sup>1</sup>, İhsan ATEŞ<sup>2</sup>, Meral AKDOĞAN KAYHAN<sup>3</sup>, Sabite KAÇAR<sup>3</sup>, Volkan GÖKBULUT<sup>3</sup>, Orhan COŞKUN<sup>3</sup>

Department of <sup>1</sup>Gastroenterology, Ahi Evran University Hospital, Kırşehir, Turkey

Departments of <sup>2</sup>Internal Medicine and <sup>3</sup>Gastroenterology, Ministry of Health Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

**Background and Aims:** In this study, we investigated the usefulness of the ascites sodium level for prognostic purposes and its association with 2-year mortality, spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy, and hepatorenal syndrome. **Material and Methods:** This study was performed between July and October 2018 in patients with liver cirrhosis in whom the ascites sodium level was studied. Patients with severe heart failure, nephrotic syndrome, or electrolyte disturbance; patients who had spontaneous bacterial peritonitis, hepatic encephalopathy or hepatorenal syndrome at admission; and patients who used diuretics for another reason were excluded from the study. **Results:** The study population consisted of 72 cirrhotic patients [32 females (44.4%) and 40 males (55.6%)]. The patients were followed up for 2 years, and mortality developed in 33 patients (45.8%). During follow-up, hepatic encephalopathy developed in 13 patients (18.1%), hepatorenal syndrome in 13 patients (18.1%), and spontaneous bacterial peritonitis in 32 patients (44.4%). Hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, and the spontaneous bacterial peritonitis ratio were higher in the deep hyponatremia group compared with other hyponatremia groups ( $p < 0.05$ ). The mean Child-Pugh and Model for End-Stage Liver Disease-Na scores were similar in the moderate and deep hyponatremia groups, and they were higher than in the other groups ( $p < 0.05$ ). The mortality rate was found to be higher in the deep hyponatremia group than in the other hyponatremia groups ( $p < 0.05$ ). Hyponatremia in ascites was found to be an independent predictor of mortality, and patients in the deep hyponatremia group had a 29.55-fold increased risk of mortality compared with those patients without hyponatremia. **Conclusion:** In this study, it was shown that deep hyponatremia less than 125 mEq/L in ascites was associated with increased cirrhotic complications and mortality.

**Key words:** Hyponatremia, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis

## INTRODUCTION

Liver cirrhosis is a chronic disease with high mortality and morbidity. The most effective treatment of liver cirrhosis is liver transplantation (1). Scoring systems such as Model for End-Stage Liver Disease (MELD), MELD-sodium and Child-Pugh are used to determine the need for early transplantation in cirrhotic patients (2-4). In particular, hyponatremia included in the MELD-sodium score is an important predictor of prognosis (5-7). Hyponatremia is seen as a marker of early mortality and the risk of death increases with deepening hyponatremia (8). In addition,

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmada, asit sodyum düzeyinin prognostik amaçlarla kullanılabilirliği ve iki yıllık mortalite, spontan bakteriyel peritonit, hepatic ensefalopati ve hepatorenal sendrom ile ilişkisi araştırıldı. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma Temmuz ve Ekim 2018 tarihleri arasında karaciğer sirozu olup asit sodyum düzeyi çalışılan hastalarla yapıldı. Şiddetli kalp yetmezliği, nefrotik sendrom veya elektrolit bozukluğu olan hastalar; başvuru sırasında spontan bakteriyel peritonit, hepatic ensefalopati veya hepatorenal sendromu olan hastalar ve başka bir nedenden ötürü diüretik kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. **Bulgular:** Çalışma 72 sirotik hasta ile yapıldı [32 kadın (%44.4) ve 40 erkek (%55.6)]. Hastalar iki yıl boyunca takip edildi ve 33 hastada mortalite gelişti (%45.8). 13 hastada hepatic ensefalopati (%18.1), 13 hastada hepatorenal sendrom (%18.1) ve 32 hastada spontan bakteriyel peritonit (%44.4) gelişti. Hepatic ensefalopati, hepatorenal sendrom ve spontan bakteriyel peritonit gelişme oranı derin hiponatremi grubunda diğer hiponatremi gruplarına göre daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Ortalama Child-Pugh ve Model for End-Stage Liver Disease-Na skorları orta ve derin hiponatremi gruplarında diğer gruplara göre daha yüksekti ( $p < 0.05$ ). Asit sıvısında hiponatremi mortalite için bağımsız bir prediktör olarak bulundu ve mortalite riski derin hiponatremisi olan hastalarda hiponatremi olmayan hastalara göre 29.55 kat daha fazla bulundu. **Sonuç:** Bu çalışmada asit sıvısında 125 mEq/L'den daha düşük sodyum düzeyi ile artmış sirotik komplikasyonlar ve mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Hiponatremi, hepatic ensefalopati, hepatorenal sendrom, spontan bakteriyel peritonit

on, hyponatremia is associated with an increased risk of ascites, spontaneous bacterial peritonitis (SBP), hepatic encephalopathy (HES) and hepatorenal syndrome (HRS). (9). For hyponatremia, a limit of 130 mEq/L is generally taken as basis and almost one fifth of decompensated cirrhosis patients have hyponatremia (10).

Ascites is the most common complication of cirrhosis. The development of ascites in cirrhotic patients is considered as a decompensation finding and 5-year mortality

**Correspondence:** Mustafa KAPLAN

Ahi Evran University, Department of Gastroenterology,  
40100, Kırşehir, Turkey

Faks: +90 386 311 39 58 • Email: mustafakaplandr@yahoo.com

Kaplan M, Ateş İ, Kayhan Akdoğan M, et al. The prognostic utility of ascites sodium level in cirrhotic patients. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:87-93. DOI: 10.17941/agd.977865

Manuscript Received: 10.12.2020 • Accepted: 25.01.2021

is 50% in patients with ascites (11). Although ascites itself is an important prognostic marker for cirrhosis, the parameters studied in ascites fluid are used for diagnostic purposes rather than prognostic purposes (12). In our literature review, there is no study investigating that ascites sodium level can be used for prognostic purposes. Therefore, in this study, we investigated the usefulness of ascites sodium level for prognostic purposes and its relationship with two-years mortality, SBP, HES and HRS.

## MATERIALS and METHODS

This study was conducted on 72 patients with liver cirrhosis who had ascites sampling was done between July and October 2018. Etiological factors of the liver cirrhosis were recorded from patient files. Patients under 18 years of age, patients with incomplete files, severe heart failure, nephrotic syndrome or electrolyte disorder; patients with complications such as HES, HRS and SBP at admission and patients using diuretics for any other reason during the application were excluded from the study. Patients who were sampled of ascites for any other reasons at the time of admission (to investigate infection or acid etiology) and whose ascites sodium level had been studied were included in this study.

Hemoglobin, white blood cell count (WBC), platelet, international normalized ratio (INR), albumin, creatinine, sodium and potassium values were obtained from patient files. Child-Pugh, MELD and MELD-Na scores were calculated at admission. Complications were evaluated with 6-month follow-up. Those who were followed for less than six months were excluded from the study.

For HES, the hepatic encephalopathy scoring algorithm (HESA) score that recommended by 'International Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus Association' was used (13). The diagnosis of SBP was based on a neutrophil [polymorphonuclear leukocyte (PMNL)] number greater than 250/mm<sup>3</sup> in the ascitic fluid (14). HRS was diagnosed with using actual criterias after exclusion of secondary causes (15). Mortality during the follow-up period was recorded by using national databases. Patients were evaluated according to ascites sodium levels in four groups: no hyponatremia (> 135 mEq/L), mild hyponatremia (130-134 mEq/L), moderate hyponatremia (125-129 mEq/L), and deep hyponatremia (<125 mEq/L).

Statistical analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) and Medcalc 11.4.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). The normal distribution of the data was evaluated by Kolmogorov Smirnov test. Numerical variables with normal distribution were shown

as mean  $\pm$  standard deviation, and numerical variables without normal distribution were shown as median (min-max). Categorical variables were expressed as numbers and percentages. The comparison of numerical variables between hyponatremia patient groups was evaluated by ANOVA (in the normal distribution numerical variables) and Kruskal Wallis H test (in the non-normally distributed numerical variables). Bonferroni correction was used as posthoc analysis. Chi-square and Fisher's exact chi-square test were used to compare categorical data. Multi-variable Cox regression analysis was used to determine possible risk factors predicting mortality. Kaplan-Meier analysis was used for survival. Diagnostic performance assessment of possible risk factors for predicting mortality was performed by ROC Curve analysis.  $P < 0.05$  was accepted as statistically significant.

This study was designed in accordance with the 2013 Brazilian version of the Helsinki Declaration and approved by the Ethics Committee and Research Committee of our hospital (Ministry of Health, Ankara Yüksek İhtisas Hospital; 22.02.2018/34). Written consent was obtained from all participants who included in the study.

## RESULTS

The study population consisted of 72 cirrhotic patients [32 female (44.4%) and 40 male (55.6%)]. The mean age of the patients was  $58.8 \pm 14.3$  years. Thirty-eight patients had cryptogenic cirrhosis (52.8%), 16 had cirrhosis due to hepatitis B (22.2%), and 6 had alcoholic cirrhosis (8.3%). The patients were followed up for 2 years and 33 patients died (45.8%). During follow up, HES developed in 13 patients (18.1%), HRS in 13 patients (18.1%), and SBP in 32 patients (44.4%). The mean Child-Pugh score was  $9.5 \pm 1.8$  (range: 6-13), the median MELD score was 14.5 (range: 6-40), and the median MELD-Na score was 21 (range: 6-40). It was revealed that 29 patients did not have hyponatremia (40.3%), 16 patients had mild hyponatremia (22.2%), 17 patients had moderate hyponatremia (23.6%) and 10 patients had deep hyponatremia (13.9%).

The clinical findings of the patients according to hyponatremia groups are shown in Table 1. According to this; age, sex and ascites etiology did not differ significantly between hyponatremia groups. The rate of HES, HRS and SBP was higher in deep hyponatremia group compared to other hyponatremia groups ( $p < 0.05$ ). The mean Child-Pugh and the median MELD-Na scores were similar in the moderate and deep hyponatremia groups and were higher than other groups ( $p < 0.05$ ). Mortality rate was higher in patients with deep hyponatremia compared to other hyponatremia groups ( $p < 0.05$ ) and median survival time was low in these patients ( $p < 0.05$ ).

**Table 1. Distribution of demographic and clinical characteristics by hyponatremia groups**

Variables	Hyponatremia in Ascites				p
	None (> 135) n = 29	Mild (130-135) n = 16	Moderate (125-129) n = 17	Deep (< 125) n = 10	
Age	63.2 ± 14.8	60.0 ± 18.0	54.3 ± 8.4	51.6 ± 9.6	0.064
Sex					
Female	11 (37.9)	8 (50.0)	8 (47.1)	5 (50.0)	0.850
Male	18 (62.1)	8 (50.0)	9 (52.9)	5 (50.0)	
Ascites etiology					
Cryptogenic	18 (62.1)	8 (50.0)	7 (41.2)	5 (50.0)	0.124
Hepatitis B	6 (20.7)	5 (31.3)	3 (17.6)	2 (20.0)	
Hepatitis C	2 (6.9)	-	-	-	
Alcoholic	2 (6.9)	-	3 (17.6)	1 (10.0)	
BCS	1 (3.4)	1 (6.3)	-	-	
Veno-occlusive disease	-	-	4 (23.5)	2 (20.0)	
Biliary cirrhosis	-	1 (6.3)	-	-	
Cirrhosis due to NASH	-	1 (6.3)	-	-	
HES	3 (10.3)	1 (6.2)	3 (17.6)	6 (60.0)	0.004*
HRS	4 (13.8)	1 (6.3)	2 (11.8)	6 (60.0)	0.006*
SBP	8 (27.6)	5 (31.3)	11 (64.7)	8 (80.0)	0.006*
Child-Pugh score	8.9 ± 1.7 <sup>cd</sup>	9.2 ± 1.8 <sup>cd</sup>	10.4 ± 1.8 <sup>ab</sup>	10.3 ± 1.8 <sup>ab</sup>	0.042*
MELD score	14 (8-40)	15 (6-31)	26 (9-31)	18.5 (13-40)	0.217
MELD-Na score	15 (6-40) <sup>cd</sup>	19 (9-34) <sup>cd</sup>	28 (19-34) <sup>ab</sup>	25.5 (18-40) <sup>ab</sup>	< 0.001*
Hemoglobin	10.2 ± 1.9	11.5 ± 2.1	10.3 ± 1.5	11.7 ± 3.1	0.099
Platelets	105 (26-421)	113 (35-456)	152 (47-469)	116 (27-146)	0.453
INR	1.4 (1-4.1)	1.5 (1-4)	1.5 (1-3.4)	1.6 (1.2-2.8)	0.487
Creatinine	1 (0.4-4.3)	1 (0.5-5.6)	1.3 (0.7-2.5)	1.2 (0.6-2.7)	0.326
Albumin	2.5 ± 0.6	2.7 ± 0.8	2.2 ± 0.7	2.7 ± 0.7	0.106
Potassium	4.3 ± 0.6	4.2 ± 0.7	4.6 ± 0.5	4.1 ± 1.0	0.133
Sodium	137.3 ± 4.0 <sup>bcd</sup>	132.6 ± 3.4 <sup>acd</sup>	128.6 ± 3.3 <sup>abd</sup>	120.1 ± 3.3 <sup>abc</sup>	< 0.001*
Ascites sodium	140.6 ± 3.7 <sup>bcd</sup>	132.6 ± 2.1 <sup>acd</sup>	125.5 ± 3.3 <sup>abd</sup>	111.5 ± 5.4 <sup>abc</sup>	< 0.001*
Ascites WBC (x10 <sup>3</sup> )	300 (100-900)	400 (100-900)	300 (110-720)	350 (200-700)	0.450
Ascites neutrophils	200 (100-790)	200 (100-700)	400 (100-630)	200 (100-500)	0.231
Ascites glucose	118 (86-265)	139 (67-234)	120 (29-145)	151.5 (85-301) <sup>abc</sup>	0.031*
Ascites albumin	0.5 (0.1-2)	0.7 (0.1-3.2)	0.8 (0.1-1.5)	0.4 (0.2-2.4)	0.691
Mortality	5 (17.2)	8 (50.0)	10 (58.8)	10 (100.0)	< 0.001*
Follow-up	22.8 ± 3.8 <sup>d</sup>	20.4 ± 4.2 <sup>d</sup>	18.6 ± 5.5 <sup>d</sup>	10.2 ± 2.2 <sup>abc</sup>	< 0.001*

BCS: Budd-Chiari Syndrome, NASH: Non-alcoholic steatohepatitis, HES: Hepatic encephalopathy, HRS: Hepatorenal syndrome, SBP: Spontaneous bacterial peritonitis, INR: International normalized ratio, WBC: White blood cell count.

Numerical variables showing normal distribution were shown as mean ± standard deviation. Numerical variables without normal distribution were shown as median (min-max). Categorical variables were expressed as numbers (%).

a: p < 0.05 vs hyponatremia (bonferroni adjusted)

b: p < 0.05 vs hyponatremia (bonferroni adjusted)

c: p < 0.05 vs hyponatremia (bonferroni adjusted)

d: p < 0.05 vs hyponatremia (bonferroni adjusted)

\* p < 0.05

During 2-years follow-up, survival-related findings of cirrhotic patients are shown in Table 2. Accordingly, possible risk factors are: presence of HES, presence of HRS, presence of SBP, increased Child-Pugh score, increased MELD score, increased MELD-Na score, increased creatinine level, low sodium level, low ascites sodium level, presence of mild ascites hyponatremia, presence of moderate ascites hyponatremia and presence of deep ascites hyponatremia.

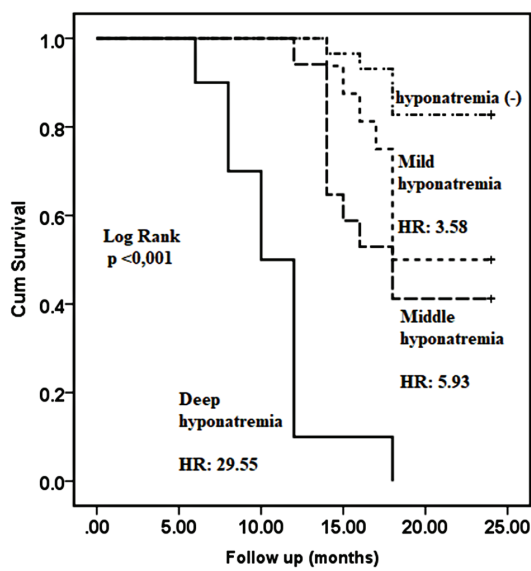
In the multivariable Cox regression model, where possible risk factors were included presence of HRS (HR: 6.36;

$p < 0.001$ ), presence of mild ascites hyponatremia (HR: 3.58;  $p = 0.025$ ), presence of moderate ascites hyponatremia (HR: 5.93;  $p = 0.001$ ) and presence of deep ascites hyponatremia (HR: 29.55;  $p < 0.001$ ) were found as independent predictors of mortality. Patients with mild hyponatremia had a 3.58-fold mortality risk compared to those without hyponatremia, patients with moderate hyponatremia had a 5.93-fold mortality risk compared to those without hyponatremia, patients with deep hyponatremia had a 29.55-fold mortality risk compared to those without hyponatremia (Figure 1).

**Table 2. Survival-related findings in two-year follow-up in cirrhosis patients**

Variables	Univariable		Multivariable	
	HR (95 CI)	p	HR (95 CI)	p
Age	0.98 (0.96-1.01)	0.985	-	-
Sex				
Female	ref			
Male	1.61 (0.78-3.31)	0.200	-	-
HES	6.05 (2.96-12.33)	< 0.001*	-	-
HRS	5.90 (2.90-12.01)	< 0.001*	6.36 (2.86-14.13)	< 0.001*
SBP	2.31 (1.15-4.61)	0.018*	-	-
Child-Pugh	1.34 (1.10-1.62)	0.003*	-	-
MELD	1.05 (1.01-1.09)	0.006*	-	-
MELD-Na	1.07 (1.03-1.12)	< 0.001*	-	-
Hemoglobin	1.10 (0.94-1.30)	0.240	-	-
Platelets	1.00 (0.99-1.01)	0.934	-	-
INR	1.37 (0.94-1.99)	0.104	-	-
Creatinine	1.35 (1.05-1.73)	0.020*	-	-
Albumin	0.82 (0.47-1.42)	0.466	-	-
Potassium	0.83 (0.48-1.44)	0.509	-	-
Sodium	0.83 (0.78-0.89)	< 0.001*	-	-
Ascites sodium	0.90 (0.87-0.93)	< 0.001*	-	-
None	ref		ref	
Mild	3.20 (1.05-9.80)	0.041*	3.58 (1.17-10.97)	0.025*
Moderate	4.65 (1.06-13.66)	0.005*	5.93 (1.98-17.80)	0.001*
Deep	30.03 (9.82-91.82)	< 0.001*	29.55 (8.93-97.81)	< 0.001*
Ascites WBC	1.00 (0.99-1.00)	0.373	-	-
Ascites neutrophils	1.00 (0.99-1.00)	0.441	-	-
Ascites glucose	0.99 (0.99-1.01)	0.542	-	-
Ascites albumin	1.12 (0.63-1.98)	0.710	-	-
-2 Log Likelihood: 213.9; $p < 0.001$				

HES: Hepatic encephalopathy, HRS: Hepatorenal syndrome, SBP: Spontaneous bacterial peritonitis, INR: International normalized ratio, WBC: White blood cell count. HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval, Ref: reference, \* $p < 0,05$



**Figure 1.** Multivariable Cox regression model that possible risk factors were included.

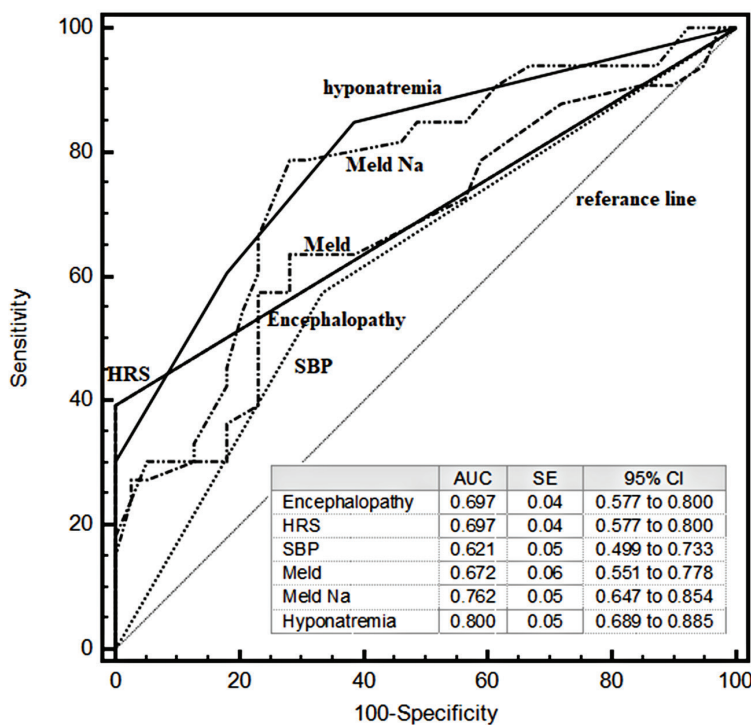
performance compared to SBP risk factor for predicting mortality, but it did not show superiority compared to HES, HRS, MELD and MELD-Na risk factors.

### DISCUSSION

This study was the first to investigate the prognostic significance of ascites sodium level, and it was shown that deep hyponatremia of less than 125 mEq/L in ascites was associated with increased cirrhotic complications and mortality.

In our study, it was shown that as ascites sodium decreased, complications such as HES, HRS and SBP, which are direct determinants of the prognosis of cirrhosis, increased. As it is known, HES is associated with increased hospitalization, hospital costs and mortality (16). Bustamante et al. revealed that 1-year life expectancy in cirrhotic patients with HES was 42% and 3-year life expectancy was only 23% (17). There are many factors that precipitate the development of HES. In one study, it was reported that hyponatremia exacerbated HES by increasing brain edema and that hyponatremia should be treated in the treatment of HES (18). There are no studies in the literature that correlate the ascites sodium level with HES. However, in our study, the risk of HES development

The diagnostic performance of possible risk factors for predicting mortality is shown in Figure 2. According to this; ascites hyponatremia risk factor showed superior



Hyponatremia vs Encephalopathy	
ΔAUC	0.103
p value	0.122
Hyponatremia vs HRS	
ΔAUC	0.103
p value	0.146
Hyponatremia vs SBP	
ΔAUC	0.178
p value	0.009
Hyponatremia vs Meld	
ΔAUC	0.127
p value	0.109
Hyponatremia vs Meld Na	
ΔAUC	0.037
p value	0.557

AUC : Area under the curve  
 SE : Standard error  
 CI : Confidence interval  
 ΔAUC: AUC difference

**Figure 2.** The diagnostic performance of possible risk factors for predicting mortality.

in the follow-up was at most 20% in the no hyponatremia, mild or moderate hyponatremia groups, while this rate increased to 60% in the deep hyponatremia group. Although hyponatremia in ascites is an independent predictor of mortality, it is seen that hyponatremia in ascites has a higher AUC value compared to HES in ROC-curve analysis when independent predictors of mortality are compared.

