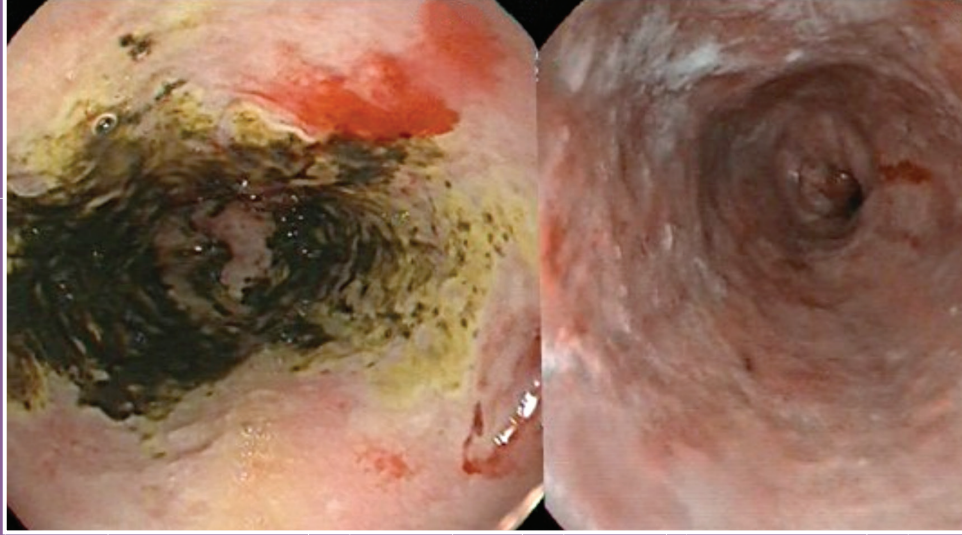


Dergimiz DOI ve CrossRef üyesidir.
TÜBİTAK ULAKBİM
Türk Tıp Dizini tarafından indekslenmektedir.

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ



ÖGD'de akut özofagus nekrozu: Tedaviden önce ve 1 hafta sonra.

ISSN 1303-6629

Aralık/December 2021

Cilt/Volume 20

Sayı/Number 3



akademik.tgv.org.tr

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

Aralık/December: 2021

Cilt/Volume: 20

Sayı/Number: 3

Yayın Türü/Publication Type: Yaygın Süreli/Periodical

Basım Tarihi/Date of Issue: 11.01.2022

Yılda üç sayı yayınlanır/Published every four months

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

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/Responsible Editor:
Burhan ŞAHİN

Yapım/Production: TGV Ltd. Şti.

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

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

Basım/Print: Fersa Matbaacılık Ltd. Şti.

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



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

Teknik Editör-Mizanpaj/Tecnical Editor-Page Layout:
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

Ersin GÜMÜŞ

Danışman Editör/Consulting Editor

Burhan ŞAHİN

Önceki Editör/Past Editor in Chief

Ömer ÖZÜTEMİZ

İngilizce Editör/English Editor

Crimson Interactive Inc (USA)

Enago English Editing Services

Biyoistatistik Danışmanı/Consulting Bioistatician

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

Göktağ ŞİRİN

İlker TURAN

İhsan USLAN

Ahmet UYANIKOĞLU

Yusuf UZUN

Enver ÜÇBİLEK

Gonca ÜSTÜNDAĞ

Mehmet YALNIZ

Necati YENİCE

Bülent YILDIRIM

Mustafa YILMAZ

Özlem YÖNEM

Uluslararası Danışma Kurulu/International Advisory Board

A. ERTAN (USA)

C. O'MORAIN (Ireland)

E. M. QUIGLEY (Ireland)

M.J.G. FARTHING (UK)

S. H. LEE (Korea)

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

yazarlara açıklama

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

✓ Dergide derleme yazı yayınlanmayacaktır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

✓ Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

✓ Gönderilen yazıların kontrol ve düzeltmeler için posta giderleri karşılığı olarak 250.00 TL, Türkiye İş Bankası, Ankara Abidinpaşa şubesi (Şube Kodu: 4232) TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. 512442 Nolu TL hesabına (IBAN: TR21 0006 4000 0014 2320 5124 42) yatırılacak ve dekontun kopyası yazıyla birlikte gönderilecektir.

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

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

yazarlara açıklama

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Üç veya daha az yazarlı makale için;

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

Üçten fazla yazarlı makale için;

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

Kitap kaynağı yazım örneği;

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

✓ Ölçü birimi olarak metrik sistem kullanılmalıdır.

✓ Reprint verilmeyecektir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

√ As a mailing contribution of articles to be subject to further proofreading and editing, 250,00 TL (Turkish Liras) will be deposited to TL account of the TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. before Türkiye İş Bank (IBAN: TR21 0006 4000 0014 2320 5124 42) with a copy of the bank receipt submitted in attachment of the article.

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

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

a u t h o r s

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

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

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

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

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

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

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

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

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

For Articles with three or less authors;

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

For Articles with more than three authors;

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

Book Reference entry sample;

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

✓ Metric system will be used.

✓ Reprints will not be allowed.

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

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

AUTHOR'S AGREEMENT

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

To be signed by all authors:

Title:

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

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

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

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

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

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

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

MANUSCRIPT CHECKLIST

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

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

AKADEMİK

GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

KONTROL LİSTESİ

Yayın kurulu

Editör
Erkan PARLAK

Yardımcıları

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

Burhan ŞAHİN (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: bilgi@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.
- 250.00 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

- 129 Endoskopik incelemede saptanan mide poliplerinin yerleşimi, histopatolojik tipleri ve tedavi yönetimi**
Location, histopathological types, and treatment management of gastric polyps discovered during endoscopic examination
Ferit ÇELİK, Ali ŞENKAYA, Seymur ASLANOV, Nalan Gülşen ÜNAL, Alper UYSAL, A. Murat BUYRUK, Ozan Fatih SARIKAYA, Başak DOĞANAVŞARGİL, Rukiye VARDAR, Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ
- 136 Seroprevalence of hepatitis A virus according to age groups in Northern Anatolia of Turkey**
Kuzey Anadolu'da yaş gruplarına göre hepatit A virüsünün seroprevalansı
Tolga DÜZENLİ, Hüseyin KÖSEOĞLU, Şengül ÜÇER, Atakan COMBA, Mesut SEZİKLİ
- 143 Biyopsi tanımlı nonalkolik steatohepatit hastalarında fibrozis evrelerine göre metabolik sendrom komponentlerinin sıklıklarının karşılaştırılması: Metabolik bozukluk sayısındaki artış fibrozis progresyonunda etkili mi?**
Comparison of the frequencies of metabolic syndrome components according to fibrosis stages in biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis patients: Does increased number of metabolic dysregulation have an effect on fibrosis progression?
Bahadır KÖYLÜ, Yunus GÜNEGÜL, Cenk SÖKMENSÜER, Taylan KAV, Erkan PARLAK, Bülent SIVRİ, Onur KESKİN
- 150 Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda hastane içi mortaliteyi etkileyen faktörler**
Factors affecting in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis
Ramazan GÖKDEMİR, Müge USTAOĞLU, Hasan ERUZUN, Ahmet BEKTAŞ
- 157 Fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda MEFV genlerinin artan sıklığı**
Increased frequency of MEFV genes in children with functional abdominal pain
Erkan DOĞAN, Eylem SEVİNÇ, Burcu KORKUT, Emre TAŞKIN, Nergiz SEVİNÇ
- 162 Kolorektal kanserde lncRNA DPP10-AS1 ekspresyonu tümör baskılayıcı ve tümör mikro çevresinde metabolit transportuyla ilişkili olabilir mi?**
Could lncRNA DPP10-AS1 expression in colorectal cancer be associated with tumor suppressor and metabolite transport in the tumor microenvironment?
Gülper NACARCAHYA, Cem HOROZOĞLU
- 169 İnflamatuvar barsak hastalarında vedolizumab deneyimi: Tek merkez verileri**
Vedolizumab experience in patients with inflammatory bowel disease: Single center data
Ayça Gökçen DEĞİRMENCİ SALTÜRK

Olgu Sunumları/Case Reports

174 Diyabetik ketoasidozun nadir bir komplikasyonu: Akut özofageal nekroz

A rare complication of diabetic ketoacidosis: Acute esophageal necrosis

Azar ABİYEV, Tuğçe TOPOĞLU ÇAĞLAR, Seçkin ÖZGÜL, Mustafa ERGİN, İbrahim DOĞAN

177 Massive gastrointestinal bleeding due to rectovaginal fistula: A rare case report

Rektovajinal fistüle bağlı masif gastrointestinal kanama: Nadir bir olgu

Şehmus ÖLMEZ, Sevda BAŞ, Nevin AKÇAER ÖZTÜRK, Okan DİLEK, Bünyamin SARITAŞ

181 A child patient who ingested multiple magnets: Case report

Çoklu mıknatis yutan çocuk hasta: Olgu sunumu

Melike ARSLAN, Metehan UYAR, Selim Can PEKER, Necati BALAMTEKİN

Editöre Mektuplar/Letters To The Editor

185 Massive lower gastrointestinal bleeding due to Dieulafoy's lesion in sigmoid colon

Sigmoid kolonda Dieulafoy lezyonuna bağlı masif alt gastrointestinal kanama

Şehmus ÖLMEZ, Bünyamin SARITAŞ, Yılmaz ÇELİK, Adnan TAŞ, Nevin AKÇAER ÖZTÜRK

Endoskopik incelemede saptanan mide poliplerinin yerleşimi, histopatolojik tipleri ve tedavi yönetimi

Location, histopathological types, and treatment management of gastric polyps discovered during endoscopic examination

① Ferit ÇELİK¹, ① Ali ŞENKAYA¹, ① Seymur ASLANOV¹, ① Nalan Gülşen ÜNAL¹, ① Alper UYSAL¹,
① A. Murat BUYRUK¹, ① Ozan Fatih SARIKAYA¹, ① Başak DOĞANAVŞARGİL², ① Rukiye VARDAR¹,
① Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ¹

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

Giriş ve Amaç: Gastrik polip lümeneye doğru çıkıntı oluşturan, mukoza veya submukozadan köken alan sesil ya da saplı lezyonlar olarak tanımlanır. Bu çalışmanın amacı, gastroskopi işlemi sırasında tespit edilen poliplerin görülme sıklığının, gastrik polip saptanan hastaların demografik özelliklerinin, poliplerin endoskopik ve histopatolojik özelliklerinin, eşlik eden diğer endoskopik bulguların ve tedavi şekillerinin değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya, Haziran 2017 ile Haziran 2020 tarihleri arasında üniversite hastanemiz gastroenteroloji bölümü endoskopi ünitesinde yapılan 13280 gastroskopi işleminde, polip saptanan 80 hasta dahil edildi. Seksen hastada toplam 125 polip saptandı ve retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı ve cinsiyeti, gastroskopi yapılma nedeni, polip sayısı, poliplerin midedeki lokalizasyonu, polipektomi yöntemi, polip histopatolojisi, *Helicobacter pylori* pozitifliği, intestinal metaplazi varlığı, atrofik gastrit varlığı, polipektomi sonrası komplikasyon gelişip gelişmediği tarandı. **Bulgular:** Seksen (%0.6) hasta ve bu hastalarda saptanan toplam 125 polip sonucu değerlendirildi. Hastaların 54'ü (%67.5) kadın ve yaş ortalaması 57.5 ± 12.5 yıldır. Hastaların %51.2'sinde endoskopi yapılma nedeni, başka merkezlerden kliniğimize polipektomi amacıyla yönlendirilmeleri idi. Mide mukoza örneklemede hastaların %11.3'ünde *Helicobacter pylori* pozitifliği, %20'sinde intestinal metaplazi, %21.2'sinde atrofik gastrit mevcuttu. Poliplerin %65.6'sında polip boyutu 10 mm'nin altındaydı. Polipler sırasıyla; en sık korpusta (%54.4), antrumda (%22.4) ve fundusta (%20.8) saptandı. Poliplerin histopatolojisi en sık fundik gland polip (%42.4), hiperplastik polip (%30.4) ve nöroendokrin tümördü (%20.8). En sık uygulanan polipektomi yöntemi poliplerin %51.2'sinde biyopsi forseps ile polipektomidir. Hastaların 5'inde (%4) polipektomi komplikasyonu olarak postpolipektomi interprosedürel kanama gelişti. **Sonuç:** Çalışmamızda mide polip saptanma oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur. Endoskopik olarak bazen poliplerin birbirinden ayırtılması zor olduğundan mümkün olan her polibe güvenli bir şekilde polipektomi yapılmalı ve komşu mide mukozasından örnekler alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Gastroskopi, mide, polip, polipektomi, *Helicobacter pylori*

GİRİŞ

Gastrik polip (GP) lümeneye doğru çıkıntı oluşturan, mukoza veya submukozadan köken alan sesil ya da saplı lezyonlar olarak tanımlanır (1). Tüm üst gastrointestinal endoskopi

Background and Aims: Gastric polyps are sessile or pedunculated lesions originating from the mucosa or submucosa that protrude into the lumen. We sought to assess the occurrence of polyps discovered during gastroscopy, the demographic characteristics of patients with gastric polyps, the endoscopic and histopathological characteristics of polyps, other endoscopic observations, and treatment modalities. **Materials and Methods:** We included 80 patients who were found to have polyps during 13,280 gastroscopy procedures conducted in the endoscopy unit of the gastroenterology department of our university hospital between June 2017 and June 2020. After discovering 125 polyps, the 80 patients were examined retrospectively. We recorded the age and gender of the patients, reason for gastroscopy, number of polyps, localization of the polyps, polypectomy method, polyp histopathology, *Helicobacter pylori* positivity, presence of intestinal metaplasia, presence of atrophic gastritis, and presence or absence of complications after polypectomy. **Results:** We evaluated 80 out of 125 polyps (0.6%) found in these patients. Fifty-four (67.5%) patients were women and the mean age was 57.5 ± 12.5 years. Most patients (51.2%) were referred from other centers for polypectomy. According to the gastric mucosa sampling, 11.3% of the patients had positive *Helicobacter pylori*, 20% had intestinal metaplasia, and 21.2% had atrophic gastritis. The size of the polyp was less than 10 mm in 65.6% of the cases. Furthermore, polyps were most commonly found in the corpus (54.4%), antrum (22.4%), and fundus (20.8%). The most common histopathology of polyps were fundic gland polyps (42.4%), hyperplastic polyps (30.4%), and neuroendocrine tumors (20.8%). Polypectomy with biopsy forceps was the most common polypectomy method used (51.2%). Post polypectomy interprocedural bleeding occurred as a complication of polypectomy in 5 (4%) patients. **Conclusion:** The rate of gastric polyp discovery in our study was consistent with that in the literature. Because polyps can sometimes be difficult to distinguish endoscopically, polypectomy can be safely performed for any possible polyp and samples should be taken from the adjacent gastric mucosa.

Keywords: Gastroscopy, gastric, polyps, polypectomy, *Helicobacter pylori*

uygulanan hastaların %0.3 - %6'sında GP saptanmaktadır. Günümüzde endoskopik incelemenin yaygınlaşması ile bu oran artmaktadır (2-6). GP'ler genellikle rastlantısal

İletişim: Ferit ÇELİK

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

Çelik F, Şenkaya A, Aslanov S, et al. Location, histopathological types, and treatment management of gastric polyps discovered during endoscopic examination. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2021;20:129-135. DOI: 10.17941/agd.1055273

Geliş Tarihi: 15.02.2021 • Kabul Tarihi: 23.03.2021

olarak başka bir nedenle yapılan endoskopi işlemi esnasında saptanmakla birlikte; mide kanaması, pilor stenozu, demir eksikliği anemisi ve karın ağrısı ile de karşımıza çıkabilir (1,7). GP'ler en sık antrum ve korpus yerleşimlidirler. GP'ler genel olarak epitelyal ve non-mukozal intramural polip olarak iki gruba ayrılırlar (1). Çoğunluğunu hiperplastik (HP) ve fundik gland polipleri (FGP) oluştururken, az bir kısmını adenomatöz polipler (AP) ve diğer polipler oluşturur. Çoğu GP non-neoplastik olmasına rağmen bir kısmının malign transformasyon potansiyelinin olması GP'lerin tanı ve tedavisinin önemini arttırmaktadır (3,8).

Çalışmanın amacı, gastroskopi işlemi sırasında tespit edilen poliplerin sıklığının, GP saptanan hastaların demografik özelliklerinin, poliplerin endoskopik ve histopatolojik özelliklerinin, poliplere eşlik eden diğer endoskopik bulguların ve tedavi şekillerinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Haziran 2017 ile Haziran 2020 tarihleri arasında üniversite hastanemiz gastroenteroloji bölümü endoskopi ünitesinde yapılan ve tekrarlanan gastroskopi işlemleri çıkarıldıktan sonra kalan 13280 gastroskopi işlemi polip saptanan 80 hasta dahil edildi. Seksen hastada toplam 125 polipektomi materyali retrospektif olarak değerlendirildi. On sekiz yaş ve üzerinde olan ve gastroskosisinde polip saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların gastroskopi verilerine endoskopi ünitesi veri tabanından ulaşıldı. Hastaların gastroskopi raporları incelenerek yaş, cinsiyet, gastroskopi yapılma nedeni, polip sayısı, poliplerin midedeki lokalizasyonu, polipektomi yöntemi kaydedildi. Hastane veri tabanından polip histopatolojisi, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pozitifliği, intestinal metaplazi varlığı, atrofik gastrit varlığı, polipektomi sonrası komplikasyon gelişip gelişmediği tarandı. *H. pylori* varlığı mide mukoza biyopsi preparatlarının hemotoksilen eosin ve giemsa ile boyanarak ışık mikroskopisinde incelenmesi ile tespit edildi.

Gastroskopi işlemi için randevu verilen tüm hastalara, standart olarak işlem öncesi 8 saatlik açlık önerildi. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Hastalara faringeal topikal anestezi madde olan %10'luk lidokain sprey (Xylocain %10 spray; Astra Zeneca, Sweden), ve sedasyon amaçlı intravenöz midazolam (Dormicum; Roche, Switzerland) ve/veya propofol (Propofol 1% Fresenius; FreseniusKabi, Austria) uygulandı. Endoskopik incelemeler, Olympus GIF-HQ190 veya GIF-H170 cihazı ile bir gastroenteroloji uzmanı veya onun nezaretinde gastroenteroloji yan dal asistanı tarafından, endoskopi hemşiresi eşliğinde yapıldı.

Polipler lokalizasyonlarına göre; antrum, korpus, fundus ve kardiya olarak sınıflandırıldı. Polipler boyutlarına göre 5 mm ve altında olanlar (diminutif polip), 6-9 mm olanlar, 10-19 mm olanlar ve 20 mm ve üstü olanlar şeklinde kategorize edildi. Polipler sayılarına göre tek ve multiple olarak ayrıldı.

Polipektomi teknikleri; biyopsi forsepsi, soğuk snare polipektomi, sıcak snare polipektomi, endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), polip sapına hemoklip uygulandıktan sonra sıcak snare polipektomi, polip sapına endoloop uygulandıktan sonra sıcak snare polipektomi olarak tanımlandı. EMR mukozal lezyona uygulanan salin + indigo-karmin ile mukozanın alttaki muskularis propriadan ayrılmasından sonra polipin çıkarılması olarak tanımlandı (9).

Çalışma için yerel etik kurul onayı alınmıştır (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu; karar tarih/sayı: 15.02.2021-21-2T/7). Araştırma Helsinki Bildirgesi ilkelerine göre yürütüldü.

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov Smirnov testi) incelendi. Çalışmada toplanmış olan verilerden sayısal olanlar; ortalama, standart sapma; kategorik veriler ise; sayı, yüzde gibi tanımlayıcı yöntemlerle ifade edildi. Sayısal değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları için Kruskal Wallis testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırmaları için Ki-kare testi kullanıldı. İkişerli karşılaştırmalar sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Ki-kare veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi. P değerinin 0.05'in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar için SPSS Statistics Ver. 22.0 (SPSS Inc. Chicago, IL. USA) kullanıldı.

BULGULAR

Tek merkezli retrospektif çalışmada 80 (%0.6) hasta ve bu hastalarda saptanan toplam 125 polipektomi materyali değerlendirilmeye alındı. Hastaların 54'ü (%67.5) kadın ve yaş ortalaması 57.5 ± 12.5 yıldır. Hastaların %51.2'sinde endoskopi yapılma nedeni, başka merkezlerden kliniğimize polipektomi amacıyla yönlendirilmeleriydi. Mide mukoza örneklemeğinde hastaların %11.3'ünde *H. pylori* pozitifliği, %20'sinde intestinal metaplazi, %21.2'sinde atrofik gastrit mevcuttu. Poliplerin %65.6'sında polip boyutu 10 mm'nin altındaydı. Polipler en sık korpusta (%54.4), antrumda (%22.4) ve fundusta (%20.8) saptandı. Poliplerin histopatolojisi en sık fundik gland polip (%42.4), hiperplastik polip (%30.4) ve nöroendokrin tümördü (NET) (%20.8) (Tablo 1).

Tablo 1. Gastroskopiye polip saptanan hastaların özellikleri

	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	54 (67.5)
Erkek	26 (32.5)
Yaş (yıl) (ortalama ± SD)	57.5 ± 12.5
Yaş grupları	
40 yaş ve altı	9 (11.3)
41-50 yaş	12 (15)
51-60 yaş	19 (23.8)
61-70 yaş	28 (35)
71-80 yaş	10 (12.5)
80 yaş üstü	2 (2.5)
Gastroskopi endikasyonları	
Polipektomi amacıyla yönlendirilen	41 (51.2)
Polip takibi	15 (18.8)
Dispepsi	14 (17.5)
AG ve İM takibi	4 (5)
Diğer*	6 (7.8)
H. pylori enfeksiyonu varlığı	9 (11.3)
Midede intestinal metaplazi varlığı	16 (20)
Midede atrofik gastrit varlığı	17 (21.2)

NET: Nöroendokrin tümör, AG: Atrofik gastrit, İM: İntestinal metaplazi, H. pylori: *Helicobacter pylori*.

*Malignite tarama (n = 1), melena (n = 1), karın ağrısı (n = 1), disfaji (n = 1), varis kontrol (n = 1).

Polip sayısı ortanca değeri 2 (1-11) idi. Polip boyutu ortalaması 7.9 ± 6.16 mm idi. Polip boyutlarının 65'i (%52) 5 mm ve altında, 17'si (%13.6) 6-9 mm, 36'sı (%28.8) 10-19 mm ve 7'si (%5.6) 20 mm ve üstü boyutlardaydı. Hastaların 46'sında (%57.5) multiple polip saptandı ancak bazı hastalarda saptanan poliplerin hepsine polipektomi yapılmadı. Polipler en sık korpus (%54.4), antrum (%22.4) ve fundus (%20.8) yerleşimliydi. En sık uygulanan polipektomi teknikleri biyopsi forsepsi (%51.2), EMR (%21.6) ve sıcak snare polipektomiydi (%16). Hastaların 5'sinde (%4) polipektomiye bağlı komplikasyon gelişti ve görülen komplikasyonların tümü postpolipektomi interprosedürel kanama olarak değerlendirildi. Kanama gelişen hastalarda polip boyutları 6-30 mm arasında değişmekte olup, dört hastada sıcak snare polipektomi ve bir hastada EMR tekniği uygulanmıştı. Kanama gelişen hastalarda endoskopik hemoklip uygulanarak hemostaz sağlandı (Tablo 2).

Polipektomi yapılan 125 GP'in %42.4'ü FGP, %30.4'ü HP ve %20.8'i nöroendokrin tümördü (NET). En sık görülen histopatolojik tiplerden FGP'lerin, HP'lerin ve NET'lerin korpusa yerleştiği saptandı (Tablo 3).

Tablo 2. Mide poliplerinin özellikleri, tedavi yöntemleri ve post polipektomi komplikasyonları

Polip sayısı [median (min - max)]	2 (1 - 11)
Polip boyutu (ortalama ± SD)	7.9 ± 6.16
	n (%)
Polip sayısına göre gruplar (n = 80)	
Tek	34 (42.5)
Multipl	46 (57.5)
Polip boyutuna göre sınıflama (n = 125)	
5 mm ve altı	65 (52)
6-9 mm	17 (13.6)
10-19 mm	36 (28.8)
20 mm ve üstü	7 (5.6)
Poliplerin mide içerisindeki lokalizasyonu (n = 125)	
Antrum	28 (22.4)
Korpus	68 (54.4)
Fundus	26 (20.8)
Kardiya	3 (2.4)
Polipektomi teknikleri (n = 125)	
Biyopsi forsepsi	64 (51.2)
Soğuk snare polipektomi	10 (8)
Sıcak snare polipektomi	20 (16)
EMR	27 (21.6)
Profilaktik hemoklip + soğuk snare polipektomi	3 (2.4)
Profilaktik endoloop + sıcak snare polipektomi	1 (0.8)
Postpolipektomi interprosedürel kanama	5 (4)

EMR: Endoskopik mukozal rezeksiyon.

FGP saptanan hastaların 40'ı (%75.5) kadındı. Yaş gruplarına göre 28'i (%52.8) 50 yaş ve altında saptandı. HP saptanan hastaların 29'u (%76.3) kadındı. Yaş grubu dağılımına göre FGP'lerin 13'ü (%34.2) 51-60 yaş grubundaydı. Histopatolojisi NET olan hastaların ise 13'ü (%50) kadındı ve yaş grubu dağılımına göre hastaların 9'u (%34.6) 50 yaş ve altında saptandı.

Poliplerin histopatolojik tipleri ile polip boyutu, polip boyutuna göre sınıflandırma ve polip lokalizasyonu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p < 0.001; < 0.001; < 0.001) (Tablo 4). Polip boyutu ile poliplerin histopatolojik sınıflandırması arasındaki istatistiksel farklılığın yapılan post-hoc analizlerle hiperplastik-fundik, hiperplastik-NET ve fundik-NET polip grupları arasındaki farklılıklardan olduğu tespit edildi (p < 0.001; < 0.001; < 0.004).

Yapılan post-hoc analizlerde histopatolojik tip ile polip boyutu sınıflandırması arasındaki farkın; hiperplastik-fundik, fundik-NET ve hiperplastik-NET polipler arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı tespit edildi (p < 0.001; 0.010; 0.001). Hiperplastik ve fundik poliplerin boyutları karşı-

Tablo 3. Mide poliplerinin histopatolojik tip ve lokalizasyona göre dağılımı

Histopatolojik Tip	n (%)	Lokalizasyon (n)			
		Antrum	Korpus	Fundus	Kardiya
Fundik gland polip	53 (42.4)	1	30	22	0
Hiperplastik polip	38 (30.4)	14	21	1	2
NET	26 (20.8)	5	17	3	1
Foveolar hiperplazi	4 (3.2)	4	0	0	0
Adenomatöz polip	3 (2.4)	3	0	0	0
İnflamatuvar fibroid polip	1 (0.8)	1	0	0	0

NET: Nöroendokrin tümör

Tablo 4. Histopatolojik tiplerine göre polip özelliklerinin karşılaştırılması

	Histopatolojik Tip (n = 125)			p
	Hiperplastik (n = 38)	Fundik Gland (n = 53)	Nöroendokrin (n = 26)	
Polip boyutu (mm) (ortalama ± SD)	12.97 ± 6.74	4.40 ± 2.69	6.62 ± 3.61	< 0.001
	n (%)			
Polip boyutuna göre sınıflama				
5 mm ve altı	5 (13.2)	44 (83)	13 (50)	
6-9 mm	5 (13.2)	5 (9.4)	6 (23.1)	< 0.001
10 mm ve üstü	28 (73.7)	4 (7.5)	7 (26.9)	
Polip lokalizasyonu				
Antrum	14 (36.8)	1 (1.9)	5 (19.2)	
Korpus	21 (55.3)	30 (56.6)	17 (65.2)	< 0.001
Fundus	1 (2.6)	22 (41.5)	3 (11.5)	
Kardiya	2 (5.3)	0 (0)	1 (3.8)	

laştırıldığında 5 mm ve altı poliplerin %89.8'inin fundik; 10 mm ve üzerindeki poliplerin %87.5'inin hiperplastik polipler olduğu belirlendi. Fundik ve NET poliplerin boyutları karşılaştırıldığında 5 mm ve altı poliplerin %77.2'sinin fundik; 10 mm ve üzerindeki poliplerin %63.6'sinin NET polipler olduğu belirlendi. Hiperplastik ve NET poliplerin boyutları karşılaştırıldığında 5 mm ve altı poliplerin %72.2'sinin NET; 10 mm ve üzerindeki poliplerin %80'inin hiperplastik polipler olduğu belirlendi.

Histopatolojik tip ile polip lokalizasyonu arasındaki farkın hiperplastik-fundik ve fundik-NET polipler arasındaki farklılıklardan kaynaklandığı tespit edildi (p < 0.001; 0.002). Hiperplastik ve fundik poliplerin lokalizasyonu karşılaştırıldığında; antrumdaki poliplerin %93.3'ünün ve kardiya'daki poliplerin %100'ünün hiperplastik polipler, korpustaki poliplerin %58.8'inin ve fundustaki poliplerin %95.7'sinin fundik polipler olduğu belirlendi. NET ve fundik poliplerin lokalizasyonu karşılaştırıldığında antrumdaki poliplerin %83.3'ünün, ve kardiya'daki poliplerin %100'ünün NET

polipler; korpustaki poliplerin %63.8'inin ve fundustaki poliplerin %88'inin fundik polipler olduğu belirlendi.

TARTIŞMA

GP'ler genellikle tesadüfen saptanmakta ve sıklığı ile histopatolojik tipleri, incelenen popülasyona göre farklılık gösterebilmektedir. Çalışmamızda 13280 gastrokopik işlemin 80'inde (%0.6) GP saptandı. GP görülme sıklığı; literatürde %0.3 - %6 (2-6), ülkemizde yapılan çalışmalarda ise %0.34 - %2.9 arasında bildirilmiştir (10-15). Çalışmamızda saptanan polip oranı gerek dünyada gerekse ülkemizde yapılan çalışmalar ile paralellik göstermektedir.

Literatürde poliplerin kadınlarda daha sık olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (10,12,13,15-17). Ancak bu çalışmaların aksine poliplerin erkeklerde daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar da vardır (4,11,18). Çalışmamızda ise kadınlarda erkeklere oranla (K/E: 54/26) daha sık GP rastlandı.

Polip görülen hastaların yaş ortalamaları 53.6-65 yaş arasında bildirilmiştir (10-18). Çalışmamızda yaş ortalaması genel literatüre benzer şekilde 57.5 yıl olarak saptandı. Ayrıca ülkemizde Ölmez ve ark.nın yaptığı bir çalışmada yaş gruplarına bakıldığında olguların %74.1'ini 50 - 70 yaş grubu oluşturmuş olup çalışmamızda da benzer şekilde GP saptanan hastaların %71.3'ünün 50 - 70 yaş aralığında olduğu görüldü (13). Bu sonuç 50 - 70 yaş arası popülasyonda gastroskopi esnasında polip saptanması açısından daha dikkatli olunması sonucunu ortaya koymaktadır.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda en sık endoskopi yapıma nedeni dispepsi olarak rapor edilmiştir (10-11,13). Kliniğimizin üçüncü basamak referans bir merkez olmasının etkisiyle en sık endoskopi yapıma nedeni dış merkezde saptanan poliplerin tarafımıza polipektomi amacıyla yönlendirilmesiydi. İkinci en sık neden ise dispepsiydi. Kırk yaş ve üzeri, alarm semptomları ve dispeptik şikayetleri olan hastalara gastroskopi endikasyonu olması nedeniyle, çalışmamızın büyük çoğunluğunu 40 yaş ve üzeri grup oluşturmaktaydı. Sonuç olarak dispepsi, bulantı ve kusma gibi semptomlar bu hastalarda görülebilmesine rağmen bu semptomlar sadece polip ile ilişkilendirilmemelidir.

GP saptanan hastalarda *H. pylori* sıklığı %22.8-69.4 arasında bildirilmiştir (11,14,19). Çalışmamızda ise *H. pylori* sıklığı %11.3 olarak saptandı. Çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan çalışmaya alınan hastaların ne kadarının daha önceden *H. pylori* eradikasyon tedavisi aldığı bilinmemektedir. Çalışmamızda *H. pylori* oranının bu denli düşük çıkmasının muhtemel nedeni, hastalara merkezimize gelmeden önce *H. pylori* eradikasyon tedavisinin yapılmış olması olabilir.

Literatürde GP'lerin çoğu tek olmasına rağmen, %8.2 - %58.7 arasında multipl GP rapor edilmiştir (11,12,17). Ancak Soytürk ve ark. ülkemizin aynı bölgesinde yaptıkları bir çalışmada poliplerin %58.7'sinin multipl olduğunu rapor etmiştir (20). Çalışmamızda benzer şekilde polip saptanan hastaların %57.5'inde multipl sayıda GP görülmüştür.

GP boyutlarının literatürde %64.1 - %87'si (21,22), ülkemizde yapılan çalışmalarda da %60.2 - %88'i 10 mm altında rapor edilmiştir (11-13). Çalışmamızda 10 mm altında polip saptanma oranı %65.6 olup bu oran literatür ile benzerdir.

GP'lerin en sık saptandığı lokalizasyonu tanımlayan çalışmalar literatürde farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda GP'ler en sık antrumda (%40.7 - %51) lokalize iken (23,24), bazı çalışmalarda ise en sık lokalizasyonun korpus olduğu (%36.4 - %64) bildirilmiştir (14,19,20). Zhang

ve ark.nın yaptığı bir çalışmada son on yılda korpustaki poliplerin sıklığının %19'dan %32'lere yükseldiği, antrumdaki poliplerin sıklığının ise %46'dan %24'e gerilediği görülmüştür (5). Çalışmamızda GP'ler en sık (%54.4) korpusa saptanmış olup bunun muhtemel nedenleri olarak; son on yılda artan *H. pylori* eradikasyonu, proton pompa inhibitörü (PPI) kullanımındaki artış ve poliplerimizin en sık histopatolojik tipinin FGP olması düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki poliplerin %52'si 5 mm ve altında olup bu poliplerin neredeyse tamamına forseps ile polipektomi uygulandı. Diğer poliplerin tamamına snare ile polipektomi veya EMR tekniği uygulandı. Literatürde postpolipektomi kanama oranı %5 - %7.2 arasında bildirilmiştir (25,26). Çalışmamızda toplam beş (%4) hastada polipektomi sonrası interprosedural kanama meydana geldi. Kanama gelişen hastaların hepsinde işlem esnasında endoskopik hemoklip uygulanarak hemostaz sağlandı. Hiçbir hastamızda ölüm veya perforasyon gelişmedi. Snare ile polipektomi, poliplerin tanısı ve tedavisi için güvenli ve etkili bir yöntem olarak değerlendirilebilir, ancak her zaman 10 mm üstü polipektomilerde kanama riski göz önünde bulundurularak gerekli ekipmanın hazır bulundurulması gerekir.

