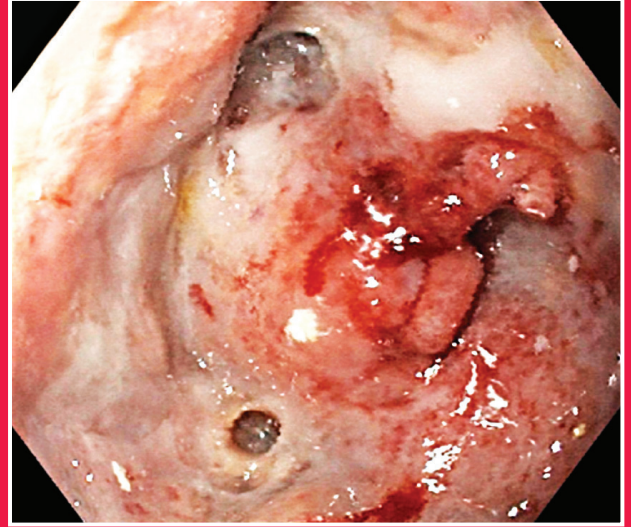
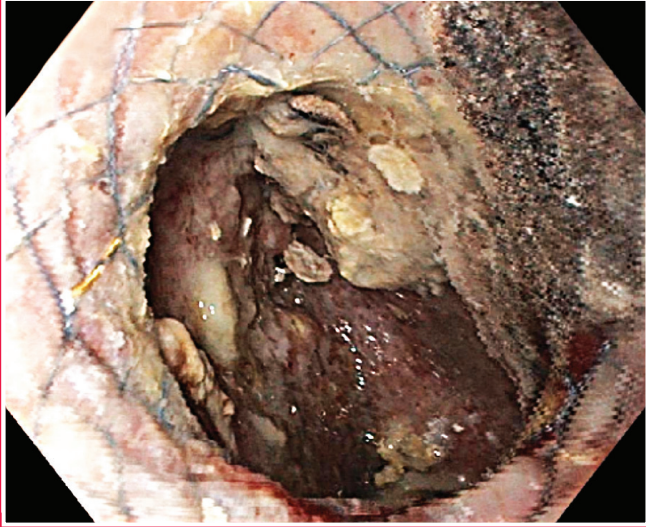


# AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

Ağustos/August 2022 | Cilt/Volume 21 | Sayı/Number 2

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY



## Endoskopik Kistogastrostomi

Gastroskop İle Metal Stentin İçinden  
WON Kavitesinin Nekrozektomi Öncesi  
Endoskopik Görünümü.

Gastroskop İle Metal Stentin İçinden  
Endoskopik Nekrozektomi Sonrası  
WON Kavitesinin Endoskopik Görünümü.



[akademik.tgv.org.tr](http://akademik.tgv.org.tr)

ISSN 1303-6629

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

# AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

## THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

**Ağustos/August:** 2022

**Cilt/Volume:** 21

**Sayı/Number:** 2

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

**Basım Tarihi/Date of Issue:** 19.08.2022

**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/Tecnic Editor-Page Layout:**  
Bektaş ÇIRACI

**Sekreteryaya/Secretary:** Türk Gastroenteroloji Vakfı

**Yazışma Adresi/Correspondence:**

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

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

(+90-312) 362 21 45

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

**E-mail:** akademik@tgv.org.tr

**www.akademik.tgv.org.tr**

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

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

### **Editörler/Editors in Chief**

Erkan PARLAK

### **Yardımcı Editörler/Associate Editors**

Engin ALTINTAŞ

Reskan ALTUN

Levent FİLİK

Gökhan KABAÇAM

Elmas KASAP

Onur KESKİN

Fatih Oğuz ÖNDER

Erkin ÖZTAŞ

Fatih TEKİN

Öykü TAYFUR YÜREKLİ

### **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 Bioistatistician**

Muhip ÖZKAN

### **Bilimsel Danışma Kurulu/Editorial Board**

Canan ALKİM

Arif Mansur COŞAR

Altay ÇELEBİ

Başak DOĞANAVŞARGİL

Kemal DOLAY

Hakan DURSUN

Mehmet DURSUN

Ahmet Tarık EMİNLER

Ayşe ERDEN

Esra ERDEN

Murat Taner GÜLŞEN

Ali Tüzün İNCE

Bülent KANTARÇEKEN

Muhsin KAYA

Aydın Şeref KÖKSAL

Nihat OKÇU

Cengiz PATA

Murat SARUÇ

Berna SAVAŞ

Mesut SEZİKLİ

İrfan SOYKAN

İnci SÜLEYMANLAR

Ebubekir ŞENATEŞ

Altuğ ŞENOL

Gökтуğ ŞİRİN

İlker TURAN

İhsan USLAN

Ahmet UYANIKOĞLU

Yusuf UZUN

Enver ÜÇBİLEK

Gonca 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 başvurması gerekir.

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

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

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

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

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

✓ Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

✓ Gönderilen yazıların kontrol ve düzeltmeler için posta giderleri karşılığı olarak 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 kelimedenden oluşacak şekilde yazılmalıdır. Giriş ve amaç, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşmalıdır. Özetlerde kaynak, tablo, resim ve kısaltma olmamalıdır. Olgu bildirilerinde Türkçe ve İngilizce olmak üzere kısa bir özet yazılmalıdır. Anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce özetlerin altına yazılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Üç veya daha az yazarlı makale için;**

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

## **Üçten fazla yazarlı makale için;**

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

## **Kitap kaynağı yazım örneği;**

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

✓ Ölçü birimi olarak metrik sistem kullanılmalıdır.

✓ Reprint verilmeyecektir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

√ As a mailing contribution of articles to be subject to further proofreading and editing, 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.

# authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

✓ Metric system will be used.

✓ Reprints will not be allowed.

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

# THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

---

## AUTHOR'S AGREEMENT

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

To be signed by all authors:

### Title:

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

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

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

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

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

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

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

## MANUSCRIPT CHECKLIST

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

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

# AKADEMİK

# GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

## KONTROL LİSTESİ

### Yayın kurulu

Editör  
Erkan PARLAK

### Yardımcıları

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

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

- 53 Effect of eradication treatment for Helicobacter pylori on complete blood count and inflammatory parameters**  
*Helicobacter pylori eradikasyon tedavisinin tam kan sayımı ve inflamatuvar parametrelere etkisi*  
Recep ALANLI, Murat Bülent KÜÇÜKAY
- 59 Dispeptik hastalarda Helicobacter pylori ile duodenumun dağınık beyaz noktasal lezyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**  
*Evaluation of the relationship between Helicobacter pylori and duodenal scattered white spots lesions in dyspeptic patients*  
Sami EVİRGEN
- 63 Karaciğer hastalıklarında kullanılan skorlamalar malign-benign kolestaz ayrımında kullanılabilir mi?**  
*Can the scoring used in liver diseases be used to differentiate malignant and benign cholestasis?*  
Yusuf Bünyamin KETENCİ, Ufuk AVCIOĞLU
- 73 Elastografik fibroz ve steatozun klinik, demografik ve laboratuvar belirleyicileri**  
*Demographic, clinical and laboratory predictors of hepatic steatosis and fibrosis by elastography*  
Serdar DURAK, Yasemin EMÜR GÜNAY, Arif Mansur COŞAR
- 80 Karaciğer biyopsisi endikasyonlarında ve histopatolojik tanılarda yıllar içindeki değişim: 7 yıllık tek merkez deneyimi**  
*Change in liver biopsy indications and histopathological diagnoses over the years: A 7-year single-center experience*  
Nilay DANIŞ, Fulya GÜNŞAR, Funda YILMAZ, Deniz NART, İlker TURAN, Zeki KARASU, Galip ERSÖZ, Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ, Ulus Salih AKARCA
- 89 Mikroskopik kolit ve diyare baskın irritabl barsak sendromu tanısı almış hastaların klinik ve laboratuvar olarak karşılaştırılması**  
*Comparison of clinical and laboratory findings of patients diagnosed with microscopic colitis and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome*  
Atilla BULUR, Uğuray Payam HACISALİHOĞLU

## Olgu Sunumları/Case Reports

- 97 **Walled-off pankreatik nekroz tedavisinde endoskopik ultrasonografi eşliğinde endoskopik nekrozektomi: Olgu sunumu**

*Endoscopic ultrasonography guided endoscopic necrosectomy in the treatment of walled-off pancreatic necrosis: Case report*

Nuretdin SUNA, Nomingere TSEVELDORJ, Diğdem ÖZER ETİK, Fatih HİLMİOĞLU

- 103 **Endoscopic treatment of a large gastric bezoar: A Case report**

*Büyük gastrik bezoarın endoskopik tedavisi: Vaka sunumu*

Halil YILMAZ, Mustafa Gürkan HAYTAOĞLU, Mustafa ÇELİK, Mustafa YILMAZ



# Effect of eradication treatment for *Helicobacter pylori* on complete blood count and inflammatory parameters

*Helicobacter pylori* eradikasyon tedavisinin tam kan sayımı ve inflamatuvar parametrelere etkisi

Recep ALANLI, Murat Bülent KÜÇÜKAY

Department of Internal Diseases, Lokman Hekim University, School of Medicine, Ankara, Turkey

**Background and Aims:** Previously, *Helicobacter pylori* infection was held responsible for changes in complete blood count and inflammatory parameters. But changes in these parameters after eradication treatment was not entirely evaluated. This study was designed to evaluate the effect of eradication treatment for *Helicobacter pylori* infection on inflammatory markers and complete blood count parameters. **Materials and Method:** This single center, observational study enrolled participants who came to internal medicine outpatient clinics because of dyspeptic complaints and who were diagnosed to have *Helicobacter pylori* infection after endoscopic evaluation, between July 2021 and January 2022. Participants who were tested negative for *Helicobacter pylori* stool antigen test eight weeks after eradication treatment were included. Complete blood count and inflammatory parameters before and after eradication treatment were compared. **Results:** Mean participant age was 43.84 ± 12.59 years. There were significant decreases in erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, platelet to lymphocyte ratio and neutrophile to lymphocyte ratio after eradication. Changes in platelet counts and mean platelet volumes were insignificant. **Conclusion:** Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, platelet to lymphocyte ratio and neutrophile to lymphocyte ratio were significantly lower after eradication for *Helicobacter pylori*. These parameters may be useful, simple, available and non-invasive tests that may be used in evaluation of eradication treatment for *Helicobacter pylori*.

**Key words:** Erythrocyte sedimentation rate, *Helicobacter pylori*, platelet count, C-reactive protein, blood cell count

**Giriş ve Amaç:** *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun inflamatuvar ve tam kan sayımı parametrelerinde değişikliklere neden olduğu daha önce bildirilmiştir. Ancak eradikasyon tedavisi sonrasında bu parametrelerdeki değişiklikler yeterince incelenmemiştir. Bu çalışmanın amacı eradikasyonun, inflamatuvar belirteçler ve tam kan sayımı parametreleri üzerine etkisini belirlemektir. **Gereç ve Yöntem:** Bu tek merkezli gözlemsel çalışma, Temmuz 2021 ile Ocak 2022 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniğimize dispeptik yakınmaları nedeniyle başvuran ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi uygulanan hastalardan *Helicobacter pylori* testi pozitif saptananlarla yapıldı. Tedaviden 8 hafta sonra yapılan kontrolde eradikasyonu başarılı olan hastalar çalışmaya alındı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar parametreleri kıyaslandı. **Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 43.84 ± 12.59 idi. Tedavi sonrası, eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, trombosit lenfosit oranı ve nötrofil lenfosit oranı değerlerinde anlamlı azalma olduğu saptandı. Trombosit sayısı ve ortalama trombosit hacmi değerlerinde tedavi öncesi ve sonrasında farklılık bulunmadı. **Sonuç:** *Helicobacter pylori* eradikasyonu yapılan hastalarda eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein, trombosit lenfosit oranı ve nötrofil lenfosit oranı gibi inflamatuvar belirteçler tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmaktadır. Bunlar, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılabilir, ucuz ve invaziv olmayan parametreler olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Eritrosit sedimantasyon hızı, *Helicobacter pylori*, trombosit sayısı, C-reaktif protein, tam kan sayımı

## INTRODUCTION

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a bacteria that is the most frequent reason for chronic infection in human-beings. More than the half of the world

population is infected with this bacteria. *H. pylori* may long remain asymptomatic after colonization in the stomach (1). *H. pylori* may also affect other

organs and cause disorders (2). Chronic inflammation triggered by *H. pylori* was accused in pathogenesis of these disorders (3). *H. pylori* stimulates T-lymphocytes by heat shock protein production, urease activity and its lipopolysaccharide nature. *H. pylori* was previously reported to cause increases in interleukin-1, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  and thus inflammation exaggerates (4). Platelet counts were reported to be increased in inflammatory conditions. Especially in gastric mucosa, tissue injury resulting from *H. pylori* infection increases platelet activation and mean platelet volume (MPV) (5).

The results of studies inspecting the association between *H. pylori* infection and platelet counts are conflicting. Studies about the patients who were diagnosed to have *H. pylori* infection, reported that the platelet counts were decreasing after eradication treatment (6,7). On the other hand, a study inspecting healthy people who underwent health check-ups, reported that there were no association between *H. pylori* infection and platelet counts (3).

Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) are increasing in inflammation (8). After eradication of *H. pylori*, C-reactive protein (CRP), and fibrinogen levels were reported to be decreasing (9). When compared according to existence of *H. pylori* infection, there were significant differences in NLR and PLR between study groups (5,9,10). PLR was reported to be a marker of cardiovascular risk and it was demonstrating platelet activation (11).

Most of the studies researching the association between *H. pylori* and platelet counts and inflammatory markers, inspected the associations of time of diagnosis. But the association between *H. pylori* and inflammatory markers after eradication treatment was not elucidated. This study was designed to inspect the effect of eradication for *H. pylori* on inflammatory markers and platelet counts.

## MATERIALS and METHODS

This single center, observational, prospective study was conducted in a university hospital with the participants who applied to internal medicine outpatient clinics with dyspeptic complaints and who were evaluated by upper gastrointestinal endoscopy, between July 2021 and January 2022. The patients participated in the study provided an informed written consent regarding the study. This study was approved by local ethic committee (App. No: 2021/057), and was conducted in concordance with Declaration of Helsinki and good clinical practices directives.

Patients who were diagnosed to have *H. pylori* infection, who accepted to enroll in the study, and who came to hospital 8 weeks after eradication treatment were included. Patients under 18 years of age, who had any symptoms and findings reminding a probable infection, who got medications like steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs and acetylsalicylic acid that could affect platelet counts, who had hematologic, hepatic and renal diseases were excluded. Patients who still had positive results for *H. pylori* in stool antigen test after eradication treatment were also excluded.

Upper gastrointestinal endoscopy was performed by same gastroenterologist with Olympus GIF Type Q150 videoendoscope (Olympus Medical Systems Corp., Tokyo, Japan). Biopsy specimens were obtained from mucosa of antrum, incisura angularis and corpus of stomach and were inspected under light microscopy after staining with hematoxylin-eosin and modified Giemsa methods by the same pathologist. All patients had *H. pylori* infection were treated with triple (clarithromycin 500 mg 2 $\times$ 1, amoxicillin 1 gr 2 $\times$ 1 and lansoprazole 30 mg 2 $\times$ 1 per oral) eradication treatment regime.

Blood samples for complete blood counts, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and CRP were

obtained from all participants before and 8 weeks after eradication treatment. Eradication for *H. pylori* was confirmed with *H. pylori* stool antigen test in all participants. Data of participants obtained before and after eradication treatment were compared.

Complete blood counts [neutrophil count, lymphocyte count, monocyte counts, platelet counts, mean platelet volume (MPV) and hemoglobin level] were analyzed by XN-1000 analyzer (USA). CRP levels were analyzed by Roche Hitachi Cobas 501 analyzer (Switzerland). Erythrocyte sedimentation rates were measured automatically using the Biosed 100 (Italy) device in blood sample tubes. NLR was calculated by division of neutrophil counts to lymphocyte counts. PLR was calculated by division of platelet counts to lymphocyte counts.

All data were evaluated using the statistical software SPSS for Windows (version 25, SPSS, Armonk, NY, USA). Data distributions were evaluated by Kolmogorov-Smirnov test. Quantitative data were presented as mean  $\pm$  standard deviation for normally distributed variables. Categorical data were presented as frequency and percentage. Paired samples t-test and independent samples

t-tests were used in appropriate conditions. A p value below 0.05 was considered significant.

## RESULTS

ESR, CRP, PLR and NLR were significantly lower after eradication of *H. pylori*, but changes in platelet counts and mean platelet volumes (MPV) were insignificant.

Mean participant age was  $43.84 \pm 12.59$  ( $42.25 \pm 14.23$  in males,  $44.82 \pm 11.55$  in females). Total of 63 participants, 24 (38%) were male and 39 (62%) were female. Study parameters of participants before and after eradication treatment for *H. pylori* were shown in Table 1.

When compared to beginning of the study, there was  $1.44 \pm 38.58$  decrease in platelet counts,  $1.87 \pm 6.5$  in CRP,  $-0.67 \pm 2.3$  in ESR and  $0.12 \pm 0.75$  increase in MPV values. Comparison of parameters according to gender of participants who were eradicated of *H. pylori* infection were shown in Table 2. While hemoglobin levels before treatment were lower in females compared to males; platelet and ESR levels were higher than males. There were no significant changes in platelet count, MPV and CRP levels between males and females.

**Table 1** Study parameters of participants before and after eradication treatment for *H. pylori*

Parameter	Before Eradication	After Eradication	P value
Leukocyte counts ( $\times 10^9/L$ )	$7.77 \pm 2.55$	$7.60 \pm 2.39$	0.540
Neutrophil counts ( $\times 10^9/L$ )	$4.85 \pm 2.30$	$4.33 \pm 1.98$	0.059
Lymphocyte counts ( $\times 10^9/L$ )	$2.21 \pm 0.79$	$2.40 \pm 0.74$	<b>0.023</b>
Platelet counts ( $\times 10^9/L$ )	$279.63 \pm 71.86$	$278.19 \pm 66.64$	0.767
Monocyte counts ( $\times 10^9/L$ )	$0.57 \pm 0.21$	$0.59 \pm 0.19$	0.376
Hemoglobin (g/dL)	$13.69 \pm 1.80$	$13.77 \pm 1.73$	0.673
Mean platelet volume (fL)	$9.85 \pm 1.14$	$9.95 \pm 0.89$	0.276
C-reactive protein (mg/dL)	$5.27 \pm 8.20$	$2.57 \pm 2.75$	<b>0.021</b>
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	$13.84 \pm 8.21$	$12.91 \pm 7.04$	<b>0.024</b>
Neutrophil to lymphocyte ratio	$2.70 \pm 2.73$	$1.84 \pm 0.84$	<b>0.013</b>
Platelet to lymphocyte ratio	$145.83 \pm 79.07$	$123.54 \pm 45.96$	<b>0.015</b>

**Table 2** Comparison of parameters according to gender of participants who were eradicated for *H. pylori* infection

Parameter	Male (n = 24)	Female (n = 39)	P value
Age (years)	42.25 ± 14.23	44.82 ± 11.55	0.436
Leukocyte counts (×10 <sup>9</sup> /L)	7.58 ± 2.82	7.89 ± 2.40	0.650
Neutrophil counts (×10 <sup>9</sup> /L)	4.51 ± 2.34	5.05 ± 2.28	0.369
Lymphocyte counts (×10 <sup>9</sup> /L)	2.27 ± 0.83	2.17 ± 0.78	0.654
Platelet counts (×10 <sup>9</sup> /L)	256.54 ± 73.07	293.85 ± 68.19	<b>0.044</b>
Monocyte counts (×10 <sup>9</sup> /L)	0.61 ± 0.24	0.54 ± 0.19	0.193
Hemoglobin (g/dL)	14.83 ± 2.05	12.99 ± 1.19	<b>&lt;0.001</b>
Mean platelet volume (fL)	9.50 ± 1.44	10.06 ± 0.86	0.053
C-reactive protein (mg/dL)	3.37 ± 4.37	5.75 ± 8.93	0.294
Erythrocyte sedimentation rate (mm/h)	9.67 ± 8.44	16.63 ± 6.88	<b>0.004</b>
Neutrophil to lymphocyte ratio (before)	2.22 ± 1.42	3.0 ± 3.27	0.276
Neutrophil to lymphocyte ratio (after)	1.71 ± 0.78	1.91 ± 0.87	0.361
Platelet to lymphocyte ratio (before)	124.59 ± 52.22	158.90 ± 89.95	0.095
Platelet to lymphocyte ratio (after)	109.23 ± 32.31	132.34 ± 51.05	0.052
Change in platelet counts	-2.83 ± 30.95	-0.59 ± 42.98	0.825
Change in mean platelet volume	0.23 ± 1.09	0.05 ± 0.42	0.351
Change in C-reactive protein	-1.16 ± 4.02	-2.31 ± 7.66	0.498
Change in sedimentation rate	-0.25 ± 2.27	-0.92 ± 2.18	0.263

## DISCUSSION

This present study evaluate the effect of eradication treatment for *H. pylori* on inflammatory markers and complete blood count parameters documented that ESR, CRP, PLR and NLR values were decreasing. But changes in platelet counts and MPV values were insignificant after treatment.

*H. pylori* may cause chronic active gastritis, atrophic gastritis, peptic ulcer, gastric adenocarcinoma and gastric lymphoma in human-beings. For this reason, eradication of *H. pylori* is strongly advised to prevent development of complications (12). *H. pylori* infection results in gastric injury mediated by inflammatory mediators triggered by activated immune system components and activated platelets (13). Complete blood count parameters such as platelet counts, MPV and calculated ratios such as PLR and NLR may readily be used to evaluate

existence of inflammation. To assess the treatment success for *H. pylori*, these parameters may be useful in medical institutions where invasive diagnostic tests for *H. pylori* are unavailable (7).

A study revealed that eradication of *H. pylori* resulted in significant decrease in CRP levels (14). In a study reported from Italy, ESR were reported to decrease after *H. pylori* eradication (15). Another study stated that PLR, as a marker of inflammation, and since it was found to be higher in symptomatic patients, might be useful in differentiating symptomatic and asymptomatic patients who were infected with *H. pylori*. PLR was significantly higher in patients who had positive results for *H. pylori*. In addition, levels of PLR were found to be correlated with the severity of *H. pylori* infection. But changes after eradication treatment in PLR was not evaluated in this study (9).

It was reported that chronic inflammation caused by *H. pylori* in gastric mucosa results in increases in neutrophil counts and decreases in lymphocyte counts (16). In concordance with the mentioned study above; in present study, neutrophil counts and NLR were found to be decreased and lymphocyte counts were found to be increased after *H. pylori* eradication. In a study with 1289 patient who underwent gastric endoscopy, NLR were significantly higher in *H. pylori* positive patients compared with *H. pylori* negative patients (5). Differentiating from aforementioned studies, our study revealed that ESR, CRP, PLR, and NLR values representing the inflammation were significantly decreased especially after eradication treatment.

Matsukawa et al. reported 294 patients who received *H. pylori* eradication treatment; 243 (82.7%) were tested negative for *H. pylori* after treatment. In follow-up of these patients, platelet levels at eighth weeks, sixth months, first, second, and third years were all lower than the basal platelet levels (17). In another study, Matsukawa et al. reported that 88% of enrolled 178 patients were eradicated of *H. pylori* and platelet levels were significantly lower only in female participants eight weeks after treatment. This was explained by increased sensitiveness of females to infections compared with males (6). A study with 17 thousand patients revealed no association between *H. pylori* infection and platelet counts (3). Present study, congruently, reveals no association between platelet counts and *H. pylori* infection.

Topal et al. reported no association between *H. pylori* and MPV (18). Another study reported by Altın et al, revealed that changes in MPV values were insignificant after *H. pylori* eradication (7). There are some affecting factors to be taken into consideration for measurement of MPV; delaying of blood sample may result in increased platelet contact with the anticoagulant, which will make platelets to enlarge in size, temperature of medium

in which blood samples wait and factors regarding measurement device may change MPV results (19). Compatible with the studies above, our study reports that there is no association between *H. pylori* and MPV.

There are some limitations of our study. Sample size was relatively low, increasing study period could be useful to enroll more participants and increase sample size. Another point is; clarithromycin used in eradication treatment of *H. pylori* has anti-inflammatory effects, besides its antibacterial effects. It was reported that clarithromycin depressed interleukin-6 production, and this may explain its anti-inflammatory effects (20). Unfortunately, all patients in this presented study got treatment regimes that contained clarithromycin, thus we could not inspect anti-inflammatory effects of clarithromycin. Data of participants who were eradicated for *H. pylori* could not be compared to data of patients who were not eradicated, because there were no cases who rejected to have eradication treatment for *H. pylori* or who could not complete the eradication treatment, during the study period.

In conclusion; this study documented that ESR, CRP, PLR and NLR were significantly lower after eradication for *H. pylori*. Changes in platelet counts and MPV were insignificant. These significant parameters may be useful, simple, available and non-invasive tests that may be used in evaluation of eradication treatment for *H. pylori*, especially in medical centers where specific *H. pylori* tests are unavailable.

**Ethics:** This study was approved by the Lokman Hekim University, Ethics Committee on May 27, 2021, number 2021/057.

**Conflict of interest:** All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

**Acknowledgments:** Authors of this study thank to Mr. Fatih AÇIKGÖZ for statistical advices, Dr. Emre AKARSU for pathologic evaluation and Dr.

Fahri YAKARYILMAZ for endoscopic procedures and Dr. Metin YILDIRIMKAYA for laboratory analyzes

## REFERENCES

1. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):33-9.
2. Goni E, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2016;21(Suppl 1):45-8.
3. Kim TJ, Pyo JH, Lee H, et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and various markers of systemic inflammation in asymptomatic adults. *Korean J Gastroenterol* 2018;72:21-7.
4. Umit H, Umit EG. *Helicobacter pylori* and mean platelet volume: a relation way before immune thrombocytopenia? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:2818-23.
5. Kaplan M, Ates I, Yuksel M, et al. The role of the PLR-NLR combination in the prediction of the presence of *Helicobacter pylori* and its associated complications. *Saudi J Gastroenterol* 2018;24:294-300.
6. Matsukawa Y, Kitamura N, Iwamoto M, et al. *Helicobacter pylori* upregulates peripheral platelet counts mainly in female patients. *Acta Haematol* 2011;126:172-5.
7. Altun Ö, Özcan M. The importance of platelet count, PDW and MPV value in the follow-up of patients with *Helicobacter pylori* eradication. *Bosphorus Medical Journal* 2020;7:45-50.
8. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest* 2019;49:e13037.
9. Farah R, Hamza H, Khamisy-Farah R. A link between platelet to lymphocyte ratio and *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Lab Anal* 2018;32:e22222.
10. Guclu M, Faruq Agan A. Association of severity of *Helicobacter pylori* infection with peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio and mean platelet volume. *Euroasian J Hepatogastroenterol* 2017;7:11-6.
11. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets* 2015;26:680-1.
12. McColl KE. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010;362:1597-604.
13. Elizalde JI, Gomez J, Panes J, et al. Platelet activation in mice and human *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Invest* 1997;100:996-1005.
14. Pellicano R, Oliaro E, Fagoonee S, et al. Clinical and biochemical parameters related to cardiovascular disease after *Helicobacter pylori* eradication. *Int Angiol* 2009;28:469-73.
15. Zentilin P, Seriole B, Dulbecco P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* may reduce disease severity in rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1291-9.
16. Akarsu M, Dikker O. The neutrophil lymphocyte rate and MPV relationship with *Helicobacter pylori* positivity. *Dicle Med J* 2019;46:xx.
17. Matsukawa Y, Iwamoto M, Kato K, et al. Long term changes in platelet counts after *H. pylori* eradication in non-ITP patients. *Platelets* 2010;21:628-31.
18. Topal F, Karaman K, Akbulut S, et al. The relationship between mean platelet volume levels and the inflammation in *Helicobacter pylori* gastritis. *J Natl Med Assoc* 2010;102:726-30.
19. Beyan C, Beyan E. Relationship between mean platelet volume and C-reactive protein. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020;33:476-77.
20. Khan AA, Slifer TR, Araujo FG, Remington JS. Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;11:121-32.