Similarly, HRS and SBP are closely related to mortality in cirrhotic patients. In particular, the development of HRS is an important factor for short-term mortality (19). Portal hypertension and related systemic vasodilatation lead to activation of sodium-retaining neurohumoral mechanisms involving the renin-angiotensin-aldosterone system, the sympathetic nervous system, and antidiuretic hormone (ADH). Ascites is formed by retention of sodium and water to compensate for the low effective circulation volume. In late stages of cirrhosis, hyponatremia occurs with excess water retention. With the development of hyponatremia, the development of hepatorenal syndrome is accelerated (8). This relationship is seen more clearly in our study. As a matter of fact, HRS is seen significantly more in the presence of deep hyponatremia in the ascites.

In our study, SBP is seen more frequently in deep hyponatremia group than other groups. One reason for this may be that patients in this group have a worse prognosis. As a matter of fact, previous studies showed that the prevalence of SBP increases as the stage of cirrhosis increases (20). Another possible reason may be that the low ascites sodium level causes more susceptibility to infection as it disrupts blood electrolyte and pressure balance.

In our study, the presence of hyponatremia in ascites was correlated with MELD-Na score. As the hyponatremia deepens in the ascites, the patients' MELD-Na score increases. As it is known, MELD-Na score is a very important current score used to determine the need for transplantation (21). Considering this close relationship in our study, we think that hyponatremia in ascites may also be used for prognostic purposes such as hyponatremia included in the MELD-Na score, and perhaps a new score may be developed to determine the need for transplantation and complications, including ascites sodium level.

In our literature review, sampling of ascites is generally used for diagnostic purposes in patients with decompensated cirrhosis. Most parameters, especially ascites neutrophil and albumin, are used to determine the complica-

tions of cirrhosis or to classify ascites (22,23). As in our study, many parameters have been studied for determination of prognosis (24,25), but there are not many studies done especially with blood electrolytes. Therefore, we believe that our study gives a new dimension to the approach to patients with ascites.

When independent risk factors for mortality were compared, the presence of hyponatremia in ascites outweighed only SBP. However, ROC-Curve analysis showed higher AUC values compared to other parameters. We think that hyponatremia in ascites is useful for early prognosis because of the need for detailed clinical and laboratory investigations for the determination of HES, HRS and SBP, but the ascites sodium value can be easily measured. Also in our study, ascites sodium level is looked before the other complications or mortality developed and this condition supports the idea of being an early parameter for prognosis determination.

Because serum hyponatremia often appears in advanced stages of cirrhosis, treatment is often too late. Since the serum sodium level of some of the patients with deep hyponatremia in ascites is still within normal limits, it suggests that the ascites sodium level may be an earlier prognostic marker than the serum sodium level.

The most important limitation of our study was the small number of patients. However, the presence of 72 cirrhosis patients with almost any etiology is considered sufficient for statistical analysis. Another important limitation is that some important complications such as hepatocellular carcinomas (HCC) are not included in the study analysis. However, the inclusion of major complications of cirrhosis such as HES, HRS and SBP in the analysis and comparing it with mortality, strengthens our study.

In conclusion, the presence of hyponatremia in ascites is an important predictor of mortality and cirrhosis complications and this relationship becomes more pronounced as the hyponatremia deepens. We think that ascites sodium level can be used for prognostic purposes just like hyponatremia in serum. Further studies are needed on this subject.

**Conflicts of interest:** *The authors declare that there are no conflicts of interest.*

**Ethics:** *This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Ethics committee approval was received from Ministry of Health, Ankara Yüksek İhtisas Hospital (22.02.2018/34).*

## REFERENCES

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014;383:1749-61.
2. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2877.
3. Puentes JCP, Rocha H, Nicolau S, Ferrão G. Effectiveness of the MELD/Na score and the Child-Pugh score for the identification of palliative care needs in patients with cirrhosis of the liver. *Indian J Palliat Care* 2018;24:526-8.
4. Benedeto-Stojanov D, Nagorni A, Bjelaković G, Stojanov D, et al. The model for the end-stage liver disease and Child-Pugh score in predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and esophageal variceal bleeding. *Vojnosanit Pregl* 2009;66:724-8.
5. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32-9.
6. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-26.
7. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;130:1652-60.
8. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2015;21:3197-205.
9. Barakat AA, Metwaly AA, Nasr FM, et al. Impact of hyponatremia on frequency of complications in patients with decompensated liver cirrhosis. *Electron Physician* 2015;7:1349-58.
10. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P; CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-42.
11. Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:308.
12. Zhu FL, Ling AS, Wei Q, Ma J, Lu G. Tumor markers in serum and ascites in the diagnosis of benign and malignant ascites. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:719-22.
13. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)* 2009;50:2014-21.
14. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *International Ascites Club. J Hepatol* 2000;32:142-53.
15. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164-76.
16. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: An update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol* 2017;5:142-51.
17. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-5.
18. Iwasa M, Takei Y. Pathophysiology and management of hepatic encephalopathy 2014 update: Ammonia toxicity and hyponatremia. *Hepatol Res* 2015;45:1155-62.
19. Shah N, Silva RG, Kowalski A, Desai C, Lerma E. Hepatorenal syndrome. *Dis Mon* 2016;62:364-75.
20. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis—bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1116-31.
21. Samuel D. MELD-Na as a prognostic score for cirrhotic patients: Hyponatremia and ascites are back in the game. *J Hepatol* 2009;50:836-8.
22. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, et al. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-20.
23. Gokturk HS, Demir M, Ozturk NA, et al. The role of ascitic fluid viscosity in the differential diagnosis of ascites. *Can J Gastroenterol* 2010;24:255-9.
24. Zhu FL, Ling AS, Wei Q, Ma J, Lu G. Tumor markers in serum and ascites in the diagnosis of benign and malignant ascites. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:719-22.
25. Huang LL, Xia HH, Zhu SL. Ascitic fluid analysis in the differential diagnosis of ascites: focus on cirrhotic ascites. *J Clin Transl Hepatol* 2014;2:58-64.

## Geriatrik popülasyonda kolestatik karaciğer hastalıklarında etioloji ve tanısal yaklaşım: 185 vakalık tek merkez deneyimi

Etiology and diagnosis of cholestatic liver diseases in the geriatric population: A single-center experience of 185 cases

İD Gökhan KÖKER<sup>1</sup>, İD Seyit UYAR<sup>1</sup>, İD Gülhan ÖZÇELİK KÖKER<sup>1</sup>, İD Mehmet Mutlu ÇATLI<sup>1</sup>, İD Yasin ŞAHİNTÜRK<sup>1</sup>, İD Feyzi BOSTAN<sup>1</sup>, İD Ayhan Hilmi ÇEKİN<sup>2</sup>

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>1</sup>İç Hastalıkları Kliniği, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Kliniği, Antalya

**Giriş ve Amaç:** Kolestatik etiyojik nedenlerinin ve klinik bulgularının 65 yaş üstü hastalarda geniş hasta popülasyonu ile dökümanite edilmesi amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Kolestatik nedeniyle yatışı yapılan 65 yaş ve üstü hastalar retrospektif olarak şikayetleri, laboratuvar parametreleri ve görüntüleme sonuçlarına göre değerlendirildi. Benign ve malign etiyojik nedenler olarak iki gruba ayrılan hastalarda malignite göstergesi olabilecek parametreler için ileri analiz yapıldı. **Bulgular:** Çalışmamıza retrospektif olarak 65 yaş ve üstü 185 hasta dahil edildi. 109 (%58.9) hastanın etiyojisi benign, 69 (%37.3) hastanın malign nedenlere bağlı olarak saptandı. 56 hastada (%30.3) koledokolitiazis, 25 hastada (%13.5) kolanjioselüler karsinom, 23 hastada (%12.4) pankreas kanseri en sık görülen tanılardı. En sık başvuru şikayeti karın ağrısıydı. Sarılık şikayetiyle başvuran hastaların %45.6'sı (n: 52) benign, %54.4'ü (n: 62) malign iken kilo kaybıyla başvuran hastaların %6.2'si benign, %93.8'i maligndi. Sarılık ve/veya kilo kaybı şikayetiyle başvuran hastaların malign olma ihtimali istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p < 0.001). Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre total bilirübin ve alkalin fosfatazın diğer değişkenlerden bağımsız olarak malignite ile pozitif olarak ilişkili olduğu görüldü. Ultrasonografi ile 185 hastanın 85'ine (%46) tanı koyulabilirken, 100'üne (%54) ise tanı koyulamadığı görülmüştür. **Sonuç:** Geriatrik popülasyonda kolestatik etiyojisinde benign sebepler daha sık görülmüştür. Sarılık ve kilo kaybı şikayetleri olan ve/veya bilirübin ve alkalin fosfataz düzeyi yüksek olan hastalarda ise malign hastalıklar ayrıncı tanıda öncelikli olmalıdır. Ultrasonografi geriatrik popülasyondaki kolestatik hastalarda tanı koymada yetersiz bulunmuş, ileri görüntüleme tetkiklerine ihtiyaç duyulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Kolestatik, geriatrik popülasyon, sarılık, benign/malign etiyojisi, koledokolitiazis, kolanjioselüler kanser

### GİRİŞ

Kolestatik, terim olarak Yunanca kökenlidir ve safra akışının durması anlamına gelir (1). Safranin oluşumu ve atılımı hayati bir fonksiyondur. İlaçlar, enfeksiyonlar, otoimmün, metabolik ve genetik hastalıklar neticesinde safranin oluşumunda ve/veya safra akımındaki bozukluk sonucunda gelişen kaşıntı, halsizlik ve genelde eşlik eden sarılık ile karakterize klinik tablo kolestatik olarak tanımla-

**Background and Aims:** In this study, we aimed to analyze the etiology of cholestasis in a large geriatric patient population according to their complaints, laboratory parameters, and imaging results. **Materials and methods:** A total of 185 geriatric patients (age: > 65 years) with cholestasis were included in this retrospective study. The patients were divided into two groups, i.e., benign etiology and malignant etiology, in order to further analyze parameters that could indicate malignancy. **Results:** A total of 109 (58.9%) patients had benign etiologies and 69 (37.3%) had malignant etiologies. The most common etiologies were choledocholithiasis [56 patients (30.3%)], cholangiocellular carcinoma [25 patients (13.5%)], and pancreatic cancer [23 patients (12.4%)]. The chief complaint was abdominal pain. In patients with jaundice, benign diseases accounted for approximately 45.6% of etiologies, whereas malignant diseases accounted for approximately 54.4% of etiologies. In patients with weight loss, benign diseases accounted for approximately 6.2% of etiologies, whereas malignant diseases accounted for approximately 93.8% of etiologies. In addition, both conditions were statistically significant (p < 0.001). Multivariate regression analysis showed that total bilirubin and alkaline phosphatase were independent markers for malignant diseases. Ultrasonography correctly diagnosed only 46% of patients. **Conclusion:** Benign etiologies are the most frequent diagnosis for the management of cholestasis in the geriatric population. In patients with complaints of jaundice and weight loss and/or patients with high bilirubin and alkaline phosphatase levels, malignant diseases should be a priority in the differential diagnosis. Ultrasonography was inadequate in diagnosing cholestasis in the geriatric population, and further imaging studies are needed.

**Key words:** Cholestasis, geriatric population, jaundice, benign/malignant etiology, choledocholithiasis, cholangiocellular cancer

nır (2). Tanısal ve tedavi yaklaşımında kolaylık sağlanması amacıyla kolestatik intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere iki ana grupta değerlendirilir. İntrahepatik kolestatik, hepatoselüler disfonksiyon ve intrahepatik safra yollarının obstrüksiyonlarına sekonder olarak gelişirken, ekstrahepatik kolestatik ise ana safra yollarında safra akımına engel olan patolojiler sonucunda gelişmektedir (3). Tüm has-

**İletişim:** Gökhan KÖKER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İç Hastalıkları Kliniği, Muratpaşa/Antalya  
E-mail: gkhkkr@hotmail.com

Köker G, Uyar S, Özçelik Köker G, et al. Etiology and diagnosis of cholestatic liver diseases in the geriatric population: A single-center experience of 185 cases. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2021;20:94-103.  
DOI: 10.17941/agd.980348

Geliş Tarihi: 25.02.2021 • Kabul Tarihi: 20.07.2021



talıklarda olduğu gibi kolestatik hastalara yaklaşımda da dikkatli bir anamnez ve fizik muayene tanıda önemli ipuçları verebilir (1). Kolestatik şüphelenilen hastaların tanı, tedavi ve takiplerinde laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri yol göstericidir (4). Kolestatik primer olarak mortalite ve morbidite sebebi değildir; fakat kolanjit, sepsis, akut böbrek hasarı ve santral sinir sistemi disfonksiyonu gibi ciddi komplikasyonları hastalığın mortal seyretmesine sebep olabilir (1).

Yaşlanma, birçok biyolojik yolun yavaşlaması ve/veya durmasıyla karakterize geri dönüşü olmayan fizyolojik bir süreçtir. Değişen fizyolojik yapı geriatrik popülasyonda birçok hastalığın etiyoloji ve epidemiyolojisinde farklılıklar yaratır (5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2016 yılı dünya nüfusunun %12.5'ini yaşlı kişiler oluşturmaktadır (6). Geriatrik yaş grubundaki insanların, 2060 yılına gelindiğinde 3.25 kat artarak dünya nüfusunun %29.7'sini oluşturacağı tahmin edilmektedir (7).

Geriatrik hasta grubunda hastaneye yatış oranları diğer yaş gruplarına göre artmıştır. Bozulan fizyolojik yapı ve artan ek hastalık oranları yaşlı hastalarda kolestatik önemli bir sağlık sorunu haline getirmektedir. Hızlı ve doğru tanı bu hastaların prognozlarında önemli rol oynar (8). Bu çalışmada kolestatik karaciğer hastalığı nedeniyle İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Kliniği'ne yatırılan 65 yaş ve üstü hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve etiyolojilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Gastroenteroloji Kliniği'ne Mayıs 2015-Mayıs 2017 tarihleri arasında kolestatik nedeni ile yatışı yapılan 65 yaş ve üstü hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya 91'i (%49.2) kadın 94'ü (%50.2) erkek olmak üzere toplam 185 hasta dahil edildi. Aynı zamanda hastalar; DSÖ'nün, yaşlılığı demografik anlamda sınıflandırmasına göre 65-74 yaş arası erken yaşlılık, 75-84 yaş arası yaşlılık, 85 yaş üzeri ise ileri yaşlılık olmak üzere 3 gruba ayrıldılar. Hastaların kolestatik tanısına eşlik eden kronik hastalıkları Diyabetes Mellitus (DM), hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), epilepsi, konjestif kalp yetmezliği (KKY), hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, siroz, hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), serebrovasküler olay (SVO), malignite şeklinde ek hastalıklar olarak belirtildi. Hastaların demografik özellikleri, hastaneye başvuru şikayetleri, özgeçmiş özellikleri, total bilirübin, direkt bilirübin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), sedimantasyon, C-re-

aktif protein (CRP) gibi laboratuvar parametreleri, ultrasonografi (USG), magnetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT), endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) gibi görüntüleme yöntemlerinin sonuçları, hastaların kolestatik etiyolojileri belirlenip hazırlanmış olan standart kayıt formlarına kaydedilmiştir. Bu veriler ışığında total bilirübin seviyesi 2 mg/dl ve üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Total bilirübini 2 mg/dl'nin altında olanlar veya 65 yaş altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min.), maksimum (maks.) değerleri ile sunulmuştur. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Normallik testinde gruptaki örneklem sayısı 50'den küçük olduğunda Shapiro Wilks, büyük olduğunda Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi, sağlandığı durumlarda ise Student t testi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grubun parametrik olmayan karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, anlamlı çıkan durumlar için post-hoc test olarak Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Analizler SPSS 22.0 paket programı ile yapılmıştır. 0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Etik Kurul Onayı

Bu araştırma retrospektif olarak tasarlanmış klinik bir çalışmadır. Etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar No: 24.03.2016/76-3).

## BULGULAR

Çalışmaya 91'i kadın, 94'ü erkek olmak üzere 185 hasta dahil edildi. Erkeklerin kadınlara oranı 1:1.03 idi. Hastaların yaş ortalaması  $76.5 \pm 7.5$  olarak hesaplandı. Hastaların %56'sında kolestatik tanısına eşlik eden bir veya birden fazla ek hastalık vardı. Çalışma popülasyonunun karakteristik özellikleri Tablo 1'de özetlendi.

185 hastadan 178'inin kolestatik etiyolojisi saptanırken 7'sinin kolestatik nedeni saptanamamıştır. Bu hastaların 3 tanesinin takiplerinde tamamen iyileştiği, 4 tanesinin ise hastanemizde bulunmaması üzerine endoskopik ultrasonografi (EUS) için başka bir merkeze yönlendirildiği saptandı. EUS için yönlendirilen hastaların çalışma esnasında tekrar hastanemize başvurmadığı görüldü. Bu 7 kişilik grup kolestatik etiyoloji kısmında etiyolojisi belirsiz olarak belirtildi.

**Tablo 1. Çalışma popülasyonunun karakteristik özellikleri**

	n = 185	%
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	91	49.2
Erkek	94	50.8
<b>Yaş grubu</b>		
65-74	76	41.1
75-84	74	40
> 85	35	18.9
<b>Ek hastalık</b>		
Yok	56	30.3
Var	129	69.7

Hastalar benign, malign ve etiyojisi belirsiz olarak 3 gruba ayrıldığında; 109 (%58.9) hastanın etiyojisi benign, 69 (%37.3) hastanın etiyojisi malign, 7 (%3.8) hastanın ise etiyojisi belirsizdi. Hem malign hem de benign hastaların yaş ortalamaları 76 saptandı ve iki grubun yaş ortalaması arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.995$ ).

Hastalar benign ve malign olarak 2 gruba ayrıldığında ise 109 benign hastanın 56'sı kadın iken 53'ü erkekti. 69 malign hastanın ise 31'i kadın, 38'i erkekti. Cinsiyetin malign

veya benign özelliklerle ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p = 0.402$ ). Benign ve malign hastaların yaş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p = 0.917$ ). Benign hastaların 81'ine (%74.3) ek bir kronik hastalık eşlik ederken, malign hastaların 45'ine (%65.2) ek bir kronik hastalığın eşlik ettiği görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.194$ ).

Araştırmamızda kolestaza sebep olan tanılar incelendiğinde; 56'sının (%30.3) koledokolitiazis, 25'inin (%13.5) kolanjioselüler karsinom, 23'ünün (%12.4) pankreas kanseri, 18'inin (%9.7) pankreatit, 14'ünün (%7.6) siroz, 10'unun (%5.4) hepatoselüler karsinom, 8'inin (%4.3) periampüller tümör, 10'unun (%5.4) sepsis, 4'ünün (%2.2) ilaca bağlı kolestaz, 3'ünün (%1.6) başka bir tümörün karaciğer metastazı, 3'ünün (%1.6) HBV enfeksiyonu, 2'sinin (%1.1) parazite bağlı kolestaz, 2'sinin (%1.1) otoimmün hepatit olduğu saptandı. 7 (%3.8) hastada ise kolestaza neden olan etiyojisi saptanamadı (Tablo 2). Kolestaz sebebinin pankreatite bağladığımız hastaların kadın oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p = 0.039$ ) (Tablo 2).

Etiyojistik nedenlerin kolestaz tiplerine göre intrahepatik ve ekstrahepatik olarak 2 gruba ayrılarak, benign ve malign olarak gruplandırıldığındaki dağılımı Tablo 3'te detaylı olarak verilmiştir.

**Tablo 2. Etiyojistik sebepler ve hastaların dağılımı (n=185)**

Etiyojisi	Tüm Hastalar n = 185 (%)	Yaş Ort ± SS	Cinsiyet		P
			Kadın n (%)	Erkek n (%)	
Koledokolitiazis	56 (30,3)	76.85 ± 7.39	26 (28.6)	30 (31.9)	0.406
Kolanjioselüler karsinom	25 (13.5)	79.2 ± 7.71	14 (15.4)	11 (11.7)	0.465
Pankreas kanseri	23 (12.4)	74.13 ± 6.98	10 (11)	13 (13.8)	0.555
Pankreatit	18 (9.7)	76.94 ± 9.23	13 (14.3)	5 (5.3)	<b>0.039</b>
Siroz	14 (7.6)	75.57 ± 6.9	8 (8.8)	6 (6.4)	0.535
HCC	10 (5.4)	77 ± 7.97	4 (4.4)	6 (6.4)	0.548
Sepsis	10 (5.4)	74.63 ± 6.7	4 (4.4)	6 (6.4)	0.496
Periampüller tümör	8 (4.3)	73.13 ± 6.01	2 (2.2)	6 (6.4)	0.161
İlaca bağlı	4 (2.2)	76.25 ± 6.8	2 (2.2)	2 (2.1)	0.976
HBV	3 (1.6)	69.67 ± 6.43	1 (1.1)	2 (2.1)	0.582
Metastaz	3 (1.6)	80.67 ± 5.51	1 (1.1)	2 (2.1)	0.582
OİH	2 (1.1)	72.5 ± 9.19	1 (1.1)	1 (1.1)	0.984
Parazit	2 (1.1)	72.5 ± 9.19	1 (1.1)	1 (1.1)	0.298
Etiyojisi belirsiz	7 (3.8)	77.14 ± 9.82	4 (4.4)	3 (3.2)	0.667
<b>Toplam</b>	<b>185 (100)</b>		<b>91 (49.2)</b>	<b>94 (50.8)</b>	

HCC: Hepatoselüler karsinom, HBV: Hepatit B virüsü, OİH: Otoimmün hepatit.

**Tablo 3. Etiyolojik nedenlerin kolestatiz tipine göre dağılımı (n = 178)**

Kolestatiz Tipi		N: 178	%	
İntrahepatik (n: 46)	Benign (n: 33)	Siroz	14	7.9
		İlaca bağlı	4	2.2
		Sepsis	10	5.6
		OİH	2	1.1
		HBV	3	1.7
	Malign (n: 13)	HCC	10	5.6
	Metastaz	3	1.7	
Ekstrahepatik (n: 132)	Benign (n: 76)	Koledokolitiazis	56	31.4
		Pankreatit	18	10.1
		Parazit	2	1.1
	Malign (n: 56)	Pankreas kanseri	23	12.9
		Kolanjiyoselüler karsinom	25	14
		Periampuller tümör	8	4.5

OİH: Otoimmün hepatit, HBV: Hepatit B virüsü, HCC: Hepatoselüler karsinom.