FGP ve HP en sık görülen mide polipleridir. HP'ler %36.2 - %88 arasında bildirilmiş olup, kronik inflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir (4,13,17,21,23). HP'ler *H. pylori* enfeksiyonunun yaygın olduğu ülkelerde en sık görülen tiptir. Genelde soliter olup antrumda lokalizedir. Çalışmamızda HP saptanma oranı %30.4 olup bu oran literatürde belirtilen oranların altında saptanmıştır. Bunun muhtemel nedeni çalışmamızda *H. pylori* pozitifliğinin (%11.3) düşük olmasıdır. HP'lerde neoplastik transformasyon %1.5 - %2.1 arasında bildirilmekle birlikte, genellikle 10 mm ve üstündeki poliplerde gelişebileceğinden, bu poliplere polipektomi yapılmalı ve *H. pylori* eradikasyon tedavisi verilmelidir (1,27). Bazı çalışmalarda ise en sık görülen polip tipi FGP'dir (6,28). Literatürde FGP görülme sıklığı %16 - %51 arasında bildirilmiştir (29,30). Çalışmamızda da poliplerin %42.4'ü FGP idi ve en sık histopatolojik tip olarak saptanmıştı. Literatür ile uyumlu olarak FGP'lerin %83'ü 5 mm ve altında saptanmış olup neredeyse tamamına yakını korpus ve fundusta yerleşim göstermekteydi. İlk olarak 1992 yılında, omeprazol ile tedavi edilen üç hastada FGP gelişimi tanımlanmıştır. Böyle bir ilişkinin varlığı uzun süreli PPI kullanan hastalarda ve hekimlerde endişe uyandırmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda bir yılın altında FGP artışı görülmemesine rağmen, 5 yıllık PPI kullanımı sonrası FGP gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir (31,32). FGP'lerin HP'lere oranla daha fazla görülmesinin muhtemel nedeni, çalışmamızda *H. pylori* pozitiflik oranının daha düşük

olması olarak değerlendirilebilir. Olgularımızın PPI kullanım durumu bilinmediğinden bu konu ile ilgili net yorum yapmak zor olacaktır ve bu durum çalışmamızın en önemli eksik yanıdır. FGP için dikkat edilmesi gereken başka bir durum da, 40 yaş altında çok sayıda FGP olan hastalarda familial adenomatöz polipozisin (FAP) dışlanması açısından kolonoskopi yapılması gerekliliğidir (1). Çalışmamızda böyle bir hastaya rastlanmadı. Çalışmamızda NET oranı literatürde bildirilenden fazla saptandı. Kesin olarak açıklayamamakla birlikte bu durumun muhtemel nedeni; EMR açısından referans merkez olduğumuzdan, hastaların tarafımıza yönlendirilmiş olması olabilir. NET'ler lokalizasyon ve boyut açısından literatür ile uyumlu olarak en sık korpusta ve 10 mm'nin altında saptandı (27).

Hasta sayısının kısıtlı olması, çalışmanın retrospektif olması, hastaların *H. pylori* eradikasyon tedavisi ve uzun

sürelili PPI kullanım öyküsünün bilinmemesi çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda GP saptanma oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur. En sık saptanan GP'ler sırasıyla FGP, HP ve NET'tir. Endoskopik olarak bazen poliplerin birbirinden ayırt edilmesi zor olabildiğinden mümkün olan her polibe güvenli bir şekilde polipektomi yapılmalı ve komşu mide mukozasından örnekler alınmalıdır. Polip saptanan hastalarda ayrıca uzun süreli PPI kullanımı sorgulanmalıdır.

Etik Kurul: Bu çalışma Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 15.02.2021 tarih ve 21-2T/7 karar no'lu onayı sonrasında gerçekleştirilmiştir.

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

KAYNAKLAR

1. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, et al; British Society of Gastroenterology. The management of gastric polyps. Gut 2010;59:1270-6.
2. Voutilainen M, Mäntynen T, Kunnamo I, et al. Impact of clinical symptoms and referral volume on endoscopy for detecting peptic ulcer and gastric neoplasms. Scand J Gastroenterol 2003;38:109-13.
3. Burt RW. Gastric fundic gland polyps. Gastroenterology 2003;125:1462-9.
4. Morais DJ, Yamanaka A, Zeitune JM, Andreollo NA. Gastric polyps: a retrospective analysis of 26,000 digestive endoscopies. Arq Gastroenterol 2007;44:14-7.
5. Zheng E, Ni S, Yu Y, et al. Impact of gender and age on the occurrence of gastric polyps: data analysis of 69575 southeastern Chinese patients. Turk J Gastroenterol 2015;26:474-9.
6. Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: A 1-year national study of over 120,000 patients. Am J Gastroenterol 2009;104:1524-32.
7. Park DY, Lauwers GY. Gastric polyps: classification and management. Arch Pathol Lab Med 2008;132:633-40.
8. Borch K, Skarsgård J, Franzén L, et al. Benign gastric polyps: morphological and functional origin. Dig Dis Sci. 2003;48:1292-7.
9. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. Endoscopy 2017;49:270-97.
10. Sezikli M, Çetinkaya ZA, Şirin G, et al. Prevalence of gastric polyps during upper gastrointestinal system endoscopy and their location, size, and histopathologic features. Endoskopi Gastrointestinal 2014;22:38-40.
11. Sülü B, Demir E, Günerhan Y. Endoscopic diagnosis and management of gastric polyps: A clinical study. Turk J Surg 2012;28:17-20.
12. Albayrak Y, Demiryılmaz İ, Yılmaz S. Frequency of various types of gastric polyp. Cumhuriyet Med J 2011;33:209-14.
13. Olmez S, Sayar S, Saritas B, et al. Evaluation of patients with gastric polyps. North Clin Istanbul 2018;5:41-6.
14. Erinanc H, Unler GK, Gokturk HS, Ozgur GT. Gastric polyps: A retrospective analysis of endoscopic biopsies: A single center study in Central Anatolia. GMJ 2019;30:336-40.
15. Atalay R, Solakoğlu T, Ozer Sarı S, et al. Evaluation of gastric polyps detected by endoscopy: a single-center study of a four-year experience in Turkey. Turk J Gastroenterol 2014;25:370-3.
16. Fan NN, Yang J, Sun G, et al. Changes in the spectrum of gastric polyps in the Chinese population. World J Gastroenterol 2015;21:9758-64.
17. Vatansever S, Akpınar Z, Alper E, et al. Gastric polyps and polypoid lesions: Retrospective analysis of 36650 endoscopic procedures in 29940 patients. Turk J Gastroenterol 2015;26:117-22.
18. Ljubicic N, Banic M, Kujundzic M, et al. The effect of eradicating Helicobacter pylori infection on the course of adenomatous and hyperplastic gastric polyps. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:727-30.
19. Cao H, Wang B, Zhang Z, et al. Distribution trends of gastric polyps: an endoscopy database analysis of 24121 northern Chinese patients. J Gastroenterol Hepatol 2012;27:1175-80.
20. Soytürk M, Özdiç SA, Saroğlu S, et al. Location of endoscopic examination-detected gastric polyps, histopathological types and association with Helicobacter pylori infection. Endoskopi Gastrointestinal 2012;20:1-4.
21. Molaei M, Mashayekhi R, Zojaji H, et al. Gastric polypoid lesions: analysis of histopathologic features of 107 endoscopic polypectomy specimens. Gastroenterol Hepatol Bed Bench. 2008;1:127-32.
22. Archimandritis A, Spiliadis C, Tzivras M, et al. Gastric epithelial polyps: a retrospective endoscopic study of 12974 symptomatic patients. Ital J Gastroenterol 1996;28:387-90.
23. Gencosmanoglu R, Sen-Oran E, Kurtkaya-Yapici O, et al. Gastric polypoid lesions: analysis of 150 endoscopic polypectomy specimens from 91 patients. World J Gastroenterol 2003;9:2236-9.
24. Li WB, Zuo XL, Zuo F, et al. Characterization and identification of gastric hyperplastic polyps and adenomas by confocal laser endomicroscopy. Surg Endosc 2010;24:517-24.

25. Muehldorfer SM, Stolte M, Martus P, et al; Multicenter Study Group "Gastric Polyps". Diagnostic accuracy of forceps biopsy versus polypectomy for gastric polyps: a prospective multicentre study. *Gut* 2002;50:465-70.
26. Ono H, Kondo H, Gotoda T, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-9.
27. Castro R, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Evaluation and management of gastric epithelial polyps. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2017;31:381-7.
28. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1341-8.
29. Borch K, Skarsgård J, Franzén L, et al. Benign gastric polyps: morphological and functional origin. *Dig Dis Sci* 2003;48:1292-7.
30. Stolte M, Sticht T, Eidt S, et al. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endoscopy* 1994;26:659-65.
31. Graham JR. Gastric polyposis: onset during long-term therapy with omeprazole. *Med J Aust* 1992;157:287-8.
32. el-Zimaity HM, Jackson FW, Graham DY. Fundic gland polyps developing during omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1858-60.

Seroprevalence of hepatitis A virus according to age groups in Northern Anatolia of Turkey

Kuzey Anadolu'da yaş gruplarına göre hepatit A virüsünün seroprevalansı

✉ Tolga DÜZENLİ¹, ✉ Hüseyin KÖSEOĞLU¹, ✉ Şengül ÜÇER², ✉ Atakan COMBA³, ✉ Mesut SEZİKLİ¹

Departments of ¹Gastroenterology, ²Infectious Diseases and Clinical Microbiology and ³Pediatric Gastroenterology, Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Çorum, Turkey

Background and Aims: Hepatitis A virus is a cause of acute viral hepatitis that infects millions of people worldwide each year and maintains its prominence in both adults and in childhood. The aim of this study was to determine the hepatitis A seroprevalence in different age groups in Çorum which is the reference center for northern part of central Anatolia and to make recommendations for hepatitis A vaccine according to age groups. **Materials and Methods:** This retrospective study was conducted between January 2017 and January 2020. Patients tested for anti-hepatitis A virus for any reasons were enrolled from the data of all patients admitted to our hospital which is the reference center of the region. Serum samples were analyzed by ELISA. S/CO values of ≥ 1.00 were considered positive for anti-hepatitis A virus immunoglobulin G and immunoglobulin M, respectively; results below this value were considered negative. Anti hepatitis A virus immunoglobulin G and anti-hepatitis A virus immunoglobulin M results of patients were analyzed according to age groups. **Results:** A total of 18817 anti-hepatitis A virus immunoglobulin G and immunoglobulin M assays were screened from the computerized database. 4244 assays were excluded for repeated tests from the same patients and inconclusive data. The study included 4115 patients with anti-hepatitis A virus immunoglobulin M and 10458 patients with anti-hepatitis A virus immunoglobulin G. Total anti-hepatitis A virus immunoglobulin G and M positivities were 84.4% and 0.7%. Anti-hepatitis A virus immunoglobulin G prevalence was – 85.8% and 83%, and anti-hepatitis A virus immunoglobulin M positivity was – 0.98% and 0.38% in men and women. There was a significant difference in the prevalence of hepatitis A virus immunoglobulin G and immunoglobulin M according to age groups in Çorum ($p < 0.001$, $p = 0.035$). Anti-hepatitis A virus immunoglobulin G seronegativity for 11 - 20 years of age was 28.4% and for 21 - 30 years of age was 24.2%. **Conclusion:** This study suggests that 11 - 20 and 21 - 30 years of age groups may be in the highest risk group for hepatitis A virus infection with possible complications increasing with age, and this patient group constitutes the target population for vaccination.

Keywords: Hepatitis A virus infection, HAV, seroprevalence, age groups.

INTRODUCTION

Hepatitis A virus (HAV) is a non-enveloped, single-stranded RNA virus belonging to the family Picornaviridae. Its natural host is human. HAV is a cause of acute viral hepatitis that infects millions of people worldwide each year and maintains its prominence in both adults and in childho-

Giriş ve Amaç: Hepatit A virüsü, dünyada her yıl milyonlarca insanı enfekte eden, özellikle gelişmekte olan ülkelerde hem yetişkinlerde hem de çocuklukta önemini koruyan bir akut viral hepatit nedenidir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye'nin İç Anadolu Kuzey kesiminde referans merkezi olan Çorum'da farklı yaş gruplarındaki hepatit A seroprevalansını araştırmak ve bu yaş gruplarına göre hepatit A aşılması konusunda öneriler yapmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak 2017 - Ocak 2020 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne herhangi bir nedenle başvuran ve anti-hepatit A virüsü testi yapılan tüm hastalar dahil edildi. Anti-hepatit A virüsü immünglobulin G ve immünglobulin M ELISA yöntemi ile analiz edildi ve > 1.00 S/CO değerleri pozitif kabul edildi. Hastaların yaş gruplarına göre anti-hepatit A virüsü immünglobulin G ve anti-hepatit A virüsü immünglobulin M sonuçları istatistiksel olarak araştırıldı. **Bulgular:** Retrospektif olarak toplam 18817 anti-hepatit A virüsü immünglobulin G ve immünglobulin M testi tarandı. 4244 sonuç, mükerrer istek oluşu veya eksik data nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya anti-hepatit A virüsü immünglobulin M'li 4115 hasta ve anti-hepatit A virüsü immünglobulin G'li 10458 hasta dahil edildi. Tüm gruptaki anti-hepatit A virüsü immünglobulin G ve immünglobulin M pozitiflikleri sırasıyla %84.4 ve %0.7 idi. Erkeklerde ve kadınlardaki anti-hepatit A virüsü immünglobulin G prevalansı %85.8 ve %83 iken anti-hepatit A virüsü immünglobulin M pozitifliği %0.98 ve %0.38 idi. Çorum'da yaş gruplarına göre hepatit A virüsü immünglobulin G ve immünglobulin M prevalansları anlamlı farklılık göstermekteydi ($p < 0.001$, $p = 0.035$). Bölgemizde anti-hepatit A virüsü immünglobulin G seronegativitesi 11 - 20 yaş için %28.4 ve 21 - 30 yaş için %24.2 idi. **Sonuç:** Bu çalışma, 11 - 20 ve 21 - 30 yaş gruplarının hepatit A virüsü enfeksiyonu açısından en yüksek risk grubunda olabileceğini düşündürmektedir. Hepatit A virüsü enfeksiyonunun komplikasyonlarının yaşla beraber artışı nedeniyle, seronegatif genç erişkinlere hepatit A virüsü aşısı uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hepatit A virüs enfeksiyonu, HAV, seroprevalans, yaş grupları.

od (1). An average of 1.5 million gets infected with HAV around the world every year (2). Transmission can mainly occur through fecal oral route, contaminated water or food consumption (3). The incidence of the disease is related to socio-economic status, hygiene conditions and

Correspondence: Tolga DÜZENLİ

Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital, Department of Gastroenterology, Çepni, İnönü Street, P.K.:19040, Çorum, Turkey
Phone: +90 364 219 30 00 • Fax: +90 364 219 30 30 • E-mail: tolgaduzenli@yahoo.com

Düzenli T, Köseoğlu H, Üçer Ş, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus according to age groups in Northern Anatolia of Turkey. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:136-142. DOI: 10.17941/agd.1055281

Manuscript received: 27.06.2021 • Accepted: 17.12.2021

access to clean water (4). While HAV infection is usually asymptomatic in the first years of life, as the age progresses, it becomes more severe. In the adult group, liver failure and mortality can reach up to 2% (2). For diagnosis, anti-HAV immunoglobulin (Ig) M antibody is used with a sensitivity and specificity of more than 99% (3). On the other hand, anti-HAV IgG antibodies indicate previous infection or vaccination and may remain positive for years (5).

With the implementation of vaccination programs and improvements in general hygiene conditions, the frequency of HAV reports is gradually decreasing, especially in childhood. However, the disease is currently reported frequently in endemic regions and maintains its importance in the adult age group, increased travel, mass migration and increased consumption of ready-made food. In our country, HAV seropositivity rates vary between regions. There is no study in the literature about hepatitis A seroprevalence in our region.

The aim of this study was to determine the hepatitis A seroprevalence in different age groups in Çorum which is the reference center for northern part of central Anatolia, to compare it with the studies from different regions of Turkey and to make recommendations for hepatitis A vaccine according to age groups.

MATERIALS and METHODS

All patients who referred to Hitit University Erol Olçok Training and Research Hospital between January 2017

and January 2020 for any reasons and underwent anti-HAV tests were included in the study. Approval for the study was obtained from Hitit University Faculty of Medicine Local Ethics Committee with the decision number of 400/2021. In situations where the cases had more than one test, only the most recent test result were included in the study. Patients with repeated examinations and missing data were excluded from the study.

Anti-HAV IgG and IgM were analyzed by ELISA method (Architect i2000SR device and anti-HAV IgG and IgM kits/Abbott Diagnostics, Germany) in accordance with the manufacturer’s recommendations. For both tests > 1.00 S/CO values were considered positive. Anti-HAV IgG and anti-HAV IgM results were statistically analyzed according to the age groups of the patients.

Statistical analyzes were performed with SPSS v22 (SPSS, Chicago, IL, USA) statistical analysis program. In descriptive statistics, continuous data were determined as mean and standard deviation, and categorical data were determined as numbers and percentages. Chi-square (χ^2) test was used to detect anti-HAV IgG and IgM positivity according to gender and age groups. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

A total of 18817 anti-HAV IgG and IgM tests were screened from the hospital computer database. 4244 examinations were excluded due to repeating requests

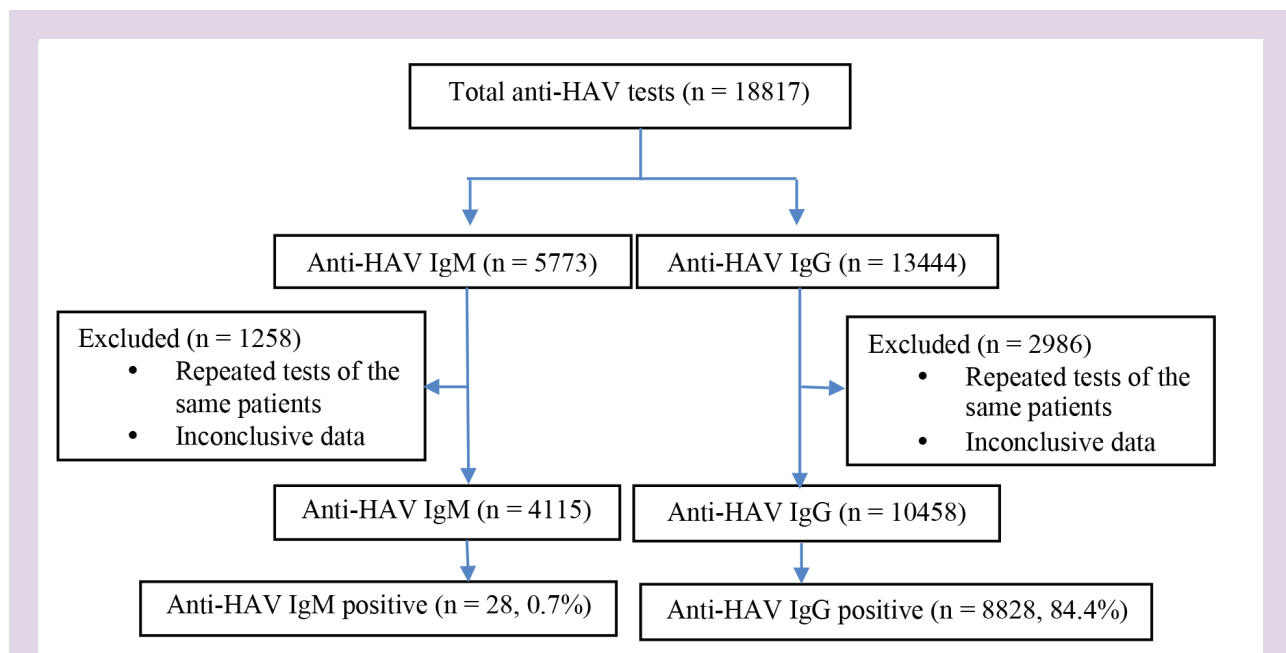


Figure 1. Patient enrollment and classification.

HAV: Hepatitis A virus, IgG: Immunoglobulin G, IgM: Immunoglobulin M, n: Number.

and missing data. 4115 patients with anti-HAV IgM and 10458 patients with anti-HAV IgG were included in the study (Figure 1).

Anti-HAV IgG and IgM positivity in the whole study group were 84.4% and 0.7%, respectively. Anti-HAV IgG prevalence in men and women were 85.8% and 83%, while anti-HAV IgM positivity was 0.98% and 0.38%. Anti-HAV IgG (Table 1) and anti-HAV IgM (Table 2) prevalence significantly differed according to age groups in Çorum ($p < 0.001$, $p = 0.035$).

The age groups with the lowest anti-HAV IgG positivity were 11 - 20 years (71.6%) and 21-30 years (75.8%). Anti-HAV IgG positivity rates were over 90% over the age of thirty (Figure 2). Anti-HAV IgG positivity rate in 0 - 10 age group was higher with 84.6% compared to the 11 - 20 age groups and 21 - 30 age groups.

The highest rate of anti-HAV IgM positivity was in the 0 - 20 age group where 68% ($n = 19/28$) of all cases were seen (Table 2).

Table 1. Seroprevalence of anti-HAV IgG for different age groups in Çorum, Turkey

	Anti-HAV IgG			p	Total (n = 10458)
	Negative (n = 1630)	Positive (n = 8828)			
Age group	0 - 10 years	120 (15.4%)	659 (84.6%)		779
	11 - 20 years	581 (28.4%)	1463 (71.6%)		2044
	21 - 30 years	629 (24.2%)	1970 (75.8%)		2599
	31 - 40 years	155 (8.9%)	1586 (91.1%)	< 0.001*	1741
	41 - 50 years	41 (2.8%)	1414 (97.2%)		1455
	51 - 60 years	44 (4.9%)	851 (95.1%)		895
	61 - 70 years	41 (7.7%)	489 (92.3%)		530
	71 - 80 years	12 (4.2%)	274 (95.8%)		286
	> 80 years	7 (5.4%)	122 (95.6%)		129

HAV: Hepatitis A virus, IgG: Immunoglobulin G, n: Number.

* $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Table 2. Anti-HAV IgM positivity for different age groups in Çorum, Turkey

	Anti-HAV IgM			p	Total (n = 4115)
	Negative (n = 4087)	Positive (n = 28)			
Age group	0 - 10 years	558 (98.4%)	9 (1.6%)		567
	11 - 20 years	862 (98.9%)	10 (1.1%)		872
	21 - 30 years	499 (99.4%)	3 (0.6%)		502
	31 - 40 years	495 (99.4%)	3 (0.6%)	0.035*	498
	41 - 50 years	472 (99.8%)	1 (0.2%)		473
	51 - 60 years	450 (100%)	0 (0%)		450
	61 - 70 years	395 (99.7%)	1 (0.3%)		396
	71 - 80 years	242 (99.6%)	1 (0.4%)		243
	> 80 years	114 (100%)	0 (0%)		114

HAV hepatitis A virus, IgM: Immunoglobulin M, n: Number.

* $p < 0.05$ was considered statistically significant. P value of 0.035 represents that there was a significant difference in the prevalence of HAV IgM between the age groups.

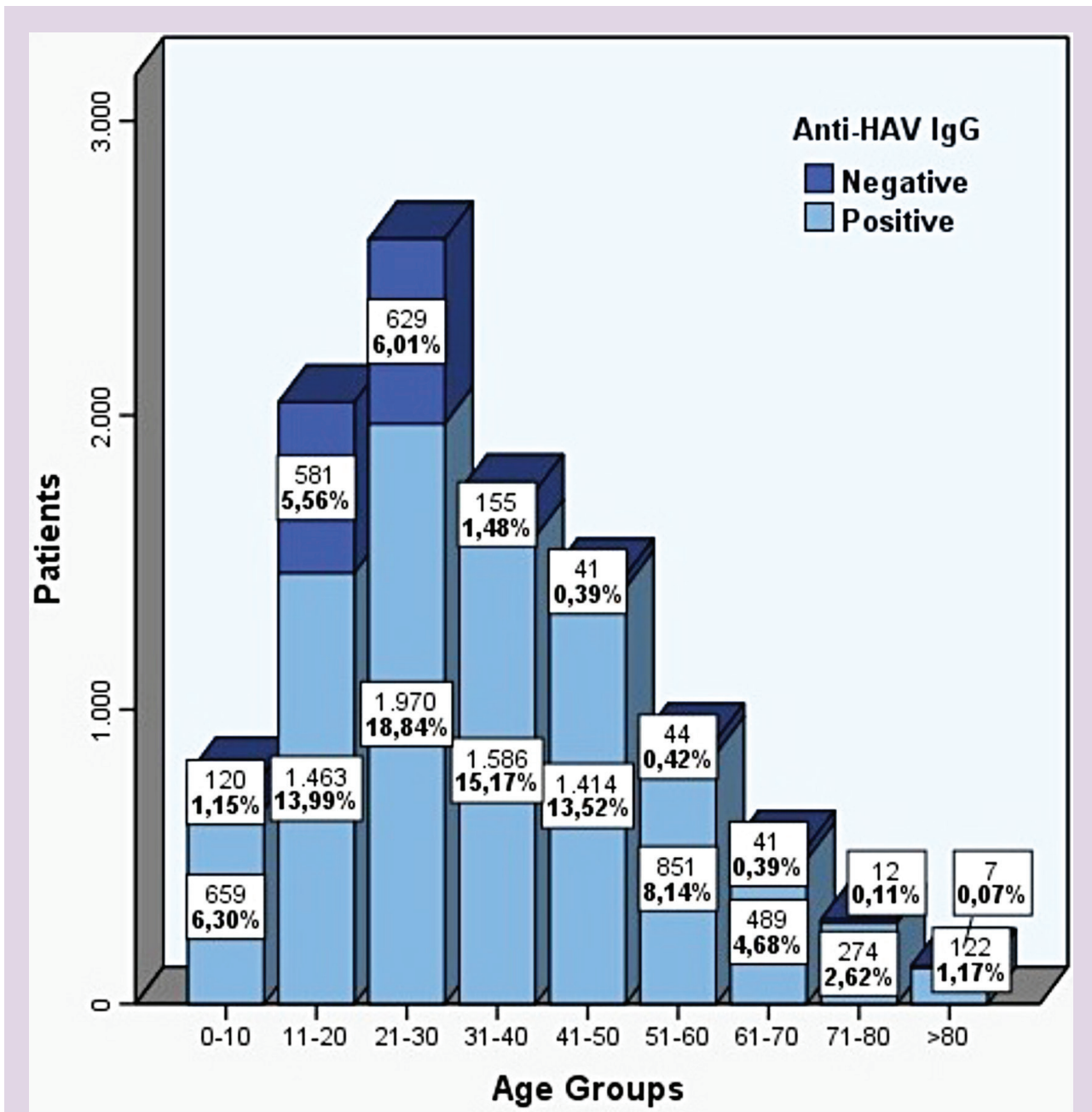


Figure 2. Graphical presentation of the seroprevalence of HAV IgG according to different age groups.
 HAV: Hepatitis A virus, IgG: Immunoglobulin G.

DISCUSSION

Hepatitis A is the most common cause for viral hepatitis (1). Today, the incidence of HAV infection is decreasing as a result of the age of contact with the virus, improvement in hygiene and sanitation conditions and shifting to an older age group where individuals become more susceptible to viral infection (6). Although the HAV mortality rate is low, HAV is considered as a public health issue

that needs to be addressed due to outbreaks with labor loss (7). It is crucial to determine the change in the seroprevalence of the disease over the years for more successful detection of the preventive measures against HAV infection which maintains its importance in our society.

Acute HAV infection can be seen as sporadic or epidemic (1). There is no carrier for HAV in humans, but HAV can be detected in the feces of infected patients for more

Table 3. Studies of seroprevalence of anti-HAV IgG of last 10 years in different age groups in Turkey.

Study (Ref.)	Year	Province	Sample Size	Seropositivity Rate (%) - Age groups
Yılmaz (10)	2020	Erzurum	25007	87.3% - 0.2%; 0 - 93 years
Kader et al. (11)	2019	Yozgat	1862	79.1%; > 6 years
Çeviker et al. (14)	2019	Samsun	2510	58.9%; > 0 years
Çalık et al. (12)	2019	İzmir	1336	74%; > 0 years
Çavuş et al. (29)	2018	Bingöl	897	97.4%; > 16 years
Karadeniz et al. (28)	2016	İstanbul	3868	64.8%; 1 - 79 years
Iraz et al. (26)	2015	İstanbul	787	80%; > 17 years
Alhan et al. (15)	2014	Adana	771	27.6%; 2 - 16.5 years
Aşçı et al. (18)	2014	Afyon	1458	69.7%; 0 - 57 years
Dede et al. (16)	2013	Ankara	1443	58%; 1 - 89 years
Karaayak Uzun et al. (13)	2013	İzmir	3887	85.2%; > 18 years
Kalem et al. (20)	2013	Konya	12888	77%; 0 - 99 years
Ceran et al. (17)	2012	İstanbul	630	40%; 5 - 24years
Ertürk et al. (19)	2012	Rize	1112	75%; 17 - 70 years
Köroğlu et al. (21)	2012	Sakarya	2003	74.7%; 0 - 92 years
Karakaş et al. (27)	2012	Ankara	392	86%; > 25 years
Türker et al. (22)	2011	Ankara	4606	80.8%; > 0 years
Tosun et al. (23)	2011	10 centers		91.1%; 23 - 51 years
Çetinkol et al. (24)	2011	Ordu-Ünye	728	57.9%; 0 - 50 years
Altuntaş et al. (25)	2011	İstanbul-Haseki		91%

than six months. Improper sanitation conditions constitute the most important source of spread of HAV infection. Primary transmission occurs through the fecal oral route, close contact (especially domestic transmission), food and drink (3). Cases of transmission in injecting drug users, between male homosexuals and rarely with blood products have also been reported (2,3).

HAV infection is divided into three endemicity groups as high, moderate and low according to their prevalence in the world (8). Due to socio-economic differences in various regions; Turkey-while showing a wide range of seroprevalence- is in the middle endemic region (8).

In our study, anti-HAV IgG and IgM positivity were determined as 84.4% and 0.7%, respectively. Various studies conducted in our country shows that hepatitis A is not only a childhood disease that adults are also susceptible (10-28). Especially in the west of Turkey, there is a sero-epidemiological distribution similar to that in developed countries. On the other hand, since the development level of the eastern part of Turkey is lower than the development level of western part, seropositivity rate is higher in the eastern part (10,30). The low incidence of hepatitis

A is explained by strong infrastructure, successful water sanitation and high hygiene awareness (28). According to the Ministry of Health's data, the incidence of acute viral hepatitis A is decreasing over the years and regional differences are also decreasing. According to the data of 2017 from the General Directorate of Public Health, the incidence of hepatitis A cases was found to be higher in Central Anatolia and Eastern Anatolia (31).

In the study conducted by Kader et al. in 2018 in Yozgat, in which they included patients over the age of 6 who were not vaccinated, they found the anti-HAV IgG rate as 79.1% (11). Karadeniz et al. reported that the total anti-HAV antibody prevalence was 64.8% in the Istanbul population (28). Çalık et al. reported that the seropositivity rate was 74% in Izmir (12) and Çavuş et al. reported 97.4% (29) in Bingöl. In the study conducted by Yılmaz, covering 25007 tests, anti-HAV IgG and IgM positivity were found to be 87.3% and 0.2% in the Erzurum region in 2020 (10). Similar to our study, Yılmaz determined the lowest anti-HAV IgG rates in adolescents and young adults. We think that the most important factor in these results is the hepatitis A vaccination which started in

2012 in Turkey (32). Currently in our country, hepatitis A vaccine is in the routine vaccination schedule and is administered to children in 2 doses at 18th and 24th months. In addition, HAV seronegative medical staff working in risky units are also vaccinated within the risk group.

According to the results of our study, while anti-HAV IgG positivity due to vaccination is high in children younger than ten years old, the rate of disease over the age of thirty is high. Supporting this finding, Akman et al. reported that anti-HAV IgG seronegativity shifted to adolescents due to vaccination (6,33).

In terms of acute viral hepatitis A epidemiology, the rate was determined as 0.7% in our study. In recent studies in Turkey, rates were shown as 0.2-1.2% (10,13,19). In this context, the frequency of acute HAV infection in our area is consistent with the studies from Turkey. Similar to our study, Karacaer et al. reported that the incidence of acute HAV infection was higher especially in adolescence in which included 17 centers' data for the epidemiology of acute viral hepatitis (34). Çeviker et al. determined that complications due to acute hepatitis A were observed more frequently in adult ages (35). Considering that anti-HAV IgG seronegativity is 28.4% for 11 - 20 years

of age and 24.2 for 21 - 30 years of age in young adults in our region, we think that especially these age groups should primarily be evaluated in terms of HAV vaccination.

In our region, anti-HAV IgG seronegativity was 28.4% in 11 - 20 years of age and 24.2% in 21 - 30 years of age, and was higher than the children under 10 years of age who were vaccinated. Our study suggests that these age groups may be in the highest risk group for HAV infection. Since the complications of HAV infection increase with age, HAV vaccination should be recommended to seronegative young adults.

