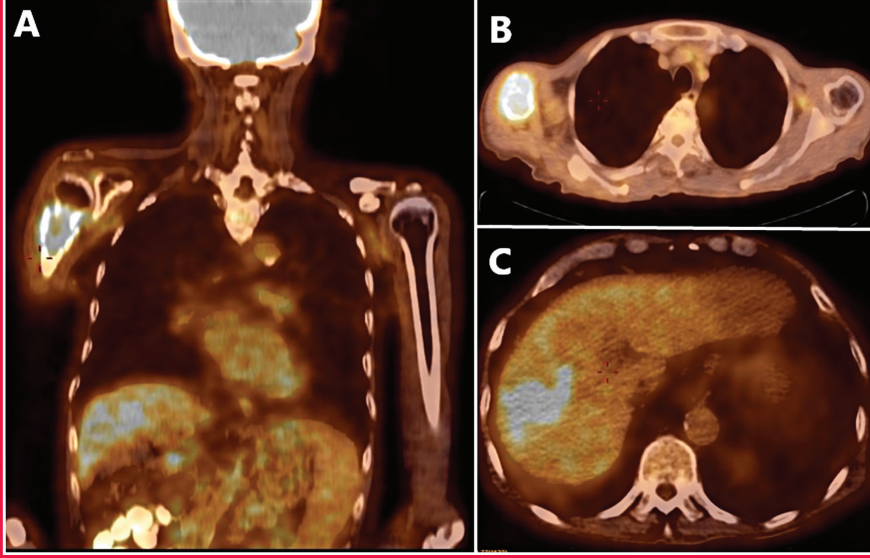


# AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

Aralık/December 2022 | Cilt/Volume 21 | Sayı/Number 3

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY



Humerus metastasis of hepatocellular carcinoma.  
PET scan revealed increased activity in right proximal humerus  
(Figure A,B and C) and irregular increased activity  
in right lobe of liver within a mass lesion.



[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

**Aralık/December:** 2022

**Cilt/Volume:** 21

**Sayı/Number:** 3

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

**Basım Tarihi/Date of Issue:** 26.12.2022

**Yılda üç sayı yayınlanır/Published every four months**

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

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü/Responsible Editor:**  
Erkan PARLAK

**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 kelimededen oluşacak şekilde yazılmalıdır. Giriş ve amaç, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerinden oluşmalıdır. Özetlerde kaynak, tablo, resim ve kısaltma olmamalıdır. Olgu bildirilerinde Türkçe ve İngilizce olmak üzere kısa bir özet yazılmalıdır. Anahtar kelimeler Türkçe ve İngilizce özetlerin altına yazılmalıdır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Kitap kaynağı yazım örneği;**

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

✓ Ölçü birimi olarak metrik sistem kullanılmalıdır.

✓ Reprint verilmeyecektir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 109 The changing non-invasive fibrosis index value in patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents**  
*Direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan hepatit C hastalarında non-invaziv fibrozis indeksi değerlerinin değişimi*  
Derya ARI, Dilara TURAN GÖKÇE, Hale GÖKCAN, Ömer ÖZTÜRK, Ferhat BACAKSIZ, Sabite KAÇAR,  
Meral AKDOĞAN KAYHAN
- 115 Assessment of metabolic and inflammatory risk factors in patients with colorectal adenoma and carcinoma**  
*Kolorektal adenoma ve karsinomlu hastalarda metabolik ve inflamatuvar risk faktörlerinin değerlendirilmesi*  
Ezgi KARAHAN, Zeynep GÖK SARGIN, Yücel ÜSTÜNDAĞ
- 126 Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatitin önlenmesinde majör papillaya doğrudan epinefrin püskürtme yönteminin değerlendirilmesi**  
*Evaluation of direct epinephrine injection into the major papilla in the prevention of post ERCP pancreatitis*  
Emre GERÇEKER, Serkan CERRAH, Ahmed Ramiz BAYKAN, Hakan YÜCEYAR
- 136 Pankreatik psödokistlerde tanısal yöntemlerin performansı**  
*Performance of diagnostic methods in pancreatic pseudocyst*  
Yavuz ÖZDEN, Göksel BENGİ, Funda BARLIK OBUZ, Canan ALTAY, Özgül SAĞOL, Anıl AYSAL AĞALAR,  
Tarkan ÜNEK, Müjde SOYTÜRK
- 149 İnsülin direncinin akut pankreatit şiddetine etkisi**  
*Effect of insulin resistance on the severity of acute pancreatitis*  
Enes KESKİN, Engin ALTINKAYA
- 157 Parkinson hastalarında perkütan endoskopik gastrojejunostomi katateri takılan hastalarımızın takibi: Tek merkez deneyimi**  
*Follow-up of the patients with percutaneous endoscopic gastrojejunostomy catheter placements in Parkinson's disease: A single center experience*  
Nurten TÜRKEL KÜÇÜKMETİN, Tefik SOLAKOĞLU

## Olgu Sunumları/Case Reports

### 164 Whipple hastalığı ve multiple myelom birlikteliği: Nadir bir olgu sunumu

*Coexistence of Whipple's disease and multiple myeloma: A rare case report*

Azar ABIYEV, Harun KÜÇÜK, Beyza Hilal KINDAN, Kübra ÇALIŞKAN GÜNEŞ, Ayşe DURSUN, İbrahim DOĞAN,  
Tarkan KARAKAN

### 169 Humerus metastasis of hepatocellular carcinoma: A rare case report

*Hepatosellüler kanserin humerus metastazi: Nadir bir olgu sunumu*

Şehmus ÖLMEZ, Bünyamin SARITAŞ, Özgür KÜLAHÇI, Gökhan SÖKER, Osman ÇİLOĞLU



# The changing non-invasive fibrosis index value in patients with hepatitis C treated with direct-acting antiviral agents

Direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi olan hepatit C hastalarında non-invaziv fibrozis indeks değerlerinin değişimi

• Derya ARI<sup>1</sup>, • Dilara TURAN GÖKÇE<sup>1</sup>, • Hale GÖKCAN<sup>2</sup>, • Ömer ÖZTÜRK<sup>1</sup>,  
• Ferhat BACAŞIZ<sup>3</sup>, • Sabite KAÇAR<sup>1</sup>, • Meral AKDOĞAN KAYHAN<sup>1</sup>

Department of <sup>1</sup>Gastroenterology, Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

Department of <sup>2</sup>Gastroenterology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

Department of <sup>3</sup>Gastroenterology, Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Diyarbakır, Turkey

**Background and Aims:** About 400 000 patients with hepatitis C virus die from cirrhosis-related complications and hepatocellular carcinoma every year. Direct-acting antivirals provide a sustained virologic response in more than 90% of patients with hepatitis C virus infection. We aimed to evaluate the alteration of the non-invasive fibrosis index in patients with hepatitis C virus who were treated with direct-acting antivirals. **Materials and Method:** Patients with hepatitis C virus who received a complete course of direct-acting antivirals were analyzed. FIB-4 and APRI were calculated for each patient. **Results:** Of the 88 patients, 46 (52%) were males, and 21 (23.8%) were cirrhotics. The mean age was 58 years. The significant decrease was showed in the non-invasive scores compared from the baseline to the end of treatment. There was a statistically significant drop in mean FIB-4 and APRI scores from baseline to post sustained virologic response ( $p < 0.001$ ). In the long-term follow-up, it was observed to continue low FIB-4 and APRI at 15 months post sustained virologic response. Mean follow up-time was  $27.8 \pm 24.3$  months in our study, and just one patient was diagnosed with hepatocellular cancer after direct-acting antivirals treatment during follow-up. **Conclusion:** An early decline in FIB-4 and APRI scores can be related to a decrease in liver enzymes. Nonetheless, maintaining a low level of non-invasive markers has been linked to a reduction in necroinflammation.

**Key words:** Direct-acting anti-viral agents, hepatitis C virus, non-invasive fibrosis index

**Giriş ve Amaç:** Her yıl yaklaşık 400 000 hepatit C virüs hastası siroza bağlı komplikasyonlardan ve hepatosellüler karsinomadan ölmektedir. Doğrudan etkili antiviraller, hepatit C virüs enfeksiyonu olan hastaların %90'ından fazlasında sürekli bir virolojik yanıt sağlar. Bu çalışmada doğrudan etkili antivirallerle tedavi edilen hepatit C virüslü hastalarda non-invaziv fibrozis indeksindeki değişikliği değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Doğrudan etkili antiviral tedavisi alan hepatit C virüslü hastalar analiz edildi. Her hasta için FIB-4 ve APRI hesaplandı. **Bulgular:** Toplam 88 hastanın 46'sı (%52) erkek, 21'i (%23.8) sirotikti. Ortalama yaş 58 yıl idi. Başlangıçtan tedavi bitimine kadar non-invaziv skorlarda anlamlı düşüş gösterildi ( $p < 0.001$ ). Başlangıçtan sürekli bir virolojik yanıt sonrasına kadar ortalama FIB-4 ve APRI skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş vardı ( $p < 0.001$ ). Uzun süreli takipte, sürekli bir virolojik yanıt sonrası 15 ayda düşük FIB-4 ve APRI'nin devam ettiği gözlemlendi. Çalışmamızda ortalama takip süresi  $27.8 \pm 24.3$  ay olup, takipte doğrudan etkili antiviral tedavisi sonrası sadece bir hastaya hepatosellüler kanser tanısı konuldu. **Sonuç:** FIB-4 ve APRI skorlarındaki erken düşüş, karaciğer enzimlerindeki azalma ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte, takiplerde düşük düzeyde invaziv olmayan skorların devam etmesi, nekroinflamasyonda bir azalma ile ilişkilendirilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Direkt etkili anti-viral ajanlar, hepatit C virüsü, non-invaziv fibrozis skorları

## INTRODUCTION

It is accepted that 58 million people are infected with hepatitis C virus (HCV), and the prevalence of hepatitis C infection is estimated at 1% worldwide

(1). The risk of chronic liver disease is at 75-85% of patients with HCV infection; the risk of developing cirrhosis is at 5-25% of chronic liver patients with-

in 20 years, and hepatocellular carcinoma (HCC) is determined in 3% of cirrhotic patients per year (2).