Kolestatiz etiyolojilerinin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; 65-74 yaş aralığında en sık benign kolestatiz sebebi koledokolitiazis (%27.6) iken, en sık malign kolestatiz sebebi pankreas kanseri (%18.4) idi. 75-84 yaş arasında en sık benign kolestatiz sebebi koledokolitiazis (%31.9) iken, en sık malign kolestatiz sebebi olarak kolanjiyoselüler kanser (%16.2) saptandı. 85 yaş ve üzerinde ise en sık benign kolestatiz sebebi koledokolitiazis (%31.4) iken, en sık malign kolestatiz sebebi kolanjiyose-

lüler kanser (%17.1) olarak saptandı. Kolestatiz saptanan 85 yaşından büyük 35 hastanın 20'sini (%57) benign hastalıklar oluştururken, 13'ünü (%43) malign hastalıklar oluşturuyordu. Kolestatiz sebebi pankreas kanseri olan 23 hastanın yalnızca 3'ünün (%13) yaşının 85'ten büyük olduğu görüldü. Kolestatiz sebebi koledokolitiazis olan 56 hastanın sadece 11'inin (%20.4) yaşının 85 yaş ve üzerinde olduğu görüldü. Söz konusu veriler Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4. Malign ve benign etiyolojilerin yaş gruplarına göre dağılımı**

n: 185	Yaş		
	65-74 n: 76 (%41)	75-84 n: 74 (%40)	> 85 n: 35 (%19)
<b>Malign, n: 69 (37.3)</b>	<b>29 (38.2)</b>	<b>27 (36.4)</b>	<b>13 (37.1)</b>
Kolanjiyoselüler karsinom	7 (9.2)	12 (16.2)	6 (17.1)
Periampuller tümör	4 (5.3)	4 (5.4)	0 (0)
HCC	4 (5.3)	3 (4.1)	3 (8.6)
Pankreas kanseri	14 (18.4)	6 (8.1)	3 (8.6)
Metastaz	0 (0)	2 (2.7)	1 (2.9)
<b>Benign, n: 109 (58.9)</b>	<b>43 (56.5)</b>	<b>46 (62.2)</b>	<b>20 (57.2)</b>
Koledokolitiazis	21 (27.6)	24 (31.9)	11 (31.4)
Pankreatit	8 (10.5)	4 (5.4)	6 (17.1)
Sepsis	3 (3.9)	5 (6.8)	2 (5.8)
Siroz	7 (9.2)	6 (8.1)	1 (2.9)
HBV	2 (2.6)	1 (1.4)	0 (0)
İlaca bağlı	1 (1.3)	3 (4.1)	0 (0)
OİH	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0)
Parazit	0 (0)	2 (2.7)	0 (0)
<b>Etiyoloji belirsiz, n: 7 (3.8)</b>	<b>4 (5.3)</b>	<b>1 (1.4)</b>	<b>2 (5.7)</b>

HCC: Hepatoselüler karsinom, HBV: Hepatit B virüsü, OİH: Otoimmün hepatit.

Hastaların hastaneye başvuru şikayetleri incelendiğinde 131'inin (%70.8) karın ağrısı, 118'inin (%63.8) sarılık, 34'ünün (%18.4) kaşıntı, 33'ünün (%17.8) kilo kaybı, 32'sinin (%17.3) bulantı-kusma şikayetleri olduğu görüldü.

Sadece sarılık şikayetiyle başvuran hastaların sayısı 17 idi. Bunların 4'ü (%23.5) kolanjiyelüler karsinom, 4'ü (%23.5) koledokolitiazis, 3'ü (%17.6) pankreas kanseri, 2'si (%11.8) periampüller tümör, 1'i (%5.9) hepatoselüler karsinom, 1'i (%5.9) HBV, 1'i (%5.9) ilaca bağlı kolestazdı. Sadece sarılıkla başvuran 1 (%5.9) hastanın ise kolestaz etiyojisi saptanamadı. Sadece sarılık şikayetiyle başvuran hastalar benign ve malign şeklinde gruplandırıldığında ise hastaların 10'unun (%58.8) malign, 6'sının (%35.3) benign olduğu görüldü.

Kilo kaybı ile başvuran 33 hasta incelendiğinde; 13'ünün (%39.4) pankreas kanseri, 10'unun (%30.3) kolanjiyelüler karsinom, 2'sinin (%6.1) karaciğer metastazı, 2'sinin (%6.1) koledokolitiazis, 1'inin (%3) periampüller tümör olduğu saptandı. Kilo kaybı ile başvuran 1 (%3) hastanın ise kolestaz etiyojisi saptanamadı (Tablo 5). Kilo kaybı ile başvuran 33 hasta benign, malign ve etiyojisi belirsiz olarak 3 gruba ayrıldığında ise hastaların 30'u (%91) malign, 2'si (%6) benign, 1'inin (%3) ise etiyojisi belirsizdi.

Hastalar benign ve malign olarak 2 gruba ayrıldıktan sonra şikayetlerine göre sınıflandırıldığında; karın ağrısı ile başvuran hastaların %66.4'si (n: 83) benign, %33.6'sı (n: 42) ise maligndi. Karın ağrısı ile başvuran hastaların benign bir hastalık olma ihtimali malignlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p = 0.030$ ). Sarılık şikayetiyle başvuran hastaların %45.6'sı (n: 52) benign, %54.4'ü (n: 62) maligndi. Sarılık ile başvuran hastaların malign olma ihtimali istatistiksel olarak anlamlı

düzeyde yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ). Kilo kaybı ile başvuran hastaların %6.2'si benign iken %93.8'i maligndi. Kilo kaybı ile başvuran hastaların malign olma ihtimali istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p < 0.001$ ) (Tablo 5).

Hastaların kolestaz etiyojilerine göre ayrıldıktan sonra yatışının 1. günündeki tespit edilen laboratuvar değerlerine bakıldığında; en yüksek total bilirübin ortalamaları sırasıyla kolanjiyelüler karsinom, pankreas kanseri, ilaca bağlı kolestaz ve periampüller tümörde saptanmıştır. En yüksek AST ve ALT değerleri HBV enfeksiyonunda iken, ALP özellikle malign hastalıklarda benign hastalıklara göre daha yüksek saptandı. En yüksek ALP değerleri kolanjiyelüler karsinom, başka bir tümörün karaciğere metastazı, pankreas kanseri ve periampüller tümörde gözlemlendi. En yüksek GGT değerleri periampüller tümör, kolanjiyelüler karsinom, başka bir tümörün karaciğere metastazı ve pankreas kanseri gibi malign sebeplerde görülebildiği gibi koledokolitiaziste de GGT değerleri ortalamaları yüksek saptandı. LDH yüksekliği en çok başka bir tümörün karaciğere metastazında ve parazitlere bağlı kolestazda gözlemlendi. En yüksek lökosit (WBC) değerleri koledokolitiazis ve pankreatit olgularında görüldü. Sedimentasyon değerinde en yüksek ortalamalar otoimmün hepatit olgularında saptandı. CRP ortalaması en yüksek olan kolestaz sebeplerinin ise pankreatit, metastaz ve koledokolitiazis oldukları görüldü.

Hastalar benign ve malign olarak sınıflandırılıp laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Malign grubun total bilirübin, direkt bilirübin ve ALP değerleri benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p = 0.001$ ). Her iki grubun GGT değerleri karşılaştırıldığında malign grubun GGT ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p = 0.015$ ). LDH ve CRP değerleri ortalaması ise benign grupta malign gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Tablo 6).

ALP'nin malign ve benign hastaları belirlemede ayırt edici faktör olup olmadığını belirlemek için ROC analizi yapıldı. ALP 399 U/L cut-off değeri için eğri altındaki alan (EAA) 0.784, total bilirübin 7 mg/dl cut-off değeri için EAA 0.808 ve direkt bilirübin 4.1 cut-off değeri için ise EAA 0.812 saptandı (Tablo 7). ALP, total bilirübin ve direkt bilirübin değerlerinin ROC eğrilerinin karşılaştırılması Şekil 1'de gösterilmiştir.

Tek değişkenli analiz sonuçlarında anlamlı çıkan tüm değişkenler modele eklendiğinde total bilirübin ve ALP'nin diğer değişkenlerden bağımsız olarak malignite olma durumu ile pozitif olarak ilişkili olduğu görüldü (Tablo 8).

**Tablo 5. Malign ve benign hastaların şikayetlerine göre sınıflandırılması**

		Benign	Malign	p*
<b>Karın ağrısı</b>	Var	83 (76.1)	42 (60.8)	<b>0.030</b>
	Yok	26 (23.9)	27 (39.2)	
<b>Sarılık</b>	Var	52 (47.7)	62 (89.8)	<b>&lt; 0.001</b>
	Yok	57 (52.3)	7 (10.2)	
<b>Kaşıntı</b>	Var	16 (14.6)	18 (26.1)	0.059
	Yok	93 (85.4)	51 (73.9)	
<b>Kilo kaybı</b>	Var	2 (1.9)	30 (43.4)	<b>&lt; 0.001</b>
	Yok	107 (98.1)	39 (56.6)	
<b>Bulantı kusma</b>	Var	22 (20.1)	9 (13.1)	0.221
	Yok	87 (79.9)	60 (86.9)	

\* $p < 0.05$

**Tablo 6. Benign ve malign grupların laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması (n = 178)**

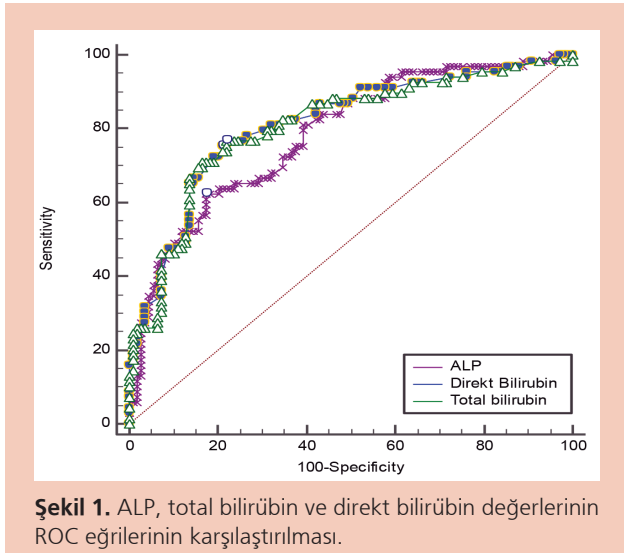
	Tanı		p
	Benign n: 109	Malign n: 69	
Total bilirubin (mg/dl)	4 (2.1-23)	12 (2-31)	<b>0.001***</b>
Direkt bilirubin (mg/dl)	2.2 (0.15-12)	7.4 (0.4-16)	<b>0.001***</b>
AST (U/L)	116 (10-1970)	128 (34-602)	0.425
ALT (U/L)	110 (5-1326)	89 (12-756)	0.558
ALP (U/L)	227 (46-1287)	461 (70-1678)	<b>0.001***</b>
GGT (U/L)	316 (11-2300)	430 (43-1946)	<b>0.015*</b>
LDH (U/L)	297 (128-1540)	271 (158-4738)	0.049*
WBC (/mm <sup>3</sup> )	8600 (2400-73000)	8600 (2500-27000)	0.258
Sedim. (mm/saat)	36 (2-120)	35 (4-100)	0.998
CRP (mg/L)	60 (1-306)	30 (3-247)	<b>0.006**</b>

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz. GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, WBC: Lökosit, Sedim: Sedimentasyon, CRP: C-reaktif protein.

**Tablo 7. Malign kolestaz etiyojilerinin tespiti için gereken ALP, total bilirubin, direkt bilirubin değerleri**

	EAA	Cut-off değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
ALP	0.784, 95% CI (0.716-0.842)	399 U/L	62.32	82.57
T. bilirubin	0.808, 95% CI (0.743-0.863)	> 7 mg/dl	76.81	77.98
D. bilirubin	0.812, 95% CI (0.747-0.867)	> 4.1 mg/dl	75.36	78.90

EAA: Eğri altındaki alan, ALP: Alkalen fosfataz.



Hastalar kolestaz etiyojisi belirsiz grup ayrı tutulup, kolestaz tiplerine göre, intrahepatik ve ekstrahepatik olarak 2'ye ayrıldığındaki laboratuvar değerleri Tablo 9'da detaylı olarak verilmiştir. Total bilirubin değerleri ortalamaları ekstrahepatik kolestazda intrahepatik kolestaza göre

**Tablo 8. Laboratuvar değerlerinin malignite ile ilişkisini gösteren çoklu logistik regresyon analizi (n: 178)**

	p	Odds Ratio
Total bilirubin	< 0.001	1.137
ALP	0.001	1.004
GGT	0.281	0.999
LDH	0.665	1
CRP	0.075	0.994

ALP: Alkalen fosfataz. GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein.

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p = 0.002$ ). Direkt bilirubin, ALT, ALP, GGT, sedimentasyon, CRP değerleri ortalamaları da ekstrahepatik kolestazda intrahepatik kolestaza göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p = 0.001$ ). WBC değerleri ortalamaları ekstrahepatik kolestazda intrahepatik kolestaza göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ( $p = 0.002$ ) Tablo 9).

**Tablo 9. Kolestaz tipine göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması ( n= 178)**

	Kolestaz Tipi		p
	İntrahepatik n: 46	Ekstrahepatik n: 132	
Total bilirübin (mg/dl)	3.75 (2-23)	6.85 (2.1-31)	<b>0.002**</b>
Direkt bilirübin (mg/dl)	1.5 (0.15-12)	4 (0.2-16)	<b>0.001***</b>
AST (U/L)	91 (13-1970)	125 (10-1002)	0.163
ALT (U/L)	46.5 (11-1326)	118.5 (5-937)	<b>0.001***</b>
ALP (U/L)	181 (47-1337)	318.5 (46-1678)	<b>0.001***</b>
GGT (U/L)	121.5 (14-2204)	421.5 (11-2300)	<b>0.001***</b>
LDH (U/L)	288.5 (158-4738)	282 (128-1540)	0.717
WBC (/mm <sup>3</sup> )	6500 (2400-18000)	9200 (3400-73000)	<b>0.002**</b>
Sedim. (mm/saat)	26 (2-103)	41.5 (4-120)	<b>0.001***</b>
CRP (mg/L)	21 (1-214)	60.5 (1-306)	<b>0.001***</b>

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz. GGT: Gama glutamil transferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, WBC: Lökosit, Sedim: Sedimantasyon, CRP: C-reaktif protein.

185 hastanın laboratuvar parametreleri ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde; exitus (9) olan grupta total bilirübin ve direkt bilirübin değerlerinin taburcu olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ( $p = 0.037$ ) ( $p = 0.032$ ). Diğer laboratuvar parametrelerinde ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı.

## TARTIŞMA

Kolestaz günlük pratikte çok sık gördüğümüz ve önemli bir hastalığın bulgusu olmasına rağmen, literatürde, özellikle 65 yaş üstü hastalarda kolestazın yönetimi ile ilgili yeterli veri yoktur. Literatüre göre toplumumuzda yaşlı popülasyonun yüzdesi giderek artmakta ve buna bağlı olarak da kolestaz nedeniyle hastaneye yatan hastaların büyük çoğunluğunu 65 yaş üstü hastalar oluşturmaktadır. Genel olarak kolestaz etiyojilerini araştıran çalışmalarda hastaların ortalama yaşı 55-60 yıl arasında bulunmuştur (10,11). 1960'da yapılan ve geriatrik popülasyonu içeren literatürdeki tek çalışmada yaş ortalaması belirtilmemiştir (12). 65 yaş ve üstü grupta yaptığımız çalışmamızda ise hastaların yaş ortalaması 76.5 yıl saptandı ve cinsiyetleri arasında fark yoktu.

Tüm yaş gruplarını alarak yapılan pek çok çalışmada yaşla birlikte malignitenin arttığı belirtilmiştir (13,14). Ancak bizim çalışmamızda benign ve malign sebeplere göre bakıldığında hastaların medyan yaşlarının eşit olduğu görüldü. Ayrıca hastalar 65-74 yaş arası, 75-84 yaş arası ve 85

yaş üstü şeklinde 3 gruba ayrılıp incelendiğinde her 3 yaş grubunda da malignite oranı benzer saptandı. Bu bize geriatrik popülasyonda da benign nedenlerin göz ardı edilmemesi gerektiğini düşündürdü. Özemir ve arkadaşları yaptıkları çalışmada koledokolitiazis hastalarının yaş ortalamalarını (57.4 yıl), periampüller tümör hastalarının yaş ortalamasından (64 yıl) düşük olduğunu saptamışlardır (11). Bu sonuçların aksine çalışmamızda koledokolitiazis saptanan hastaların yaş ortalaması (76.8 yıl), periampüller tümör saptanan hastaların yaş ortalamasından (73.1 yıl) yüksek saptandı. Bu durum artan yaş ile birlikte malign hastalıkların mortalitesinin artması ve tam tersine koledokolitiazisin daha selim, tedavi edilebilir ve mortalitesi düşük bir hastalık olması nedeniyle koledokolitiazis hastalarının yaşam sürelerinin daha uzun olmasından kaynaklanabilir.

Hastaların kolestaz etiyojilerine bakıldığında %58.9'unun (n: 109) benign, %37.3'ünün (n: 69) malign, %3.8'inin (n: 7) ise etiyojisinin belirsiz olduğu saptandı. Güler ve arkadaşlarının biliyer obstrüksiyonun nedenlerini araştırmak amacıyla 18 yaş üstü erişkin popülasyonda yaptığı çalışmada hastaların %71.2'si benign (n: 99), %28.8'i malign (n: 40) bulunmuştur. Buna karşılık, Roy BC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hastaların %42'si (n: 21) benign, %58'i (n: 29) malign saptanmıştır (16). Mabula JB ve arkadaşlarının yatan hastalardaki kolestaz etiyojisini araştırmak için yaptığı bir çalışmada ise hastaların %37.7'sinin (n: 52) benign, %62.3'ünün (n: 86) ise malign olduğu saptanmıştır (10). Mabula JB ve arkadaşlarının çalışmasında

malign etiolojilerin diğer çalışmalara göre daha yüksek olmasının sebebinin, çalışmanın genel cerrahi ve dahiliye kliniği ile birlikte yapılması ve çalışma grubunun medikal tedavi edilen benign kolestaz sebeplerini çalışmaya dahil etmemesi olabileceği düşünüldü. Bununla birlikte hastanemiz gastroenteroloji kliniğinin bulunduğumuz bölgede ERCP yapan 2 büyük merkezden biri olması ve koledokolitiazis tanısı konulan hastaların kliniğimize yönlendirilmesi çalışmamızda benign nedenlerin yüksek çıkmasına yol açmış olabilir.

Çalışmamızda en sık kolestaz sebebi koledokolitiazis olarak saptandı. Siddique K ve arkadaşları tarafından yapılan ve yaş ortalaması 49.5 olan bir çalışmada da en sık kolestaz sebebi koledokolitiazis bulunmuştur. Verma S ve arkadaşlarının; yaş ortalaması 50.4 olan hastalarda yaptığı başka bir çalışmada ise en sık kolestaz sebebi pankreas başı kanseri saptanmıştır (18). Fakat bu çalışmanın bir radyoloji departmanında yapılmış olması, pankreas başı kanserinin en sık etioloji olarak saptandığını düşündürmektedir. Çalışmamızda en sık malign kolestaz sebebi olarak kolanjiyelüler karsinom (tüm hastaların %13.5'i) saptandı. Pankreas kanseri yaşlanma ile beraber ortaya çıkan ve 50'li yaşlardan sonra sıklığı artan bir kanserdir (19). Bizim çalışmamızın geriatrik popülasyonda yapılmasına rağmen kolanjiyelüler kanserin daha sık görülmesi, pankreas kanserinde teşhis yaşının daha aşağılara düştüğü tezini desteklemektedir (20).

Çalışmamızda kolestaz sebebinin pankreatite bağladığımız hasta sayısı 18 (%9.7) idi. Morse ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %5.5 (12), Chalya LP ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %6 (21) ve Mabula JB ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da %7.6 olarak bulunmuştur (10). Pankreatit direkt olarak bir kolestaz nedeni değildir ancak enfeksiyon, inflamasyon veya koledokta oluşan obstrüksiyona bağlı olarak kolestaz gelişebilmektedir. Çalışmamızdaki pankreatit hastalarının hepsinde USG ve/veya MRCP ile koledokolitiazis saptanmıştı. Bu nedenle bu hastalarda kolestaz sebebinin pankreatite neden olan koledoktaki çamur veya mikrolitiazisin olabileceği düşünüldü. Etiyolojik sebep olarak siroz olan hasta sayısı 14 (%7.6) olarak bulundu. Zhong Yu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bu oran %15 saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bilirübin düzeyi 5 mg/dl'nin üzerinde olan hastalardaki bir çalışmada ise sarılık etiolojisinde sirozun saptanma oranı %10 saptanmıştır (22). Çalışmamızda kolestaz etiolojisini sepsise bağladığımız hastalarımız tüm hastaların %5.4'ünü oluşturuyordu. 2001 yılında İrlanda'da yapılan bir çalışmada ise bilirübin düzeyi 7 mg/dl üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmış ve hastaların %20'sinin sarılığındaki sebebin sepsis olduğu gözlenmiştir (23). Bu yapı-

lan çalışmada sepsisin bu denli yüksek olmasının sebebi çalışma grubunun yoğun bakım hastalarını da çalışmaya dahil etmelerinden kaynaklanıyor olabilir.

Kolestazla hastaneye yatırılan hastalarımızın en sık şikayeti karın ağrısı idi. Karın ağrısı ile başvuran hastalarımızın %66.4'ü benign etiolojilerdi ve bu oran malignlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p: 0.030). Literatürdeki benzer çalışmalarda da karın ağrısı etiolojisi olarak en sık benign sebepler bulunmuştur (12,21). Genel popülasyonda yapılan çalışmalar ve geriatrik popülasyonda yapmış olduğumuz çalışma beraber değerlendirildiğinde, yaş ilerlese bile karın ağrısı ile başvuran hastalarda benign etiolojiler öncelikle düşünülmelidir. Çalışmamızda 2. en sık görülen şikayet ise sarılıktı ve sarılık ile başvuran hastaların malign olma ihtimali istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bu konuda yapılan çalışmaların bazılarında karın ağrısı en sık şikayet olarak belirtilirken (24,25) bazılarında da sarılık en sık başvuru şikayeti olarak bildirilmiştir (12,18). Bu farklılık da etiolojiden kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda da benign nedenlerin daha fazla olması, karın ağrısı şikayetinin sarılıktan daha fazla görülmesinin nedeni olabilir. Her ne kadar karın ağrısı benign hastalarda en sık şikayet olsa da, malign hastaların da çoğunda (69 hastanın 42'sinde) karın ağrısı şikayeti mevcuttu. Bu nedenle başvuru şikayeti karın ağrısı olan hastalarda ön planda benign nedenler düşünülürken, malign nedenler de akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda kilo kaybı şikayeti de sarılık gibi malign hastalarda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Roy BJ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da kilo kaybı ile başvuran hastalarda malignite tanısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (16). Kaşıntı şikayetiyle başvuran hastalarda ise literatüre benzer şekilde benign ve malign gruplar arasında fark saptanmamıştır (17).

Laboratuvar değerleri açısından malign ve benign gruplar karşılaştırıldığında bilirübin ve ALP düzeylerinin malign grupta, CRP'nin ise benign grupta anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı. Siddique ve arkadaşları, Verma S ve arkadaşları ve Chalya ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda malign ve benign grup arasında ALP ve bilirübin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (17,18,21). Çalışmamızda benign hastalarda da ALP değerleri normelden yüksek saptandı. Mabula JB ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da ALP değeri her iki grupta da yüksek saptanmıştır (10). Çalışmamızda resgresyon analizinde en değerli laboratuvar bulguları ALP ve bilirubin yüksekliği olarak tespit edilmiştir. ROC eğrisinde total bilirübin ve direkt bilirübin için EAA %80'in üzerinde iken ALP için altında bulunmuştur. ALP vücudun değişik organlarında salgılanan bir enzim

olup, ALP yüksekliğine GGT ve direkt bilirübin yüksekliği de eşlik ediyorsa öncelikle kolestaz ekarte edilmelidir. Bununla birlikte, ALP değeri normal olan bir hastada da kolestaz olabileceği de akılda tutulmalıdır. Alt grup analizlerinde en yüksek CRP değerleri pankreatit hastalarında, sonra ise karaciğer metastazi ve koledokolitiazis saptanan hastalarda görülmüştür. CRP değerlerinin enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında yüksek saptanması literatürle uyumludur (26).