Ethics: *This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Ethics committee approval was received from Local Ethics Committee of Hitit University School of Medicine with the decision number of 400/2021.*

Conflict of interest: *The authors declare that there is no conflict of interest with regard to the authorship and/or publication of this article.*

Finance: *The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.*

REFERENCES

- Desai AN, Kim AY. Management of Hepatitis A in 2020-2021. *JAMA* 2020;324:383-4.
- Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 2012;4:68-73.
- Ozaras R, Arends JE. *Viral Hepatitis: Acute Hepatitis*. Turse EP, Rasow B, Tahan V, editors. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2019. p. 17-24.
- Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010;28: 6653-7.
- Koroglu M, Jacobsen KH, Demiray T, et al. Socioeconomic indicators are strong predictors of hepatitis A seroprevalence rates in the Middle East and North Africa. *J Infect Public Health* 2017;10:513-7.
- Demiray T, Koroğlu M, Jacobsen KH, et al. Hepatitis A virus epidemiology in Turkey as universal childhood vaccination begins: seroprevalence and endemicity by region. *Turk J Pediatr* 2016;58:480-91.
- World Health Organization (WHO). The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva: World Health Organization; 2010 Contract No.: Document Number]. WHO/IVB/10.01. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70180>
- Aggarwal R, Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Curr Opin Infect Dis* 2015; 8:488-96.
- Yoldaş Ö, Bulut A, Altındış M. The current approach of hepatitis A infections. *Viral Hepat J* 2012;18:81-6.
- Yılmaz A. Hepatitis A seroprevalence in Erzurum, Turkey. *Ann Agric Environ Med* 2020;27:481-4.
- Kader Ç, Göçmen AY, Demir Mİ, et al. Hepatitis A immunity in Yozgat, Turkey. *Ann Saudi Med* 2019;39:37-41.
- Çalık Ş, Tosun S, Arı A, et al. [Hepatitis A seroprevalence in different age groups in a region with low and moderate socioeconomic level in Izmir province: results of a fieldwork]. *Klimik Derg* 2019;32:310-4.
- Karaayak Uzun B, Hakan Er H, Gungor S, et al. Seroprevalence of hepatitis A and hepatitis E in adults patient admitted İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital. *Viral Hepat J* 2013;19:76-9.
- Çeviker SA, Günel Ö, Kılıç SS, Köksal E, Tahmaz A. Samsun ilinde farklı yaş gruplarında hepatit A virüsü seroprevalansı. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019;8:81-6.
- Alhan E, Kozanoglu B, Tumgor G, et al. Epidemiological shift of hepatitis A in central Adana, Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:6-8.
- Dede A, Caliskan E, Biten Guven G, Cizmeci Z. Hepatitis a seropositivity in outpatients at Keçiören Teaching and Research Hospital. *Viral Hepat J* 2013;19:163-4.
- Ceran N, Yuksel Kocdogan F, Mert D, et al. Hepatitis A seroprevalence in children and young adults in Istanbul, Turkey: seroprevalence change and associated factors. *J Viral Hepat* 2012;19:72-6.
- Aşçı Z, Akgün S, Keşli R, Demirtürk N. Afyonkarahisar ilinde farklı yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. *Göztepe Tıp Derg* 2014;29:94-8.
- Erturk A, Copur Cicek A, Cure E, Akdoğan RA, Ozturk Ç. Rize ilinde erişkin yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2013;19:85-8.
- Kalem F, Erayman B, Yüksekaya Ş, Kara F. Konya ilinde Hepatit A seroepidemiolojisi. *Viral Hepatit Dergisi* 2013;19:19-22.

21. Köroğlu M, Demiray T, Terzi HA, Altındış M. Seroprevalence of Hepatitis A among Different Age Groups in Sakarya and Review of the Literature. *Viral Hepat J* 2014;20:110-4.
22. Türker K, Balcı E, Batı S, Haşühadar M, Savaş E. Ülkemizde hepatit A enfeksiyonunun değişen epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2011;41:143-8.
23. Tosun S, Yıldız O, Tekinkoruk S, et al. Kronik HBV ve HCV olgularının HAV ile karşılaşma durumlarını yeterince değerlendiriyor muyuz? XI. Ulusal Viral Hepatit Kongre Kitabı. Antalya, 12-15 Nisan 2012;80-1.
24. Çetinkol Y, Altunçekiç A. Ünye Devlet Hastanesine başvuran hastalarda hepatit a seroprevalansı. *Kocatepe Tıp Derg* 2011;12:18-22.
25. Altuntaş AÖ, Kumbasar KH, Korkusuz R, Ataoğlu HE, Nazlıcan Ö. HIV/AIDS hastalarında HAV IgG seroprevalansı. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongre Kitabı. Antalya, 12-15 Nisan 2012; 84-5.
26. Iraz M, Gültepe B, Doymaz MZ. Erişkin yaş gruplarında hepatit A seroprevalansı. *Abant Tıp Dergisi* 2015;4:54-8.
27. Karakaş A, Coşkun O, Mert G, et al. Hepatit A seroprevalansında yedi yılda ne değişti?. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongre Kitabı. Antalya, 12-15 Nisan 2012; 52.
28. Karadeniz A, Akduman Alaşehir E, Yeşilbağ Z, Balıkcı A, Yaman G. The seroprevalence of hepatitis A in Istanbul, Turkey. *Marmara Med J* 2017;30:14-7.
29. Çavuş B, Alagöz M, Gürkan Y. Evaluation of hepatitis A and isolated anti-Hbc IgG prevalences in A city of Eastern Anatolia. *Arch Clin Biomed Res* 2018;2:085-092
30. Koroglu M, Jacobsen KH, Demiray T, et al. Socioeconomic indicators are strong predictors of hepatitis A seroprevalence rates in the Middle East and North Africa. *J Infect Public Health* 2017;10:513-7.
31. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1102, Ankara, 2018.
32. Yüksek SK, Tezer H, Parlakay AÖ, et al. Impact of the mandatory hepatitis A immunization program: before and after the vaccine in Ankara, Central of Turkey. *Turk J Pediatr* 2019;61:677-85.
33. Akman AÖ, Burhan BY, Uzun AK, Taş D. Hepatitis A virus age-specific seroprevalence after the implementation of a Toddlers' Vaccination in Turkey: Shifting susceptibility to adolescents. *Turk Pediatr Ars* 2020;55:370-5.
34. Karacaer Z, Tosun S, Batirel A, et al. Changes in acute viral hepatitis epidemiology in the Turkish adult population: A multicenter study. *Turk J Gastroenterol* 2018;29:177-82.
35. Alkan Çeviker S, Günel Ö, Kılıç SS. Erişkin akut viral hepatit A olgularının analizi. *FLORA* 2019;24:329-35.

Biyopsi tanımlı nonalkolik steatohepatit hastalarında fibrozis evrelerine göre metabolik sendrom komponentlerinin sıklıklarının karşılaştırılması: Metabolik bozukluk sayısındaki artış fibrozis progresyonunda etkili mi?

Comparison of the frequencies of metabolic syndrome components according to fibrosis stages in biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis patients: Does increased number of metabolic dysregulation have an effect on fibrosis progression?

İD Bahadır KÖYLÜ¹, İD Yunus GÜNEGÜL¹, İD Cenk SÖKMENSÜER², İD Taylan KAV³, İD Erkan PARLAK³, İD Bülent SİVRİ³, İD Onur KESKİN³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Patoloji Ana Bilim Dalı, ³Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Fibrozis evresi, nonalkolik steatohepatitte karaciğer ilişkili komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkisi en kuvvetli olan histolojik parametredir. Nonalkolik steatohepatit hastalarında fibrozisin patogenezi halen tam olarak ortaya konulamamıştır ve eşlik eden tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon ve dislipideminin fibrozis progresyonundaki rolleri net değildir. Bununla beraber, eşlik eden metabolik bozuklukların sayısı ile fibrozis evresi arasında bir ilişki olması mümkündür. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma tek merkezli, kesitsel bir çalışma olup bu çalışmada Ocak 2020-Ocak 2021 tarihleri arasında karaciğer biyopsisi yapılarak nonalkolik steatohepatit tanısı konulan 56 hastanın metabolik özellikleri, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı/3. Erişkin Tedavi Paneli metabolik sendrom kriterleri temel alınarak değerlendirilmiştir. Nonalkolik Steatohepatit-Klinik Araştırma ağına göre yapılan fibrozis evrelemesi sonrasında, hastalar evre 2 ve üzeri fibrozisi ($\geq F2$) olanlar ve $\leq F1$ fibrozisi olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Bu iki grup arasında tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendrom varlığı, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı ve oluşturulan toplam metabolik sendromu puanı açısından karşılaştırma yapılmıştır. **Bulgular:** Fibrozis evrelemesi sonucunda $\leq F1$ grubunda 23 hasta, $\geq F2$ grubunda 33 hasta mevcuttur. Gruplar arasında tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi varlığı ile vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı açısından anlamlı bir fark saptanmazken, metabolik sendrom varlığı açısından anlamlı bir fark mevcuttur ($\geq F2$ grubunda %84.8 ve $\leq F1$ grubunda %47.8; $p = 0.001$). Toplam metabolik sendrom puanı $\geq F2$ grubunda anlamlı olarak daha yüksek olup bu gruptaki hastaların %60.6'sında 4 puan ve üzerindedir ($p < 0.001$). Korelasyon analizinde fibrozis evresi ile toplam metabolik sendrom puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı, orta derecede korelasyon saptanmıştır ($r = 0.48$, $p < 0.001$). **Sonuç:** Toplam metabolik sendrom puanı kolay hesaplanabilir bir yöntem olup nonalkolik steatohepatit hastalarında fibrozis progresyonu riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Steatohepatit, karaciğer fibrozisi, metabolik sendrom

Background and Aims: Fibrosis stage is the histologic parameter that has the strongest association with liver-related complications and mortality in nonalcoholic steatohepatitis. The pathogenesis of fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis patients has still not been fully elucidated, and the roles of concomitant type 2 diabetes, obesity, hypertension and dyslipidemia in the progression of fibrosis are unclear. However, there may be an association between the number of accompanying metabolic dysregulations and fibrosis stage in a number-dependent manner. **Materials and Methods:** In this single-center, cross-sectional study, 56 patients with the diagnosis of biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis were enrolled between January 2020 and January 2021, and the metabolic characteristics of these patients were evaluated on the basis of National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III metabolic syndrome criteria. After fibrosis staging according to Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network, patients were divided into two groups as those with fibrosis stage $\geq F2$, and those with fibrosis stage $\leq F1$. Comparison between these two groups in terms of the presence of type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia and metabolic syndrome, total metabolic syndrome score, body mass index, waist circumference, hip circumference and waist circumference/hip circumference ratio has been made. **Results:** After grouping of patients according to fibrosis stages, there were 23 patients in $\leq F1$ group and 33 patients in $\geq F2$ group. While there was no significant difference between the groups in terms of presence of type 2 diabetes, hypertension and dyslipidemia, body mass index, waist circumference, hip circumference and waist circumference/hip circumference ratio, there was a significant difference for the presence of metabolic syndrome (84.8% in $\geq F2$ group and 47.8% in $\leq F1$ group; $p = 0.001$). The total metabolic syndrome score was significantly higher in $\geq F2$ group and it was 4 points or more in 60.6% of the patients in this group. In the correlation analysis, a statistically significant and moderate correlation was found between the fibrosis stage and total metabolic syndrome score ($r = 0.48$, $p < 0.001$). **Conclusion:** Total metabolic syndrome score is an easily calculated method and can be used to evaluate the risk of fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis patients.

Keywords: Steatohepatitis, liver fibrosis, metabolic syndrome

İletişim: Bahadır KÖYLÜ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Altındağ/Ankara

Tel: +90 305 17 12 • E-mail: bahadirkoylu@hotmail.com

Köylü B, Güneğül Y, Sökmensüer C, et al. Comparison of the frequencies of metabolic syndrome components according to fibrosis stages in biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis patients: Does increased number of metabolic dysregulation have an effect on fibrosis progression? The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:143-149. DOI: 10.17941/agd.1055288

Geliş Tarihi: 21.08.2021 • Kabul Tarihi: 12.12.2021

GİRİŞ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), hepatositlerin \geq %5'inde yağ birikimi ile karakterize bir karaciğer hastalığı olup küresel obezite pandemisi ile birlikte NAYKH sıklığı giderek artmaktadır ve dünya genelinde prevalansının %24 civarında olduğu tahmin edilmektedir (1). NAYKH, prognostik açıdan farklılık gösteren iki farklı klinik-patolojik alt tipe sahiptir. NAYKH hastalarının büyük bir kısmını histopatolojik olarak tek başına steatozun görüldüğü nonalkolik yağlı karaciğer (NAYK) grubu oluştururken, hastaların yaklaşık %10-30'unda steatoz ile birlikte lobüler inflamasyon ve hepatositlerde balonlaşmanın olduğu ve çeşitli derecelerde fibrozisin eşlik edebildiği nonalkolik steatohepatit (NASH) görülür (2). NAYK grubunda son dönem karaciğer hastalığına progresyon riski ihmal edilebilir düzeydeyken, NASH hastaları siroza kadar ilerleyebilen progresif karaciğer hasarı açısından ciddi risk altında olan alt grubu oluşturmakta ve NASH hastalarının yaklaşık %25'inde ortalama her 10 yılda 1 fibrozis evresi progresyon neticesinde siroz gelişmektedir (3,4). Önceki çalışmalarda NASH hastalarında karaciğer ilişkili komplikasyonlar ve mortalite ile ilişkisi en kuvvetli olan parametrenin fibrozis evresi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (5,6). Ancak NASH hastalarında fibrozis gelişimi ve progresyon hızına etki eden faktörler halen net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Genetik, çevresel ve mikrobiyal faktörler arasındaki kompleks etkileşim sonucunda fibrozis geliştiği düşünülmeyle birlikte, bazı çalışmalarda eşlik eden diyabet, obezite, hipertansiyon gibi metabolik durumların da fibrozis progresyonu ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmış, bazı çalışmalarda ise bu ilişki gösterilememiştir (3,5,7). Bu çalışmanın amacı, karaciğer biyopsisi yapılarak NASH tanısı konulan hastalarda fibrozis evrelerine göre oluşturulan gruplar arasında eşlik eden metabolik durumların sıklığının karşılaştırılması ve bu metabolik durumların sayısı ile fibrozis evresi arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli, kesitsel bir çalışma olup bu çalışmada Ocak 2020 – Ocak 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniğine çeşitli nedenlerle başvuran ve aminotransferaz düzeyleri normal aralığın üzerinde olup görüntüleme tetkiklerinde hepatosteatoz saptanan, hepatosteatozun sekonder nedenlerinin ve karaciğer enzimlerinde yükseklığe yol açabilecek diğer olası patolojilerin öykü, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile ekarte edilmesi neticesinde karaciğer biyopsisi yapılarak NASH

tanısı konulan 56 hastanın metabolik özellikleri, patolojide belirlenen fibrozis evrelerine göre oluşturulan iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Histopatolojik değerlendirme Nonalkolik Steatohepatit Klinik Araştırma Ağı [NASH-CRN (NASH Clinical Research Network)] sınıflamasına göre yapılmıştır (8). Hastalar siroza ilerleme açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen evre 2 ve üzeri fibrozisi (\geq F2) olanlar ve düşük riskli olarak değerlendirilen \leq F1 fibrozisi olanlar şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Her hastanın boy uzunluğu ölçülmüş, en az 8 saat açlığı takiben TANITA BC 418 MA cihazı ile kilo ölçümü yapılmış ve aynı zamanda Ulusal Sağlık Enstitüleri [NIH (*National Institutes of Health*)] önerileri kriter alınarak crista iliaca'nın üst sınırı hizasından, zemine paralel bir şekilde bel çevresi ölçümü ve kalçanın en geniş olduğu hizadan, zemine paralel bir şekilde kalça çevresi ölçümü yapılmıştır. Bu ölçümler kullanılarak vücut kitle indeksi (VKİ) kg/m^2 ve bel çevresi/kalça çevresi oranı hesaplanmıştır. Tüm hastalara her iki üst ekstremiteden, aynı kan basıncı ölçüm aleti ve aynı kişi tarafından manuel olarak kan basıncı ölçümü yapılmıştır ve daha yüksek olan ölçüm analizlere dahil edilmiştir. Tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendrom varlığı değerlendirilirken takip edilen kriterler Tablo 1'de belirtilmiştir. Metabolik sendrom tanısında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı/3. Erişkin Tedavi Paneli [NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*)] kriterleri kullanılmıştır (9). Bu beş kriterin her biri 1 puan olacak şekilde yapılan skordamada hastaların aldığı puanlar "Toplam Metabolik Sendrom Puanı" olarak adlandırılarak analizlere dahil edilmiştir. Verilerin istatistiksel analizlerinde IBM® SPSS® Statistics 24.0 programı kullanılmıştır. Sonuçlar, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma olarak belirtilmiştir. İki grup arasındaki karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki-Kare testi ve normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Toplam metabolik sendrom puanı ile fibrozis evresi arasındaki ilişki korelasyon analizi ile de değerlendirilmiştir. Korelasyon analizinde Spearman testi kullanılmıştır. Tüm testler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Etik Kurul Onayı

Çalışmamızda kullanılan tüm yöntemler Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olup bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 7 Ocak 2020 tarihli ve 2020/01-07 numaralı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur. Katılımcılara sözlü ve yazılı bilgi verilmiş, katılımcılar tarafından bildirilmiştir gönüllü olur formu imzalanmıştır.

Tablo 1. Çalışmada değerlendirilen metabolik özelliklere ait tanı kriterleri

Parametre	Tanı Kriterleri
Tip 2 diyabet	Aşağıdaki kriterlerden en az 1 tanesinin sağlanması:
	• Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dL olması,
	• 75 gram oral glukoz tolerans testi sonrası 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL olması,
	• Hiperglisemi semptomları olan bir hastada random bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL olması,
	• HbA1c ≥ 6.5 olması,
	• Daha önce bu kriterlerden herhangi birinin sağlanması ile diyabet tanısı konularak tedavi başlanmış olması
Hipertansiyon	• Ofis ölçümlerinde sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması,
	• Daha önce ofis ölçümleri, evde kan basıncı monitorizasyonu ve/veya ambulator kan basıncı monitorizasyonu sonucunda hipertansiyon tanısıyla anti-hipertansif etkili ilaç tedavisi başlanmış olması
Dislipidemi	En az 8 saat açlığı takiben bakılan lipid profiline göre aşağıdaki kriterlerden en az 1 tanesinin sağlanması:
	• LDL düzeyinin > 190 mg/dL olması,
	• LDL düzeyinin > 160 mg/dL olması durumunda en az iki ek kardiyovasküler risk faktörünün bulunması (> 65 yaş, hipertansiyon, ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü olması kriterlerinden en az ikisinin olması),
	• LDL düzeyinin > 130 mg/dL olması durumunda en az üç ek kardiyovasküler risk faktörünün bulunması (> 65 yaş, hipertansiyon, ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü olması kriterlerinden üçünün de olması),
	• LDL düzeyinin > 70 mg/dL olması durumunda eşlik eden diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom, geçirilmiş miyokard infarktüsü, geçirilmiş inme, periferik arter hastalığı, karotid arter hastalığı veya abdominal aort anevrizması varlığı,
	• Trigliserid düzeyinin > 500 mg/dL olması,
	• Trigliserid düzeyinin > 200 mg/dL olması durumunda eşlik eden diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom, geçirilmiş miyokard infarktüsü, geçirilmiş inme, periferik arter hastalığı, karotid arter hastalığı veya abdominal aort anevrizması varlığı,
	• Daha önce bu kriterlerden birinin sağlanması ile hiperlipidemi tanısı konularak lipid düşürücü tedavi başlanmış olması
Metabolik sendrom	Aşağıdaki kriterlerin en az 3 tanesinin sağlanması:
	• Bel çevresi ölçümünün erkekler için ≥ 102 cm, kadınlar için ≥ 88 cm olması,
	• Hipertansiyon tanısı olmayan hastalarda ofis ölçümlerinde sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg olması veya daha önce ofis ölçümleri, evde kan basıncı monitorizasyonu ve/veya ambulator kan basıncı monitorizasyonu sonucunda hipertansiyon tanısıyla anti-hipertansif etkili ilaç tedavisi başlanmış olması,
	• En az 8 saat açlığı takiben bakılan açlık plazma glukozunun ≥ 100 mg/dL olması veya daha önce diyabet tanısı konularak tedavi başlanmış olması,
	• En az 8 saat açlığı takiben bakılan trigliserid düzeyinin ≥ 150 mg/dL olması veya daha önce lipid düşürücü tedavi başlanmış olması,
	• En az 8 saat açlığı takiben bakılan HDL düzeyinin erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL olması
Toplam metabolik sendrom puanı	Metabolik sendrom tanı kriterlerindeki 5 kriterin her biri 1 puan olacak şekilde yapılan skorlamada hastanın aldığı toplam puan (0-5 arasında)

HbA1c: Glikozile hemoglobin, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 56 hastanın yaş ortalaması 46.57 ± 13.84 olup hastaların %48.2'si kadın, %51.8'i erkektir. Tablo 1'de belirtilen kriterlere göre hastaların %58.9'unda tip 2 diabetes mellitus (T2DM), %55.4'ünde hipertansiyon, %64.3'ünde dislipidemi, %69.6'sında metabolik sendrom tanısı mevcuttur. Tüm hastalarda toplam metabolik sendrom puanı ortalaması 3.25 ± 1.34 olarak bulunmuştur (Tablo 2).

Histopatolojik değerlendirme sonucunda $\leq F1$ fibrozis grubunda 23 hasta, $\geq F2$ fibrozis grubunda ise 33 hasta mevcuttur. $\geq F2$ grubunda yaş ortalaması $\leq F1$ grubundan daha yüksek olup yaş değişkeni açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark mevcuttur ($p = 0.018$). $\geq F2$ grubunda kadın cinsiyet hakimken (%57.6) $\leq F1$ grubunda kadın hastaların oranı daha düşüktür (%34.8), ancak iki grup arasında cinsiyet değişkeni açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. T2DM varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlılığa yakın bir fark mevcutken ($\leq F1$ grubunda %43.5, $\geq F2$ grubunda %69.7; $p = 0.05$) hipertansiyon ve dislipidemi varlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark mevcut değildir.

İki grup arasındaki en belirgin fark, metabolik sendrom varlığı ve toplam metabolik sendrom puanı değişkenleri için saptanmıştır. $\leq F1$ grubunda hastaların %47.8'inde

metabolik sendrom tanısı mevcutken, $\geq F2$ grubunda bu oran %84.8 olarak bulunmuştur ($p = 0.001$). Toplam metabolik sendrom puanı $\leq F1$ grubunda 2.52 ± 1.04 iken $\geq F2$ grubunda 3.78 ± 1.29 olarak saptanmıştır ($p < 0.001$) ve $\geq F2$ grubundaki hastaların %60.6'sında 4 puan ve üzerindedir (Şekil 1). Korelasyon analizinde histopatolojik değerlendirmedeki fibrozis evresi (F0-4) ile toplam metabolik sendrom puanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı, orta derecede korelasyon saptanmıştır ($r = 0.48$, $p < 0.001$). FIB4 skoru $\leq F1$ grubunda 0.90 ± 0.46 iken $\geq F2$ grubunda 2.31 ± 2.00 olarak saptanmıştır ($p = 0.002$).

İki grup arasında kalça çevresi değişkeni açısından istatistiksel açıdan anlamlılığa yakın bir fark mevcutken ($\leq F1$ grubunda 108.49 ± 9.15 cm, $\geq F2$ grubunda 113.77 ± 9.71 cm; $p = 0.051$) VKİ, bel çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı değişkenleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışma ile, karaciğer biyopsisi yapılarak NASH tanısı konulan hastalarda eşlik eden metabolik bozuklukların sayısı ile fibrozis evresi arasında anlamlı bir ilişki olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ile metabolik sendrom arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Patofizyolojideki benzerliklerin yanı sıra karaciğerin glukoz ve lipid

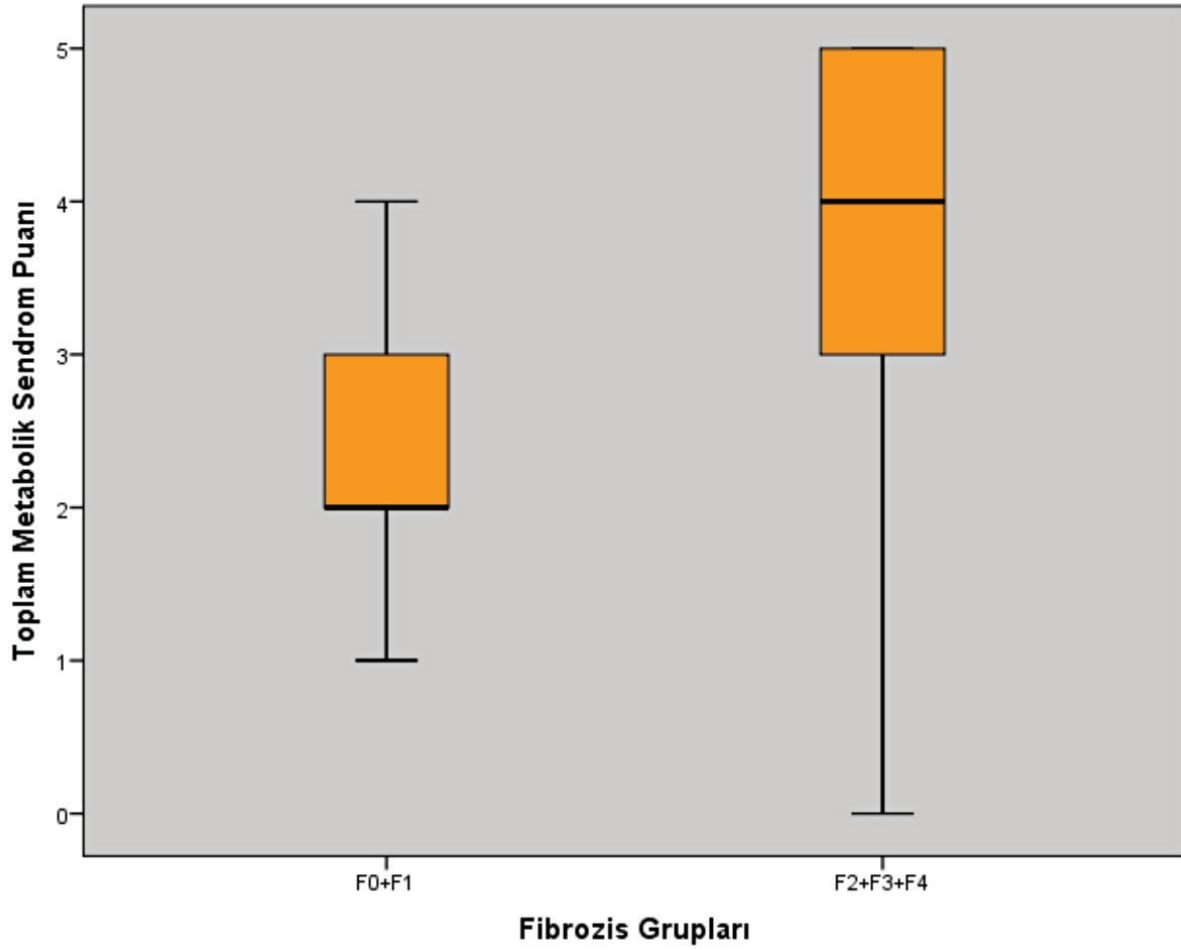
Tablo 2. Fibrozis evrelerine göre gruplar arasında demografik verilerin, antropometrik ölçümlerin, metabolik sendrom komponentlerinin ve FIB4 skorlarının karşılaştırılması

	Tüm Hastalar (n = 56)	$\leq F1$ Fibrozis (n = 23)	$\geq F2$ Fibrozis (n = 33)	p Değeri
Yaş, ortalama \pm SD	46.57 \pm 13.84	41.61 \pm 12.18	50.03 \pm 14.04	0.018 ¶
Kadın cinsiyet, n (%)	27 (48.2)	8 (34.8)	19 (57.6)	0.09*
T2DM, n (%)	33 (58.9)	10 (43.5)	23 (69.7)	0.05*
Hipertansiyon, n (%)	31 (55.4)	10 (43.5)	21 (63.6)	0.14*
Dislipidemi, n (%)	36 (64.3)	13 (56.5)	23 (69.7)	0.31*
Metabolik sendrom, n (%)	39 (69.6)	11 (47.8)	28 (84.8)	0.001*
VKİ (kg/m ²), ortalama \pm SD	31.56 \pm 4.91	30.08 \pm 3.32	32.66 \pm 5.63	0.12¶
Bel çevresi (cm), ortalama \pm SD	108.51 \pm 12.13	105.39 \pm 10.01	110.82 \pm 13.17	0.13 ¶
Kalça çevresi (cm), ortalama \pm SD	111.52 \pm 9.75	108.49 \pm 9.15	113.77 \pm 9.71	0.051¶
Bel çevresi/Kalça çevresi, ortalama \pm SD	0.972 \pm 0.062	0.972 \pm 0.060	0.973 \pm 0.064	0.83¶
Toplam metabolik sendrom puanı, ortalama \pm SD	3.25 \pm 1.34	2.52 \pm 1.04	3.78 \pm 1.29	<0.001 ¶
FIB4 skoru, ortalama \pm SD	1.73 \pm 1.71	0.90 \pm 0.46	2.31 \pm 2.00	0.002 ¶

* Ki-Kare testi

¶ Mann-Whitney U testi

SD: Standart deviasyon, T2DM: Tip 2 diabetes mellitus, VKİ: Vücut kitle indeksi.



Şekil 1. Fibrozis gruplarına göre toplam metabolik sendrom puanına ait grafik.

$\leq F1$ grubunda toplam metabolik sendrom puanı için medyan değer 2 olup hastaların sadece %21.7'sinde 4 puan ve üzerindedir, $\geq F2$ grubunda toplam metabolik sendrom puanı için medyan değer 4 ve hastaların %60.6'sında 4 puan ve üzerindedir.

metabolizmasındaki önemli rolü nedeniyle NAYKH metabolik sendromun hepatik komponenti olarak da kabul edilmektedir (10). Ülkemizde yapılan ve biyopsi tanı 468 NAYKH hastasının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada NAYKH hastalarında metabolik sendrom sıklığı %63 olarak saptanmıştır (11). Obezite, insülin rezistansı, diyabet ve dislipidemi gibi metabolik sendrom komponentleri NAYKH gelişiminde önemli birer risk faktörüdür. Daha önceki çalışmalarda metabolik sendrom komponentlerinin her birinin NAYKH ile bağımsız bir ilişkiye sahip olduğu ve eşlik eden metabolik sendrom komponentlerinin sayısının artması ile NAYKH sıklığının giderek arttığı gösterilmiştir (12). Ancak yakın zamanda yapılan bir çalışmada benzer bir lineer ilişki NASH sıklığı için gösterilememiş, metabolik sendrom tanı kriterlerini sağlayan NAYKH hastalarında metabolik sendromu olmayan hastalara göre

NASH daha sık görülmekle birlikte tanı kriterlerinin 4 ya da 5'ini sağlayan hastalarda NASH sıklığında anlamlı bir artış olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (7). Bununla beraber, NASH hastalarının ileri fibrozise progresyonunda metabolik sendromun ve şiddetinin rolü ile ilgili sınırlı sayıda veri mevcuttur. Belirgin fibrozisin $\geq F2$ olarak tanımlandığı, biyopsi tanı 256 NAYKH hastasının değerlendirildiği bir çalışmada metabolik sendrom komponentlerinin sayısına paralel olarak belirgin fibrozisi olan hasta oranının giderek arttığı gösterilmiştir (7). Metabolik sendromun "metabolik sendrom şiddeti Z skoru" (MetS-severity-Z score; MetS-Z) ile değerlendirildiği ve ileri fibrozis hastalarının NAYKH fibrozis skoru ve FIB4 skoru ile belirlendiği retrospektif bir çalışmada, metabolik sendrom şiddetinin derecesi ile ileri fibrozisin ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (13). Bu çalışmamızda elde edilen veriler, biyopsi tanı

NASH hastalarında fibrozis evresi daha ileri olan grupta erken evre fibrozisi olan gruba kıyasla eşlik eden metabolik sendrom komponentlerinin sayısının anlamlı bir şekilde daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu sonucun önceki çalışmalar ile uyumlu olmasının yanı sıra, bu çalışma sayesinde toplam metabolik sendrom puanı ile fibrozis evreleri (F0-4) arasında anlamlı bir korelasyon olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Fibrozis evresinin NASH hastalarında karaciğer ilişkili komplikasyonlar ve mortalite ile en kuvvetli ilişkiye sahip olan histolojik parametre olduğu önceki çalışmalar ile gösterildiğinden (5,6), toplam metabolik sendrom puanı da NASH hastalarında fibrozis progresyonu ve karaciğer ilişkili komplikasyonlar açısından dolaylı bir risk belirteci olarak kullanılabilir. Kolay hesaplanabilir bir skor olması ve rutin kullanımı giderek yaygınlaşan FIB4 skoru, NAYKH fibrozis skoru gibi noninvaziv fibrozis testlerine dahil edilen değişkenlerin dışında parametreler içermesi nedeniyle toplam metabolik sendrom puanı NASH hastalarının takiplerinde önemli katkılar sağlayabilir. Bu çalışmada toplam metabolik sendrom puanı \geq F2 grubundaki hastaların %60.6'sında \geq 4 puan iken \leq F1 grubundaki hastaların %78.3'ünde $<$ 4 puandır, bu nedenle özellikle toplam metabolik sendrom puanı \geq 4 puan olan hastaların karaciğer ilişkili sonuçları açısından daha ciddi bir risk altında olduğu sonucuna ulaşılabilir. Ancak toplam metabolik sendromu puanı ile fibrozis evreleri arasındaki anlamlı korelasyon nedeniyle, risk tahmininde tek bir kesim noktası belirlemek yerine toplam metabolik sendrom puanındaki \geq 1 puan artışın hastada fibrozis progresyonu ve karaciğer ilişkili komplikasyon riskinde artış ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlanması, mevcut veriler ışığında klinik olarak daha kullanışlı bir yaklaşım olabilir.

Çalışmamızda ortaya çıkan bir diğer anlamlı sonuç, \geq F2 grubundaki hastaların yaş ortalamalarının \leq F1 grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olmasıdır. Önceki çalışmalarda da NAYKH hastalarında yaşlı popülasyonda daha ileri fibrozis evreleri olduğu sonucuna ulaşılmıştır (14). Bu durum yaşlı hastalarda eşlik eden metabolik bozuklukların karaciğer üzerindeki daha uzun süreli etkilerine bağlı olabileceği gibi, yaşlı hastalarda eşlik eden metabolik bozuklukların sayısının daha fazla olması da bu sonuç üzerinde etkili olabilir.

NAYKH ile T2DM arasında nedensel açıdan iki yönlü bir ilişki mevcuttur ve aynı zamanda T2DM hastalarında NASH prevalansı toplumun geneline kıyasla oldukça yüksektir (15). NAYKH hastalarında eşlik eden T2DM ve/veya insülin direnci varlığında karaciğer ilişkili sonuçları açısından prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir (16).