The gold standard for specifying fibrosis and hepatic inflammation is liver biopsy. On the other hand, liver biopsy is invasive, costly, and carries some serious risks, including bleeding, pneumothorax, and death (3). For the reasons stated, cost-effective, applicable, and non-invasive methods are required (4). The most frequently used tests are aspartate aminotransferase (AST) platelet ratio (APRI) and the fibrosis index based on four factors (FIB-4). FIB-4 with some cut-off values excludes advanced fibrosis ( $< 1.45$ ) or predicts advanced liver fibrosis ( $> 3.25$ ). The APRI cut-off value is less than 0.5 for cirrhosis exclusion and higher than 1.5 for advanced fibrosis ( $\geq F2$ ) estimation (5).

Direct-acting antivirals (DAA's) provide a sustained virologic response (SVR) in more than 90% of patients with HCV infection (6). Various studies indicate SVR is related to the regression of liver cirrhosis and fibrosis. Accordingly to European Association For the Study of Liver (EASL) guideline, it is currently not advised to routinely use non-invasive scores, liver stiffness measurement (LSM) by transient elastography (TE), and other elastography techniques to detect fibrosis regression in HCV patients after SVR (7).

The present study investigated the effect of DAAs on the non-invasive index values of patients with chronic hepatitis C (CHC) at baseline, week 4, end of treatment (EOT), 12 weeks post-EOT and 18 months post-EOT.

## **MATERIALS and METHOD**

Patients with treatment-experienced and treatment-naive HCV who received a complete course of DAA therapy from 2012 to 2017 were enrolled in this retrospective analysis. Inclusion criteria were as follows: age  $\geq 18$  years, presence of the serum anti-HCV antibody for  $> 6$  months and detectable

HCV RNA, and completion of DAA therapy.

Exclusion criteria were as follows: presence of liver disease caused by other etiologies, decompensated liver disease, or cancer.

The patients included in the study; age at diagnosis, gender, routine laboratory tests performed before and during follow-up of DAAs, and pre-treatment liver biopsy results were collected retrospectively from the hospital data management system. The Ishak Modified Hepatitis Activity Index staging system was used for staging of fibrosis in liver needle biopsy histopathology reports of the patients.

FIB-4, which is used in the non-invasive evaluation of fibrosis; according to alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), platelet, and age according to the formula "[age (years)  $\times$  AST (U/L)] / (platelet (109/L)  $\times$  ALT (U/L)", APRI score is based on Wai's formula "(AST/upper limit of normal was calculated using 40 IU/L)/platelet count (platelet  $\times$  109 /L)  $\times$  100" (7,8).

## **Ethics**

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The Ankara City Hospital Clinical Research Ethics Committee granted approval for this study (number: E2-22-1942, 06/08/2022).

## **Statistical Analysis**

The statistical analysis was performed using IBM SPSS statistics version 25 (IBM corp.). Kolmogorov-Smirnov normality tests were used to evaluate the distribution of variables and an independent sample t-test was used for comparison of two group means. A chi-square test was used to assess the relationships between the nominal variables. Data were presented as means  $\pm$  standard deviation or number and percentage according to their type and distribution. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

Of the 88 patients, 46 (52%) were males, 21 (23.8%) were cirrhotics. The mean age was 58.8 (min-max:18 - 84) years (Table 1). A total of 38 patients (43.2%) were treatment-experienced. The most of patients were HCV genotype 1b (94.3%). The patients were treated with Ombitasvir/Paritoprevir/Ritonavir+Dasabuvir (52%), Ledipasvir/Sofosbuvir (23%), Ledipasvir/Sofosbuvir+Ribavirin (23%). A total of 8 patients were treated with DAAs after liver transplantation. The rate of SVR was 100%.

**Table 1** Features of patient demographics and baseline characteristics

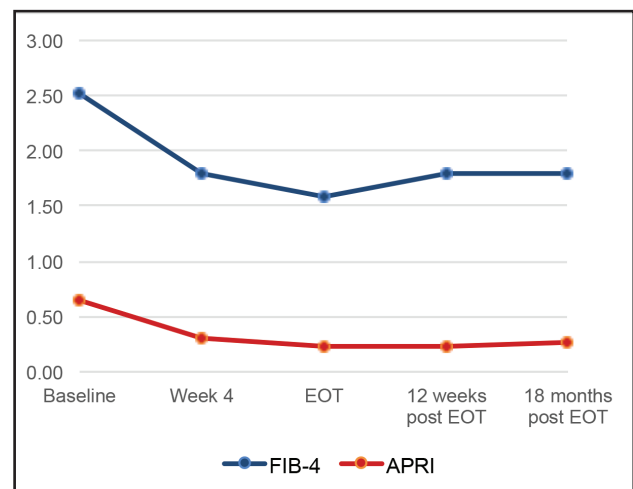
Patients (n = 88)	n (%) or Median (IQR)
Age (years)	58.8 (18 - 84)
Sex, M/F (% male)	46/42 (52.2)
Treatment (Naive), n (%)	50 (38)
AST (U/L)	55.7 (18 - 247)
ALT (U/L)	56 (15 - 222)
Total bilirubin (mg/dL)	0.84 (0.33 - 2.2)
Hemoglobin (g/dL)	14 (8.8 - 17)
Platelet count ( $\times 10^9/L$ )	177 (39 - 360)
FIB-4 (IQR) (initial value)	3.06 (0.34 - 9.1)
APRI (initial value)	1.01 (0.32 - 6.4)
Liver cirrhosis, n (%)	21 (23.8)
Liver biopsy (initial), (n: 44)	
F1	15 (34.9)
F2	26 (59.0)
F3	2 (4.5)
F4	1 (2.2)
HCV genotype, n (%)	
1a	2 (2.3)
1b	83 (94.3)
3	2 (2.3)
4	1 (1.1)
SVR, n (%)	88 (100)

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; FIB 4: Fibrosis 4 score; IQR: Interquartile range; APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index; HCV: Hepatitis C virus; SVR: Sustained virologic response.

Figure 1 shows the median values for FIB-4 and APRI at baseline, week 4, EOT, 12 weeks post-EOT and 18 months post-EOT. There was a statistically significant drop in mean FIB-4 and APRI scores from baseline to EOT ( $p < 0.001$ ). In the long-term follow-up, it was observed to continue low FIB-4 and APRI at 15 months post SVR.

The significant decrease observed in all parameters at the end of the treatment remains stable with continued follow-up (Table 2). Sixty five percentage of the patients with baseline FIB-4 score 3.25 were found to have a FIB-4 score  $< 3.25$  at the end of follow-up.

Mean follow up-time was  $27.8 \pm 24.3$  months in our study, and just one patient was diagnosed with hepatocellular cancer after DAA's treatment during follow-up. The patient's liver biopsy was just F4 fibrosis in the study. This patient's APRI and FIB-4 values weren't decreased at follow-up Before treatment with DAA's, two patients were diagnosed with HCC. Both these patients were treated with local ablative treatment (TACE), and there was no recurrence.



**Figure 1** Follow-up mean APRI and FIB-4 scores.

EOT: End of the treatment; FIB 4: Fibrosis 4 score; APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index

**Table 2** Follow-up AST, ALT, platelets, FIB-4, and APRI for patients

Variable Median (IQR)	Baseline vs. EOT			EOT vs. 18 Months Post-Eot		
	Baseline	EOT	P	EOT	18 Months Post-EOT	P
AST (IU/L)	44.5 (31 - 70)	19 (15 - 24)	<0.001	19 (15 - 24)	21 (17-25)	.147
ALT (IU/L)	46.5 (30 - 71)	14 (11 - 18)	<0.001	14 (11 - 18)	14 (12 - 21)	.237
PLT ( $\times 10^9/L$ )	174 (130 - 230)	189 (137 - 247)	<0.001	189 (137 - 247)	197 (129 - 246)	.516
FIB-4	2.52 (1.6 - 4)	1.58 (0.99 - 2.8)	<0.001	1.58 (0.99 - 2.8)	1.79 (1.2 - 2.7)	.998
APRI	0.65 (0.4 - 1.2)	0.23 (0.17 - 0.41)	<0.001	0.23 (0.17 - 0.41)	0.26 (0.20 - 0.39)	.714

EOT: End of the treatment; IQR: Interquartile range; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; PLT: Platelet; FIB-4: Fibrosis-4 score; APRI: Aspartate aminotransferase to platelet ratio index.

## DISCUSSION

The risk of chronic liver disease is unavoidable in patients with HCV infection. The risk of fibrosis increases especially after long-term exposure. Also fibrosis increases the risk of HCC and HCC is determined in 3% of cirrhotic patients per year (2). Chronic HCV infection is held to account for liver fibrosis and activation of the immune system, which induces the proliferation of myofibroblasts and produces extracellular matrix proteins (4).

This study was that the values of APRI and FIB-4 decreased significantly between baseline and EOT evaluation, but there was no difference in the two scores between EOT and 12 months post-EOT. This drop could be due to the typical transaminase readings acquired after starting DAA medication. Our study showed that the early decrease in level of APRI and FIB-4 remained during long-term follow-up after DAA therapy. Similar result showed that DAA treatment of HCV results provided in rapid regression of fibrosis markers FIB-4 and APRI (10). Also, continuousness in decreasing FIB-4 and APRI has been shown in a study that included 251 patients (164 cirrhotic and 83 non-cirrhotic) until 12 months after DAAs (11). There are studies in which AST/ALT ratio and FIB-4 are correlated with treatment response and used as a predictor for SVR estimation (12).

Patients with HCV who achieved SVR while receiving DAA therapy should be closely monitored in the years ahead, as liver cirrhosis and HCC may develop despite viral eradication. Increasing fibrosis is associated with higher liver decompensation and HCC risk. In our study, HCC occurred in one patient during follow-up after treatment with DAAs. Moreover, only F4 fibrosis was present in the patient who developed HCC. Recent research has shown that after treatment with DAAs, the rate of HCC occurrence increases. In the first study, Rinaldi et al. declared the first report an unexpected occurrence rate of HCC (%3.7) (13). Cardoso et al. reported that 7.4% of 54 HCV patients treated with sofosbuvir and ledipasvir for 24 weeks were diagnosed with HCC following a median follow-up of 12.0 months (IQR 9.4–12.5 months) from viral eradication. Although no causative effect for any investigated baseline component in HCC development was revealed, the authors believed that immune system dysregulation could play a role (14). Ioanou et al. stated that 62 354 patients who started antiviral treatment (including 35 871 (58%) interferon (IFN)-only regimens, 4 535 (7.2%) DAA + IFN regimens, and 21 948 (35%) DAA-only regimens) were followed for an average of 6.1 years (15). When compared to IFN treatment, DAA

treatment has not linked to an increased incidence of HCC. Seven hundred ninety three patients with HCV-associated HCC have assessed in a multicenter North American cohort study (16), with 38.3 percent receiving DAAs therapy and 61.7 percent going untreated. HCC recurred in 42.1% of treated individuals and 58.9% of untreated patients. DAAs medication has not linked to an increased risk of overall or early HCC recurrence, according to the authors. Some studies showed that the risk of overall or early HCC recurrence increased after treatment, but these studies did not have a large enough scale population or control group.