# Dispeptik hastalarda *Helicobacter pylori* ile duodenumun dağınık beyaz noktasal lezyonları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Evaluation of the relationship between *Helicobacter pylori* and duodenal scattered white spots lesions in dyspeptic patients

Samir EVİRGEN

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

**Giriş ve Amaç:** Rutin endoskopik değerlendirmede genellikle karşılaştığımız ve intestinal lenfanjiektazi olarak değerlendirdiğimiz duodenumun dağınık beyaz noktasal lezyonlarının çoğunlukla belirgin bir nedeni veya klinik karşılığı bilinmemektedir. Çalışmamızda dağınık beyaz noktasal lezyonların sıklığını, patolojik karşılığını ve *Helicobacter pylori* ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Bilim Dalımız polikliniklerine başvuran ve aynı endoskopist tarafından dispeptik yakınma şikayeti ile gastroskopileri uygulanan toplam 445 hastanın endoskopi bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. Endoskopik bulgularında dağınık beyaz noktasal lezyonlar saptanan hastaların antrum ve duodenal biyopsileri alınarak histolojik olarak incelendi. **Bulgular:** Tüm hastaların %60'ı kadın (n = 245) ve yaşları ortalaması 47.1 yıl idi. İncelenen endoskopik raporlarda 39 (%8.8) hastada dağınık beyaz noktasal lezyonların olduğu saptandı. Dağınık beyaz noktasal lezyonlar saptanan hastaların biyopsilerinde 10 hastada (%26.3) intestinal lenfanjiektazi, 21 hastada (%55.2) kronik nonspesifik duodenit ve 7 hastada (%18.5) Giardia enfeksiyonu saptandı. Dağınık beyaz noktasal lezyonların saptandığı hastaların yarısında (n = 19) *Helicobacter pylori* pozitif olarak saptandı (p = 0.695). *Helicobacter pylori* sıklığı patolojik olarak intestinal lenfanjiektazi saptanmış grupta da istatistiksel olarak farklı bulunmadı. **Sonuç:** Dispeptik yakınmalar ile gelen hastaların gastroskopilerinde dağınık beyaz noktasal lezyonların sıklığı %8.8 olarak bulundu. Bu hastaların ancak dörtte birinde patoloji ile konfirme intestinal lenfanjiektazi görülmektedir. Dağınık beyaz noktasal lezyonlar ve intestinal lenfanjiektazi saptanması ile *Helicobacter pylori* pozitifliği arasında bir ilişki saptanmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Dispepsi, duodenal dağınık beyaz noktasal lezyonlar, *Helicobacter pylori*

**Background and Aims:** Duodenal scattered white spot lesions, which we usually encounter and evaluate as intestinal lymphangiectasia in routine endoscopic evaluation, are mostly unknown for a cause or clinical equivalent. In our study, we aimed to evaluate the frequency of duodenal scattered white spot lesions, their pathological findings and their relationship with *Helicobacter pylori*. **Materials and Methods:** A total of 445 patients admitted to Department of Internal Medicine and Gastroenterology and underwent gastroscopy by the same endoscopist who have dyspeptic complaints. The endoscopy findings of all patients were evaluated retrospectively. Antrum and duodenal biopsies were taken of patients with endoscopic findings of duodenal scattered white spot lesions and histologically examined. **Results:** Two-thirds of the patients were female (60%) and the mean age was 47.1 years. The examined endoscopic reports revealed that 39 (8.8%) patients had duodenal scattered white spot lesions. The biopsies of the patients with duodenal scattered white spot lesions revealed intestinal lymphangiectasia in 10 patients (26.3%), chronic nonspecific duodenitis in 21 patients (55.2%), and Giardia infection in 7 patients (18.5%). There were 19 (n = 19) patients with *Helicobacter pylori* was found to be positive (p = 0.695). The frequency of *Helicobacter pylori* was also not found to be statistically different in the pathologically intestinal lymphangiectasia group. **Conclusion:** The frequency of duodenal scattered white spot lesions in gastroscopies of patients with dyspeptic complaints was found to be 8.8%. However, the confirmation of intestinal lymphangiectasia with pathology is observed in only a quarter of these patients. The detection of duodenal scattered white spot lesions and intestinal lymphangiectasia, there is no correlation between *Helicobacter pylori* positivity.

**Key words:** Dyspepsia, duodenal scattered white spots lesions, *Helicobacter pylori*

## GİRİŞ

Duodenumun dağınık beyaz noktasal lezyonlarının (DBNL) belirtisi nadir olmayarak üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopilerinde proksimal duodenumda karşılaşılan bir görüntüdür (1). Daha önce DBNL nedenlerine yönelik yapılan etiyolojik çalışmalarda Giardia enfeksiyonu, intestinal lenfanjektazi (İL), kronik non-spesifik duodenit ile ilişkili olabileceği görülmüştür (2-5). Beslenme şekilleri de DBNL görünümüne neden olabilmektedir. Mesela uzun zincirli yağ asitleri (YA) ile yoğun beslenen hastalarda DBNL ve İL görülebilir. Bir çalışmada 2 ay süresince kısa ve orta zincirli YA ile beslenmeleri öğütlenen hastaların kontrol endoskopilerinde DBNL görünümünde belirgin gerileme olduğu izlenmiştir (6). Çünkü bilindiği üzere kısa ve orta zincirli YA'leri direkt lenfatik yolla değil portal sistemle emilirler. Bu çalışmaların çoğunda *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu ile endoskopide DBNL saptanması arasındaki ilişki değerlendirilmemiştir. Bu retrospektif çalışmamızdaki amacımız bu ilişkinin olup olmadığını araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Üçüncü basamak üniversite hastanemizin dahiliye ve gastroenteroloji polikliniklerine 2013 yılı içinde (Ocak-Aralık ayları arası) dispeptik yakınmaları ile başvuran, endoskopileri aynı endoskopist tarafından ve aynı model endoskopi cihazı (Fujinon S400, Saitama, Japonya) kullanılarak yapılan 445 hastanın endoskopi ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Veriler 2014 yılı Ocak ayında toplandı. Patolojileri; farklı ancak GİS patolojisi üzerinde uzmanlaşmış patologlar tarafından değerlendirildi. Tamamlanamamış endoskopik işlemler çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların rutin olarak antrum biyopsileri mevcuttu. Endoskopik olarak DBNL izlenen hastalardan duodenal biyopsi alındı (bir hastadan sadece duodenum biyopsisi alındı).

## İstatistik

Sürekli değişkenlerin bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada bağımsız (independent) T-testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi ( $\alpha$ ) %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, Ver.24) istatistik paket programı kullanılmıştır.

## Etik Kurul

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik kurulundan onay alınmıştır (onay numarası 4098/2013).

## BULGULAR

Çalışmamızda 445 hastanın gastroskopi bulguları retrospektif olarak değerlendirildi. İncelenen raporlarda 39 (%8.8) hastada duodenumda DBNL olduğu saptandı. DBNL saptanan hastaların yaş ortalaması 44.4 yıl, DBNL saptanmayan hastaların 47.2 yıl ( $p = 0.327$ ) olarak saptandı. DBNL saptanan hastaların 19'unu erkek hastalar oluşturmaktaydı ve DBNL saptanan ve saptanmayan grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p = 0.958$ ). DBNL olarak rapor edilen 39 hastanın 38'inden korpus, antrum ve duodenum biyopsileri alındı. *H. pylori* açısından değerlendirildiğinde 19 hastada (%50) *H. pylori* pozitif olarak saptanırken, patolojik olarak İL pozitif saptanan 6 (%60) hastada *H. pylori* pozitiflik saptandı ve istatistiksel olarak bir farklılık izlenmedi ( $p = 0.695$ ) (Tablo 1). DBNL saptanan hastaların histopatolojik incelemesinde 10 hastada (%26.3) İL, 21 hastada (%55.2) kronik nonspesifik duodenit ve 7 hastada Giardia (%18.5) enfeksiyonu saptandı (Tablo 2).

**Tablo 1** DBNL saptanan ve saptanmayan hastaların karşılaştırılması

	DBNL Saptananlar n = 39 (%)	DBNL Saptanmayanlar n = 406 (%)	p-değeri
Yaş (yıl)	44.4	47.2	0.327
Cinsiyet (E/K)	19/20 (48/52)	181/225 (44/56)	0.958
<i>H. pylori</i> (+)	19 (50)	247 (61)	0.695

**Tablo 2** DBNL saptanan hastaların histopatolojik bulguları

	n = 38 (%)
Kronik non-spesifik duodenit	21 (55.2)
İntestinal lenfanjiyektazi	10 (26.3)
Giardia enfeksiyonu	7 (18.5)

## TARTIŞMA

İntestinal lenfanjiyektazi (İL), duodenumda endoskopik görüntü olarak 3 farklı şekilde (DBNL, yaygın belirgin beyazımsı villus ve küçük beyazımsı nodüler odaklar) görülebilir. Histopatolojik olarak İL ile en fazla predikte eden endoskopik görünüm DBNL'dir (7). Etiyolojisini saptamak için duodenumdan örneklemeler yapılmalı ve sonuçlara yönelik tedavi planlanması yapmak gereklidir.

Bizim çalışmamızda DBNL görülme sıklığı diğer çalışmalara benzer oranda %8.8 olarak bulundu. Etiyolojik nedenlere baktığımızda diğer çalışmalara benzer olarak DBNL izlenen hastaların patolojilerinde en sık kronik nonspesifik duodenit, Giardia enfeksiyonu ve İL saptandı (7-9). Bıykoğlu (8) ve ark.nın çalışmasında üst GİS endoskopisinde DBNL görülen 107 hasta çalışmaya alınmış ve duodenal biyopsilerinde %36.4 oranında gerçekten İL olduğu görülmüş. Vakaların %14'ünde Giardia, %28.1'nde kronik nonspesifik duodenit saptanmış. Bizim çalışmamızda patolojide İL saptanan hasta oranı %26.3 olarak bulundu. Bu orandaki farklılığın nedeni bahsedilen çalışmadaki hasta grubunun (endoskopisinde DBNL görülen) bizim çalışmamıza göre daha geniş hasta popülasyonu

içeriyor olmasından olabilir. Bıykoğlu ve ark. *H. pylori* ile DBNL ilişkisini retrospektif çalışma olması ve bazı bilgilere ulaşamaması nedeni ile değerlendirememiştir. Taş (9) ve ark. tarafından yapılan bir prospektif çalışmada DBNL saptanan hastalarda *H. pylori* oranı bizim çalışmamızla benzer olarak %46.4 olarak saptanmış. Bu çalışmada *H. pylori* eradikasyon tedavisi verildikten 3 ay sonra kontrol endoskopileri yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı (p = 0.032) düzeyde DBNL'in kaybolduğu veya DBNL evresinin gerilediği izlenmiş. Eradikasyon tedavisi sonrası kontrol endoskopilerinde DBNL'nin sebat ettiği hastalarda ise *H. pylori* enfeksiyonunun persiste ettiği görülmüş ve *H. pylori*'nin DBNL oluşumuna katkı sağlayabileceği iddia edilmiş. Kurtkulagi ve ark. (10) çalışmasında retrospektif olarak 410 hasta (205 hasta endoskopilerinde DBNL izlenen hastalardan oluşmakta) değerlendirmiş. Çalışma grubunda sadece peptik ülser sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fazla görülmüş. *H. pylori* sıklığı açısından bizim çalışmamızdaki gibi gruplar arasında farklılık gözlemlenmemiş. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak kronik nonspesifik duodenit en sık DBNL ile birliktelik gösteren patoloji olarak saptanmış.

Nishiyama ve ark. (11) benzer olarak midede beyaz noktasal lezyonları tetkik ettiklerinde hipergastrinemi (özellikle potasyum yarışmalı asit bloker kullananlarda) durumu ile yakın ilişkili olduğunu gözlemlemiştir. Bu durumun gastrin hormonunun paryetal hücreler üzerindeki trofik etkisi ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuş. Bi-

zim çalışmamızda da benzer çalışmalardaki gibi kronik duodenit gibi hipergastrinemi sonucunda oluşabilecek bir patoloji ile DBNL'nin yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. DBNL'nin mide veya duodenumda görülmesi hipergastrineminin indirekt bir bulgusu olabilir. Bu çalışmada da, DBNL'nin tetkik edildiği çalışmalara benzer olarak *H. pylori* ile midede görülen beyaz lezyonlar arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki izlenmemiş.

Tek merkezin sonuçlarının paylaşılması ve retrospektif olması bizim çalışmamızın kısıtlı kaldığı alanlardır. Tarayabildiğimiz ulusal ve uluslararası literatür kapsamında birebir benzer bir çalışmaya rastlamadık. Bu açıdan bakıldığında bu tanımlayıcı çalışmanın literatüre katkısının da yüksek olacağı kanaatindeyiz.

Literatüre bakıldığında DBNL ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Çalışmamız bu konuda literatüre destek sağlayacak niteliktedir. Üst GİS endoskopisinde DBNL görülmesi spesifik bir hastalık belirtisi değildir. DBNL saptanan hastalarda *H. pylori* enfeksiyonu sıklığı %50 ve İL sıklığı %25 oranında saptanmaktadır. Duode-

numda DBNL görülmesi ile *H. pylori* enfeksiyonu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bunun sebebi çalışmaların yapıldığı toplumlardaki *H. pylori* sıklığının yüksek olması olabilir. Ancak bazı çalışmalarda *H. pylori* tedavisi ile lezyonların gerilediği gösterilmiştir. *H. pylori* enfeksiyonu, hipergastrinemi üzerinden bu patolojiye neden olabilir ve eradikasyon tedavisi ile DBNL'lerin gerilemesi de bunu teoriyi desteklemektedir. Gelecekte, *H. pylori*'nin hangi gruplarda hipergastrinemiye yol açtığı ve hangi gruplarda DBNL yaptığını gösterecek randomize vaka-kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Etik Kurul

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik kurulundan onay alınmıştır (onay numarası 4098/2013).

### Çıkar Çatışması

Yazar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kabul eder. Ayrıca bu çalışmada herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Veldhuyzen van Zanten SJ, Bartelsman JF, Tytgat GN. Endoscopic diagnosis of primary intestinal lymphangiectasia using a high-fat meal. *Endoscopy* 1986;18:108-10.
2. Kori M, Gladish V, Ziv-Sokolovskaya N, et al. The significance of routine duodenal biopsies in pediatric patients undergoing upper intestinal endoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:39-41.
3. Hopper AD, Cross SS, McAlindon ME, Sanders DS. Symptomatic giardiasis without diarrhea: further evidence to support the routine duodenal biopsy? *Gastrointest Endosc* 2003;58:120-2.
4. García-Sancho M, Sainz Á, Villaescusa A, Rodríguez A, Rodríguez-Franco F. White spots on the mucosal surface of the duodenum in dogs with lymphocytic plasmacytic enteritis. *J Vet Sci* 2011;12:165-9.
5. Bataga SM, Toma F, Mocan S, Bataga T. Giardia lamblia and duodenal involvement. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol* 2004;49:145-50.
6. Desai AP, Guvenc BH, Carachi R. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19:241-5.
7. Kim JH, Bak YT, Kim JS, et al. Clinical significance of duodenal lymphangiectasia incidentally found during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 2009;41:510-5.
8. Biyikoğlu I, Babali A, Cakal B, et al. Do scattered white spots in the duodenum mark a specific gastrointestinal pathology? *J Dig Dis* 2009;10:300-4.
9. Taş A, Koklu S, Beyazit Y, et al. The endoscopic course of scattered white spots in the descending duodenum: a prospective study. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35:57-64.
10. Kurtkulagi O, Yonem O, Terzi H, Altinkaya E, Kurtkulagi O. What do the white spots in the second part of duodenum tell us? *Nat J Health Sci [Internet]* 2022;5:109-13.
11. Nishiyama N, Kobara H, Ayaki M, et al. White spot, a novel endoscopic finding, may be associated with acid-suppressing agents and hypergastrinemia. *J Clin Med* 2021;10:2625.



# Karaciğer hastalıklarında kullanılan skorlamalar malign-benign kolestaz ayırımında kullanılabilir mi?

Can the scoring used in liver diseases be used to differentiate malignant and benign cholestasis?

Yusuf Bünyamin KETENCİ<sup>1</sup>, Ufuk AVCIOĞLU<sup>2</sup>

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Samsun

**Giriş ve Amaç:** Kronik safra yolu hastalıkları hepatositlerde bilirubin ve karaciğerden ekskrete edilen toksinlere daha uzun süre maruziyete neden olarak hepatosit fonksiyonlarını bozmaktadır. Ayrıca karaciğerin primer maligniteleri gibi safra yolu malignitelerinin de fibrotik karakterde olduğunu öne süren yayınlar vardır. Bu bilgiler ışığında kronik ve malign safra yolu tıkanıklığı oluşturan kolestatik hastalıkların, akut ve benign safra yolu tıkanıklığı oluşturan hastalıklara göre karaciğer fonksiyonlarını daha fazla bozduğu ve karaciğer fibrozisini artırdığı düşünülebilir. Çalışmamızda rutin testlerle ölçülebilen ve karaciğer hastalıklarında kullanılan skorlardan; R-faktör, son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum, albumin-bilirubin skoru, albumin-alkalen fosfataz oranı, aspartat aminotransferaz-trombosit oranı, dört faktörü temel alan fibrozis indeksi (fibrozis-4) ve gama glutamil transpeptidaz-trombosit oranı'ndan hangilerinin malign nedenli kolestaz tanısını koymakta yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilirliğinin araştırılması hedeflenmiştir. **Gereç ve Yöntem:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde Temmuz 2019 - Temmuz 2021 tarihleri arasında obstrüktif kolestaz tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Akut ve benign nedenli kolestaz tanısı alan hastalar Grup 1, kronik ve malign nedenli kolestaz tanılı hastalar Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Hastaların ilk başvuru zamanındaki laboratuvar değerleri kullanılarak; R-faktör, son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum, albumin-bilirubin skoru, albumin-alkalen fosfataz oranı, aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi, fibrozis-4 indeksi ve gama glutamil transpeptidaz-trombosit oranı skorları hesaplandı, tanıları ile tanı anındaki skorları arasındaki ilişki değerlendirildi. **Bulgular:** Çalışmaya 116'sı erkek (%57.4), 86'sı kadın (%42.6) toplam 202 hasta dahil edildi. Grup 1'de 92 (%45.5), Grup 2'de 110 (%54.5) hasta yer almaktaydı. Grup 1 ve Grup 2 arasında demografik özellikler açısından anlamlı fark görülmedi. Grup 1'de sık görülen hastalıklar kolanjit, koledokolitiazis ve safra çamuru ile biliyer pankreatit iken Grup 2'de ise pankreas başı kansinomuydu. Değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden alkalen fosfataz, total ve direkt bilirubin maligniteye işaret eden en önemli testlerdi ( $p < 0.001$ ). Karaciğer hastalığı skorlarından R-faktör ( $p < 0.001$ ), son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum ( $p < 0.001$ ) ve albumin-bilirubin skoru ( $p = 0.023$ ) Grup 2, albumin-alkalen fosfataz oranı ( $p < 0.001$ ), aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi ( $p < 0.001$ ) ve fibrozis-4 indeksi ( $p < 0.001$ ) Grup 1 lehine anlamlıydı ancak gama glutamil transpeptidaz-trombosit oranı için her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p = 0.242$ ). Tanı konma süreleri içinde Grup 1'deki hastaların nihai tanıları çoğunlukla ultrasonografi ile konmakta iken ( $p < 0.001$ ), Grup 2'deki hastalar bilgisayarlı tomografi ile tanı almaktaydı ( $p < 0.001$ ). **Sonuç:** Çalışmamız kronik karaciğer hastalıklarında kullanılan skorlardan R-faktör, son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum ve albumin-bilirubin skoru malign nedenli kolestatik hastalıkların tanısında, albumin-alkalen fosfataz oranı, aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi ve fibrozis-4 indeksinin benign nedenli kolestatik hastalıkların tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabilirliğini, gama glutamil transpeptidaz-trombosit oranının ise bu ayırimda kullanılamayacağını göstermektedir. Bu tip öngörücü skorlar, anamnez ve muayene bulguları ile birlikte yorumlanarak hastaların tetkik ve tedavi planlarının daha hızlı sağlanmasını kolaylaştırabilir.

**Anahtar kelimeler:** Noninvaziv fibrozis skorları, karaciğer fibrozisi, kolestaz, kolanjiokarsinoma

**Background and Aims:** Chronic biliary tract diseases impair hepatocyte functions by causing longer exposure to bilirubin in hepatocytes and toxins excreted from the liver. In addition, there are publications suggesting that biliary tract malignancies, like primary malignancies of the liver, are also characterized by fibrosis. In the light of this information, it can be thought that cholestatic diseases that cause chronic and malignant bile duct obstruction worsen liver functions and increase liver fibrosis than diseases that cause acute and benign biliary tract obstruction. In our study, we aimed to investigate which scoring systems used in liver diseases (R-factor, the model for end-stage liver disease-natrium, albumin-bilirubin score, alkaline phosphatase-to-platelet ratio, aspartate aminotransferase to platelet ratio index, fibrosis-4 score and gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio) could be used as an auxiliary method in the diagnosis of malignant cholestasis. **Material and Method:** The files of patients who were diagnosed with obstructive cholestasis in Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Gastroenterology Clinic between July 2019 and July 2021 were reviewed retrospectively. Patients diagnosed with acute and benign cholestasis were classified as Group 1, and patients with chronic and malignant cholestasis were classified as Group 2. Using the laboratory values of the patients at the time of first application; R-factor, the model for end-stage liver disease-natrium, albumin-bilirubin score, alkaline phosphatase-to-platelet ratio, aspartate aminotransferase to platelet ratio index, fibrosis-4 score and gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio scores were calculated, and the relationship between their diagnosis and their scores at the time of diagnosis was evaluated. **Results:** A total of 202 patients, 116 male (57.4%) and 86 female (42.6%), were included in the study. There were 92 (45.5%) patients in Group 1 and 110 (54.5%) patients in Group 2. There was no significant difference between Group 1 and Group 2 in terms of demographic characteristics. Common diseases were cholangitis, choledocholithiasis, biliary sludge and biliary pancreatitis in Group 1, and pancreatic head carcinoma in Group 2, respectively. Among the laboratory parameters, alkaline phosphatase, total and direct bilirubin were the most important tests indicating malignancy ( $p < 0.001$ ). Among the liver disease scores; R-factor ( $p < 0.001$ ), the model for end-stage liver disease-natrium ( $p < 0.001$ ) and albumin-bilirubin score ( $p = 0.023$ ) were significant in favor of Group 2, while alkaline phosphatase-to-platelet ratio ( $p < 0.001$ ), aspartate aminotransferase to platelet ratio index ( $p < 0.001$ ) and fibrosis-4 score ( $p < 0.001$ ) were significant in favor of Group 1, but there was no significant difference between the two groups in terms of gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio ( $p = 0.242$ ). The final diagnosis of the patients in Group 1 was mostly made by ultrasonography ( $p < 0.001$ ), whereas the patients in Group 2 were diagnosed with computed tomography ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** Our study showed that R-factor, the model for end-stage liver disease-natrium and albumin-bilirubin score could be used as an auxiliary method in the diagnosis of malignant cholestatic diseases. Alkaline phosphatase-to-platelet ratio, aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis-4 score could be used as an auxiliary method in the diagnosis of benign cholestatic diseases. However, gamma-glutamyl transpeptidase-to-platelet ratio could not be used in this distinction. Such predictive scores could be interpreted together with the anamnesis and examination findings, making it easier for patients to be examined and treated more quickly.

**Key words:** Noninvasive fibrosis scores, liver fibrosis, cholestasis, cholangiocarcinoma

## GİRİŞ

Kolestatik hastalıklar İç Hastalıkları, Genel Cerrahi ve Acil Servis başvurularında önemli bir yer arz etmektedir. Kolestatik hastalıklara sahip hastalar başvurularında tamamen asemptomatik bir klinik tablodan septik şoka varıncaya kadar geniş bir klinik yelpaze ile karşımıza çıkmaktadır. Kolestatik hastalıklar safra akışının etkilendiği lokalizasyona göre intrahepatik ve ekstra hepatik, etiyolojiye göre benign ve malign, gelişme süresine göre ise akut ve kronik olarak sınıflanabilirler. Çoğunlukla akut ve benign nedenler ile kronik ve malign nedenler birbiriyle örtüşmektedir. Ancak primer sklerozan kolanjit (PSK) ve primer biliyer kolanjit (PBK) gibi benign ve kronik nedenler de mevcuttur. Bu nadir nedenler bir kenara bırakıldığı zaman akut-benign ve kronik-malign hastalıklar olarak iki temel ekstrahepatik kolestatik hastalık grubu oluşturulabilir. Çalışmalar göstermektedir ki bilirubin ve karaciğerden atılan toksinlere uzun süreli maruziyet, hepatosit fonksiyon bozukluğuna ve hepatik fibrozise neden olmaktadır (1). Karaciğer biyopsisi ve FibroScan taramaları kullanılarak yapılan çalışmalar ise uzun süreli kolestatik karaciğer fibrozisini artırdığını desteklemektedir (2).

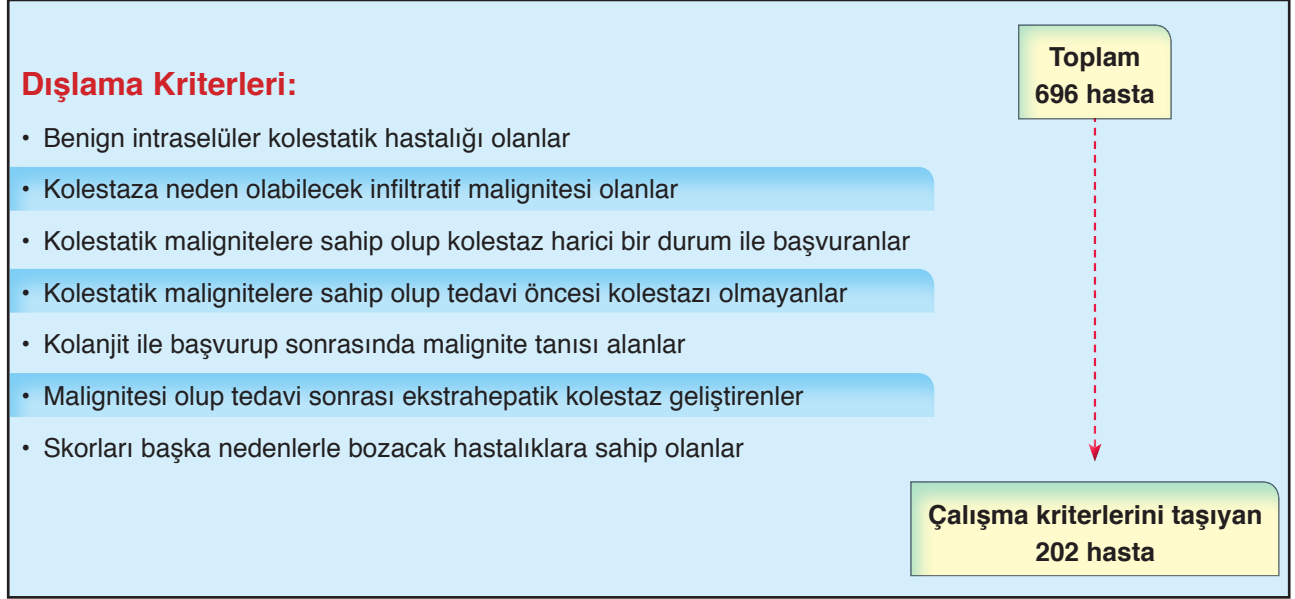
Bu bilgiler ışığında çalışmamızda karaciğer hastalıklarında kullanılan ve rutin laboratuvar tetkikleri ve medikal kalkülatörlerle yatak başı hesaplanabilen skorlamalardan, R-faktör, son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum (MELD-Na), albümin-bilirubin skoru (ALBI), albümin-alkalen fosfataz oranı (AAPR), aspartat aminotransferaz-trombosit oran indeksi (APRI), dört faktörü temel alan fibrozis indeksi (FIB-4) ve gama glutamil transpeptidaz-trombosit oranından (GPR) hangilerinin benign ve malign kolestatik ayrımında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı kliniğinde Temmuz 2019-Temmuz 2021 tarihleri arasında obstrüktif kolestatik tanısı alan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların malign-benign kolestatik ayrımı için anamnez, radyolojik görüntülemeler, patoloji sonuçları göz önüne alındı. Alkolik hepatit, toksik hepatit, akut viral hepatit gibi benign intraselüler kolestatik hastalıklar değerlendirmeye alınmadı. Bahsi geçen maligniteler dışındaki nöroendokrin tümör, lenfoma, primer hepatosellüler karsinom gibi kolestatik neden olabilecek maligniteler çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca kolestatik malignitelere sahip olup da kolestatik harici bir durum (karın ağrısı, kilo kaybı vb.) ile başvuran ve tedavi öncesi kolestatik geliştirmeyen hastalar, her iki grupta da değerlendirilebilecek kolanjit ile başvurup sonrasında malignite tanısı alan hastalar, daha önce belirtilen malignitelere sahip olup tedavi sonrası ekstrahepatik kolestatik geliştiren hastalar, PBK, PSK, dekompanze siroz, kronik böbrek hastalığı, varfarin kullanımı gibi fibrozis skorlarını başka nedenlerle bozacak hastalıklara sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta seçimi akış şeması Şekil 1'de verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı yaşları, cinsiyetleri, ek hastalıkları, kolestatik nedeni, lokalizasyonu ve tanı aldığı görüntüleme yöntemi bilgileri, hastaneye başvuru dönemlerinde çalışılan rutin laboratuvar testlerinden aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gamma glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), albümin, total bilirubin, direkt bilirubin ve trombosit (PLT) değerleri hastane veri yönetim sisteminden toplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan kolelitiazis, kolanjit, biliyer pankreatit ve Oddi sfinkter disfonksiyonu tanılarına sahip olanlar akut-benign



**Şekil 1** Hasta seçimi akış şeması

nedenler olarak değerlendirildi ve Grup 1 olarak adlandırıldı. Periampuller tümör, pankreas başı adenokarsinomu, hiler kolanjiyelüler karsinom ve safra kesesi karsinomlu hastalar ise kronik-malign nedenler olarak değerlendirildi ve Grup 2 olarak adlandırıldı. Hastaların ilk başvuru değerleri baz alınarak R-Faktör, MELD-Na, ALBI, AAPR, APRI, FIB-4 ve GPR skorları hesaplandı.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 23.0 for Windows paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), %25- %75 yüzdelerlik değerlere karşılık geldiği noktalar ile sunulmuştur. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılım varsayımının sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi, sağlandığı durumlarda ise Student-t testi kullanılmış olup, karaciğer hastalıklarında kullanılan skorlar ile malignensi arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi ve 0.05'ten küçük p değerleri ista-

tistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Skorlarının maligniteye işaret eden cut-off değerleri için alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi yapıldı ve grafikler ile sunuldu.