T2DM hastalarında NAYKH, NASH ve ileri fibrozis sıklığının araştırıldığı bir meta-analizde, NAYKH ve T2DM tanıları olup karaciğer biyopsisi yapılan hastaların %17'sinde ileri fibrozis saptandığı sonucuna ulaşılmıştır (15). Bu çalışmamıza dahil edilen 56 hastanın 33'ünün T2DM tanısı olup 23'ünde (%69.7) \geq F2 fibrozis saptanmıştır. Eşlik eden T2DM varlığı açısından fibrozis grupları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlılığa yakın ($p = 0.05$) bir fark saptanmış olup, gruplarda yer alan hasta sayılarının daha fazla olması durumunda bu değişken açısından da anlamlı bir farka ulaşılabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızın en önemli avantajı, katılımcılara ait tüm antropometrik ölçümlerin, laboratuvar testlerinin ve histopatolojik değerlendirmelerin aynı merkezde yapılmış olmasıdır. Bu sayede laboratuvarlar arasındaki uyumsuzluklar ve patolojik değerlendirmede gözlemciler arasında ortaya çıkabilecek değerlendirme farklılıkları elimine edilmiştir. Bunun yanı sıra, NASH ve fibrozis tanısında halen altın standart tanı yönteminin karaciğer biyopsisi olması nedeniyle çalışmamıza sadece biyopsi tanı hastalar dahil edilmiştir. Bu da fibrozis açısından yapılan değerlendirmenin noninvaziv skorlama testleriyle yapıldığı çalışmalara göre çalışmamızın güvenilirliğini artırmaktadır. Çalışmamızın kısıtlılığı ise katılımcı sayısının 56 kişi ile sınırlı kalmasıdır.

Sonuç olarak, toplam metabolik sendrom puanı kolay hesaplanabilir bir yöntem olup NASH hastalarında fibrozis progresyonu riskinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Toplam metabolik sendromu puanı \geq 4 olan hastalar ileri fibrozis açısından daha yüksek riskli olmakla birlikte, toplam metabolik sendrom puanı ve fibrozis evresi arasındaki anlamlı korelasyon nedeniyle başlangıçta toplam metabolik sendrom puanı $<$ 4 olup izlemde \geq 1 puan artış olan NASH hastalarının da fibrozis progresyonu ve siroz gelişimi açısından daha sık ve dikkatli takip edilmesi ve her iki hasta grubunda da metabolik bozuklukların tedavisinde daha agresif müdahalelerde bulunması önerilir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 7 Ocak 2020 tarihli ve 2020/01-07 numaralı kararı ile etik açıdan uygun bulunmuştur. Katılımcılara sözlü ve yazılı bilgi verilmiş, katılımcılar tarafından bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11-20.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
3. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643-54.e1-9; quiz e39-40.
4. Diehl AM, Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017;377:2063-72.
5. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The natural course of non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2016;17:774.
6. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017;67:1265-73.
7. Yang RX, Zou ZS, Zhong BH, et al. The pathologic relevance of metabolic criteria in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction associated fatty liver disease: A multicenter cross-sectional study in China. *Pancreat Dis Int* 2021;20:426-32. Epub 2021 Jun 25.
8. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
9. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
10. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330-44.
11. Yilmaz Y, Kani HT, Demirtas CO, et al. Growing burden of nonalcoholic fatty liver disease in Turkey: A single-center experience. *Turk J Gastroenterol* 2019;30:892-8.
12. Wong VW, Chu WC, Wong GL, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012;61:409-15.
13. DeBoer MD, Lin B, Filipp SL, Cusi K, Gurka MJ. Severity of metabolic syndrome is greater among nonalcoholic adults with elevated ALT and advanced fibrosis. *Nutr Res* 2021;88:34-43.
14. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol* 2019;70:531-44.
15. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2019;71:793-801.
16. Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut* 2010;59:1410-5.

Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda hastane içi mortaliteyi etkileyen faktörler

Factors affecting in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis

📧 Ramazan GÖKDEMİR¹, 📧 Müge USTAOĞLU², 📧 Hasan ERUZUN², 📧 Ahmet BEKTAŞ²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, ¹Ç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Samsun

Giriş ve Amaç: Spontan bakteriyel peritonit, dekompanse karaciğer sirozunun sık görülen ve mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Bu çalışmada spontan bakteriyel peritonitli sirotik hastalarda hastane içi mortaliteyi etkileyen faktörlerin saptanması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Hastanemiz Gastroenteroloji Kliniği'nde 5 yıllık periyot içinde hastanede yatan 129 sirotik hasta ve bu hastalarda gelişen 151 spontan bakteriyel peritonit epizodu retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların demografik özellikleri, laboratuvar parametreleri, asit mayi tetkikleri, Child-Turcotte-Pugh, son dönem karaciğer hastalığı modeli, sodyum-son dönem karaciğer hastalığı modeli skorları, siroz komplikasyonları incelendi ve sağ kalan grup ile exitus olan grup bu parametreler yönünden karşılaştırıldı. **Bulgular:** Hastaların %57.3'ü (n = 74) erkek ve %42.7'si (n = 55) kadındı, yaş ortalaması 60.4 ± 12.7 yıl (20 - 90) olarak bulundu. Hastalarda en sık siroz nedeni %32.6 oranı ile hepatit B virüsü idi. Hastaların %41.7'si Child-Turcotte-Pugh B ve %58.3'ü Child-Turcotte-Pugh-C evresinde idi. Child-Turcotte-Pugh C evresinde hastane içi mortalite oranı Child-Turcotte-Pugh B evresinde göre anlamlı olarak yüksekti (p = 0.01). Exitus olan grupta lökosit ve nötrofil sayısı, kan üre azotu, bilirübin, uluslararası normalleştirilmiş oran değeri ve asit mayi lökosit ve nötrofil sayısı sağ kalan gruba göre daha yüksek saptandı (p < 0.001). Child-Turcotte-Pugh, son dönem karaciğer hastalığı modeli ve sodyum-son dönem karaciğer hastalığı modeli skorunun hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu ve son dönem karaciğer hastalığı modeli skorunun hastane içi mortaliteyi öngörmeye sodyum-son dönem karaciğer hastalığı modeli ve Child-Turcotte-Pugh skorundan daha üstün olduğu bulundu (p < 0.001). Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda hastane içi mortalite oranı daha yüksekti (%52.7'ye karşı %12.5; p < 0.001). Hepatik ensefalopati (%48.9'a karşı %17.3; p < 0.001), hepatorenal sendrom (%85.7'ye karşı %13.8; p < 0.001) ve diğer enfeksiyonların gelişimi (%48.5'e karşı %21.2; p = 0.003) ile hastane içi mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı. **Sonuç:** Spontan bakteriyel peritonitli hastalarda lökosit ve nötrofil yüksekliği, kan üre azotu, bilirübin, uluslararası normalleştirilmiş oran, asit mayi lökosit ve asit mayi nötrofil sayısı yüksekliği hastane içi mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Hastalarda böbrek yetmezliği gelişimi, asit mayi kültür pozitifliği, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom ve enfeksiyon gelişimi hastane içi mortaliteyi arttırmaktadır. Skorum sistemlerinden son dönem karaciğer hastalığı modeli skoru, hastane içi mortaliteyi öngörmeye sodyum-son dönem karaciğer hastalığı modeli ve Child-Turcotte-Pugh skorundan daha üstündür.

Anahtar kelimeler: Siroz, hastane içi mortalite, spontan bakteriyel peritonit

Background and Aims: Spontaneous bacterial peritonitis is a common complication of decompensated liver cirrhosis with a high mortality rate. The aim of this study was to determine the factors affecting in-hospital mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. **Materials and Method:** 129 patients with cirrhosis who were hospitalized in the Gastroenterology Clinic of our Hospital within a 5-year period and 151 episodes of spontaneous bacterial peritonitis developed in these patients were evaluated retrospectively. Demographic characteristics, laboratory parameters, ascitic fluid tests, Child-Turcotte-Pugh, Model for End-stage Liver Disease, sodium-Model for End-stage Liver Disease scores, complications of cirrhosis were examined in all patients, and the surviving group and the exitus group were compared in terms of these parameters. **Results:** Of the patients, 57.3% (n = 74) were male and 42.7% (n = 55) were female. The mean age of the patients was 60.4 ± 12.7 (20-90). Hepatitis B virus was the most common cause of cirrhosis with a rate of 32.6%. Cirrhosis stage was Child C and Child B in 58.3% and in 41.7% of the patients respectively. In-hospital mortality rate was significantly higher in patients with Child B cirrhosis stage than those with Child C (p = 0.01). The leukocyte and neutrophil counts, blood urea nitrogen, bilirubin, international normalised ratio values and ascites leukocyte and neutrophil counts were found to be higher in the exitus group than the surviving group (p < 0.001). It was found that Child-Turcotte-Pugh, Model for End-stage Liver Disease and sodium-Model for End-stage Liver Disease scores were associated with in-hospital mortality, and Model for End-stage Liver Disease score was superior to sodium-Model for End-stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh scores in predicting in-hospital mortality (p < 0.001). In-hospital mortality rate was higher in patients who developed renal failure (12.5% versus 52.7%; p < 0.001). There was a significant relationship between in-hospital mortality and hepatic encephalopathy (48.9% vs. 17.3%; p < 0.001), hepatorenal syndrome (85.7% vs. 13.8%; p < 0.001), and the development of infections other than spontaneous bacterial peritonitis (48% vs. %21.2; p = 0.003). **Conclusion:** In patients with spontaneous bacterial peritonitis, elevated leukocytes and neutrophils, high blood urea nitrogen, bilirubin, international normalised ratio values, and high ascitic leukocytes and ascitic fluid neutrophil counts affect in-hospital mortality negatively. Development of renal failure, positive culture of ascitic fluid, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome and infection other than spontaneous bacterial peritonitis increase in-hospital mortality. Of the scoring systems, the Model for End-stage Liver Disease score is superior to the sodium-Model for End-stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh score in predicting in-hospital mortality.

Keywords: Cirrhosis, in-hospital mortality, spontaneous bacterial peritonitis

İletişim: Müge USTAOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı,
Kurupelit Kampüsü, Atakum-Samsun
E-mail: ustaoglu.md@gmail.com

Gökdemir R, Ustaoglu M, Eruzun, et al. Factors affecting in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:150-156. DOI: 10.17941/agd.1055297

Geliş Tarihi: 06.10.2021 • Kabul Tarihi: 27.12.2021

GİRİŞ

Spontan bakteriyel peritonit (SBP) asit sıvısının cerrahi olarak tedavi edilebilir bir intraabdominal kaynak olmaksızın olan enfeksiyonu olarak tanımlanır. SBP sirozlu hastalarda görülen en sık bakteriyel enfeksiyondur ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (1,2). Bütün asitli siroz hastaları SBP için risk altındadır ve ayaktan hastalarda SBP prevalansı %1.5 - 3.5 iken, yatan hastalarda bu oran yaklaşık %10'dur (3). Ayaktan dekompanse sirozlu hastalarda insidansı 1 yılda %3.5'e ulaşır ve hastanede yatan hastalarda ise insidans %7 ile %30 arasında değişmektedir. SBP kötü prognoz ile ilişkilidir ve ilk epizod sonrası sağkalımın 1 yılda %40 olduğu tahmin edilir (4). SBP tanısı temel olarak asit mayide nötrofil sayısının $250/\text{mm}^3$ ün üzerinde olması ile konulur. Asit mayi kültüründe üreme olması SBP tanısı koymak için zorunlu değildir (5).

SBP tanılı hastalarda prognozla ilişkili faktörlerin araştırıldığı farklı çalışmalarda Child-Turcotte-Pugh (CTP) ve Model for End-stage Liver Disease (MELD) skorları prognozla ilişkili bulunmuştur (6,8,9). Böbrek yetmezliğinin de SBP'de prognozu belirleyen önemli faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (10-12).

Çalışmamızda SBP tanısı ile hastanede yatan sirotik hastalarda klinik ve laboratuvar parametrelerinin ve hastane içi mortaliteyi etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 5 yıllık süre içerisinde hastanemiz Gastroenteroloji Kliniği'nde yatırılan 129 siroz hastası ve bu hastalarda gelişen 151 SBP epizodu retrospektif olarak incelendi. Hastanemiz etik kurulundan 10.06.2021 tarih ve 304 numarasıyla etik kurul onayı alındı. Hastaların tamamında siroz tanısı klinik, laboratuvar, radyolojik veya histopatolojik bulgulara dayanılarak konuldu. Tüm hastaların demografik özellikleri, siroz etiyojileri, hastaneye başvuru semptomları, laboratuvar parametreleri, asit mayi tetkikleri, CTP, MELD ve sodyum-MELD skorları incelendi.

SBP tanısı koymak için semptomatik hastalarda asit mayide nötrofil sayısının $250/\text{mm}^3$ ve üzerinde olması şartı arandı ve SBP tanısı konulan hastalardan alınan asit mayi kültür sonuçları incelendi. Kültür sonuçlarında üreme olanlarda üreyen etkenler kaydedildi.

Hastaların hastaneye başvuru anında veya yattıktan sonra böbrek yetmezliği gelişip gelişmediği değerlendirildi. Böbrek yetmezliği tanısı başlangıç kreatinin değeri normal olan hastalarda kreatinin değerinin 1.3 mg/dl 'nin üze-

rine çıkması veya başlangıç kreatinin değeri yüksek olan veya yakın zamanda kreatinin değeri bilinmeyen hastalarda başlangıç kreatininin %50 oranında artması ile konuldu. Ayrıca hastalarda hepatorenal sendrom, özofagus varis kanaması, hepatosellüler kanser (HCC), hepatik ensefalopati ve SBP dışında gelişen diğer bakteriyel enfeksiyonlar kaydedildi.

Hastalar hastane içi dönemde sağ kalan ve exitus olan olmak üzere iki gruba ayrıldı ve iki grup tüm parametreler yönünden karşılaştırıldı.

Verilerin analizi için SPSS (Statistical package for social Sciences) paket programı kullanıldı. $P < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Kesikli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Ki-Kare, sürekli değişkenlerin normal dağılım göstermediği durumlarda Mann-Whitney U testi uygulandı ve alıcı işlem karakteristikleri [Receiver Operating Characteristic (ROC)] analizi yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 129 hastanın %57.3'ü ($n = 74$) erkek ve %42.7'si ($n = 55$) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 60.4 ± 12.7 yıl (aralığı 23 - 90), erkek ve kadın hastaların yaş ortalaması ise sırasıyla 58.1 ± 13.0 ve 63.6 ± 11.7 yıl idi. Hastalarda en sık siroz nedeni %32.6 oran ile hepatit B virüsü (HBV) idi, HBV'yi kriptojenik ve hepatit C virüsü (HCV) takip ediyordu. Hastaların %41.7'si CTP-B, %58.3'ü CTP-C evresindeydi. Siroz evresi CTP-A olan hasta yoktu.

Hastaların hastaneye başvuru semptomları değerlendirildi. En sık başvuru semptomu karında şişlikti. SBP epizodu geçiren hastaların hastaneye başvuru semptomları Tablo 1'de gösterildi.

Tablo 1. SBP tanısı ile hastanede yatan hastaların başvuru semptomları

Bulgular	n (%)
Karında şişlik	47 (%31.1)
Karın ağrısı	26 (%17.2)
Bilinç değişikliği	25 (%16.6)
GİS kanaması	16 (%10.6)
Sarılık	13 (%8.6)
Asemptomatik	11 (%7.3)
Ateş	7 (%4.6)
Diğer	6 (%4)

GİS: Gastrointestinal sistem.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları, cinsiyetleri, tanı anındaki laboratuvar değerleri ve CTP, MELD, sodyum-MELD skorları incendi ve sağ kalan grup ile exitus olan grup bu parametreler yönünden karşılaştırıldı (Tablo 2). Exitus olan grupta serum hemoglobin, hematokrit ve serum total protein sağ kalan gruba göre anlamlı şekilde düşüktü ($p < 0.05$), serum lökosit ve nötrofil sayısı, total ve direkt bilirübin, kan üre azotu (BUN), uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), asit lökosit ve nötrofil sayısı

ise anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.05$). SBP epizodu olan vakalarda hastane içi mortalite oranları Child B ve Child C için sırasıyla %17.5 ve %34.1 olarak saptandı. CTP evresi artışının prognozu olumsuz etkilediği görüldü. CTP evresinin C olması ile hastane içi mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki vardı ($p = 0.01$). Sağ kalan grup ile exitus olan grubun CTP, MELD ve sodyum-MELD skorları karşılaştırıldı, exitus olan grupta her üç skor da sağ kalan gruba göre daha yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 2. Çalışma popülasyonunun özellikleri

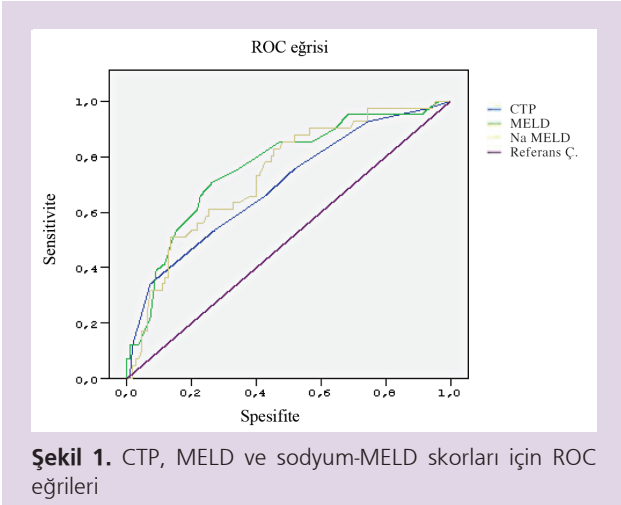
	Tüm Vakalar Ortalama \pm SS	Sağ Kalanlar Ortalama \pm SS	Exitus Olanlar Ortalama \pm SS	P değeri
Yaş (yıl)	60.4 \pm 12.7	60.3 \pm 12.9	60.7 \pm 12.7	> 0.05
Cinsiyet				
Erkek	74 (%57.3)	55 (%74.3)	19 (%25.7)	> 0.05
Kadın	15 (%27.3)	40 (%72.7)	40 (%72.7)	> 0.05
Hemoglobin, g/dl	10.5 \pm 0.1	10.7 \pm 0.1	10.1 \pm 0.3	0.018
Hematokrit, %	30.2 \pm 0.4	31.1 \pm 0.4	27.9 \pm 1.1	0.002
Serum lökosit, bin/uL	9026 \pm 505	7787 \pm 481	12352 \pm 1203	< 0.001
Serum nötrofil, bin/uL	6960 \pm 436	5890 \pm 433	9831 \pm 990	< 0.001
Trombosit, bin/uL	101834 \pm 5792	98745 \pm 6989	110122 \pm 10191	0.1
INR	1.66 \pm 0.04	1.57 \pm 0.04	1.9 \pm 0.1	0.005
AST, U/L	68.2 \pm 6.5	63.1 \pm 7.9	82.1 \pm 12.8	0.1
ALT, U/L	45.2 \pm 7.0	35.1 \pm 2.8	72.2 \pm 24.5	0.2
ALP, U/L	225 \pm 14	229 \pm 15	233 \pm 37	0.1
GGT, U/L	66.0 \pm 10.0	56.0 \pm 6.3	95.2 \pm 33.5	0.5
Total bilirübin, mg/dl	5.5 \pm 0.5	4.2 \pm 0.5	9.1 \pm 1.4	< 0.001
Direkt bilirübin, mg/dl	3.5 \pm 0.4	2.4 \pm 0.4	6.3 \pm 1.1	< 0.001
Serum total protein, g/dl	6.46 \pm 0.08	6.55 \pm 0.08	6.2 \pm 0.1	0.03
Serum albümin, g/dl	2.63 \pm 0.04	2.67 \pm 0.05	2.54 \pm 0.08	0.06
Kalsiyum, mEq/L	8.23 \pm 0.04	8.22 \pm 0.08	8.2 \pm 0.1	0.6
Potasyum, mEq/L	4.25 \pm 0.07	4.23 \pm 0.5	4.32 \pm 0.13	0.7
Sodyum, mEq/L	132.6 \pm 0.4	133.0 \pm 0.5	131.4 \pm 0.8	0.06
BUN, mg/dl	30.9 \pm 1.8	26.0 \pm 1.8	44 \pm 4	< 0.001
Sedimentasyon, mm/saat	30.3 \pm 2.1	31.9 \pm 2.5	26.0 \pm 3.9	0.1
CRP, mg/L	36.2 \pm 3.4	32.6 \pm 3.6	46.0 \pm 8.2	0.5
Asit total protein, g/dl	1.36 \pm 0.06	1.41 \pm 0.07	1.2 \pm 0.1	0.06
Asit albümin, g/dl	0.56 \pm 0.03	0.59 \pm 0.04	0.48 \pm 0.06	0.09
Asit lökosit, bin/uL	3232 \pm 415	2627 \pm 365	4855 \pm 1147	0.02
Asit nötrofil, bin/uL	1916 \pm 302	1364 \pm 195	3397 \pm 95	0.009

INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil transferaz, BUN: Kan üre azotu, CRP: C-reaktif protein.

Tablo 3. SBP epizodu olan hastalarda skorlama sistemlerinin ortalama değerleri

Skorlamalar	Sağ Kalanlar	Exitus Olanlar	Hastane İçi Mortalite p
CTP	10.0 ± 0.1	11.3 ± 0.3	0.001
MELD	16.5 ± 0.5	23.0 ± 1.1	< 0.001
Sodyum-MELD	21.4 ± 0.9	29.7 ± 1.5	< 0.001

CTP: Child-Turcotte-Pugh, MELD: Model for End Stage Liver Disease



Tüm SBP epizodu olan hastalarda CTP, MELD ve sodyum-MELD skorlarının hastane içi mortaliteye göre hesaplanan ROC eğrisi altında kalan alan (AUROC) değerleri sırasıyla 0.693 (%95 CI: 0.576 - 0.771, $p = 0.001$), 0.762 (%95 CI: 0.641 - 0.825, $p < 0.001$), ve 0.735 olarak bulundu (%95 CI: 0.618 - 800, $p < 0.001$). Skorlama sistemlerinin ROC eğrileri Şekil 1'de gösterildi.

Hastaların yattığı dönemde gelişen veya yatışında eşlik eden siroz komplikasyonları incelendi. HCC ve özofagus varis kanaması olan hastalarda hastane içi mortalitede ar-

tış yoktu ($p > 0.05$). Hepatorenal sendrom ($p < 0.001$), hepatik ensefalopati ($p < 0.001$) ve SBP dışında gelişen diğer bakteriyel enfeksiyon ($p = 0.004$) varlığında hastane içi mortalite daha yüksek saptandı (Tablo 4).

Spontan asit enfeksiyonlu tüm hastaların asit mayi kültür sonuçları incelendi. Hastaların %26.5'inde asit mayi kültüründe üreme saptandı. Asit mayi kültürlerinde en fazla izole edilen etken %40 oranında Escherichia coli iken, bunu %20 oranında Klebsiella ve %17.5 oranında Streptokok spp izledi. Asit mayi kültüründe üreme olup olmaması ile hastane içi mortalite arasındaki ilişki araştırıldı. Asit kültüründe üreme olan ve olmayan hastalar için mortalite oranları sırasıyla %47.5 ve %19.9 olarak bulundu. Asit mayi kültüründe üreme olan hastalarda hastane içi mortalite üreme olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p = 0.002$). Asit kültüründe izole edilen etkenin başlanan antibiyotiğe duyarlı veya dirençli olması ile prognoz arasındaki ilişki değerlendirildi. İzole edilen etkenin antibiyotik duyarlı ve dirençli olan vakalarda hastane içi mortalite oranı sırasıyla %29.2 ve %75 olarak bulundu. Asit kültüründe izole edilen etkenlerin antibiyotik dirençli olması durumunda hastane içi mortalite istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0.05$).

Böbrek yetmezliği gelişimi ile mortalite arasındaki ilişki araştırıldı. Hastanede yattığı süre içerisinde exitus olan hastaların %70.7'sinde böbrek yetmezliği vardı. Ayrıca

Tablo 4. SBP'li hastalarda siroz komplikasyonları ve hastane içi mortalite arasındaki ilişki

Komplikasyonlar		n (%)	Mortalite Oranı	p
Hepatosellüler karsinom	Var	25 (%16.6)	%40	> 0.05
	Yok	126 (%83.4)	%24.6	
Özofagus varis kanaması	Var	17 (%11.3)	%41.2	> 0.05
	Yok	134 (%88.7)	%25.4	
Hepatorenal sendrom	Var	28 (%18.5)	%85.7	< 0.001
	Yok	123 (%81.5)	%13.8	
Hepatik ensefalopati	Var	47 (%31.1)	%48.9	< 0.001
	Yok	104 (%68.9)	%17.3	
Diğer enfeksiyonlar	Var	33 (%21.9)	%48.5	0.003
	Yok	118 (%78.1)	%21.2	

böbrek yetmezliği gelişen ve böbrek yetmezliği olmayan hastalarda hastane içi mortalite oranı sırasıyla %52.7 ve %12.5 olarak saptandı ($p < 0.001$).

TARTIŞMA

SBP, sirozlu hastalarda görülen ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir komplikasyondur. Literatüre göre SBP gelişen hastaların %29' u 1 yıl içinde ölmektedir (27). Bu nedenle SBP tanısı olan hastalarda mortaliteyi etkileyen faktörlerin saptanması önemlidir.

Literatürde SBP tanılı hastaların çoğunluğunun erkek cinsiyet ve siroz etiyolojisinin en sık HBV (8,9) olduğu bildirilmiş olup, cinsiyet, siroz etiyolojisi ve yaş ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (8-10). Niu ve arkadaşları tarafından yapılan geniş katımlı bir çalışmada kadın cinsiyet ve ileri yaş artmış hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (2). Bizim çalışmamızda ise SBP'li hastalarda siroz etiyolojisi en sık HBV olup, hastaların çoğunluğunu erkek cinsiyet oluşturmaktaydı. Yaş ve cinsiyet yönünden sağ kalan ve exitus olan grup karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

SBP tanılı hastalarda yapılan çalışmalarda bilirubin, INR, aspartat aminotransferaz ve glukoz gibi çeşitli laboratuvar parametreleri mortalite ile ilişkili bulunmuştur (26,27). Khan ve arkadaşları tarafından, siroz tanısı ve enfeksiyonu olan hastalarda yapılan bir çalışmada beyaz küre, nötrofil, BUN, kreatinin, total protein, gama glutamil transferaz (GGT) ve albümin değerlerinin mortalite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (16). Serum sodyumu siroz ve kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda mortalite için prediktif bir faktördür (17-19). Jenq ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada siroz tanısı olan hastalar sodyum değerlerine göre; sodyum değeri 135 mEq/L'den küçük olanlar ve 135 mEq/L'ye eşit ve büyük olanlar olarak iki gruba ayrılmış ve hiponatremi ile hastane içi mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuşken (20), Song ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise SBP tanılı siroz hastalarında hastane içi mortalite ile hiponatremi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (11). Yine Kim ve arkadaşları tarafından yapılan, HBV'ye bağlı sirozu olan SBP'li hastalarda hastane içi mortalite ile hiponatremi arasında ilişki bulunmamıştır (21). Çalışmamızda hastane içi mortalite gelişen grupta sağ kalan gruba göre hemoglobin, hematokrit ve total protein daha düşük, lökosit, nötrofil, BUN, total ve direkt bilirubin, INR, asit mayi lökosit ve nötrofil ise daha yüksek saptandı ($p < 0.05$), serum sodyum değerinde ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

SBP tanısını destekleyen klinik bulguları olan ve asit mayide nötrofil sayısında artış bulunan hastaların %60'ında asit mayi kültürlerinde üreme olmamaktadır (26). Gram

negatif bakteriler, Escherichia coli ve Klebsiella spp. en sık izole edilen organizmalardır. Ancak, sirozlu hastalarda gram pozitif, kinolona dirençli ve çoklu ilaca dirençli bakteri prevalansının artmasıyla son dekatta enfeksiyonların bakteriyolojisinde büyük değişiklikler meydana gelmiştir ve gram pozitif bakterilerin prevalansında artış bildirilmiştir. En sık görülen gram pozitif bakteriler Streptococcus spp., Enterococcus spp. ve Staphylococcus spp'dir (28,29). Çalışmamızda hastaların %26.5'inde asit mayi kültüründe üreme saptandı ve en fazla üreyen etkenler sırayla Escherichia coli, Klebsiella ve Streptokok spp idi. Asit mayi kültür pozitifliği ile mortalite arasında anlamlı ilişki bulundu. Asit mayi kültüründe üreme oranı literatürde bildirilenden daha düşük bulundu. Üreme oranımızın düşüklüğünün, hastaların enfeksiyonun ileri dönemlerinde başvurmasına, enflamatuvar süreci tetikleyen bakteri DNA'sı olmasına, tanı anında hemen kültür alınmamasına veya kültür alımındaki teknik hatalara bağlı olabileceği düşünüldü.

Klinik ve laboratuvar parametrelerine dayanarak sirozlu hastaların prognozunu belirlemede en sık kullanılan CTP, MELD ve sodyum-MELD skorlama sistemleridir. İlerlemiş sirozlu hastalarda bakteriyel translokasyonun arttığı gösterilmiştir (30,31). SBP'li hastaların çoğunda ciddi karaciğer disfonksiyonu vardır ve %96'sı CTP sınıflamasına göre B ya da C evresindedir (7,12,14). CTP sınıflamasının, Filik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastane içi mortalite tayininde anlamlı olduğu bulunmuştur (19). Ayrıca Tüzün ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da CTP skoru kısa dönem mortalite için prediktif değer olarak bildirilmiştir (9). Yine Song ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CTP-C evresi ile kısa dönem ve ilk 6 aylık mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (11). Çalışmamızda SBP epizodu geçiren siroz hastalarının %58.3'ü CTP-C evresinde olup hastaların çoğunluğunu oluşturmaktaydı ve siroz evresinin CTP sınıflamasına göre C olması ile hastane içi mortalite arasında anlamlı ilişki bulundu. Heo ve arkadaşları ile Nobre ve arkadaşlarının yaptıkları iki farklı çalışmada MELD skorunun SBP tanısı olan sirozlu hastalarda hastane içi mortalitenin belirlenmesinde bağımsız prediktif bir faktör olduğu bildirilmiştir (22,23). Ayrıca Cho ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da benzer şekilde SBP tanısı olan sirozlu hastalarda mortalite tayininde MELD skoru prediktif bir değer olarak bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda da MELD skoru ile hastane içi mortalite arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulundu. Bir diğer skorlama sistemi olan sodyum-MELD ile ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışmada sodyum-MELD skorunun hastane içi mortaliteyi tahmin etmede önemli olduğu bildirilmiştir (24,26). Bizim çalışmamızda da sodyum-MELD skoru yüksekliği ile hastane içi mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Ayrıca hastane içi mortalite tayini açısından yapılan ROC analizinde MELD skoru AUROC'u sodyum-MELD ve CTP skorlarınınkinden daha büyüktü ve bu da MELD skorunun hastane içi mortaliteyi öngörmede, sodyum-MELD ve CTP skorundan daha üstün olduğunu gösterdi.

SBP tanısı olan hastalarda prognoz üzerinde siroz komplikasyonlarının etkisini inceleyen Filik ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SBP tanısı olan sirozlu hastalarda hepatik ensefalopati, SBP birlikteliğinde sekonder enfeksiyon gelişmesi ve renal fonksiyonlarda bozulma hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (15). Tüzün ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise hastane içi mortalite ile hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati ve özofagus varis kanaması arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (9). Morino Rodriguez ve arkadaşları tarafından yapılan SBP tanısı olan sirozlu hastalarda prognostik değerlerin araştırıldığı bir başka çalışmada hepatik ensefalopati, renal fonksiyonlarda bozulma ve HCC hastane içi mortalite ile ilişkili bulunmuştur (25). Çalışmamızda hastane içi mortalite gelişen grupta hepatorenal sendrom, hepatik ensefalopati ve SBP dışında gelişen diğer bakteriyel enfeksiyon görülme sıklığı sağ kalan gruba göre daha fazla idi.

Yapılan birçok çalışmada SBP tanısı olan hastalarda renal fonksiyon bozukluğunun mortalite için prediktif bir gösterge olduğu saptanmıştır (7,11,13,15). Tandon ve arkadaşları tarafından yapılan SBP tanısı olan siroz hastalarında hastane içi veya 30 günlük mortaliteyi değerlendiren

18 çalışmanın incelendiği bir metanalizde renal disfonksiyon gelişen hastalarda mortalite oranı %67 iken renal disfonksiyon gelişmeyen hastalarda mortalite oranı %11 olarak bulunmuştur (32). Follo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SBP epizodu geçiren tüm hastaların %33'ünde renal fonksiyon bozukluğu geliştiği görülmüş ve SBP tanılı sirozlu hastalarda böbrek yetmezliği gelişiminin mortalitenin çok güçlü bir göstergesi olduğu saptanmıştır (12). Çalışmamızda hastaların %36.4'ünde böbrek yetmezliği gelişti. Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda mortalite oranı %52.7 iken, böbrek yetmezliği olmayan hastalarda mortalite oranı %12.5 olarak bulundu. Böbrek yetmezliği gelişimi mortalite için prediktif bir değer olarak bulundu ve bu bulgu literatürle uyumluydu.

Sonuç olarak çalışmamızda SBP tanılı hastalarda CTP, MELD ve sodyum-MELD skorlarının üçünün de hastane içi mortaliteyi öngörmede etkili olduğu ve MELD skorunun CTP ve sodyum-MELD skorundan daha üstün olduğu saptanmıştır. Ayrıca hastalarda böbrek yetmezliği gelişmesi ve asit mayi kültüründe üreme olması hastane içi mortaliteyi arttırmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10.06.2021 tarih ve 304 nolu kararına bağlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

KAYNAKLAR

- Schwabl P, Bucsis T, Soucek K, et al. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int* 2015;35:2121-8.
- Niu B, Kim B, Limketkai BN, et al. Mortality from spontaneous bacterial peritonitis among hospitalized patients in the USA. *Dig Dis Sci* 2018;63:1327-33.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60. Epub 2018 Apr 10. Erratum in: *J Hepatol* 2018;69:1207.
- Marciano S, Díaz JM, Dirchwolf M, Gadano A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepat Med* 2019;11:13-22.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
- Oliveira AM, Branco JC, Barosa R, et al. Clinical and microbiological characteristics associated with mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a multicenter cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1216-22.
- Thanopoulou AC, Koskinas JS, Hadziyannis SJ. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP): clinical, laboratory, and prognostic Features A single-center experience. *Eur J IntMed* 2002;13:194-8.
- Cho JH, Park KH, Kim SH, et al. Bacteremia is a prognostic factor for poor outcome in spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Infect Dis* 2007;39:697-702.
- Tüzün Y, Kılıç İ, Akın D, et al. Mortality related factors in patients with spontaneous bacterial peritonitis *Dicle Tıp Dergisi* 2008;35:10-5.
- Perdomo Coral G, Alves de Mattos. A Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence and prognosis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:187-90.
- Song JY, Jung SJ, Park CW, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. *J Korean Med Sci* 2006;21:666-71.
- Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-501.
- Cheong HS, Kang CI, Lee JA, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1230-6.
- Toledo C, Salmeron JM, Rimola A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: predictive factors of infection resolution and survival in patients treated with cefotaxime. *Hepatology* 1993;17:251-7.
- Filik L, Unal S. Clinical and laboratory Features of Spontaneous Bacterial Peritonitis. *E ast Afr Med J* 2004;81:474-9.