The most important limitation of our study, we need large scale population and control grup, especially for determining of HCC risk. Non-invasive imaging approaches (transient/US/MRI elastography etc. ) could not be used to combine to evaluate patients' fibrosis. Unfortunately, non-invasive imaging methods could not be performed due to the retrospective study design in our study.

In conclusion, significant changes are observed in fibrosis scores in the short and long term with DAA treatment. It prevents the development of chronic liver or cirrhosis in patients, but it should be kept in mind that HCC may develop in these patients, even if SVR is taken with treatment, and they should be followed closely.

**Author Contributions:** *Concept – DA, HG; Design – DA, DTG; Supervision – MA, SK; Data Collection and/or Processing – DTG, ÖÖ, FB; Analysis and/or Interpretation – ÖÖ, DTG, FB; Literature Search – ÖÖ, FB; Writing – DA, DTG; Critical Reviews – MA, SK, HG.*

**Ethics:** *This study was approved by the Ankara City Hospital Ethics Committee on June 8, 2022, number E2-22-1942.*

**Conflict of Interest:** *The authors have no conflict of interest to declare.*

**Financial Disclosure:** *The authors declared that this study has received no financial support.*

## REFERENCES

1. World Health Organization. "Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact: web annex 2: data methods." (2021).
2. Garg G, Dixit VK, Shukla SK, et al. Impact of direct acting antiviral drugs in treatment naïve HCV cirrhosis on fibrosis and severity of liver disease: A real life experience from a tertiary care center of North India. *J Clin Exp Hepatol* 2018;8:241-9.
3. Degos F, Perez P, Roche B, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010;53:1013-21.
4. Catanzaro R, Aleo A, Sciuto M, et al. FIB-4 and APRI scores for predicting severe liver fibrosis in chronic hepatitis HCV patients: A monocentric retrospective study. *Clin Exp Hepatol* 2021;7:111-6.
5. Verlinden W, Bourgeois S, De Maeyer M, et al. Validation of APRI and FIB-4 score in an Antwerp cohort of chronic hepatitis C patients. *Acta Gastroenterol Belg* 2015;78:373-80.
6. Falade-Nwulia O, Suarez-Cuervo C, Nelson DR, et al. Oral direct-acting agent therapy for hepatitis C virus infection: A systematic review. *Ann Intern Med* 2018;166:637-48.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75:659-89.
8. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43:1317-25.
9. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-26.
10. Bachofner JA, Valli PV, Kröger A, et al. Direct antiviral agent treatment of chronic hepatitis C results in rapid regression of transient elastography and fibrosis markers fibrosis-4 score and aspartate aminotransferase-platelet ratio index. *Liver Int* 2017;37:369-76.



11. Leuştean A, Popescu C, Nichita L, Tilişcan C, Aramă V. Dynamics of APRI and FIB-4 in HCV cirrhotic patients who achieved SVR after DAA therapy. *Exp Ther Med* 2021;21:99.
12. Bakır A, Güney M, Erdal H, et al. Assessment of the performances of hepatitis C virus viral markers, age-platelet index and aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio scores, in predicting liver histopathology. *Turk J Int Med* 2021;3:6-12.
13. Rinaldi L, Di Francia R, Coppola N, et al. Hepatocellular carcinoma in HCV cirrhosis after viral clearance with direct acting antiviral therapy: Preliminary evidence and possible meanings. *WCRJ*. 2016;3:e748.
14. Cardoso H, Vale AM, Rodrigues S, et al. High incidence of hepatocellular carcinoma following successful interferon-free antiviral therapy for hepatitis C associated cirrhosis. *J Hepatol* 2016;65:1070-1.
15. Ioannou GN, Feld JJ. What are the benefits of a sustained virologic response to direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection? *Gastroenterology* 2019;156:446-60.
16. Rinaldi L, Nevola R, Franci G, et al. Risk of hepatocellular carcinoma after HCV clearance by direct-acting antivirals treatment. Predictive factors and role of epigenetics. *Cancers (Basel)* 2020;12:1351.



# Assessment of metabolic and inflammatory risk factors in patients with colorectal adenoma and carcinoma

Kolorektal adenoma ve karsinomlu hastalarda metabolik ve inflamatuvar risk faktörlerinin değerlendirilmesi

● Ezgi KARAHAN<sup>1</sup>, ● Zeynep GÖK SARGIN<sup>2</sup>, ● Yücel ÜSTÜNDAĞ<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Gastroenterology and Hepatology, Zonguldak Bülent Ecevit University School of Medicine, Zonguldak, Turkey

**Background and Aims:** Metabolic syndrome and its related components are thought to be risk factors for developing colorectal neoplasms due to hyperinsulinemia, insulin resistance, and oxidative stress resulting in chronic low-grade inflammation. This study aims to explain the association of colorectal neoplasms (colon adenocarcinoma and colon adenoma) with metabolic syndrome components, non-alcoholic fatty liver disease, and inflammatory markers. **Materials and Methods:** Data of 151 patients diagnosed with colon adenoma and colorectal adenocarcinoma were retrospectively reviewed. Demographic characteristics, routine blood tests, colonoscopic findings, pathology results, tumor-node-metastasis stages of colorectal adenocarcinoma, and hepatic ultrasonography findings were recorded. The Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance scores were calculated. **Results:** The study cohort consisted of 71 patients with adenoma and 80 patients with colorectal adenocarcinoma. The number of patients with diabetes mellitus, hypertension, hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, severe liver steatosis was significantly higher in the colorectal adenocarcinoma group compared to the colorectal adenoma group. Additionally, neutrophil-lymphocyte ratio, C-reactive protein, and C-reactive protein to albumin ratio were significantly higher in the colorectal adenocarcinoma group compared to the adenoma group. In univariate analysis, patients with diabetes mellitus, hypertension, hypertriglyceridemia, metabolic syndrome, severe liver steatosis were found to have a shorter duration of survival than those who did not have these risk factors. In multivariate analysis, advanced tumor-node-metastasis stage, severe hepatosteatosis, hypertension, and hypertriglyceridemia were found to be independent risk factors for survival of the patients with colorectal adenocarcinoma. **Conclusions:** Metabolic syndrome, severe liver steatosis, and inflammatory process may be risk factors for the transition from colon adenoma to adenocarcinoma and shorter survival in colorectal cancer patients.

**Key words:** Colorectal adenoma, colorectal adenocarcinoma, insulin resistance, chronic inflammation

**Giriş ve Amaç:** Metabolik sendrom ve ilişkili bileşenlerinin, hiperinsülinemi, insülin direnci ve kronik düşük dereceli inflamasyonla sonuçlanan oksidatif strese bağlı kolorektal neoplazmların gelişimi için risk faktörleri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışma, kolorektal neoplazmların (kolon adenokarsinom ve kolon adenomu) metabolik sendrom bileşenleri, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini açıklamayı amaçlamaktadır. **Gereç ve Yöntem:** Kolon adenoma ve kolorektal adenokarsinom tanısı alan 151 hastanın verileri geriye dönük olarak incelendi. Demografik özellikler, rutin kan tetkikleri, kolonoskopik bulgular, patoloji sonuçları, kolorektal kanserin tümör-lenf nodu-metastaz evreleri ve hepatic ultrasonografi bulguları kaydedildi. İnsülin direnç testi skorları hesaplandı. **Bulgular:** Çalışma kohortu, kolorektal adenoma olan 71 hasta ve kolorektal kanseri olan 80 hastadan oluşuyordu. Diabetes mellitus, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, metabolik sendrom, şiddetli karaciğer yağlanması olan hasta sayısı adenoma grubuna göre kolorektal kanser grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Ek olarak, nötrofil-lenfosit oranı, C-reaktif protein ve C-reaktif protein/albumin oranı, kolorektal adenoma grubuna göre, kolorektal kanser grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Tek değişkenli analizde diabetes mellitus, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, metabolik sendrom, şiddetli karaciğer steatozu olan hastaların, bu risk faktörlerine sahip olmayanlara göre daha kısa sağkalım süresine sahip oldukları bulundu. Çok değişkenli analizde, ileri tümör-lenf nodu-metastaz evresi, şiddetli hepatosteatoz, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi, kolorektal adenokarsinoma hastaların sağkalımı için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. **Sonuç:** Metabolik sendrom, ciddi karaciğer yağlanması ve inflamatuvar süreç, kolorektal kanser hastalarında, kolon adenomundan adenokarsinoma geçiş ve daha kısa sağkalım için risk faktörleri olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Kolorektal adenom, kolorektal adenokarsinoma, insülin direnci, kronik inflamasyon

## INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer worldwide and the third leading cause of cancer-related deaths (1). During the development of CRC, there is a progression from benign adenomas to malignant adenocarcinomas. The risk factors for this progression are not crystal clear. However, hypertension, diabetes mellitus (DM), hyperlipidemia, insulin resistance, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and obesity are important risk factors that share the occurrence and progression of colon neoplasms (2). Based on the relationship between DM and insulin resistance which are components of metabolic syndrome (MetS), hyperinsulinemia is thought to play a key role in the pathogenesis of cancer by stimulating cell proliferation through the insulin-like growth factor (IGF) system (3). Indeed, MetS harbors other cancer risk factors, such as sedentary life, high-calorie, and fatty diet intake, low fiber intake, and oxidative stress (4). Visceral obesity also causes the production of inflammatory cytokines through adipocytes, resulting in chronic low-grade inflammation (5). Nevertheless, although MetS is associated with a 34% increase in the risk of colorectal neoplasia (colorectal adenoma and CRC) (6), there are also studies with contradictory results (7-10).