### Etik Kurul

Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 30.09.2021 tarih ve 2021/442 sayılı kararı ile onay almıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur.

### BULGULAR

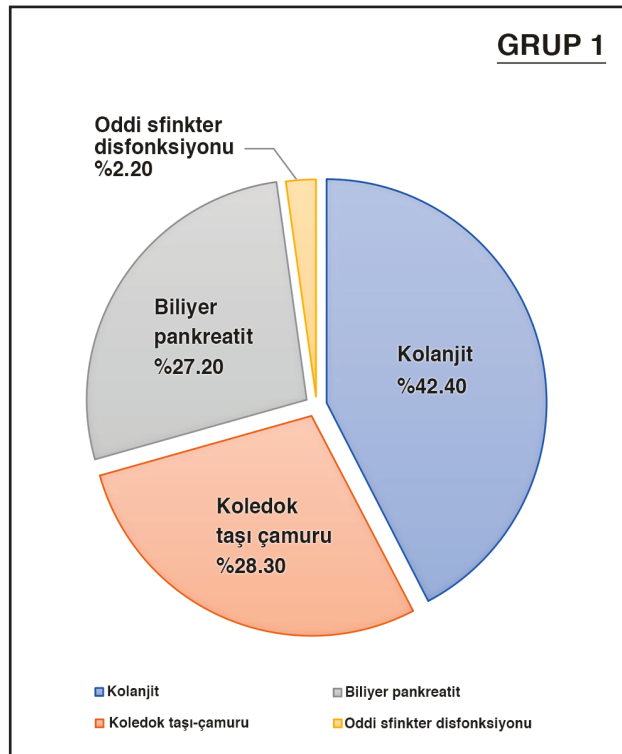
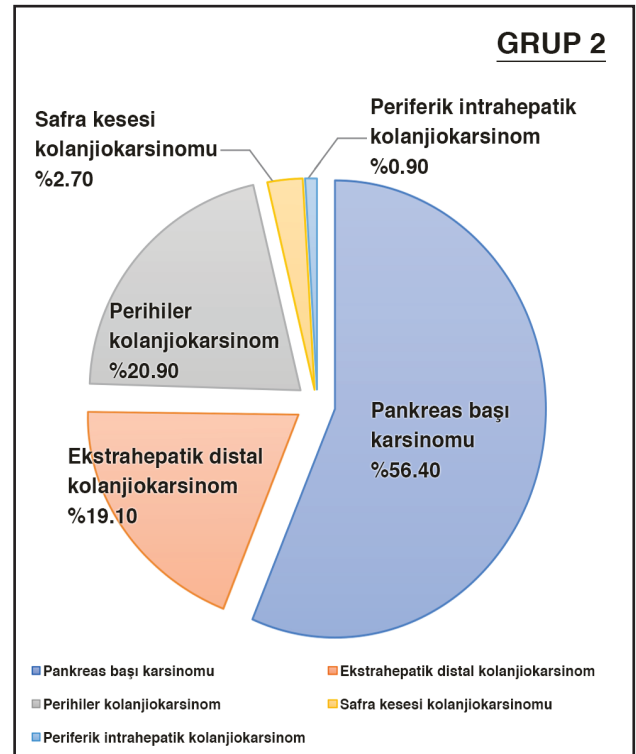
Toplam 696 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi, çalışma kriterlerini taşıyan 202 hasta çalışmaya alındı. Grup 1'de 92 (%45.5), Grup 2'de 110 (%54.5) hasta yer almaktaydı. Grup 1'de kadın Grup 2'de ise erkek hastalar çoğunlukta idi. Ancak demografik özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Gruplara göre hastaların demografik özellikleri ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1** Grup 1 ve 2'deki hastaların demografik özellikleri ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri

	Grup 1 n = 92	Grup 2 n = 110	p
<b>Yaş</b>	66.51 ± 9.78	65.14 ± 15.81	0.469
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Cinsiyet</b>			
Erkek	42 (45.7)	74 (67.3)	
Kadın	50 (54.3)	36 (32.7)	
<b>Sigara</b>	1 (1.1)	5 (4.5)	0.223
<b>Ek hastalık</b>			
Diyabetes Mellitus	35 (38)	29 (26.3)	0.076
Hipertansiyon	28 (30.4)	31 (28.2)	0.726
Koroner arter hastalığı	26 (38.3)	17 (15.5)	0.027
Hiperlipidemi	2 (2.2)	1 (0.9)	0.592
<b>Ek hastalık yok</b>	37 (40.2)	52 (47.3)	0.314

Grup 1'de kolanjit, Grup 2'de ise pankreas başı karsinomu en sık konulan tanılardı. Gruplara göre

hastaların tanı dağılım grafikleri Şekil 2 ve 3'te gösterilmiştir.

**Şekil 2** Grup 1'deki hastaların tanı dağılım grafiği.**Şekil 3** Grup 2'deki hastaların tanı dağılım grafiği.



Laboratuvar değerlerinden ALP, total bilirübin ve direkt bilirübin düzeyleri açısından gruplar arası ilişki anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Çalışmaya dahil edilen hastalarda medyan laboratuvar değerleri ve bu değerlerin gruplar arası anlamlılık düzeyleri Tablo 2'de verilmiştir.

Hastalar tanı konma sürecindeki nihai görüntüleme yöntemleri açısından değerlendirildiğinde; ultrasonografinin Grup 1'de, bilgisayarlı tomografinin ise Grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık kullanıldığı saptandı ( $p < 0.001$ ). Hasta gruplarına göre nihai tanı konma yöntemleri Tablo 3'te verilmiştir.

Çalışma için kullanılan skorlardan fibrozis skorlarının hiçbirisi normal dağılım göstermezken prognoz skorlarından ALBI ve MELD-Na skorları normal dağılım gösterdi. Değerlendirilen karaciğer skorları içinde R-Faktör, MELD-Na ve ALBI skorları istatistiksel olarak Grup 2 lehine anlamlı iken, AAPR skoru Grup 1 lehine anlamlı sonuçlar gösterdi. APRI ve FIB-4 skorları Grup 1 lehine anlamlı iken GPR skorunda ise her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. R-Faktör, prognostik skorlar ve fibrozis skorlarının hasta gruplarına göre medyan/ortalama değerleri ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 2** Hastaların medyan laboratuvar değerleri ve bu değerlerin hasta grupları arası anlamlılık düzeyleri

	Grup 1	Grup 2	p
<b>ALT</b>	175 U/L (%25 - 75: 103.25 - 345.25)	171.50 U/L (%25 - 75: 95 - 300)	0.495
<b>ALP</b>	193.0 U/L (%25 - 75: 145.75 - 298.75)	438 U/L (%25 - 75: 336 - 600)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>GGT</b>	458 U/L (%25 - 75: 250.25 - 668.75)	508 U/L (%25 - 75: 309 - 707.9)	0.257
<b>Total bilirübin</b>	5.05 mg/dL (%25 - 75: 3.7 - 7.55)	11.65 mg/dL (%25 - 75: 6.9 - 16)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Direkt bilirübin</b>	4.35 mg/dL (%25 - 75: 2.8 - 6.225)	9.95 mg/dL (%25 - 75: 6 - 13.8)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Albümin</b>	3.5 mg/dL (%25 - 75: 3.1 - 3.8)	3.55 mg/dL (%25 - 75: 3.1 - 3.9)	0.393
<b>PLT</b>	238 $10^3$ /uL (%25 - 75: 121 - 471)	296 $10^3$ /uL (%25 - 75: 145 - 331)	0.271

AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; ALP: Alkalin fosfataz; GGT: Gama glutamil transferaz; PLT: Trombosit.

**Tablo 3** Hasta gruplarına göre nihai tanı konma yöntemleri

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Toplam n (%)
Ultrasonografi	54 (58.7)	21 (19.1)	75 (37.5)
Bilgisayarlı tomografi	19 (20.7)	46 (42.6)	65 (32.5)
MR-MRCP	12 (13)	20 (18.5)	32 (16)
ERCP	5 (5.4)	18 (16.7)	23 (11.5)
EUS	2 (2.2)	3 (2.8)	5 (2.5)

MR-MRCP: Manyetik rezonans görüntüleme-manyetik rezonans kolanjiopankreatografi; ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi; EUS: Endoskopik ultrasonografi.

**Tablo 4** R-Faktör, prognostik skorlar ve fibrozis skorlarının hasta gruplarına göre medyan/ortalama değerleri ve gruplar arası anlamlılık düzeyleri

	Grup 1	Grup 2	p
<b>R-Faktör</b>	3.00 (%25 - 75: 1.00 - 5.00)	1.00 (%25 - 75: 1.00 - 2.00)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>AAPR</b>	0.17 (%25 - 75: 0.12 - 0.24)	0.75 (%25 - 75: 0.04 - 0.7)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>ALBI</b>	-1.7963 (SD: ± 0.47492)	-1.62 (SD: ± 0.602)	0.023
<b>MELD-Na</b>	14.087 (SD: ± 6.56)	17.57 (SD: ± 4.564)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>APRI</b>	0.705 (%25 - 75: 0.45 - 1.062)	0.43 (%25 - 75: 0.28 - 0.8)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>FIB-4</b>	3.155 (%25 - 75: 1.89 - 5.23)	2.29 (%25 - 75: 1.53 - 3.27)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>GPR</b>	4.55 (%25 - 75: 2.44 - 6.868)	5.2315 (%25 - 75: 2.46 - 9.53)	0.242

AAPR: Albümin alkalin fosfataz oranı; ALBI: Albümin – bilirübin skoru; MELD-Na: Son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum; APRI: Aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi; GPR: Gama glutamil transferaz-trombosit oranı.

**Tablo 5** Malignite saptamak için gereken skor değerleri, sensitivite ve spesifite yüzdeleri

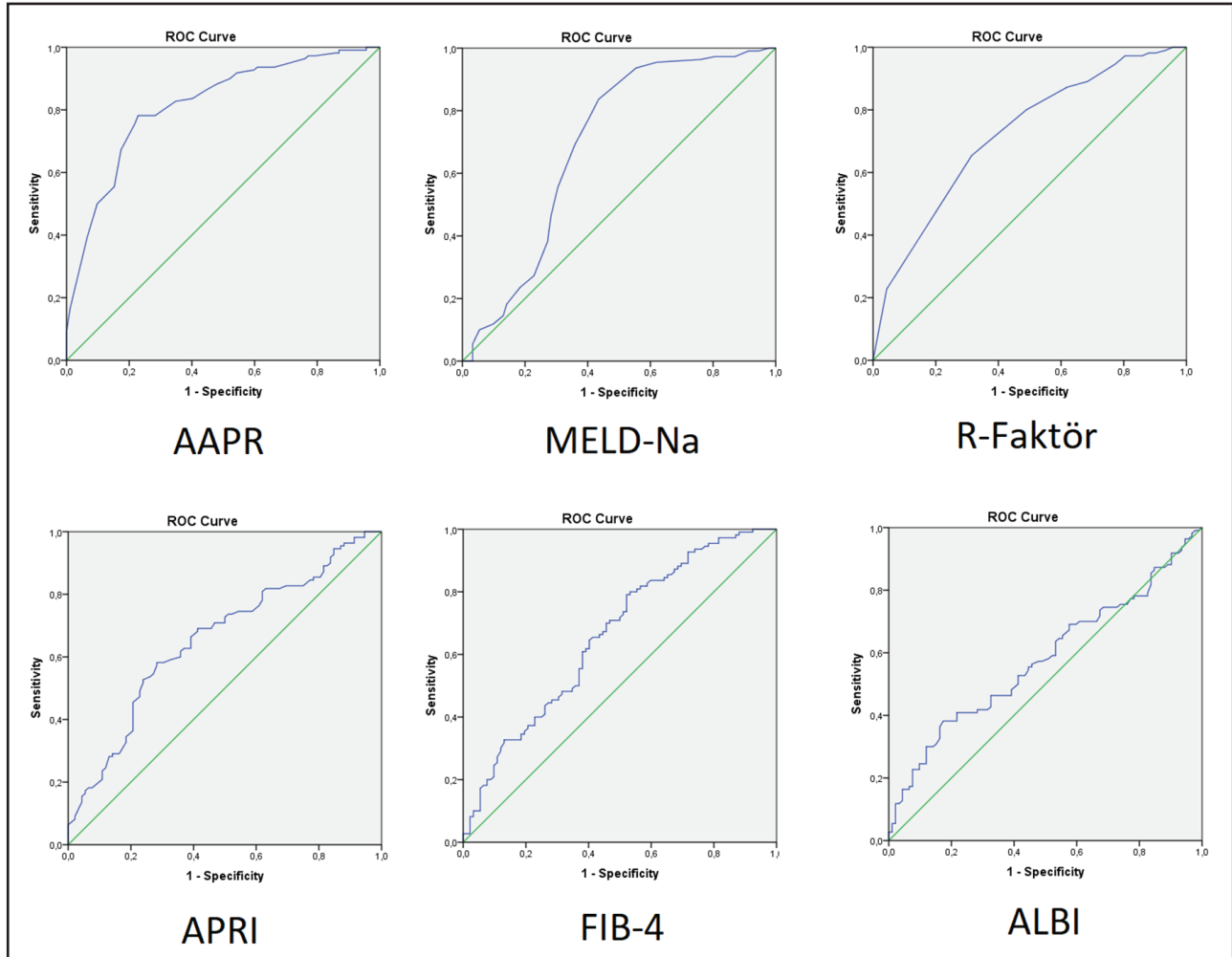
	AUC	Cut-Off	Sensitivite	Spesifite
<b>AAPR</b>	0.816, %95 CI (0.758 - 0.875)	0.125	%78	%66
<b>MELD-Na</b>	0.692, %95 CI (0.615 - 0.770)	15.50	%69.1	%64.1
<b>APRI</b>	0.816, %95 CI (0.758 - 0.875)	0.59	%66	%61.9
<b>FIB-4</b>	0.660, %95 CI (0.584 - 0.773)	2.68	%61.8	%61.9
<b>R-Faktör</b>	0.722, %95 CI (0.652 - 0.791)	2.50	%80	%51.2
<b>ALBI</b>	0.578, %95 CI (0.499 - 0.656)	-1.7950	%57.3	%52.8

AAPR: Albümin alkalin fosfataz oranı; MELD-Na: Son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum; APRI: Aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi; FIB-4: Fibrozis 4 oranı; ALBI: Albümin - bilirübin skoru.

Yapılan ROC analizinde, GPR ve ALBI düzeylerinde anlamlı kesim noktası izlenmezken R- Faktör en yüksek sensitivite, AAPR en yüksek spesifite değerlerine sahipti. Skorların ROC eğrileri Şekil 4'te, skorlar kullanılarak malignite saptamak için gerekli değerler Tablo 5'te gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmaya 116'sı erkek (%57.4), 86'sı kadın (%42.6) toplam 202 hasta dahil edildi. Benign kolestatik hastalıklar grubunda 92 (%45.5), malign kolestatik hastalıklar grubunda 110 (%54.5) hasta yer aldı. Gruplar arasında demografik özellikler



**Şekil 4** Çalışmada değerlendirilen skorların ROC eğrileri.

AAPR: Albümin alkalın fosfataz oranı; MELD-Na: Son dönem karaciğer hastalığı modeli/sodyum; APRI: Aspartat aminotransferaz-trombosit oranı indeksi; FIB-4: Fibrozis 4 oranı; ALBI: Albümin - bilirübin skoru.

açısından anlamlı fark görülmedi. Değerlendirilen laboratuvar parametrelerinden ALP, total ve direkt bilirübin maligniteye işaret eden testlerdi ( $p < 0.001$ ). Karaciğer hastalığı skorlarından R-faktör ( $p < 0.001$ ), MELD-Na ( $p < 0.001$ ) ve ALBI ( $p = 0.023$ ) malign kolestatik hastalıklar, AAPR ( $p < 0.001$ ), APRI ( $p < 0.001$ ) ve FIB-4 ( $p < 0.001$ ) benign kolestatik hastalıklar grubu lehine anlamlıydı. GPR'de ise her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ( $p = 0.242$ ). Tanı konma süreçleri içinde benign kolestatik hastalıklara sahip hastaların nihai

tanıları çoğunlukla ultrasonografi ile konmakta iken ( $p < 0.001$ ), malign kolestatik hastalıklara sahip hastalar bilgisayarlı tomografi ile tanı almaktaydı ( $p < 0.001$ ).

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki uzamış kolestaz, karaciğerin fonksiyonel değerlendirmelerinde bozulmaya neden olmaktadır. Laboratuvar verilerinin anlamlı düzeyde farklılık göstermesini baz alırsak, karaciğer değerlendirme skorlarının da bu yönde şekil alması beklenir. Kronisite ve dolayısıyla maligniteye işaret eden total

bilirubin, direkt bilirubin ve alkalen fosfataz gibi değerleri pozitif yönde kullanan skorların da maligniteye işaret etmesi, bu skorları negatif yönde kullanan skorların malignite açısından ters yönde anlamlı çıkması beklenir. Aynı zamanda laboratuvar değerlerinden, anlamlı düzeyde maligniteye işaret etmeyen değerleri kullanan skorların veya anlamlı değerleri hem pozitif hem negatif yönde kullanan skorların da maligniteyi n görme kapasiteleri tahmin edilemez. Prognostik skordardan MELD-Na skoru, total bilirubin, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR), kreatinin ve sodyumu kullanmaktadır. INR, kreatinin ve sodyum düzeyinin malignite ile ilgisi beklenmemektedir. Ancak total bilirubin yine bu skorun anlamlı olarak maligniteye işaret etmesine neden olmuştur. ALBI skoru total bilirubin gibi maligniteye işaret etme konusunda güçlü bir yöntemi pozitif yönde kullanırken, albümini negatif yönde kullandığından maligniteye işaret etmesi şaşırtıcı olmamıştır. AAPR (albümin-alkalen fosfataz) skoru, ALP gibi güçlü malignite göstergelerinden birini negatif yönde, albümini ise pozitif yönde kullanmakta ve bu nedenle akut hastalık lehine anlamlı görülmektedir. Kolestatik veya hepatosellüler hasar ayırımında kullanılan ve 2'nin altındaki değerlerde kolestatik lehine yorumlanan R-faktör; çalışmamızda 2.5 cut-off değerlerinde %80 sensitivite ve %51.2 spesifite ile malign kolestatik gösteriyordu. Bu durum kronik kolestatik hasara eşlik eden hepatosellüler hasarın varlığı ile açıklanabilir. ROC analizleri göz önüne alındığında, AAPR, MELD-Na, APRI, FIB-4, R-faktör değerleri anlamlı cut-off değerleri sundu. Eğri altında kalan alanlara bakıldığında sadece AAPR skorunun 0.8'in üstünde olduğu diğerlerinin < 0.7 olduğu görülmektedir. Bu durum AAPR skorunun 0.125 cut-off değerinin üzerinde benign kolestatik hastalıkları n görmede güçlü bir test olduğuna ve diğer skorların tanısıl değerinin sınırlı olduğuna işaret etmektedir. ALBI ise maligniteye işaret etmesine rağmen anlamlı bir kesim noktası göstermedi.

Uzamiş kolestatik ve biliyer malignitelerin hepatik fibrozisi arttırdığı birçok çalışma ile gündeme getirilmiş ve bu anlamda moleküler testlerden görüntülemeye birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen rutin laboratuvar testleri ile kolay bir ayırım modeli geliştiren çalışmalar çok azdır. Francesca Saffioti ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, hepatik fibrozisi değerlendirmede kullanılan geliştirilmiş karaciğer fibrozu (ELF-enhanced liver fibrosis) skorunun kolanjiokarsinomlu hastalarda PSK'den bağımsız olarak artış gösterdiği bildirilmiş ve PSK tanısı ile takipli hastalarda kolanjiokarsinom taramasının bu testle yapılması önerilmiştir (3). ELF skorunun hesaplanmasında, hepatik matriks metabolizmasını değerlendiren hyalüronik asit (HA), doku metalloproteinaz inhibitörü-1 (TIMP-1), tip 3 prokollajen polipeptit (PIIINP) kullanılır (4). Ancak bu çalışmada, yazarlar fibrozis skorunun ilerlemiş hastalığa sekonder mi yüksek çıktığı yoksa bizzat kolanjiokarsinomun etkisi yüzünden mi yüksek çıktığı konusunda emin olamamışlar ve bu konuda kolanjiokarsinomun dezmoplastik bir doğasının olduğunu belirten Sirica ve Gores'in derlemesine atıfta bulunmuşlardır (5). Bu derlemede ise alfa-düz kas aktin pozitif kanser ilişkili fibroblastların aktivasyonu ile üretimi artan ekstraselüler matriks proteinlerin, proinvaziv büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin, matriks modifiye edici enzimlerinin kolanjiokarsinomun dezmoplastik reaksiyonunda dramatik bir rolü olduğu ve bu reaksiyonun ise artmış malign davranış paternine ve terapötik dirence neden olduğu belirtilmiştir (6). Kolestatik fibrotik karakteri görüntüleme yöntemleri ile de değerlendirilmiş ve bu açıdan FibroScan elastografi önemli bulunmuştur (7). FibroScan elastografi ölçümü ile kolestatik arasındaki ilişkiyi değerlendiren Millonig ve ark. ekstrahepatik kolestatik ile başvuran hastalarda yaptığı çalışmada işlem öncesi ve işlem sonrası FibroScan ölçümlerini takip etmiş, işlem sonrası fibrozis sko-

runun gerilediğini ve bilirubin düşüşünün fibrozis skorunda azalma ile yüksek düzeyde korele olduğunu saptamışlardır (2). Yakın zamanda Kubo ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, hastaların FibroScan elastografi ve Virtual Touch Quantification (VTQ) ile değerlendirmesinde biliyer drenaj sonrası 7. günde karaciğer fibrozis görüntülerinde ve skorlarında gerileme izlendiğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda bu skorların total bilirubin, prokollajen-III-peptid ve hyalüronik asit düzeyleri ile korelasyonunu saptamışlardır (8). Yashima ve ark. 2009 yılında karaciğer fibrozisi ve obstrüktif sarılık arasındaki ilişkiyi FibroScan elastografi ile değerlendirmek için yaptıkları çalışmada daha büyük bir grup ile çalışarak yine bu korelasyonu ortaya koymuş ve obstrüksiyonu ortadan kaldıracı girişim sonrası elastisite ölçüm değerlerinin anlamlı düzeyde gerilediğini göstermişlerdir (9). Bu çalışmaların sonuçları Fibroscan elastografi ölçümlerinin kolestaz durumunda ölçüm yapılan doku bölgesindeki aktif enflamasyon ve ödemden etkilenecek hatalı yüksek çıkabileceğini düşündürmektedir. G. Tag ve ark.nın 2015 yılında yaptıkları bir hayvan deneyinde, 40 erkek rat üzerinde safra yolu ligasyonu işlemi uygulanmış ve ratlar başlangıç, progresyon ve uzun dönem sonuçlar olarak üç ayrı dönemde incelenerek deneklere işlem sonrası ikinci ve üçüncü haftalarda açık biyopsiler yapılmıştır. Bu deneyde genelde işlem sonrası 2. günde deneklerin cildinde ikter görülmüş. 10. günde perisinüzoidal fibrozis, 20. günde periportal fibrozisin gelişmiş olduğu gözlenmiştir. Fibrojen boyunca alfa-düz kas aktin üretiminin arttığı, hücrelerarası matriksin arttığı, artmış vimentin üretiminin fibroblast ve myofibroblastları indüklediği gözlenmiştir (10). Çalışmamızdaki akut (benign) ve kronik (malign) obstrüktif sarılığı olan hastalar arasında hastaneye başvuru döneminde bakılan laboratuvar değerlerine göre hesaplanan fibrozis skorları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; APRI ve FIB-4; akut (benign) hastalık lehine an-

lamlyken GPR'de iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu durum fibrozis skorlarının malignite lehine anlamlı laboratuvar değerlerini negatif yönde kullanması veya hiç kullanmaması ile açıklanabilir. Fibrozis skorlarının hesaplanması için kullanılan laboratuvar değerlerinin hasta başvuru dönemine ait olması ve obstrüksiyon çözüldükten sonra tekrar hesaplanmaması ise çalışmamızın eksikliklerinden birisidir.

Birçok malign hastalıkta tanı anında tümör belirteci olarak bilinen biyokimyasal testler bulunmaktadır. Bu belirteçler genelde bahsedilen kanser hücreleri tarafından üretildikleri için malignensi durumunda serumdaki seviyesi yükselmektedir. Kolanjiokarsinomda karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) kullanılması da bu duruma bir örnektir. Tümör belirteçleri çoğu zaman o hücrelere spesifik çıktılar olmadıkları için sıklıkla yalancı pozitifliğe de neden olmaktadır.

Bu yüzden her ne kadar bu malign hastalıklar ile yüksek ilişkide olsalar da tanı ve tarama amaçlı kullanılamamaktadır. Özellikle malign kolestaz ile ilişkisi bulunan CA 19-9 testi için yalancı pozitifliğinin yüksek olması nedeniyle tümör taramasında kullanılamayacağına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Diğer tümör belirteçlerinde olduğu gibi CA 19-9 düzeyi malign nedenli kolestatik hastalıklar için tanı açısından yönlendirici olsa da tümör hücrelerine spesifik olmadıklarından birçok benign durumda da serum düzeylerinde yükseklik görülebilmektedir. Kolestatik hastalarda yapılan bir çalışmada, CA 19-9 değerinin benign tanı hastaların %61'inde, malign tanı hastaların ise %86'sında yüksek çıktığı ve her iki hasta grubunda da başarılı biliyer drenaj sonrası belirgin bir şekilde düştüğü gösterilmiştir. Ayrıca drenaj sonrası 90 U/ml üzerinde kalan CA 19-9 düzeylerinin malign kolestazı göstermesi açısından önemli olduğu görülmüştür (11). Ancak biliyer hamartom (Von Meyenburg hastalığı) gibi benign malformasyonlarda bile yıllar süren CA 19-9 yüksekliği saptan-

miş olgu sunumları da mevcuttur (12). Benign ve malign kolestazın ayırımında yeterli duyarlılığa sahip olmaması ve rutin laboratuvar tetkikleri arasında olmaması nedeniyle çalışmamızda CA 19-9 seviyeleri değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmamızda, malign nedenlere bağlı kolestaz tanısı alan hastalara belirgin şekilde farklı görüntüleme yöntemleri ile nihai tanı konulduğunu gözlemledik. Akut-benign nedenli hastalar daha çok ultrasonografi gibi non-invaziv ucuz ve hızlı bir yöntemle tanı alıp tedavi yöntemine geçilirken, kronik-malign nedenli kolestaz tanısı alan hastalara basamak yöntemi ile birkaç görüntüleme yöntemi sonunda asıl tanısı konmakta idi. Bu nedenle hastaların henüz laboratuvar aşamasında iken doğru görüntüleme yöntemlerine yönlendirilmesinin tanı açısından daha hızlı ve düşük maliyetli olacağı aşikardır.