16. Khan R, Abid S, Jafri W, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) score as a useful prognostic marker in cirrhotic patients with infection. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009;19:694-8.
17. Wong VW, Chim AM, Wong GL, et al. Performance of the new MELD-Na score in predicting 3-month and 1-year mortality in Chinese patients with chronic hepatitis B. *Liver Transpl* 2007;13:1228-35.
18. Wang YW, Huo TI, Yang YY, et al. Correlation and comparison of the model for end-stage liver disease, portal pressure, and serum sodium for outcome prediction in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:706-12.
19. Selçuk H, Uruc I, Temel MA, et al. Factors prognostic of survival in patients awaiting liver transplantation for end-stage liver disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:3217-23.
20. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, et al. Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Clin Gastroenterol* 2010;44:220-6.
21. Kim SU, Chon YE, Ece CK, et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis: community-acquired versus nosocomial. *Yonsei Med J* 2012;53:328-36.
22. Heo J, Seo YS, Yim HJ, et al. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in Korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver* 2009;3:197-204.
23. Nobre SR, Cabral JE, Gomes JJ, et al. In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a new predictive model. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:1176-81.
24. Muszkopf MI, Fonseca FP, Gass J, et al. Prognostic factors associated with in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Ann Hepatol* 2012;11:915-20.
25. Merino Rodriguez B, Nunez Martinez O, Diaz Sánchez A, et al. Prognostic value of a spontaneous bacterial peritonitis episode in cirrhotic patients in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:560-5.
26. Bal CK, Daman R, Bhatia V. Predictors of fifty days in-hospital mortality in decompensated cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *World J Hepatol* 2016;8:566-72.
27. Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, et al. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:131-9.
28. Caraceni P, Riggio O, Angeli P et al; ANSWER Study Investigators. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): an open-label randomised trial. *Lancet* 2018;391:2417-29. Erratum in: *Lancet* 2018;392:386.
29. Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int* 2018;38(Suppl 1):126-33.
30. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-7.
31. Casafont F, Sánchez E, Martín L, Agüero J, Romero FP. Influence of malnutrition on the prevalence of bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in experimental cirrhosis in rats. *Hepatology* 1997;25:1334-7.
32. Tandon P, Kumar D, Seo YS, et al. The 22/11 risk prediction model: a validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1473-9.

Fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda MEFV genlerinin artan sıklığı

Increased frequency of MEFV genes in children with functional abdominal pain

Erkan DOĞAN¹, Eylem SEVİNÇ², Burcu KORKUT³, Emre TAŞKIN⁴, Nergiz SEVİNÇ⁵

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Anabilim Dalı, ²Pediyatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, ³Aile Hekimliği Anabilim Dalı, ⁴Genetik Anabilim Dalı, ⁵Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Karabük

Giriş ve Amaç: Fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda MEFV gen mutasyonlarının sıklığını araştırmak. **Gereç ve Yöntem:** Kesitsel tipteki bu çalışma, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediyatri ve Pediyatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında fonksiyonel karın ağrısı olan 1135 çocuk üzerinde yapıldı. Ailevi Akdeniz ateşi gen mutasyon analizi için genomik mini kit (Macherey-Nagel, Almanya) kullanılarak periferik kan lökositlerinden DNA ekstrakte edildi. MEFV geninin tüm kodlama bölgeleri ve ekzon-intron birleşimindeki 25 baz çifti incelendi. **Bulgular:** Fonksiyonel karın ağrısı olan 1135 hastanın (525 kız, %46.2) ortalama yaşı 9.4 yıldır. Yüz otuz dokuz (%12.2) çocukta en az 1 MEFV mutasyonu veya polimorfizmi bulundu. En yaygın MEFV gen değişikliği heterozigot p.M694V- (%3.7) olup, bunu p.E148Q- (%2.1), p.M680I- (%1.1) ve p.V726A- (%1.05) mutasyonları izledi. Heterozigot 3 mutasyon (p.P369S, p.E148Q, p.M680I) sadece 1 (%0.08) çocukta tespit edildi. **Sonuç:** Bu çalışma, fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda MEFV gen mutasyonlarının bulunabileceğini göstermektedir. MEFV gen mutasyonlarının fonksiyonel karın ağrısında rol oynayıp oynamayacağına dair fazla ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Fonksiyonel karın ağrısı, MEFV, çocuk

Background and Aims: To investigate the frequency of MEFV gene mutations in children with functional abdominal pain. **Materials and Methods:** The cross sectional study was conducted in 1135 children diagnosed with functional abdominal pain at the Departments of Pediatric and Pediatric Gastroenterology of Karabük University Medical Faculty in Karabük, Turkey, from January 2020 to December 2020. For familial Mediterranean fever gene mutation analysis, genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using the mini kit (Macherey-Nagel, Germany). All coding regions of the MEFV gene and 25 base pairs in the exon-intron junction were examined. **Results:** The median age of 1135 patients with functional abdominal pain (525 female, 46.2%) were 9.4 years. One hundred thirty-nine (12.2%) children were found at least 1 MEFV mutation or polymorphism. The most common MEFV gene alteration was heterozygous p.M694V- (3.7%), followed by p.E148Q- (2.1%), p.M680I- (1.1%) and p.V726A- (%1.05). Heterozygous 3 mutations (p.P369S, p.E148Q, p.M680I) were detected in only 1 (0.08%) child. **Conclusion:** Present study indicates that MEFV gene mutations could be found among children with functional abdominal pain. Further and comprehensive studies are required whether MEFV gene mutations may play a role in the functional abdominal pain or not.

Keywords: Functional abdominal pain, MEFV, child

GİRİŞ

Ailesel Akdeniz ateşi (AAA), yineleyen poliserozit ve ateş atakları ile karakterize otozomal-resesif kalıtımla geçen oto inflamatuvar bir hastalıktır. Akdeniz'in doğusunda yaşayan toplumlarda (Yahudi, Rum, Arap, Ermeni ve Türk gibi) genel olarak etkilese de prevalansı yaşanan göçler ve seyahatlere bağlı olarak, dünya genelindeki dağılım, bölgelere göre değişiklikler göstermektedir (1). Ülkemizdeki prevalansının ise %0.1, taşıyıcılık oranının ise %20 olduğu tahmin edilmektedir (2,3). Hastalığa neden olan ve pirin (pyrin) adlı proteini kodlayan MEFV (Mediterranean Fever) geni, kromozom 16p13.3'in kısa kolunda yerleşik olup 781 amino asitten ve 10 ekzondan oluşur (4). Türk toplumunda en sık tespit edilen mutasyon M694V (%51.5) olmakla beraber M680I (%9.2), E148Q (%3.5), V726A (%2.8) diğer sık görülen mutasyon tipleridir. AAA

tanısı almış hastaların klinik profilleri büyük ölçüde MEFV genindeki mutasyon ile ilişkili olmakla beraber bölgelere göre etnik köken ve bireyin yaşı inflamatuvar yanıtta değişiklikte önemli rol oynamaktadır. Hastaların tipik şikayetleri karın, göğüs ve eklem ağrıları, tekrarlayan ateş olmasına rağmen karın ağrıları en sık olandır ve etkilenen çocukların tamamına yakınında görülür. Karın ağrısı atakları akut apandisit taklit edebilecek kadar şiddetli olurken bazen de ağrılar oldukça hafif olup hastalığın tanınmasında gecikmelere bazen de yanlış tanı almasına neden olur (5,6).

Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklar (FGİH), tanımlanabilir organik bir nedeni olmayan kalıcı ve/veya tekrarlayan gastrointestinal (GI) semptomlarla karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Sıklığının çocukluk çağında

İletişim: Eylem SEVİNÇ

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, 78050 Karabük,

Tel: +90 370 415 80 00 • E-mail: dr.eylemsevinc@gmail.com

Doğan E, Sevinç E, Korkut B, et al. Increased frequency of MEFV genes in children with functional abdominal pain. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:157-161. DOI: 10.17941/agd.1055302

Geliş Tarihi: 08.10.2021 • Kabul Tarihi: 27.12.2021

%20 civarında olduğu tahmin edilmektedir. 20'nin üzerinde alt hastalık grubu olan bu bozuklukta çocuklarda en sık fonksiyonel kabızlığa ve fonksiyonel karın ağrısına (FKA) rastlanır. Tanımlanabilir belirteçlerin olmaması nedeniyle, tanı için semptom temelli kriterler (Roma kriterleri) geliştirilmiştir (7). Ancak başta çölyak hastalığı olmak üzere organik hastalıkları dışlamak veya olası yapısal sorunları araştırmak için standart tanı testlerinin kullanılması gerekir (8,9).

Şu ana kadar fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda MEFV gen mutasyonlarının mevcudiyetini veya sıklığını değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada Batı Karadeniz bölgesinde yer alan Karabük ilindeki fonksiyonel karın ağrısı olan çocuklarda MEFV gen mutasyonları sıklığının tespiti amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Kesitsel tipteki bu çalışmaya Karabük Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk ve Çocuk Gastroenteroloji polikliniklerinde, Ocak 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında yaşları 5-18 arasında değişen ve Roma 4 kriterlerine göre tanı konulan 1135 fonksiyonel karın ağrılı çocuk dahil edildi (Tablo 1). Organik rahatsızlığı dışlamak için çalışmaya dahil edilen tüm çocukların fizik muayeneleri yapıldıktan sonra, tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, gaita incelemesi, gaita gizli kan, gaita yağ-redüktan madde ve idrar tetkikleri değerlendirildi.

Çocuklardan alınan 3 ml periferik venöz kan örnekleri etilen diamin tetra asetik asit'li (EDTA) tüplere konuldu. MEFV gen mutasyon analizi için, mini kiti (Macherey-Nagel, Germany) kullanılarak periferik kan lökositlerinden

Tablo 1. Roma 4 kriterlerine göre fonksiyonel karın ağrısı kriterleri*

1. Yalnızca beslenme ve adet görme gibi fizyolojik olaylar sırasında ortaya çıkmayan epizodik veya sürekli karın ağrısının mevcudiyeti
2. İrritabl barsak sendromu, fonksiyonel dispepsi veya abdominal migren dahil olmak üzere diğer fonksiyonel gastrointestinal bozuklukları tam olarak karşılamayan şikayetlerin varlığı

* En az 2 aydan beri bu şikayetlerin devam etmesi ve ayda en az 4 kez müzdarip olma

Tablo 2. Olguların demografik, biyokimyasal ve laboratuvar özellikleri

Parametreler	
Yaş (yıl)*	9.4 (5 - 18) 9.79 ± 4.87
Cinsiyet (E/K)	1.1
Boy (cm)**, Z-skor (SD)	136 ± 32.6, 0.02 (1.0)
Ağırlık (kg)**, Z-skor (SD)	31.8 ± 11.7, 0.23 (0.91)
Vücut kitle endeksi**, Z-skor (SD)	16.6 ± 2.38, 0.37 (1.03)
Sedimentasyon hızı (mm/saat)**	11 ± 2.1
C-reaktif protein (mg/L)**	4.5 ± 1.4
Fibrinojen (mg/dl)**	191 ± 47
Lökosit (/mm ³)*	8.174 (4.190 - 15.910), 8.881 ± 3.413
Trombosit (/mm ³)*	211.033 (141.000 - 490.120), 327.537 ± 240.686
Hemoglobin (g/dL)	12.9 ± 1.34
Hematokrit (%)	39 ± 5.4
Tam idrar analizi	Normal sınırlarda
Gayta incelemesi	
- Gayta parazit	- İzlenmedi
- Gayta yağ, redüktan madde	- Saptanmadı
- Gayta gizli kan	- Negatif

* Ortanca, **Standart sapma

genomik DNA ekstrakte edildi. Ekstrate edilen DNA numuneleri -20 °C'de saklandı. Gerçek zamanlı Taqman yöntemi ve ABI 7500 gerçek zamanlı polimerize zincir reaksiyonu (Real-Time PCR) sistemi kullanılarak 20 ul PCR karışımında saflaştırılma yapıldı. qPCR sonuçlarını değerlendirmek için ABI 7500 yazılım sistemi kullanıldı (Applied Biosystems™). MEFV genine ait tüm kodlayan bölgeler ve ekzon-intron birleşimindeki 25 baz çifti incelendi.

İstatistiksel analizlerde sonuçlar, ortalamalar \pm SD veya medyan (aralık) olarak ifade edildi. Normalliği belirlemek için Kolmogorov Smirnow testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılıma uyan verilen karşılaştırılmasında student t-testi ile analiz yapıldı (SPSS for Windows 21). Çalışma için etik kurul onayı 2020/260 sayı no ile Karabük Üniversitesinden alındı.

BULGULAR

Araştırmaya alınan 1135 hastanın 525'i kız (%46.2), 610'u erkek (%53.8) olup, yaşları 5 - 18 yıl arasında (ortalama 9.4 yıl) değişmekteydi. Olgularımızda erkek çocukların oranı kız çocukların oranına göre fazla olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Olgularımızın tamamında polikliniğe başvuru şikayeti karın ağrısıydı ve ortalama 7.3 ± 1.8 ay'dan beri bu yakınma süregelmekteydi. Olgulara ait klinik ve biyokimyasal parametreler Tablo 2'de gösterildi.

FKA olan çocukların 996'sında (%87.8) herhangi bir mutasyon saptanmamışken, 139 (%12.2) çocukta en az 1 MEFV mutasyonu ya da polimorfizmi tespit edildi. p.M694V- en sık görülen heterozigot genotipti. Olguların 5 tanesinde (%0.44) homozigot (4 olguda p.M694V/p.M694V, 1 olguda p.F479L/p.F479L), 108 tanesinde (%9.51) heterozigot 1 mutasyon, 25 tanesinde (%2.21) bileşik heterozigot mutasyon ve 1 tanesinde (%0.08) heterozigot 3 mutasyon (p.P369S, p.E148Q, p.M680I) tespit edildi (Tablo 3). Çalışmaya dahil edilen çocuklarda allel pozitifliği %7.49 iken, 4 olgudaki homozigot (p.M694V/p.M694V) allel pozitifliği %0.29 olarak saptandı.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, FKA olan çocuklarda MEFV mutasyonlarının varlığı ve sıklığı araştırıldı. FKA olan çocukların %12.2'sinde en az 1 MEFV mutasyonu ya da polimorfizmi tespit edildi. Bu mutasyonlar arasında p.M694V- en sık görülen heterozigot genotipti. Ayrıca olguların %0.04'ünde homozigot, %2.2'sinde bileşik heterozigot ve %0.08'sinde (p.P369S, p.E148Q, p.M680I) heterozigot 3'lü bileşik mutasyon saptandı.

Tablo 3. Fonksiyonel karın ağrılı MEFV mutasyonlu olguların dağılımı

Genotip	n (%)
Homozigot 1 mutasyon	
p.M694V/p.M694V	4 (0.35)
p.F479L/p.F479L	1 (0.08)
Heterozigot 1 mutasyon	
p.A744S-	1 (0.08)
p.E148Q-	24 (2.11)
p.E148V-	1 (0.08)
p.G304R-	2 (0.17)
p.K695R-	4 (0.35)
p.M680I-	13 (1.14)
p.M694V-	42 (3.7)
p.P369S-	6 (0.52)
p.R761H-	2 (0.17)
p.T267I-	1 (0.08)
p.V726A-	12 (1.05)
Bileşik heterozigot mutasyon	
p.E148Q, p.P369S	4 (0.35)
p.M694V, p.E148Q	2 (0.17)
p.M694V, p.V726A	5 (0.44)
p.E148Q, p.V726A	1 (0.08)
p.E148Q, p.M680I	2 (0.17)
p.F479L, p.E167D	1(0.08)
p.E148Q, p.G304R	1 (0.08)
p.E148Q, p.T267I	1 (0.08)
p.E148Q, p.L110P	1 (0.08)
p.V726A, p.M680I	1 (0.08)
p.E148V, p.P369S	1 (0.08)
p.F479L, p.E148Q	1 (0.08)
p.A744S, p.V726A	1 (0.08)
p.R761H, p.M694V	1 (0.08)
p.G304R, p.M694V	1 (0.08)
p.K695R, p.V726A	1 (0.08)
Heterozigot 3 mutasyon	
p.P369S, p.E148Q, p.M680I	1 (0.08)
Mutasyon yok	996 (87.8)

Tekrarlayan karın ağrıları hem çocuklarda hem de yetişkinlerde görülen, etkilenen çocuklarda ve ailelerinde okul, spor ve düzenli günlük aktiviteleri engelleyebilen ve pediatrik acil servislere veya pediatrik gastroenteroloji kliniklerine sık başvurulara yol açabilen bir durumdur. Çocuklarda tekrarlayan karın ağrıları, hem organik hem de non-organik sebeplerden kaynaklanabilir. Ağrının nedeni saptanabilir bir organik sorun veya patolojiye dayanmadığı durumlarda, bu durum FKA olarak yeniden adlandırılır (10). FKA'sı olan çocuklarda, GI motilitesindeki değişik-

likler (çok hızlı veya çok yavaş), visseral aşırı duyarlılık, değişen mikrobiyota, artan bağırsak geçirgenliği, düşük dereceli immün sisteme ait hücrelerin mukozal infiltrasyonu görülebilmekle birlikte bu ağrıya tam olarak neyin sebep olduğu bilinmemektedir (11).

Son zamanlarda bazı fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda MEFV gen mutasyon sıklığını ve birlikteliğini araştıran kısıtlı sayıda çalışmalar yapılmıştır. Coşkun ve ark. 2017 yılında epigastrik ağrı sendromu olan 75 erişkin fonksiyonel dispepsili hastada yaptıkları çalışmada olguların %57'sinde MEFV gen mutasyonu tespit etmişlerdir (12). Bizim çalışmamızda fonksiyonel karın ağrısı olan çocukların %12.2'sinde en az 1 MEFV mutasyonu ya da polimorfizmi tespit edildi. Gerek bizim, gerekse Coşkun ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçları FGIH'dan etkilenen bireylerde MEFV gen mutasyonu görülme sıklığının artabileceğini göstermektedir. Öte yandan Börekçi ve ark. 122 erişkin AAA hastasında yaptıkları bir çalışmada fonksiyonel diyare görülme sıklığının arttığını tespit etmişlerdir (13). İkinci ve arkadaşlarının 2016-2018 yılları arasında yaptıkları bir çalışmada AAA hastalığı olan çocuklarda ağrı predominant FGIH'lara daha yatkın olduklarını saptamışlardır (14). Bu iki çalışmanın ortak özelliği AAA olan hastalardaki FGIH birlikteliğinin araştırılması ve AAA olan hastalarda artmış FGIH birlikteliğinin vurgulanmasıdır.

AAA olan hastalarda ataksız dönemlerde bile subklinik bir inflamasyon vardır ve inflamatuvar yanıtın verdiği bu sürekli inflamasyon, AAA olan hastaları Poliarteritis nodoza, Henoch-Schönlein purpura ve Crohn hastalığı gibi diğer inflamatuvar bozukluklara yatkın kılmaktadır (15). MEFV gen mutasyonlarının AAA seyrinde eşzamanlı bozuklukların gelişimindeki rolü iyi bilinmemektedir. Ancak üzerinde en sık durulan hipotez mutasyonların inflamatuvar yolakları baskılamada rol oynayan pirin proteini aracılığıyla kontrolsüz ve sürekli bir inflamatuvar yanıtı neden olduğu yönündedir (16). Juvenil idiopatik artritli 96 çocukta Çomak ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 31 hastada (%32.3) MEFV mutasyonu saptanmışlardır (17). Çakıcı ve ark. Henoch-Schönlein purpuralı 1120 çocukta yaptıkları retrospektif bir çalışmada hastaların %21.3'ünde ekson 10'un bulunduğu en az 1 MEFV mutasyonu bildirmişlerdir (18). Yakın bir zamanda Urgancı ve ark. 597 inflamatuvar barsak hastalığı olan çocuklarda yaptıkları

çok merkezli bir çalışmada hastaların %41.9'unda MEFV mutasyonu tespit etmiş ve ayrıca E148Q hem ülseratif kolit hem de Crohn hastalıklı olgularda en sık görülen mutasyon olarak kayda geçmiştir (19). Her ne kadar bildirilen bu üç çalışmada FGIH olan çocuklarda yapılmamış olsa da, yaptığımız bu çalışmamızda olgularımızın %12.2'sinde en az 1 MEFV mutasyonu ya da polimorfizmi tespit edildi. Bu mutasyonlar arasında ise p.M694V- en sık görülen heterozigot genotipi, diğer sık görülen mutasyonlar ise sırasıyla pE148Q (%2.11), pM680I (%1.14), pV726A (%1.05) idi. Hem çalışmamızın hem de üstteki diğer çalışmaların bulguları, MEFV gen mutasyonlarının AAA dışında diğer hastalıklarda da saptanabileceğini görüşünü desteklemektedir.

Türkiye'de çok merkezli çalışmalarda en sık bildirilen mutasyon M694V olup allel sıklığı ise %14.6 - %51.4 arasında değişmektedir. Bunu E148Q, M680I (G/C) ve V726A mutasyonları izlemektedir (20). Bizim yaptığımız çalışmada da en sık homozigot mutasyon M694V olup allel sıklığı %0.29 saptanmıştır. Bulduğumuz bu değer in ülkemizdeki M694V allel sıklığından oldukça düşük olduğu gözlemlendi. Bu durumun en önemli sebebi çalışmamızın genel popülasyonda yapılmamış olmasından kaynaklanabilir.

Bu çalışmamızda bazı kısıtlılıklar vardır. Bunlardan ilki ve en önemlisi literatürde FGIH olan bireylerde MEFV gen mutasyon sıklığını araştıran oldukça az sayıda çalışma vardır ve bu çalışmaların çoğu da erişkin hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu nedenle sonuçlarımız kısıtlı sayıda benzer çalışmalar ile kıyaslanabilmiştir. Diğer kısıtlılığımız ise çalışmamızın tek merkezli olmasıdır.

Sonuç olarak bu çalışma FKA olan çocuklarda azımsanmayacak kadar fazla sayıda MEFV gen mutasyonu olduğunu ortaya koymuştur. Her iki hastalığın zemininde süreklilik gösteren inflamasyon olduğu kabul edilmesine rağmen FKA olan çocuklarda MEFV gen mutasyonlarının rolünü açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma için etik kurul onayı 2020/260 sayı no ile Karabük Üniversitesinden alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Padeh S, Berkun Y. Auto-inflammatory fever syndromes. Rheum Dis Clin North Am 2007;33:585-623
2. French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. Nat Genet 1997;17:25-31.

3. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9.
4. Ong FS, Vakil H, Xue Y, et al. The M694V mutation in Armenian-Americans: a 10-year retrospective study of MEFV mutation testing for familial Mediterranean fever at UCLA. *Clin Genet* 2013;84:55-9.
5. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean Fever. *Lancet* 1998;351:659-64.
6. Campbell L, Raheem I, Malemud CJ, Askari AD. The relationship between NALP3 and autoinflammatory syndromes. *Int J Mol Sci* 2016;17:725.
7. Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. The new Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017;20:1-13.
8. Akar HH, Yıldız M, Sevinc E, Sokucu S. The influence of HLA-DQ2 heterodimers on the clinical features and laboratory of patients with celiac disease. *Nutr Hosp* 2015;32:2594-9.
9. Koppen IJ, Nurko S, Saps M, Di Lorenzo C, Benninga MA. The pediatric Rome IV criteria: what's new? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:193-201.
10. Brusaferrro A, Farinelli E, Zenzeri L, Cozzali R, Esposito S. The management of paediatric functional abdominal pain disorders: latest evidence. *Pediatr Drugs* 2018;20:235-47.
11. Fikree A, Byrne P. Management of functional gastrointestinal disorders. *Clin Med (Lond)* 2021;21:44-52.
12. Coskun BD, Kiraz A, Sevinc E, Baspınar O, Cakmak E. Increased frequency of MEFV genes in patients with epigastric pain syndrome. *Balkan J Med Genet* 2017;20:51-8.
13. Börekci E, Celikbilek M, Soytürk M, et al. Functional gastrointestinal disorders in patients with familial Mediterranean fever. *Int J Rheum Dis* 2017;20:2101-5.
14. Ekinci RMK, Balcı S, Akay E, et al. Frequency of functional gastrointestinal disorders in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2019;38:921-6.
15. Güncan S, Bilge NŞ, Cansu DÜ, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. The role of MEFV mutations in the concurrent disorders observed in patients with familial Mediterranean fever. *Eur J Rheumatol* 2016;3:118-21.
16. Ozdogan H, Arisoy N, Kasapcapur O, et al. Vasculitis in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol* 1997;24:323-7.
17. Comak E, Dogan CS, Akman S, et al. MEFV gene mutations in Turkish children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr* 2013;172:1061-7.
18. Cakici EK, Kurt Şükür ED, Özlü SG, et al. MEFV gene mutations in children with Henoch-Schönlein purpura and their correlations-do mutations matter? *Clin Rheumatol* 2019;38:1947-52.
19. Urganci N, Ozgenc F, Kuloglu Z, et al; Turkish IBD Study Group. Familial Mediterranean fever mutation analysis in pediatric patients with inflammatory bowel disease: A multicenter study. *Turkish J Gastroenterol* 2021;32:248-61.
20. Erdogan H, Sonkur AC, Görükmez O, et al. The frequency of familial Mediterranean fever gene mutations and the correlations between phenotype and genotype in Turkish children. *Asian Journal of Pediatric Research* 2020;4:20-6.

Kolorektal kanserde lncRNA DPP10-AS1 ekspresyonu tümör baskılayıcı ve tümör mikro çevresinde metabolit transportuyla ilişkili olabilir mi?

Could lncRNA DPP10-AS1 expression in colorectal cancer be associated with tumor suppressor and metabolite transport in the tumor microenvironment?

✉ Gülper NACARCAHYA¹, ✉ Cem HOROZOĞLU²

¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

²Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

Giriş ve Amaç: Onkogen ve tümör baskılayıcı gen ifadeleri başta olmak üzere birçok ribonükleik asit ve proteinle moleküler etkileşimde bulunabilen uzun kodlanmayan ribonükleik asitler solid organ kanserlerinde ilişkilendirilmeye başlanmıştır. Deneysel çalışmalarda Wingless ile ilgili entegrasyon bölgesi/beta-katenin yolağı ile ilişkilendirilen uzun kodlanmayan ribonükleik asit DPP10-AS1'in çalışmamızda kolorektal tümörlerdeki ifadesi ve serum biyobelirteçleriyle olan ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Kolorektal kanser tanılı elli bir olgunun tümör ve tümörsüz çevre dokusuna ait formalinle fikse edilmiş parafine emdirilmiş bloklarından total ribonükleik asit izolasyonu gerçekleştirildi. İzole edilen total ribonükleik asitten uzun kodlanmayan ribonükleik asitlere spesifik c-deoksiribonükleik asit sentezi gerçekleştirildikten sonra DPP10-AS1'e özgü primerler ile gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile ekspresyon düzeyi tespit edildi. Ekspresyon düzeyleri olguların serum biyobelirteçleriyle korelasyon yönünden incelendi. **Bulgular:** Uzun kodlanmayan ribonükleik asit DPP10-AS1'in katlı değişimi tümörsüz çevre dokusunda tümör dokusuna göre yaklaşık 5.7 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p = 0.0002$). Histopatolojik bulgularla uzun kodlanmayan ribonükleik asit DPP10-AS1 arasında istatistiksel bir farklılık tespit edilmezken, uzak organ metastazı olmayanlarda olanlara göre 1.5 kat yüksek olduğu izlenmiştir ($p > 0.05$). DPP10-AS1 ile albümin ($r: .403$; $p = 0.033$) ve amilaz ($r: .450$; $p = 0.031$) arasında pozitif korelasyonlar tespit edildi. **Sonuç:** DPP10-AS1'in tümör baskılayıcı rolü olduğunu, albüminle korelasyonu tümör mikro çevresinde sekonder metabolitlerin transportunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. DPP10-AS1 ile amilaz korelasyonunun literatürde tanımlanan yüksek amilaz düzeylerinin tümör farklılaşması, çoğalması sürecindeki etkisiyle paralel şekilde tümör mikro çevresinin bir yanıtı olarak ifade edilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Uzun kodlanmayan ribonükleik asit, lncRNA, DPP10-AS1, amilaz, albümin, kolorektal kanser

GİRİŞ

Kolorektal kanserler dünya genelinde en yaygın üçüncü kanser olup, kanserden kaynaklanan ölümler arasında dördüncü sıradadır. Kansere bağlı ölümlerin ise yaklaşık %10'unu oluşturur (1). Kolorektal kanser etiopatoloji-

Background and Aims: Long non coding ribonucleic acid, which can interact with many RNAs and proteins-especially oncogene and tumor suppressor gene expressions-have begun to be associated with solid organ cancers. This study was conducted with the objective to examine the expression of long non coding ribonucleic acid, DPP10-AS1, which is associated with the Wnt/ β -catenin pathway in experimental studies, in colorectal tumors and its relationship with serum biomarkers. **Materials and Methods:** Total ribonucleic acid isolation was performed from formalin-fixed paraffin-impregnated blocks of tumor and tumor-free surrounding tissue of 51 patients with colorectal cancer. After specific c-deoxyribonucleic acid synthesis was performed from the isolated total ribonucleic acids to Long non coding ribonucleic acids, the expression level was determined by real-time polymerase chain reaction with primers specific to DPP10-AS1. Expression levels were analyzed in terms of correlation with serum biomarkers of the cases. **Results:** The fold change in long non coding ribonucleic acid DPP10-AS1 was found to be approximately 5.7 times higher in tumor-free surrounding tissue than in tumor tissue ($p = 0.0002$). While no statistical difference was detected between histopathological findings and long non coding ribonucleic acid, DPP10-AS1, it was observed to be 1.5 times higher in patients without distant organ metastasis ($p > 0.05$). Positive correlations were detected between DPP10-AS1 and albumin ($r: .403$; $p = 0.033$) as well as between DPP10-AS1 and amylase ($r: .450$; $p = 0.031$). **Conclusion:** DPP10-AS1 has a tumor suppressive role, and its correlation with albumin suggests that it may play a significant role in the transportation of secondary metabolites in the tumor microenvironment. The results suggest that the correlation between DPP10-AS1 and amylase can be expressed as a response of the tumor microenvironment in parallel with the effect of high amylase levels on tumor differentiation and proliferation, as defined in the literature.

Keywords: Long non coding ribonucleic acid, lncRNA, DPP10-AS1, amylase, albumin, colorectal cancer

sinde; tümör baskılayıcı genler ve deoksiribonükleik asit (DNA) tamir mekanizması genlerini hedef alan mutasyonların etkisiyle beraber artan yaş, beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam, obezite, inflamatuvar barsak hastalıkları

İletişim: Gülper NACARCAHYA

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Osmangazi Üniversite Blv., 27410 Şehitkamil/Gaziantep
Tel: +90 342 360 12 00 • E-mail: gulperkoyuncu@gmail.com

Nacarkahya G, Horozoğlu C. Could lncRNA DPP10-AS1 expression in colorectal cancer be associated with tumor suppressor and metabolite transport in the tumor microenvironment? *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2021;20:162-168. DOI: 10.17941/agd.974118

Geliş Tarihi: 24.07.2021 • **Kabul Tarihi:** 06.10.2021

ve sigara gibi birçok faktör bulunmaktadır. Genetik faktörler açısından ise olguların %70'i sporadik, %25'i ailesel, %5 herediter dağılım göstermektedir. Kromozomal kararsızlık, mikro uydu kararsızlığı, Wingless ile ilgili entegrasyon bölgesi (WNT), mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), fosfoinositid-3 kinaz (PI3K), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), tümör protein 53 (TP53) genleriyle ilişkili mutasyon ve translokasyonlar literatürde yaygın moleküler mekanizmalardandır. Buna ek olarak, CpG adası metilasyon fenotipi (CIMP) gibi epigenetik düzenleyicilerin de karsinogeneze katkı sağladığı literatürde izlenmektedir (2).

Epigenetik düzenleyiciler arasında yer alan uzun kodlamayan ribonükleik asit (lncRNA) ve mikro ribonükleik asit (miRNA) tipleri gibi kodlanmayan ribonükleik asitler (ncRNA) son dönemlerde birçok kanser tipiyle ilişkilendirilmeye başlanmıştır (2). lncRNA'lar, transkripsiyon, translasyon ve bu mekanizmaların sentez sonrası düzenlenmelerinde rol oynayan 200 nükleotidden büyük transkriptler halinde sentezlenir (3). lncRNA'lar tümör progresyonu, apoptoz ve metastazi gibi kritik birçok süreçte tümör odağı ve mikro çevresinde onkogenik veya tümör süpresör etki gösterebilmektedir (4,5). Onkogenik aktivite gösteren lncRNA'lar yüksek ekspresyonu ile MYC'in onkogenik aktivitesini artırıcı veya WNT sinyal yolu üyelerinin ekspresyonlarını düzenleyici etki gösterirken (6), tümör baskılayıcı aktivite gösterenleri ise p53'e bağlı genlerin ekspresyonu başta olmak üzere tümör proliferasyonunu baskılayabilir. Özellikle tümör baskılayıcı lncRNA'ların ekspresyonu azaldığı zaman hücrelerde apoptoz karşı direnç geliştirerek hücre proliferasyonu artar (7).

lncRNA DPP10-AS1, 744 nükleotid uzunluğunda, 2q14.1'de lokalizedir. (8). Düşük DPP10-AS1 ekspresyonunun, ileri tümör nod metastaz (TNM) evresi, lenf nodu metastazi ve tümör farklılaşması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (9). Kolorektal kanserlerde WNT/ β -katenin sinyal yolağında ligandın yokluğu durumunda, sitozolik β -katenin çekirdek proteinler glikojen sentaz kinaz 3b (GSK-3b), adenomatoz polipozis koliden (APC) oluşan bir multiprotein kompleksi tarafından hızlı şekilde fosforile edilir. Ligandın varlığında ise GSK-3b, hücre membran reseptörüne bağlanarak inaktive olur. Bu durumda, fosforile edilmemiş β -katenin kompleksten salınarak ve nükleusa yer değiştirerek β -katenin'in c-MYC, siklin-D1 ve CD44 gibi hedef genleri aktive etmek için TCF/LEF transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girmesine izin verir (12-14). lncRNA DPP10-AS1, β -katenin nükleer translokasyonunun baskılanması ile WNT/ β -katenin yolunu inaktive ederek, metalloproteinaz protein doku baskılayıcı-3'ün (TIMP3) ekspresyonunu artırıp kolorektal tümörlerin me-

tastazını baskılar (15). lncRNA'lar, gen ekspresyonunu kontrol etmek için endojen bir moleküler sünger olarak görev alıp miRNA'ların işlevini düzenler. miR-127-3p, DPP10-AS1'in moleküler hedefleri arasında olup adenilat siklazı (ADCY1) düzenleyerek tümör baskılayıcı etki gösterebilmektedir (9,16).