In the present study, we aimed to assess the difference between the patients with colorectal adenoma and carcinoma concerning MetS components, the degree of insulin resistance, and liver steatosis. We also scrutinized several serum inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), CRP to albumin ratio, and various other demographic data to detect possible risk factors for an adenoma to carcinoma transformation. Finally, we aimed to determine whether these factors affect overall survival in CRC patients.

## MATERIALS and METHOD

Overall, 151 patients who had been diagnosed with colonic adenoma and or CRC in our gastroenterology clinics between January 2017 - January 2019 were enrolled in the study. Files of the patients included in the study were retrospectively reviewed from the hospital database, and the data was recorded for analysis. Patients over 18 years old who were diagnosed with colon adenoma or adenocarcinoma in our gastroenterology clinics were included in this study.

Demographic characteristics such as age and gender of the patients, body mass index, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, fasting insulin level, HbA1c level, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), creatinine, complete blood count (CBC), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), C-reactive protein (CRP), albumin, 25-OH-vitamin D levels were recorded. Those with fasting plasma glucose  $\geq 126$  mg/dl or HbA1c  $\geq 6.5$  or those taking oral anti-diabetic drugs and/or insulin were considered to have diabetes mellitus. The Homeostasis Model Assessment-insulin resistance (HOMA-IR) = [Fasting blood glucose (mmol/L) x Fasting insulin (mU/ml)/22.5] was used to detect insulin resistance. According to the anthropometric measurements of the study participants, those with body mass index (BMI)  $> 30$  were classified as obese and those with BMI  $> 25$  as overweight [BMI: square of body weight (kg) / height(m)]. For the diagnosis of hypertension, those with a blood pressure level above 120/80 mmHg or those taking antihypertensive drugs were considered to be hypertensive. MetS was defined according to the revised criteria of the National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP /ATP III) published in 2005.

The diagnosis of colonic neoplasm was based on colonoscopic findings and pathology results of samples taken via colonoscopy. We especially paid specific attention to the localization of colonic tumors in detail (the right colon, the left, and the rectum). The diagnosis of NAFLD and the degree of liver steatosis and/or fibrosis was diagnosed by ultrasonography, and/or histopathological examination of the liver biopsy samples.

Liver steatosis was diagnosed and graded by ultrasound-based techniques and grading criteria were as follows: Absent, when the echogenicity of the liver was normal; mild, when there was a slight and diffuse increase of liver echogenicity with normal visualization of the diaphragm and the portal vein wall; moderate, in case of a moderate increase of liver echogenicity with the slightly disrupted appearance of the portal vein wall and the diaphragm; severe, in case of the marked increase of liver echogenicity with poor or no visualization of the portal vein wall and the diaphragm (11). In a pathological examination of the liver biopsy samples, the degree of steatosis between 5 and 33% was classified as mild, 34-66% as moderate, and over 66% as severe steatosis (12). For the diagnosis of NAFLD; alcohol consumption greater than 20 g per day in women or greater than 30 g in men for at least three consecutive months over the past 5 years and chronic hepatitis causes such as viral hepatitis, autoimmune hepatitis, and other potential etiologies were excluded.

Patients with decompensated chronic liver disease, acute, and chronic renal insufficiency, heart failure, extra-colonic malignancies, history of splenectomy, obesity due to endocrine disease, cerebrovascular disease, and postpartum status within the last 6 months were excluded. Those who receive hormone replacement therapy and patients with insufficient clinic files were not enrolled either.

## Statistical Analysis

SPSS 21.0 (IBM, Armonk, NY, USA) was used for data analysis. Statistical relationships between categorical data were made using the Chi-Square test. Two independent group t-tests were used for the comparison between groups for the normally distributed variables, and the Mann Whitney U test was used for the non-normally distributed variables. Receiver operating characteristics (ROC)-Analysis was used to find cut-off values for N/L and CRP/lab values. Survival times were given with Kaplan Mayer statistics, and it was decided whether there was a difference between the survival times between groups with the Log-Rank Test. For multivariate analysis, independent factors predicting survival were analyzed using Cox regression analysis.

## Ethics Committee

An approval from Zonguldak Bülent Ecevit University, A Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee was obtained for the study (Protocol No:2020/22, Approval date:18/11/2020). The study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1964 Declaration of Helsinki.

## RESULTS

Seventy one patients were diagnosed with colorectal adenoma and 80 patients were diagnosed with CRC. The mean age of the study cohort was  $64.68 \pm 12.90$  years. This was  $63.97 \pm 12.75$  in the adenoma group and it was  $65.31 \pm 13.09$  in the CRC group. There were 44 (62%) men and 27 (38%) women in the adenoma group and 46 (57.5%) men and 34 (42.5%) women in the CRC group. There were no statistically significant differences concerning age and gender in both groups (Table 1). Out of 80 patients diagnosed with colorectal cancer, 11 (7.3%) were classified as stage 1, 18 (11.9%) were classified as stage 2, 17 (11.3%) were classified

**Table 1** Demographic features, co-morbidities, and laboratory results of patients.

		Adenoma	CRC	p-value
<b>Sex, n (%)</b>	Male	44 (48%)	46 (52%)	0.620
	Female	27 (44%)	34 (56%)	
<b>Age, years [mean (±SD)]</b>		63.97 (± 12.75)	65.31 (± 13.09)	0.413 <sup>a</sup>
<b>Body mass index &gt; 30 (kg/m<sup>2</sup>), n (%)</b>		9 (12.67%)	21 (26.25%)	0.042 <sup>b*</sup>
<b>Waist circumference (cm), mean (±SD)</b>		80.85 (± 12.56)	81.96 (±10.41)	0.403 <sup>a</sup>
<b>Co-morbidity, n (%)</b>	Diabetes mellitus	31 (43.66%)	49 (61.25%)	0.035 <sup>b*</sup>
	Hypertension	43 (60%)	66 (82%)	0.002 <sup>b*</sup>
	Metabolic syndrome	17 (23.9%)	32 (40%)	0.026 <sup>b*</sup>
	Mild-moderate hepatosteatosi	28 (39%)	32 (40%)	0.046
	Severe hepatosteatosi	4 (5%)	15 (18%)	0.018 <sup>b*</sup>
<b>Laboratory, mean (±SD)</b>	Albumin (g/dL)	3.99 (± 0.72)	3.64 (± 0.82)	0.005 <sup>a*</sup>
	Total cholesterol (mg/dL)	187.55 (± 52.49)	190.35 (± 50.47)	0.739
	LDL-C (mg/dL)	99.68 (± 34.01)	99.61 (± 37.58)	0.826
	HDL-C (mg/dL)	45.08 (± 16.10)	47.98 (± 24.52)	0.596
	Triglyceride (mg/dL)	91.09 (± 100.06)	116.61 (± 104.03)	0.000 <sup>a*</sup>
	CRP (mg/dL)	17.04 (± 27.15)	41.04 (± 69.55)	0.014 <sup>a*</sup>
	CRP/Albumin	5.19 (± 10.5)	14.06 (± 29.51)	0.006 <sup>a*</sup>
	NLR	2.48 (± 1.76)	4.53 (± 5.517)	0.002 <sup>a*</sup>
	HOMA_IR	4.16 (± 2.74)	5.26 (± 2.66)	0.004 <sup>a*</sup>
	Fasting blood glucose (mg/dL)	129.55 (±20.91)	145.30 (± 41.18)	0.006 <sup>a*</sup>
	Fasting insulin level (mU/ml)	12.11 (± 7.71)	19.20 (± 9.82)	0.048 <sup>a*</sup>
	HbA1c (%)	5.80 (± 0.66)	6.19 (± 0.76)	0.000 <sup>a*</sup>

<sup>a</sup>Mann-Whitney U test, <sup>b</sup>Chi-square test, \*p < 0.05

CRC: Colorectal cancer; CRP: C-reactive protein; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio; HOMA\_IR: Homeostasis Model Assessment-insulin resistance.

as stage 3, and 34 (22.5%) were classified as stage 4. The median overall survival duration was 50 months (95% confidence interval, 43-56) for the CRC group.

Our study revealed prominent differences regarding metabolic risk factors between adenoma and CRC groups. For example, fasting blood glucose, fasting insulin level, insulin resistance, and HbA1c levels were significantly higher in patients with CRC than in those with colonic adenomas (p = 0.031, p = 0.048, p = 0.032, p = 0.00, respectively) (Table 1). Moreover, DM was observed in 31 (43.66%) patients with a pathological diagnosis of adenoma, and in 49 (61.25%) people with adenocar-

cinoma which signified the rate of DM was detected significantly higher in the CRC group than in the adenoma group (p = 0.035). The presence of DM had substantially bad consequences on the survival of patients with CRC since the median survival time in patients with CRC was 75 months whereas it was 48 months in those with CRC and DM (Table 2). We also encountered obesity more in the CRC group than in the adenoma group (26.25% vs 12.67% respectively, p < 0.05). Similarly, the rate of hypertensive patients was significantly higher in the CRC group than in the adenoma group (83% vs 60%, respectively, p = 0.002). Moreover, while the median survival time was 45 months in CRC pa-

tients with hypertension, the median survival time was 87 months in CRC patients without hypertension (Table 2). We also detected more patients with hypertriglyceridemia in the CRC group than in the adenoma group ( $p < 0.05$ ) (Table 1). The cut-off value for the triglyceride level was 159 mg/dl, determined by the receiver operating characteristics (ROC) analysis. It was observed that the median survival time was 47 months in patients with CRC

whose triglyceride levels were  $> 159$  mg/dl, while it was 72 months in patients with CRC whose triglyceride levels were  $\leq 159$  mg/dl (Table 2).