Çalışmamız kronik karaciğer hastalıklarında kullanılan skorlardan MELD-Na, ALBI ve R-faktörün malign kolestaz tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu tip öngörücü skorlar, anamnez ve muayene bulguları ile birlikte yorumlanarak hastaların tetkik ve tedavi planlarının hem daha hızlı hem de daha doğru yapılmasını sağlayabilir.

**Etik Kurul:** Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan 30.09.2021 tarih ve 2021/442 sayılı kararı ile onay almıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklerasyon protokolüne uyulmuştur.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

**Finans Beyanı:** Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

## KAYNAKÇA

1. Glaser SS, Gaudio E, Miller T, Alvaro D, Alpini G. Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis. *Expert Rev Mol Med* 2009;11:e7.
2. Millonig G, Reimann FM, Friedrich S, et al. Extrahepatic cholestasis increases liver stiffness (FibroScan) irrespective of fibrosis. *Hepatology* 2008;48:1718-23.
3. Saffioti F, Roccarina D, Vesterhus M, et al. Cholangiocarcinoma is associated with a raised enhanced liver fibrosis score independent of primary sclerosing cholangitis. *Eur J Clin Invest* 2019;49:e13088.
4. Vesterhus M, Hov JR, Holm A, et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2015;62:188-97.
5. Sirica AE, Gores GJ. Desmoplastic stroma and cholangiocarcinoma: clinical implications and therapeutic targeting. *Hepatology* 2014;59:2397-402.
6. Sirica AE. The role of cancer-associated myofibroblasts in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:44-54.
7. Alahdab YÖ, Yılmaz Y. Transient Elastografi (Fibroscan®): Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yeni ufuk. *Güncel Gastroenteroloji* 2013;17:59-64.
8. Kubo K, Kawakami H, Kuwatani M, et al. Liver elasticity measurement before and after biliary drainage in patients with obstructive jaundice: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2016;16:65.
9. Yashima Y, Tsujino T, Masuzaki R, et al. Increased liver elasticity in patients with biliary obstruction. *J Gastroenterol* 2011;46:86-91.
10. Tag CG, Sauer-Lehnen S, Weiskirchen S, et al. Bile duct ligation in mice: induction of inflammatory liver injury and fibrosis by obstructive cholestasis. *J Vis Exp* 2015;96:52438.
11. Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, et al. CA19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009;198:333-9.
12. Souza-Gallardo LM, de la Fuente-Lira M, Galaso-Trujillo R, Martínez-Ordaz JL. Persistent elevation of Ca 19-9 and an unexpected finding. A case report. *Cir Cir (English Edition)* 2017;85:449-53.



# Elastografik fibroz ve steatozun klinik, demografik ve laboratuvar belirleyicileri

Demographic, clinical and laboratory predictors of hepatic steatosis and fibrosis by elastography

① Serdar DURAK<sup>1</sup>, ① Yasemin EMÜR GÜNAY<sup>2</sup>, ① Arif Mansur COŞAR<sup>1</sup>

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>2</sup>Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Trabzon

**Giriş ve Amaç:** Viral hepatitler tüm dünyada en önemli karaciğer hastalığı nedeni olma özelliğini sürdürmektedir. Bunun yanında alkolik ve nonalkolik karaciğer hastalıklarına da artan sıklıkta rastlanmaktadır. Obezite ve diyabet sıklığı ile alkol tüketimindeki artışlar, bu faktörlerin önümüzdeki yıllarda kronik karaciğer hastalıkları etiyolojisinde daha önemli olacağını düşündürmektedir. Karaciğer fibrozisi ve sonucunda gelişen siroz, kronik karaciğer hastalığının başlıca morbidite ve mortalite sebebidir. Çalışmada elastografi ile elde edilen fibrozis ve steatozis sonuçlarının biyokimyasal ve antropometrik parametrelerle olan ilişkisinin incelenmesi amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran ve elastografi yapılan 50 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların biyokimyasal parametreleri ve beden kitle indeksi ile elastografik steatoz ve fibrozis skorları arasındaki ilişki değerlendirildi. Elastografi kontrollü atenüasyon parametresi değerleri Li'nin skalası baz alınarak S0-S3 arasında; fibrozis/elastisite değerleri ise Petroff'un skalası baz alınarak F0-F4 arasında sınıflandırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya dâhil edilen 50 hastanın 26'sı erkek, 24'ü kadındı. Ortalama yaş 49.9 ± 13.4 yıldır. Vücut kitle indeksi için ortanca değer 29.4 kg/m<sup>2</sup> olarak saptandı. En sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (n = 19, %38), diyabetes mellitus (n = 19, %38), hiperlipidemi (n = 11, %22) ve hipotiroidi (n = 7, %14) idi. Hastaların transient elastografi ile ölçülen fibrozis skorları; F0-1 %84 (n = 42), F2 %4 (n = 2), F3 %4 (n = 2) ve F4 %8 (n = 4); elastografi kontrollü atenüasyon parametresi değerleri ise S0 %61.2 (n = 30), S1 %2 (n = 1), S2 %10.2 (n = 5), S3 %6.1 (n = 3), S4 %20.4 (n = 10) şeklinde idi. Steatoz derecesi ≥ S2 olanlarda vücut kitle indeksi ve trigliserit düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti (p < 0.05). Fibrozis düzeyi ≥ F2 olanlarda total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein, alanin aminotransferaz ve gama glutamil transpeptidaz değerleri anlamlı olarak yüksekti (p < 0.05). Alıcı işlem karakteristikleri eğrisi kullanılarak yapılan analiz sonucunda steatoz derecesi ≥ S2 varlığını öngördüren vücut kitle indeksi değerinin 29.6 kg/m<sup>2</sup> olduğu saptanmıştır (%73.7 duyarlılık, %65.5 özgüllük, eğrinin altında kalan: 0.808, %95 güven aralığı: 0.687-0.028). **Sonuç:** Elastografik olarak karaciğer steatoz ve fibrozisinin belirlenmesi, hastaların rutin takiplerinde klinik durumu, prognozu ve tedavi cevabının değerlendirilmesi açısından faydalı ve etkin bir yöntemdir. Ekonomik nedenlerle uygulanamadığı durumlarda noninvaziv testlerin kullanımı ihmal edilmemelidir.

**Anahtar kelimeler:** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, fibrozis, steatozis, transient elastografi, elastografi kontrollü atenüasyon parametresi, CAP

**Background and Aims:** Viral hepatitis continues to be the most important cause of liver disease all over the world. In addition, alcoholic and non-alcoholic liver diseases are also encountered with increasing frequency. The prevalence of obesity and diabetes and the increase in alcohol consumption suggest that these factors will be more important in the etiology of chronic liver diseases in the coming years. Liver fibrosis and associated cirrhosis are the main causes of morbidity and mortality in chronic liver disease. In our study, we aimed to examine the relationship between fibrosis and steatosis results obtained by elastography and biochemical and anthropometric parameters. **Materials and Method:** Fifty patients who applied to Karadeniz Technical University Medical Faculty Hospital Gastroenterology Clinic and underwent elastography were included in the study. The relationship between the patients' biochemical parameters and body mass index, and elastographic steatosis and fibrosis scores were evaluated. Elastography controlled attenuation parameter values are between S0 and S3 based on the scale of Li; fibrosis/elasticity values were classified between F0-F4 based on Petroff's scale. **Results:** Of the 50 patients included in the study, 26 were male and 24 were female. The mean age was 49.9 ± 13.4 years. The median value for body mass index was 29.4 kg/m<sup>2</sup>. The most common comorbidities were hypertension (n = 19, 38%), diabetes mellitus (n = 19, 38%), hyperlipidemia (n = 11, 22%) and hypothyroidism (n = 7, 14%). Fibrosis scores of patients measured by transient elastography; F0-1 was 84% (n = 42), F2 4% (n = 2), F3 4% (n = 2), and F4 8% (n = 4). Elastography controlled attenuation parameter values are S0 61.2% (n = 30), S1 2% (n = 1), S2 10.2% (n = 5), S2-3 6.1% (n = 3), S4 20.4% (n = 10). In those with a degree of steatosis ≥ S2; body mass index and triglyceride levels were significantly higher (p < 0.05). Total cholesterol, high density lipoprotein, alanine aminotransferase and gamma glutamyl transferase values were significantly higher in patients with fibrosis level ≥ F2 (p < 0.05). As a result of the analysis using the receiver operating characteristic curve, the body mass index value predicting the presence of steatosis degree ≥ S2 was found to be 29.6 kg/m<sup>2</sup> (73.7% sensitivity, 65.5% specificity, under the curve: 0.808, 95% confidence interval: 0.687-0.028). **Conclusion:** Elastographic determination of liver steatosis and fibrosis is a useful and effective method in the routine follow-up of patients, in terms of evaluating the clinical status, prognosis and treatment response. The use of non-invasive tests based on biochemical parameters should not be neglected in cases where device-dependent noninvasive tests cannot be applied for economic reasons.

**Key words:** Non-alcoholic fatty liver disease, fibrosis, steatosis, transient elastography, elastography controlled attenuation parameter, CAP

## GİRİŞ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünya genelinde yaklaşık %25 civarındaki prevalansı ile kronik karaciğer hastalığının önde gelen sebeplerinden biridir. NAFLD'ın iki temel alt grubu bulunmaktadır; karaciğerde inflamasyonun eşlik etmediği izole steatoz (NAFL) ve inflamasyon ile balonlaşmanın görüldüğü nonalkolik steatohepatit (NASH). NASH, fibrozise doğru ilerleyerek siroz ve hepatosellüler karsinom (HSK) riskini artırmaktadır (1). NAFLD, metabolik sendromun hepatik yansıması gibi görülür ve sıklıkla obezite, diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalıklar ile birliktelik gösterir (2-5). NASH tanısı histolojik bir tanıdır, karaciğer biyopsisi ile doğrulanan olgular dışında kullanılmamalıdır. İlk tanımlandığından beri nonalkolik yağlı karaciğer (NAFL) ve nonalkolik steatohepatit (NASH) şeklinde değerlendirilen bu hastalık spektrumunun metabolik bozukluklarla yakın ilişkisinin gösterilmesi ile NAFLD tanımının yeni bakış açısı ile ele alınması gerekliliği ortaya çıkmıştır. 2020 yılı içinde 22 farklı ülkeden konu ile ilgilenen bir grup uzmanın görüş birliğiyle NAFLD isminin "Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı (Metabolic Associated Fatty Liver Disease, MAFLD)" olarak değiştirilmesi önerilmiştir (6,7). Bununla birlikte NAFLD teriminin MAFLD ile değiştirilmesi konusunda günümüzde henüz fikir birliği oluşmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada da mevcut terminoloji tercih edilmiştir (7,8).

Karaciğer biyopsisi, hepatik steatozun şiddetinin belirlenmesinde ve fibrozisin evrelemesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. İnvaziv ve maliyetli bir işlemdir. Biyopsinin ağrı, kanama, enfeksiyon gibi çeşitli komplikasyonları bulunmaktadır ve NASH tanısı konulabilecek hasta sayısı çok fazla olduğu için pratik bir yöntem olarak kabul edilmemektedir. Biyopsi yapılmadan önce noninvaziv yöntemlerle hastaların değerlendirilmesi, steatoz/fibrozis tespit edilme olasılığı yüksek olan hastalarda gereksiz biyopsileri önleyecektir.

Biyokimyasal belirteçler ve vücut kitle indeksi (VKİ) bazlı noninvaziv yöntemler arasında fibrozis skorlaması için FIB-4, steatoz için de hepatik steatoz indeks (HSI) gibi skorlama sistemleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Transient elastografi (TE) ise karaciğer sertliğini (fibrozis) ve kontrollü atenüasyon parametresi (CAP) ile hepatik yağ birikimini (steatoz) yüksek doğrulukta değerlendirebilen noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Avrupa ve Amerika Karaciğer Araştırmaları Dernekleri NAFLD düşünülen hastalarda karaciğer fibrozisini belirlemede Fibroscan® ile gerçekleştirilen transient elastografi kullanımını önermektedir (9,10).

Bu çalışmada TE yapılan hastalarda fibrozis ve steatoz sıklığı ve bu değerlerin biyokimyasal ve antropometrik parametrelerle olan ilişkisinin/belirleyiciliklerinin incelenmesi amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Çalışma Dizaynı

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne 2021 yılında başvuran hastalardan elastografi yapılan 50 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastaların biyokimyasal parametreleri [glukoz, total kolesterol, trigliserit, yüksek dereceli lipoprotein (HDL), düşük dereceli lipoprotein (LDL), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transpeptidaz (GGT), trombosit] (Tablo 1), kronik hastalıkları ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile elastografik steatoz ve fibrozis ilişkisi değerlendirildi.

Önemli derecede alkol tüketimi (kadınlar için  $\geq 20$  g/gün ve erkekler için  $\geq 40$  g/gün), otoimmün hepatit ve diğer metabolik karaciğer hastalıkları (hemokromatoz veya Wilson hastalığı gibi) olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. VKİ, kilogram (kg) cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine ( $m^2$ ) bölünmesiyle hesaplandı.



**Tablo 1** Elastografi öncesindeki laboratuvar değerleri

Değişken	Değişken	Değişken	Değişken
Glukoz (mg/dL), medyan (iqr)	103 (52)	Total kolesterol, mean ± SD	201.76 ± 48.89
ALT (U/L), medyan (iqr)	24 (18)	HDL, mean ± SD	50.1 ± 9.1
AST (U/L), medyan (iqr)	23 (9)	LDL, mean ± SD	123.44 ± 37.65
GGT (U/L), medyan (iqr)	26 (20)	Trigliserit, medyan (iqr)	110 (120)
Trombosit (µl), medyan (iqr)	259 (87)		

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gamma glutamil transferaz, HDL: Yüksek dereceli lipoprotein, LDL: Düşük dereceli lipoprotein.

Steatoz ölçümü metre başına desibel (dB/m) şeklinde ifade edilen CAP yöntemi ile fibrozisin belirlenmesi ise kilopaskal (kPa) olarak ifade edilen TE ile yapıldı. Fibrozis ve steatoz ölçümlerin tümü Fibroscan® 530 Echosens cihazı ile yapıldı. Ölçümler hasta dorsal dekübitis pozisyonunda sağ kolu maksimum abdüksiyonda yatarken, elastografi probu interkostal aralıktan (orta aksiller hattın, 9-11. interkostal boşluk arasından) karaciğerin sağ lobu üzerine yerleştirilerek alındı. En az 10 geçerli ölçüme sahip ve IQR/ortanca karaciğer sertliği oranı < %30 olan hastalar çalışmaya alındı. Kullanılan prob (M veya XL), FibroScan® makinesindeki otomatik tavsiye yazılımı ile seçildi. Elastografi CAP değerleri Petroff'un skalası baz alınarak S0-S3 arasında (11), elastisite (fibrozis) değerleri ise Eddowes'in skalası baz alınarak F0-F4 arasında sınıflandırıldı (12).

Fibrozisin noninvaziv değerlendirilmesinde kullanılan FIB-4; ALT, AST, platelet ve yaşa göre “**(yaş (yıl) × AST (U/L)) / (platelet (10<sup>9</sup>/L) × ALT (U/L))**” formülüne göre, steatozisin değerlendirilmesinde kullanılan hepatik steatozis index (HSI) ise “**8 x ALT/AST + VKİ + 2 (cinsiyeti kadın ise) + 2 (DM tanısı var ise)**” formülüne göre hesaplandı. Fibrozisin ve steatozun noninvaziv olarak Fib-4 ve HSI ile değerlendirilmesinde literatürde bildirilen cut-off değerleri kullanıldı (13,14).

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine göre tasarlanmış ve yürütülmüştür. Karadeniz Teknik

Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (Sayı No: 24237859-160) tarafından onaylanmıştır.

### İstatiksel Analiz

İstatistiksel sınamalarda SPSS Windows version 22 programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler normal dağılım açısından histogram, Q-Q grafiği ve değişken sayısına göre Shaphiro-Wilk veya Kolmogorov-Smirnov testleri ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler tüm araştırma boyunca ortalama ± standart deviasyon olarak sunulmuş, iki grubun karşılaştırılmasında bağımsız-değişkenler t testi kullanılmıştır. Diğer sürekli değişkenler ise ortanca (çeyrekler açıklığı) değerler ile sunulmuş, grupların karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak sunulmuş, grupların karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi veya Fischer'in kesin olasılık testi kullanılmıştır. Yüzde 95 güven aralığında p değerinin 0.05 ve altında olduğu sınamalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen 50 hastanın %52'si (n = 26) erkek, %48'i (n = 24) kadındı. Ortalama yaş 49.64 ± 1.87 yıl idi. Cinsiyetler arasında yaş açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p = 0.877). Ortanca VKİ 29.4 kg/m<sup>2</sup> idi. Kadın hastaların VKİ'si erkeklere göre anlamlı olarak daha yüksek idi (p <

0.001, erkek cinsiyet için ortalama  $27.8 \text{ kg/m}^2$ , kadın cinsiyet için ortalama  $34.3 \text{ kg/m}^2$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2** Hastaların cinsiyet, yaş ve VKİ dağılımı

Değişken	
Erkek/Kadın, n (%)	26 (52) / 24 (48)
Yaş, mean $\pm$ SD, yıl	49.64 $\pm$ 1.87
Erkek	49.92 $\pm$ 13.33
Kadın	39.33 $\pm$ 13.49
VKİ, medyan (iqr), $\text{kg/m}^2$	29.4 (7.5)
Erkek	27.8 (3.3)
Kadın	34.3 (9.8)

VKİ: Vücut kitle indeksi

En sık eşlik eden sistemik hastalıklar hipertansiyon (HT) %38 (n = 19), diyabetes mellitus (DM) %38 (n = 19) ve hiperlipidemi %22 (n = 11) idi (Tablo 3).

**Tablo 3** Eşlik eden sistemik hastalıklar

Sistemik hastalık	n (%)
Hipertansiyon	19 (38)
Diyabetes Mellitus	19 (38)
Hiperlipidemi	11 (22)
Hipotiroidi	7 (14)
Kronik hepatit B	5 (10)
Koroner arter hastalığı	4 (8)
Astım	2 (4)
Inflamatuvar barsak hastalığı	2 (4)
Primer sklerozan kolanjit	2 (4)
Behçet Hastalığı	1 (2)
Takayasu arteriti	1 (2)
Myelodisplastik sendrom	1 (2)

**Tablo 4** Elastografik steatoz ve fibrozis değerleri

Değişken	Tümü	Erkek	Kadın	p
Steatoz CAP dB/m, mean $\pm$ SD	273.02 $\pm$ 58.58	265.31 $\pm$ 65.17	280 $\pm$ 49.75	0.42
Fibrozis kPa, medyan (iqr)	5.3 (2.1)	5.8 (2.6)	4.8 (2.4)	<b>0.015</b>

Elastografik CAP değeri ortalama  $273.02 \pm 58.58$  dB/m idi. Cinsiyetler arasında CAP değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p = 0.42). Ortanca kPa değeri 5.3 (2.1) idi. Erkeklerde kPa değeri anlamlı olarak yüksekti (p = 0.015) (Erkekler için ortalama 5.8 Kpa, kadınlar için 4.8 Kpa) (Tablo 4).

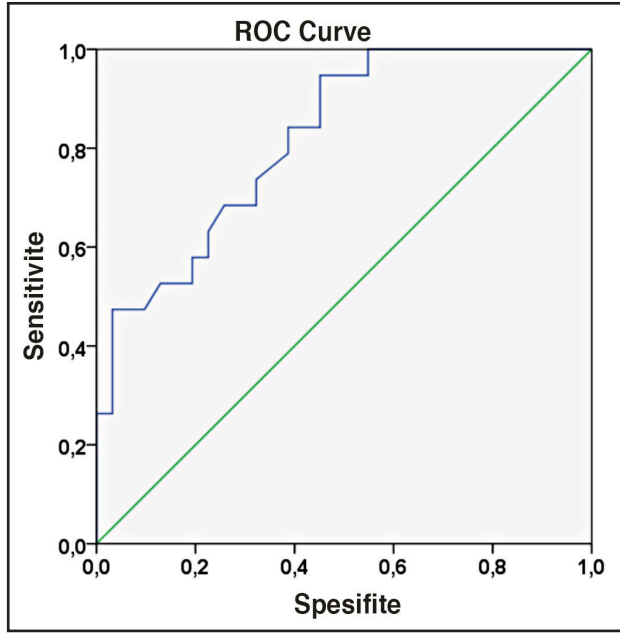
Hastaların %84'ünde (n = 42) F1, %8'sinde (n = 4) F4, %4'ünde (n = 2) F2, %4'ünde (n = 2) F3 fibrozis saptandı. Hastaların %62'sinde (n = 31) steatozis saptanmazken (S0), %20'sinde (n = 10) S4, %10'unda (n = 5) S3, %6'sında (n = 3) S2-3 ve %2'sinde (n = 1) S1 steatozis saptandı.

S2 ve üzeri steatozis saptanan hastalarda VKİ ve trigliserit anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla p < 0.001, p = 0.049). ROC eğrisi kullanılarak yapılan analiz sonucu hastalarda S2 ve üzeri steatoz varlığını ön gördüren VKİ değerinin %73.7 duyarlılık ve %67.7 özgüllük ile  $29.6 \text{ kg/m}^2$  olduğu saptandı (eğrinin altında kalan: 0.820, %95 güven aralığı: 0.706 – 0.066) (Şekil 1).

Elastografik olarak S1 ve üzeri steatoz olan ve olmayan hastalarda ALT, AST ve GGT düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi (p > 0.05).

Elastografik olarak F2 ve üzeri olan hastalarda HDL, GGT ve ALT düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken, total kolesterol anlamlı olarak düşüktü (Tablo 5).

Olguların ortalama Fib-4 skoru 0.93 (0,42) iken, erkek cinsiyette Fib-4 skoru anlamlı olarak daha yüksekti (p = 0.022). F2 ve üstü olanlarda Fib-4 skorunda anlamlı farklılık bulunmazken (p = 0.130), F3 ve üstü olanlarda Fib-4 skoru anlam-



**Şekil 1** Steatoz 2 ve üzeri olan hastalarda VKİ ROC eğrisi

lı olarak daha yüksekti ( $p = 0.012$ ). Hastaların 44'ünde anlamlı fibrozis cut-off değeri olan Fib-4 skoru  $< 1.45$  iken, 3 hastada  $> 1.45$  idi.

Kronik hastalıklar (HT, DM, KAH) ile steatoz/fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Fibroscan ile belirlenen steatoz oranları; bekleneceği şekilde VKİ  $> 30 \text{ kg/m}^2$  olan 28 hastada (%56),

VKİ  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$  22 hastaya (%44) nazaran anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit edildi ( $p = 0.009$ ).

Buna karşılık VKİ'ne göre gruplandırıldığında elastografik olarak fibrozis skorunun  $\geq F2$  olmasında ve Fib-4 skorlarında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ).

Ortalama hepatik steatozis indeks (HSI)  $43.26 \pm 7.66$  idi. HSI hesaplanan 46 hastanın %82.6'sında ( $n = 38$ ) HSI  $> 36$  idi. Elastografik olarak Petroff skalasına göre steatoz (S1, S2, S3) olan hastalarda HSI anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.001$ ). HSI  $> 36$  olan hastalar HSI  $< 36$  olan hastalar ile kıyaslandığında ortalama CAP skoru anlamlı olarak daha yüksek idi (sırasıyla 271 dB/m, 219 dB/m,  $p = 0.002$ ).

## TARTIŞMA

Günümüzde NASH tanısında altın standart karaciğer biyopsisidir. Biyopsinin invaziv bir yöntem olması, pratik olmaması ve komplikasyonları olması nedeniyle sınırlamaları mevcuttur (15). TE, noninvaziv olarak steatoz ve fibrozis ölçümlerinin gerçekleştirilebilmesi nedeniyle ön plana çıkmaktadır (16,17).

DeFilippis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hipertrigliseridemi ne kadar fazla ise ste-

**Tablo 5** Fibrozis 2 ve üzeri olan hastalarda laboratuvar bulguları

Değişken	< F2	$\geq F2$	P
Glukoz (mg/dL), medyan (iqr)	102 (50)	134 (53)	0.404
ALT (U/L), medyan (iqr)	23 (16)	35 (18)	0.038
AST (U/L), medyan (iqr)	22 (8)	27.5 (11)	0.065
GGT (U/L), medyan (iqr)	25 (19)	35 (43)	0.05
Trombosit ( $\mu\text{l}$ ), medyan (iqr)	262 (80)	237.5 (303)	0.6
Total kolesterol (mg/dL), mean $\pm$ SD	208.11 $\pm$ 46.06	164.67 $\pm$ 52.56	0.013
HDL (mg/dL), mean $\pm$ SD	51.17 $\pm$ 9.36	43.83 $\pm$ 3.48	0.004
LDL (mg/dL), mean $\pm$ SD	128.17 $\pm$ 35.99	95.83 $\pm$ 28.28	0.051
Trigliserit (mg/dL), medyan (iqr)	111 (117)	111.5 (149)	0.414

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gamma glutamil transferaz, HDL: Yüksek dereceli lipoprotein, LDL: Düşük dereceli lipoprotein.

atozun da o oranda şiddetli olduğu gösterilmiştir (18). Chi-Cervera ve arkadaşları ise hepatik steatozlu hastalarda total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (19). Bu çalışmada S2 ve üzeri steatoz saptanan hastalarda trigliserit anlamlı olarak yüksek iken ( $p = 0.049$ ), LDL ve total kolesterol düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmedi ( $p > 0.05$ ).

AST ve ALT, hepatoselüler hasarın göstergesi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. NASH'da belirgin hepatik fibrozis ve siroz varlığında AST daha belirgin olmak üzere transaminaz yüksekliği izlenir (20). Çalışmamızda F2 ve üzeri fibrozisi olan hastalarda AST düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmezken, GGT ve ALT düzeyleri anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla  $p = 0.05$ ,  $p = 0.038$ ).

Belirgin karaciğer fibrozisi olan hastalarda hepatosit kaybının karaciğerin lipoprotein ve trigliserit metabolizmasını bozması nedeniyle serum lipid düzeyleri düşük olabilmektedir. Chi-Cervera ve arkadaşları da belirgin karaciğer fibrozisi olan hastalarda total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeylerini düşük bulmuştur (19). Çalışmada fibrozisi F2 ve üzeri olan hastalarda, F2 altında olanlara nazaran HDL düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken ( $p = 0.004$ ), total kolesterol düzeyi de düşük bulunmuştur ( $p = 0.013$ ). LDL ve trigliserit düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). Bu durum olgu sayısının azlığı ve hastaların hiperlipidemi için ilaç kullanımı vb. yönlerden heterojen olması ile açıklanabilir.

## 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. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley K V, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Apr 18;346(16):1221-31.
4. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut* [Internet] 2017;66:1138-53.

NAFLD ve diyabeti olan hastaların oranı literatürde %49 ile %69.4 arasında değişmekteydi (21). Bu çalışmada diyabetik hastalarda S1 ve üzeri steatoz oranı %42.1 ile literatürdeki oranlara nazaran biraz daha az görüldü.

Demir ve arkadaşları tarafından Türkiye'de yapılan çalışmada; DM hastalarında hepatik fibrozis ve steatozisin daha yaygın olduğu izlenmiştir (22). DM'li hastalarda, NAFLD, ileri fibrozis ve yüksek mortalite riskine sahip olma olasılığı diyabeti olmayanlara kıyasla daha yüksektir (23-25). Çalışmamızda literatürün aksine DM hastalığı olan ve olmayan gruplar arasında steatozis, fibrozis, HSI ve Fib-4 skorları arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Bu durum da olgu sayısının az olması ile açıklanabilir.