Kronik hastalık ekseninde kanserde sistemik inflamatuvar yanıtın izlenmesi önem arz etmektedir. Kolorektal tümörlü olgularda tümör rezeksiyonu öncesi veya sonrası dönemde plazma belirteçlerinin izlenmesinin prognostik önemi olduğu çalışmalarda tespit edilmiştir (17-19). Yaptığımız literatür taramalarında lncRNA DPP10-AS1'in deneysel modellerde incelenmesine karşın klinikopatolojik korelasyonlarının değerlendirilmediği dikkatimizi çekmiştir. Oldukça sınırlı bilgi bulunan DPP10-AS1'in kolon ve rektum tutulumu gösteren tümörlerde ve tümör mikro çevresinde düzeyinin tespitini histopatolojik kriterler açısından değerlendirmeyi çalışmamızda amaçladık. Bunun yanı sıra çalışmamız fonksiyonel görevleri iyi karakterize edilmemiş olan lncRNA DPP10-AS1'in kolorektal kanserli olguların plazma proteinleri ve belirteçleriyle olan korelasyonlarını tespit ederek olası potansiyel rolünü açığa çıkarmayı da hedeflemektedir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Dizaynı

2014-2016 yılları arasında kolorektal kanser tanısı almış olgulardan plazma belirteçleri dosyasında bulunan 25 kadın, 26 erkek olmak üzere 50 hastanın tümör dokusu ve yapılan patolojik incelemeler sonucunda tümörsüz çevre dokusu örneklerinin formalinde tespit edilmiş parafine gömülü doku bloklarından 5-20 μ m kalınlığında kesitler alınarak biyolojik materyal ve klinikopatolojik veriler sağlanmıştır. Retrospektif çalışmamız Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 26.09.2018 tarihli 2018/204 etik kurul kararına binaen, Helsinki deklarasyon prensiplerine uyularak gerçekleştirilmiştir.

RNA İzolasyonu ve cDNA Sentezi

Parafin blok kesitlerinden RNeasy FFPE (Qiagen 73504, USA) kiti aracılığıyla üretici firma protokollerine uygun şekilde total RNA ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir. Elde edilen total RNA örnekleri spektrofotometrik olarak miktar tayini gerçekleştirildikten sonra %1'lik agaroz jel elektroforezi ile 28S, 18S ribozomal alt birimleri tespit edilerek kalite tayini yapılmıştır. Kaliteli RNA ekstrakte edilemeyen örnekler için işlem tekrarlanmıştır. Miktersal olarak eşitlenen total RNA örneklerinden lncRNA'lara özgü tamamlayıcı DNA'ya ters transkripsiyonu için PreAMP cDNA Synt-

hesis kiti (Qiagen 330451, USA) aracılığıyla üretici firma protokollerine uygun şekilde cDNA sentezi gerçekleştirildi.

Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (q-PCR)

DPP10-AS1 için ileri primer 5'- GGACAGGACACACACAGCAT-3', geri primer 5' -TGGAAGGAACAGGGAAGAAA-3' kullanılarak ve Housekeeping olarak GAPDH için ileri primer 5'- CTCTGCTCCTCTGTTGAC-3', geri primer 5'- GACCAAATCCGTTGACTCCG -3' kullanılarak QuantiTect SYBR Green PCR (Qiagen 204143) kiti protokollerine uygun şekilde primer bağlanma sıcaklığı 60 °C olarak q-PCR gerçekleştirildi. Tespit edilen Ct değerleri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi kullanılarak numunelerin DPP10-AS1'in bağıl ölçümü (Relative Quantification) hesaplandı.

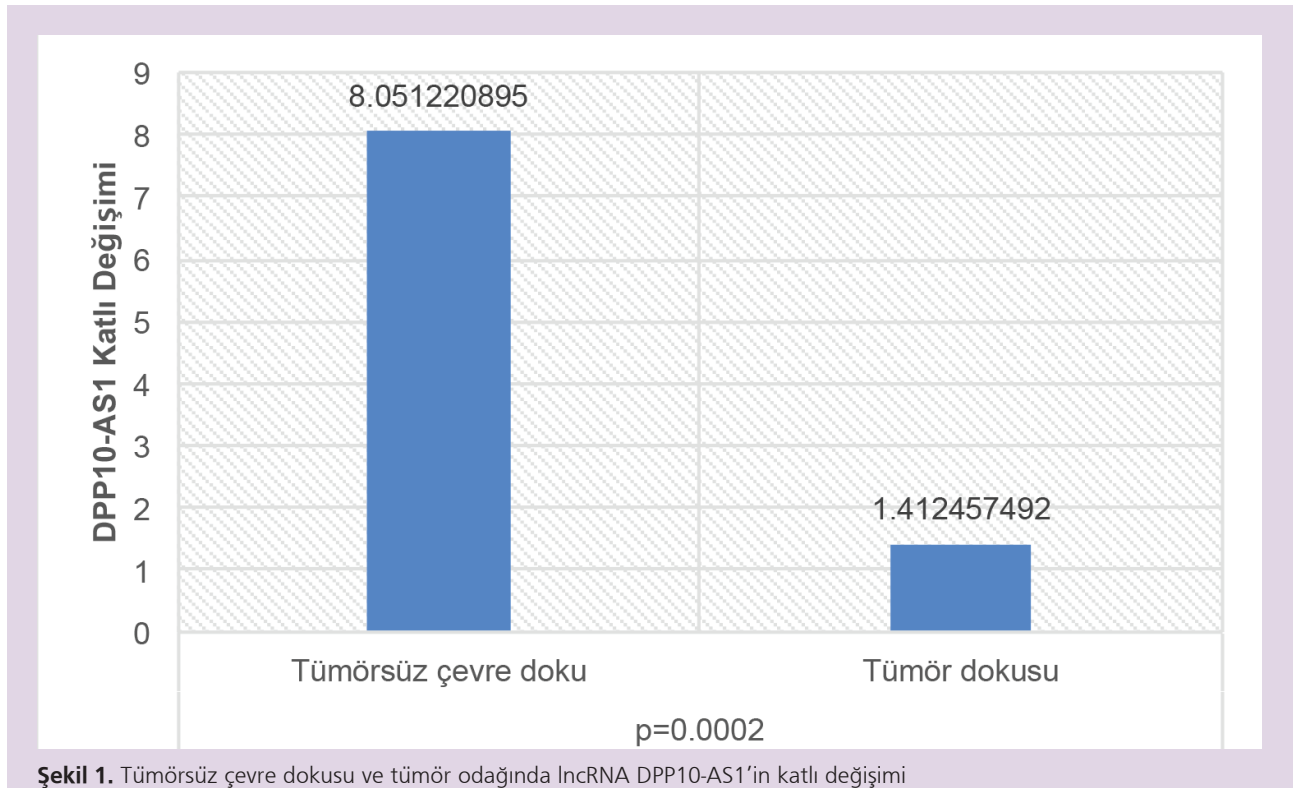
İstatistiksel Değerlendirme

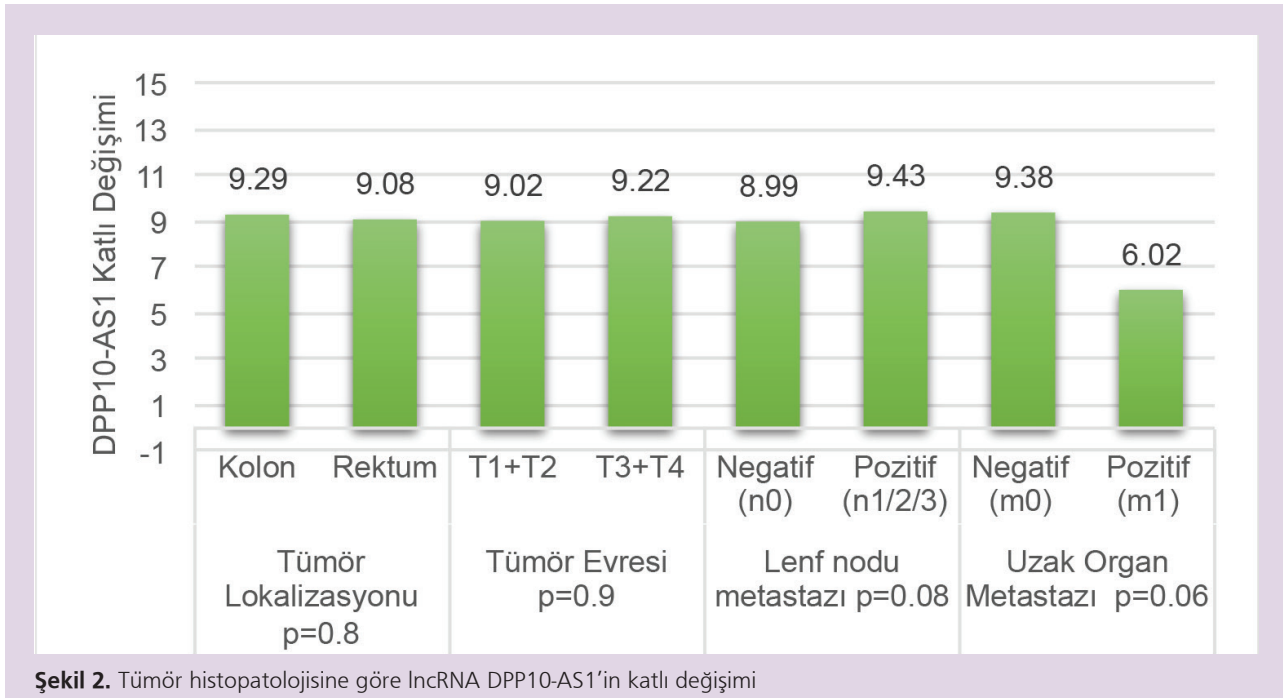
IBM SPSS 22. Versiyon kullanılarak tespit edilen katlı değişimlerin tümör ve tümörsüz çevre dokusu arasındaki farkları Mann-Whitney U testi aracılığıyla tespit edildi. DPP10-AS1 ile plazma parametreleri arasındaki korelasyonlar Spearman korelasyon testi aracılığıyla değerlendirilirken, histopatolojik evrelere göre DPP10-AS1 düzeylerinin karşılaştırılmasında student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

LncRNA DPP10-AS1'in katlı değişimi tümörsüz çevre dokusunda tümör dokusuna göre yaklaşık 5.7 kat yüksek olduğu tespit edilmiş olup, ilgili veri Şekil 1'de gösterilmiştir ($p = 0.0002$). Klinikopatolojik parametrelerde DPP10-AS1 düzeylerinin referans gene göre kaç kat değiştiği tespit edilmiş olup incelediğinde, erken tümör evresinde (T1 + T2) DPP10-AS1 9.02 ± 0.001 (%17.6) kat, ileri tümör evresinde (T3 + T4) ise 9.22 ± 0.10 (%82.4) kat olarak izlenmiştir. Benzer şekilde DPP10-AS1 düzeyinin lenf nodu metastazı olanlarda 9.43 ± 0.17 (%43.1) kat, olmayanlarda 8.99 ± 0.07 (%56.9) kat değiştiği gözlemlendi. Uzak organ metastazı olmayanlarda DPP10-AS1 için 9.38 ± 0.08 (%94.1) kat, uzak organ metastazı olanlarda ise 6.02 ± 0.30 (%5.9) kat değişim izlendi. Histopatolojik parametrelere göre DPP10-AS1 düzeyleri Şekil 2'de gösterilmiş olup, istatistiksel bir farklılık tespit edilmedi ($p > 0.05$).

Hastaların total protein düzeyi 29.18 ± 6.10 g/L, albümin 17.82 ± 2.72 g/L, amilaz 64.86 ± 14.23 U/L, bilirübin 1.51 ± 0.47 mg/dL, C-reaktif protein (CRP) 40.87 ± 10.91 mg/L, globulin 13.57 ± 2.12 g/L, kreatin 3.29 ± 1.11 mg/dL ve prokalsitonin 8.46 ± 2.26 ng/mL olarak tespit edildi.





Şekil 2. Tümör histopatolojisine göre lncRNA DPP10-AS1'in katlı değişimi

Tablo 1. DPP10-AS1'in katlı değişimiyle plazma proteinlerinin ve belirteçlerinin korelasyonları

DPP10-AS1		
9.18 ± 0.85 (Kat değişimi*)		
Plazma belirteçleri	r	p
Düzye ± SE**		
CRP (mg/L)		
40.87 ± 10.91	-.227	.189
Amilaz (U/L)		
64.86 ± 14.23	.450	.031
Prokalsitonin (ng/mL)		
8.46 ± 2.26	-0.26	.95
Kreatin (mg/dL)		
3.29 ± 1.11	-.017	.908
Albümin (g/L)		
17.82 ± 2.72	.403	.033
Globulin (g/L)		
13.57 ± 2.12	.256	.081
Bilirübin (mg/dL)		
1.51 ± 0.47	-.043	.77
Total protein (g/L)		
29.18 ± 6.10	-.085	.66

CRP: C-reaktif protein.

*Bu değer, her hastanın kendi tümör ifadesinden tümör içermeyen çevre doku ifadesinin çıkarılmasından sonra elde edilen farktan hesaplanan, tüm hastalar için kat değişimlerinin ortalamasıdır.

**SE: Standart Hata

Dokuda tespit edilen DPP10-AS1 düzeyinin, serum biyobelirteçleri ile olabilecek korelasyonları incelediğinde, albümin (r: ,403; p = 0.033) ve amilaz (r: ,450; p = 0.031) ile pozitif korelasyonları tespit edildi. Bu veriler Tablo 1'de sunulmuştur.

TARTIŞMA

Tüm kanser gruplarında olduğu gibi kolorektal kanserler için de lncRNA'lar aracılığıyla gerçekleşebilecek epigenetik değişimlerin saptanması önem arz etmektedir. Bu değişimlerin patofizyolojik mekanizmalarının deşifre edilmesi noktasında, fonksiyonel çalışmalara ek olarak tümör histopatolojisi ve plazma proteinleri gibi bilinen belirteçlerle klinikopatolojik ilişkilendirme çalışmaları potansiyel klinik önemlerinin ortaya çıkmasına yardımcı olacaktır. Onkogenik veya tümör baskılayıcı etkileri klinik çalışmalarda gösterilmiş lncRNA'ların prognostik ve prediktif öneminin dışında terapötik önemi olabileceği son dönemdeki çalışmalarda ortaya konmaktadır. Bu bağlamda lncRNA'ların ekspresyon seviyelerini düzenleyen terapötik yaklaşımlar tümör ve tümör mikro çevresi hücrelerinde malignite aleyhine sonuçlar doğurabilmektedir. Özellikle son birkaç yıl içerisinde antisense oligonükleotidler, nükleusa lokalize primerler ve transkript antagonistleri aracılığıyla farklı solid organ kanseri için dizayn edilmiş hücre kültürü modellerinde yaygın olarak prelinik ve sınırlı sayıda klinik sonuçlar invazyon ve tümör proliferasyonunu kısıtlayabildiğini göstermektedir (20,21). Bu eksende oldukça yeni olan lncRNA'ların fonksiyonel çalışmalarının klinikopatolojik açıdan irdelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yaygın etkileri tespit edilmiş lncRNA'ların aksine DPP10-AS1 için solid organ kanserlerine ilişkin sınırlı veri literatürde izlenmektedir. Serin proteaz ailesinin üyelerinden birini kodlayan DPP10 geninin intergenik lncRNA'sı DPP10-AS1'in DPP10'nun transkripsiyonunu baskılayarak hücre döngüsü ilerlemesinde ve apoptozdan kaçışta kilit rol oynadığı düşünülmektedir. Küçük hücre dışı akciğer kanserli olgularda yüksek DPP10-AS1 düzeyi tespit edilirken TNM ve kötü prognoz ile korelasyonları tespit edilmiştir (8). DPP10-AS1'in küçük hücre dışı akciğer kanserleri için intratümöral yüksek ekspresyonu onkogenik bir lncRNA olabileceği düşünülmektedir.

lncRNA-mRNA etkileşimleri kadar lncRNA-miRNA etkileşimlerinin de patofizyolojik süreçlerde önemli olduğu fonksiyonel çalışmalarda deşifre edilmiştir. DPP10-AS1'in moleküler etkileşenlerinden olan miR-127-3p, ADCY1 aktivitesini negatif düzenlemektedir. Kolorektal kanser kök hücrelerinde DPP10-AS1'in artan ekspresyonunun miR-127-3p'yi baskılayarak ADCY1 ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Bu durum proliferasyonun baskılanması ve apoptoza teşvik edici yönde yanıt oluşturmuştur (9). Kolorektal tümör dokusunda ise tümörsüz çevre dokuya kıyasla düşük gen anlatımı tespit edilmiştir. Intergenik DPP10-AS1'in ana nükleer kodlayıcısı DPP10'un benzer şekilde potasyum kanalını regüle ederek tümör hücresi ve mikro çevresinin düzenlenmesinde aktif rol oynadığı bildirilirken, kolorektal kanserli olguların western blotting sonuçlarına göre negatif olan olgularda kötü prognoz ve düşük sağ kalımla ilişkisi tespit edilmiştir (22-24).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda DPP10-AS1'in tümörsüz çevre dokusunda tümör dokusuna göre 5.7 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p = 0.0002$). Tümör histopatolojisine göre karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir değişiklik izlenmemiş sadece uzak organ metastazlı olgularda DPP10-AS1 düzeyi 1.5 kat düşük olarak gözlemlenmiştir ($p > 0.05$). Bu değişim; ileri evre kanserlerde tümör baskılayıcı etki hakimiyetinin zayıflamasının bir tezahürü olabileceğini düşündürmektedir. Bu veriler küçük hücre dışı akciğer kanserlerinden farklı olarak kolorektal tümörlerde direkt veya indirekt etkileşimlerle DPP10-AS1'in tümör baskılayıcı yönde etkisinin olduğu kanaatini doğurmaktadır.

DPP10-AS1'in kolorektal kanser patofizyolojisinde rol oynadığına dair tespit edilen kanıtların dışında klinik önemiyle ilişkin soru işaretlerini aydınlatılmak adına olguların akut faz yanıtlarını incelediğimiz zaman albümin (17.82 ± 2.72 g/L) ile orta düzeyde pozitif korelasyon tespit ettik. Kronik hastalıklarda hastanın inflamatuvar, immün sistem ve nutrisyonel tablosunun iyi bir ayırıcı olan albümin dü-

zeyleri kanser hastalarında tedavi öncesinde yaygın olarak düşük olarak tespit edilir. Kanserli olgularda düşük albümin düzeyi ile hastanın düşük sağ kalımı arasında paralel bir ilişki çalışmalarda tespit edilmiştir (25). Benzer şekilde CRP/albümin oranının kolorektal kanserli olguların izleminde prognostik öneme sahip olduğu tespit edilmiş olup, yüksek oranlar ile kötü prognoz ilişkilendirilmiştir. Tedavi sonrası dönemde ise CRP/albümin düzeyi kemoterapötik ajana tolerans ve yanıt süreçlerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (26-28).

lncRNA DPP10-AS1'in genomik dizisini kodlayan DPP10 için farklı izoformlar tespit edilmiş olup bir serin proteaz ailesi üyesini kodlamasına karşın serin kalıntısının yokluğundan dolayı aktif enzimatik aktivite gösterememektedir. Buna karşın membran proteini olan DPP10'un ekspresyonunun hücre membranında voltaj kanallarının aktivitesini değiştirebildiği çalışmalarda tespit edilmiştir (29). Albüminin onkotik basıncı düzenlemesi ve taşıyıcı protein vazifesi göz önüne alındığında DPP10-AS1'in tümör mikro çevresindeki artışı ile korelasyonu kolorektal tümörlerden açığa çıkan sekonder metabolitlerin tümörsüz çevre dokusu tarafından drene edilmesi fikrini akla getirmektedir. Bu bağlamda albüminle beraber tümör-periferik damar aksında koordineli transport ve düzenlenme sürecinde kilit bir rolünü hedefleyen deney modellerinin tasarlanması uygun bir strateji olacaktır.

DPP10-AS1'in serum belirteçleri ile korelasyonlarını incelediğimizde amilaz ile olan korelasyonu dikkatimizi çekmiştir. Serum amilaz düzeyinin yüksek seyretmesi barsak obstrüksiyonu ve strangülasyonu sebebiyle meydana gelmesine karşın kolorektal kanserlerle direkt ilişkisi literatürde tespit edilmemiştir. Retrospektif bir çalışmada intraduktal müsinöz neoplazi skoruyla serum amilaz ve lipaz düzeylerinin korelasyonu tespit edilmiş olup, normal aralığın dışındaki yüksek veya düşük düzeyler malignite riskiyle ilişkilendirilmiştir (30). Pankreatik ve parotis kökenli alfa amilazın her dokuda spesifik endojen sentezi hala bilinmemektedir. Buna karşın oldukça fazla izoenzimi tanımlanan amilazın pankreastan sonra ikinci sırada duodenumda eksprese edildiği tespit edilmiştir. Bu noktadan hareketle kolon hücre hatlarındaki amilaz ekspresyonunun RNA interferans ile baskılanması sonucunda hücre farklılaşmasının ve çoğalmasının baskılandığı saptanmıştır (31). Çalışmalarda elde edilen bu kanıtlar; amilaz izoformlarının normal düzeydeki kolorektal dokuda varlığının malign tümörlü dokularda da normal sınırların dışına çıktığını göstermektedir. Tümör mikro çevresinde anjiolenfatik faaliyetle ilişkili olabilecek amilaz aktivitesinin damar yatağından periferik dolaşıma katılması serum düzeylerinde değişikliğe sebep olabilir. Küçük örneklemli çalışmamızda

normal sınırlar içerisinde olduğunu izlediğimiz amilaz düzeyi buna karşın hastalarda DPP10-AS1 ile pozitif korelasyon göstermiştir. Bu durum bize tümör mikro çevresinde meydana gelen birçok değişiklik arasında olan anjiogenez, lenfatik drenaj, mikro metastaz mekanizmalarında DPP10-AS1 ve amilazın görev alabileceğini düşündürmektedir. Epitelyal-mezenkimal geçişler (EMT'ler) sürecinde kompleks bağ dokunun değişimlerinin bir tezahür olabileceğini düşündüğümüz amilazın barsak malign hücrelerinin hücre proliferasyonu ve farklılaşmasıyla ilişkisi Date ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları makalelerinde vurgulanmaktadır (31). Bu bağlantılardan yola çıkarak literatürde sınırlı veri bulunan DPP10-AS1'in kanser biyolojisi açısından rolünü düşündüğümüzde tümör histopatolojisiyle ilişkisinden ziyade tümörün çevre dokusunda yüksek ekspresye olduğu izlenmektedir. Bu veriler bize DPP10-AS1'in kolorektal kanserlerde tümör hücresindeki değişimlere katkısından çok daha fazlasını tümör mikro çevresindeki düzenlemelerle sunduğu hipotezini düşündürmektedir.

Kolorektal kanserli olgu sayısının düşük olması, olguların serum örneklerinde sirküler DPP10-AS1 düzeyinin incelenmemiş olması sınırlayıcı faktörlerimizdendir. Çalışmamızın bir sonraki aşaması; tespit ettiğimiz tümörsüz çevre dokusundaki yüksek ekspresyonun sebebine yönelik immünohistokimyasal çalışmalarla mikro çevre formasyonundaki hücre gruplarının tespiti ve serum örneklerinde DPP10-AS1 düzeylerinin tespit edilmesi olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 26.09.2018 tarihli 2018/204 etik kurul kararına binaen araştırma gerçekleştirilmiştir. Tüm olgulara bilgilendirilmiş onam formu okunarak imzalatılmış olup, araştırma protokolünde Helsinki deklarasyon prensiplerine uyulmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Finansal Destek: Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: TF.ALT.19.19

KAYNAKLAR

- Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, et al. Colorectal cancer. Nat Rev Dis Primers 2015;1:15065.
- Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. Int J Mol Sci 2017;18:197.
- Zhang J, Zhang A, Wang Y, et al. New insights into the roles of ncRNA in the STAT3 pathway. Future Oncol 2012; 8:723-730.
- Jin YT, Lv L, Yu JG, et al. Long intergenic non-coding RNA APOC1P1-3 inhibits apoptosis by decreasing α -tubulin acetylation in breast cancer. Cell Death Dis 2016;7:e2236.
- Yuan JH, Yang F, Wang F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF-beta promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. Cancer Cell 2014;25:666-81.
- Hamilton MJ, Young MD, Sauer S, Martinez E. The interplay of long non-coding RNAs and MYC in cancer. AIMS Biophys 2015;2:794-809.
- Gibb EA, Brown CJ, Lam WL. The functional role of long non-coding RNA in human carcinomas. Mol Cancer 2011;10:38.
- Tian H, Pan J, Fang S, et al. Epigenetic regulation contributes to the oncogenic role of DPP10-AS1 in lung cancer. SSRN 2019;3421596.
- Liu G, Zhao H, Song Q, et al. Long non-coding RNA DPP10-AS1 exerts anti-tumor effects on colon cancer via the upregulation of ADCY1 by regulating microRNA-127-3p. Aging (Albany NY) 2021;13:9748-65.
- Polakis P. Wnt signaling in cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012;4(5):a008052.
- Li F, Chong ZZ, Maiese K. Winding through the WNT pathway during cellular development and demise. Histol Histopathol 2006;21:103-24.
- Polakis P. Wnt signaling and cancer. Genes Dev 2000;14:1837-51.
- Kikuchi A. Regulation of beta-catenin signaling in the Wnt pathway. Biochem Biophys Res Commun 2000;268:243-8.
- Giles RH, van Es JH, Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. Biochim Biophys Acta 2003;1653:1-24.
- Lin J, Tan X, Qiu L, et al. Long noncoding RNA BC032913 as a novel therapeutic target for colorectal cancer that suppresses metastasis by upregulating TIMP3. Mol Ther Nucleic Acids 2017;8:469-81.
- Ballantyne MD, McDonald RA, Baker AH. lncRNA/MicroRNA interactions in the vasculature. Clin Pharmacol Ther 2016;99:494-501.
- McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. Br J Surg 2003;90:215-9.
- Skinner AC, Steiner MJ, Henderson FW, Perrin EM. Multiple markers of inflammation and weight status: cross-sectional analyses throughout childhood. Pediatrics 2010;125:e801-9.
- Fox P, Hudson M, Brown C, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. Br J Cancer 2013;109:147-53.
- Dai M, Chen X, Mo S, et al. Meta-signature lncRNAs serve as novel biomarkers for colorectal cancer: integrated bioinformatics analysis, experimental validation and diagnostic evaluation. Sci Rep 2017;7:46572.
- Arun G, Diermeier SD, Spector DL. Therapeutic targeting of long non-coding RNAs in cancer. Trends Mol Med 2018;3:257-77.
- Qi SY, Riviere PJ, Trojnar J, Junien JL, Akinsanya KO.. Cloning and characterization of dipeptidyl peptidase 10, a new member of an emerging subgroup of serine proteases. Biochem J 2003;373:179-89.
- Allen M, Heinzmann A, Noguchi E, et al. Positional cloning of a novel gene influencing asthma from chromosome 2q14. Nat Genet 2003;35:258-63.
- Park HS, Yeo HY, Chang HJ, et al. Dipeptidyl peptidase 10, a novel prognostic marker in colorectal cancer. Yonsei Med J 2013;54:1362-9.

25. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010;9:69.
26. Lu X, Guo W, Xu W, et al. Prognostic value of the Glasgow prognostic score in colorectal cancer: a meta-analysis of 9,839 patients. *Cancer Manag Res.* 2018;11:229-49.
27. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. The significance of the C-reactive protein to albumin ratio as a marker for predicting survival and monitoring chemotherapeutic effectiveness in patients with unresectable metastatic colorectal cancer. *Springerplus* 2016;5:1798.
28. Tominaga T, Nonaka T, Sumida Yet al. The C-reactive protein to albumin ratio as a predictor of severe side effects of adjuvant chemotherapy in stage III colorectal cancer patients. *PLoS One* 2016;11:e0167967.
29. Belau F, Metzner K, Christ T, et al. DPP10 is a new regulator of Nav1.5 channels in human heart. *Int J Cardiol* 2019;284:68-73.
30. Roch AM, Parikh JA, Al-Haddad MA, et al. Abnormal serum pancreatic enzymes, but not pancreatitis, are associated with an increased risk of malignancy in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Surgery* 2014;156:923-9.
31. Date K, Yamazaki T, Toyoda Y, Hoshi K, Ogawa H. α -Amylase expressed in human small intestinal epithelial cells is essential for cell proliferation and differentiation. *J Cell Biochem* 2020;121:1238-49.

İnflamatuvar barsak hastalarında vedolizumab deneyimi: Tek merkez verileri

Vedolizumab experience in patients with inflammatory bowel disease: Single center data

İD Ayça Gökçen DEĞİRMENCİ SALTÜRK

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

Giriş ve Amaç: Vedolizumab, orta ve ağır aktiviteli inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan $\alpha 4\beta 7$ integrindir. Tümör nekroz faktör antagonisti ilaçlar ile tedavi başarısı sağlanamamış inflamatuvar barsak hastalarında tercih edilmektedir. Çalışmamızda tümör nekroz faktör antagonistine cevapsız, komplike hasta gruplarında tek merkez verileriyle vedolizumab tedavisinin 12. aydaki etkinliğini ve güvenilirliğini araştırdık. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2019- Eylül 2020 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine başvuran 6 aydan uzun vedolizumab tedavisi almış tümör nekroz faktör antagonisti deneyimli hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Vedolizumab tedavisi öncesi ve 12. ayda endoskopik remisyon kaydedilmiştir. **Bulgular:** Tüm hastaların 17'si (%48.5) kadındı. Yaş ortalaması 43 ± 13 'tü (22-76). Bu hastalardan 23'ü Crohn hastası ve 12'si ülseratif kolit hastasıydı. Crohn hastalarının 15'inde (%65.2) endoskopik remisyon sağlanırken, 8 hasta (%34.78) cevapsız kabul edildi. Ülseratif kolitte ise endoskopik remisyon ve cevapsız hasta sayısı eşitti ($n = 6$, %50). **Sonuç:** Çalışmamızda, tümör nekroz faktör antagonisti deneyimli hastalarda, özellikle Crohn hastaları olmak üzere inflamatuvar barsak hastalarında vedolizumab kullanımının etkin ve güvenilir olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Crohn hastalığı, ülseratif kolit, vedolizumab

Background and Aims: Vedolizumab is an $\alpha 4\beta 7$ integrin used in the treatment of moderate-to-severe inflammatory bowel disease. It is preferred in patients with tumor necrosis factor antagonist experience. In our study, we evaluated the efficiency and safety of vedolizumab treatment at 12 months in complicated groups who were unresponsive to tumor necrosis factor antagonist treatment. **Materials and Method:** Patients admitted to the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Gastroenterology Clinic between January 2019 and September 2020 were included in the study. The patients had been receiving vedolizumab treatment for more than 6 months. Seventeen (48.5%) patients were female. **Results:** Endoscopic remission was achieved in 15 (65.2%) patients with Crohn's disease, whereas 8 (34.78%) patients were considered unresponsive. Endoscopic remission was recorded before vedolizumab treatment and after 12 months. The mean age was 43 ± 13 (22 - 76) years. A total of 23 patients had Crohn's disease and 12 patients had ulcerative colitis. In ulcerative colitis, the number of endoscopic remission and unresponsive patients were equal ($n = 6$, 50%). **Conclusion:** In our study, it was observed that the use of vedolizumab in patients with tumor necrosis factor antagonist experience was effective and safe.

Keywords: Crohn disease, ulcerative colitis, vedolizumab

GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalığında (İBH) [Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit hastalığı (ÜK)] tedavinin amacı kalıcı klinik, mukozal ve histolojik iyileşmenin sağlanmasıdır (1). Konvansiyonel tedaviler, tedavi yetersizliğinin olması (aminosalisilatlar) veya yan etki profillerinin yüksek olması (kortikosteroidler/azatiopürin/metotreksat/6-merkaptopürin) nedeniyle biyolojik ilaçların kullanılma ihtiyacını doğurmuştur (2). Ülkemizde orta ve şiddetli İBH hastalarında biyolojik ajan olarak tümör nekroz faktör antagonistlerinin (anti-TNF) ilk tedavi seçeneği olarak kullanılması zorunlu olmakla beraber enfeksiyon ve malignite riskini artırması ve bazı hastalarda primer veya sekonder cevapsızlık gelişmesi, bu ajanların uzun dönem kullanılmasını sınırlamaktadır (3).

Vedolizumab, orta ve ağır aktiviteli İBH tedavisinde kullanılan humanize edilmiş bir immünglobulin G1 monoklonal antikor olup alpha-4-beta-7 ($\alpha 4\beta 7$) integrin heterodimeridir (4). Bu etkiyi, $\alpha 4\beta 7$ integrin-pozitif inflamatuvar hücrelerin barsak dokusuna geçişini inhibe ederek ortaya çıkarır. $\alpha 4\beta 7$ integrinin endotel hücrelerinde açığa çıkan mukozasal adresin hücre adhezyon molekül-1 (MAd-CAM-1) ile etkileşimini bloke ederek gösterir (5,6). MAd-CAM-1 gastrointestinal traktan eksprese edilir ve primer olarak inflamatuvar hücrelerin barsağa migrasyonunu engeller, bu da sistemik etki yapan TNF antagonisti ilaçların yarattığı yan etki profilinden farklı olmasını sağlamaktadır (7). İBH'larında vedolizumabın indüksiyon ve remisyon devamlılığında etkinliği GEMINI 1-2 (8,9) çalışmalarında

İletişim: Ayça Gökçen DEĞİRMENCİ SALTÜRK
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği
Tıbbiye Caddesi, Üsküdar/İstanbul
E-mail: aycasalturk@gmail.com

Değirmenci Saltürk AG. Vedolizumab experience in patients with inflammatory bowel disease: Single center data. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:169-173. DOI: 10.17941/agd.1005038

Geliş Tarihi: 22.10.2021 • Kabul Tarihi: 27.10.2021

ve uzun dönem etkinlik devamı ve güvenliği GEMINI-LTS çalışmalarında gösterilmiştir (10,11). Ancak randomize kontrollü çalışmalar katı dahil edilme kriterleri ve seçilmiş homojen hasta grupları üzerinde yapılmakta olup, gerçek yaşam verilerini yansıtmayabilmektedir.