Another important finding in the present study is about MetS and its influences on our patients' survival. Indeed, MetS was detected in less than a quarter of the patients with adenoma and nearly 40% of patients with CRC, and the difference was significant ( $p < 0.05$ ). Particularly, MetS had

**Table 2** Results of log-rank univariate analysis for overall survival.

Variable	n	Median Survival, Months (95% CI)	p-value	
<b>Gender</b>	Women	34	49 (43-54)	0.652
	Men	46	50 (38-61)	
<b>Metabolic syndrome</b>	No	32	60 (49-60)	0,032*
	Yes	48	47 (40 – 55)	
<b>Hepatosteatosi</b>	No	15	75 (68-89)	0.000*
	Mild-moderate	32	56 (41-70)	
	Severe	33	45 (42-47)	
<b>Hypertension</b>	No	14	87 (70-90)	0.000*
	Yes	66	45 (42-47)	
<b>Diabetes</b>	No	31	75 (70-90)	0.031*
	Yes	49	48 (44-51)	
<b>Triglyceride</b>	$\leq 159$	35	72 (70-88)	0.000*
	$> 159$	45	47 (44-49)	
<b>TNM stage</b>	Stage 1-2	36	71 (70-90)	0.001*
	Stage 3	19	50 (38-61)	
	Stage 4	25	45 (34-55)	
<b>Tumor site</b>	Right	54	50 (45-54)	0.744
	Left	18	58 (33-58)	
	Rectum	8	47 (40-53)	
<b>CRP</b>	$\leq 10$	34	75 (70-89)	0.005*
	$> 10$	46	47 (43-50)	
<b>CRP/Albumin</b>	$\leq 3.89$	34	80 (70-89)	0.015*
	$> 3.89$	46	47 (43-50)	
<b>NLR</b>	$\leq 2.52$	27	80 (70-95)	0.039*
	$> 2.52$	53	48 (44-51)	
<b>Cigaret</b>	No	34	52 (44-59)	0.558
	Yes	46	48 (41-54)	

\* $p < 0.05$

TNM: Tumor, node, metastasis; CRP: C-reactive protein; NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio.

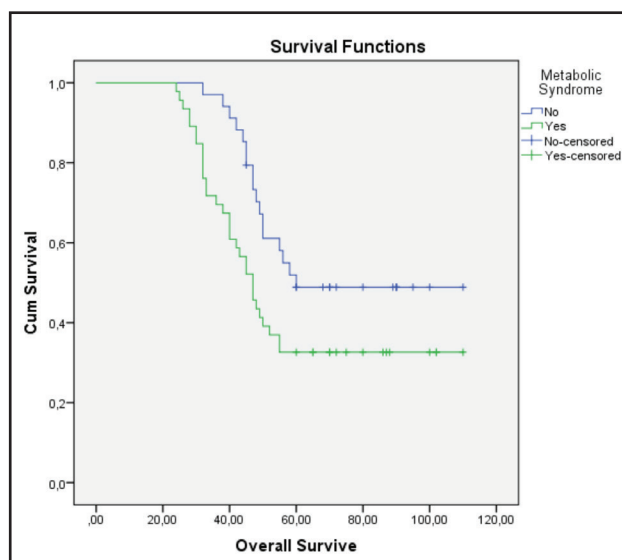


terrible effects on the median survival time of our CRC patients. Indeed, the median survival time of the patients with CRC with MetS was found to be thirteen months less than the patients with CRC without MetS (Figure 1), (Table 2). Most of the CRC cases with MetS had tumors located in the right colon (69%) and the rest 17% in the left colon and 14% in the rectum. In our cohort, there were also 8 patients with colorectal adenoma and CRC synchronously and we did not find a higher rate of MetS in these patients compared to the rest of the study cohort ( $p = 0.301$ ).

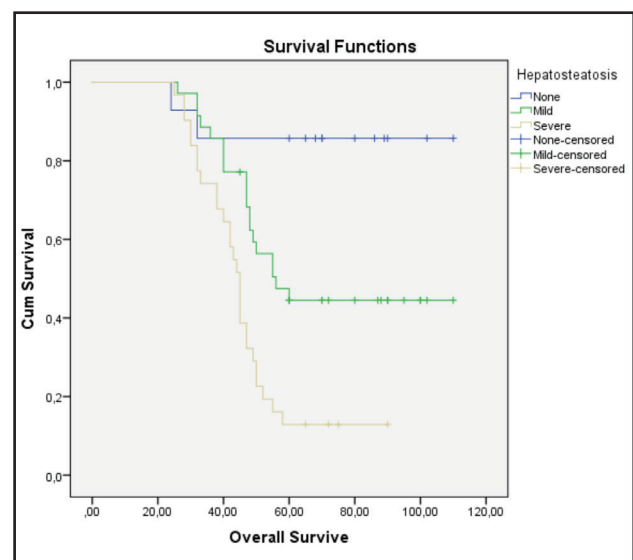
It is already known that visceral obesity and MetS have been associated with the vast production of inflammatory cytokines through adipocytes, resulting in chronic low-grade inflammation. Thus, we researched several of the pro-inflammatory markers in our study cohort and we found out that CRP, NLR, CRP/albumin ratio was significantly higher in the CRC group than the adenoma group ( $p = 0.014$ ,  $p = 0.002$ ,  $p = 0.006$ , respectively). Additionally, we noticed that the median survival was 47 months in CRC patients with  $CRP \geq 10$ mg/dl, and 75 months in CRC patients with  $CRP < 10$  mg/

dl (Table 2). Cut-off values were also determined by ROC analysis for NLR and CRP/albumin ratio concerning the survival of patients with CRC. It was determined as 2.52 for NLR and 3.89 for CRP/albumin. The median survival time of CRC patients with a NLR greater than 2.52 was 48 months, while those with a cut-off value of  $\leq 2.52$  was found to be 80 months (Table 2). Similarly, the median survival time was 47 months in patients with CRC whose CRP/albumin ratio of  $\geq 3.89$ , while it was 80 months in patients with a CRP/albumin ratio of  $\leq 3.89$  (Table 2).

We also investigated and compared the rate of NAFLD in patients with adenoma and CRC. We found that the rate of severe hepatosteatosi was significantly higher in those with CRC than in the adenoma group ( $p = 0.018$ ). Additionally, the rate of distant metastasis was noted significantly higher in CRC patients with severe steatosis than in CRC patients with mild-moderate steatosis ( $p = 0.048$ ). As a result, the median survival time in patients with severe steatosis was 45 months, while the median survival in CRC patients without steatosis was 75 months (Figure 2), (Table 2). Liver



**Figure 1** Overall survival in colorectal cancer patients with metabolic syndrome.



**Figure 2** Overall survival in colorectal cancer patients by grades of hepatosteatosi.



**Table 3** Results of multivariate analysis for overall survival by the Cox proportional hazard model

Variable		Hazard Ratio (95% CI)	P-value
<b>Metabolic syndrome</b>	No vs. Yes	1.45 (0.7-2.9)	0.303
<b>Hepatosteatois</b>	No vs. Mild-Moderate	3.42 (0.7-15)	0.10
	No vs. Severe	7.51 (1.3-25)	0.08*
<b>Hypertension</b>	No vs. Yes	2.17 (1.1-4.4)	0.018*
<b>Diabetes Mellitus</b>	No vs. Yes	1.45 (0.7-2.9)	0,306
<b>TNM /Stage</b>	Stage 1-2 vs. Stage 3	1.19 (0.5-2.3)	0.038*
	Stage 1-2 vs. Stage 4	2.24 (1.1-4.5)	0.022*
<b>CRP</b>	≤10 vs. >10	1.26 (0.6-2.5)	0.523
<b>NLR</b>	≤2.52 vs. >2.52	0.31 (0.7-2.9)	0.315
<b>CRP/Albumin</b>	≤3.89 vs. >3.89	1.13 (0.4-2.2)	0.733
<b>Triglyceride</b>	≤159 vs. >159	2.53 (1.2-5.5)	0.010*

\*p &lt; 0.05

TNM: Tumor, node, metastasis; CRP: C-reactive protein; NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio.

cirrhosis was present in 18 out of 80 patients in the CRC group and 10 out of 71 patients in the adenoma group, and these rates were statistically not significant ( $p = 0.177$ ). 13 patients had a liver biopsy with a diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis (9 patients had CRC, 4 patients had adenoma).

According to the univariate analysis, DM ( $p = 0.031$ ), hypertension ( $p = 0.00$ ), hypertriglyceridemia ( $p = 0.00$ ), severe liver steatosis ( $p = 0.00$ ), CRP ( $p = 0.005$ ), CRP to albumin ratio ( $p = 0.015$ ), and NLR ( $p = 0.039$ ) had significant influences on the survival of our CRC patients. Nevertheless, the multivariate analysis indicated advanced tumor, node, metastasis (TNM) stage ( $p < 0.05$ ), severe steatosis ( $p < 0.05$ ), hypertension ( $p = 0.018$ ), and hypertriglyceridemia ( $p = 0.01$ ), to be independent risk factors for shorter CRC survival (Table 3).

## DISCUSSION

In the present study, we found that fasting blood sugar, fasting insulin level, insulin resistance, HbA1c levels, the rates of patients with a diagnosis

of obesity and or DM are significantly higher in the adenocarcinoma group compared to the adenoma group. In addition, we found that the presence of DM had a significant negative impact on survival in CRC patients in our cohort. Our findings are in line with the current literature indicating that the presence of diabetes in CRC patients worsens the disease prognosis and shortens life expectancy (3,13). The potential mechanisms of interaction between obesity, DM, and colorectal carcinogenesis include marked activation of the inflammatory pathway that develops with insulin resistance, hyperinsulinemia, and insulin-like growth factor (IGF)-I associated with colonic epithelial proliferation (14,15). Furthermore, chronic oxidative stress of hyperglycemia, inhibition of colonic epithelial apoptosis by several mediators such as insulin, adiponectin, leptin resistance, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), are the important mediators that are believed to play important role in the pathogenesis of CRC (16-19).

We also found that the prevalence of hypertension and MetS were significantly higher in the adenocarcinoma group than in the adenoma group.

Supporting, in a meta-analysis of 13 prospective studies, it was estimated that hypertensive individuals are estimated to have an 11% higher risk for CRC (20). Esposito et al. using both cohort and case-control studies published another meta-analysis that found a 9% increase in the risk of CRC due to hypertension (21). Also, the data supporting the MetS as an independent risk factor for CRC have been obtained from studies investigating the markers of MetS (obesity, abdominal adipose tissue accumulation, and physical inactivity), clinical results of this syndrome (type 2 DM and hypertension), plasma components of metabolic syndrome definition (hypertriglyceridemia, hyperglycemia, and low HDL cholesterol) and the relationship between hyperinsulinemia, underlying MetS, and colonic neoplasms (6,8,10,22). This relationship between MetS and colorectal tumorigenesis was noticed strikingly more in the right colon neoplasms rather than in the left colon neoplasms which were exactly the same as our data (23,24). Kim et al. found that MetS affected right colon adenomas (OR = 1.50, 95% CI = 1.22-1.85), left colon adenomas (OR = 1.36, 95% CI = 1.05-1.76), and adenomas in multiple anatomical locations (OR = 1.59, 95% CI = 1.19-2.12), but was not associated with rectum (24) as Bowers et al's study (7). Morita et al. reported that MetS increased the risk of right colon adenoma and large adenomas (> 5 mm in diameter) (25). In our study, we also noticed that MetS affected proximal rather than distal colonic neoplasms. The reason for this association is not clear, but in a rat model, Steinbach et al showed that high-calorie diet intake increased the proliferation of abnormal crypt foci in the entire colon except the distal location (26). The risk carried by the entire syndrome is no more than the sum of the risks carried by its components (21). Thus, it has also been clearly shown that abdominal obesity and abnormal glucose metabolism are responsible for the relationship between MetS and CRC and

that MetS does not pose an increased risk beyond these (10,27).