Bu çalışmanın çeşitli sınırlamaları mevcuttu. Hastalara TE sonuçlarının doğrulaması için karaciğer biyopsisi yapılmamıştı. Hasta sayısı az olduğu için bulguların daha büyük çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

Sonuç olarak özellikle VKİ  $> 30 \text{ kg/m}^2$  olan hastaların NASH açısından TE ile takip edilmesinin uygun olacağı; HSI ve Fib-4 gibi skorlama sistemlerinin de klinik tanıya yardımcı olarak kullanılabilirliği görülmüştür.

**Etik Kurul:** Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 10.3.2022 tarih ve 24237859-160 karar no'lu onayı sonrasında gerçekleştirilmiştir.

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

5. Pisto P, Santaniemi M, Bloigu R, et al. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2014 Mar 15;4(3):e004973.
6. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202-9.
7. Eslam M, Sanyal AJ, George J, International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.
8. Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAFLD) Klinik Rehberi, Türk Karaciğer Araştırmalar Derneği Yayını, 2021, Ankara.
9. 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.
10. Marchesini G, Day CP, Dufour JF, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
11. Petroff D, Blank V, Newsome PN, et al. Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet] 2021;6:185-98.
12. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019;156:1717-30.
13. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* [Internet] 2006;43:1317-25.
14. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: A simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* [Internet] 2010;42:503-8.
15. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(36):15430-5.
16. Chon YE, Jung KS, Kim SU, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: A prospective study of a native Korean population. *Liver Int* 2014;34:102-9.
17. Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, et al. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol* 2010;20:2390-6.
18. DeFilippis AP, Blaha MJ, Martin SS, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* [Internet] 2013;227:429-36.
19. Alberto CCL, laarah MG, Eugenia ICM, et al. Clinical relevance of lipid panel and aminotransferases in the context of hepatic steatosis and fibrosis as measured by transient elastography (fibroscan®). *J Med Biochem* 2021;40:40-66.
20. Patton H, Lavine JE, Van Natta ML, et al. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Gastroenterology* 2008;135:1961-71.e2.
21. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:262-5.
22. Demir M, Deyneli O, Yılmaz Y. Screening for hepatic fibrosis and steatosis in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus: A transient elastography study. *Turkish J Gastroenterol* 2019;30:266-70.
23. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, et al. Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1109-16.
24. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148-55.
25. Trivedi HD, Suri J, Oh D, et al. The presence of diabetes impacts liver fibrosis and steatosis by transient elastography in a primary care population. *Ann Hepatol*. 2021;24:100336.



# Karaciğer biyopsisi endikasyonlarında ve histopatolojik tanılarda yıllar içindeki değişim: 7 yıllık tek merkez deneyimi

Change in liver biopsy indications and histopathological diagnoses over the years:  
A 7-year single-center experience

Nilay DANIŞ<sup>1</sup>, Fulya GÜNŞAR<sup>2</sup>, Funda YILMAZ<sup>3</sup>, Deniz NART<sup>3</sup>,  
İlker TURAN<sup>2</sup>, Zeki KARASU<sup>2</sup>, Galip ERSÖZ<sup>2</sup>,  
Ahmet Ömer ÖZÜTEMİZ<sup>2</sup>, Ulus Salih AKARCA<sup>2</sup>

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir

**Giriş ve Amaç:** Bu çalışmanın amacı 7 yıl boyunca aynı merkezde karaciğer biyopsisi yapılan hastaların tanılarını ortaya koymak ve Fibroscan® kullanıma girdikten sonra karaciğer biyopsisi yapılma endikasyonlarında bir değişiklik olup olmadığını araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Haziran 2014 - Aralık 2020 tarihleri arasında tek bir merkezde perkütan olarak yapılmış olan karaciğer biyopsileri retrospektif olarak taranmıştır. **Bulgular:** Toplam 1783 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bu hastaların yaş ortalaması  $48.7 \pm 14.4$  olup ortanca yaş 50'dir. Hastaların 996'sı kadın (%55.9); 787'si erkektir (%44.1). En fazla karaciğer biyopsisi yapılan hastalık hepatit B virüs enfeksiyonu (n: 400) olurken bunu non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (n: 298) izlemektedir. Karaciğer biyopsisi yapılan tüm biyopsi hastalarının; 2014 yılında %31.8'ini hepatit B virüsü; %11.1'ini non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı; %5'ini hepatit C virüsü; %18.4'ünü etiyojisi net olarak ortaya konulamayan hastalıklar; %3.1'ini otoimmün hepatit oluştururken, 2020 yılında bu oranlar sırasıyla hepatit B virüsü için %17.1; non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için %23.7; hepatit C virüsü için %0; etiyojisi bilinmeyen hastalıklar için %6.6; otoimmün hepatit için %11.8 bulunmuştur. **Sonuç:** Tek bir merkezin 7 yıllık verisine göre, karaciğer biyopsisi yapılma endikasyonları ve histopatolojik tanılar içinde hepatit B virüsü ve hepatit C virüsü sayısal ve oransal giderek azalmakta, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sayısal ve oransal olarak artmakta, bilinmeyen etiyojiler sayısal ve oransal olarak azalmakta, otoimmün hepatit ise sayısal olarak artmayıp oransal olarak artmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Perkütan karaciğer biyopsisi, HBV, HCV, NAFLD, otoimmün hepatit

**Background and Aims:** This study aimed to reveal the diagnoses of patients who underwent liver biopsy in the same center for 7 years and to investigate whether there is a change in the indications for liver biopsy after using FibroScan®. **Materials and Methods:** Liver biopsies performed percutaneously in a single center between June 2014 and December 2020 were retrospectively reviewed. **Results:** A total of 1783 patients underwent percutaneous liver biopsy. The mean age of these patients was  $48.7 \pm 14.4$  years, and the median age was 50 years. Of these patients, 996 (55.9%) were females, and 787 (44.1%) were males. Hepatitis B virus infection (n = 400) is the most common liver biopsy disease, followed by non-alcoholic fatty liver disease (n = 298). In 2014, 31.8% of all patients who underwent liver biopsy were diagnosed with hepatitis B virus infection, 11.1% with non-alcoholic fatty liver disease, 5% with hepatitis C virus infection, 3.1% with autoimmune hepatitis, and 18.4% with diseases whose etiology could not be revealed. In 2020, these rates were 17.1% for hepatitis B virus, 23.7% for non-alcoholic fatty liver disease, 0% for hepatitis C virus, 11.8% for autoimmune hepatitis, and 6.6% for indefinite etiology. **Conclusions:** The 7-year data from a single center revealed that hepatitis B virus and hepatitis C virus cases decreased numerically and proportionally in liver biopsy indications and histopathological diagnoses, non-alcoholic fatty liver disease increased numerically and proportionally, unknown etiologies decreased numerically and proportionally, and autoimmune hepatitis increased proportionally but stable numerically.

**Key words:** Percutaneous liver biopsy, HBV, HCV, NAFLD, autoimmune hepatitis

## GİRİŞ

Perkütan karaciğer biyopsisi günümüzde kronik karaciğer hastalıklarının evrenmesi, tedavi endikasyonlarının belirlenmesi, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde, ayrıca akut karaciğer hasarının etiolojisinde kullanılmaya devam edilen bir yöntemdir. Bunun dışında sebebi belirlenemeyen karaciğer fonksiyon bozuklukları, karaciğerde yer kaplayan oluşumlar, sistemik hastalıkların karaciğer tutulumları da karaciğer biyopsisinin kullanıldığı endikasyonlardır. Ancak girişimsel bir yöntem olması nedeniyle kanama, ağrı, safra peritoniti, pnömotoraks, hemotoraks, bakteriyemi, sepsis gibi riskleri de bulunmaktadır (1). En sık komplikasyonu ağrı, en önemli komplikasyonu ciddi kanamadır. Hastaneye yatış, yaşamsal bulgulara bozulma, kan transfüzyonu, radyolojik olarak gösterilmiş intraperitoneal kanama, ciddi kanama olarak adlandırılmaktadır. Böyle bir kanama farklı serilerde 2500 ile 10000 biyopside bir görülmektedir (2). Ayrıca 10000'de 1- 12000'de 1 oranında mortalite riski bildirilmektedir (1). Bu komplikasyon risklerinden ötürü özellikle tekrarlayan biyopsi gereken hastalıkların izleminde girişimsel olmayan serum parametreleri ve görüntüleme yöntemleri araştırılmıştır. Bu yöntemlerden en çok kabul gören en çok bilgi birikimi olanlardan bir tanesi transient elastografidir (FibroScan®).

Fibroscan®, yumuşak dokuların elastisitesini sayısal olarak ölçen bir cihazdır. İlgili dokuda fibrozis ve dokunun sertliği arttıkça cihaz ile ölçülen değer artmaktadır. Fibroscan® ile sertliği ölçülen karaciğer hacminin karaciğer biyopsisi ile alınabilen dokunun 100 katı büyüklükte olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla bu yöntemin karaciğer parankimini daha iyi yansıttığı ileri sürülmektedir. Fibroscan® uygulaması sadece birkaç dakika süren ağrısız bir yöntemdir (3).

Erişkinlerde genel olarak yaş ve cinsiyetin ölçüme etkisinin olmadığı kabul edilmektedir (4). Ancak arada fark olduğunu bildiren çalışmalar da mev-

cuttur. Avrupa'da sağlıklı kişilerde normal transient elastografi değeri erkeklerde  $5.81 \pm 1.54$  [aralık, 3.8-8.0] kPa; kadınlarda  $5.23 \pm 1.59$  [aralık, 3.3-7.8] kPa bulunmuştur (5). Asya'da iki farklı çalışmada sağlıklı kişilerde normal değerler 2.0-7.1 ve 3.9-5.3 kPa aralığında tespit edilmiştir (6,7).

Kronik karaciğer hastalıkları arasında viral hepatitler (hepatit B enfeksiyonu, hepatit C enfeksiyonu, hepatit D enfeksiyonu), non alkolik steatohepatit (NASH), otoimmün hepatit, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit, overlap sendromlar, Wilson hastalığı bulunmaktadır (8). Bu hastalıklarda elastografi ile saptanan normal değerler birbirinden minimal farklılıklar göstermektedir. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) kılavuzuna göre normal alanin aminotransferaz (ALT) değerine sahip olan kronik HBV hastalarında kabul edilen eşik değer 9 kPa'dır (9). Kronik hepatit C'si olan 327 hastada elastografinin sınır değeri (cut-off) 8.7 kPa kabul edildiğinde belirgin fibrozis ve 14.5 kPa kabul edildiğinde ise siroz tanısını doğru olarak koyabildiği gösterilmiştir (10). NASH için böyle bir eşik değer belirlenmesi daha zor olmaktadır. Ege Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Fibroscan® Haziran 2014 yılında kullanıma girmiştir. Bu çalışmanın amacı 7 yıl boyunca aynı merkezde karaciğer biyopsisi yapılan hastaların tanılarını ortaya koymak ve Fibroscan® kullanımına girdikten sonra karaciğer yapılıma endikasyonlarında bir değişiklik olup olmadığını araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Haziran 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında tek bir merkezde perkütan olarak yapılmış olan karaciğer biyopsileri retrospektif olarak taranmıştır.

Karaciğer biyopsisi yapılmadan önce tüm hastalara yapılacak işlem ve olası komplikasyonları işlem yapan hekim tarafından anlatılmakta, hastalardan işlem ile ilgili aydınlatılmış yazılı onam alınmaktadır. İşlem öncesi hastaların hemogram,

koagülasyon parametrelerine bakılmış, eğer değerler biyopsi için uygun değilse trombosit için 100 000  $10^9/L$  üstü, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) için 1.5 altı hedeflenecek şekilde uygun replasmanlar yapıldıktan sonra biyopsi gerçekleştirilmiştir.

Biyopsi öncesi ultrason ile biyopsi yapılacak yer işaretlenmiş, %1 lidokain ile lokal anestezi uygulandıktan sonra 17-gauge Menghini tipi karaciğer biyopsi iğnesi (Hepafix®, B. Braun Melsungen AG 34209 Melsungen, Almanya) kullanılarak daha önce işaretlenmiş olan interkostal aralıktan girilerek biyopsi tamamlanmıştır. Hastalar en az 4 saat klinikte izlenmiş, vital takipleri yapılmıştır. Eğer komplikasyon açısından şüpheli bir durum söz konusu ise Gastroenteroloji servisine yatırılarak en az 24 saat takipleri yapılmıştır. Hastaların doğum tarihi, cinsiyeti, patolojik tanıları, yapılma nedeni kronik bir karaciğer hastalığı ise histolojik aktivasyon indeksi (grade), fibrozis derecesi (stage), karaciğer biyopsisinin yapılma yılı kaydedilmiştir. Hastaların tanıları: hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), otoimmün hepatit (OİH), primer biliyer kolanjit (PBK), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), malign lezyon, overlap sendromu, normal karaciğer dokusu, yetersiz karaciğer biyopsisi, diğer nedenler, etiyolojinin belirsiz olduğu durumlar, birden fazla etiyolojinin bir arada olduğu durumlar, nodüler rejeneratif hiperplazi olarak kaydedilmiştir. Diğer nedenler arasında Wilson hastalığı, hemokromatozis, granulomatöz hepatit, graft versus host hastalığı, vasküler patolojiler, Dubin-Johnson sendromu, toksik hepatit, tıkaçıcı biliyer patolojiler, akut ve kronik rejeksiyonlar, primer sklerozan kolanjit, otoimmün kolanjit, konjenital hepatik fibroz, vanishing bile duct sendromu bulunmaktadır.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS programı (version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapılmıştır.

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile analiz edilmiştir. Normal dağılım gösteren veri için ortalama ve standart sapma analiz edilirken, normal dağılım göstermeyen veri için ortanca, minimum ve maksimum değerleri hesaplanmıştır.

### Etik Kurul

1964 Helsinki bildirgesinde ve sonrasındaki değişikliklerinde belirtildiği üzere, çalışmamızda tüm yöntemler ulusal araştırma komitesinin etik standartlarına uygun olarak yürütülmüştür. Etik kurul onamı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 4 Mart 2021 de 21-3T/62 karar numarası ile alınmıştır. Katılan hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

### BULGULAR

Haziran 2014 - Aralık 2020 tarihleri arasında toplam 1783 hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştır. Bu hastaların yaş ortalaması  $48.7 \pm 14.4$  olup ortanca yaş 50'dir. Hastaların 996'sı kadın (%55.9); 787'si erkektir (%44.1). En fazla karaciğer biyopsisi yapılan hastalık HBV (n = 400) olurken bunu NAFLD (n = 298) izlemektedir. HBV nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastaların %58.5'i (n = 234) erkek iken, OİH'de bu oran %25.2'ye (n = 26), PBK'de %15.1'e (n = 16), NAFLD'de %39.6'ya (n = 118) düşmektedir. Tanıların cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. HBV nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastaların yaş ortalaması  $44.7 \pm 12.9$ ; HCV'de ortalama yaş  $58.6 \pm 12.19$ ; OİH'de  $47.14 \pm 15.63$ ; PBK'de  $52.24 \pm 11.9$ ; NAFLD'de ise  $49.69 \pm 13.21$  bulunmuştur. Karaciğer biyopsisi yapılan hastaların etiyolojiye göre yaş ortalamaları ve ortancaları Tablo 2'de sunulmuştur.

Yıllara göre karaciğer biyopsi endikasyonu ve histopatolojiye göre etiyolojik nedenlere bakıldığında HBV; 2014 yılında yapılan biyopsilerin %31.8'ini



(n = 83) oluştururken bu oran yıllar geçtikçe azalmış; 2019'da yapılan biyopsilerin %15.9'unu (n = 38), 2020'de %17.1'ini (n = 13) oluşturmuştur. HCV nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastalar 2014 yılında tüm biyopsi hastalarının %5'ini (n = 13) oluştururken, bu oran 2016 yılında %10.8 (n = 33) olmuş; 2019 yılında %0.8'e (n = 2) düşmüştür. OİH nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hasta-

lar; 2014 yılında tüm hastaların %3.1'i (n = 8) iken bu oran 2017 yılında %7 (n = 22), 2018 yılında %4.8 (n = 5), 2019 yılında %9.2 (n = 22), 2020 yılında %11.8 (n = 9) olmuştur. NAFLD nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastalar tüm biyopsi hastalarının 2014 yılında %11.1'i (n = 29) iken bu oran yıllar içinde giderek artmış, 2019 yılında %21.8'e (n = 52), 2020 yılında ise %23.7'ye (n = 18) ulaşmıştır.

**Tablo 1** Tanılara göre cinsiyetlerin dağılımı

		Cinsiyet		Total
		Kadın	Erkek	
<b>HBV</b>	Hasta sayısı	166	234	400
	Yüzde (%)	%41.5	%58.5	%100.0
<b>HCV</b>	Hasta sayısı	50	46	96
	Yüzde (%)	%52.1	%47.9	%100.0
<b>OİH</b>	Hasta sayısı	77	26	103
	Yüzde (%)	%74.8	%25.2	%100.0
<b>PBK</b>	Hasta sayısı	90	16	106
	Yüzde (%)	%84.9	%15.1	%100.0
<b>NAFLD</b>	Hasta sayısı	180	118	298
	Yüzde (%)	%60.4	%39.6	%100.0
<b>Etiyoloji bilinmiyor</b>	Hasta sayısı	107	97	204
	Yüzde (%)	%52.5	%47.5	%100.0
<b>Diğer</b>	Hasta sayısı	158	136	294
	Yüzde (%)	%53.7	%46.3	%100.0
<b>Malign</b>	Hasta sayısı	27	48	75
	Yüzde (%)	%36.0	%64.0	%100.0
<b>Overlap sendromu</b>	Hasta sayısı	53	9	62
	Yüzde (%)	%85.5	%14.5	%100.0
<b>Normal</b>	Hasta sayısı	39	17	56
	Yüzde (%)	%69.6	%30.4	%100.0
<b>Yetersiz</b>	Hasta sayısı	12	11	23
	Yüzde (%)	%52.2	%47.8	%100.0
<b>Birden fazla etiyojisi</b>	Hasta sayısı	31	25	56
	Yüzde (%)	%55.4	%44.6	%100.0
<b>Nodüler rejeneratif hiperplazi</b>	Hasta sayısı	6	4	10
	Yüzde (%)	%60.0	%40.0	%100.0
<b>Toplam</b>	Hasta sayısı	996	787	1783
	Yüzde (%)	%55.9	%44.1	%100.0

HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, OİH: Otoimmün hepatit, PBK: Primer biliyer kolanjit, NAFLD: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, SD: Standart sapma.

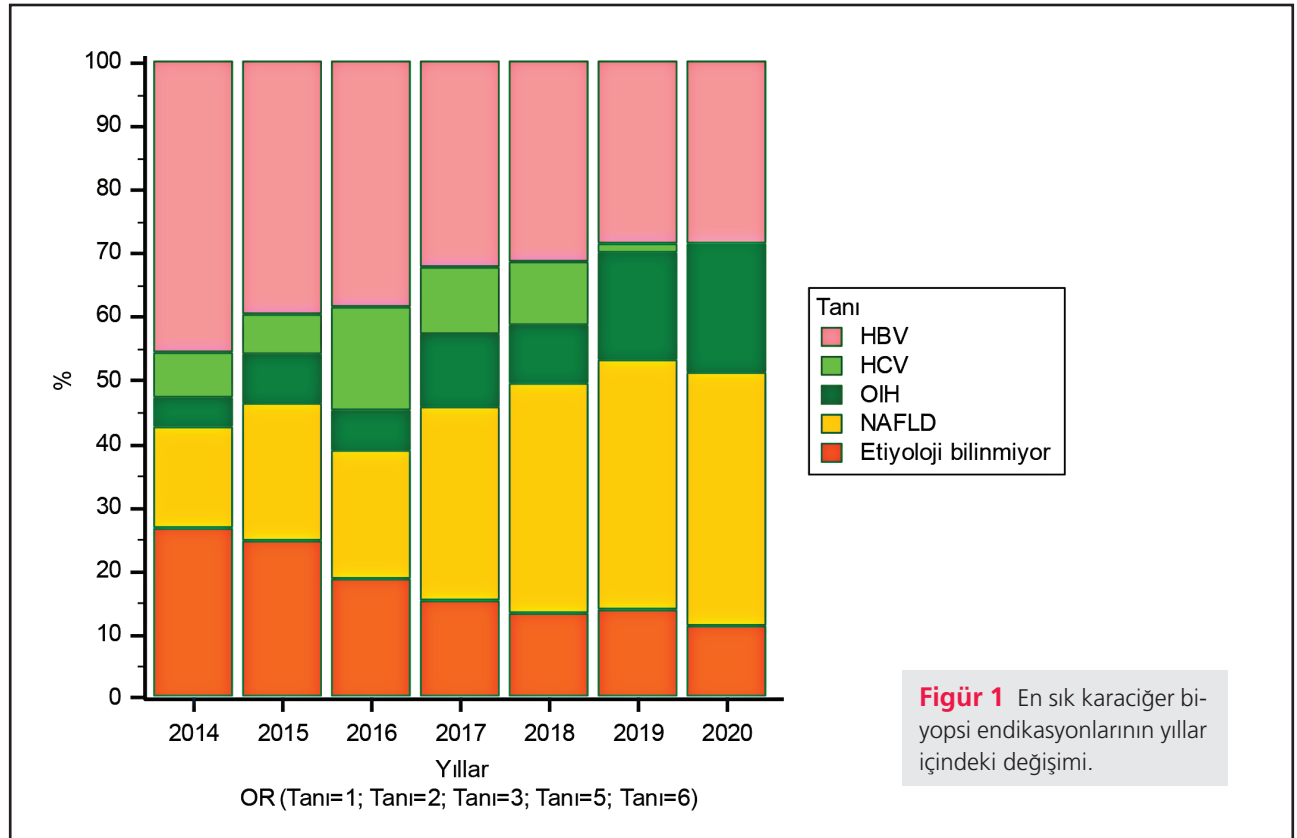
**Tablo 2** Tanılara göre yaş ortalamaları

Tanı	Yaş												
	HBV	HCV	OİH	PBK	NAFLD	Nedeni Bilinmeyen	Diğer	Malign	Overlap Sendromu	Normal	Yetersiz	Birden Fazla Etiyoloji	NRH
Hasta sayısı (n)	400	96	103	106	298	204	294	75	62	56	23	56	10
Ortalama (yıl) ± SD	44.70 ± 12.90	58.62 ± 12.19	47.14 ± 15.63	52.24 ± 11.9	49.69 ± 13.21	46.75 ± 15.00	47.55 ± 15.36	60.93 ± 11.18	50.82 ± 13.5	39.41 ± 13.10	50.44 ± 13.28	53.57 ± 12.43	48.90 ± 14.98
Ortanca (yıl) (minimum/maksimum)	45 (18/83)	60 (24/84)	49 (18/83)	52 (23/79)	52 (18/78)	48 (16/80)	49 (14/98)	64 (32/85)	53 (18/83)	39 (17/66)	54 (20/69)	54 (25/81)	52.5 (19/74)

HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, OİH: Otoimmün hepatit, PBK: Primer biliyer kolanjit, NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, NRH: Nodüler rejeneratif hiperplazi, SD: Standart sapma.

Hem konulan endikasyon hem de histopatolojik inceleme sonucunda etiyojisi ortaya konulamayan hasta grubu 2014 yılında tüm biyopsi hastalarının %18.4'ünü (n = 48) oluştururken, bu oran 2020 yı-

lında %6.6'ya (n = 5) düşmüştür. Karaciğer biyopsi endikasyonlarındaki değişiklik Tablo 3'te, biyopsi endikasyonlardaki değişiklik ve en sık nedenler Figür 1'de sunulmuştur.



**Figür 1** En sık karaciğer biyopsi endikasyonlarının yıllar içindeki değişimi.

HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, OİH: Otoimmün hepatit, NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı.

**Tablo 3** Karaciğer biyopsisi endikasyonlarında yıllar içindeki değişim

		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Toplam
<b>HBV</b>	Hasta sayısı (n)	83	72	79	62	53	38	13	400
	Yıl içi (%)	31.8	26.3	25.8	19.7	16.9	15.9	17.1	22.4
<b>HCV</b>	Hasta sayısı (n)	13	11	33	20	17	2	0	96
	Yıl içi (%)	5.0	4.0	10.8	6.4	5.4	0.8	0.0	5.4
<b>OIH</b>	Hasta sayısı (n)	8	14	13	22	15	22	9	103
	Yıl içi (%)	3.1	5.1	4.2	7.0	4.8	9.2	11.8	5.8
<b>PBK</b>	Hasta sayısı (n)	16	13	17	19	23	13	5	106
	Yıl içi (%)	6.1	4.7	5.6	6.1	7.3	5.4	6.6	5.9
<b>NAFLD</b>	Hasta sayısı (n)	29	39	41	58	61	52	18	298
	Yıl içi (%)	11.1	14.2	13.4	18.5	19.5	21.8	23.7	16.76
<b>Etiyoloji bilinmiyor</b>	Hasta sayısı (n)	48	44	38	29	22	18	5	204
	Yıl içi (%)	18.4	16.1	12.4	9.2	7.0	7.5	6.6	11.4
<b>Diğer</b>	Hasta sayısı (n)	32	46	46	50	53	48	19	294
	Yıl içi (%)	12.3	16.8	15.0	15.9	16.9	20.1	25.0	16.5
<b>Malign</b>	Hasta sayısı (n)	13	17	14	5	12	13	1	75
	Yıl içi (%)	5.0	6.2	4.6	1.6	3.8	5.4	1.3	4.2
<b>Overlap</b>	Hasta sayısı (n)	13	7	8	13	12	8	1	62
	Yıl içi (%)	5.0	2.6	2.6	4.1	3.8	3.3	1.3	3.5
<b>Normal</b>	Hasta sayısı (n)	2	6	11	9	17	10	1	56
	Yıl içi (%)	0.8	2.2	3.6	2.9	5.4	4.2	1.3	3.1
<b>Yetersiz</b>	Hasta sayısı (n)	3	4	6	4	4	2	0	23
	Yıl içi (%)	1.1	1.5	2.0	1.3	1.3	0.8	0.0	1.3
<b>Birden fazla etiyoloji</b>	Hasta sayısı (n)	1	1	0	22	18	11	3	56
	Yıl içi (%)	0.4	0.4	0.0	7.0	5.8	4.6	3.9	3.1
<b>NRH</b>	Hasta sayısı (n)	0	0	0	1	6	2	1	10
	Yıl içi (%)	0.0	0.0	0.0	0.3	1.9	0.8	1.3	0.6
<b>Toplam</b>	Hasta sayısı (n)	261	274	306	314	313	239	76	1783
	Yıl içi (%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

HBV: Hepatit B virüsü; HCV: Hepatit C virüsü; OIH: Otoimmün hepatit; PBK: Primer biliyer kolanjit; NAFLD: Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı; NRH: Nodüler rejeneratif hiperplazi; SD: Standart sapma.