Çalışmamızda gerçek hayat verileri ile TNF antagonistine cevapsız, komplike hasta gruplarında tek merkez verileriyle vedolizumab tedavisinin 12. aydaki etkinliğini ve güvenirliliğini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız; Haydarpaşa Numune Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran klinik, endoskopik, radyolojik olarak tanı konmuş, orta veya ağır CH ve ÜK hastalarda yapılmış, kontrolsüz, retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamız için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan onay alınmıştır (23.02.2021 tarih ve E-62977267-903.99 sayı).

Ocak 2019- Eylül 2020 tarihleri arasında 6 aydan uzun süre vedolizumab tedavisi alan TNF antagonist deneyimli 18 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, ko-morbid hastalıkları, sigara kullanımı, hastalık tipi ve süresi kaydedilmiştir. İBH tedavisinde kullanılan ilaçlar (azatiopürin kullanımı, vedolizumab tedavisi öncesinde kullanılan TNF antagonisti ilaçlar), vedolizumab tedavisine başlanmadan önce ve ilaç başlandıktan sonra yapılan kontrol endoskopik aktivite skor kayıtları hastanemizin elektronik sisteminden elde edilmiştir. Çalışmanın COVID-19 pandemi dönemine denk gelmesinden ve retrospektif olmasından dolayı kayıtlar yeterli tutulmamış, başlangıç klinik aktivite skorlarına ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlere tüm hastalarda ulaşılamamıştır.

Tek veya iki ardışık TNF antagonist tedavisine yanıtız orta ve şiddetli CH veya ÜK hastalarında vedolizumab tedavisine başlanmıştır. Vedolizumab tedavisi 0-2-6. haftalarda ve sonrasında tedavi cevabına göre 4 veya 8 haftada bir gastroenteroloji servisinde IV 300 mg olarak uygulanmıştır. Tedavi başlangıcından sonraki 6 aylık periyod içerisinde fistül gelişen veya operasyon geçiren hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmamızın istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistic 23 kullanılmıştır. Tanımlayıcı verilerden kategorik değer olanlar n ve yüzde, numerik değer olanlar ise standart deviasyon ve mean olarak verilmiştir.

BULGULAR

Ocak 2019-Eylül 2020 tarihleri arasında 6 aydan uzun süre vedolizumab tedavisi almış 35 İBH hastası çalışma-

mıza dahil edildi. Tüm hastaların 17'si (%48.5) kadındı. Yaş ortalaması 43 ± 13 'tü (22-76). Bu hastalardan 23'ü CH ve 12'si ÜK hastasıydı. Tedavi başlangıcında ilk 6 aylık dönem tedavi cevapsız hastalar (primer cevapsızlık-fistül gelişimi-opere olan hastalar) ve yan etki gelişiminden dolayı tedaviden çıkarılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar değerlendirilirken CH ve ÜK hastalığı olarak 2 alt grupta toplandı. Hastaların demografik bulguları, klinik özellikleri ve endoskopik skorları Tablo 1'de gösterilmiştir.

CH için endoskopik remisyon; SES-CD'nin ≤ 4 olması, ÜK hastalarında ise Mayo skorunun 0-1 olması kabul edildi. Opere edilmiş CH ise Rutgeerts' skoru 0-1 endoskopik remisyon olarak kabul edildi. Mukozasal iyileşme ise ülser olmaması olarak tanımlandı. İlk infüzyondan sonra 12 ayını tamamlamış hastalarda endoskopik remisyon değerlendirildi. COVID-19 pandemisi olmasından dolayı bazı hastaların 12. ay endoskopik kontrolü yapılamayıp bu süre 2-4 ay kadar uzatılabildi. CH hastalarının 15'inde (%65.2) endoskopik remisyon sağlanırken, 8 (%34.78) hasta cevapsız kabul edildi. ÜK hastalarında ise endoskopik remisyon ve cevapsız hasta sayısı eşitti (n = 6, %50).

Hastaların vedolizumab öncesi kullandıkları biyolojik ajanlar karşılaştırıldığında, remisyon sağlanan 15 CH hastasının; 8'inde (%22.9) sadece infliximab (IFX), 3'ünde (%8.6) sadece adalimumab (ADA), 4 (%11.4) hastada ise iki biyolojik ajanın kullanıldığı görüldü. Cevapsız hastalarda ise 1 (%2.9) hastanın IFX, 3 (%8.6) hastanın ADA ve her iki biyolojik ajanın kullanıldığı 4 (%11.4) hasta izlendi. ÜK hastalarını incelediğimizde ise remisyon grubu ile cevapsız grubun birbirine eşit olduğu gözlemlendi (IFX grubu n = 3 (%8.6), ADA grubu n = 1 (%2.9), IFX & ADA grubu n = 2 (%5.7). Bu hasta grupları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bir ÜK ve bir CH hastası kısmi cevaplı oldukları için tedavileri 8 haftadan 4 haftaya çekildi. İki hastada da 12. ayın sonunda endoskopik remisyon gelişti.

Yan etki profilimize baktığımızda ise, bir hastada 6. ay şiddetli artralji, bir hastada ise bulantı şikayeti olup her iki hastada da tedavi devamında şikayetler kayboldu. Bir hastada tedavinin 19. ayında larenks kanseri gelişti. Bir hastada ise tedavinin 7. ayında tüberküloz menenjitisi gelişti. Bu hastaların tedavileri sonlandırıldı.

TARTIŞMA

Çalışmamız, bir veya daha fazla TNF antagonisti deneyimli, 12 aydan uzun süre vedolizumab tedavisi almış hastalarda; demografik özellikler, klinik bulgular, endoskopik remisyon ve mukozal iyileşmeyi gösteren tek merkezli gerçek yaşam verilerinin araştırıldığı bir çalışmaydı. 12. ay kontrolünde endoskopik cevap CH'larının %65.2'sinde (15/23), ÜK hastalarının ise %50'sinde (6/12) görüldü.

Tablo 1. Çalışmadaki ÜK ve CH hastalarının demografik bulguları ve klinik özellikleri; n (%)

	CH	ÜK
Kadın, n (%)	11 (47.8)	6 (50)
Yaş, (ort)	46	37
Ko-morbid hastalık, n (%)	5 (21.7)	4 (33.3)
Sigara, aktif içici, n (%)	7(30.4)	0 (0)
Montreal sınıflamasına göre lokalizyon		
L1 (ileal): L2 (kolonik): L3 (ileokolonik) n (%)	9 (39): 5 (21): 9 (39)	
Hastalık yaşı		
A1 (< 16 yıl): A2 (17-40 yıl): A3 (> 40 yıl)	2: 16: 3	
ÜK sınıflaması (Montreal)		
E1 (rektit): E2 (distal kolit): E3 (pankolit)		0: 1 (8.3): 11 (91.6)
Vedolizumab tedavisi öncesi kolonoskopi		
Mayo skor 1: 2: 3		0: 0: 12 (100)
İnflamasyon	17 (73.9)	
Stenoz	6 (26)	
Vedolizumab öncesi anti-TNF kullanımı n (%)		
Adalimumab	6 (26)	2 (16.6)
İnfliksımab	9 (39.1)	6 (50)
İnfliksımab +adalimumab	8 (34.7)	4 (33.3)
Azatiopirün kullanımı		
Halen kullanan	2	4
EBV negatif hiç başlanmamış	7	1
Kesilmiş (yan etki/yanıtsızlık)	5:9	2:5
52 hafta vedolizumab kullanım sonrası		
Endoskopik aktivite skoruna göre kontrol n (%)		
Remisyon	15 (65.2)	6 (50)
Cevapsız	8 (34.78)	6 (50)

ÜK: Ülseratif kolit, CH: Crohn hastalığı, TNF: Tümör nekrozis faktör, EBV: Epstein-Barr virüs.

Tablo 2. Tedavi öncesinde kullanılan biyolojik ajan ile tedavi sonrası remisyon-cevapsızlık oranı, n (%)

		Endoskopik Remisyon			Cevapsız		
		IFX	ADA	IFX&ADA	IFX	ADA	IFX&ADA
Tanı	CH n (%)	8 (%22.9)	3 (%8.6)	4 (%11.4)	1 (%2.9)	3 (%8.6)	4 (%11.4)
	ÜK n (%)	3 (%8.6)	1 (%2.9)	2 (%5.7)	3 (%8.6)	1 (%2.9)	2 (%5.7)

IFX : İnfliksımab; ADA: Adalimumab, ÜK: Ülseratif kolit, CH: Crohn hastalığı.

GEMINI 1 ÜK ve GEMINI 2 CH'larında vedolizumab kullanımını değerlendirmek için yapılan ilk randomize, prospektif, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalardır. 6. ve 52. haftalarda (indüksiyon ve remisyon tedavisi) yapılan değerlendirmelerde; ÜK hastalarında 6. haftada klinik cevap ve remisyon oranları %47.1 - %16.9 iken, CH'ında bu oran %31.4 - %14.5 olarak saptanmıştır. 52. haftada bu oran ÜK hastalarında %56.6 - %41.8 ve CH'ında

ise %39.0 - %43.5 bulunmuştur (8,9). GEMINI çalışması uzun dönem verilerinde ise, indüksiyon tedavisinde cevap alınan ÜK hastalarında çalışma 104. haftaya uzatıldığında remisyon oranının %88'e, 152. haftada ise %96'ya çıktığı gözlenmiştir (10). 6. haftada indüksiyon tedavisine cevap veren GEMINI 2 hasta grubunda ise 104. haftada %83, 152. haftada ise %89 remisyon oranları elde edilmiştir (11).

Bizim hasta grubumuzda CH'larının endoskopik remisyon oranları ÜK hasta grubuna göre daha yüksek olarak saptanmıştı. Bu sonucun olası nedeni ise CH'larında orta şiddetli aktivitesi olan hasta sayısı daha fazlayken, ÜK hasta grubunda ağır şiddetli aktivitesi olan hastaların yoğunlukta olmasıydı. Crohn hastalarında erken dönem biyolojik ajan kullanımı planlanırken, ÜK hastalarında konvansiyonel tedaviden biyolojik ajanlara geçiş daha geç olmaktadır.

Fransa GETAID grubunun gerçek yaşam verilerini yayınladıkları kohort çalışmasında; TNF antagonist deneyimli orta-şiddetli İBH olan 294 hasta üzerinden yapılan prospektif çalışmada 6. ve 54. haftalar değerlendirilmiştir. 6. haftada ÜK hastalarında %32, CH'larında ise %31 klinik remisyon sağlandığı gözlenmiştir. 54. haftada ise klinik remisyon oranı ÜK hastalarında %40, CH'larında ise %27.2 bulunmuştur. Mukozal iyileşme ise ÜK'te %54.8, CH'nda ise %29.8 olarak belirtilmiştir (12).

İsveç grubunun (SWIBREG) yaptığı geniş, prospektif kohort çalışmada 52. haftada ÜK ve CH hastalarında klinik remisyon oranı %64 - %60 olarak rapor edilmiştir. Bu hastaların %86'sı TNF antagonisti deneyimlidir (13). Bizim çalışmamıza en yakın veriler bu çalışmada saptanmıştır.

İsrail grubunun gerçek yaşam verilerine bakıldığında; 52. hafta cevabı CH'larında 62/133 (%46.7), ÜK hastalarında ise 27/60 (%45) olarak saptanmıştır (14).

Vivo ve ark.nın 102 hasta ile yaptığı prospektif çalışmada; ÜK hastalarında 14. haftada %55 oranında klinik remisyon sağlanmış, mukozasal iyileşme ve klinik remisyon oranları ise 22. haftada ÜK hastalarında %69 - %76 iken CH'larında bu oran %30 - %52 olarak bulunmuştur (15).

Amerika'nın çok merkezli, kohort çalışması olan ve gerçek yaşam verilerini yansıtan VICTORY çalışmasında ise 52. haftada CH'larında klinik remisyon %35, mukozasal iyileşme %63, derin remisyon ise %26 olarak elde edilmiştir (16). %71 TNF antagonisti deneyimi olan ÜK hastalarında 12 ay değerlendirilmesinde klinik remisyon %51, endoskopik remisyon ise %41 iken, %14 ile derin remisyon saptanmıştır (17). Yapılan çalışmalarda TNF antagonisti naive ve deneyimli hastalar karşılaştırılmış ve naive hastalarda daha yüksek düzeyde remisyon sağlandığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ülkemizin sağlık sistemi naive hastalarda vedolizumab kullanımına -birinci biyolo-

jik ajan olarak- izin vermediği için biz çalışmamızda böyle bir karşılaştırma yapamadık.

Colombel ve ark. vedolizumab güvenilirliği ile ilgili yapmış oldukları çalışmada vedolizumabın ciddi veya fırsatçı enfeksiyon riskini artırmadığını göstermiştir. Ayrıca malignite riski 0.1/100 insan-yılı olarak belirtilmiştir. Toplamda 18 hastada malignite saptanmış olup sıklıkla gastrointestinal maligniteler tespit edilmiştir. ≥ 20 infüzyon dozu almış olan hastalarda ise daha sıklıkla gastrointestinal sistem dışında maligniteler bulunmuştur (18). Bizim vaka grubumuzda 1 hastada 19. ayda larenks kanseri geliştiği saptandı.

Siew ve ark. tarafından vedolizumab tedavisi alan hastalarda fırsatçı enfeksiyon ve tüberküloz gelişme sıklığının değerlendirildiği literatürde toplam 5 hastada tüberküloz (2 hastada latent tüberküloz, 3 hastada pulmoner tüberküloz) saptanmış ve bu hastaların hepsinin endemik bölgelerde yaşadıkları belirtilmiştir (0.1/100 insan yılı). İlk infüzyondan ortalama 105 gün sonra (46-938 gün) tanıları konmuş olduğu saptanmıştır (19). Bizim vaka grubumuzda infliksimab tedavisi öncesi izoniyazid profilaksisi almış olan ÜK hastamızda vedolizumab tedavisinin 7. ayında tüberküloz menenjitisi gelişti.

Bizim çalışmamızda bazı eksik noktalar bulunmaktaydı. Retrospektif olarak tasarlanan çalışmada başlangıç klinik aktivite skorları kayıt edilmediği için hastalık başlangıcı değerlerine ulaşamadı. Raporlu ilaçların COVID-19 pandemisinden dolayı poliklinik başvurusu olmadan eczaneden temin edilebilmesinden dolayı hastaların takibi yeterince yapılamayıp, kontrol klinik aktivite skorları ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerine ulaşamadı. Bundan dolayı klinik remisyonları değerlendirilemedi.

Sonuç olarak çalışmamızda, TNF antagonisti deneyimli hastalarda, özellikle CH'ları olmak üzere İBH hastalarında vedolizumab kullanımının etkin ve güvenilir olduğu gözlemlenmiştir.

Etik Kurul: Bu çalışma için Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurulundan onay alınmıştır (23.02.2021 tarih ve E-62977267-903.99 sayılı).

Çıkar Çatışması: Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul eder.

Finans: Yazar bu makale için herhangi bir finansal destek beyan etmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. Am J Gastroenterol 2015;110:1324-38.
2. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. World J Gastroenterol 2008;14:354-77.

3. Annese V, Duricova D, Gower-Rousseau C, Jess T, Langholz E. Impact of new treatments on hospitalisation, surgery, infection, and mortality in IBD: A focus paper by the epidemiology committee of ECCO. *J Crohns Colitis* 2016;10:216-25.
4. Garnock-Jones KP. Vedolizumab: a review of its use in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis or Crohn's disease. *BioDrugs* 2015;29:57-67.
5. Fedyk ER, Wyant T, Yang LL, et al. Exclusive antagonism of the $\alpha 4 \beta 7$ integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2107-19.
6. Soler D, Chapman T, Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti-alpha4beta7 integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;330:864-75.
7. Hesterberg PE, Winsor-Hines D, Briskin MJ, et al. Rapid resolution of chronic colitis in the cotton-top tamarin with an antibody to a gut-homing integrin alpha 4 beta 7. *Gastroenterology* 1996;111:1373-80.
8. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711-21.
9. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369:699-710.
10. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:400-11.
11. Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11:412-24
12. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, et al; OBSERV-IBD study group and the GETAID. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:310-21
13. Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, et al; SWIBREG Vedolizumab Study Group. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol* 2017;52:722-9.
14. Kopylov U, Avni-Biron I, Ron Y, et al. Effectiveness and safety of vedolizumab for maintenance treatment in inflammatory bowel disease-The Israeli real world experience. *Dig Liver Dis* 2018;51:68-74.
15. Vivio EE, Kanuri N, Gilbertsen JJ, et al. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. *J Crohns Colitis* 2016;10:402-9.
16. Dulai PS, Singh S, Jiang X et al. The real world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: Results from the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1147-55.
17. Narula N, Peerani F, Meserve J, et al. Vedolizumab for ulcerative colitis: Treatment outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1345.
18. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839-51.
19. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, et al. Low frequency of opportunistic infections in patients receiving vedolizumab in clinical trials and post-marketing setting. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2431-41.

Diyabetik ketoasidozun nadir bir komplikasyonu: Akut özofageal nekroz

A rare complication of diabetic ketoacidosis: Acute esophageal necrosis

①Azar ABİYEY¹, ①Tuğçe TOPOĞLU ÇAĞLAR², ①Seçkin ÖZGÜL¹, ①Mustafa ERGİN¹, ①İbrahim DOĞAN¹

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Ç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Akut özofagus nekrozu distal özofagusu çevresel olarak tutan ve mukozada siyah nekrotik görünüme neden olan nadir görülen bir sendromdur. Prezantasyon şekli vakaların çoğunda üst gastrointestinal kanamadır. Diyabet, diyabetik ketoasidoz ve kardiyovasküler hastalıklar hastalığın risk faktörleri arasında yer alır. Biz burada diyabetik ketoasidoz komplikasyonu olarak gelişen akut özofagus nekrozu olgusundan bahsedeceğiz.

Anahtar kelimeler: Üst gastrointestinal kanama, akut özofageal nekroz, diyabetik ketoasidoz

Acute esophageal necrosis is a rare syndrome involving the distal esophagus peripherally and causing a black necrotic appearance in the mucosa. The clinical presentation is upper gastrointestinal bleeding in most cases. Diabetes, diabetic ketoacidosis and cardiovascular diseases are among the risk factors for the disease. Here, we present a case of acute esophageal necrosis as a complication of diabetic ketoacidosis.

Keywords: Upper gastrointestinal bleeding, acute esophageal necrosis, diabetic ketoacidosis

GİRİŞ

Gurvits sendromu, "siyah özofagus" veya akut nekrotizan özofajit olarak da bilinen akut özofagus nekroz (AÖN) üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamasının nadir bir nedenidir. "Siyah özofagus" terminolojisi, akut nekrotizan özofajitin tipik endoskopik görünümünden kaynaklanmaktadır. Bu hastalıkta özofagus distalinde siyah renkli mukozadan alınan biyopsiler de nekrotik lezyonları doğrulamaktadır (1). Akut özofagus nekrozu risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, ileri yaş (genellikle yaşamın altıncı on yılında), paraözofageal herni, travma, diyabetes mellitus (DM), diyabetik ketoasidoz (DKA), hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı gibi komorbiditelerin varlığı yer alır (2). Bu yazıda diyabetik ketoasidoz komplikasyonu olarak gelişen AÖN olgusundan bahsedeceğiz.

OLGU SUNUMU

Seksen sekiz yaşında kadın hasta kanlı kusma ve siyah dışkılama şikayeti ile acil servise başvurdu. Hastanın öyküsünde DM, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıkları olduğu öğrenildi, daha önce geçirilmiş gastrointestinal kanama öyküsü yoktu. Fizik muayenede batında hassasiyet saptandı ve rektal tuşe melena ile uyumlu idi. Vitallerinde ateş 36.4 °C, kan basıncı 125/70 mmHg, kalp atım hızı 95 atım/dakika, solunum hızı 22/dakika ve oksijen saturasyonu %97 idi. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde kan üre azotu: 49 mg/dl, kreatinin: 1.58

mg/dl, sodyum: 122 mmol/L, aspartat aminotransferaz: 30 U/L, alanin amino transferaz: 12 U/L, albümin 3.2 g/dl, hemogloblin: 11.3 g/dl, platelet: 311000/ul, lökosit: 12560/ul, kan şekeri: 794 mg/dl, venöz kan gazında pH: 7.162, parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı: 26.1 mmHg, bikarbonat: 10.8 mEq/L, idrar tetkikinde keton (++) olarak sonuçlandı. Hasta DKA tanısı ile hastaneye yatırıldı, kristalloid sıvı ve insülin infüzyonu başlandı. Üst GİS kanama ön tanısı ile acil özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) yapıldı. ÖGD'de, kesici dişlerden itibaren 23. cm'den 27. cm'e kadar lümeni çepeçevre saran, üzeri siyah nekrotik doku ile kaplı alan izlendi (Resim 1). Hastada akut özofagus nekrozu düşünüldü. DKA için verilen tedaviye ek olarak pantoprazol infüzyonu, 6*1 antasid tedavisi (aljinik asit) başlandı, oral alımı kısıtlandı ve total parenteral beslenmeye geçildi. Takiplerinde hastanın hemogloblin düşüşü ve melenası olmadı, kan şekeri regülasyonu sağlandı, asidozu geriledi ve idrarda keton negatifleşti. Hastaya bazal ve bolus insülin tedavisi başlandı. İlk başvurudan 1 hafta sonra yapılan kontrol ÖGD'de özofagus distalindeki 4 cm'lik segmentte nekrotik görünümün gerilediği görüldü ve özofagogastrik bileşkeye kadar uzanan ve lümenin %70'ni saran erozyon alanları izlendi (Resim 1). Hastanın oral alımı sağlandı ve genel durumu iyi olan hasta taburcu edildi. Hastanın kendisinden bildirilmiş onam formu alınmıştır.

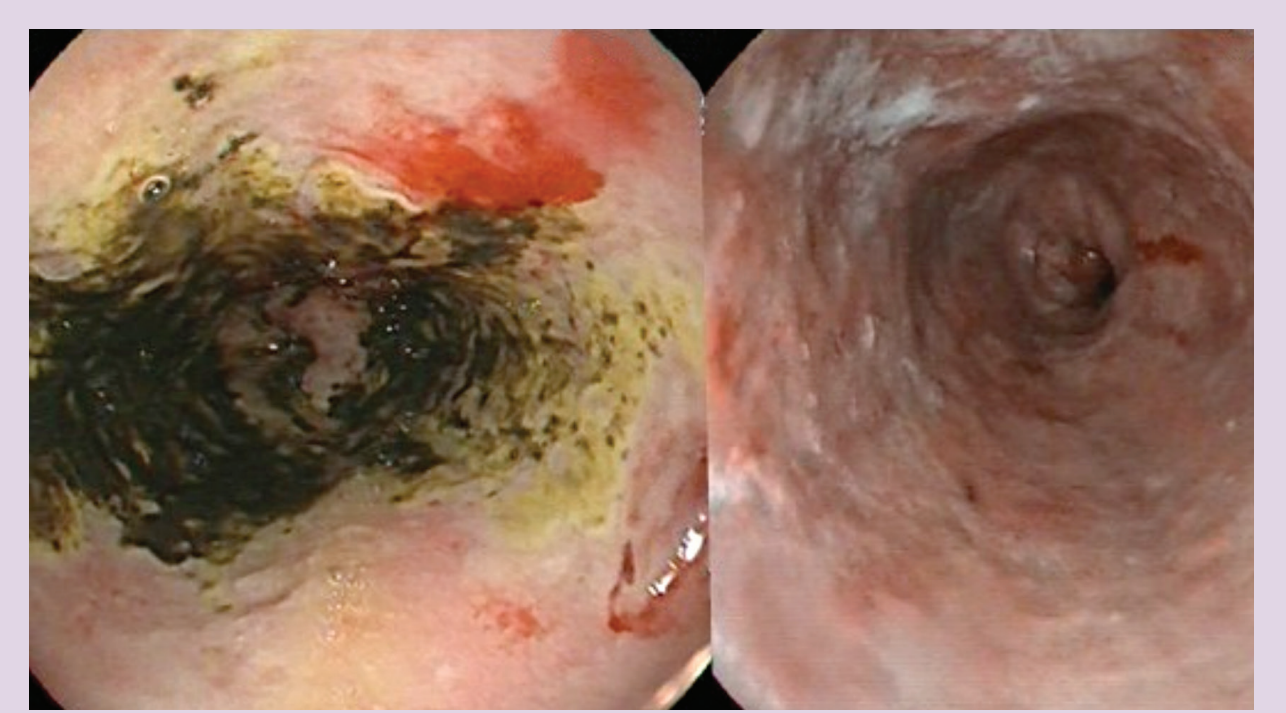
İletişim: Azar ABİYEY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü
Beştepe, Ankara

Tel: +90 312 202 58 19 • E-mail: drazerabiyev@gmail.com

Abiyev A, Topoğlu Çağlar T, Özgül Seçkin, et al. A rare complication of diabetic ketoacidosis: Acute esophageal necrosis. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:174-176. DOI: 10.17941/agd.1055308

Geliş Tarihi: 06.12.2021 • **Kabul Tarihi:** 12.12.2021



Resim 1. ÖGD’de akut özofagus nekrozu: tedaviden önce ve 1 hafta sonra

TARTIŞMA

Akut özofagus nekrozu (AÖN), ilk kez 1990 yılında Goldenberg ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (3). AÖN otopsi serilerinde %0.2’ye kadar, retrospektif bir çalışmada ise %0.001 - 0.2 arasında değişen bir klinik insidansla bildirilmiştir (4,5). Ortalama tanı yaşı 67’dir, erkeklerde ve kritik hastalığı olan ve birden fazla komorbiditesi olan hastalarda daha sık görülür (2).

Akut özofagus nekrozunda üst GIS kanama hastane yatışı gerektiren en yaygın klinik tablodur. Kardiyovasküler olay veya herhangi bir etyolojiye bağlı şok tablosunda olan hastalarda en yaygın prezentasyon şekli üst gastrointestinal kanamadır. Hastaların çoğunda hematemez (%66), hipotansiyon/senkop (%36), melena (%33), akut karın ağrısı (%28), ardından ateş/enfeksiyon (%13) ve disfaji (%12) görülmektedir (6).

Bu klinik varlığın patogenezi için birçok teori öne sürülmüştür. Yakın tarihli bir vaka serisinde, hastaların yaklaşık %90’nın hiperglisemisi olduğu ortaya konmuştur (7). Bizim vakamızda da olduğu gibi birkaç çalışmada DKA’nın AÖN ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8). Artmış kan glukoz konsantrasyonu nedeniyle görülen geçici non-obstrüktif gastropati, AÖN patogenezinde rol oynayabilir. Kötü beslenme durumu ile birlikte vasküler yetersizlik, hemodinamik instabilite ve hiperglisemi, kan akışının azalmasına, mukozal hasara, koruyucu bariyerle-

rin ve onarım mekanizmalarının bozulmasına yol açar (9). Bizim vakamızda da görüldüğü gibi uzun süredir devam eden DM varlığı, hastayı ateroskleroz gelişimine ve artan iskemi riskine yatkın hale getirir.

AÖN için spesifik bir tedavi yoktur. Tedavinin temel dayanağı, altta yatan akut tablonun düzeltilmesi ve destekleyici bakımdan oluşur. Hemodinamik olarak stabil hastalarda bile, vasküler perfüzyonu optimize etmek ve iskemiyi ikincil hasarı en aza indirmek için intravenöz sıvı tedavisi ile sistemik resüsitasyon önerilir. Diğer bir önemli ölçü, özofagus mukozasını agresif asit reflüden korumak için antiasit tedavinin uygulanmasıdır. Agresif intravenöz proton pompası inhibitörü tedavisi, klinik durumda bir iyileşme olana kadar uygulanmalıdır (10). AÖN yaşamı tehdit eden ciddi bir durum olmasına rağmen, uygun tedavi ile hastaların çoğunda kısa sürede iyileşme sağlanabilir.

Sonuç olarak, diyabetik ketoasidoz ve kardiyovasküler komorbiditesi olan hastalarda üst gastrointestinal kanama nedeni olarak akut özofagus nekrozu akılda tutulmalıdır. DKA’nın hızlı yönetimi ve yeterli destekleyici bakım, akut özofagus nekrozunun düzelmesine neden olabilir ve hayat kurtarıcı olabilir.

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

KAYNAKLAR

1. Choksi V, Dave K, Cantave R, et al. "Black Esophagus" or Gurgits Syndrome: A Rare Complication of Diabetic Ketoacidosis. *Case Rep Gastrointest Med* 2017;2017:4815752.
2. Day A, Sayegh M. Acute oesophageal necrosis: a case report and review of the literature. *Int J Surg* 2010;8:6-14.
3. Goldenberg SP, Wain SL, Marignani P. Acute necrotizing esophagitis. *Gastroenterology* 1990;98:493-6.
4. Etienne JP, Roge J, Delavierre P, Veyssier P. [Esophageal necrosis of vascular origin]. *Sem Hop* 1969;45:1599-606.
5. Augusto F, Fernandes V, Cremers MI, et al. Acute necrotizing esophagitis: a large retrospective case series. *Endoscopy* 2004;36:411-5.
6. Abdullah HM, Ullah W, Abdallah M, et al. Clinical presentations, management, and outcomes of acute esophageal necrosis: a systemic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:507-14.
7. Gurvits GE, Cherian K, Shami MN, et al. Black esophagus: new insights and multicenter international experience in 2014. *Dig Dis Sci* 2015;60:444-53.
8. Im JH, Kim MS, Lee SY, et al. A case of acute esophageal necrosis in a patient with diabetic ketoacidosis. *Korean J Med* 2012;83:117-21.
9. Ben Soussan E, Savoye G, Hochain P, et al. Acute esophageal necrosis: a 1-year prospective study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:213-7.
10. Dias E, Santos-Antunes J, Macedo G. Diagnosis and management of acute esophageal necrosis. *Ann Gastroenterol* 2019;32:529-40.

Massive gastrointestinal bleeding due to rectovaginal fistula: A rare case report

Rektovajinal fistüle bağlı masif gastrointestinal kanama: Nadir bir olgu

Şehmus ÖLMEZ¹, Sevda BAŞ², Nevin AKÇAER ÖZTÜRK¹, Okan DİLEK³, Bünyamin SARITAŞ¹

University of Health Sciences, Adana City Training and Research Hospital, Departments of ¹Gastroenterology, ²Gynecology and Obstetrics and ³Radiology, Adana, Turkey

Rectovaginal fistula is usually observed due to obstetric traumas during giving birth, rectal or gynecologic malignities or after surgical therapy of malignant lesions or radiotherapy. Rectovaginal fistulas are not common in general surgery and gynecology clinics. However, these lesions are rarely seen during gastroenterology practice. In gastroenterology practice, we may face with rectovaginal fistula during Crohn's disease's course. These lesions deteriorate patients' quality of life and increase morbidity and mortality. Endoscopy may be used to detect the localization of fistula and may help to choose correct treatment modality. Endoscopy sometimes may also be used to treat rectovaginal fistula via endoclips or stents. Typical complaints for rectovaginal fistulas are air, gas, or mucus discharge from vagina. Dyspareunia, perineal pain, or recurrent vaginal infections may also be seen. Rectal bleeding is not a common complaint for rectovaginal fistulas. Herein we report a rare case with rectovaginal fistula presenting with massive rectal bleeding after debulking surgery for ovarian carcinoma.

Keywords: Rectovaginal fistula, hematochezia, lower gastrointestinal bleeding

INTRODUCTION

Rectovaginal fistula (RVF) is abnormal tractus between rectum and vagina. Its prevalence is approximately 5% of all anorectal fistulas (1). Most of RVF occur after obstetric traumas during giving birth. Rectal and gynecologic malignities, radiotherapy, surgery, pelvic, perianal and urogenital infections, vaginal trauma and inflammatory bowel diseases (especially Crohn's disease) are other causes of RVF (2,3). Patients with RVF are frequently faced in gynecological and surgical clinics. However, patients with RVF due to inflammatory bowel diseases may be rarely observed in gastroenterology clinics.

In clinical practice of gastroenterology, massive lower gastrointestinal bleeding (LGB) is one of the urgent and important issue. However, bleeding due to rectovaginal fistula is an unexpected situation (3,4). Herein we present an extremely rare case of RVF leading to massive lower gastrointestinal bleeding and diagnosed by colonoscopy.

Rektovajinal fistüller genellikle doğum sırasındaki obstetrik travmalara, rektal veya jinekolojik malignitelere bağlı, malign lezyonların cerrahi veya radyoterapisi sonrası görülür. Rektovajinal fistüllere en çok genel cerrahi ve jinekoloji kliniklerinde rastlanır. Bununla birlikte bu lezyonlar gastroenteroloji pratiğinde nadiren görülür. Gastroenteroloji kliniğinde rektovajinal fistüllerle Crohn hastalığı seyriinde karşılaşabiliriz. Bu lezyonlar hastaların yaşam kalitesini kötüleştirir, morbidite ve mortaliteyi artırır. Endoskopi, fistül lokalizasyonunu saptamada ve doğru tedavi modalitesini seçmede yardımcı olabilir. Endoskopi bazen de endoklip veya stent kullanılarak tedavide kullanılabilir. Rektovajinal fistülün tipik şikayetleri vajinadan hava, gaz veya mukus gelmesidir. Disparöni, perineal ağrı veya rekürren vajinal enfeksiyonlar da görülebilir. Rektal kanama sık görülen bir bulgusu değildir. Burada over karsinomu nedeniyle debulking cerrahi operasyonu sonrası masif rektal kanama ile presente olan nadir bir rektovajinal fistül vakasını sunacağız.