Kolestazın intrahepatik ve ekstrahepatik nedenlerine göre laboratuvar değerlerini karşılaştırdığımızda; bilirübin, ALT, ALP, GGT, WBC, sedimantasyon ve CRP değerleri ekstrahepatik kolestazlı hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar göstergelerin ekstrahepatik kolestazda daha yüksek çıkması, hastaların %40'ını oluşturan koledokolitiazis ve buna bağlı kolanjitlerle, pankreatitlerin bu grupta olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Laboratuvar parametrelerinden sadece bilirübin düzeyinin yüksek olması mortalite ile ilişkili bulundu. Çalışmamızda ex olan hastaların total bilirübin değerleri ortalamaları 11 mg/dl olup diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Pitiakoudis ve arkadaşları da tüm yaş gruplarını içeren ve yaş ortalaması 59 olan, kolestazlı yatan hastalarda yaptıkları çalışmada; bilirübin düzeyi 20'den büyük olanların mortalitesinin 20'den düşük olanlara göre yüksek olduğunu saptamışlardır (27). Yine aynı çalışmada saptanan, ALP ve WBC yüksekliğinin de mortalite ile ilişkili olma durumu ise bizim çalışmamızda saptanmadı. Bilirübin düzeyi yüksekliğinin mortalite ile ilişkisi olduğuna dair literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır (10,21).

Hastalarımızın tamamına USG yapıldı ve %88.6'sında USG'nin obstrüksiyonu saptadığı ancak %47.7'sinde USG ile tanı konulabildiği gözlemlendi. Malign sebeplerin %50.7'sine, benign sebeplerin %45.8'ine USG ile tanı koyduğu görüldü. Literatüre bakıldığında USG'nin safra kanalındaki problemleri yakalama olasılığı %90-95 gibi yüksek değerler iken (28), kesin tanı koyma olasılığı ise yapılan çeşitli çalışmalarda %21-63 arasında saptanmıştır (29). Sonuçların bu kadar farklı olmasının nedeni USG'nin uygulayıcı kişiye bağlı bir yöntem olmasından ve hasta ile ilgili birtakım özelliklerden kaynaklanabilir. Özellikle yaş ortalaması daha genç olan hasta gruplarında yapılan çalışmalarda USG'nin tanı koyduruculuğunun daha yüksek saptanması (21,28) genç hastalarda USG esnasında kooperasyon probleminin olmamasından ve yine yaşla

birlikte artan obeziteye bağlı görüntü kalitesinin azalmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda en sık etiolojik sebep olarak bulduğumuz koledokolitiazisi USG'nin saptama olasılığı literatürle uyumlu olarak %50 civarında bulundu (24). Oranın bu seviyelerde kalması distal koledokun görüntülenmesindeki güçlüklerden, 3 mm'den küçük koledok taşlarından (mikrolitiazis) ve hastaların pek çoğunda gözlenen bağırsak gazlarından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda USG ile tanı koyamadığımız 100 hastada ileri inceleme yöntemleri kullanıldı ve bunların 93'üne daha tanı konarak toplam 178 hastanın (%96.2) tanısı belirlenmiş oldu. Tanı konamayan 7 hastadan (%3.8) 4 hasta dış merkeze EUS'a yönlendirilirken 3'ünün ise takipte tamamen düzeldiği gözlemlendi.

Çalışmamızda geriatrik popülasyonda kolestaz etiolojisinde benign sebepler daha sık görülmekle birlikte malign sebeplerin de prevalansı oldukça yüksek saptanmıştır. Benign nedenlerden koledokolitiazis en sık sebep iken, kolanjiyosellüler kanser en sık malign sebep olarak bulunmuştur. Hastaneye başvuru şikayeti sarılık ve kilo kaybı olan ve/veya bilirübin ve ALP düzeyi yüksek olan hastalarda malign hastalıklar ön planda düşünülmelidir. Total bilirübin 7 ve direkt bilirübin 4.1'in üstü malign ve benign kolestaz etiolojilerinin ayırımında en önemli laboratuvar göstergesi olarak bulunmuştur. Ayrıca bilirübin yüksekliğinin mortalitenin en önemli göstergesi olduğu saptanmıştır. USG geriatrik popülasyondaki kolestazlı hastalarda tanı koymada yetersiz bulunmuş ve ileri görüntüleme tetkiklerine (BT, MR, MRCP, ERCP, EUS gibi) ihtiyaç olmuştur.

Sonuç olarak geriatrik hastalarda benign etiolojiler daha sık saptansa da, çalışmamızda olduğu gibi malignite göstergesi olabilecek şikayet ve laboratuvar sonuçlarına dikkat edilmeli, ultrasonografinin tanısız yönden zayıf kaldığı akılda tutulmalıdır.

**Etik Kurul:** Çalışma Helsinki Deklarasyon Prensiplerine uygun şekilde yapılmıştır. Bu araştırma retrospektif olarak tasarlanmış klinik bir çalışmadır. Etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar No: 24.03.2016/76-3).

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar, makalenin yazımı ve basımı açısından çıkar çatışması beyan etmemektedirler.

**Finansal Destek:** Bu çalışma için finansal destek alınmamıştır.



**KAYNAKLAR**

1. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:776-82.
2. Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998;339:1217-27.
3. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-67.
4. Solter PF. Clinical pathology approaches to hepatic injury. *Toxicol Pathol* 2005;33:9-16.
5. Khan SS, Singer BD, Vaughan DE. Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. *Aging Cell* 2017;16:624-33.
6. Mattiuzzi C, Lippi G. Worldwide disease epidemiology in the older persons. *Eur Geriatr Med* 2020;11:147-53.
7. Ogura S, Jakovljevic MM. Editorial: Global Population Aging - Health Care, Social and Economic Consequences. *Front Public Health* 2018;6:335.
8. Russo CA, Elixhauser A. Hospitalizations in the Elderly Population, 2003: Statistical Brief #6. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 Feb.
9. Leandros E, Alexakis N, Archontovasilis F, et al. Outcome analysis of laparoscopic cholecystectomy in patients aged 80 years and older with complicated gallstone disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007;17:731-5.
10. Mabula JB, Gilyoma JM, McHembe MD, et al. Predictors of outcome among patients with obstructive jaundice at Bugando Medical Centre in north-western Tanzania. *Tanzan J Health Res* 2013;15:216-22.
11. Ozemir IA, Buyuker F, Gurbuz B, et al. An Educational Clinic's Experiences On Diagnosis And Treatment Of Patients With Obstructive Jaundice. *Marmara Medical Journal*. 2010;24:119-22.
12. Morse TS, Deterling RA Jr. Obstructive jaundice in the elderly patient. *Am J Surg* 1962;104:587-90.
13. Chalya PL, Kanumba ES, McHembe M. Etiological spectrum and treatment outcome of Obstructive jaundice at a University teaching Hospital in northwestern Tanzania: A diagnostic and therapeutic challenges. *BMC Res Notes* 2011;4:147.
14. Aziz M, Ahmad N, Faizullah. Incidence of malignant Obstructive Jaundice - a study of hundred patients at Nishtar Hospital Multan. *Annals of King Edward Medical University*. 2016;10 (1).
15. Guler O, Aras A, Aydin M, et al. Biliyer Obstrüksiyon Nedenleri ve Uygulanan Tedaviler; 139 Olguluk Seri. 2000;7:10-5.
16. Roy C, Hanifa A, Alam S, Naher S, Sarkar P. Etiological spectrum of obstructive jaundice in a tertiary care hospital. *Global Journal of Medical Research*. 2015;15:1-5.
17. Siddique K, Ali Q, Mirza S, et al. Evaluation of the aetiological spectrum of obstructive jaundice. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008;20:62-6.
18. Verma S, B.Sahai S, K.Gupta P. Title of the article: Obstructive jaundice-aetiological spectrum, clinical, biochemical and radiological evaluation at a tertiary care teaching hospital. *Internet Journal of Tropical Medicine* 2011;7.
19. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-book: Pathophysiology, Diagnosis, Management: Elsevier; 2020.
20. Neki NS. Jaundice in elderly. *Journal of Medical Education and Research* 2013;15:113-16.
21. Chalya PL, Kanumba ES, McHembe M. Etiological spectrum and treatment outcome of Obstructive jaundice at a University teaching Hospital in northwestern Tanzania: A diagnostic and therapeutic challenges. *BMC Res Notes* 2011;4:147.
22. Altıntaş E, Tombak A, Tellioglu B. The causes, diagnosis and treatment of severe jaundice. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2010;9:2-7.
23. Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JG. The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality. *Gut* 2001;48:409-13.
24. Moghimi M, Marashi SA, Salehian MT, et al. Obstructive jaundice in Iran: factors affecting early outcome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7:515-9.
25. Bekele Z, Yifru A. Obstructive jaundice in adult Ethiopians in a referral hospital. *Ethiop Med J* 2000;38:267-75.
26. Wu Y, Potempa LA, El Kebir D, Filep JG. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol Chem* 2015;396:1181-97.
27. O'Connor OJ, O'Neill S, Maher MM. Imaging of biliary tract disease. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W551-8.
28. Farrukh SZ, Siddiqui AR, Haqqi SA, et al. Comparison of ultrasound evaluation of patients of obstructive jaundice with endoscopic retrograde cholangio-pancreatography findings. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016;28:650-2.
29. Stott MA, Farrands PA, Guyer PB, et al. Ultrasound of the common bile duct in patients undergoing cholecystectomy. *J Clin Ultrasound* 1991;19:73-6.

## Effects of distal pancreatectomy and splenectomy on outcomes in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with CC/0 resection

Sitoredüktif cerrahi ve CC/0 rezeksiyonla hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulanan hastalarda distal pankreatektomi ve splenektominin sonuçlara etkisi

Yiğit Mehmet ÖZGÜN<sup>1</sup>, Volkan ÖTER<sup>1</sup>, Erol PIŞKİN<sup>1</sup>, Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU<sup>1</sup>, Osman AYDIN<sup>1</sup>, Erdal Birol BOSTANCI<sup>2</sup>

Department of <sup>1</sup>Gastroenterological Surgery, Ankara City Hospital, Ankara

Department of <sup>2</sup>Gastroenterological Surgery, University of Health Science, Ankara City Hospital, Ankara

**Background and Aims:** This study aims to determine the early and late postoperative effects of distal pancreatectomy plus splenectomy in patients who underwent cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and achieved CC0 resection due to peritoneal carcinomatosis. **Materials and Method:** All patients who underwent a cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy procedure due to peritoneal carcinomatosis of various tumors in our clinic between 2014 and 2020 were included in the study. Data from all patients who underwent additional distal pancreatectomy plus splenectomy were analyzed retrospectively. **Results:** The cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy procedure with CC/0 resection was performed on 85 of 136 patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis. Of these patients, 13 (15.3%) had undergone distal pancreatectomy plus splenectomy together with the main procedure. The mean hospital stay was 15 (range, 5–50) days in patients who underwent distal pancreatectomy plus splenectomy, whereas it was 13 (range, 4–109) days in those who did not, and the difference was statistically insignificant. The most common major complications seen in the distal pancreatectomy plus splenectomy group were an anastomotic leak, enterocutaneous fistula, and intraabdominal abscess. The 30-day mortality was two (15.38%) and one (1.38%) in the group with and the group without distal pancreatectomy plus splenectomy, respectively. When the groups were evaluated, the median survival time was 19 months in the cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy group and 18 months in the cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy + distal pancreatectomy plus splenectomy group. This difference was statistically insignificant ( $p = 0.382$ ). **Conclusion:** The addition of distal pancreatectomy plus splenectomy increased major postoperative complications in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy but did not affect overall survival. We think distal pancreatectomy plus splenectomy can be performed for a complete cytoreduction if necessary. However, it increases major postoperative complications, and patient follow-up should be done accordingly.

**Key words:** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, cytoreductive surgery, distal pancreatectomy, splenectomy

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmanın amacı, peritoneal karsinomatozis nedeniyle sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulanan ve komplet sitoredüksiyon sağlanan hastalarda distal pankreatektomi+splenektominin erken ve geç postoperatif etkilerini belirlemektir. **Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde 2014-2020 yılları arasında çeşitli tümörlerin peritoneal karsinomatozisi nedeniyle sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi işlemi yapılan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Ek distal pankreatektomi ve splenektomi yapılan tüm hastaların verileri retrospektif olarak analiz edildi. **Bulgular:** Peritoneal karsinomatozis tanısıyla ameliyat edilen 136 hastanın 85'ine (komplet sitoredüksiyon rezeksiyonla) sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi işlemi uygulandı. Bu hastaların 13'ünün (%15.3) ana işleme ek olarak distal pankreatektomi + splenektomi uygulandı. Distal pankreatektomi ve splenektomi yapılan hastalarda ortalama yatış süresi 15 (5-50) gün iken, yapılmayanlarda 13 (4-109) gündü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Distal pankreatektomi ve splenektomi yapılan grupta en sık görülen majör komplikasyon anastomoz kaçağı, enterokutanöz fistül ve intraabdominal apse idi. 30 günlük mortalite distal pankreatektomi ve splenektomi eklenen ve eklenmeyen gruplarda sırası ile 2 (%15.38) ve 1 (%1.38) idi. Gruplar değerlendirildiğinde; medyan sağkalım süresi sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi grubunda 19 ay, sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi + distal pankreatektomi ve splenektomili grupta 18 aydı ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0.382$ ). **Sonuç:** Distal pankreatektomi ve splenektomi eklenmesi, sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulanan hastalarda postoperatif majör komplikasyonları arttırmaktadır, fakat genel ortalama sağkalımı etkilememiştir. Tam bir sitoredüksiyon için gerekirse distal pankreatektomi ve splenektomi yapılabileceğini düşünüyoruz ancak bu işlemin postoperatif majör komplikasyonların gelişimini arttırdığı bilinmeli ve buna göre hasta takibi yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Hipertermik intraperitoneal kemoterapi, sitoredüktif cerrahi, distal pankreatektomi, splenektomi

**Correspondence:** Volkan ÖTER

Department of Gastrointestinal Surgery, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

E-mail: otervolkan@gmail.com

Özgün YM, Öter V, Pişkin E, et al. Effects of distal pancreatectomy and splenectomy on outcomes in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with CC/0 resection. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:104-111. DOI: 10.17941/agd.978955

Manuscript received: 28.04.2021 • Accepted: 03.06.2021

## INTRODUCTION

Peritoneal carcinomatosis (PC) was previously considered as a terminal stage disease and was tried to be treated with palliative surgical procedures and systemic chemotherapy (1). Today, PC is accepted as a locoregional disease limited to the abdomen, and selected patients are effectively treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS + HIPEC) treatment (2). Compared to systemic chemotherapy, very good results are obtained and long-term survival can be achieved especially in the treatment of colorectal malignancies, gastric cancers, pseudomyxoma peritonei, peritoneal metastases of ovarian carcinoma and malignant mesothelioma (3-5). In this complex and aggressive surgery, it is emphasized that the experience and learning curve of the center are very important in terms of postoperative outcomes (6). In addition, the completeness of cytoreduction (CC) score is better in experienced centers. The purpose of CC is to clear peritoneal metastases, to perform necessary organ resections and peritonectomies. Afterwards, HIPEC treatment can be performed with open or closed methods (7). After this procedure, 0.9% - 5.8% mortality and 12% - 52% morbidity rates can be observed (8). Studies have shown that postoperative serious complications (serious adverse events) increase early recurrences (9).

One of the dilemmas that arises when performing cytoreductive surgery and HIPEC procedure is pancreatic involvement of the tumor. While pancreaticoduodenectomy procedure, which may be necessary in pancreatic head and neck involvement, creates an obstacle for resection due to its additional high morbidity and mortality risk, resection appears as an option in front of the surgeon in distal pancreatic involvement. Distal pancreatectomy is a procedure that has postoperative complications and therefore may affect early and late results, but it does not prevent resectability as in peritoneal carcinomatosis with pancreatic head and neck involvement.

To our knowledge, there is insufficient data in the English literature regarding patients who underwent CRS + HIPEC with additional distal pancreatic and splenic resection (DPS), and the management to this issue is still unclear. The aim of this study is to determine the early and late postoperative effects of distal pancreatectomy plus splenectomy in patients who underwent CRS + HIPEC and achieved CC0 resection due to peritoneal carcinomatosis.

## MATERIALS and METHOD

This retrospective study is evaluated and approved by the ethics board of our center (Ankara City Hospital; Ethics board number: 24.03.2021, E2-21-353).

All patients who underwent CRS + HIPEC procedure due to peritoneal carcinomatosis of various tumors in our clinic between 2014 and 2020 were included in the study. Data of all patients who underwent additional distal pancreatectomy and splenectomy were found and analyzed retrospectively.

In the preoperative staging, the patients were evaluated according to their computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), upper and lower gastrointestinal endoscopy (if necessary), blood tests and performance status and prepared for the operation. All patients for whom CRS+HIPEC procedure was planned were discussed at the multidisciplinary tumor council before surgery and their treatment was decided. Patients who were not suitable for surgery or had palliative procedures were excluded from the study. HIPEC was performed to all patients after CRS. Degree of resection is reported as; CC/0: no macroscopic visible tumor, CC/1: < 2.5 mm residual tumoral implants, CC/2: residual tumoral implants between 2.5 mm and 2.5 cm and CC/3: implants over > 2.5 cm (7,10).

In CC/1, CC/2 and CC/3 resections, millimetric or macroscopic tumor is left behind, and therefore aggressive interventions such as distal pancreatectomy, splenectomy or diaphragm stripping may not be performed. Considering that the patients who underwent CC/1, CC/2 and CC/3 resections would affect the early and late results, only patients with CC/0 complete resection were included in the study. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score (11) was used in the preoperative evaluation of the patients, and patients with an ECOG value above 3 due to comorbid diseases were not operated and excluded from the study. Patients with extraabdominal metastases in the preoperative evaluation were also excluded from the study. The nutritional status of the patients was determined according to NRS 2002 (12), and patients in need were given adequate nutritional support preoperatively.

### Surgical Procedure (CRS + HIPEC)

All operations were performed in the same center and by the same experienced surgical team. A midline incision between the xiphoid process and pubic tubercle was used in all operations. After a full abdominal exploration, peritoneal carcinomatosis index (PCI) was determined as defined by Sugarbaker (13). According to the spread of the tumor, patients were performed cytoreductive surgery, five-zone peritonectomy and necessary multi-organ resections as described by Sugarbaker (10,13). In all operations, total surgical time, amount of blood replace-

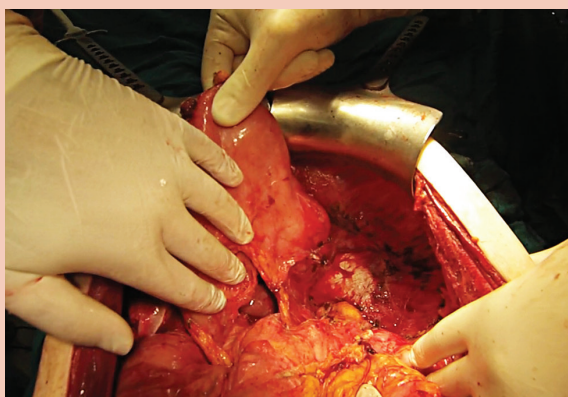
ments, organ and peritoneal resections and urine output were recorded. When it was ensured that there was no visible tumor, the abdomen was washed with five liters of warm saline. For HIPEC, two inflow and two outflow drains were placed in the abdomen, and abdomen was temporarily closed for the closed system HIPEC treatment. All patients were administered HIPEC as Oxaliplatin 350 mg/m<sup>2</sup> in 5% dextrose solution at 42-42.5 degrees for 30-60 minutes. In 15 patients, 15 mg/m<sup>2</sup> Mitomycin-C was administered intraperitoneally, once for 60 minutes. After HIPEC treatment, the abdomen was washed again with five liters of warm saline and anastomoses, if any, were performed after this stage.

### Surgical Procedure (Distal pancreatectomy + splenectomy)

In all patients, the distal pancreas was resected en bloc with the spleen. Since all patients were operated for non-pancreatic malignancies, radical anterograde modular pancreaticosplenectomy (RAMPS) was not performed in any case. Resection was performed until the surgical margin of the pancreas was thought to be tumor free (Figure 1). In suspicious cases, frozen section was studied to make sure of the negative margin. The pancreatic stump was closed manually with eight-shaped sutures using 3/0 silk suture, in all cases. Stapler and / or adhesive material such as fibrin glue was not performed in any of the cases. In cases without distal pancreatic involvement, only splenectomy was performed. These patients were not included in the study.

### Postoperative Stage and Data Analysis

All patients were followed up in the intensive care unit after the operation. Patients were recorded in terms of gastrointestinal, hematological, urinary, respiratory and neurological complications and were followed up daily.



**Figure 1.** A case with total omentectomy, diaphragmatic stripping, and DPS.

Complications were reviewed retrospectively for the first 30 days. Complication grading was done according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCICTCAE) version 3.0 (14).

- **Group 0:** No complications
- **Group 1:** Patients with Grade 1, 2; minor complications
- **Group 2:** Patients with Grade 3, 4, 5; major complications

The patients were evaluated in three categories: no postoperative complications, minor complications, and major complications. Major complications were evaluated as grade 3 for endoscopic or CT/Ultrasound (USG) guided interventions, grade 4 for reoperation, and grade 5 for postoperative death. Complications were divided into three groups according to their grades. Patients with and without DPS were compared according to their demographic characteristics and development of complications.

### Statistical Analysis

The data were evaluated with IBM SPSS Statistics program v. 21 for analysis. In evaluation process; frequency as number and percentages were used for categorical variables. Descriptive data were used as median, minimum, and maximum for numerical variables. Continuous variables were evaluated as mean value  $\pm$  standard deviation or median value (minimum-maximum) where applicable. Mann-Whitney U-test was applied for comparing median values, and the mean differences were evaluated by student's t-test. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

CRS + HIPEC procedure with CC/0 resection was performed on 85 patients out of 136 who were operated with the diagnosis of peritoneal carcinomatosis. It was evaluated that 13 of these patients (15.3%) had undergone distal pancreatectomy + splenectomy together with the main procedure. While 46 (54.1%) of the 85 patients who were operated were women, the mean age was 54.3 $\pm$ 11.8 years. There was no significant difference in terms of age and gender between patients who underwent DPS or not.

Considering the causes of peritoneal carcinomatosis, both groups were operated mostly for colorectal and gastric malignancies. Other causes were pseudomyxoma peritonei (PMP), ovarian cancer, intestinal adenocarcinoma, mesothelioma and neuroendocrine tumor (NET) of small intestine, in order of frequency. There was no

statistical difference between the two groups in terms of primary tumor origin. While the mean PCI score of all operated patients was 7 (0-30), this number was 7 in patients who underwent DPS and 6 in patients who did not, and there was no statistically significant difference between the two groups ( $p=0.598$ ). The patients with a PCI score of 0 were those who underwent prophylactic HIPEC or were operated for perforated appendix mucocele in an external center and who were performed complementary HIPEC by us. There were 12 (16.6%) patients in CRS + HIPEC group and 2 (15.3%) patients in DPS group who received prophylactic HIPEC. Median operation time was 7 (2-15) hours in all patients. This period was 7 (3-12) hours in patients with DPS, while it was 6.5 (2-15) hours in the group that did not, and there was no statistical difference. The need for perioperative blood transfusion occurred in 21 (25.3%) patients while 2 of these 21 patients who received blood transfusion were in the CRS + HIPEC + DPS group, the remaining 19 patients were in CRS + HIPEC group but this difference was not statistically significant ( $p = 0.397$ ). The preoperative mean albumin value of the patients was  $4.2 \pm 0.4$  gr/L. The average number of resected organs was found to be 2 (0-6), and the average number of peritonectomy areas described by Sugarbaker was found to be 2 (0-5). The numbers and  $p$  values of both groups are presented in Table 1.