## TARTIŞMA

Karaciğer biyopsisi halen pek çok karaciğer hastalığının tanısında, tedavi başlangıcı kararı vermede, tedavi yanıtı belirlemede kullanılan bir yöntemdir. Girişimsel bir işlem olması, pek çok komplikasyonu olabilmesi, ancak daha da önemlisi bazı hastalıkların karaciğeri üniform tutmaması nedeniyle örnekleme hatalarının olabilmesi, ka-

raciğer dokusunun ancak 1/50000'ini örneklemesi, değerlendiren histopatologlar arasında farklılıklar olabilmesi nedeniyle girişimsel olmayan test ve görüntüleme araçları da devreye girmeye başlamıştır. Ancak biyopsinin aksine bu yöntemler fibrozis derecesini gösterememekte, sadece ileri fibrozis ile erken evre fibrozisi ayırabilmektedir (11). Bu

nedenle pek çok hastalık tanısında karaciğer biyopsisi önemini korumaktadır. Bunda ülkelerin geri ödeme koşulları da önemli rol oynamaktadır. Ülkemizin Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre HBV hastalarına tedavi başlamak için histolojik aktivite skorunun  $\geq 6/18$  ve/veya fibrozis skorunun  $\geq 2/6$  olması istenmektedir (12). Çalışmamızda en çok biyopsi yapılan hastalığın HBV ( $n = 400/ \%22.4$ ) olduğu görülmektedir. Bu verinin bu geri ödeme koşulları ile doğrudan ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ancak HBV nedeniyle biyopsi yapılan hastaların oranları yıllar geçtikçe azalmış, bu oran 2014 yılında  $\%31.8$  iken 2019 ve 2020 yılında  $\%16-17$  aralığına düşmüştür. Bu durum kullanımımıza giren Fibroscan®'in yol gösterici olmasına, ileri fibrozis ile erken evre fibrozisi ayırmada oldukça iyi olmasına bağlanmıştır. Hatta Fibroscan®'in, kronik HBV'de, ileri fibrozisi erken evre fibrozisten ayırmada tanısal doğruluğun en iyi olduğu girişimsel olmayan araçlardan biri olduğu bilinmektedir (9). Bu nedenle Fibroscan®'de kliniğin deneyimi arttıkça biyopsi oranlarının düşmesi şaşırtıcı değildir. Ayrıca hepatit B yüzey antijen (Hbs Ag) pozitifliği seroprevalansı Türkiye'de 2000 yılında  $\%12.3$  iken, 2010 yılında  $\%5$ 'e gerilemiş, 2015 yılında ise  $\%4$  bulunmuştur (13,14). Bu düşüşte, 1998'den beri tüm yenidoğanların ücretsiz olarak HBV'ye karşı aşılınması, 2013 yılında ise HBV'ye karşı bağışıklama oranının  $\%97$ 'ye çıkması etkili gibi görünmektedir (14). HBV nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılma oranının düşmesi HBV nedeniyle başvuruların azalması sebebiyle de olabilir. Yine çalışmamızda HBV nedeniyle biyopsi yapılan hastaların  $\%58.5$ 'inin erkek, yaş ortalamalarının da  $44.7 \pm 12.9$  olduğu görülmüştür. Bu veriler yine ülkemizden yayınlanmış 5460 gönüllü ile yapılmış bir seroprevalans çalışması olan TURHEP çalışmasına benzerdir. TURHEP çalışmasında da HbsAg pozitif bulunanların  $\%59.1$ 'inin erkek, yaş ortalamasının  $42.8 \pm 14.5$  olduğu bulunmuştur (14). Yine aynı çalışmada anti HCV pozitif olan-

ların  $\%63.4$ 'ü kadın, yaş ortalaması  $48.5 \pm 16$  bulunmuş, yapılan çok değişkenli analizde 50 yaş üzeri olmak anti-HCV pozitifliğinin tek belirleyicisi olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da HCV pozitifliği nedeniyle biyopsi yapılanların yaş ortalamasının HBV nedeniyle yapılanlardan daha büyük ve daha çok kadın olduğu saptanmıştır. HCV nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastalar tüm biyopsi hastalarının 2014 yılında  $\%5$ 'ini oluştururken, 2016 yılında  $\%10.8$  ile pik yapmış, 2019 yılında  $\%0.8$ 'e ve 2020 yılında  $\%0$ 'a inmiştir. Bu durumda en büyük rolün Sağlık Uygulama Tebliği'ndeki değişikliklere ait olduğu düşünülmüştür. Çünkü 2016 yılında daha önce tedavi almamış kronik HCV hastalarına tedavi başlamak için biyopsi koşulu gerekirken, bu koşul 28 Aralık 2018'de kaldırılmıştır (15,16). Karaciğer biyopsi endikasyonlarındaki en belirgin değişikliklerden bir diğeri de NAFLD nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılan hastaların oranındaki artıştır. 2014 yılında hastaların  $\%11.1$ 'ine NAFLD ön tanısıyla karaciğer biyopsisi yapılırken; bu oran 2019'da  $\%21.8$ 'e, 2020'de  $\%23.7$ 'ye yükselmiştir. Bunda en büyük rolün Türkiye'de obezite prevalansındaki artışa ait olduğu düşünülmüştür. Çünkü obez kişilerde NAFLD prevalansı  $\%50-90$ 'dır. Bu prevalans obezite oranı ile ilişkilidir. Aslında hepatik steatoz; derece I-II obezitesi [Vücut kitle indeksi (VKI) =  $30-39.9 \text{ kg/m}^2$ ] olanların  $\%65$ 'inde ve derece III (VKI =  $40-59 \text{ kg/m}^2$ ) obezitesi olan hastaların  $\%85$ 'inde bulunur (17). Türkiye'de obez popülasyonun artmakta olduğunu belgeleyen en büyük prevalans çalışmaları TURDEP-1 ve TURDEP-2'dir. 2002'de yayımlanan TURDEP-1 çalışmasında Türkiye'de erişkin popülasyonun  $\%22.3$ 'si obez iken bu oran 2013'te yayımlanan TURDEP-2'de  $\%35$ 'e yükselmiştir (18,19). Ayrıca TURDEP-2 kadınlarda obezite oranının  $\%44$ , erkeklerde ise  $\%27$  olduğunu göstermektedir (19). Bu da bizim çalışmamızda NAFLD ile karaciğer biyopsisi yapılan hastaların  $\%60.4$ 'ünün kadın olması ile paralel gibi görün-

mektedir. Santral obezitenin NAFLD başlangıcında önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Santral obezite ve yağlı karaciğer dahil olmak üzere ektopik yağ birikimi, adipositokinlerin üretiminde bozulma ile yağ dokusunun işlev bozukluğuna yol açar (17). TURDEP-1'de santral obezite prevalansı genel toplumda %34 (kadın %49, erkek %17) iken; TURDEP-2'de %53'e (kadın %64, erkek %35) yükselmiştir (18,19). Santral obezitedeki artışın da çalışmamızdaki NAFLD nedeniyle karaciğer biyopsisi yapılma oranındaki artışa katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Ancak şunu belirtmek gerekir ki henüz NAFLD'de tam olarak kabul görmüş bir medikal tedavi olmadığından, her NAFLD hastasına biyopsi yapılması gibi bir yaklaşım da bulunmamaktadır. 2017 ve 2018 yılında en yüksek orana ulaştığı görülen birden fazla etiyoloji arasında en çok görülen HBV taşıyıcılığı ile beraber olan NAFLD hastalarıdır. Bu hastalarda yapılan karaciğer biyopsisi hangi hastalığın karaciğerdeki hasara daha çok katkıda bulunduğunu saptamak için yapılmıştır. Ayrıca etiyolojisi bilinmeyenlerin oranı 2014'ten 2020'ye gelindiğinde %18.4'ten %6.6'ya düşmüştür. Burada daha önce kriptojenik olarak ifade edilen hastalıklara daha fazla NAFLD denmesinin etkili olduğu düşünülmüştür. Bu durum aynı zamanda NAFLD oranının artmasında da rol oynamış olabilir. Bir diğer sonuç da; 2014 yılından 2020'ye gelindiğinde OİH oranının %3.1'den %11.8'ye çıkmış olmasıdır. Ancak sayısal olarak bakıldığında yıllık OİH tanısının 2017 yılında 22, 2018'de 15, 2019 yılında 22, 2020 yılında

ise 9 hastada olduğu görülmektedir. 2020 yılında sadece 9 OİH tanısı olmasına rağmen toplamda biyopsi yapılan hasta sayısının 76 olması nedeniyle oransal olarak yüksek görünmüş olabilir. 2020 yılında Gastroenteroloji Kliniğinin Covid-19 servisi olması nedeniyle karaciğer biyopsi sayısının tüm yıllardan düşük olduğu görülmektedir. Ancak OİH'in etiyopatogenezinde viral ya da bakteriyel enfeksiyonların tetikleyici olabileceği ileri sürülmektedir (20). Covid-19 sonrası OİH vaka bildirimleri yapılmaktadır (21-24). Bu da 2020 yılında oransal olarak daha çok OİH hastasına biyopsi yapılmış olmasını açıklayabilir. Covid-19'un ve bu virüse karşı aşılamanın otoimmün hastalıkları nasıl etkileyeceğini görmek için zamana ve yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada tek bir merkezin 7 yıllık verisine göre karaciğer biyopsisi yapılma endikasyonları ve histopatolojik tanıları içinde; HBV'nin ve HCV'nin, bilinmeyen etiyolojilerin sayısal ve oransal giderek azaldığını, NAFLD'nin sayısal ve oransal olarak arttığını, OİH'in ise sayısal olarak artmayıp oransal olarak arttığı görülmüştür.

**Etik Kurul:** Etik kurul onamı Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 4 Mart 2021 de 21-3T/62 karar numarası ile alınmıştır. Katılan hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların bu çalışma ile ilgili beyan etmeleri gereken bir çıkar çatışmaları yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. N Engl J Med 2001;344:495-500.
2. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. Liver biopsy. Hepatology 2009;49:1017-44.
3. Alahdab YÖ, Yılmaz Y. Transient Elastografi (FibroScan®): Karaciğer fibrozisini değerlendirmede yeni bir ufuk. Güncel Gastroenteroloji 2013;17:59-64.
4. Özbek SS. Karaciğer elastografisi. 2019. In: Türkiye Radyoloji Seminerleri [Internet]. 2019; [13-24].
5. Roulot D, Czernichow S, Le Clésiau H, et al. Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome. J Hepatol 2008;48:606-13.
6. Fung J, Lai CL, Chan SC, et al. Correlation of liver stiffness and histological features in healthy persons and in patients with occult hepatitis B, chronic active hepatitis B, or hepatitis B cirrhosis. Am J Gastroenterol 2010;105:1116-22.
7. Kim SU, Choi GH, Han WK, et al. What are 'true normal' liver stiffness values using FibroScan?: a prospective study in healthy living liver and kidney donors in South Korea. Liver Int 2010;30:268-74.

8. Gatos I, Drazinos P, Yarmenitis S, et al. Comparison of sound touch elastography, shear wave elastography and vibration-controlled transient elastography in chronic liver disease assessment using liver biopsy as the "reference standard". *Ultrasound Med Biol* 2020;46:959-71.
9. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2017;67:370-98.
10. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
11. Tapper EB, Lok AS. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med* 2017;377:756-68.
12. TAsL. <https://www.tkad.org.tr/viral-hepatit-tedavisinde-saglik-uygulama-tebliği-değisti/> 2020
13. Ergunay K, Balaban Y, Cosgun E, et al. Epidemiologic trends in HBV infections at a reference centre in Turkey: an 11-year retrospective analysis. *Ann Hepatol* 2012;11:672-8.
14. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-6.
15. Karabay O, Öğütlü A, Güçlü E. Hepatit C tedavisinde 2016 sağlık uygulama tebliğinin getirdiği yenilikler. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016;1:23-9.
16. SGK Başkanlığı. Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Tebliğ. 2018.
17. Divella R, Mazzocca A, Daniele A, Sabbà C, Paradiso A. Obesity, nonalcoholic fatty liver disease and adipocytokines network in promotion of cancer. *Int J Biol Sci* 2019;15:610-6.
18. Satman I, Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002;25:1551-6.
19. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
20. Nur Dagli S, Efe C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in autoimmune hepatitis. *Hepatol Forum* 2022;3:68-70.
21. Kabaçam G, Wahlin S, Efe C. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19: A report of two cases. *Liver Int* 2021;41:2527-8.
22. Hong JK, Chopra S, Kahn JA, et al. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19. *Intern Med J* 2021;51:1182-3.
23. Montón Rodríguez C, Navarro Cortés P, Lluch García P, Minguéz Pérez M. Autoimmune hepatitis triggered by COVID-19. *Rev Esp Enferm Dig* 2022;114:64-5.
24. Singh B, Kaur P, Maroules M. Autoimmune hepatitis-primary biliary cholangitis overlap syndrome triggered by COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med* 2021;8:002264.



# Mikroskopik kolit ve diyare baskın irritable barsak sendromu tanısı almış hastaların klinik ve laboratuvar olarak karşılaştırılması

Comparison of clinical and laboratory findings of patients diagnosed with microscopic colitis and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome

Atilla BULUR<sup>1</sup>, Uğuray Payam HACISALİHOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nazilli Özel Gastroenteroloji ve Endoskopi Kliniği, Nazilli, Aydın

<sup>2</sup>İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Özel Gaziosmanpaşa Hastanesi, <sup>2</sup>Patoloji Kliniği, İstanbul

**Giriş ve Amaç:** Mikroskopik kolit ve diyare baskın irritable barsak sendromlu hastalarda başta sulu diyare ve karın ağrısı olmak üzere benzer semptomlar görülür. Mikroskopik kolitin toplumda sıklığı göreceli olarak azdır ve kesin tanı kolonoskopik incelemeyle alınan biyopsilerin histopatolojik değerlendirilmesi ile konur. Muhtemelen bir kısım mikroskopik kolit hastası kolonoskopi yapılmadığı ve semptom örtüşmeleri nedeniyle diyare baskın irritable barsak sendromu tanısı ile takip edilmektedir. Bu çalışmada histopatolojik olarak mikroskopik kolit ve diyare baskın irritable barsak sendromu tanısı almış hastalarımızı klinik ve laboratuvar olarak karşılaştırmayı ve iki grup arasında benzer ve ayrılan yönleri araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamıza Eylül 2016 ile Şubat 2022 tarihleri arasında gastroenteroloji kliniğimizde takip edilen 41 mikroskopik kolit ve 41 diyare baskın irritable barsak sendromlu hasta dahil edildi. Her iki grup hastaya da kolonoskopik inceleme yapılmış, biyopsiler alınmış ve histopatolojik değerlendirme yapılmıştı. Bu iki grubun klinik, laboratuvar, kolonoskopik ve histopatolojik verileri retrospektif olarak incelenerek karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya alınan her iki grup hastanın demografik verileri benzerdi (yaş ortalamaları; mikroskopik kolit: 50.96 yıl, diyare baskın irritable barsak sendromu: 51.45 yıl, kadın/erkek oranları her iki grup için: 1.56). Merkezimizin mikroskopik kolit prevalansı her 100 hastada 1.67 idi. Mikroskopik kolit hastalarının %41.46'sı diyare baskın irritable barsak sendromu için Roma IV kriterlerini karşılamaktaydı. Mikroskopik kolit hastalarında; kronik ishal %78.05, kilo kaybı %19.51, B12 vitamini eksikliği %12.20, çölyak hastalığı birlikteliği %4.88, karın ağrısı %41.46 oranında izlenirken, bu oranlar diyare baskın irritable barsak sendromlu hastalarda sırası ile %43.90, %9.76, %0.00 ve %78.05 olarak saptandı. **Sonuç:** Mikroskopik kolit hastalığı toplumda sanıldığından daha sık görülmektedir. Ancak birçok mikroskopik kolit hastasının semptomlarının benzerliği nedeniyle diyare baskın irritable barsak sendromu tanısı ile takip edildiği düşünülmektedir. Çalışmamızda kronik sulu diyare, kilo kaybı, B12 vitamin eksikliği ve çölyak hastalığı birlikteliğinin mikroskopik kolit hastalarımızda; karın ağrısının ise diyare baskın irritable barsak sendromu hastalarımızda daha sık olduğunu saptadık. Bu sayılan semptom ve bulgularla karşılaştığında mikroskopik kolit tanısı akla gelmelidir ve bu hastalara kolonoskopik inceleme yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Mikroskopik kolit, diyare baskın irritable barsak sendromu, semptom, örtüşme, kolonoskopi

**Background and Aims:** Patients with microscopic colitis and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome have similar symptoms, primarily watery diarrhea and abdominal pain are observed in patients with microscopic colitis and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. Probably some microscopic colitis patients are followed up with the diagnosis of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome because colonoscopy is not performed and symptoms overlap. In this study, we aimed to compare our patients with histopathological diagnosis of microscopic colitis and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients clinically and laboratoryly, and to investigate the similarities and differences between the two groups. **Materials and Methods:** 41 microscopic colitis and 41 diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients followed up in our gastroenterology clinic between september 2016 and february 2022 were included in our study. Colonoscopy was performed, biopsies were taken, and histopathological examination was performed in both groups of patients. The clinical, laboratory, colonoscopic and histopathological data of these two groups were analyzed retrospectively and compared. **Results:** Demographic data of both groups of patients included in the study were similar (mean age: microscopic colitis: 50.96 years, diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: 51.45 years, female/male ratios for both groups: 1.56). The prevalence of microscopic colitis in our center was 1.67 per 100 patients. 41.46% of microscopic colitis patients met the Rome IV criteria for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. While chronic diarrhea prevalence was 78,05%, weight loss: 19.51%, vitamin B12 deficiency: 12.20%, coexistence with Celiac disease: 4.88%, abdominal pain: 41.46% in microscopic colitis patients; these rates were found to be 43,90%, 9.76%, 0.00% and 78.05%, respectively in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome patients. **Conclusion:** microscopic colitis is encountered more frequently than it is thought, in the population. Many microscopic colitis patients are followed up with the diagnosis of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome due to the similarity of symptoms. In our study, we determined that the association of chronic watery diarrhea, weight loss, vitamin B12 deficiency and Celiac disease was more common in patients with microscopic colitis whereas abdominal pain was more common in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. When these symptoms and signs are encountered in patients, the diagnosis of microscopic colitis should be considered and colonoscopic examination should be performed.

**Key words:** Microscopic colitis, diarrhea-predominant irritable bowel syndrome, symptom, overlap, colonoscopy

## GİRİŞ

İlk olarak 1980'de tanımlanan mikroskopik kolit (MK); kronik, sulu, kansız ishal, karın ağrısı ve fekal sıkışma hissi ile karakterize kolonun kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Orta yaşlı hastalarda ve kadın cinsiyette daha sık görülmektedir. MK'te kolonoskopik incelemede kolon mukozası neredeyse tamamen normal görünür. Tanı kolondan alınan biyopsilerdeki karakteristik histolojik değişiklikler ile konur (1-3). MK'in iki ana histolojik alt tipi vardır; lenfositik kolit (LK) ve kollajenöz kolit (KK). LK'te izlenen histomorfolojik bulgular intraepitelyal lenfositoz ve azalmış goblet hücreleri olarak sıralanabilir. KK'te ise subepitelyal kollajen tabakası kalınlaşmıştır (>10 µm) (4,5).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda MK insidansı yılda yaklaşık 10/100000 olarak bildirilmiştir. Kronik diyareli erişkinlerde ise MK sıklığının %4-13 olduğu, son yıllarda %20'lere çıktığı bildirilmektedir (6-8). Avrupa ve Kuzey Amerika'da KK insidansı 0.6-5.2/100000, LK insidansı 3.7-5.5/100000 olarak bildirilmiştir (8,9). Ülkemizde kronik diyareli erişkinlerde yapılan bir çalışmada MK sıklığı %10, bunun büyük çoğunluğunun da LK hastaları olduğu bildirilmiştir (10).

MK tanısında ortalama yaş yaklaşık 65'tir ve %52-86 gibi kadınlarda daha yüksek insidanda görülür (11,12). LK ile karşılaştırıldığında KK'te kadın üstünlüğü daha belirgin olarak görülmektedir ve kadın/erkek insidans oranı sırasıyla 1.9 ve 3.0 olarak bildirilmiştir (13).

MK'in etyopatogenezi bilinmemektedir, multifaktöryel olduğu ileri sürülmektedir. Kişisel yatkınlığı olanlarda mukozal hasara karşı anormal immünolojik reaksiyon sorumlu tutulmakla birlikte; genetik, otoimmünite, luminal antijenlere karşı immünolojik ya da inflamatuvar yanıtlar, ilaçlar, bakteriyel enfeksiyonlar, safra asit malabsorbsiyonu gibi nedenler öne sürülmüştür (6).

Tekrarlayan karın ağrıları (karında şişkinlik veya

gerginlikle birlikte) ve barsak alışkanlıklarında değişikliklerle (diyare, konstipasyon veya her ikisi birlikte) karakterize en sık görülen fonksiyonel barsak hastalıklarından biridir (14). İBS tanısı için Roma IV kriterlerine göre şikayetler en az 6 ay önce başlamalı ve son 3 ayda haftada en az 1 gün tekrarlayan karın ağrısı olmalı ve şu 3 kriterden oluşan; defekasyon sonrası rahatlama, dışkılama sıklığında değişme ve dışkı şeklinde değişme semptomlarından en az 2 tanesi eşlik etmelidir. Diyare baskın İBS'de (İBS-D) ise dışkılamaların %25 veya daha fazlasında dışkı yumuşak veya sulu kıvamdadır ve dışkılama sonrası karın ağrısında veya huzursuzluğunda rahatlama mevcuttur (15,16). Çok büyük vaka sayısına sahip bir meta analizde (260960 birey, 80 çalışmayı içeren) dünyada İBS prevalansı %11.2 olarak saptanmıştır ve prevalansın kadınlarda erkeklere göre, gençlerde 50 yaş üzerinelere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (17).

Kronik sulu diyare tanımlayan olgularda MK akla gelmelidir. Bu hastalara kolonoskopik inceleme yapılmalı ve kolonun birçok lokalizasyonundan çoklu biyopsiler alınmalıdır. Ancak pek çok nedenden dolayı kronik diyare ayırıcı tanısında MK atlanmakta ve kolonoskopi yapılmamaktadır. Kronik diyare ayırıcı tanısında İBS-D ve MK dışında; laktoz intoleransı, çölyak hastalığı, post antibiyotik diyareler, inflamatuvar barsak hastalıkları (Crohn ve ülseratif kolit), safra asitlerine bağlı diyare, malabsorbsiyonla giden pankreas hastalıkları ve gastrointestinal sistem maligniteleri gibi önemli nedenler ekarte edilmelidir.

MK ve İBS-D semptomları birbirine çok benzemektedir ve örtüşmektedir; keza karın ağrısı ve kronik diyare her iki hastalıkta da sık görülür. Bu şikayetlerle başvuran bir hastada şüphe edilmeyip kolonoskopik inceleme yapılmaz ve/veya biyopsi alınmaz ise bu hastalara yanlışlıkla İBS-D tanısı konabilir. Bu da hastaya yaklaşımı ve tedaviyi olumsuz etkiler. Biz çalışmamızda MK has-



tararımızı detaylı irdelemeyi, MK ve İBS-D hasta gruplarımızı klinik ve laboratuvar olarak karşılaştırmayı ve olası farklılıkları ve örtüşen bulguları araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Eylül 2016 ile Şubat 2022 tarihleri arasında hastanemiz gastroenteroloji kliniğine başvuran ve kolonoskopik incelemeleri yapıp biyopsi örneklerinin histopatolojik olarak incelenmesi ile MK tanısı konmuş 41 hasta ve kolonoskopik biyopsilerinde histopatolojik olarak patolojik bulgu saptanmayan 41 İBS-D hastası alındı. Her iki gruptaki hastaların tamamı erişkin 18 yaş ve üzeri hastalardı. Öncelikle gastrointestinal sistem maligniteleri olmak üzere malignitesi, aktif enfeksiyonu, inflamatuvar barsak hastalığı tanılı ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışında bırakıldı.

MK hastaları histopatolojik olarak LK ve KK olarak iki gruba ayrıldı. İBS-D hastalarının tanısı semptom bazlı Roma IV kriterlerine göre konuldu (15-18). İBS-D hastalarının kolonoskopik inceleme ile alınan biyopsilerinin histopatolojik incelemeleri normal saptandı. Her iki gruba ait demografik (yaş, cinsiyet), klinik (semptom ve muayene bulguları) ve laboratuvar parametreleri [Açlık kan şekeri (normal aralık (NA): 74-106 mg/dL), üre (NA: 8-20 mg/L), kreatinin (NA: 0.67-1.17 mg/dL), aspartat aminotransferaz (AST, NA: 0-50 U/L), alanin aminotransferaz (ALT, NA: 0-50 U/L), albümin (NA: 3.5-5.2 gr/dL), anemi için; tam kan sayımı, hemoglobin düzeyi kadınlarda 12 gr/dL, erkeklerde 13 gr/dL altı değerler, demir eksikliği için 59 ug/dL altındaki serum demir değerleri, B12 vitamin eksikliği için 211 pg/mL altındaki serum değerleri, çölyak hastalığı yönünden; spesifik çölyak otoantikörleri için serolojik testler; anti endomisyum IgA ve IgG, anti doku transglutaminaz IgA ve IgG düzeyleri] retrospektif olarak taranarak karşılaştırıldı.

Kolonoskopi işlemine alınan hastalar, işlemden üç gün önce sabahtan itibaren sıvı ve şeffaf diyet ile beslendi. Hastalar işlemden bir gün önce polietilen glikol ya da sennosid solüsyon laksatifleri ile kolonoskopik inceleme öncesi barsak hazırlığı yaptı. İşlem sırasında anesteziyoloji hekimi tarafından sedoanaljezi uygulandı. İşlemler "Fujinon EPX 4450 HD, EC 590 WL, Japan" seri numaralı ve markalı kolonoskopi cihazı ile yapıldı. Kolonoskopik biyopsiler kolonun birçok lokalizasyonundan forseps yardımı ile alındı ve patoloji laboratuvarına %10 formol solüsyonu içinde iletildi.

Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı (İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, 07.03.2022 tarih ve 2022/03-833 sayılı etik kurul onayı ile). Araştırma Helsinki bildirgesi ilkelerine göre yürütüldü. Herhangi bir kurumla ya da kişilerle çıkar ilişkisi yoktu.

## İstatistiksel Yöntem

Elde edilen veriler bilgisayar ortamında IBM SPSS Statistics 22.0 programında analiz edildi. Tanımlayıcı verilerden kategorik değerler n (sayı) ve yüzde (%), numerik değerler ise  $\pm$  standart sapma ve ortalama olarak verildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda belirlediğimiz tarihler arasında (2016-2022) toplam 2458 hastaya herhangi bir endikasyonla kolonoskopik inceleme yapılmıştı. Bu hastalardan 41'ine (%1.67) histopatolojik olarak MK tanısı konulmuştu. MK hastalarından 14 (%34.15) olgu KK, 27 (%65.85) hasta LK alt tipindeydi. MK hastalarının yaş ortalaması 50.96  $\pm$  11.34 (24-80) idi. Bu hastaların 25'i (%60.98) kadın, 16'sı (%39.02) erkekti. Ortalama takip süresi 27 (2-58) aydı. Çalışmaya aldığımız İBS-D hastalarının kolonoskopik incelemeleri yapılmış; bu hastalardan çoklu kolonik biyopsiler alınmış ve histopatolojik olarak MK ile uyumlu olmadıkları

rapor edilmişti. İBS-D hastalarının yaş ve cinsiyet özellikleri MK hastalarına benzer seçildi. İBS-D hastalarının yaş ortalaması  $51.45 \pm 10.65$  (18-83) yaş, 25'i (%60.98) kadın, 16'sı (%39.02) erkekti. Çalışmamızdaki verilere göre kliniğimizde toplam 497 İBS-D tanılı hasta kaydı mevcuttu. Kolonoskopik incelemesi yapılmış ve biyopsi alınıp histopatolojik olarak incelenen ve MK ve diğer hastalık tanıları dışlanarak İBS-D tanısı almış hasta sayısı 78 (%15.69) iken, kolonoskopisi yapıp biyopsi alınmamış hasta sayısı 89 (%17.91), kolonoskopi yapılmamış ve İBS-D tanısı almış hasta sayısı 330 (%66.40) idi.