Anahtar kelimeler: Rektovajinal fistül, hematokezya, alt gastrointestinal sistem kanaması

CASE REPORT

Seventy-years-old female patient admitted to emergency department with the complaints of poor general status, vaginal and rectal bleeding. She had previous history of ovarian carcinoma and debulking surgery (total abdominal hysterectomy, omentectomy and retroperitoneal lymph node dissection) 40 days ago. She also had chronic renal failure, atrial fibrillation, and hip surgery due to broken femoral neck. On physical examination she had pallor, blood pressure was 80/50 mmHg, pulse rate was 110 beats per minute and lethargic. Abdominal inspection revealed operation scar and on palpation mild sensitivity on lower abdomen. Rectal examination revealed hematochezia and vaginal bleeding on gynecologic examination. Laboratory values on admission were; white blood cells: 3800/mm³, hemoglobin: 5.2 g/dl, hematocrit: 15%, platelets: 460000 /uL, glucose: 222 mg/dl (normal range: 74 - 106 mg/dl), urea: 100 mg/dl (normal range: 17-43 mg/dl), creatinine: 3.14 mg/dl (normal

Correspondence: Şehmus ÖLMEZ

University of Health Sciences, Adana City Training and Research Hospital, Department of Gastroenterology, Adana, Turkey • Phone: +90 322 455 90 00 Fax: +90 322 344 03 05 • E-mail: drsheumusolmez@gmail.com

Ölmez Ş, Baş S, Öztürk Akçaer N, et al. Massive gastrointestinal bleeding due to rectovaginal fistula: A rare case report. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:177-180. DOI: 10.17941/agd.1052909

Manuscript received: 23.06.2021 • Accepted: 13.08.2021

range: 0.51 - 0.95 mg/dl), albumin: 21.9 gr/L (normal range: 35 - 55 g/L), uric acid: 9.26 mg/dl (normal range: 2.6 - 6 mg/dl), calcium: 5 mg/dl (normal range: 8.8 - 10.6 mg/dl), C-reactive protein: 98 mg/L (normal range: 0-5 mg/L), lactate dehydrogenase: 312 U/L (normal range: 5 - 247 IU/ml) and normal values of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and gamma-glutamyl transferase. She was hospitalized and erythrocyte infusion, fresh frozen plasma and platelet transfusion were given. After she was stabilized hemodynamically, her hematocrit values continued to get lower due to continuous vaginal and rectal bleeding. Rectoscopic examination revealed an orifice with a diameter of 3 - 4 cm, 10 - 12 cm distant to anal verge. Inside this orifice, bleeding source

was found as bleeding, hyperemic, edematous mucosa (Figure 1A and 1B). Computed tomography (CT) revealed fistula tract between vagina and rectum with air densities in vagina (Figure 2A and 2B). Since she had continued to bleed and she had complex RVF, emergency laparotomy operation was performed. During the operation, low anterior resection and end colostomy operation was performed. In postoperative period her general status worsened, she had septic shock with hypotension and treated with vasopressor agents and wide spectrum antibiotics (meropenem, tigecycline, fluconazole and teicoplanin). She had no response to these treatments, and she died three weeks after operation. Informed consent has obtained from the patients' relatives.

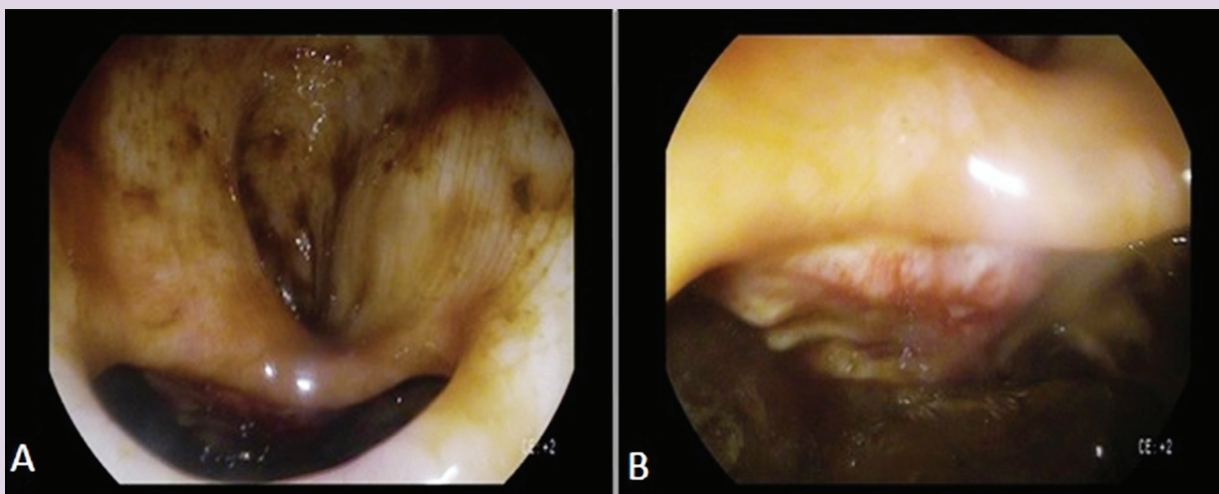


Figure 1. Colonoscopic view of rectovaginal fistula. **A)** Fistula orifice in rectum **B)** Bleeding hyperemic edematous vaginal mucosa with erosions through fistula orifice.

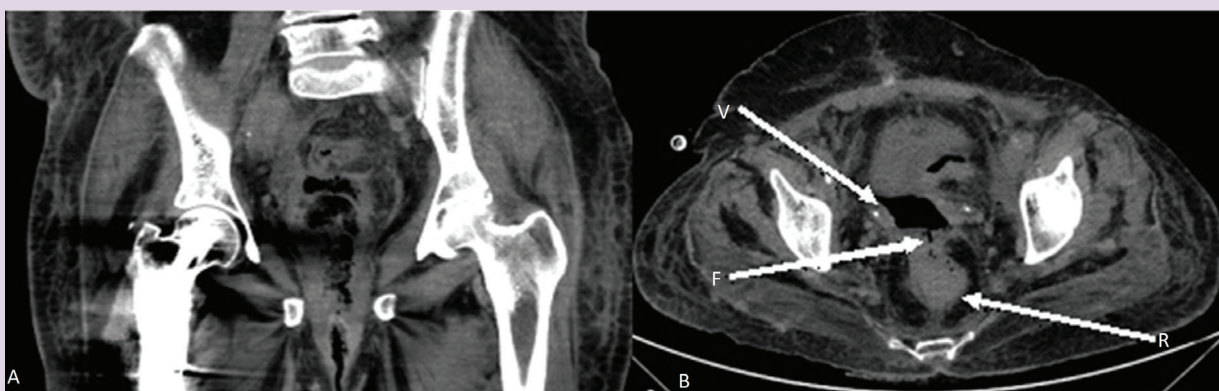


Figure 2. Computed tomography [Coronal **(A)** and axial **(B)** planes] revealed rectovaginal fistula tract and peri vaginal air densities.
(V: Vagina; F: Fistula tract between rectum and vagina; R: Rectum)

DISCUSSION

RVF are usually observed after obstetric injuries. It may be caused by local expansions of rectal, uterine, cervical, and vaginal malignities or radiotherapy of these lesions. Especially, development of RVF is higher in patients with previous history of hysterectomy and high dose radiotherapy (3).

RVF are classified into simple and complex fistulas according to their size and location. Simple RVF are with a diameter < 2.5 cm and generally located in lower and middle third part of vagina. These fistulas are observed due to trauma and infections. Complex fistulas have a diameter > 2.5 cm and are usually located in upper third part of vagina. Complex fistulas are typically associated with malignities, Crohn's disease and radiotherapy. The prevalence of complex fistulas is increased with advanced stage malignity, with a history of hysterectomy and high dose radiotherapy (3).

History and physical examination findings are very important in the diagnosis of rectovaginal fistula. Most of patients are diagnosed with history and physical examination. Patients typically complain of air, mucus, and gas discharge from vagina. Dyspareunia, perineal pain, and recurrent vaginal infections may be accompanying symptoms. These may lead to poor quality of life, psychological distress, and possible social isolation (2,5). Development of RVF in patients with gynecologic malignities also increase morbidity and mortality (5).

Patient's medical history is very important as well as patient's complaints. Previous surgery, radiotherapy and previous diseases must be questioned. Gynecologic examinations must be done (2,3). Magnetic resonance imaging (MRI), fluoroscopic evaluation, computed tomography (CT), endoscopic ultrasonography, colonoscopy or anoscopic examinations must be performed to detect accompanying abscess, fistula formation or malignancy and to confirm correct diagnosis. CT is not primary modality to evaluate fistula and to make diagnosis. MRI must be thought as primary modality to evaluate fistula (2,6). Although CT is not the first modality to evaluate fistulas, contrast material extending from rectum to vagina

or gas traces towards vagina may be first signs of fistula formation (6). In our patient CT was performed and CT revealed fistula tract between rectum and vagina with air densities. It is very important to detect if anal sphincter function deteriorate or not to choose the most suitable treatment method (1,7). Endoscopic methods are used to locate fistula and its' size and condition of surrounding tissues. Endoscopy is also helpful to diagnose underlying inflammatory bowel disease such as Crohn's disease or malignant diseases (8,9).

Rectovaginal fistulas are generally treated with medical or surgical methods. Treatment of RVFs depends on their size, location, etiology, anal sphincter function, and the patient's overall health status. Before operation, anal sphincter function and accompanying Crohn's disease or abscess must be evaluated and patient's medical history, history of operations or radiotherapy and treatments for anal fissure must be reviewed. Treatment of complex fistulas are difficult and standard treatment includes surgery (1,6,8). Endoscopic treatment modalities such as over the scope clips, stent or endoscopic sutures may also be helpful in poor surgical candidates (5). If the RVF is small and the surrounding tissue is healthy (nonmalignant), endoscopic treatment can be tried. Endoscopic techniques may be used in patients with noncomplex RVFs (5,10). There are cases treated with these modalities (5,8,10,11). Surgical therapy was chosen in our patient cause, fistula size was large, it was complex and bleeding, therefore. Emergency laparotomy was performed, and low anterior resection and end colostomy was done. Her general status was not improved, even though we had given broad spectrum antibiotics, hypotension and sepsis were observed, and she did not response further medical therapy. She died after three weeks.

In conclusion, we have presented a case with RVF presented with massive lower gastrointestinal bleeding. Although we have not performed endoscopic treatment, it is a very rare case with complex RVF causing massive rectal bleeding. RVF should also be suspected in all patients with a history of gynecological malignancies.

Conflict of interest: All authors declare no conflict of interest regarding this article.

REFERENCES

1. Ommer A, Herold A, Berg E, et al. German S3-Guideline: rectovaginal fistula. *Ger Med Sci* 2012;10:Doc15.
2. Champagne BJ, McGee MF. Rectovaginal fistula. *Surg Clin North Am* 2010;90:69-82.
3. Debeche-Adams TH, Bohl JL. Rectovaginal fistulas. *Clin Colon Rectal Surg* 2010;23:99-103.
4. Albertsen L, Christensen HB. [A 38-year-old woman with an anovaginal fistula after consensual penile anal intercourse]. *Ugeskr Laeger* 2017;179:V12160882.
5. Alshati A, Almohammedawi M, Sachdev MS, Kachaamy T. Endoscopic management of colovaginal fistulas in advanced cancer patients. *VideoGIE* 2019;4:279-83.

6. VanBuren WM, Lightner AL, Kim ST, et al. Imaging and surgical management of anorectal vaginal fistulas. *Radiographics* 2018;38:1385-401.
7. Ziouziou I, Ammouri S, Ouazni M, et al. Recto-vaginal fistulas: A case series. *Int J Surg Case Rep* 2020;72:147-52.
8. Matano Y, Zianne M, Omura H, Hayashi N, Miwa K. Successful endoscopic closure of a refractory postoperative rectovaginal fistula. *Endosc Int Open* 2019;7:E796-9.
9. Yuan X, Chen H, Chen C, et al. Minimally invasive treatment of mid-low rectovaginal fistula: a transanal endoscopic surgery study. *Surg Endosc* 2020;34:3971-7.
10. John BK, Cortes RA, Feinerman A, Somnay K. Successful closure of a rectovaginal fistula by using an endoscopically placed Resolution clip. *Gastrointest Endosc* 2008;67:1192-5.
11. Tong Y, Trilling B, Sage PY, Girard E, Faucheron JL. Short-term outcomes of the over-the-scope clip proctology system for rectovaginal fistula repair: a prospective study. *Tech Coloproctol* 2019;23:245-9.

A child patient who ingested multiple magnets: Case report

Çoklu mıknatıs yutan çocuk hasta: Olgu sunumu

✉Melike ARSLAN¹, ✉Metehan UYAR², ✉Selim Can PEKER², ✉Necati BALAMTEKİN¹

¹University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Department of Child Health and Diseases, Division of Pediatric Gastroenterology, Ankara

²University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital, Ankara

Foreign body ingestion is common in the pediatric age group. Swallowed foreign objects show different features, especially coins, small toys and toy parts, magnets, and batteries. Coins are the most frequently swallowed foreign objects, followed by toys and toy parts. Magnets are mostly found in toys and other products. Swallowing single magnet does not often cause complications but swallowing multiple magnets or magnets attached to a metal objects could pull the intestinal walls together and cause volvulus, fistulas, and peritonitis. Medical diagnostic display techniques play an important role in cases of foreign body aspiration and swallowing observed in children. In foreign body ingestion, the main goals are rapid identification and positioning for an effective treatment. Prompt diagnosis and treatment are critical for the immediate removal of swallowed objects. Highly adhered treatments may have a high risk of mortality and morbidity. Here, we present a case of a five-year old girl who was brought to the pediatric emergency department with a suspicion of ingesting foreign objects.

Keywords: Multiple magnet ingestion, intestinal foreign body, child

Yabancı cisim yutulması pediatrik yaş grubunda yaygındır. Yutulan yabancı cisimler oldukça farklılık gösterir ve özellikle; madeni paralar, küçük oyuncaklar, mıknatıslar ve pilleri içerirler. Madeni para çocuk hastalarda en sık yutulan yabancı cisim olup ikinci sırada oyuncaklar ve oyuncak parçaları gelir. Mıknatıslara çoğunlukla oyuncaklar ve diğer ürünlerden ulaşılır. Mıknatısların tekli yutulmaları çoğunlukla herhangi bir komplikasyona neden olmazken çoklu veya beraberinde metal cisimlerle yutulması durumunda bağırsak duvarlarını birbirine çekerek volvulusa, fistüllere ve peritonite neden olabilir. Görüntüleme yöntemleri çocuklarda gözlenen yabancı cisim aspire edilmesi ve yutulması vakalarında tanı konmasında önemli bir rol oynar. Yabancı cisim yutmalarında, cismin hızlı tanımlanması ve yerinin belirlenmesi etkili bir tedavi için ana unsurlar arasındadır. Hızlı tanı ve tedavi yutulan cisimlerin acil olarak uzaklaştırılması için kritik bir öneme sahiptir. Geç kalınan tedaviler mortalite ve morbidite açısından yüksek risk taşımaktadır. Bu makalede, çoklu mıknatıs yutma şüphesi ile acil servise başvuran beş yaşında kız hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Çoklu mıknatıs yutma, bağırsakta yabancı cisim, çocuk

INTRODUCTION

Foreign body ingestion is one of the common clinical problem in children between 6 months and 5 years of age who are admitted to the pediatric emergency department. Coins, small batteries, magnets and jewelries are most frequently observed in patients presenting with foreign body ingestion. %75 of foreign body swallowings are seen in children (1). According to the studies conducted in the United States, the annual incidence of pediatric emergency visits due to magnet ingestion was found 3.75 / 10.000 between 2002-2011 (2).

In most of the cases, single magnet swallowing does not cause a complication. The main reason is; single magnet swallow is not cause any problem, cause it behaves

like an isolated object and discharged from the body by silently moving without harming the gastrointestinal system (3,4). Multiple magnets or metal objects with magnets ingestion is increase mortality and morbidity rates. The main reasons that increase the risks are; intestinal obstruction, volvulus, fistula, necrosis or perforation due to the attraction of magnets to the intestinal walls (3,4).

CASE REPORT

A five-years-old girl was brought to the emergency room within half an hour after swallowing a foreign body with the complaint of magnet swallowing while playing. It was learned that she swallowed four magnets from her

Correspondence: Melike ARSLAN
Gülhane Training and Research Hospital
Department of Child Health and Diseases, Divison of Pediatric Gastroenterology, Etlik-Ankara • E-mail: melikearslan190@gmail.com

Arslan M, Uyar M, Peker SC, et al. A child patient who ingested multiple magnets: Case report. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2021;20:181-184. DOI: 10.17941/agd.1055252

Manuscript received: 26.08.2021 • Accepted: 07.10.2021

family. Vital signs of the patient when she admitted are; pulse: 78 min, body temperature 36.9 °C, respiratory rate: 13 / min, spO_2 : 99. On physical examination, her body weight was 16 kg (10 – 25 p) and her height was 104 cm (10 – 25 p). There was no pathological finding on system examination. There was no feature in her personal background and family history. In the complete blood count, hemoglobin was 12.1 g/dl, white blood cell was $7400/mm^3$, and thrombocyte was $350.000/mm^3$. In routine biochemical examinations, alanine aminotransferase was measured as 22 U/L, aspartate aminotransferase 34 U/L, urea: 21 mg/dl, creatine: 0.51 mg/dl, sodium: 138 mmol/l, potassium: 4.32 mmol/l. In the standing direct abdominal radiography of the patient taken for diagnosis; in the median line of the abdomen, 4 adjacent magnets approximately 1 cm in size were observed at a level compatible with the small intestine (Figure 1). The patient was admitted to the pediatric surgery service for follow-up and treatment. On admission to the service, a contrast-enhanced passage radiograph was taken to determine the location of the foreign body clearly, and it

was found that the magnets were at the fundus level of the stomach (Figure 2). Thereupon, upper gastrointestinal system endoscopy was performed with the Olympus QX-260 device by pediatric gastroenterologist. During the endoscopy, 4 stuck magnets were observed in the fundus of the stomach and the magnets were removed with flare snare without any complication (Figures 3-4). After the removal of the foreign body, the patient, did not have any complication, and discharged on the 2nd day of hospitalization with recommendations. An informed consent form was obtained from the family of the patient.

DISCUSSION

Foreign body ingestion, which is more common in young children than in the rest of the population, usually occurs unintentionally. Children are prone to swallowing toys due to their small size and brightness. Most of the magnetic objects that are swallowed are parts of toy sets along with necklaces with magnetic parts, magnet earrings, magnets from board games, refrigerator magnets,

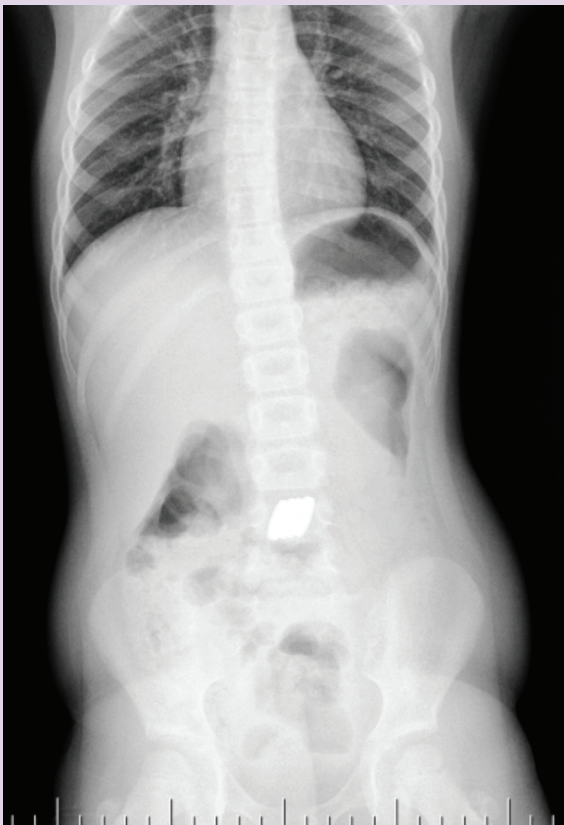


Figure 1. Four adjacent magnets approximately 1 cm in size were observed at a level compatible with the small intestine.



Figure 2. Contrast-enhanced passage radiograph was taken to determine the location of the foreign body clearly.

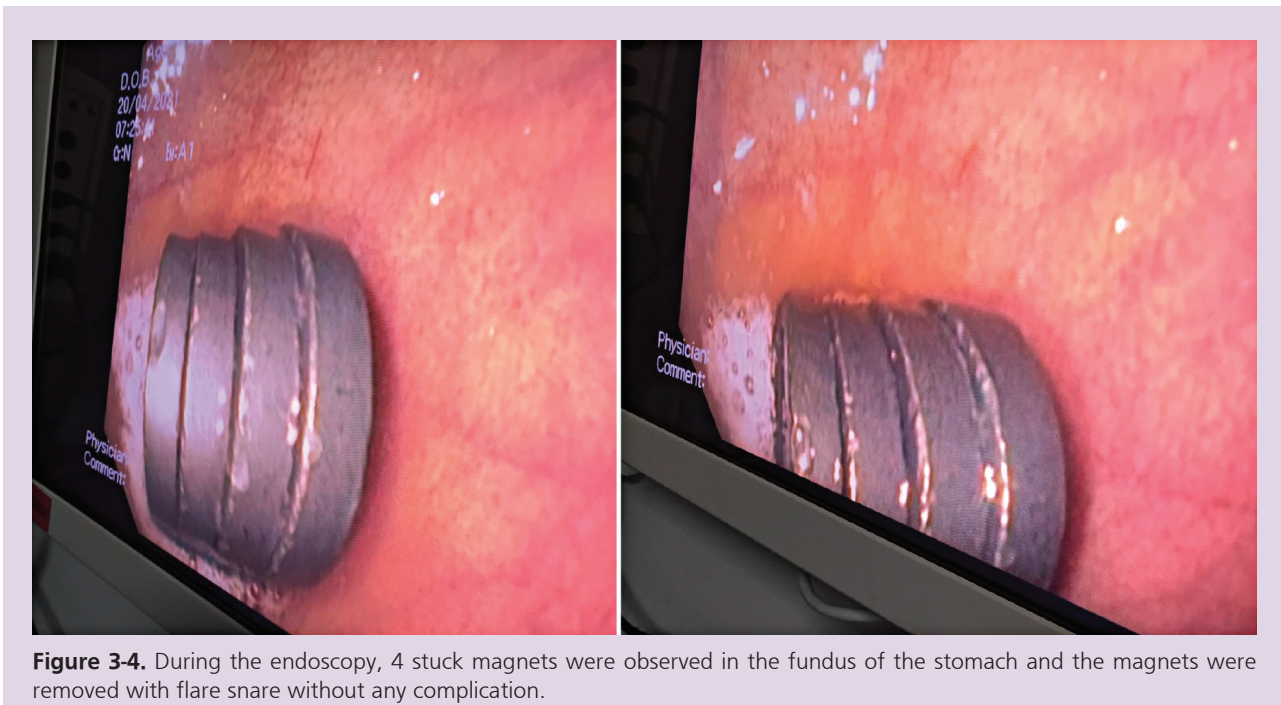


Figure 3-4. During the endoscopy, 4 stuck magnets were observed in the fundus of the stomach and the magnets were removed with flare snare without any complication.

bracelet pieces, alphabet learning tools and piercings (5). Our case, on the other hand, was a 5-year-old girl and was brought to the emergency room with the complaint of magnet swallowing while playing.

In 80-90% of the cases, the foreign body is thrown out after entering the small intestine without any signs or symptoms (6). Approximately 10-20% of swallowed foreign bodies are removed endoscopically, while 1% is removed by a surgical operation (7). The approach in pediatric cases with the possibility of foreign body swallowing determined by several parameters; type of the object, the time elapsed after swallowing and the clinical condition of the patient (7). Although it has been reported that the time between magnet intake and the development of complications is between a few days and 7 days, there are also studies indicating that this interval may be longer (8,9).

Except for parents and caregivers who witness ingestion, diagnosis may be delayed because most children are asymptomatic rather than show nonspecific findings such as feeding problems or irritability. Some parents, on the other hand, do not consult a doctor because they think that the swallowed objects will be thrown spontaneously, although they witness swallowing (9). Symptoms generally occur according to the anatomical location of the swallowed object. It can cause a variety of symptoms including drooling in the esophagus, dysphagia, refusal of food, feeling of choking, and/or chest pain (10,11).

In the stomach and intestines, vomiting, haematemesis, or abdominal pain may be observed when symptoms are observed, although objects do not cause mucosal injury or obstruction (11). In our case, who came to our emergency department with the suspicion of magnet swallowing, no clinical finding was observed because of the short time interval and the location of the foreign body.

In the case of magnet ingestion, the first way to follow is to take the correct anamnesis. It is necessary to take X-rays, including abdominal lateral views, and to determine whether the magnet swallowed is single or multiple. If the magnets are in a position that can be accessed by endoscopy, endoscopic removal of the magnets should be preferred (12). Since single magnet swallows are counted from nonmagnetic swallows, they are got over beyond any complications. If the patient is swallowed a single magnet, the patient should be followed up with a serial X-ray until the magnet is expelled. In multiple magnet swallows, if the magnets are in the stomach, they should be removed endoscopically by a pediatric gastroenterologist. If endoscopic removal fails, pediatric surgery should be consulted for removal. If magnets have passed through the stomach in multiple magnet swallows, the management is divided into two as symptomatic or asymptomatic. In symptomatic cases, pediatric surgery is practiced to remove magnets. In asymptomatic cases, magnets are removed by endoscopy or colonoscopy. After successful removal of the ingested magnets, the patient is kept under observation in the hospital for tole-

rance to the food. In cases where there is no endoscopic removal, the magnets are followed according to whether they are progressing on the X-ray. Surgical intervention is performed for the magnet that is stocked down while the advancing magnet is followed by X-ray (12). Our case presented with multiple magnet swallowing and was removed endoscopically by a pediatric gastroenterologist since the foreign body was viewed at the fundus level of the stomach in the asymptomatic patient.

Magnets are one of the substances that are swallowed by patients presenting with foreign body ingestion. Magnets can be swallowed singly or multiple times. To prevent pediatric foreign body ingestion, it is important to remove potentially hazardous items and toys from the reach of young children and appropriate supervision are essential.

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

REFERENCES

1. George AT, Motiwale S. Magnets, children and the bowel: A dangerous attraction? *World J Gastroenterol* 2012;18:5324-8.
2. Abbas MI, Oliva-Hemker M, Choi J, et al. Magnet ingestions in children presenting to US emergency departments, 2002-2011. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:18-22.
3. Butterworth J, Feltis B. Toy magnet ingestion in children: revising the algorithm. *J Pediatr Surg* 2007;42:e3-5.
4. Prevalence, clinical features and management of pediatric magnetic foreign body ingestions - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22727803/> (accessed April 22, 2021).
5. Oestreich AE. Worldwide survey of damage from swallowing multiple magnets. *Pediatr Radiol* 2009;39:142-7.
6. Uchida K, Otake K, Iwata T, et al. Ingestion of multiple magnets: hazardous foreign bodies for children. *Pediatr Radiol* 2006;36:263-4.
7. Gurevich Y, Sahn B, Weinstein T. Foreign body ingestion in pediatric patients. *Curr Opin Pediatr* 2018;30:677-82.
8. Nui A, Hiramata T, Katsuramaki T, et al. An intestinal volvulus caused by multiple magnet ingestion: an unexpected risk in children. *J Pediatr Surg* 2005;40:e9-11.
9. Corduk N, Odabas SE, Sarioglu-Buke A. Intestinal perforation caused by multiple magnet ingestion. *Afr J Paediatr Surg* 2014;11:84-6.
10. Kim JE, Ryoo SM, Kim YJ, et al. [Incidence and Clinical Features of Esophageal Perforation Caused by Ingested Foreign Body]. *Korean J Gastroenterol* 2015;66:255-60.
11. Little DC, Shah SR, St Peter SD, et al. Esophageal foreign bodies in the pediatric population: our first 500 cases. *J Pediatr Surg* 2006;41:914-8.
12. Hussain SZ, Bousvaros A, Gilger M, et al. Management of ingested magnets in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:239-42.

Massive lower gastrointestinal bleeding due to Dieulafoy's lesion in sigmoid colon

Sigmoid kolonda Dieulafoy lezyonuna bağlı massif alt gastrointestinal kanama

Şehmus ÖLMEZ, Bünyamin SARITAŞ, Yılmaz ÇELİK, Adnan TAŞ, Nevin AKÇAER ÖZTÜRK

Department of Gastroenterology, University of Health Sciences, Adana City Training and Research Hospital, Adana, Turkey

Dear Editor;

Dieulafoy's lesion (DL) is one of the rare lesions observed in endoscopy. These lesions are usually observed in upper gastrointestinal system and mostly in the stomach. DL in colon is extremely rare (1). Herein we report a very rare case of DL in sigmoid colon presenting with severe hematochezia and successfully treated with endoclips.

A 78-years-old female patient admitted to our emergency department with severe hematochezia. She had previous history of hypertension and endometrium carcinoma. She was using nonsteroid anti-inflammatory drugs and taking no medicine for hypertension. On physical examination blood pressure was 120/70 mmHg and pulse rate were 95 beats per minute and regular. Physical examination was normal except for hematochezia on rectal examination and incision scar on suprapubic region. Laboratory examination on admission was as follows: hemoglobin: 6.6 g/dl (normal range: 10.9 - 14,3 g/dl), urea: 93 mg/

dl (normal range: 17 - 43 mg/dl), creatinine: 1.2 (normal range: 0.51 - 0.95 mg/dl), albumin: 33 gr/L (normal range: 35 - 55g/L), total protein: 53 g/L (normal range: 66 - 83 g/L), and other laboratory parameters were normal.

Upper and lower endoscopy performed emergently. Upper endoscopy was normal. Lower endoscopy was suboptimal and advanced into distal part of descending colon, there was fresh blood in all visible colon sections and therefore the source of bleeding could not be found. Patient was followed in intensive care unit. A total of three units of erythrocyte suspension were infused. Two days later, second look colonoscopy performed. DL was found as a protruding vascular lesion in sigmoid colon (Figure 1, and 2). Two endoclips were applied to the DL (Figure 3). She was discharged after six days. No bleeding recurred after 6 months. The patient gave written consent regarding this letter.

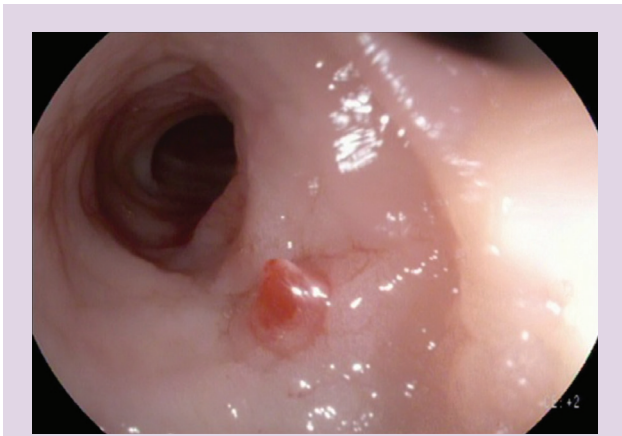


Figure 1. Protruding Dieulafoy's lesion.

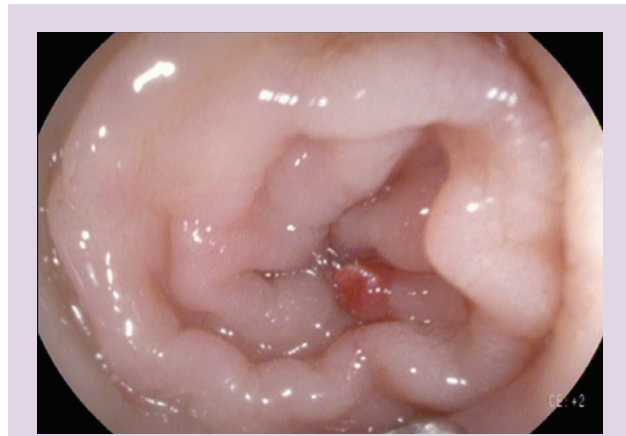


Figure 2. Polypoid like appearance of dieulafoy's lesion.

Correspondence: University of Health Sciences, Adana City Training And Research Hospital Department of Gastroenterology, Adana
Tel: +90 322 455 90 00
E-mail: drsehmusolmez@gmail.com

Ölmez Ş, Sarıtaş B, Çelik Y, et al. Massive lower gastrointestinal bleeding due to Dieulafoy's lesion in sigmoid colon. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2021;20:185-186. DOI: 10.17941/agd.1055291

Manuscript received: 23.08.2021 • Accepted: 06.10.2021

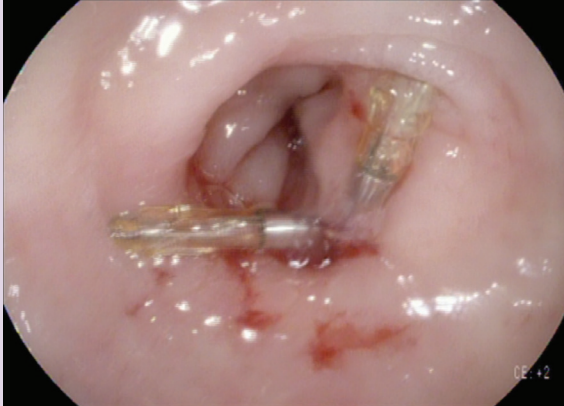


Figure 3. Dieulafoy's lesion after endoclipping application.

In all patients presenting with gastrointestinal bleeding, DL must be kept in mind in differential diagnosis at first, since it can be fatal (2). Since DLs are small lesions with surrounding normal mucosa, it can easily be overlooked if the lesion was not bleeding (3). Our patient was diagnosed in the second endoscopy. Although different treatment modalities exist for the treatment of DL, endoclipping is safe and effective therapeutic option, and it can be easily performed and may be lifesaving. Since colonic wall is thinner than gastric wall, to avoid mechanical and heat injury in colonic DL, endoclipping or band ligation may be more suitable treatment modalities for these lesions (4).

Conflict of Interest: All of the authors declare no conflict of interest regarding this article.

REFERENCES

1. Paccos JL, Mukai NS, Correa PAFP, et al. Dieulafoy lesion in the colon: a rare cause of lower gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2021;53:E313-4.
2. Baxter M, Aly EH. Dieulafoy's lesion: current trends in diagnosis and management. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92:548-54.
3. Jeon HK, Kim GH. Endoscopic management of Dieulafoy's lesion. *Clin Endosc* 2015;48:112-20.
4. Nojkov B, Cappell MS. Gastrointestinal bleeding from Dieulafoy's lesion: Clinical presentation, endoscopic findings, and endoscopic therapy. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:295-307.