Postoperative complications were observed in 11 (84.61%) patients in the DPS group, while in 37 (51.38) patients in the group without DPS, and the difference was statistically significant ( $p = 0.026$ ). When we examined in terms of major and minor complications, major complications were seen in 7 (53.84%) and 17 (23.61%) patients, respectively, between the group that underwent DPS and the group that did not, and the difference was also statistically significant ( $p = 0.02$ ). Ostomy was performed in 21 (24.7%) patients in total, and no difference was found between the groups in terms of ostomy ( $p: 0.397$ ). The differences observed between the groups in terms of complications are presented in Table 1 and all complications observed are presented in Table 2.

The mean hospitalization period of all patients was 14 (4-109) days. The mean was 15 (5-50) days in patients who underwent DPS, while it was 13 (4-109) days in those who did not, and the difference was statistically insignificant. When 85 patients were evaluated, 30-day mortality was observed in 3 (3.5%) patients. One of them was in the CRS group and two were in the CRS + DPS group. As these two groups were compared in terms of 30-day mortality, no statistically significant difference was found

( $p = 0.06$ ). One of these patients died due to anastomotic leak and septic shock, one due to pulmonary embolism and the other due to pancytopenia. Two of these patients were in the group which DPS was performed. One patient died 60 days after operation at the CRS + HIPEC group. When both groups were evaluated in terms of overall survival after excluding patients who died in 30 days the median survival time was 18 months (range; 1 - 80 months) in all patients, when groups were evaluated; the median survival time was 19 months (range; 1 - 80 months) in the CRS + HIPEC group and 18 months (range; 1-47) in the group with CRS + HIPEC + DPS, and this difference was found to be statistically insignificant ( $p = 0.382$ ).

## DISCUSSION

Peritoneal carcinomatosis, which was previously considered to be inoperable, is now recognized as a locoregional disease with treatment, thanks to the innovations and developments in surgery and oncology in the last two decades (15). Cytoreductive surgery (SRC) and intraperitoneal chemotherapy treatment described by Spratt in cases of Pseudomyxoma peritonei in 1980 was developed by Sugarbaker and has taken the form applied today (16). Today, CRS + HIPEC treatment is used for curative purposes for gastric cancers, malignant mesothelioma and peritoneal metastases of some rare tumors, although it is especially used for appendix mucinous tumors, colorectal and ovarian malignancies (16-17). The purpose of this treatment modality is to surgically resect all visible tumoral implants and to perform HIPEC in the same session for malignant cells that are not seen at the cellular level (18). Cytoreduction should be done without leaving any visible tumor, and HIPEC can only be effective in this case (19). Systematic CRS, defined and standardized by Sugarbaker, includes peritonectomy and visceral organ resections (10,19). According to this standardization, peritonectomy is divided into five regions: right and left diaphragmatic, anterolateral abdominal wall, subhepatic and bursa omentalis, and pelvic peritonectomy. Distal pancreas and spleen can be resected en bloc or separately by left upper quadrant diaphragmatic peritonectomy. Splenectomy is usually performed with large omentum resection or left diaphragm stripping. If there is no tumoral infiltration in the spleen, splenectomy is not performed (20). At this stage, if the tail of the pancreas is involved, distal pancreatectomy should be resected en bloc with omentectomy and splenectomy. Figure 2 and Figure 3 shows the patient who was operated on for PMP before and after resection.

**Table 1. Comparison of patients with and without distal pancreatectomy + splenectomy (DPS) in all patients who underwent CRS + HIPEC**

	CRS+ HIPEC	CRS + HIPEC + DPS	Total	p Value
<b>Total</b>	72 (84.7%)	13 (15.3%)	85	
<b>Gender</b>				
Women	40 (55.55%)	6 (46.15%)	46 (54.11)	0.531
Men	32 (44.44%)	7 (53.84%)	39 (45.88)	
<b>Age</b>	55.05 ± 1.14	50.23 ± 1.35		0.264
<b>Location of primary tumor</b>				
Colon	25 (34.72%)	7 (53.84%)	32 (37.64%)	0.535
Stomach	15 (20.83%)	4 (30.76%)	19 (22.35%)	
PMP	15 (20.83%)	1 (7.69%)	16 (18.82%)	
Ovary	11 (15.27%)	1 (7.69%)	12 (14.11%)	
Small intestine	4 (5.55%)	0	4 (4.70%)	
Mesothelioma	2 (2.77%)	0	2 (2.35%)	
<b>ECOG</b>				
ECOG0	11 (15.27%)	2 (15.38%)	13 (15.3%)	0.54
ECOG1	41 (56.94%)	6 (46.15%)	47 (55.3%)	
ECOG2	16 (22.22%)	5 (38.46%)	21 (24.7%)	
ECOG3	4 (5.55%)	0	4 (4.7%)	
<b>Primary</b>	28 (38.88%)	4 (30.76%)	32 (37.64%)	0.578
<b>Recurrence</b>	44 (61.11%)	9 (69.23%)	53 (62.35%)	
<b>Peritonectomy</b>				
Yes	27 (37.5%)	5 (38.46%)	32 (37.64%)	0.94
No	45 (62.5%)	8 (61.53%)	53 (62.35%)	
<b>Ostomy</b>				
Yes	19 (26.38%)	2 (15.38%)	21 (24.7%)	0.397
No	53 (73.62%)	11 (84.62%)	64 (75.3%)	
<b>Length of stay (day)</b>	13 (4-109)	15 (5-50)	14 (4-109)	0.222
<b>PCI</b>	6 (0-30)	7 (0-26)	7 (0-30)	0.598
<b>Operation time (hour)</b>	6.5 (2-15)	7 (3-12)	7 (2-15)	0.130
<b>Peroperative blood transfusion</b>	19 (26.38%)	2 (15.38%)	21 (24.7%)	0.397
<b>Postoperative complication</b>				
No	35 (48.61%)	2 (15.38%)	37 (43.52%)	<b>0.026</b>
Yes	37 (51.38%)	11 (84.61%)	48 (56.47%)	
<b>Complication grade</b>				
None	36 (50%)	2 (15.38%)	38 (44.70%)	<b>0.05</b>
Minor1	8 (11.11%)	1 (7.69%)	9 (10.58%)	
Minor2	11 (15.27%)	3 (23.07%)	14 (16.47%)	
Major3	11 (15.27%)	5 (38.46%)	16 (18.8%)	
Major4	4 (5.55%)	0	4 (4.70%)	
Major5	2 (2.77%)	2 (15.38%)	4 (4.70%)	
<b>Complication grade</b>				
Grade 0, 1, 2 (none and minor)	55 (76.38%)	6 (46.15%)	61 (71.76%)	<b>0.02</b>
Grade 3, 4, 5 (major)	17 (23.61%)	7 (53.84%)	24 (28.23%)	
<b>Survival</b>				
Ex	27 (37.5%)	8 (61.5%)	35 (41.2%)	0.268
Living	45 (62.5%)	5 (38.5%)	50 (58.8%)	
<b>Median survival time (months)</b>	18 (1 - 47 months)	19 (1-80 months)	18 (1-80 months)	0.382
<b>Multiorgan resection</b>				
≤ 3 organs	56	6	62	<b>0.018</b>
> 3 organs	16	7	23	
<b>Albumin (gr/L) (Mean, SD)</b>	4.249 ± 0.509	4.232 ± 0.423	4.247 ± 0.496	0.92

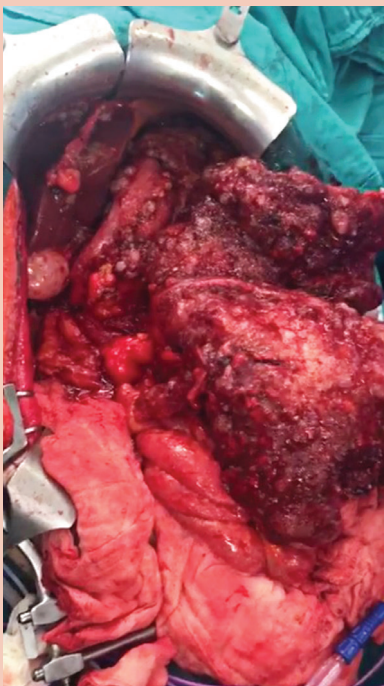
CRS + HIPEC: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, DPS: Distal pancreatectomy plus splenectomy, PMP: Pseudomyxoma peritonei, ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group Score, PCI: Peritoneal carcinomatosis index.

**Table 2. Postoperative complications in all patients who underwent CRS + HIPEC**

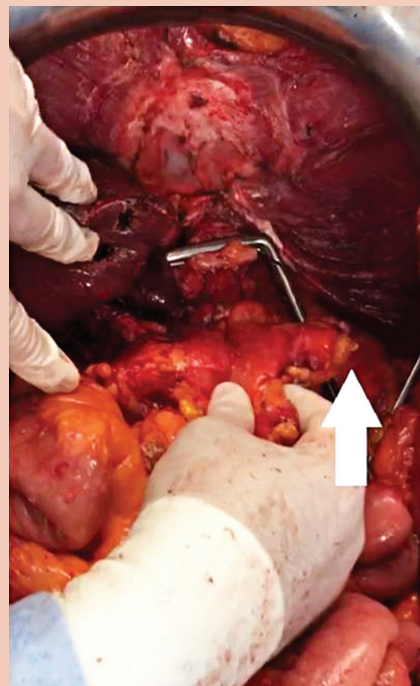
	<b>Total (85 patients)</b>
<b>Postoperative complications</b>	
<b>None (grade 0) + Minor (grade 1, 2)</b>	61 (71.7%)
<b>Major (grade 3, 4, 5)</b>	24 (28.3%)
<b>Gastrointestinal complications</b>	
Anastomotic leak	5
Enterocutan fistula	5
Intraabdominal collection, abscess	5
Intraabdominal bleeding	2
Ileus	3
Liver abscess, cholangitis	2
Pancreatic fistula	1
Reoperation	1
<b>Pulmonary complications</b>	
Atelectasis	1
Pneumonia	2
Pleural effusion	2
Re-Intubation	2
<b>Neurological complications</b>	
	2
<b>Hematological complications</b>	
	1
<b>Nephrotoxicity and acute renal failure</b>	
	5
<b>Gastrocnemius compartment syndrome</b>	
	1
<b>Mortality</b>	
	3

Morbidity and mortality rates are also high after such aggressive and long-lasting surgeries, and they increase in correlation with the size of the resection (21). This procedure, which was given 52% morbidity and 17% mortality rates in the first meta-analyzes, has been shown to be performed with 33% morbidity and 2.8% mortality in recent meta-analyzes with the completion of the learning curve (8,22). When all patients were evaluated in our series, major morbidity was observed in 24 patients (28.2%) and mortality in 3 patients (3.5%) in total.

Piso et al. published the retrospective data of 2149 CRS + HIPEC patients from 52 hospitals, and reported the splenectomy rate as 20.1% and the pancreatectomy rate as 5.3%. In their series, they showed that while pancreatectomy is the most effective factor on morbidity, it does not affect mortality. When these patients were examined, the CC/0 + CC/1 rate was found to be 65.89% (22). In our series, DPS was performed to 13 (15.3%) patients. We think that the reason for this high rate in our series is due to the possibility of providing CC/0 by pancreatectomy in all patients. More aggressive and long-lasting CRS is required to reach CC/0. The linear relationship between high PCI, long operation time, the number of peritonectomy areas, the number of resected organs and postoperative major morbidity has been shown in various studies (23,24). In our series, no difference was found between the groups in terms of the number of peritonectomy areas, PCI, and operation time when the DPS group



**Figure 2.**  
Diffuse PMP involving colon spleen and distal pancreas.



**Figure 3.**  
Same case after resection with total gastrectomy + DPS + diaphragmatic stripping. White arrow shows pancreatic stump.

was compared with the non-DPS group. From these results, we saw that the postoperative major complication rates increased in the same patient group only with the addition of DPS. The most common major complications after DPS were intra-abdominal abscess requiring percutaneous drainage and intestinal fistulae. Pancreatic fistula developed in only one patient and early mortality was observed in two patients.

In the series published by Deraco *et al.*, they found a rate of 8.8% pancreatic fistula in patients who underwent only splenectomy. They reported that this rate is higher than fistulas that develop splenectomies due to hematological malignancies (1-2%), and they argued that the possible reasons for this may be due to pancreatic trauma, more thermal injury during cytoreduction, and the negative effects of hyperthermic chemotherapy (25). In this series they published, they gave the number of patients who underwent distal pancreatectomy with splenectomy as two. Canner *et al.* compared patients who underwent CRS + HIPEC with patients who underwent DPS for pancreatic adenocarcinoma and showed that the rates of postoperative pancreatic fistula (POPF) were the same, but the fistula was more severe in the HIPEC group (26). In the same study, they showed that PCI had no effect on the development of pancreatic fistula in patients who underwent distal pancreatectomy. In our series, POPF developed in only one patient in the DPS group. When we look at the patients who underwent splenectomy in the group that underwent only CRS + HIPEC, no POPF was observed, although there were 11 patients who had splenectomy.

In our study, we showed that DPS can be performed to achieve CC0 resection, but it has statistically increased major complication rates compared to other patients. In a multicenter study published by Schwartz *et al.*, DPS was performed with CRS + HIPEC in 105 patients. The first 30-day mortality was found 5.9% and the major complication rate 44% (27). The authors argued that DPS is not a contraindication to the operation and that it can be performed with acceptable morbidity and mortality. Similarly, Doud *et al.* showed that the addition of DPS (6.5%) in a series of 63 patients had increased major morbidity and similar mortality rates, and emphasized that this procedure should not be avoided in cases where CC0 resection could be achieved (28).

## REFERENCES

1. Yoo HJ, Hong JJ, Ko YB *et al.* Current practices of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal surface malignancies: an international survey of oncologic surgeons. *World J Surg Oncol* 2018;16:92.
2. Goéré D, Malka D, Tzani D, *et al.* Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013;257:1065-71.

When the long-term follow-up of the patients were examined, no statistically significant difference was found between the two groups in terms of survival. Simkens *et al.* stated in their study that complications seen in the early period increased recurrences and therefore shortened survival (9). In our study, the addition of DPS increases early complications but does not affect life expectancy. This let us to think that both groups benefit from CC0 resection and although it increases early complications, the addition of DPS should have the same survival time as peritoneal carcinomatosis without distal pancreatic invasion. Sullivan *et al.* performed distal pancreatectomy in 37 patients who underwent CRS + HIPEC and reported that progression free survival (PFS) was low in the DPS group (29). Considering this group, it was seen that only 69% of the patients who underwent DPS could have CC/0 with CC/1 and this rate was 90% in the other group, and this difference was significantly lower. Considering that the CC/0 rate will be even lower, it comes to mind that the PFS may be low for this reason. The reason for the lack of difference in terms of survival in our series can be explained by the fact that all patients are comprised of patients with CC/0 resection, which is the main determinant of survival.

The addition of DPS increases postoperative major complications in patients undergoing CRS + HIPEC, but has no effect on survival. We think that the reason for its ineffectiveness on survival is the achievement of CC0 resection, which is the goal of CRS + HIPEC surgery in both groups. We think that DPS can be performed if necessary for a complete cytoreduction, but it should be known that it increases the development of postoperative major complications and patient follow-up should be done accordingly.

**Acknowledgements:** None

**Funding:** No funding was received from any source for the article.

**Conflicts of interest:** All authors declare no conflicts of interest.

**Ethics:** This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Ethics committee approval was received from Ministry of Health, Ankara City Hospital (24.03.2021/E2-21-353).



3. Chia CS, You B, Decullier E, et al; BIG RENAPE Group. Patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Is cure a possibility? *Ann Surg Oncol* 2016;23:1971-9.
4. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-5.
5. Benhaim L, Faron M, Gelli M, et al. Survival after complete cytoreductive surgery and HIPEC for extensive pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol* 2019;29:78-83.
6. Li Y, Yu Y, Liu Y. Report on the 9(th) International Congress on Peritoneal Surface Malignancies. *Cancer Biol Med.* 2014;11:281-4.
7. Dodson RM, Kuncewitch M, Votanopoulos KI, et al. Techniques for cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2152-8.
8. Huang CQ, Min Y, Wang SY, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Oncotarget* 2017;8:55657-83.
9. Simkens GA, van Oudheusden TR, Luyer MD, et al. Serious postoperative complications affect early recurrence after cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2656-62.
10. Sugarbaker PH, Editor. Cytoreductive surgery & perioperative chemotherapy for peritoneal surface malignancy. Textbook and video atlas. Woodbury: CineMed Publishing; 2012.
11. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
12. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z; Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2003;22:321-36.
13. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:703-27.
14. Baratti D, Kusamura S, Mingrone E, et al. Identification of a subgroup of patients at highest risk for complications after surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2012;256:334-41.
15. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.
16. Elias D, Goéré D, Dumont F, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer* 2014;50:332-40.
17. Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, et al; FREGAT and BIG-RENAPE Networks. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): A propensity score analysis. *J Clin Oncol* 2019;37:2028-40.
18. Spiliotis J, Halkia E, de Bree E. Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy-current perspectives. *Curr Oncol* 2016;23:266-75.
19. Deraco M, Kusamura S, Corbellini C, et al. Treatment principles for peritoneal surface malignancies. *Minerva Chir* 2016;71:124-45.
20. Bao P, Bartlett D. Surgical techniques in visceral resection and peritonectomy procedures. *Cancer J* 2009;15:204-11.
21. Berger Y, Aycart S, Mandeli JP et al. Extreme cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Outcomes from a single tertiary center. *Surg Oncol* 2015;24:264-9.
22. Piso P, Nedelcut SD, Rau B et al. Morbidity and mortality following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Data from the DGAV StuDoQ Registry with 2149 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2019;26:148-54.
23. Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006;106:1144-53.
24. Mehta SS, Gelli M, Agarwal D, Goéré D. Complications of cytoreductive surgery and HIPEC in the treatment of peritoneal metastases. *Indian J Surg Oncol* 2016;7:225-9.
25. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol* 2009;100:321-8.
26. Downs-Canner S, Ding Y, Magge DR, et al. A comparative analysis of postoperative pancreatic fistulas after surgery with and without hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1651-7.
27. Schwarz L, Votanopoulos K, Morris D, et al. Is the combination of distal pancreatectomy and cytoreductive surgery with HIPEC reasonable?: Results of an international multicenter study. *Ann Surg* 2016;263:369-75.
28. Doud AN, Randle RW, Clark CJ, et al. Impact of distal pancreatectomy on outcomes of peritoneal surface disease treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1645-50.
29. Sullivan BJ, Leigh NL, Bekhor EY, et al. Distal pancreatectomy in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Identifying risk and improving patient selection. *Am J Surg* 2020;220:1235-41.

## Laparoskopik cerrahide izoperistaltik intra-korporeal çift lineer stapler anastomoz: Erken oral beslenme; hızlı, kolay ve güvenilir teknik

Isoperistaltic intracorporeal double linear stapler anastomosis in laparoscopic surgery: Early oral nutrition; a fast, easy, and reliable technique

✉ Erol PİŞKİN<sup>1</sup>, ✉ Volkan ÖTER<sup>1</sup>, ✉ Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU<sup>1</sup>, ✉ Yiğit Mehmet ÖZGÜN<sup>1</sup>, ✉ Osman AYDIN<sup>1</sup>, ✉ Erdal Birol BOSTANCI<sup>2</sup>

Ankara Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, Ankara

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, Ankara

**Giriş ve Amaç:** Gastrointestinal sistem kanser cerrahisinde minimal invaziv cerrahi; kısa dönem derlenme ve daha iyi fonksiyonel sonuçlarla birlikte; mide ve kolon kanseri cerrahisinde uzun dönem onkolojik sonuçlardan ödün vermeden uygulanmaktadır. Bu çalışmada amacımız laparoskopik radikal distal intrakorporeal Billroth II ve laparoskopik sağ-sol hemikolektomi sonrasında izoperistaltik ileokolik ve izoperistaltik kolokolik çift lineer stapler tekniği ile anastomoz yaptığımız hastaları incelemektir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Aralık 2019- Mart 2021 tarihleri arasında kliniğimizde çift lineer stapler tekniği ile anastomoz yaptığımız 13 hasta dahil edildi. Tüm prosedürler total laparoskopik olarak gerçekleşti ve anastomozlar intrakorporeal olarak stapler yardımı ile tamamlandı. **Bulgular:** Tariflenen anastomozu uyguladığımız 13 hastanın mean yaş değeri  $51.31 \pm 16.84$  idi. Hastaların 10'u (%76.9) erkek ve 3'ü (%23.1) kadın idi. Anastomozun median yapılış süresi  $12.38 \pm 3.09$  dakika idi. Median ameliyat süresi 13 dakika (minimum-maksimum), (8-19 dakika) idi. Anastomoz esnasında ameliyat sonrası takiplerde 12 (%92.3) hastada herhangi bir komplikasyon gelişmez iken 1 (7.7%) hastada anastomoz hattında kanama gözlemlendi. Kanama medikal takip ile tedavi edildi. Hiçbir hastaya relaparotomi gerekmedi. **Sonuç:** Laparoskopi sonrasında rekonstrüksiyon aşamasında bu stapler ile anastomoz tekniğinin hızlı ve kolay olarak uygulanabilir bir yöntem olduğu; anastomoz kaçacağı açısından da güvenle uygulanabileceği görüşündeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Laparoskopik cerrahi, izoperistaltik, stapler anastomoz, cerrahi teknik

**Background and Aims:** Minimally invasive surgery is associated with short-term recovery and better functional results in gastrointestinal system cancer surgery. It is applied in gastric and colon cancer surgery without compromising long-term oncological results. This study examines patients who underwent anastomosis with the double linear stapler technique with isoperistaltic intracorporeal ileocolic and isoperistaltic colocolic anastomosis after laparoscopic radical distal Billroth 2 and laparoscopic right-left hemicolectomy. **Material and Method:** Thirteen patients who underwent anastomosis with the double linear stapler technique in our clinic between December 2019 and March 2021 were included in this study. All procedures were performed entirely laparoscopically, and anastomoses were completed intracorporeally with the assistance of a stapler. **Results:** The mean age of 13 patients in whom we performed the described anastomosis was  $51.31 \pm 16.84$  years. Ten (76.9%) patients were male, and three (23.1%) were female. The median duration of the anastomosis was  $12.38 \pm 3.09$  minutes. The median operation time was 13 minutes (min-max) (8–19 minutes). While no perioperative complications developed in 12 (92.3%) patients during anastomosis, perioperative intraluminal hemorrhage was observed in one (7.7%) patient. This hemorrhage was treated medically with follow-up. No relaparotomy was required for any patient. **Conclusion:** This stapler anastomosis technique can be performed quickly and easily in the reconstruction phase after laparoscopy. We think it can be done safely concerning anastomotic leakage.

**Key words:** Laparoscopic surgery, isoperistaltic, stapler anastomosis, surgical technique

### GİRİŞ ve AMAÇ

Gastrointestinal sistem kanser cerrahisinde minimal invaziv cerrahi kısa dönem derlenme ve daha iyi fonksiyonel sonuçlarla birlikte; mide ve kolon kanseri cerrahisinde uzun dönem onkolojik sonuçlardan ödün vermeden uygulanmaktadır (1,2).