Her iki grubun başvuru semptomları irdelendiğinde kansız ve sulu ishal MK ve İBS-D hastalarının tamamında mevcuttu. İshalin süresi ve sıklığı irdelendiğinde İBS-D hastalarında genellikle zaman zaman ishalleri dönemler olduğu ve hastaların %43.90'ında (n = 18) 4 haftadan uzun süren ishal olduğu ve kronik diyare tanımına uyduğu saptanırken, MK hastalarının %78.05'inde (n = 32) kronik diyare olduğu saptandı. Karın ağrısı; İBS-D hastalarının %78.05'inde (n = 32), MK hastalarının %41.46'sında (n = 17) mevcuttu. MK hastalarının %41.46'sı (n = 17) Roma IV kriterlerine göre İBS-D tanı kriterlerini karşılıyordu. Kilo kaybı (son 6 ayda %10'dan fazla kilo kaybı); İBS-D hastalarının %9.76'sında (n = 4), MK hastalarının ise %19.51'inde (n = 8) mevcuttu. Zaman içinde dışkı şeklinde değişiklikler (aralıklı olarak ishal, normal dışkı veya kabızlık); İBS-D hastalarının %31.71'inde (n = 13), MK hastalarının %24.39'unda (n = 10) saptandı. MK hastalarının %19.52'sinde (n = 8) anemi, %17.07'sinde (n = 7) demir eksikliği, %14.63'ünde (n = 6) B12 vitamini eksikliği saptanmışken, İBS-D hastalarının %14.63'ünde (n = 6) anemi, %12.20'sinde (n = 5) demir eksikliği, %4.88'sinde (n = 2) B12 vitamini eksikliği saptandı. Ayrıca MK hastaları içinde 2 (%6.45) hastada serolojik olarak spesifik çölyak oto

antikor pozitifliği [serum immünglobulin A (IgA) ve immünglobulin G (IgG) düzeyleri normal aralıktayken anti endomisyum IgA ve IgG, anti doku transglutaminaz IgA ve IgG pozitifliği] ve duodenal biyopsilerde histopatolojik olarak tanı konmuş çölyak hastalığı birlikteliği saptandı, İBS-D hastalarının ise hiçbirinde çölyak hastalığı birlikteliği yoktu. Ayrıca her iki gruptaki hastaların ölçülen ortalama açlık kan şekerleri, üre, kreatinin, AST, ALT, albümin değerleri her iki grup hastalarda da normal aralıkta ölçüldü. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de, her iki hasta grubu için farklılık içeren semptom ve laboratuvar verileri ise Grafik 1'de özetlenmiştir.

## TARTIŞMA

MK insidansı son yıllarda artış göstermektedir. Bu artışta, hekimlerin diyare nedeni olarak MK'yi ayırıcı tanıda araştırmasının ve tanıya ulaşmak için kolonoskopik incelemelerin daha sık yapılmasının katkısı olduğu düşünülmektedir (19). Yakın zamanda yapılan çalışmalarda MK insidans oranı yılda yaklaşık 10/100000 olup, kadınlar ve 60 yaş üzeri hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (11,12,20,21). Çalışmamızda MK hastalarımızın yaş ortalaması 50.96 yıl, kadın/erkek: 1.73 olarak saptadık. Merkezimizin MK prevalansını %1.67 olarak saptadık. MK alt tiplerinde LK sıklığı KK'e göre daha sık bildirilmekte olup bizim çalışmamızda da KK prevalansı: %0.57, LK prevalansı: %1.10, LK/KK: 1.93 olarak literatürle uyumlu olarak LK hakimiyetindeydi (7,22-24). Gerek KK, gerekse LK'in kronik, kansız, sekretuar tipte sulu ishale yol açtığı bilinmektedir. MK hastalarında klinik gidişat genelde intermittanttır. Bunun yanında devamlılık gösterebilir veya nadiren tek bir ataktan ibaret kalabilir. Sayılan bu klinik bulgular sıklıkla İBS-D hastalarında da görülür ve semptomatik olarak ayırıcı tanıyı imkansız hale getirebilir (18). MK hastalarımızda Roma IV kriterlerine göre İBS-D kriterlerini karşılayan hasta oranı %41.46

**Tablo 1** Mikroskopik kolit ve İBS-D hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

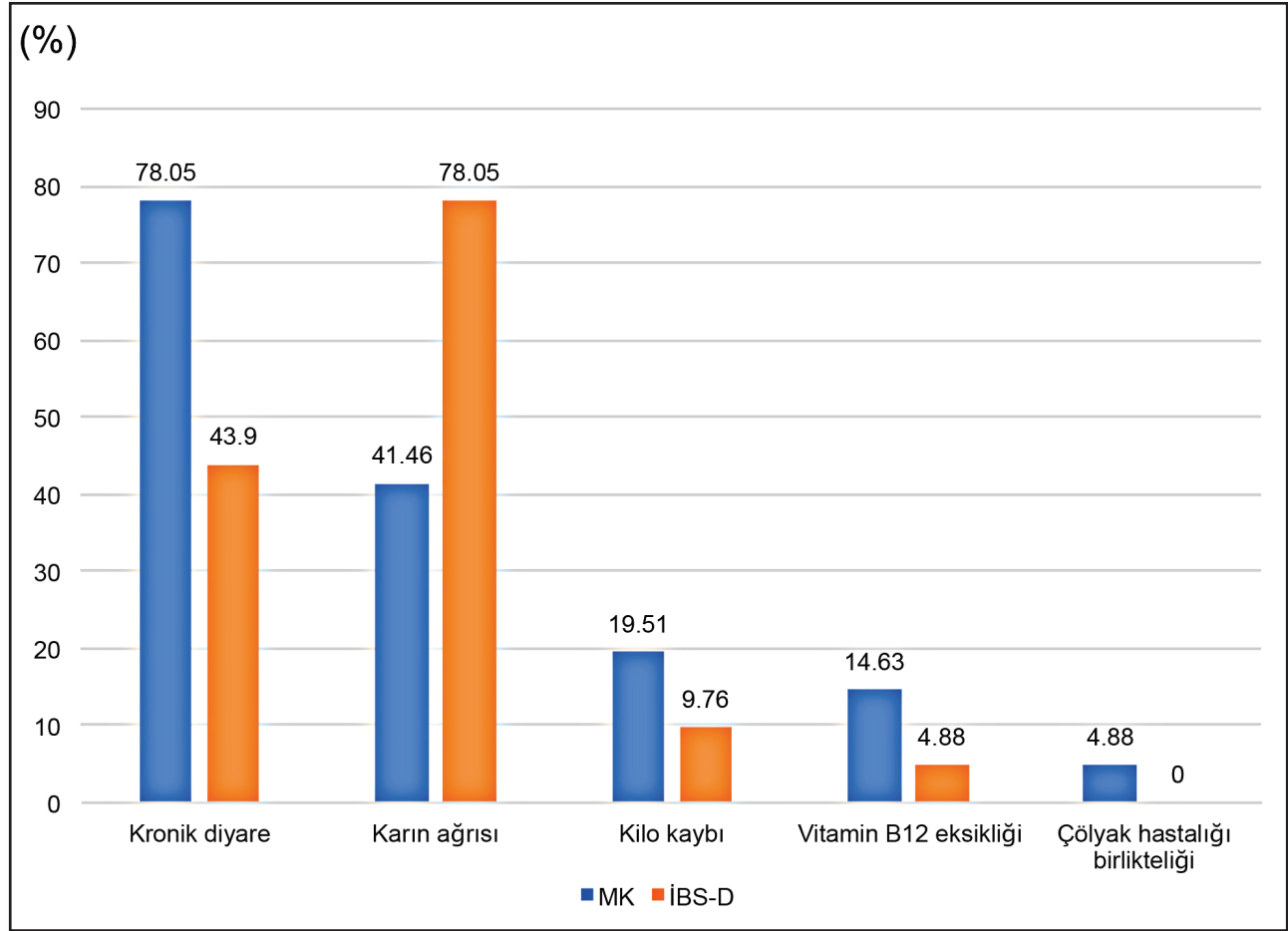
	Mikroskopik Kolit	İBS-D
Yaş (yıl ± SS)	50.96 ± 11.34	51.45 ± 10.65
Cinsiyet, n (%)	Kadın: 25 (%60.98) Erkek: 16 (%39.02)	Kadın: 25 (%60.98) Erkek: 16 (%39.02)
Kronik ishal, n (%)	32 (%78.05)	18 (%43.90)
Karın ağrısı, n (%)	17 (%41.46)	32 (%78.05)
İBS-D tanı kriterlerini karşılama, n (%)	17 (%41.46)	41 (%100.00)
Dışkılama değişikliği, n (%)	10 (%24.39)	13 (%31.71)
Kilo kaybı, n (%)	8 (%19.51)	4 (%9.76)
Rektal kanama, n (%)	3 (%7.32)	4 (%9.76)
Anemi, n (%)	8 (%19.52)	6 (%14.63)
Demir eksikliği, n (%)	7 (%17.07)	5 (%12.20)
B12 eksikliği, n (%)	6 (%14.63)	2 (%4.88)
Çölyak hastalığı birlikteliği, n (%)	2 (%4.88)	0 (%0.00)

İBS-D: Diyare baskın irritabl barsak sendromu, SS: Standart sapma.

gibi yüksek orandaydı ve neredeyse tüm MK hastalarının yarısı semptomatik olarak İBS-D ile tam örtüşmekteydi (Tablo 1). Bir çalışmada MK hastalarının %13.8'i Roma III kriterlerine göre İBS-D, %42.5'inin fonksiyonel diyare kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir (25). Ülkemizde yakın zamanda yapılan bir çalışmada Roma III kriterlerine göre tanı almış bir grup İBS-D hastasına yapılan kolonoskopik biyopsi sonrası bu hastaların %9.89'unun MK tanısı aldığı bildirilmiştir (26). Bir başka çalışmada MK hastalarının %38 ile %58'i semptomaya dayalı İBS tanı kriterlerini karşıladığı ve bu hastaların İBS kriterlerini karşılamayanlara göre daha genç ve kadın cinsiyette olma olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (27). Başka bir çalışmada histolojik olarak doğrulanmış MK tanısı olan 130 hastanın yaklaşık yarısının (%41-%56) İBS tanısı için semptom temelli kriterleri karşıladığı bildirilmiştir (28). Başka bir çalışmada, MK hastalarının %18'inin MK tanısı almadan önce İBS tanısı aldığı bildirilmiştir (29).

Diyare süresi MK tanısında önemlidir. Zira 4 haftadan uzun süren ishal olarak tanımlanan kronik diyaresi olan bir hastanın MK olma olasılığı İBS-D'ye göre daha yüksektir. Bu durum hangi hastaların kolonoskopik incelemeye ihtiyaç duyduğunun klinik kararında faydalı olabilir (30). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kronik diyare sıklığını MK'te %78.05, İBS-D hastalarında ise %43.90 olarak saptadık.

MK ve çölyak hastalığının daha sık birlikte olabileceği gösterilmiştir, ancak bu ilişkinin nedeni henüz net olarak anlaşılamamıştır. Dirençli MK'i olan bazı hastalarda eş zamanlı çölyak hastalığı olabilir ve bunun tersi de doğrudur (31). Dirençli çölyak hastalığında MK prevalansını değerlendiren birçok çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde bu hastalarda MK prevalansı %4.5-6.7 oranında bildirilmiştir (31). Bizim çalışmamızda da %4.88 MK hastasında ek olarak çölyak hastalığı birlikteliği tespit edilmiştir (Tablo 1, Grafik 1).



**Grafik 1** Mikroskopik kolit ve İBS-D hastaları arasında önemli farklılık içeren semptom ve laboratuvar bulguları.

MK: Mikroskopik kolit, İBS-D: Diyare baskın irritable barsak sendromu, grafiğin dikey ekseni: % hasta sayısı).

Geniş çaplı bir klinik çalışmada 270 KK ve 168 LK hastası incelenmiş ve bu hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 65 ve 63 yıl, kadın hasta %74 ve %64, sulu ishal %92 ve %88, gece ishali %57 ve %39, karın ağrısı %48 ve %52, kilo kaybı sıklığı %59 ve %48, çölyak hastalığı birlikteliği %2 ve %4, vitamin B12 eksikliği %5 ve %3 olarak bildirilmiştir (32). Bizim çalışmamızda da kronik diyare sıklığı %78.05, karın ağrısı sıklığı %41.46, kilo kaybı sıklığı %19.51, çölyak hastalığı birlikteliği %4.88, vitamin B12 eksikliği %14.63 olarak saptanmıştır. Karın ağrısı dışında sayılan tüm bu semptom ve bulgular İBS-D hastalarımıza göre MK hastalarımızda daha sık görülmektedir (Tablo 1, Grafik 1).

MK toplumda sanıldığından daha sıktır. Merkezimizde belirlediğimiz MK hasta sayısı 41 olup bu sayı az gibi görülse de literatürde yapılmış çalışmalar benzer sayılarda ya da birkaç kat daha fazla sayıda hasta ile yapılmıştır (25-28,32). Bu düşük hasta sayılarının muhtemel nedeni birçok MK hastasının semptomlarının benzerliği nedeniyle kolonoskopik inceleme yapılmadan ve/veya biyopsi alınmadan İBS-D tanısı ile takip edilmesidir. Keza bizim çalışmamızda da tüm İBS-D tanılı hastalarımızın sadece %33.60'ına kolonoskopik inceleme yapılmışken, sadece %15.69 hastanın kolonoskopik incelemesinde biyopsi alınmıştır. Bizce bu durumun yani MK tanısının az oranda

konulmasının birkaç nedeni vardır. Birçok farklı uzmanlık alanındaki klinisyenlerin kronik diyare ve karın ağrısı nedeni olarak MK'yı ayırıcı tanıda düşünmemeleri yani MK farkındalığının yetersiz oluşu, MK hastalarıyla karşılaşma oranının azlığı, kolonoskopik işlemin zorlu bir hazırlık süreci olması ve işlemin hastalarda korku oluşturmaması, MK ve az görülen başka gastroenterolojik hastalıklar için deneyimli endoskopi merkezlerine ulaşmakta ki zorluk gibi nedenler bu durumu açıklayabilir.

Biz çalışmamızda klinik olarak kronik diyare, kilo kaybı ve çölyak hastalığı birlikteliğinin MK hastalarında, karın ağrısının ise İBS-D hastalarında daha sık rastlandığını belirledik. Ayrıca laboratuvar olarak B12 vitamini eksikliğinin MK hastalarında İBS-D hastalarından daha sık görüldüğünü saptadık. Bu belirlediğimiz klinik ve laboratuvar bulguları her iki hastalığın ayırıcı tanısında ve kolonoskopik inceleme yapılması gereken hastaları ayırt etmede yardımcı olabilir. Ancak bu düşünce-

mizi destekleyecek daha fazla hasta sayısı içeren, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışmadaki en büyük amacımız kronik diyare ile başvuran hastalarda MK hastalığının akla gelmesi, mutlaka kolonoskopik incelemenin yapılması ve biyopsi alınması için klinik farkındalık oluşturmaktır. Ayrıca kolonoskopik incelemesi yapılmamış İBS-D tanılı hastaların bir kısmının aslında MK hastası olabileceği ve şüpheli vakalarda tereddüt etmeden kolonoskopik incelemenin yapılması gerektiğine de dikkat çekmek isteriz.

**Etik Kurul:** Çalışma için İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Fen, Sosyal ve Girişimsel Olmayan Sağlık Bilimleri Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 07.03.2022 tarih ve 2022/03-833 sayılı karar ile izin alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

- Miehke S, Verhaegh B, Tontini GE, et al. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:305-14.
- Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic ("microscopic") colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989;20:18-28.
- Read NW, Krejs GJ, Read MG, et al. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980;78:264-71.
- Langner C, Aust D, Ensari A, et al. The Working Group of Digestive Diseases of the European Society of Pathology (ESP) and the European Microscopic Colitis Group (EMCG). Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology* 2015;66:613-26.
- Solberg F, Ohlsson B. Microscopic colitis and its associations with complications observed in classic inflammatory bowel disease: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2020;55:312-20.
- Urgancı N. Çocukluk çağında mikroskopik kolite yaklaşım. *Güncel Pediatri JCP* 2018;16:219-29.
- Pardi DS, Loftus EV Jr, Smyrk TC, Kaet al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007;56:504-8.
- Bohr J, Wickbom A, Hegedus A, et al. Diagnosis and management of microscopic colitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;21:273-84.
- Gentile NM, Khanna S, Loftus EV Jr, et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:838-42.
- Erdem L, Yildirim S, Akbayir N, et al. Prevalence of microscopic colitis in patients with diarrhea of unknown etiology in Turkey. *World J Gastroenterol* 2008;21:4319-23.
- Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, Carrasco-Labra A; Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2016;150:242-6.
- Vigren L, Olesen M, Benoni C, Sjöberg K. An epidemiological study of collagenous colitis in southern Sweden from 2001-2010. *World J Gastroenterol* 2012;18:2821-6.
- Tong J, Zheng Q, Zhang C, et al. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:265-76.
- Kaya M, Kaçmaz H. Roma IV kriterlerine göre fonksiyonel barsak hastalıklarının yeniden değerlendirilmesi. *Güncel Gastroenteroloji* 2016;20:393-407.

15. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-407.
16. Akyüz F. İrritabl barsak sendromu. *Güncel Gastroenteroloji* 2016;20:415-9.
17. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21.
18. Demirci H, Gülşen M. Mikroskobik kolit. *Güncel Gastroenteroloji* 2015;19:261-70.
19. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. (Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology). *Gastroenterology* 2011;140:1155-65.
20. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996;39:846-51.
21. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, et al. United European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J* 2021;9:13-37.
22. Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, et al. Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:35-40.
23. Wickbom A, Bohr J, Eriksson S, et al. Stable incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Örebro, Sweden, 1999-2008: a continuous epidemiologic study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2387-93.
24. Bonderup OK, Wigh T, Nielsen GL, Pedersen L, Fenger-Grøn M. The epidemiology of microscopic colitis: a 10-year pathology-based nationwide Danish cohort study. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:393-8.
25. Gu HX, Zhi FC, Huang Y, et al. Microscopic colitis in patients with chronic diarrhea and normal colonoscopic findings in Southern China. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1167-73.
26. Şimşek Z, Tuncer NC, Alagüzlü H, et al. Two gastrointestinal conditions with similar symptoms and endoscopic appearance: irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Turk J Med Sci* 2015;45:393-7.
27. Abboud R, Pardi DS, Tremaine WJ, et al. Symptomatic overlap between microscopic colitis and irritable bowel syndrome: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:550-3.
28. Limsui D, Pardi DS, Camilleri M, et al. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Inflamm Bow Dis* 2007;13:175-81.
29. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, et al. Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol* 2009;15:3122-7.
30. Batra Z, Mekkel G, Csipol, et al. Microscopic colitis: a retrospective study of clinical presentation in 53 patients. *World J Gastroenterol* 2005;11:1351-5.
31. Aziz M, Haghbin H, Khan RS, et al. Celiac disease is associated with microscopic colitis in refractory cases in adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Dig Dis Sci* 2021 Aug 27.
32. Bjørnbak C, Engel PJH, Nielsen PL, Munck LK. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1225-34.



## Walled-off pankreatik nekroz tedavisinde endoskopik ultrasonografi eşliğinde endoskopik nekrozektomi: Olgu sunumu

Endoscopic ultrasonography guided endoscopic necrosectomy in the treatment of walled-off pancreatic necrosis: Case report

📧 Nuretdin SUNA, 📧 Nomingere TSEVELDORJ, 📧 Diğdem ÖZER ETİK, 📧 Fatih HİLMİOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Walled-off pankreatik nekroz, akut nekrotizan pankreatitin geç aşamasında gelişen ciddi bir lokal komplikasyondur. Nekrotik içerik enfekte olduğunda, hayatı tehdit eden bir komplikasyon haline gelir. Hastaların yarısında basınç, enfeksiyon, mide çıkış ve biliyer obstrüksiyonu ile ilişkili semptomlar gelişir. Semptomatik hastalarda organize nekrotik materyalin debridmanı gerekir. Eskiden, walled-off pankreatik nekrozun standart tedavisi açık cerrahi yöntem olsa da yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Bu nedenle, radyolojik ve endoskopik gibi minimal invaziv yöntemlerin ortaya çıkmasıyla açık cerrahinin rolü giderek azalmıştır. Günümüzde özellikle endoskopik ultrasonografi ile birlikte endoskopik teknikler ve aksesuarlardaki gelişmeler, peripankreatik sıvı koleksiyonlarının endoskopik tedavilerinde devrim yaratmıştır. Diğer yöntemlere göre daha düşük morbidite, mortalite ve hastanede kalış süresi ile ilişkili olan endoskopik yöntemler giderek daha çok tercih edilmektedir. Bu yazıda, endoskopik ultrasonografi eşliğinde transluminal drenaj ve endoskopik nekrozektomi yapılan walled-off pankreatik nekroz olgusunu sunuyoruz.

**Anahtar kelimeler:** Walled-off pankreatik nekroz, endoskopik nekrozektomi, endoskopik ultrasonografi

In the late stages of acute necrotizing pancreatitis, walled-off pancreatic necrosis is a serious local complication. Infection of the necrotic component of walled-off pancreatic necrosis can result in life-threatening complications. Half of the patients may develop symptoms related to pressure, infection, gastric outlet, and biliary obstruction. Moreover, organized necrotic material should be drained from symptomatic patients. In the early years, while open surgery is the standard treatment for walled-off pancreatic necrosis, it is associated with a rate of high morbidity and mortality. As a result, the use of open surgery has declined as less invasive methods, such as radiological and endoscopic procedures, have become more common. In recent years, endoscopic techniques and accessories, especially endoscopic ultrasonography, have revolutionized the endoscopic treatment of peripancreatic fluid collections. Endoscopic methods are favored over other methods because they are associated with lower morbidity, mortality, and hospital stay. In this case report, we present a patient with walled-off pancreatic necrosis who underwent endoscopic ultrasonography-guided transluminal drainage and endoscopic necrosectomy.

**Key words:** Walled-off pancreatic necrosis, endoscopic necrosectomy, endoscopic ultrasonography

### GİRİŞ

Akut pankreatit (AP), çoğunlukla kendi kendini sınırlayarak herhangi bir komplikasyona neden olmadan iyileşen interstisyel ödematöz pankreatit şeklindedir. Ancak hastaların %15-20'sinde şiddetli olup, tek ya da çoklu organ yetmezliği gibi sistemik ve peripankreatik sıvı koleksiyonları gibi

lokal komplikasyonlar gelişebilir (1). Peripankreatik sıvı koleksiyonları; akut peripankreatik sıvı koleksiyonu, pankreas psödokisti, akut nekrotik koleksiyon ve walled-off pankreatik nekroz (WON) olarak dört gruba ayrılır. Akut nekrotizan pankreatit atağından  $\geq 4$  hafta sonra ortaya çıkan WON,

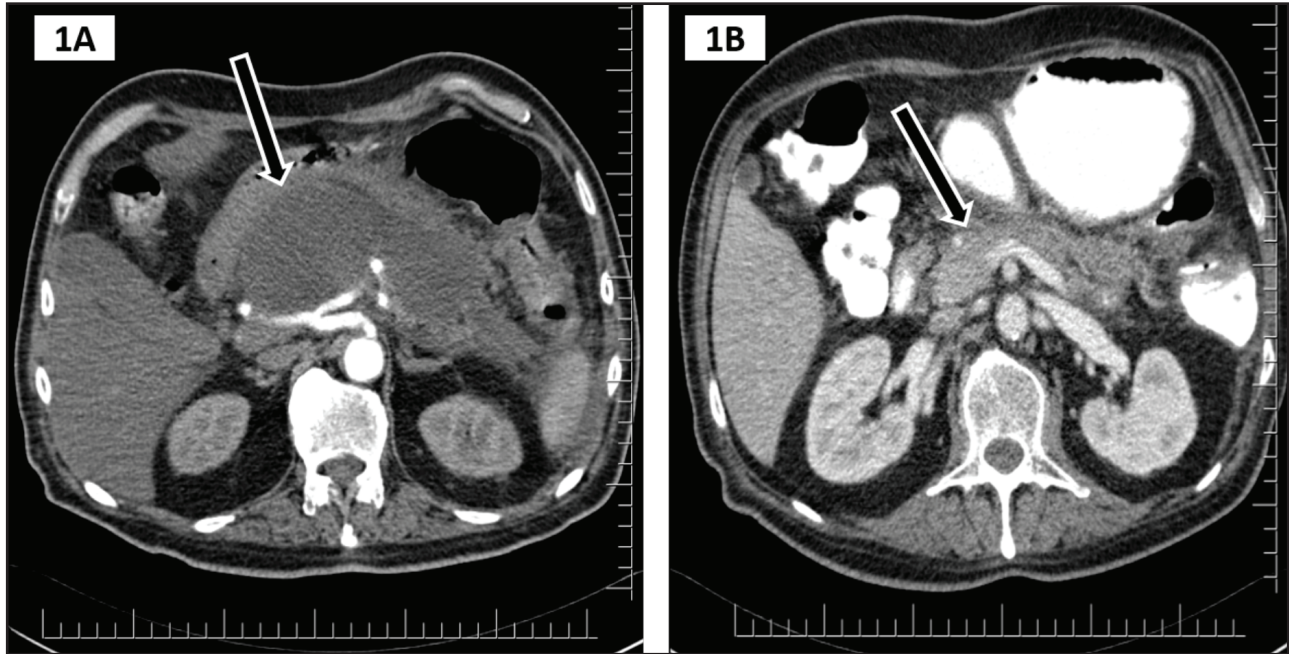
epitelize olmayan kalın inflamatuvar duvar ile sınırlanmış katı ve sıvı nekrotik materyalin enkapsüle koleksiyonudur (1,2). WON gelişen hastalarda klinik oldukça farklı seyreder. Hastaların yarısı asemptomatik iken diğer yarısında ise boyutta artış (basınç etkisi), enfeksiyon, biliyer ve mide çıkış obstrüksiyonu ile ilişkili semptomlar gelişir (3).

Semptomatik hastalara tıbbi müdahale gerekirken, asemptomatik hastalara düzenli takip ile konservatif yaklaşım yeterlidir. Eskiden WON'ın standart tedavisi açık cerrahi yöntem olmuş olsa da son zamanlarda laparoskopik/minimal invaziv cerrahi, radyolojik ve endoskopik teknikler gibi minimal invaziv yöntemlerin ortaya çıkmasıyla açık cerrahinin rolü giderek azalmıştır. Günümüzde özellikle endoskopik ultrasonografi (EUS) ile birlikte endoskopik teknikler ve aksesuarlardaki gelişmeler, peripankreatik sıvı koleksiyonlarının endoskopik tedavilerinde devrim yaratmıştır (4). WON tedavisinde endoskopik yöntemler, diğer yöntemlere göre daha düşük advers olaylar ve

mortalite yanında daha kısa hastanede kalış süresi ile ilişkili olduğundan daha çok tercih edilmektedir (5). Bu yazıda, EUS eşliğinde transluminal drenaj ve endoskopik nekrozektomi yapılan WON olgusunu sunuyoruz.