We also observed that serum triglyceride levels were significantly higher in the CRC group compared to the adenoma group. Data regarding the relationship between plasma triglycerides and CRC risk is contradictory. There are large-scale studies in the literature indicating that hypertriglyceridemia increases the risk of both colorectal adenoma (28,29) and cancer (30,31). However, other studies have not been able to show an association between plasma triglyceride levels and CRC risk (32,33). It is emphasized that the level of triglyceride, which is a component of MetS, increases the risk of cancer by increasing free fatty acids (FFA) which are transmitted through the circulation to various organs after being released. Oxidative stress resulting from FFA oxidation has been thought to increase the risk of CRC (34).

In addition, we detected higher serum CRP levels, higher NLR, and lower albumin levels which are indicators of ongoing systemic inflammation, in the CRC group compared to the adenoma group. Similarly, a study conducted by Kigawa et al. reported that high plasma CRP levels were positively associated with a higher prevalence of colonic adenoma (OR 1.30;  $p = 0.031$ ). The authors also noticed a significant relationship between the size ( $\geq 5$  mm) and numbers ( $\geq 2$ ) of adenomas according to the subgroup analysis (35). Moreover; in a meta-analysis in which a total of 15 studies were included; a high ratio of serum CRP level to albumin before treatment was associated with poor overall survival as our results (36). However, it was stated that this difference was detected only in patients with colon cancer, but not in those with rectal cancer (37). In the present study, the association of MetS with right colon neoplasms suggests that the degree of inflammation can be higher in the right colon rather than in the left colon and or the rectum. NLR has been suggested as a good marker

of systemic low-grade inflammation and was reported as a poor prognostic indicator in colorectal neoplastic disease (38). In the present study, we also noted that CRP, CRP/albumin ratio, and NLR were found to be significantly higher in CRC than in the adenoma group and these inflammatory parameters affect the survival of CRC patients negatively.

Vitamin D also has been proven to have an anti-inflammatory effect, and its deficiency has been shown to increase the risk of CRC through regulation of differentiation of colonic epithelium and inhibition of angiogenesis in the colorectal mucosa (39). In our study, we detected a significant deficiency of serum 25-OH vitamin D levels in the CRC group compared to the adenoma group. A significant inverse relationship between serum 25-OH vitamin D levels and CRC has been observed in several meta-analyses in the literature (40,41).

Severe liver steatosis has been associated with an increased risk of colorectal neoplasia and its recurrence (42). In this study, the rate of severe hepatosteatosis was significantly higher in the CRC group than in the adenoma group. Moreover, the rate of distant metastases was significantly higher and overall survival was lower in patients with severe steatosis than in patients with mild to moderate steatosis. It has been shown in the literature as well as in our study that NAFLD resulting from insulin resistance, is positively correlated with CRC risk, the patients with prior NAFLD have been shown to have a worse prognosis than those CRC patients without NAFLD (43).

In community-based studies, it was observed that being over the age of 50 poses a significant risk for colon adenoma and CRC (44,45). In the present study, the average age is noted to be higher in those with CRC, although it is not statistically significant compared to the adenoma group. Considering the entire group, 80% of the patients with colonic

neoplasm are over 50 years old. We also scrutinized the effect of gender on the risk of CRC development. We noted that the number of male patients was higher in both adenoma and CRC groups, but that was not statistically significant. In the literature, it has been shown that the male gender is an independent risk factor for advanced colorectal neoplasm (44,46). In a multi-centric study, it was found that the risk of CRC increases in men compared to women in all components of MetS (47). The possible cause of this condition has been associated with the protective effects of estrogen and progesterone in women receiving postmenopausal hormone replacement therapy.

Our study has several limitations. Other possible confounding factors that may be associated with the risk of colonic neoplasia in patients, such as diet and smoking have not been taken into consideration. Another important limitation can be the relatively small sample size of both groups of patients with colorectal adenoma and CRC.

In a conclusion, frequencies of DM, hypertension, hypertriglyceridemia, and severe liver steatosis were detected significantly higher in the CRC group than in the adenoma group. Thus, MetS was diagnosed substantially more in the CRC group in our study cohort. Inflammatory markers such as CRP, CRP to albumin ratio, and NLR were significantly elevated in the CRC group as well. In univariate analysis, DM, hypertension, hypertriglyceridemia, severe liver steatosis, CRP, CRP to albumin ratio, and NLR had significant influences on the survival of our CRC patients. We determined severe hepatosteatosis, hypertension, hypertriglyceridemia, and advanced TNM stage to be independent risk factors for CRC survival. Nevertheless, further studies are needed to make more clear-cut conclusions on the effects of insulin resistance, severe liver steatosis, hypertriglyceridemia, and serum inflammatory markers in colorectal adenoma and cancer formation.

**Financial Disclosures:** None.

**Ethics Committee Approval:** An approval from Zonguldak Bülent Ecevit University, A Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee was obtained for the study (Protocol No:2020/22, Approval date:18/11/2020).

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

## REFERENCES

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
- Lin X, You F, Liu H, et al. Site-specific risk of colorectal neoplasms in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0245921.
- Zhu B, Wu X, Wu B, et al. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on cohort studies. *PLoS One* 2017;12:e0176068.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
- Harvey AE, Lashinger LM, Hursting SD. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1229:45-52.
- Jinjuvadia R, Lohia P, Jinjuvadia C, Montoya S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm: systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:33-44.
- Bowers K, Albanes D, Limburg P, et al. A prospective study of anthropometric and clinical measurements associated with insulin resistance syndrome and colorectal cancer in male smokers. *Am J Epidemiol* 2006;164:652-64.
- Stocks T, Lukanova A, Bjørge T, et al; Metabolic Syndrome Cancer Project Me-Can Group. Metabolic factors and the risk of colorectal cancer in 580,000 men and women in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Cancer* 2011;117:2398-407.
- Tsilidis KK, Brancati FL, Pollak MN, et al. Metabolic syndrome components and colorectal adenoma in the CLUE II cohort. *Cancer Causes Control* 2010;21:1-10.
- Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M, et al. Metabolic syndrome and risks of colon and rectal cancer: The European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Cancer Prev Res* 2011;4:1873-83.
- Ferraioli G, Monteiro LBS. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol* 2019;25:6053-62.
- Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Metabolism* 2016;65:1080-6.
- Becker DJ, Iyengar AD, Puneekar SR, et al. Diabetes mellitus and colorectal carcinoma outcomes: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2020;35:1989-99.
- Wu L, Yu C, Jiang H, et al. Diabetes mellitus and the occurrence of colorectal cancer: an updated meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:419-27.
- Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol* 2015;21:6026-31.
- Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS one* 2013;8:e53916.
- Aleksandrova K, Nimptsch K, Pischon T. Obesity and colorectal cancer. *Front Biosci (Elite Ed)* 2013;5:61-77.
- Dong Y, Zhou J, Zhu Y, et al. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep* 2017;37:BSR20170945.
- Joshi RK, Lee SA. Obesity-related adipokines and colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:397-405.
- Seretis A, Cividini S, Markozannes G, et al. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep* 2019;9:8565.
- Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine* 2013;44:634-47.
- Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, et al. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer* 2006;107:28-36.
- Chiu HM, Lin JT, Shun CT, et al. Association of metabolic syndrome with proximal and synchronous colorectal neoplasm. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice. Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:221-9.

24. Kim BC, SHIN A, Hong CW, et al. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome. *Cancer Causes Control* 2012;23:727-35.
25. Morita T, Tabata S, Mineshita M. The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: the Self-Defense Forces health study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:485-9.
26. Steinbach G, Kumar SP, Reddy BS, Lipkin M, Holt PR. Effects of caloric restriction and dietary fat on epithelial cell proliferation in rat colon. *Cancer Res* 1993;53:2745-9.
27. Shen X, Wang Y, Zhao R, et al. Metabolic syndrome and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2021;36:2215-25.
28. Coppola JA, Shrubsole MJ, Cai Q, et al. Plasma lipid levels and colorectal adenoma risk. *Cancer Causes Control* 2015;26:635-43.
29. Passarelli MN, Newcomb PA. Blood lipid concentrations and colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of colonoscopy studies in Asia, 2000-2014. *Am J Epidemiol* 2016;183:691-700.
30. Fang Z, He M, Song M. Serum lipid profiles and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in the UK Biobank. *Br J Cancer* 2021;124:663-70.
31. Yao X, Tian Z. Dyslipidemia and colorectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control* 2015;26:257-68.
32. Van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Calligaro M, et al. Blood lipid and lipoprotein concentrations and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Gut* 2011;60:1094-102.
33. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, et al. Colorectal cancer risk and dyslipidemia: a case-cohort study nested in an Italian multicentre cohort. *Cancer Epidemiol* 2014;38:144-51.
34. Pakiet A, Kobiela J, Stepnowski P, Sledzinski T, Mika A. Changes in lipids composition and metabolism in colorectal cancer: a review. *Lipids Health Dis* 2019;18:29.
35. Kigawa N, Budhathoki S, Yamaji T, et al. Association of plasma C-reactive protein level with the prevalence of colorectal adenoma: the Colorectal Adenoma Study in Tokyo. *Sci Rep* 2017;7:4456.
36. Liao CK, Yu YL, Lin YC, et al. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2021;19:139.
37. Zhou B, Shu B, Yang J, et al. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2014;25:1397-405.
38. Li MX, Liu XM, Zhang XF, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2014;134:2403-13.
39. Kang W, Lee S, Jeon E, et al. Emerging role of vitamin D in colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2011;3:123-7.
40. Zhang L, Zou H, Zhao Y, et al. Association between blood circulating vitamin D and colorectal cancer risk in Asian countries: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e030513.
41. Wu G, Xue M, Zhao Y, et al. Low circulating 25-hydroxyvitamin D level is associated with increased colorectal cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Biosci Rep* 2020;40:BSR20201008.
42. Chen J, Bian D, Zang S, et al. The association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of colorectal adenoma and cancer incident and recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13:385-95.
43. Wu K, Zhai MZ, Weltzien EK, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and colorectal cancer survival. *Cancer Causes Control* 2019;30:165-8.
44. Chung KH, Park MJ, Jin EH, et al. Risk factors for high-risk adenoma on the first lifetime colonoscopy using decision tree method: A cross-sectional study in 6,047 asymptomatic Koreans. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:719768.
45. Qaseem A, Crandall Cj, Mustafa Ra, et al. Screening for colorectal cancer in asymptomatic average risk adults: A guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2019;171:643-54.
46. Tao S, Hoffmeister M, Brenner H. Development and validation of a scoring system to identify individuals at high risk for advanced colorectal neoplasms who should undergo colonoscopy screening. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:478-85.
47. Pelucchi C, Negri E, Talamini R, et al. Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men. *Eur J Cancer* 2010;46:1866-72.





# Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatitin önlenmesinde majör papillaya doğrudan epinefrin püskürtme yönteminin değerlendirilmesi

Evaluation of direct epinephrine injection into the major papilla in the prevention of post ERCP pancreatitis

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

Hakan YÜCEYAR<sup>1</sup>

İzmir Medicana International Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bölümü, İzmir

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

**Giriş ve Amaç:** Akut pankreatit, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografinin en yaygın komplikasyonudur. Dikkate değer morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir. Bu çalışmanın amacı, tek başına lokal epinefrin uygulamasının endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatit sıklığını ve şiddetini azaltmadaki etkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi yapılan 979 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi endikasyonları, tekniği, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatit riskini artıran durumlar, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatit varlığı ve şiddeti, serum amilaz, lökosit ve C-reaktif protein seviyeleri (öncesi ve sonrası) kaydedildi. Veriler sadece lokal epinefrin profilaksisi alan 473 hasta ve almayan 506 hasta olmak üzere iki grup arasında karşılaştırıldı. **Bulgular:** Tüm hastalar arasında endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatit oranı %6.8, yüksek riskli hasta grubunda ise %13.6 olarak saptandı. Lokal epinefrin profilaksisi alan grupta, almayan gruba göre endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatit daha az görüldü (%9.1'e karşı %4.4; p = 0.004). Epinefrin grubunda endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası amilaz, lökosit ve C-reaktif protein düzeyleri epinefrin almayan gruba göre anlamlı olarak düşük saptandı (p = 0.001, p = 0.004, p = 0.001). Epinefrin grubunda daha az sıklıkla şiddetli ve orta derecede şiddetli pankreatit görüldü (p = 0.003). Yüksek riskli hasta grubunda lokal epinefrin irrigasyonunun endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatit oranını düşürdüğü gözlemlendi (%18.9'a karşı %7.9; p = 0.002). **Sonuç:** Majör papillaya direkt püskürtme yöntemi ile epinefrin irrigasyonu endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi sonrası pankreatitin önlenmesinde uygulaması kolay, güvenli ve ümit verici bir yöntemdir. Etkinliğini araştırmak için geniş popülasyonlarla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi, epinefrin, ERCP sonrası pankreatit

**Background and Aims:** Acute pancreatitis is the most common complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and has remarkable rates of morbidity and mortality. The aim of this study is to investigate the effect of local epinephrine administration alone in reducing the frequency and severity of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. **Materials and Methods:** The data of 979 patients who underwent endoscopic retrograde cholangiopancreatography were evaluated retrospectively. Age, gender, indications for endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedure, technique, conditions that increase the risk of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis, presence of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis and its severity, serum amylase, leukocyte and C-reactive protein levels (before and after endoscopic retrograde cholangiopancreatography) were recorded. The data were compared between two groups as 473 patients who received only local epinephrine prophylaxis and 506 patients that did not. **Results:** Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis rate was 6.8% in all patients and 13.6% in patients with high risk. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis was observed less frequently in the group that received local epinephrine prophylaxis when compared to the group that did not (9.1% vs 4.4%; p = 0.004). Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography amylase, leukocyte and C-reactive protein levels were significantly lower in the epinephrine group when compared to the null group (p = 0.001, p = 0.004, p = 0.001). Less severe and moderate pancreatitis was observed in the epinephrine group (p = 0.003). Local epinephrine irrigation was observed to reduce the rate of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in patients with high risk (18.9% vs 7.9%; p = 0.002). **Conclusion:** Epinephrine irrigation with direct spraying method to major papillae is an easy-to-apply, safe and promising method in prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. Further studies with large populations are needed to investigate its effectiveness.

**Key words:** Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, epinephrine, post-ERCP pancreatitis

## GİRİŞ

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografi (ERCP), pankreatobiliyer hastalıklarda gastroenterologlar tarafından rutin olarak uygulanan tanısal ve tedavi edici bir işlemdir. ERCP sonrası pankreatit, ERCP'nin en yaygın komplikasyonudur, ciddi morbidite ve hatta mortalite nedenidir. Literatürde ERCP sonrası pankreatit oranı %2.1 ile %24.4 arasında bildirilmektedir. ERCP sonrası pankreatit insidansı endoskopistin deneyimine ve uygulanan prosedürün türüne bağlı olarak değişir, ayrıca değişkenlik heterojen hasta popülasyonları ve ERCP sonrası pankreatitin farklı tanımlarından kaynaklanabilir. Pankreatit görülme sıklığı tüm standart ERCP prosedürlerinde %3-7 arasında ve yüksek riskli hastalarda %15-25 arasında değişmektedir (1-3). ERCP sonrası pankreatit patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, birçok çalışma, işlemden sonra papiller ödem gelişiminin altta yatan neden olduğunu göstermiştir (4). ERCP sonrası pankreatit riskini azaltmak için birçok farklı yöntem üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar çoğunlukla ERCP sonrası pankreatit sıklığını ve şiddetini azaltmak için ERCP öncesi ve sonrasında uygulanan profilaktik farmakolojik yöntemlerle ilgilidir. Bu çalışmalarda; farmakolojik ajanlar kullanılarak sistemik inflamasyonun inhibisyonu, vazokonstriktör ilaçlarla papilla ve pankreatik duktal orifis ödeminin azaltılması, pankreas kanalının stentlenmesi sonrası pankreatik duktal basıncın düşürülmesi ile ERCP sonrası pankreatit gelişiminin önlenmesi araştırmaların ana hedefleri olmuştur (1,5-7). Rektal indometazin gibi steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler), tüm farmakolojik müdahaleler arasında en çok çalışılan profilaktik ajandır (8,9). NSAİİ etkisine bağlı olarak fosfolipaz A2 inhibisyonu, papiller inflamasyonu ve ödemi azaltarak ERCP sonrası pankreatit gelişimi için profilaksi sağlar (10). Papiller ödem gelişimini azaltabilecek bir başka yöntem de lidokain, nifedipin ve epinef-

rin gibi vazoaaktif araçların kullanılmasıdır. Bu ajanlar arasında, majör papilla üzerinde lokal epinefrin irrigasyonunun ümit verici bir profilaktik yöntem olduğu görülmüştür. İşlem sonrası majör papillaya sprey yöntemiyle adrenalin irrigasyonu, arteryel vazokonstriksiyon ve venöz vazodilatasyona neden olur. Artan vasküler geçirgenlik, ERCP işleminin neden olduğu papilla ve pankreas kanal ağzında ödem gelişimini azaltır. Sonuç olarak, pankreatit gelişimine yol açan pankreas kanal basıncındaki artış önlenir (11-15). Literatürdeki çalışmalar, ERCP işleminden sonra majör papillaya lokal epinefrin sprey uygulamasının ERCP sonrası pankreatit sıklığını ve şiddetini azalttığını göstermektedir (6,11,14-16). Bu çalışmanın amacı, Türkiye'deki üçüncü basamak bir sevk merkezindeki hastalarda tek başına lokal epinefrin uygulamasının ERCP sonrası pankreatit sıklığını ve şiddetini azaltmadaki etkisini araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

### Hastalar ve Çalışma Planı

Gastroenteroloji Bölümü'nde 2014-2015 yılları arasında ERCP uygulanan 18 yaş üstü 1582 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. İşlem öncesinde akut veya kronik pankreatit tanısı alan, sfinkterotomi yapılmayan, sadece stent replasmanı yapılan, pankreatik stent takılan ve verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterlere göre toplam 979 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların yaş, cinsiyet ve ERCP endikasyonları kaydedildi. Ayrıca mekanik litotripsi ile taş ekstraksiyonu, iğne sfinkterotom kullanımı, pre-cut sfinkterotomi, pankreas kanalına rehberlik ile pankreatik septotomi, yanlış pankreas kanal kanülasyonu, koledok çapı genişliği ve duodenal divertikül varlığı gibi ERCP sonrası pankreatit gelişme riskini artıran durumlar kaydedildi. Tüm hastalarda ERCP öncesi ve sonrası (işlemden sonraki gün, 24. saat) amilaz, lökosit ve C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi. Ay-



yrıca ERCP sonrası pankreatit varlığı kaydedildi. Olgular majör papillalarda püskürtme yöntemiyle sadece lokal epinefrin irrigasyonu uygulanan 473 hasta ve ERCP sonrası pankreatitten korunmak için herhangi bir profilaktik yöntem almayan 506 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup arasında veriler açısından karşılaştırılma yapılarak analiz edildi.