Malignite nedenli minimal invaziv hastalarda mobilizasyon ve lenfadenektomi sonrasında mini-laparotomi ile rekonstrüksiyon yapılabilen olup bu prosedüre laparoskopi yardımcı (LY) prosedür ve anastomoz ise ekstra-korporeal anastomoz denilmektedir.

**İletişim:** Erol PİŞKİN

Ankara Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi,  
Gastroenteroloji Cerrahisi Kliniği, Bilkent Mahallesi, Ankara  
E-mail: erol279@yahoo.com

Pişkin E, Öter V, Çolakoglu MK, et al. Isoperistaltic intracorporeal double linear stapler anastomosis in laparoscopic surgery: Early oral nutrition; a fast, easy, and reliable technique. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:112-116. DOI: 10.17941/agd.980422

Geliş Tarihi: 20.04.2021 • Kabul Tarihi: 23.06.2021

LY prosedürü yerine; total laparoskopik (TL), yani rekonstrüksiyon aşamasının da laparoskopik gerçekleştirilmesinin daha küçük cerrahi kesi izi, daha hızlı ameliyat sonrası derlenme ve anastomoz sırasında daha iyi görsellik elde etme gibi avantajları vardır (3,4)

Bu tip gerçekleştirilen TL prosedürlerde; anastomoz intra-korporeal olarak adlandırılmaktadır.

Ekstra-korporeal anastomozun diğer bir dezavantajı ise spesmenin batin dışında traksiyonu gerekmesi ve daha ileri barsak mobilizasyonuna ihtiyaç duyulmasıdır.

Ayrıca kolektomi sonrasında intra-korporeal ve ekstra-korporeal anastomozlar karşılaştırıldığında; ameliyat sonrası anastomoz kaçağı insidansı, toplam morbidite ve 30-günlük mortalite açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir (5).

Cerrahi sonrası hızlandırılmış iyileşme (ERAS) protokolünün operatif komponentleri arasında nazogastrik tüp kullanılmaması, idrar sondasının erken çekilmesi, erken rejim başlanması gibi bileşenleri bulunmaktadır.

Bu protokolle birlikte laparoskopik cerrahi kombine edildiğinde; açık cerrahi ile aynı onkolojik sonuçlar elde edilebilmekte ve ameliyat sonrası komplikasyon oranı azalmaktadır (6,7).

Intra-korporeal anastomozda stapler girişi için açılan gastrotomi, enterotomi ve kolotomi açıklığının kapatılması operasyon süresini uzatabilmektedir (8).

Kilitli sütür kullanımı ile anastomoz süresi önemli ölçüde kısaltılabirse de sütür kullanılmadan stapler ile kapatma daha da kısa sürede anastomoz sağlamaktadır (9).

Bu çalışmada amacımız laparoskopik radikal distal intra-korporeal Billroth 2 ve laparoskopik sağ-sol hemikolektomi sonrasında izoperistaltik ileokolik ve izoperistaltik kolokolik çift lineer stapler tekniği ile anastomoz yaptığımız hastaları incelemektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma için Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulundan 07.04.2021 tarih ve E2-21-373 numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

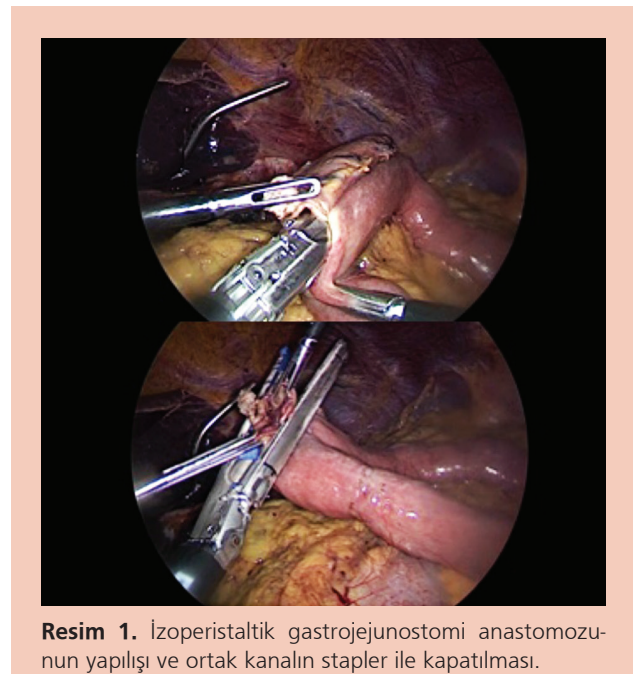
Aralık 2019- Mart 2021 tarihleri arasında mide tümörü nedeniyle radikal distal gastrektomi yaptığımız 5 hasta, apendiks-çekum-çıkan kolon ve hepatik köşe tümörleri nedeniyle sağ hemikolektomi yaptığımız 7 hasta ve splenik köşe tümör nedeniyle sol hemikolektomi yaptığımız 1 hastayı çalışmamıza dahil ettik.

Tüm prosedürler total laparoskopik olarak gerçekleşti ve anastomozlar intra-korporeal olarak tamamlandı.

Distal gastrektomi sırasında D2 lenfadenektominin bir parçası olarak tüm hastalarda sol gastro-epiploik arter ve ven kökü splenik hilus üzerinden kliplendi. Pedikül mideye doğru süpürüldü. Sonrasında mide büyük kurvaturda yaklaşık 8 cm segment iskeletize edilerek anastomoz hazırlandı. Yeterli mide arteryal beslenme-venöz drenaj için kısa gastrik arter-ven'ler korundu.

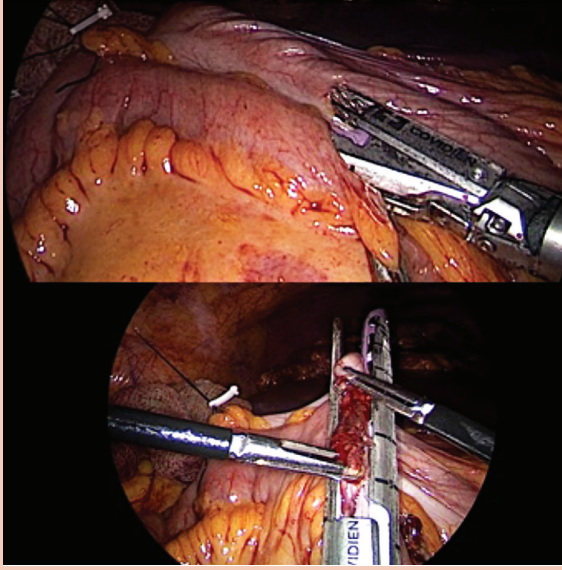
Daha önce inguinal herni nedeniyle laparoskopik ekstraparitoneal onarım (total extraperitoneal repair-TEP) operasyonu yapılan 1 hasta dışında tüm hastaların spesmenleri Pfannenstiel hattan çıkartıldı. Sol inguinal herni nedeniyle TEP ameliyatı yapılan hastanın ise patoloji spesmeni Mc-Burney insizyon ile çıkarıldı.

Tüm hastalarda makroskopik muayene ve patolojik frozen inceleme ile R0 rezeksiyon marjı patolojik olarak doğrulandı. Treitz ligamanı'nın 30 cm distalinden jejunum antekolik olarak getirildi. Mide stapler hattına yakın olarak gastrotomi yapıldı. Jejunuma enterotomi sonrasında 60 mm lineer cutter (tercihen mor kartuş, yok ise mavi) ile gastrojejunal anastomoz yapıldı, anastomoz hattı kanama açısından izlendi. Bu işlemi takiben anastomoz aksına paralel olarak ön-arka hattan laparoskopik pensler ile kaldırıldı. Bu hat lineer cutter ile kapatılarak anastomoz tamamlandı (Resim 1). Çıkan dokuda gastrik ve jejunal duvar bütünlüğü görüldü. Kapatma hattında hemoraji olması durumunda laparoskopik metal klip ile kanama kontrolü sağlandı.



**Resim 1.** İzoperistaltik gastrojejunostomi anastomozunun yapılışı ve ortak kanalın stapler ile kapatılması.

Sağ hemikolektomi rezeksiyon sonrasında ise ileum ve transvers kolon izoperistaltik olarak yan-yanaya gelecek yerleştirildi. Kolotomi ve enterotomi laparoskopik hook koter kesi modu kullanılarak mukozaya kadar dikkatli şekilde açıldı ve sonrasında laparoskopik disektör ile mukozaya açıldı. 1 hastada 60 mm yeşil kartuş stapler ile anastomoz ve enterotomi kapatılması yapıldı. Diğer hastalarda ise 60 mm mavi lineer stapler (tercihen mor kartuş, yok ise mavi) yan-yanaya izoperistaltik anastomoz yapıldı. Açıklık anastomoz hattına dik olarak çekilerek yukarı kaldırıldı ve hat lineer stapler ile kapatıldı. Aynı prosedür sol hemikolektomi sonrasında da uygulandı (Resim 2).



**Resim 2.** İleotransversostomi anastomozunun yapılışı ve ortak kanalı stapler ile kapatılması.

Daha önce inguinal herni nedeniyle TEP operasyonu yapılan 1 hasta dışında tüm hastaların spesmenleri Pfannenstiel hattan çıkarıldı. TEP operasyonlu hastada ise mesh nedeni ile sağ Mc-Burney insizyondan çıkarıldı. Tüm hastalarda operasyon sonunda nazo-gastrik sondaları çekildi. Ameliyat sonrası 6. saatte tüm hastaların rejimi su ile başlandı ve ameliyat sonrası 1. günde idrar sondası çekildi, sıvı gıdalar başlandı ve kademeli olarak arttırıldı.

## BULGULAR

Tariflenen anastomozu uyguladığımız 13 hastanın ortalama yaş değeri  $51.31 \pm 16.84$  idi. Hastaların 10'u (%76.9) erkek ve 3'ü (%23.1) kadın idi. Ameliyat öncesi değerlendirmede Amerikan Anestezi Derneği (American Society of Anaesthesiology- ASA) skoru kullanıldı. Hastaların 8'i (%61.5) ASA I, 1 (%7.7) hasta ASA II ve 4 (%30.5) hasta ASA III idi. Hastaların ameliyat öncesi değerlendirmesinde; 5 (%38.5) hastanın neoadjuvan kemoterapi almış

lokal ileri evre mide adenokanseri olduğu, 2 (%15.4) hastanın apendiks nöroendokrin tümörü, 1 (%7.7) hastanın apendiks müsinöz adenokarsinomu olduğu, 2 (%15.4) hastanın çekum tümörü, 1 (7.7%) hastanın çıkan kolon tümörü, 1 (7.7%) hastanın hepatik köşe tümörü ve 1 (7.7%) hastanın da splenik köşe tümörü olduğu saptanmıştır. Hastaların stapler anastomozu için 10 (%76.9) hastada mavi kartuş, 2'sinde (%15.4) mor kartuş ve 1'inde (%7.7) ise yeşil kartuş tercih edilmiştir.

Anastomozun median yapılış süresi  $12.38 \pm 3.09$  dakika idi. Median ameliyat süresi 13 dakika (minimum-maksimum) (8-19 dakika) idi. Anastomoz için 9 (%69.2) hastada 2 adet kartuş ve 4 (%30.8) hastada 3 adet stapler kartuşu anastomoz için yeterli olmuştur. Anastomoz esnasında perop 12 (%92.3) hastada herhangi bir komplikasyon gelişmez iken 1 (%7.7.) hastada takiplerinde anastomoz hattında kanama gözlenmiştir. Cerrahi spesmenler 12 (%92.3) hastada Pfannenstiel insizyondan 1 (%7.7) hastada Mc-Burney insizyondan çıkarılmıştır. Ameliyat sonrası sadece 1 (%7.7.) hastada yara yeri enfeksiyonu gelişmiş olup sağ hemikolektomi yapılmış hastaların 3'ünde (%23.1) şilöz fistül oluşmuş, 1 (%7.7.) hastada ameliyat sonrası takiplerinde anastomoz hattında kanama nedeniyle melena gözlenmiş olup, medikal tedavi ile tamamen morbiditeler gerilemiş, hiçbir hastaya relaparotomi gerekmemiştir. Hastaların patoloji sonucunda 4 hasta T0, 1 hasta Tinsitu, 1 hastada T2 ve 7 hastada T3 olarak yorumlanmıştır. N evresi ise; 10 (%76.9) hastada N0, 2 (%15.4) hastada N1 ve 1 (%7.7.) hastada N2 olarak saptanmıştır. Hastalardan çıkartılan toplam lenf nodlarının ortalama değeri  $28.91 \pm 1.44$  ve ortanca değeri 24 lenf nodu (minimum-maksimum: 12-56 lenf nodu) olduğu gözlenmiştir.

## TARTIŞMA

Mide ve kolon malignitesi nedeniyle laparoskopik rezeksiyon ve rekonstrüksiyon yaptığımız 13 hastada intra-korporeal çift lineer stapler anastomoz uygulanmış ve 1 hastamızda anastomoz hattından kanama dışında anastomoz ilişkili komplikasyon görülmemiştir. Bu hastada; stapler kartuşu yeşil renkli, stapler bacak boyu 3.4 mm ile anastomoz yapılmıştı, bu komplikasyon sonrasında tüm hastalarda mor veya mavi kartuş kullanıldı.

Ameliyatlarda anastomozları tamamlama süresi ortalama  $12.38 \pm 3.09$  dakika idi.

Anastomoz sonrası stapler yerleştirilen açıklık sütürasyon ile de kapatılabilir fakat bu anastomoz süresini uzatmaktadır. Süre uzamasının negatif etkileri olarak; uzamış batin kontaminasyonu ve ortak kanaldaki mukozanın dışarı eversiyonu sonrasında kapatmanın zorlaşması sayılabilir.

Laparoskopik mide cerrahisinde Delta-Shape olarak tanımlanan ve Billroth I anastomozu gerçekleştiren ilk makale Kanaya ve ark. tarafından yayınlanmıştır (10).

Literatürde laparoskopik kolon cerrahisi sırasında tariflediğimiz teknikle anastomoz tanımlayan makale ve hasta sayısı sınırlı olarak görülmektedir (11-13).

Jian-Cheng ve ark.ları çalışmalarında laparoskopik sağ hemikolektomi yapılan hastalarda intra-korporeal ve ekstra-korporeal anastomoz yapılan 85 hastayı analiz etmişler, intra-korporeal grupta daha az ameliyat sırasında kan kaybı, intestinal fonksiyonlarda daha kısa sürede geriye dönüş ve ameliyat sonrası daha az ağrı olduğunu belirtmişlerdir. Fakat bu çalışmada, TL grupta, ileum transeksiyonu anastomoz yapılması sırasında gerçekleştirilmiştir. Bizim sağ kolektomi vakalarımızda ileum transeksiyonu anastomoz yapılmadan önce gerçekleştirilmiş olup bu şekilde yapılan anastomoz ile karın içinin, barsak içeriği ile daha az kontaminasyonu olduğuna inanmaktayız (12).

Zhou ve ark. makalesinde laparoskopik kolektomi sonrası 20 hastaya çift lineer stapler anastomoz uygulamışlardır. Rejim açılması için ortalama 3 gün beklemişlerdir. Biz tüm hastalarımıza ameliyat sonrası aynı günde rejim başlayıp kademeli olarak arttırdık. Hastalarımızda ileus, anastomoz kaçağı gibi komplikasyonlar görülmedi (13).

Laparoskopik gastrektomi ve stapler anastomoz sonrasında afferent veya efferent anlarda darlık gelişebilmektedir (14). Bizim serimizde distal gastrektomi sonrasında hastalarımızda anastomoz darlığı görülmemiştir. Ayrıca hiçbir hastada pasaj problemi veya intraabdominal koleksiyon şüphesi nedeniyle radyolojik veya endoskopik görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmamıştır.

Zhang ve ark. makalelerinde laparoskopik distal gastrektomi (LDG) sonrasında tüm hastalara endoskopi ile anastomoz kontrolü yaptıklarından bahsetmişlerdir. Bizim

bu teknik ile anastomoz yaptığımız hastalarda ameliyat sırasında veya sonrasında endoskopik kontrol gerekmedi (15). Darlık gelişmemesi ve endoskopi veya radyolojik görüntüleme yöntemi ihtiyacı duyulmamasının nedeninin; enterotomi hattı traksiyonu sırasında anastomozun tamamen arkasında kalacak şekilde çekilmesi ve ortak kanaldan geniş doku çıkartılmayacak şekilde transeksiyon yapılmasının sonucu olduğu kanısındayız.

Ayrıca izoperistaltik anastomozun an-izoperistaltik anastomozu göre daha kısa mobilizasyon gerektirmesi ve barsak devamlılığının önceki barsak aksında olması nedeni ile daha fizyolojik olduğunu düşünmekteyiz.

Tanımladığımız anastomozda problem olarak stapler keşişme hatlarındaki zayıflık endişe verici olabilir fakat serimizde anastomoz kaçağı görülmemiştir.

Makalemizin zayıf yanları retrospektif olması, uzun dönem takip sonuçlarının olmaması ve laparoskopik kolon-mide cerrahisinin birlikte değerlendirilmiş olmasıdır.

Fakat kolon cerrahisi sonrasında; bu konfigürasyon ve ortak kanalın stapler ile kapatıldığı vaka ve makale sayısı sınırlıdır.

Serimizde anastomoz ile ilgili tek komplikasyon anastomoz hattı kanamasıdır ve bu da takip ile gerilemiştir.

Laparoskopi sonrasında rekonstrüksiyon aşamasında bu tekniğin hızlı ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğu; anastomoz kaçağı açısından da güvenle uygulanabileceği görüşündeyiz.

**Etik Kurul:** Bu çalışma için Ankara Şehir Hastanesi Etik Kurulundan 07.04.2021 tarih ve E2-21-373 numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Tüm yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul ederler.

## KAYNAKLAR

1. Lu J , Yoon C, Xu B, et al. Long-term survival after minimally invasive versus open gastrectomy for gastric adenocarcinoma: A propensity score-matched analysis of patients in the United States and China. Ann Surg Oncol 2020;27:802-11.
2. Nishikawa T, Nozawa H, Kawai K, et al. Short- and long-term outcomes of minimally invasive versus open multivisceral resection for locally advanced colorectal cancer. Dis Colon Rectum 2019;62:40-6.
3. Lee SW, Tanigawa N, Nomura E, et al. Benefits of intracorporeal gastrointestinal anastomosis following laparoscopic distal gastrectomy. World J Surg Oncol 2012;10:267.
4. Ikeda O, Sakaguchi Y, Aoki Y, et al. Advantages of totally laparoscopic distal gastrectomy over laparoscopically assisted distal gastrectomy for gastric cancer. Surg Endosc 2009;23:2374-9.
5. Cirocchi R, Trastulli S, Farinella E, et al. Intracorporeal versus extracorporeal anastomosis during laparoscopic right hemicolectomy-systematic review and meta-analysis. Surg Oncol 2013;22:1-3.
6. Wang J, Lou Y, Wang Q, et al. Evaluation of the application of laparoscopy in enhanced recovery after surgery (ERAS) for gastric cancer: a Chinese multicenter analysis. Ann Transl Med 2020;8:543.
7. Tiefenthal M, Askild D, Hjern F, Matthiessen P, Gustafsson UO. Laparoscopic and open right-sided colonic resection in daily routine practice. A prospective multicentre study within an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) protocol. Colorectal Dis 2016;18:187-94.
8. Milone M, Elmore U, Allaix ME, et al. Fashioning enterotomy closure after totally laparoscopic ileocolic anastomosis for right colon cancer: a multicenter experience. Surg Endosc 2020;34:557-63.

9. Bracale U, Merola G, Cabras F, et al. The use of barbed suture for intracorporeal mechanical anastomosis during a totally laparoscopic right colectomy: Is it safe? A retrospective nonrandomized comparative multicenter study. *Surg Innov* 2018 25:267-73.
10. Kanaya S, Gomi T, Momoi H, et al. Delta-shaped anastomosis in totally laparoscopic Billroth I gastrectomy: new technique of intraabdominal gastroduodenostomy. *J Am Coll Surg* 2002;195:284-7.
11. Nepal P, Mori S, Kita Y, et al. Modified delta-shape anastomosis via the overlap method using linear staplers for colon cancer. *J Anus Rectum Colon* 2021;5:107-11.
12. Jian-Cheng T, Shu-Sheng W, Bo Z, Jian F, Liang Z. Total laparoscopic right hemicolectomy with 3-step stapled intracorporeal isoperistaltic ileocolic anastomosis for colon cancer: An evaluation of short-term outcomes. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5538.
13. Zhou HT, Wang P, Liang JW, Su H, Zhou ZX. Short-term outcomes of overlapped delta-shaped anastomosis, an innovative intracorporeal anastomosis technique, in totally laparoscopic colectomy for colon cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23:6726-32.
14. Junhyun L, Dongjin K, Wook K. Comparison of laparoscopy-assisted and totally laparoscopic Billroth-II distal gastrectomy for gastric cancer. *J Korean Surg Soc* 2012;82:135-42.
15. Zhang C, Xiao W, Chen K, et al. A new intracorporeal Billroth II stapled anastomosis technique in totally laparoscopic distal gastrectomy. *Surg Endosc* 2015;29:1636-42.

# Esophageal inlet patch: Demographic and endoscopic characteristics of patients and review of the literature

Özofageal inlet patch: Hastaların demografik ve endoskopik karakteristikleri ve literatürün gözden geçirilmesi

İbrahim Hakkı KÖKER<sup>1</sup>, Nurhan ŞAHİN<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Gastroenterology and <sup>2</sup>Pathology, Bezmialem Vakif University School of Medicine, İstanbul

**Background and Aims:** An esophageal inlet patch is crucial in swallowing difficulty, laryngopharyngeal reflux symptoms, and rarely in the etiology of proximal esophagus adenocarcinoma. We aimed to evaluate the endoscopic and demographic features of patients with esophageal inlet patch during endoscopic evaluation and compare them with those of the literature. **Materials and Method:** Between January 2017 and January 2021, we evaluated the age, gender ratio, inlet patch size, and number along with the other endoscopic findings in patients with proximal esophageal inlet patch. **Results:** Overall, 53 patients (women, 36 (68%); mean age, 46.3 ± 15.8 years; range, 19–83 years) were included the study. Only 13 patients (24.5%) had specific symptoms of esophageal inlet patch. The median esophageal inlet patch size was 7.0 mm in women (range, 4–30), while it was 8 mm (range, 5–20) in men. The median inlet patch number was 1 in both sexes (range, 1–3 in women, 1–2 in men). Forceps biopsy was possible in 30 (56.6%) patients. We found no additional esophageal pathology in 45 (84.9%) patients, normal lower esophageal sphincter in 39 (73.5%), incompetent lower esophageal sphincter in 14 (26.4%), hiatal diaphragmatic hernia in 1 (1.8%), and endoscopic antral gastritis in 29 (55.7%) patients. Twelve (54.5%) of 22 endoscopic biopsies were positive for *Helicobacter pylori*. We detected esophageal inlet patch in the distal esophagus in 2 (3.7%) patients. **Conclusion:** Esophageal inlet patch was more common in women, unrelated to gastroesophageal reflux disease, and most patients were asymptomatic, with a median size of 8 mm (range, 4–30), with no gender difference. Moreover, inlet patch size was not associated with presence of symptoms. Evidence of malignancy in the biopsied inlet patches was not observed.