### OLGU SUNUMU

Altmış yaşında erkek hastaya beş hafta önce başvurduğu hastanede akut pankreatit tanısı konulmuş ve yatırılarak tedavisi başlamış. Uygulanan tedavilere rağmen karın ağrısı, bulantı-kusma ve iştahsızlık yakınmaları devam etmiş. Akut pankreatit atağının beşinci haftasında çekilen bilgisayarlı tomografide (BT) pankreas korus ve kuyruk kesimi anterior komşuluğunda bilobüle konfigürasyonda yaklaşık 138 x 61 x 70 mm boyutlarında yoğun içerikli sıvı koleksiyonu (Resim 1.A) saptanarak merkezimize sevk edildi. Hastanın özgeçmişinde esansiyel hipertansiyon ve Tip 2 Diyabetes Mellitus tanıları vardı. Soy geçmişinde önemli bir özellik yoktu. Fizik muayenesinde, karında hafif



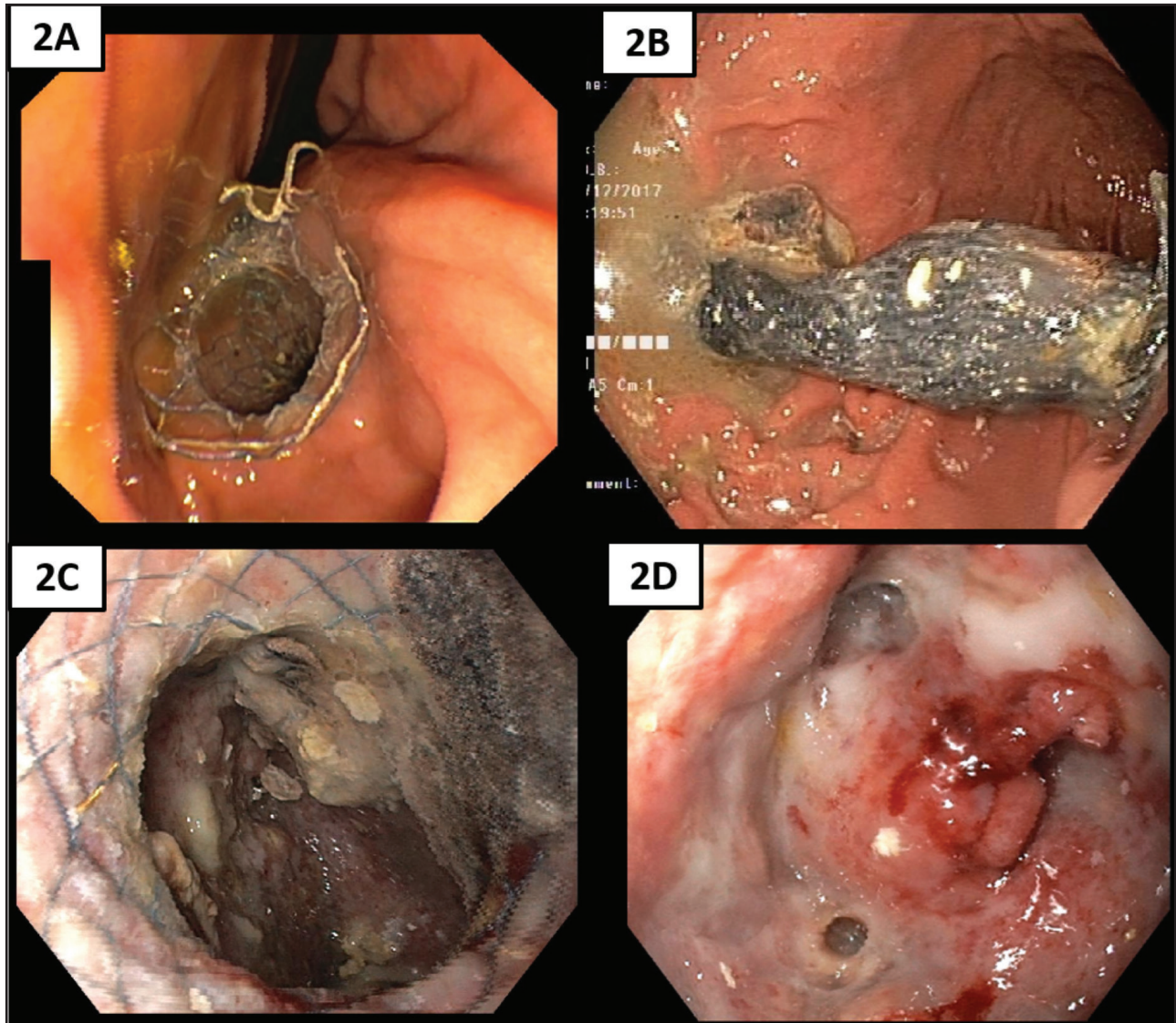
**Resim 1** Bilgisayarlı tomografi, **A.** Pankreas korus ve kuyruk kesimi anterior komşuluğunda yaklaşık 138 x 61 x 70 mm boyutlarında WON, **B.** Endoskopik nekrozektomi sonrası tamamen rezorbe olmuş WON.



distansiyon ve epigastrik hassasiyet vardı. Laboratuvar incelemesinde; aspartat aminotransferaz 48 U/L (5-34), alanin aminotransferaz 35 U/L (0-55), gama glutamil transpeptidaz 12 U/L (5-36), alkalen fosfataz 97 U/L (20-150), total bilirubin 0.7 mg/dl (0.3-1.2), albümin 1.98 g/dL, amilaz 156 U/L (>140), lipaz 126 U/L (>125), kreatinin 0.48 mg/dL (0.7-1.3 mg/dL, lökosit 9200/mm<sup>3</sup> (4.5-11), hemog-

lobin 10.3 g/dl (13.5-18 g), trombosit 202 000/mm<sup>3</sup> (150-400 ) ve C-reaktif protein 16.8 mg/dl (0-5) olarak saptandı.

Lineer EUS (GF-UCT180; Olympus, Tokyo, Japan) eşliğinde 19 gauge iğne (G52012, ECHOHD-19-A; Cook Medical, Limerick, Ireland) ile antrumdan WON kavitesine girildi. Ponksiyon yapılarak koyu ve yoğun partiküllü sıvının geldiği görüldü. İğne-



**Resim 2** Endoskopik kistogastrostomi, **A.** Her iki ucu çan şeklinde olan kistogastrostomi metal stent, **B.** WON kavitesinden mide lümenine metal stent içinden nekrotik metaryalın dökülmesi, **C.** Gastroskop ile metal stentin içinden WON kavitesinin nekrozektomi öncesi endoskopik görünümü, **D.** Gastroskop ile metal stentin içinden endoskopik nekrozektomi tamamlandıktan sonra WON kavitesinin endoskopik görünümü.

nin içinden 0.035 inç çapında guide-wire (Jagwire™; Boston Scientific, Marlborough, MA, USA) WON kavitesine ilerletildi. Guide-wire tel üzerinden 8 mm'lik dilatasyon balonu (CRET™ PRO Wireguided; Boston Scientific, Cork, Ireland) ile ostium dilate edildi. Her iki ucu çan şeklinde olan kistogastrostomi metal stent (EGIS Pseudocyst Stent, S&G BioTech, Yongin-Si, Republic of Korea) yerleştirildi (Resim 2.A). WON kavitesi serum fizyolojik ile yıkandı ve bir miktar nekrotik materyalin mide lümenine boşaldığı görüldü (Resim 2.B). Devamında 3-4 gün arayla gastroskop ile metal stentin içinden WON kavitesine girilerek (Resim 2.C) snare, taş ekstraksiyon balonu ve basketi kullanılarak toplam 3 seans ile nekroz tamamen temizlendi (Resim 2.D). Klinik takipte şikayeti düzelen hastanın son endoskopik işleminden bir hafta sonra çekilen kontrol BT'sinde WON'ının belirgin rezorbe olduğu görülerek kistogastrostomi metal stent çıkarıldı. Bir ay sonra çekilen kontrol BT'de WON'ın tamamen kaybolduğu görüldü (Resim 1.B). Hastadan bilgilendirilmiş onam alındı. Hasta bir yıldır asemptomatik olarak takip edilmektedir.

## TARTIŞMA

Pankreas enzim replasmanı, oktrotid veya somatostatin, proton pompa inhibitörleri ve proteaz inhibitörleri dahil hiçbir medikal tedavi WON tedavisinden etkili olmadığı için semptomatik hastalara müdahale etmek gerekir (3). Geçmişte açık cerrahi yöntem standart tedavi olarak yaygın olarak uygulanmış olsa da yüksek morbidite (%13-53) ve mortalite (%6-34) ile ilişkilidir (6). Ayrıca, cerrahi sonrası hastaları uzun ve kapsamlı bir iyileşme süreci beklemektedir. Bu sınırlamalar, WON tedavisinde alternatif tekniklerin araştırılmasına yol açarak minimal invaziv yöntemlerin gelişmesine neden olmuştur. Minimal invaziv yöntemler arasında perkütan kateter drenajı, video yardımlı retroperitoneal debridman (VARD), endoskopik ultrasonografi (EUS) eşliğinde transluminal dre-

naj ve endoskopik nekrozektomi bulunur. Olgumuzda EUS eşliğinde transluminal drenaj ve endoskopik nekrozektomi yapıldı.

Perkütan kateter drenajı, enfekte pankreas nekrozunun tedavisinde ilk olarak 1998'de tanımlandı (7). Perkütan kateter drenajı; ultrasonografi, floroskopi veya BT eşliğinde tekli veya çoklu kateterlerin WON kavitesine yerleştirilmesini içerir. Katı nekrotik kalıntıların drenaj kateterleri ile boşaltılamaması, perkütan drenajın etkinliğini sınırlar. Bu konuda yapılan iki randomize kontrollü çalışmada, tek başına perkütan drenajın sırasıyla sadece %35 ve %51 oranında başarılı olduğu bildirilmiştir (8). Perkütan drenaj, artmış eksternal fistül oluşma riski, daha yüksek tekrar müdahale sıklığı, hastaya rahatsızlık verme, migrasyon riski ve uzun süreli hastanede kalış süresi ile ilişkilidir. Bu sınırlamalara rağmen, perkütan drenaj kritik hastalarda yatak başında yapılabilecek hızlı bir prosedür olma avantajına sahiptir. Enfekte sıvıyı boşaltarak karın içi basıncını azaltması ile hastanın genel durumunun düzelmesine katkı sağlayabilir. Benzer şekilde kritik hastalarda endoskopik veya cerrahi drenaj işleminden önce köprü tedavisi olarak kullanılabilir (9).

Endoskopik drenaj, 1980'lerden itibaren peripankreatik sıvı koleksiyonların drenajında denenmeye başlandı (10). Baron ve arkadaşları, ilk kez 1996 yılında WON'u tedavisinde endoskopik transmural drenaj ve lavaj ile enfekte olmuş nekrotik içeriği etkili şekilde çıkardılar (11). Daha sonra Seifert ve arkadaşları endoskop ile direk nekrotik kavitenin içine girerek endoskopik aksesuarlar ile endoskopik nekrozektomi yaptılar (12). Şimdiye kadar çok sayıda çalışmada, WON tedavisinde endoskopik nekrozektomi yönteminin etkili olduğu gösterildi. WON'ın endoskopik tedavisine ilişkin 697 hastayı içeren 38 çalışmanın gözden geçirilmesinde WON rezolüsyon oranı %82.6 olarak bildirildi. Endoskopik nekrozektomi ile ilişkili komplikasyonların 633 hasta içeren 37 çalışmada değerlendirilmesi sonu-

cu morbidite ve mortalite sırasıyla %27.3 ve %4.4 olarak raporlandı. Fistül traktın balonla dilatasyonu veya nekrozektomi sırasında gelişen kanamanın %12.6 oranı ile en sık görülen komplikasyon olduğu bildirildi. İkinci en sık gelişen komplikasyon ise %4.4 oranı ile perforasyon olarak rapor edildi. Ölümcül bir komplikasyon olan hava embolisi vakalarının %0.8'inde bildirildi (3). Hava embolisi riskini azaltmak için endoskopik nekrozektomi işlemi sırasında hava yerine karbondioksit kullanılması önerilmektedir (3,13). Mevcut kılavuzlar, optimal nekrozektomi için en az 4 hafta beklenmesini önermektedir. Ancak, organize koleksiyon ve organ yetmezliği varlığında konservatif tedavi ile kontrol edilemeyen enfeksiyon gibi güçlü endikasyonlarda daha erken yapılabilir (14).

Yakın zamanda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, 6 aylık takip süresince minimal invaziv cerrahi (laparoskopik veya VARD) yöntemlere göre endoskopik yaklaşımda komplikasyon ve ölüm oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir (%11.8'e karşı %40.6; p = 0.007). Üç aylık yaşam kalitesi için fiziksel sağlık skorları daha iyi olup ortalama toplam maliyeti önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (4). Benzer şekil-

de yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde ise, minimal invaziv cerrahiye kıyasla endoskopik yöntemlerde yeni başlayan çoklu organ yetmezliği, perforasyonlar ve fistüller gibi komplikasyonların yanı sıra hastanede kalış süresinin önemli ölçüde daha düşük olduğunu raporlanmıştır (15). Bu veriler, WON tedavisinde endoskopik yaklaşımını desteklemektedir.

Sonuç olarak, WON çeşitli farklı klinik belirtileri, lokalizasyonları ve içerikleri ile heterojen olan akut nekrotizan pankreatitin geç aşamasında gelişen ciddi bir komplikasyondur. Bu nedenle, tek bir drenaj tekniği tüm hastalar için ideal bir tedavi seçeneği değildir. WON'in lokalizasyonu, klinik belirtileri, katı nekrotik debris oranı ve hastanın komorbid durumu dikkate alınarak her hastada bireyleştirilerek drenaj tekniği seçilmelidir. Karar verme süreci, gastroenterolog, radyolog, cerrah ve yoğun bakım uzmanını içeren multidisipliner bir ekibi içermelidir.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

**Finans Beyanı:** Yazarlar bu çalışmanın herhangi bir finansal destek almadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
2. Rana SS. An overview of walled-off pancreatic necrosis for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:331-43.
3. Isayama H, Nakai Y, Rerknimitr R, et al. Asian consensus statements on endoscopic management of walled-off necrosis part 1: epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1546-54.
4. Bang JY, Arnoletti JP, Holt BA, et al. An endoscopic transluminal approach, compared with minimally invasive surgery, reduces complications and costs for patients with necrotizing pancreatitis. *Gastroenterology* 2019;156:1027-40.
5. Khan MA, Kahaleh M, Khan Z, et al. Time for a changing of guard: from minimally invasive surgery to endoscopic drainage for management of pancreatic walled-off necrosis. *J Clin Gastroenterol* 2019;53:81-8.
6. Yasuda I, Nakashima M, Iwai T, et al. Japanese multicenter experience of endoscopic necrosectomy for infected walled-off pancreatic necrosis: The JENIPaN study. *Endoscopy* 2013;45:627-34.
7. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, et al. Percutaneous CT guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:969-75.
8. van Brunschot S, van Grinsven J, van Santvoort HC, et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2018;391:51-8.
9. Shenvi S, Gupta R, Kang M, et al. Timing of surgical intervention in patients of infected necrotizing pancreatitis not responding to percutaneous catheter drainage. *Pancreatol* 2016;16:778-87.
10. Kozarek RA, Brayko CM, Harlan J, et al. Endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 1985;31:322-7.

11. Baron TH, Thaggard WG, Morgan DE, Stanley RJ. Endoscopic therapy for organized pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1996;111:755-64.
12. Seifert H, Wehrmann T, Schmitt T, et al. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis. *Lancet* 2000;356:653-5.
13. Arvanitakis M, Dumonceau JM, Albert J, et al. Endoscopic management of acute necrotizing pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) evidence-based multidisciplinary guidelines. *Endoscopy* 2018;50:524-46.
14. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 2020;158:67-75.e1.
15. Bang JY, Wilcox CM, Arnoletti JP, Varadarajulu S. Superiority of endoscopic interventions over minimally invasive surgery for infected necrotizing pancreatitis: meta-analysis of randomized trials. *Dig Endosc* 2020;32:298-308.



# Endoscopic treatment of a large gastric bezoar: A Case report

Büyük gastrik bezoarın endoskopik tedavisi: Vaka sunumu

Halil YILMAZ, Mustafa Gürkan HAYTAOĞLU, Mustafa ÇELİK,  
Mustafa YILMAZ

Department of Gastroenterology, Pamukkale University School of Medicine, Denizli, Turkey

Bezoars are concretions of undigested or partially digested foreign material in the gastrointestinal tract. They occur in patients with altered gastrointestinal motility or anatomy (previous gastricsurgery, diabetes mellitus, neurological disorders). They are rare, with an estimated %0.3 on upper endoscopy. The most common symptoms include abdominal pain, nausea, vomiting, early satiety, anorexia, and weight loss. We present a patient who diagnosed with 8-9 cm phytobezoar, and treated by endoscopic method. An 87 years old woman presented to our emergency room with upper abdominal pain, nausea, and postprandial emesis for 3 days. Emergency esophagogastroduodenoscopy revealed prepyloric antrum, gastric phytobezoar (8-9 cm) and ulcers (10-12 mm). We used an endoscopic snare to cut the bezoar into several pieces. After endoscopy, all bezoars disappeared. There was no recurrence during 1-year follow-up. In conclusion, endoscopic treatment may be a safe and viable option for the extraction of gastric bezoars presenting with gastric outlet obstruction. This is the rare case that such a large phytobezoar (8×9 cm) has been fragmented with an ordinary polypectomy snare.

**Key words:** Gastric bezoar, endoscopy, treatment

Bezoarlar gastrointestinal sistemde sindirilmemiş veya kısmen sindirilmiş yabancı materyallerin konsantre olmuş halidir. Genelde bozulmuş gastrointestinal motilite veya anatomisi olan hastalarda (geçirilmiş gastrik cerrahi, diabetes mellitus, nörolojik bozukluklar) görülür. Nadir karşılaşılan bu duruma üst gastrointestinal endoskopilerin %0.3'ünde rastlanır. Sıklıkla karın ağrısı, bulantı, kusma erken doyma, anoreksi ve kilo kaybı gibi semptomlar görülür. Bu sunumda 8-9 cm'lik bezoar saptanan ve endoskopik yöntemle tedavi ettiğimiz hastamızı paylaştık. 87 yaşında bayan hasta, üç gündür olan karın ağrısı, bulantı ve kusma şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Yapılan endoskopide prepiloric antruma oturmuş 8-9 cm'lik bezoar ve altında 10-12 mm'lik ülser görüldü. Bezoar snare ile parçalara bölündü. Endoskopi sonrası hasta takibe alındı ve 1 gün sonra yapılan endoskopide tüm bezoar parçalarının kaybolduğu görüldü. Hastanın 1 yıllık takibinde bezoar tekrarlamadı. Sonuç olarak endoskopik tedavi gastrik çıkış obstrüksiyonu ile gelen bezoar hastalarında güvenilir ve etkin bir yöntemdir. Bu kadar büyük bir gastrik bezoarın polipektomi snare kullanılarak, endoskopik yöntemle parçalandığı bu vaka literatürde nadir bir sunumdur.

**Anahtar kelimeler:** Gastrik bezoar, endoskopi, tedavi

## INTRODUCTION

Bezoars are concretions of undigested or partially digested foreign material in the gastrointestinal tract (1). They are classified according to their composition. The major types are phytobezoars (composed of vegetable matter), trichobezoars (composed of hair) and pharmacobezoars (composed of ingested medications) (1-3). Development of bezoars is usually associated with predisposing risk factors.

They occur in patients with altered gastrointestinal motility or anatomy (previous gastricsurgery, diabetes mellitus, neurological disorders). Psychiatric illness, suicidal tendencies and mental retardation are common associations with trichobezoar (hair bezoar) (1-3). They are rare, with an estimated %0.3 on upper endoscopy (4). They cause nonspecific symptoms and are usually found incidental-

ly in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy or imaging. The most common symptoms include abdominal pain, nausea, vomiting, early satiety, anorexia, and weight loss (4,5). They represent an uncommon cause of abdominal mass. The bezoars although rare, when undiagnosed can lead to complications such as ulcers, gastric bleeding or perforation and obstruction (4,5). Although many bezoars become quite large, gastric outlet obstruction is an uncommon presentation.

We present a case of an 87 years old female patient who presented with the complaints of nausea, vomiting, and insufficient oral intake, diagnosed with 8-9 cm phytobezoar, and treated by endoscopic method.

### CASE REPORT

An 87 years old woman applied to our emergency unit with upper abdominal pain, nausea, and postprandial emesis for 3 days. She had a history of type 2 Diabetes Mellitus, hypertension, dementia, hypothyroidism, polyneuropathy, chronic renal failure and bladder neuromuscular dysfunction. The drugs she used regularly were metformin, levothyroxine, candesartan, hydrochlorothiazide, solifenacin succinate, gabapentin, lansoprazole, pinaverium. Her vital signs were stable. Physical examination revealed moderately distended abdomen and pain mainly located in the right quadrants in deep palpation. Auscultation revealed active bowel peristalsis. All other physical examinations were essentially normal. Emergent esophagogastroduodenoscopy (EGD) revealed gastric phytobezoar (8-9 cm) (Figure 1) and gastric ulcer (10-12 mm) (Figure 2) at prepyloric antrum. We used various endoscopic devices to successfully break and remove the bezoar. EGD procedure was performed with a conventional single accessory channel endoscope. Firstly, we used endoscopic forceps and tripod for fragmentation of bezoar. However, this was insufficient to extract the obstruction. Therefore,

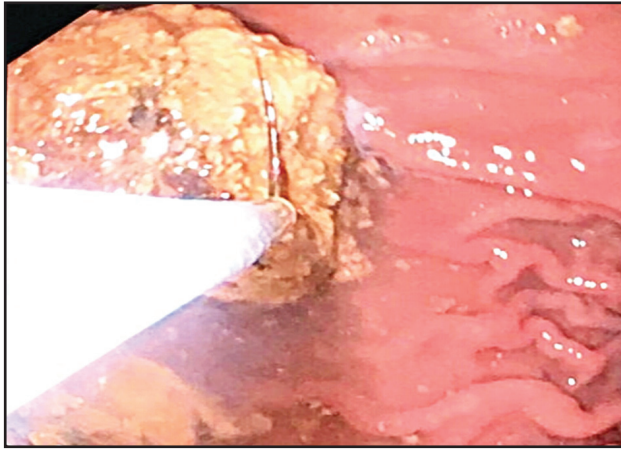
we used an endoscopic snare to cut the bezoar into several pieces (Figure 3). The gastric phytobezoar was fragmented endoscopically with a standard oval 40 mm polypectomy snare (Figure 4). For dissolution of the intragastric bezoar, the patient underwent Cola diet for 1 week. All bezoar disappeared at control endoscopy after a week. The patient discharged home after a week with antacids regimen, and she recovered without complications. There was no recurrence during 1-year follow-up. Informed consent form received from the patient.



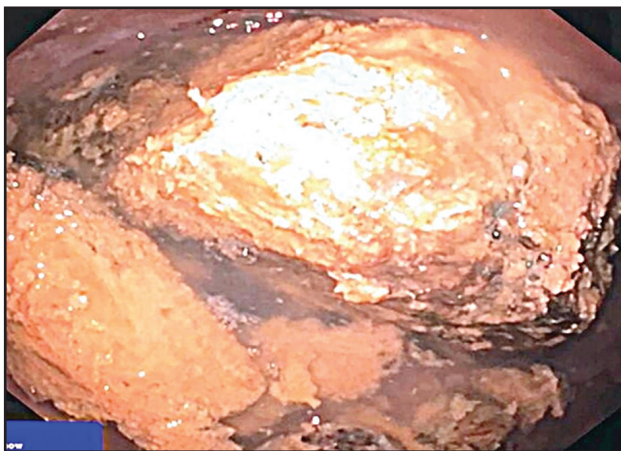
**Figure 1** Endoscopic image of the intragastric phytobezoar.



**Figure 2** Prepyloric ulcer.



**Figure 3** Bezoar squeezed with snare.



**Figure 4** Fragmented bezoar.

## DISCUSSION

Patients with bezoar are mostly asymptomatic for many years. The most common symptoms include abdominal pain, nausea, vomiting, early satiety, anorexia, and weight loss (5). Gastrointestinal bleeding due to concurrent gastric ulcer is a common presentation in patients who have previously undergone surgery (5). The ulcers may be due to peptic ulcer disease or pressure necrosis. Although many bezoars get quite large, gastric outlet obstruction is an uncommon presentation (6). Other rare

complications include small bowel obstruction and acute pancreatitis (7,8). Physical examination is unremarkable in most patients with a gastric bezoar except for an occasional abdominal mass or halitosis. Bezoars are usually an incidental finding on imaging in patients undergoing evaluation for nonspecific symptoms. Abdominal radiograph with or without barium, abdominal ultrasound, or computed tomography scan may show the bezoar as mass or a filling defect.

Bezoars have rarely been associated with several gastrointestinal complications. These include gastrointestinal perforation, peritonitis, protein losing enteropathy, steatorrhea, pancreatitis, intussusception, obstructive jaundice, appendicitis, constipation, and pneumatosis intestinalis (9,10). Upper gastrointestinal endoscopy is required to establish the diagnosis of a gastric bezoar and to obtain samples to determine its composition. Endoscopically, a gastric bezoar has the appearance of a dark brown, green, or black ball of amorphous material in the fundus or antrum of the stomach.

While the optimal strategy is controversial in the absence of studies comparing different modalities, for patients with mild symptoms due to bezoars. For patients with bezoars that fail to dissolve or are resistant to chemical dissolution (trichobezoars), and patients with moderate to severe symptoms due to large bezoars, endoscopic therapy may be a good choice. We reserve surgery for selected patients with gastric bezoars if chemical dissolution and endoscopic fragmentation cannot be performed or fail and for patients with complications. Endoscopic therapy involves fragmenting the bezoar with water jet, direct suction through a large channel (6 mm) endoscope, forceps, or snares. The fragments can then be cleared with the endoscope or by using a large bore nasogastric tube, or allowed to pass through the gastrointestinal tract (11). A variety of other methods have been described in case reports when the above techniques

have failed including use of the Nd: YAG laser, monopolar diathermy knife, and mechanical, electrohydraulic, extracorporeal lithotripsy, and injection of enzyme solutions or Coca-Cola (12-15). Up to 20 percent of patients have recurrent bezoars (11). In order to prevent recurrence, patients should be encouraged to increase water intake, modify their diet, chew their food carefully, and to seek psychiatric evaluation if needed. Patients should also be evaluated for an underlying motility disorder.

We believe that endoscopic therapy should be attempted before surgery in cases of gastric bezoars. Surgical removal of the bezoar may be necessary in some cases but was not considered for our patient, owing to the good evolution she demonstrated. In this case, the size of the bezoar (> 90 mm) made it necessary to break it using a water jet, endoscopic snares, forceps. The patient was able to avoid invasive surgery through repeated endoscopic procedures. Her history of old age, and type 2 Diabetes Mellitus are risk factors for phytobezoars, which are composed of undigested food. Endoscopic treatment is preferable to surgery not only because it is less invasive, but also because of the possibility of the recurrence of phytobezoars.

For our case, a large gastric phytobezoar impacted and ulcerated the antrum was discovered endosco-

pically. This gastric phytobezoar was fragmented endoscopically in the stomach and its pieces were removed with an ordinary polypectomy snare. Chemical dissolution with Coca-Cola dissolved the pieces. The gastric phytobezoar was successfully removed. After 6 days, the patient had complete relief from all remaining symptoms, including stomach pain and emesis. Follow-up gastroscopy revealed that gastric bezoar had disappeared, and the ulcer had reduced. The patient was discharged after recovery and did not relapse for 1 year.

In conclusion, endoscopic treatment may be a safe and viable option for the extraction of gastric bezoars presenting with gastric outlet obstruction when the patient's condition is stable and there is no evidence of ischemia. This is the rare case that such a large phytobezoar (8×9 cm) has been fragmented with an ordinary polypectomy snare and chemical dissolution with Coca-Cola.

**Financial Disclosures:** *The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this article.*

**Conflicts of Interests:** *The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the publication of this article.*

## REFERENCES

1. Singh SK, Marupaka SK. Duodenal date seed bezoar: a very-unusual cause of partial gastric outlet obstruction. *Australas Radiol* 2007;51:B126-9.
2. Kaneko H, Tomomasa T, Kubota Y, et al. Pharmacobezoar complicating treatment with sodiumalginat. *J Gastroenterol* 2004;39:69-71.
3. Coulter R, Antony MT, Bhuta P, Memon MA. Large gastric trichobezoar in a normal healthy woman: case report and review of pertinent literature. *South Med J* 2005;98:1042-4.
4. Kadian RS, Rose JF, Mann NS. Gastric bezoars — spontaneous resolution. *Am J Gastroenterol* 1978;70:79-82.
5. DeBakey M, Oshner A. Bezoars and concretions. *Surgery* 1938;4:934-63.
6. Jain SA, Agarwal L, Khyalia A, Chandolia P, Kaknale H. Pharmacobezoar-a rare case presented as gastric outlet obstruction. *J Surg Case Rep* 2018;2018:rjy116.
7. Abou Azar S, Wehbe MR, Jamali S, Hallal A. Small bowel obstruction secondary to a metamucil bezoar: Case report and review of the literature. *Case Rep Surg* 2017;2017:2702896.
8. AlQaseer A, AlHarmi RAR, AbuAli N, Ahmed M. Rare case of trichobezoar causing pancreatitis in a young woman. *BMJ Case Rep* 2019;12:e229173.
9. Chintapalli KN. Gastric bezoar causing intramural pneumatosis. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:264-5.
10. Valberg LS, McCarriston JR, Partington MW. Bezoar: an unusual cause of protein-losing gastroenteropathy. *Can Med Assoc J* 1966 Feb;94:388-91.



11. Zarling EJ, Thompson LE. Nonpersimmon gastric phytobezoar. A benign recurrent condition. *Arch Intern Med* 1984;144:959-61.
12. Sechopoulos P, Robotis JF, Rokkas T. Gastric bezoar treated endoscopically with a carbonated beverage: case report. *Gastrointest Endosc* 2004;60:662-4.
13. Gold MH Jr, Patteson TE 3rd, Green GI. Cellulase bezoar injection: a new endoscopic technique. *Gastrointest Endosc* 1976;22:200-2.
14. Park SE, Ahn JY, Jung HY, et al. Clinical outcomes associated with treatment modalities for gastrointestinal bezoars. *Gut Liver* 2014;8:400-7.
15. Hu X, Zhang RY, Liu WH. A novel endoscopic treatment for giant gastric bezoars: guidewire-based seesaw-type fragmentation using a specific bezoaratom kit. *Endoscopy* 2020;52:E146-7.