**Key words:** Endoscopy, inlet patch, heterotopic gastric mucosa

## INTRODUCTION

The inlet patch (IP) is an island of heterotopic gastric mucosa and was first described by Schumidt in the cervical esophagus, but it's pathogenesis has not been elucidated yet (1,2). Globus sensation, laryngopharyngeal reflux and dysphagia are commonly reported symptoms of esophageal IP (3,4). Globus is a nonpainful sensation of a lump or foreign body in the throat which frequently improves with eating and swallowing (5). Globus diagnosis requires the absence of structural lesions as esophageal IP, gastroesophageal reflux disease (GERD) or motor disorders. For this reason, the exclusion of IPs in the di-

**Giriş ve Amaç:** Özofageal inlet patch yutkunma zorluğunda, laringofarengel reflü semptomlarında ve nadir de olsa proksimal özofagus adenokarsinom etiolojisinde önemlidir. Amacımız endoskopik değerlendirme sırasında özofageal inlet patch tespit ettiğimiz hastaların endoskopik ve demografik özelliklerini değerlendirmek ve literatürle karşılaştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2017-Ocak 2021 tarihleri arasında üst gastrointestinal endoskopik değerlendirmede özofagusta inlet patch saptanan hastaların yaş, cinsiyet, inlet patch boyutları ve sayısı ile hastalarda saptanan diğer endoskopik bulguları değerlendirdik. **Bulgular:** Toplam 53 hastanın 36'sı (%68) kadındı. Yaş ortalaması 46.3 ± 15.8, değer aralığı (19-83) yıldı. Hastaların 13'ü inlet patch tanısı açısından semptomatikti. Özofageal inlet patch median boyutları kadınlarda 7.0 mm, değer aralığı (4-30) iken; erkeklerde 8 mm, değer aralığını (5-20) saptadık. Her iki cinsiyette median inlet patch sayısı 1, değer aralığı kadınlarda 1-3, erkeklerde 1-2 idi. Hastaların 30'unda (%56.6) forseps biyopsisi yapılabildi. Hastaların 45'inde (%84.9) ilave özofagus patolojisi saptamadık, 39'unda (%73.5) alt özofagus sfinkteri normal, 14'ünde (%26.4) incompetent, 1 (%1.8) hastada ise Hiatal Herni saptadık. 29 (%55.7) hastada endoskopik antral gastrit bulgusu saptadık. 22 endoskopik biyopsinin 12'sinde (%54.5) *Helicobacter pylori* pozitifiti. Ayrıca 2 (%3.7) hastada özofageal inlet patch distal özofagus yerleşimli olarak tespit edildi. **Sonuç:** Özofageal inlet patch kadınlarda daha sıklıkla, gastroözofageal reflü hastalığı ile ilişkisizdi ve çoğu hasta asemptomatikti. Özofageal inlet patch'lerin median boyutları 8 mm, değer aralığı (4-30) idi, kadın erkek arasında fark saptamadık. Inlet patch boyutları ile semptom varlığı arasında da ilişki kuramadık. Biyopsi alınan inlet patchlerin hiçbirisinde malignite bulgusuna rastlamadık.

**Anahtar kelimeler:** Endoskopi, inlet patch, heterotopik gastrik mukoza

agnosis of globus is considered among the mandatory factors in the ROME IV criteria (6). When IP is detected in the proximal esophagus, acid suppressive therapy improves the symptoms due to esophageal IP (7). There are also studies showing that argon plasma coagulation is successful in esophageal IP (8-10).

The aim of our study is to evaluate the endoscopic and demographic characteristics of patients with IP detected during endoscopic evaluation and to compare them with the literature retrospectively.

**Correspondence:** İbrahim Hakkı Köker  
Bezmialem Vakif University School of Medicine,  
Department of Gastroenterology 34093, Fatih, İstanbul, Turkey  
E-mail: koker34@yahoo.com

Köker İH, Şahin N. Esophageal inlet patch: Demographic and endoscopic characteristics of patients and review of the literature. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2021;20:117-122. DOI: 10.17941/agd.982255

Manuscript received: 23.06.2021 • Accepted: 03.08.2021

## MATERIALS and METHOD

### Study Design and Participants

We evaluated the endoscopic and demographic characteristics of 53 patients with IP, most of them were found in the proximal esophagus, who applied to the Endoscopy Unit of Bezmialem University Gastroenterology Clinic between January 2017 and December 2020. All endoscopic procedures were done by the same endoscopist (IHK). Demographic data, medical history, gastrointestinal endoscopic findings of these patients retrieved from the electronic medical records. The study protocol was approved by the local ethics committee for this retrospective study (Bezmi Alem University, Ethics Committee of Non-interventional Studies, 16.02.2021, 03/62).

### Endoscopic Evaluation and Biopsies

Upper gastrointestinal (GI) endoscopy was performed by a single endoscopist using a frontal view videoendoscopes [Fujinon endoscope K017, (Fujinon (Europe) Willich, Germany) following anesthesia sedation. Inlet patch was defined as salmon-red mucosa with well-defined borders (Figure 1). The size of IP measured under the guidance of open 5 mm biopsy forceps (Figure 1B).

Forceps biopsy could not be taken from 23 patients due to various reasons including coagulopathy. However the-

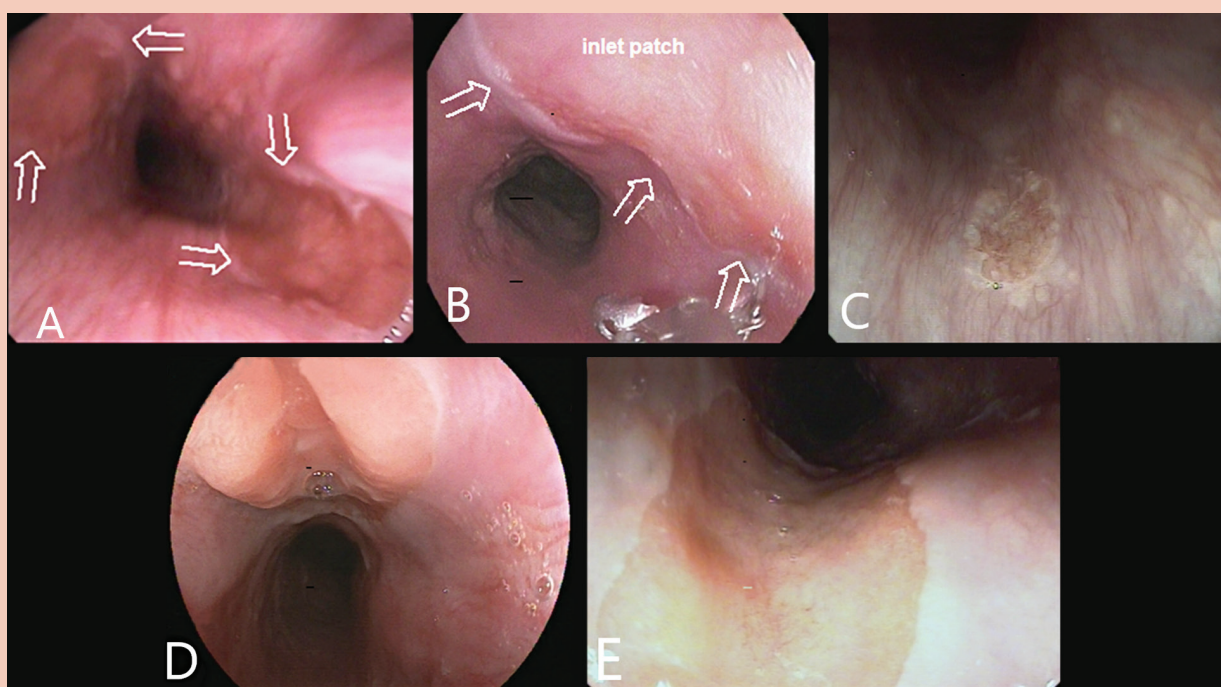
se patients were included in the study as their lesions were compatible with IP. In the remaining 30 patients, 1 or 2 biopsies were taken depending on the technical position of the lesion. Biopsies were taken from esophagus, corpus and antrum, based on the discretion of the physician if necessary. Other endoscopic findings were also documented.

### Histopathological Assessment

Histological specimens were obtained by biopsy forceps. Biopsy specimens taken from endoscopically diagnosed esophageal IPs were stained with haematoxylen-eosin and Toluidin-O.

### Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using SPSS Statistics software version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Categorical variables were expressed as number (%) and comparison between groups were performed using chi-square or Fisher's exact test, as appropriate. Kolmogorov–Smirnov test and Shapiro–Wilk tests showed a non-normal distribution of all data. Descriptive statistics were presented using medians and range values for non-normally distributed and ordinal variables. Mann–Whitney test was used in comparisons of median values with nonparametric distribution. A two-tailed p-value < 0.05 was considered as significant.



**Figure 1.** Various type endoscopic images of heterotopic gastric mucosa (IP). **A.** Multiple, **B.** Comparison of IP size with forceps size, **C.** Small, **D.** Lobulated, **E.** Tongue shaped like Barrett.



## RESULTS

### Patient Characteristics

The average age, range, number of patients with specific symptoms and the number of patients with globus sensation in patients with IP detected in endoscopic evaluation are shown in Table 1.

### The Outcomes and Coexisting Lesions According to Gender

In patients with endoscopic IP, biopsies according to gender, pathological confirmation, and other pathological findings detected in endoscopy are shown in Table 2 according to the frequency rates.

**Table 1. Characteristics of patients with endoscopic esophageal IP diagnosis**

	Female (n = 36, 68%)	Male (n = 17, 32%)	All (n = 53, 100%)
Age, years mean $\pm$ SD	45.6 $\pm$ 16.5	48.0 $\pm$ 14.6	46.3 $\pm$ 15.8
Age, range	19-75	23-83	19-83
*Specific symptoms n (%)	10 (27.7)	3 (17.6)	13 (24.5)
Globus	7	2	9

IP: Inlet patch, SD: Standard deviation.

\*globus sensation, laryngopharyngeal reflux and dysphagia.

**Table 2. The outcomes of patients with endoscopic IP diagnosis according to gender**

	Women (n = 36)	Men (n = 17)	All (n = 53)
<b>IP size mm, median (range)</b>	7.0 (4-30)	8 (5-20)	8 (4-30)
<b>IP number median (range)</b>	1 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-3)
<b>Endoscopic biopsy</b>	18 (50)	12 (70.5)	30 (56.6)
<b>Biopsy not diagnostic</b>	4 (22.2)	2 (11.7)	6 (20)
<b>IP pathology confirmation</b>	14/18 (77.7)	10/12 (83.3)	24 (80)
<b>Other endoscopic findings</b>			
<b>1. Esophagus pathology (n = 53)</b>			
a. Normal	33 (91.6)	12 (70.5)	45 (84.9)
b. Reflux esoph.	0	5 (29.4)	5 (10)
c. Varices	1 (2)	0	1 (2)
d. Barrett	1 (2)	0	1 (2)
e. Pill esoph.	1 (2)	0	1 (2)
<b>2. LES evaluation (n = 53)</b>			
a. Normal	29 (80.5)	9 (52.9)	38 (73.5)
b. Incompetant	7 (19.4)	7 (41.1)	14 (26.4)
c. Hiatal Hernia	0	1 (5.8)	1 (1.8)
<b>3. Gastritis (n = 40)</b>			
a. Antral gastritis	18 (50)	11 (64.7)	29 (54.7)
b. Pangastritis	8 (22.2)	3 (17.6)	11 (20.7)
<b>4. H. pylori (n = 22)</b>			
a. Positive	7 (58.3)	5 (50)	12 (54.5)
b. Negative	5 (41.6)	5 (50)	10 (45.4)
<b>Distal esoph. located IP</b>	2 (4)	0	2 (4)

\*Values are presented as n (%).

Esoph: Esophagitis; IP: Inlet patch, LES: Lower esophageal sphincter; *H. pylori.*: *Helicobacter pylori*; Pathol: Pathology.

**Table 3. Comparison of IP size and number with gender, globus and GERD**

	IP Size mm, median (range)	P	IP number n, median (range)	P
Age, years $\geq 50$ / $< 50$	6 (4-20) / 8 (4-30)	0.247	1.0 (1-3) / 1.0 (1-3)	0.720
Gender F/M	7.5 (4-30) / 8 (5-20)	0.423	1 (1-3) / 1 (1-2)	0.773
Globus sensation +/-	8 (4-30) / 8 (5-10)	0.807	1 (1-3) / 1 (1-2)	0.586
GERD +/-	8 (4-30) / 7 (6-10)	0.816	1 (1-3) / 1 (1-2)	0.334
Gastritis +/-	7.0 (5-30) / 7.5 (5-10)	0.378	1.0 (1-3) / 1.0 (1-3)	0.169
<i>H. pylori</i> +/-	7.5 (5-20) / 7.5 (5-10)	0.609	1.0 (1-3) / 1.0 (1-3)	0.085

GERD: Gastroesophageal reflux disease, IP: Inlet patch, F: Female, M: Male, *H. pylori*: *Helicobacter pylori*.

**Table 4. Correlations between globus sensation, GERD, incompetent cardia, antral gastritis, and the presence of *H. pylori***

	Age	GERD	IP Size	IP No	Incomp. Cardia	Antral Gastritis	<i>H. pylori</i>
<b>GERD</b>			0.052	0.122	<b>0.539**</b>	0.173	0.059
			0.712	0.385	<b>0.000</b>	0.225	0.793
<b>Age</b>		0.054	-0.216	-0.104	0.124	-0.050	-0.303
		0.702	0.124	0.461	0.380	0.729	0.171
<b>Globus sensat.</b>	-0.100	-0.146	-0.054	0.014	-0.043	-0.007	0.194
	0.481	0.297	0.702	0.923	0.760	0.959	0.388

The upper values show the correlation coefficient *r*, the lower values show the *p* value.

IP: Inlet patch, GERD: Gastroesophageal reflux disease; *H. pylori*: *Helicobacter pylori*. Incomp: Incompatible, No: Number;

## Relationship of Esophageal IP Size and Number With Age, Gender and Other Symptoms

Comparison of endoscopic IP size and number with age, gender, globus sensation, endoscopic gastroesophageal reflux disease (GERD) and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) findings are shown in Table 3.

## Correlation Between Globus Sensation and Endoscopic Findings

The relationship between endoscopic GERD, incompetent cardia, globus sensation, antral gastritis and *H. pylori* in patients are shown in Table 4.

We attributed the upper GI bleeding cause to the hemorrhagic IPs in the proximal esophagus in endoscopic evaluation in a patient who is undergoing dialysis, and followed up in intensive care unit. We found a histologically confirmed IP in the distal esophagus in another patient who presented with a globus sensation,

## DISCUSSION

In the present study, we evaluated demographic and endoscopic findings of 53 cases with esophageal IP. The

majority of patients with esophageal IP were women (68%). The age distribution of the patients included the entire adult age group from 19 to 83 years. In endoscopic evaluation, IP median size was 8 mm, range (4-30), IP median number was 1, range (1-3). Biopsy was performed on 30 (56.6%) patients. We found that there is no additional esophageal pathology in 42 (79.2%), normal LES in 37 (69.8%), incompetent in 13 (24.5), and hiatal hernia in 1 (1.8%) patient. In 12 (54.5%) of 22 endoscopic biopsies *H. pylori* was positive. the IP location was in the distal esophagus in 2 (3.7%) patients, (Table 1,2,3). In this study, the majority of our patients were asymptomatic (73.5%) and we detected the majority of the lesions incidentally during endoscopic evaluation. Commonly reported symptoms (globus sensation, laryngopharyngeal reflux and dysphagia) were in 10 (27.7%) of women and 4 (23.5%) of men (3,4). Globus sensation has been noted as the most common symptom in symptomatic patients (11).

It is important that those with globus complaints should be sought carefully with strong suspicion. Inlet patch must be carefully searched during endoscopic evaluation, otherwise it may be missed (12-14). It may not even be noticed during peristalsis in the middle esophagus. Espe-

cially when the tubular structure is vertical in the middle esophagus. We detected IP in the distal esophagus in two patients. A case report in the distal esophagus confused with Barrett's esophagus has been reported (15). The suspicion of a relationship between inlet patch and Barrett's esophagus has been investigated in many studies and conflicting results were reported (2). Avidan et al. indicated that this situation may be due to a common embryological etiology. (16). In our study, 9 (64.2%) of a total of 14 symptomatic patients had globus complaints (Table 1). Most of them with globus sensation were women (77.7%). Interestingly, we did not find a significant relationship between IP size ( $p = 0.807$ ) and IP numbers ( $p = 0.586$ ) of 9 patients with globus sensation and 44 patients without it (Table 3). Ciocalteu et al. also observed such a relationship (11).

In other studies, it has been stated that esophageal IP is more common in men (17). However, in this study, we found that the rate of esophageal IP was more common in women (68%). Akbayır et al. also indicated that the rate of women was higher in their study (14). In a review by Ciocalteu et al, IP was more common in women and can appear as hypochondria when it is associated with anxiety (11). We found that the presence of more specific symptoms and the globus sensation were approximately 3 times higher in women than men (Table 1). Although the esophageal IP rate and specific symptoms were higher in women and we did not find any difference between women and men in terms of the size and number of IPs (Table 1).

In our study, we found that the size and number of esophageal IP were not different between women and men and also patients over 50 years age or not. Although we did not find a significant relationship among the size and number of IPs and the presence of globus sensation, GERD and *H. pylori* (Table 3 and 4). As seen in Figure 1 and Table 2, the range between the sizes of the esophageal IPs was between 4 mm and 30 mm. It is surprising that there is no link between dimensions, symptomatology and clinical findings. The second factor is whether the dimensions vary over time, and perhaps dimensions may have a role in the malignant potential that needs to be determined.

Chung et al. concluded that the clinical relevance of esophageal IP and its association with GERD need further investigation (18). However, nonerosive GERD was more

closely associated with globus sensation than esophageal IP (19). In the correlation analysis between age, IP size and number, globus sensation, GERD, incompetent cardia and the presence of *H. pylori*, we found only a significant correlation between incompetent cardia and GERD, but there is no significance between other parameters (Table 4). Neumann et al. stated that there is a significant relationship between proximal esophageal IPs and adenocarcinomas arising from Barrett's mucosa (17). Yüksel et al. also stated that there is a predisposition between GERD, Barrett and IP (20). Here, contrary to other studies, the lack of a significant correlation between globus sensation, GERD and incompetent cardia suggests that esophageal IPs does not have an organic connection with GERD.

We did not find any signs of malignancy in patients with esophageal IP in endoscopic observation and in patients who received biopsy for confirmation. Alagöz et al. reported two cases diagnosed with hyperplastic polyps and adenocarcinoma developing on the background of IP (21). In the literature, there is a small number of case reports about proximal esophagus adenocarcinoma developed from the IP background (22,23). However, a comprehensive study of 398 patients diagnosed with esophageal adenocarcinoma reported that adenocarcinoma developed from the IP background only in 5 of them (24).

The limitation of our study is that it's retrospective nature. Due to its retrospective design, the questioning of symptoms are generally based on the patient's statement in the procedure report. However, we think that direct questioning of the presence of specific symptoms (globus sensation, laryngopharyngeal reflux and dysphagia) would be more accurate.

Esophageal IP was encountered mostly in female patients (68%). IP median sizes are 8 mm and we did not find any difference between both gender. In addition, we did not find a relationship between IP sizes and the presence of symptoms. Also, we did not find any evidence of malignancy in esophageal IP biopsies.

**Conflicts of Interest:** All authors declare that there is no conflicts of interest.

**Ethics:** Ethics committee approval was received from Bezmiâlem University, Ethics Committee of Non-Interventional Research (26.02.2021- 03-62).

## REFERENCES

- Schmidt FFA. De mammlium oesophage atque ventriculo, Inaugural dissertation. Bathenea: Halle, 1805.
- Rusu R, Ishaq S, Wong T, Dunn JM. Cervical inlet patch: new insights into diagnosis and endoscopic therapy. *Frontline Gastroenterol* 2018;9:214-20.
- Chong VH. Clinical significance of heterotopic gastric mucosal patch of the proximal esophagus. *World J Gastroenterol* 2013;19:331-8.
- Akbayır N, Sökmen HM, Çalış AB, et al. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus: Could this play a role in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux in a subgroup of patients with posterior laryngitis? *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1149-56.
- Galmiche JP, Clouse RE, Balint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1459-65.
- Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, et al. Esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368-79.
- Yamada T, Tsuji A, Onoue S, et al. Acid suppressive therapy improved symptoms due to circumferential cervical inlet patch with proton pumps (H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase). *World J Clin Cases* 2017;5:403-6.
- Meining A, Bajbouj M. Gastric inlet patches in the cervical esophagus: what they are, what they cause, and how they can be treated. *Gastrointest Endosc* 2016;84:1027-9.
- Bajbouj M, Becker V, Eckel F, et al. Argon plasma coagulation of cervical heterotopic gastric mucosa as an alternative treatment for globus sensations. *Gastroenterology* 2009;137:440-4.
- Klare P, Meining A, von Delius S, et al. Argon plasma coagulation of gastric inlet patches for the treatment of globus sensation: It is an effective therapy in the long term. *Digestion* 2013;88:165-71.
- Ciocalteu A, Popa P, Ionescu M, Gheonea DI. Issues and controversies in esophageal inlet patch. *World J Gastroenterol* 2019;25:4061-73.
- Sahin G, Adas G, Koc B, et al. Is cervical inlet patch important clinical problem? *Int J Biomed Sci* 2014;10:129-35.
- Korkut E, Bektas M, Savas B, et al. Awareness of the endoscopist affects detection rate of heterotopic gastric mucosa in esophagus. *Indian J Gastroenterol* 2009;28:75-6.
- Akbayır N, Alkim C, Erdem L, et al. Heterotopic gastric mucosa in the cervical esophagus (inlet patch): Endoscopic prevalence, histological and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:891-6.
- Mungan Z. Is it Barrett's esophagus or gastric heterotopia? *Case Rep Gastroenterol* 2014;8:282-5.
- Avidan B, Sonnenberg A, Chejfec G, Schnell TG, Sontag S. Is there a link between cervical inlet patch and Barrett's esophagus? *Gastrointest Endosc* 2001;53:717-21.
- Neumann WL, Lujan GM, Genta RM. Gastric heterotopia in the proximal oesophagus ("inlet patch"): Association with adenocarcinomas arising in Barrett mucosa. *Dig and Liver Dis* 2012;44:292-6.
- Chung CS, Lin CK, Liang CC, Hsu WF, Lee TH. Intentional examination of esophagus by narrow-band imaging endoscopy increases detection rate of cervical inlet patch. *Dis of Esoph* 2015;28:666-72.
- Hori K, Kim Y, Sakurai J, et al. Non-erosive reflux disease rather than cervical inlet patch involves globus. *J Gastroenterol* 2010;45:1138-45.
- Yüksel İ, Üsküdar O, Köklü S, et al. Inlet patch: Associations with endoscopic findings in the upper gastrointestinal system. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:910-4.
- Alagozlu H, Ergun M, Cindoruk M, et al. The rare presentations of a large polyp and an esophageal carcinoma in heterotopic gastric mucosa: a case series. *J of Med Case Rep* 2007;1:127.
- Hoshino A, Otuka Y, Nara S, Harihara Y, Konishi T. A case of primary adenocarcinoma of the cervical esophagus arising from the ectopic gastric mucosa. *Esophagus* 2007;4:83-6.
- Ajmal S, Young JS, Ng T. Adenocarcinoma arising from cervical esophageal gastric inlet patch. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:1664-5.
- Orosey M, Amin M, Cappell MS. A 14- year study of 398 esophageal adenocarcinomas diagnosed among 156,256 EGDs performed at two large hospitals: An inlet patch is proposed as a significant risk factor for proximal esophageal adenocarcinoma. *Dig Dis Sc* 2018;63:452-65.

## Otoimmün hepatit tanılı hastada azatioprin tedavisi sonrası gelişen Kaposi sarkomu

Kaposi sarcoma development after azathioprine use in a patient with autoimmune hepatitis: A case report

● Tuğçe TOPOĞLU ÇAĞLAR<sup>1</sup>, ● Azar ABİYEY<sup>2</sup>, ● Özlem ERDEM<sup>3</sup>, ● Murat KEKİLLİ<sup>2</sup>, ● İbrahim DOĞAN<sup>2</sup>

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Patoloji Anabilim Dalı, Ankara

*Kaposi sarkomu, insan herpes virüsü-8 ile ilişkili mezenkimal bir neoplazmdır. Genellikle birincil veya ikincil immün yetmezliği olan hastalarda bulunur. Azatioprin gibi immünomodülatör ilaçlar otoimmün hepatit hastalığında etkilidir, ancak bunların kullanımı toksisite endişeleri nedeniyle sınırlıdır. Burada, otoimmün hepatit hastalığı için azatioprin tedavisi alan ve sonrasında Kaposi sarkomu gelişen, insan immün yetmezlik virüsü negatif bir olguyu sunuyoruz.*

**Anahtar kelimeler:** Otoimmün hepatit, azatioprin, Kaposi sarkomu

*Kaposi sarcoma is a mesenchymal neoplasm associated with human herpes virus-8. It is usually found in patients who have primary or secondary immune deficiency. Immunomodulatory drugs such as azathioprine are effective in the treatment of autoimmune hepatitis. However, their use is limited due to toxicity concerns. We present an human immunodeficiency virus-negative case who received azathioprine treatment for autoimmune hepatitis and subsequently developed Kaposi sarcoma.*

**Key words:** Autoimmun hepatitis, azathioprine, Kaposi sarcoma

### GİRİŞ

Otoimmün hepatit (OİH) otoantikör pozitifliği ve yüksek gamaglobülin seviyeleri ile karakterize kronik otoimmün bir karaciğer hastalığıdır. OİH, klinikte asemptomatik olarak karaciğer fonksiyon enzimlerinde yükseklik ile görülebileceği gibi akut hepatit ile ortaya çıkıp kronik karaciğer hastalığı ve siroza kadar ilerleyebilir (1).

OİH tedavisinde azatioprin (AZA) hem remisyon indüksiyonunda hem de idame tedavide steroidle birlikte veya monoterapi olarak kullanılabilir. AZA kullanımına bağlı bulantı, kusma gibi hafif yan etkiler görülebileceği gibi, pansitopeni, hepatotoksisite, akut pankreatit, hematolojik maligniteler, progresif multifokal lökoensefalopati gibi ciddi komplikasyonlar da oluşabilmektedir (2). AZA kullanan hastalarda nadiren Kaposi sarkomu (KS) geliştiği bildirilmiştir (3-5).

Bu yazıda, otoimmün hepatitli bir hastada azatioprin kullanımı sonrasında gelişen Kaposi sarkomu olgusundan bahsedeceğiz.

### OLGU SUNUMU

Yetmiş yaşında erkek hasta 14 ay önce halsizlik, yorgunluk ve bulantı şikayetleri ile hastaneye başvurdu. Yapılan

rutin tetkiklerinde karaciğer enzimlerinde yükseklik [alanin aminotransferaz (ALT): 157 IU/L, aspartat aminotransferaz (AST): 95 IU/L, alkalen fosfataz (ALP): 220 U/L, gamma glutamil transferaz (GGT): 173 U/L] saptandı. Ek kronik hastalığı ve alkol kullanımı olmayan hastanın hepatit belirteçleri, Epstein-Barr virüs (EBV), sitomegalovirüs (CMV), rubella, toksoplazma, Herpes Simplex virüs immünglobülin M (HSV IgM) negatifti. İmmünglobülin G (IgG): 20.9 g/l (7.51-15.6), antinükleer antikorlar (ANA) pozitif, düz kas antikorları (ASMA) negatif, anti karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (anti-LKM1) negatif, seruloplazmin 0.33 g/l (0.2-0.60), bakır: 58.6 mcg/gün (0-60), alfa-1 antitripsin 1.64 g/l (0.9-2) olarak sonuçlandı. Yapılan abdominal ultrasonografide (USG) karaciğer boyutu 150 mm olup, parankim yapısı granülerdi. Hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı ve biyopsi sonucu otoimmün hepatit ve siroz (nekroinflamatuvar aktivite: 6-8, interfaz aktivite: 2-3, mgp ve IgG ile plazma hücrelerinde belirgin boyanma, fibrotik evre 3-4/6) ile uyumlu saptandı. Hastaya 0.5 mg/kg/gün prednizon başlandı, tedaviye yanıt alındığı için AZA 50 mg/gün eklendi. Prednizon 2 ay içinde azaltılarak kesildi ve AZA 100 mg/gün dozunda idame tedavisi olarak devam edildi.

**İletişim:** Tuğçe TOPOĞLU ÇAĞLAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara 60150, Yenimahalle, Ankara

Faks: +90 312 221 32 02 • E-mail: tugcetopoglu1@gmail.com

Topoğlu Çağlar T, Abiyev A, Erdem Ö, et al. Kaposi sarcoma development after azathioprine use in a patient with autoimmune hepatitis: A case report. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:123-126.  
DOI: 10.17941/agd.978336

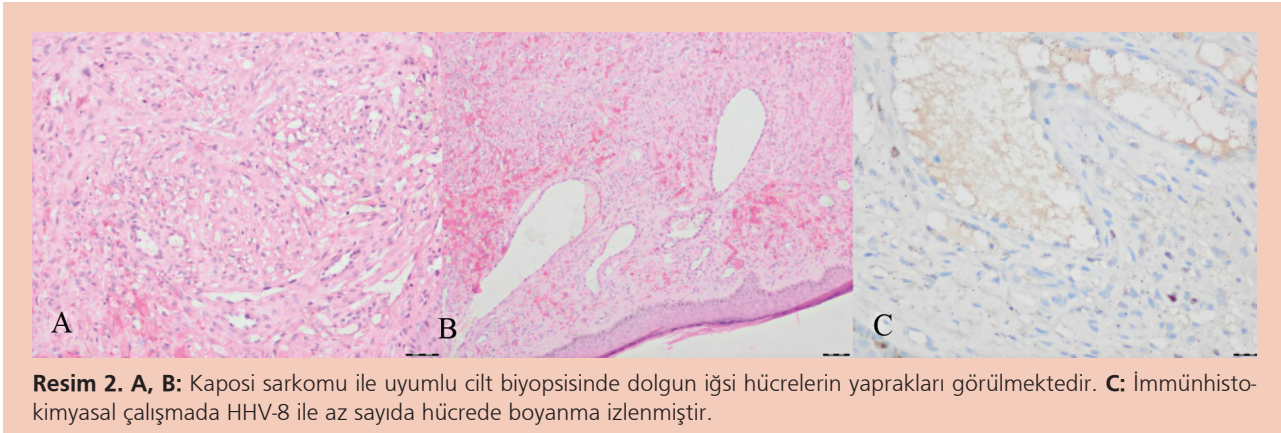
Geliş Tarihi: 01.04.2021 • Kabul Tarihi: 13.05.2021

Son günlerde karın ağrısı, karında şişkinlik, nefes darlığı şikayetleri olan ve yeni gelişen şuur bulanıklığı olan hasta; spontan bakteriyel peritonit, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom ön tanıları ile kliniğimize yatırıldı. Fizik muayenede sol aurikulada, bilateral el ve ayaklarda, bilateral bacaklarda mor renkli papül ve plaklar, batında grade 3 asit, oral mukozada ve sert damakta mor renkli papüller mevcuttu, bilateral bacaklarda pretibial ödem, akciğerlerde ince raller saptandı (Resim 1). Laboratuvar incelemelerinde hemoglobün (Hgb): 7.5 g/dl, platelet: 38000, kan üre nitrojeni (BUN) 118 mg/dl, kreatinin: 3.68 mg/dl, sodyum:127 mmol/l, total bilirübin 2.2 mg/dl, direkt bilirübin 0.68 mg/dl, C reaktif protein (CRP):

141 mg/l, prokalsitonin: 1.01 ng/ml olarak görüldü. Derin anemi ve trombositopeni nedeniyle AZA tedavisi kesildi. Hastanın günlük aldığı sıvı miktarı kısıtlandı, sefotaksim 3x2 gr/gün, laktuloz suspansiyon 3x30 cc, terlipressin 4x1 mg/gün, albümin 1g/kg başlandı. Takiplerinde hastanın HES ve HRS kliniği düzeldi. Hasta cilt ve mukoza lezyonları açısından dermatolojiye danışıldı. Sol el dorsumundan alınan cilt biyopsisiyle [az sayıda hücrede insan herpes virüsü-8 (HHV-8) ile boyanma] hastaya Kaposi sarkomu tanısı kondu (Resim 2). Hastada insan immün yetmezlik virüsü (HIV) bakıldı ve negatif olarak sonuçlandı. Hastanın kendisinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.



**Resim 1.** Kaposi sarkomu ekstremite ve aurikular tutulumu.



**Resim 2. A, B:** Kaposi sarkomu ile uyumlu cilt biyopsisinde dolgun işçi hücrelerin yaprakları görülmektedir. **C:** İmmünohistokimyasal çalışmada HHV-8 ile az sayıda hücrede boyanma izlenmiştir.

## TARTIŞMA

Kaposi sarkomu (KS) gelişimi için HHV-8 enfeksiyonu gerektiren bir anjiyoproliferatif hastalıktır. KS'nin klinik ve epidemiyolojik özelliklerine göre dört tipi tanımlanmıştır: klasik, endemik (Afrika tipi), kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) ile ilişkili ve iyatrojenik (6). Klasik KS daha çok 60 yaş üstü bireylerde görülür. Bu tipte lezyonlar daha çok livedo-kahverengi yamalar şeklinde olup öncelikle ayaklardan başlar ve zaman içinde el ve kollar daha sık olmak üzere vücudun diğer bölgelerine, oral ve genital mukozaya yayılabilir. AIDS ile ilişkili KS tipik olarak HIV ile enfekte kişilerde görülen formdur ve klasik KS'den daha yaygın yerleşimli olması ve lezyonların hızlı ilerlemesiyle ayrılır. Ayrıca bu tipte lenf nodları, gastrointestinal kanal ve akciğer tutulumu da sık görülür. Endemik KS Orta Afrika'da özellikle gençler ve çocuklarda görülen KS tipidir (6).

İyatrojenik KS daha çok başka bir hastalık nedeniyle (malignite, otoimmün hastalık, transplantasyon) kortikosteroid, azatioprin ve siklosporin gibi ajanlarla agresif immünsüpresif tedavi alan hastalarda ortaya çıkar (3-5). İlk iyatrojenik KS vakası 1969 yılında renal transplantlı immünsüpre bir hastada tanımlanmıştır (7). HHV-8 ile enfekte kişilerde immünsüpresif tedavi sonrası KS gelişme riski oldukça fazladır (8). Klinik görünüm klasik KS ile aynı olmakla birlikte lezyonların daha yaygın ve daha geniş, mukozal tutulumun daha sık olması beklenir. Literatürde

immünsüpresif tedavi sonrası bildirilmiş malignite ve KS olguları vardır. Crohn hastalığı tedavisi için azatioprin ve steroid kullanan HIV negatif bir hastada 2 ay sonra KS geliştiği bildirilmiştir (4). Bizim hastamız otoimmün hepatit tedavisi için 14 ay boyunca 100 mg/gün AZA kullanmıştı, yaygın cilt ve mukozal tutulumları vardı ve evre 4 KS olarak değerlendirildi.

Kaposi sarkomunun tedavi seçenekleri arasında cerrahi, lezyon içine kemoterapi, sistemik kemoterapi, interferon-alfa, kriyoterapi ve topikal terapi mevcuttur. İmmünsüpresif tedavi sonrası gelişen Kaposi sarkomu olgularında tedavide ilk basamak immünsüpresif ajanın kesilmesidir (9). Bazı vakalarda immünsüpresif ajan kesilmesi sonrası lezyonlarda gerileme görülmüştür (10). Bizim vakamızda ajan kesilmesi sonrası gerileme görülmemiş ve öncelikli olarak radyoterapi başlanmıştır.

Sonuç olarak, bizim vakamızda olduğu gibi immünsüpresyonun, asemptomatik HHV-8 enfeksiyonundan KS gelişme riskini önemli ölçüde arttırdığı bilinmektedir. Bu yüzden immünsüpresif tedavi alan hastalarda cilt lezyonları açısından dikkatli olunmalı ve lezyon varlığında mutlaka ilgili bölüm tarafından değerlendirilmelidir.

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

## KAYNAKLAR

1. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;72:671-722.
2. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: Standard treatment and systematic review of alternative treatments. *World J Gastroenterol* 2017;23:6030-48.
3. Cetin B, Büyükberber S, Yılmaz IB, et al. Kaposi's sarcoma in patients with ulcerative colitis receiving immunosuppressive drugs: report of a case. *Turk J Gastroenterol* 2011;22:621-5.
4. Kilincalp S, Akıncı H, Hamamci M, Coşkun Y, Yüksel I. Kaposi's sarcoma developing in a HIV-negative Crohn's disease patient shortly after azathioprine and corticosteroid treatment. *J Crohns Colitis* 2014;8:558-9.

5. Saxena A, Netchiporouk E, Al-Rajaibi R, Billick R, Roshdy O. Iatrogenic Kaposi's sarcoma after immunosuppressive treatment for granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *JAAD Case Rep* 2015;1:71-3.
6. Cesarman E, Damania B, Krown SE, et al. Kaposi sarcoma. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:9.
7. Siegel JH, Janis R, Alper JC, et al. Disseminated visceral Kaposi's sarcoma. Appearance after human renal homograft operation. *JAMA* 1969;207:1493-6.
8. Qunibi W, Al-Furayh O, Almeshari K, et al. Serologic association of human herpesvirus eight with posttransplant Kaposi's sarcoma in Saudi Arabia. *Transplantation* 1998;65:583-5.
9. Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:529-39.
10. Trattner A, Hodak E, David M, Neeman A, Sandbank M. Kaposi's sarcoma with visceral involvement after intraarticular and epidural injections of corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:890-4



## A rare cause of stricture and ulcer in the colon: Chronic graft versus host disease

Kolonda nadir bir darlık ve ülser nedeni: Kronik graft versus host hastalığı

Orhan COŞKUN<sup>1</sup>, Deniz YILMAZ<sup>2</sup>, Fatma Zeynep ÖZEN<sup>2</sup>, Mustafa ÇAPRAZ<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Gastroenterology, <sup>2</sup>Pathology and <sup>3</sup>Endocrinology, Amasya University, Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital, Amasya

Dear Editor;

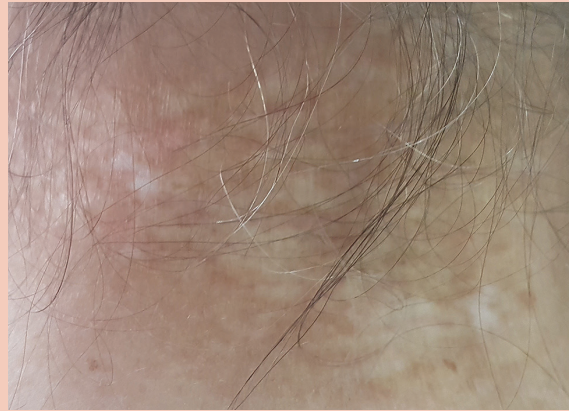
Often during routine gastroenterology examinations, ulcers and strictures in the colon and small intestine are encountered in patients. Differential diagnosis of ulcers in these patients may not always be easy. Graft-versus-host disease (GVHD) is a serious complication that can be life-threatening after allogeneic bone marrow transplantation (1). Since the introduction of modern immunosuppressive treatment regimens, clinical symptoms, radiographic and histological findings are rarely seen in chronic graft-versus-host disease (CGVHD) (2). However, CGVHD patients often present with various gastrointestinal symptoms such as esophageal reflux, dysphagia, bloating, weight loss, and diarrhea (2). Edema, erythema, diffuse polypoid lesions, multiple ulcers, and strictures in the mucosa can be observed in the endoscopic examination of intestinal GVHD (3).

We present a patient who was diagnosed with CGVHD in a colonoscopic examination performed for iron deficiency anemia.

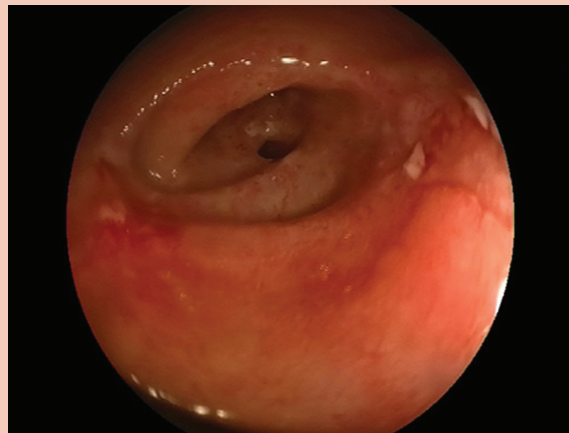
A 52-year-old female patient was referred to our gastroenterology outpatient clinic for endoscopic examination after the laboratory tests revealed iron deficiency anemia. The patient's medical history revealed that she had undergone autologous stem cell transplantation in 2012 and allogeneic stem cell transplantation in 2016 with a diagnosis of Non-Hodgkin lymphoma. A hysterectomy had been performed due to myoma.

When the patient's complaints were questioned, there were no gastrointestinal complaints such as bloating, constipation, diarrhea, or abdominal pain. Physical examination revealed multiple psoriasis colored rashes on the skin on the neck and nape (Figure 1). White blood cell count in laboratory tests:  $8920 \times 10^3/\mu\text{L}$ , platelet:  $470 \times 10^3/\mu\text{L}$ , Hgb: 10.9 g/dl, aspartate aminotransferase: 47 U/L, alanine transaminase: 39 U/L, alkaline phosphatase:

99 U/L, total bilirubin: 0.56 mg/dl, albumin: 4.2 g/dL, serum iron: 115 u/dl, total iron-binding capacity: 274 u/dl, ferritin: 12 u/L, vitamin B12: 353 ng/L were detected.



**Figure 1.** Multiple psoriasis colored rashes on the patient's skin.

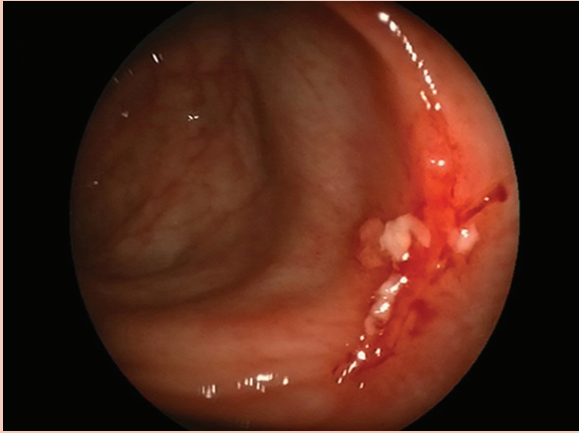


**Figure 2.** On endoscopic examination, the lumen of the colon was narrowed fibrotic, and exudate ulcers were observed proximally.

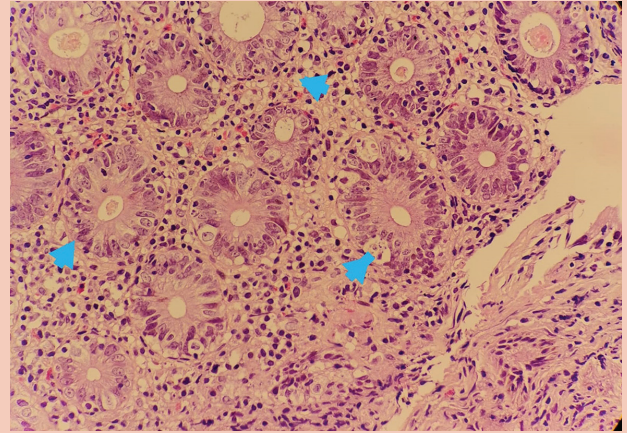
**Correspondence:** Orhan Coşkun, Amasya University Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital, Gastroenterology Division, Amasya, Turkey • Phone: +90 358 218 40 00  
Fax: +90 358 212 00 01 • E-mail: drcoskunarhan@gmail.com

Coşkun O, Yılmaz D, Özen FZ, et al. A rare cause of stricture and ulcer in the colon: Chronic graft versus host disease. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2021;20:127-128. DOI: 10.17941/agd.980428

Manuscript received: 27.01.2021 • Accepted: 13.02.2021



**Figure 3.** Fibrotic shrinkage and ulcer extending perpendicular to the lumen in the colonoscopic examination.



**Figure 4.** In biopsies taken from ulcerated lesions in the colon; Intense inflammation in the lamina propria and apoptosis in the crypts were observed (Blue arrows).

The colonoscopic examination showed that, in the ascending colon, the lumen was narrowed fibrotically, not allowing the endoscope to pass proximally (Figure 2). In addition, multiple ulcerated lesions extending perpendicular to the lumen, covered with white exudate, causing shrinkage in the mucosa, and approximately 5-6 mm diameter were observed in the ascending colon, transverse colon, and descending colon (Figure 3). In the pathological examination of the biopsies taken from the lesions, the patient was diagnosed with CGVHD after intense inflammation in the lamina propria. Apoptosis in the crypts was observed, and cytomegalovirus (CMV) was excluded (Figure 4).

Endoscopic images of GVHD-induced gastrointestinal involvement vary, and the involvement of lesions may be

focal or diffuse (4,5). Various lesions such as mild mucosal erythema, edema, prominent ulcers, lytic mucosal lesions can be seen in the upper and lower gastrointestinal tract (GIS) in endoscopic evaluation. The demonstration of apoptosis is very supportive for diagnosis. The diagnosis of gastrointestinal GVHD is made by endoscopic examination and mucosal biopsy, in the endoscopic biopsy (3). Other causes of apoptotic colopathy, especially CMV, should be considered in the differential diagnosis. Thus, chronic GVHD should be considered in the differential diagnosis of strictures and ulcers in a colonoscopic examination.

**Conflicts of interest:** All authors declare that there is no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Carvalho JR, Lopes J, Carrilho-Ribeiro L, Tato Marinho R. A case of colonic graft-versus-host. *GE Port J Gastroenterol* 2019;26:456-7.
2. Akpek G, Chinratanalab W, Lee LA, et al. Gastrointestinal involvement in chronic graft-versus-host disease: a clinicopathologic study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:46-51.
3. Ross WA, Couriel D. Colonic graft-versus-host disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:64-9.
4. Iqbal N, Salzman D, Lazenby AJ, Wilcox CM. Diagnosis of gastrointestinal graft-versus-host disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3034-8.
5. Ponec RJ, Hackman RC, McDonald GB. Endoscopic and histologic diagnosis of intestinal graft-versus-host disease after marrow transplantation. *Gastrointest Endosc* 1999;49:612-21.