### ERCP İşlemi

ERCP işlemleri, ERCP işleminde en az 2 yıl süreli tecrübesi olan 3 ayrı gastroenteroloji uzmanı tarafından yapıldı. Tüm ERCP işlemlerinde ED-530 / XT8 Fujinon duodenoskop kullanıldı. Sfinkterotomi için 3 kanallı Boston Scientific sfinkterotom kullanıldı. Kontrast madde sfinkterotom yoluyla ana safra kanalından enjekte edildi. İşlem öncesi premedikasyon için midazolam, propofol ve fentanil kombinasyonu sedatif ve analjezik tedavi olarak kullanıldı. Oddi sfinkteri ve duodenal gevşetmede hyosin-N-bütülbromür kullanıldı. Tüm olgularda ERCP işleminden önce ve sonra 1000 ml intravenöz sıvı replasmanı yapıldı. İşlemden sonraki gün 1000 ml intravenöz sıvı replasmanına devam edildi. İşlem öncesi ve sonrasında ikinci kuşak sefalosporinlerle antibiyotik profilaksisi uygulandı. Hastalar epinefrin kullanımı açısından rastgele seçildi. Epinefrin grubunda işlemde hemen sonra 10 ml epinefrin (salin içinde 1: 10000'e seyreltilmiş) sfinkterotomdan majör papillaya püskürtüldü. İşlem gününde oral gıda alımı kesildi. İşlem sonrası 24. saatte klinik değerlendirmelerde önemli ve ciddi bir durum yoksa ikinci gün sıvı diyet başlandı. Üçüncü gün normal diyet başlandı.

### ERCP Sonrası Pankreatit Teşhisi

Pankreatit; karın ağrısı, abdominal distansiyon, sırt ağrısı, bulantı ve kusmayı içeren semptomlardan en az birinin varlığı ve serum amilazlarında normalin üst sınırının 3 katından fazla artışı olarak tanımlandı (Biyokimyasal kitimize göre

serum amilaz için normalin üst sınırı 100 IU / L idi). Pankreatit tanısı konulan olgularda Modifiye Atlanta Kriterleri'ne göre hastalık şiddeti hafif, orta ve şiddetli olarak belirlendi (1).

### İstatistiksel Analiz

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

### BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı  $61.27 \pm 17.72$  saptandı. Hastaların %63.7'si kadın cinsiyete sahipti. ERCP sonrası pankreatit insidansı %6.8 ( $n = 67$ ) idi. Pankreatit olguların %56.7'sinde hafif, %25.4'ünde orta ve %17.9'unda şiddetli olarak izlendi. Çalışma grubunda pankreatite bağlı ölüm gözlenmedi. Tablo 1, tüm grubun genel özelliklerini ve demografik verilerini özetlemektedir. Epinefrin profilaksisi alan grup ve almayan grup karşılaştırıldığında her iki grubun yaş, cinsiyet, tanı, ERCP işlemleri (sfinkterotomi, balon ile taş ekstraksiyonu, balon dilatasyonu, safra stent yerleştirilmesi) ve ERCP sonrası pankreatit gelişimi için risk faktörleri (pre-cut sfinkterotomi, iğne sfinkterotom kullanımı, mekanik litotripsi, pankreas kanülasyonu, ana safra kanalı çapının  $< 10$  mm olması ve jukstapapiller divertikül varlığı) açısından benzer olduğu görüldü.

Epinefrin profilaksisi alan grupta, almayan gruba göre ERCP işlemine bağlı pankreatit daha az görüldü [ $n = 21$  ve %4.4'e karşı  $n = 46$  ve %9.1;  $p = 0.004$  ve Odds Ratio = 0.465 (0.273-0.971; %95 CI)].

**Tablo 1** Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri, ERCP endikasyonları ve işlem profilleri

	Tüm Hastalar (n = 979)	Grup A (n = 506)	Grup B (n = 473)	P değeri
<b>Yaş</b>	61.27 ± 17.72	61.06 ± 17.85	61.51 ± 17.71	0.692
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	%63.7	%62.1	%65.4	0.257
<b>Tanı ve endikasyon</b>				
Koledok taşı	%72	%71.2	%72.9	
Kolanjit	%10	%10.3	%9.7	
Malignite	%12.4	%12.5	%12.4	0.939
Benign darlık	%3	%3.4	%2.5	
Kist hidatik	%2.6	%2.8	%2.5	
<b>ERCP işlemi</b>				
Sfinkterotomi	%100	%100	%100	
Balon ile taş ekstraksiyonu	%78.1	%77.5	%78.9	
Taş ekstraksiyonu + biliyer stentleme	%5.3	%5.3	%5.1	0.987
Biliyer stentleme	%12.3	%12.5	%12.1	
Balon dilatasyon	%2.9	%3.3	%2.5	
Başarısız ERCP	%1.4	%1.4	%1.4	
<b>Yüksek riskli ERCP işlemleri</b>				
Pre-cut sfinkterotomi ya da septotomi	%11.3	%11.2	%11.4	0.940
İğne uçlu sfinkterotom kullanımı	%6.6	%6.9	%6.6	0.821
Pankreatik kanal kanülasyonu	%11.1	%11.5	%10.8	0.735
Mekanik litotripsi	%8.5	%8.5	%8.4	0.981
Jukstapapiller divertikül	%11.0	%10.8	%11.1	0.867
Koledok çapı < 10 mm	%26.7	%25.8	%27.4	0.573

Grup A: Epinefrin profilaksisi almayan hasta grubu; Grup B: Epinefrin profilaksisi alan hasta grubu. ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi.

**Tablo 2** Epinefrin alan ve almayan grupların pankreatit oranı ve şiddeti karşılaştırması

	Tüm Hastalar	Grup A	Grup B	P-değeri
<b>ERCP sonrası pankreatit</b>	%6.8 (n=67)	%9.1 (n=46)	%4.4 (n=21)	<b>0.004</b>
<b>Pankreatit şiddeti</b>				
Hafif	%56.7 (n=38)	%43.5 (n=20)	%86.4 (n=18)	
Orta	%25.4 (n=17)	%32.6 (n=15)	%9.1 (n=2)	<b>0.003</b>
Şiddetli	%17.9 (n=12)	%23.9 (n=11)	%4.5 (n=1)	
Nekrozitan pankreatit	%4.5 (n=3)	%6.4 (n=3)	%0 (n=0)	
<b>Pre-ERCP amilaz (IU/L)</b>	57.38 ± 19.15	57.67 ± 17.29	57.06 ± 20.97	<b>0.620</b>
<b>Post-ERCP amilaz (IU/L)</b>	156.18 ± 264.77	183.97 ± 312.17	126.44 ± 198.20	<b>0.001</b>
<b>Pre-ERCP CRP (mg/L)</b>	3.64 ± 2.54	3.71 ± 2.58	3.50 ± 2.51	<b>0.767</b>
<b>Post-ERCP CRP (mg/L)</b>	75.86 ± 39.05	86.05 ± 37.13	53.56 ± 34.22	<b>0.001</b>
<b>Pre-ERCP lökosit (x10<sup>9</sup>/L)</b>	7.813 ± 0.929	7.808 ± 0.964	7.824 ± 0.8706	<b>0.951</b>
<b>Post-ERCP lökosit (x10<sup>9</sup>/L)</b>	13.622 ± 3.977	14.565 ± 3.789	11.574 ± 3.670	<b>0.004</b>

Grup A; Epinefrin profilaksisi almayan hasta grubu, Grup B: Epinefrin profilaksisi alan hasta grubu, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi. CRP: C-reaktif protein. Amilaz düzeyleri tüm hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Lökosit ve CRP düzeyleri sadece pankreatit geçiren hastalar arasında karşılaştırılmıştır.

ERCP işlemi öncesi amilaz, lökosit ve CRP düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktu. ERCP sonrası pankreatit geçiren hastalar karşılaştırıldığında ERCP sonrası amilaz, lökosit ve CRP düzeyleri epinefrin proflaksisi alan grupta, epinefrin proflaksi alamayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Epinefrin proflaksisi almayan grupta daha yüksek oranlarda şiddetli ve orta şiddetli pankreatit görüldü. Epinefrin proflaksisi almayan grupta 11 olguda şiddetli pankreatit izlendi. Bu olguların 3'ünde nekrozitan pankreatit gelişimi gözlemlendi. Epinefrin proflaksisi alan grupta ise 1 olguda şiddetli pankreatit gelişimi izlendi. Nekrozitan pankreatit gözlenmedi (Tablo 2).

Yaş, cinsiyet, ERCP öncesi tanı gibi ilk değişkenlerin ve ERCP'de yapılan sfinkterotomi, balonla taş ekstraksiyonu, biliyer stent yerleştirilmesi, balon dilatasyonu gibi prosedürel girişimlerin ERCP sonrası pankreatit gelişimi riskini arttırmadığı görüldü (Tablo 3). Ancak pre-cut sfinkterotomi, iğne sfinkterotom kullanımı, mekanik litotripsi, pankreas kanülasyonu, ana safra kanalı çapı < 10 mm olması ve jukstapapiller divertikül varlığının ERCP sonrası pankreatit riskini arttırdığı saptandı (Tablo 3 ve Tablo 4). Bu bulgulardan birinin varlığı yüksek riskli işlem olarak tanımlandı. Yüksek risk grubunda (n = 389 ve %39.7), genel pankreatit oranı %13.6 (n = 53) idi. Yüksek riskli grup içinde, epinefrin proflaksisi alan grupta, alamayan gruba

**Tablo 3** ERCP sonrası pankreatit gelişimi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması

	Post ERCP Pankreatit (n = 67)	Non-Pankreatit (n = 912)	P değeri
<b>Yaş</b>	59.64 ± 16.24	61.39 ± 17.89	0.437
<b>Cinsiyet (Kadın)</b>	%62.7	%63.8	0.853
<b>Tanı ve endikasyon</b>			
Koledok taşı	%68.7	%71.8	
Kolanjit	%10.4	%10.2	
Malignite	%8.9	%12.5	0.201
Benign darlık	%6	%3.1	
Kist Hidatik	%6	%2.4	
<b>ERCP işlemi</b>			
Sfinkterotomi	%100	%100	
Balon ile taş ekstraksiyonu	%77.9	%78.2	
Taş ekstraksiyonu + Biliyer stentleme	%5.5	%5.2	0.294
Biliyer stentleme	%12.1	%12.4	
Balon dilatasyon	%3.2	%2.8	
Başarısız ERCP	%1.3	%1.4	
<b>Yüksek riskli ERCP işlemleri</b>			
Pre-cut sfinkterotomi ya da septotomi	%23.9	%10.4	<b>0.003</b>
İğne uçlu sfinkterotom kullanımı	%16.4	%0.6	<b>0.004</b>
Pankreatik kanal kanülasyonu	%22.4	%10.3	<b>0.006</b>
Mekanik litotripsi	%16.4	%7.9	<b>0.016</b>
Jukstapapiller divertikül	%20.9	%10.3	<b>0.015</b>
Koledok çapı < 10 mm	%38.8	%25.8	<b>0.020</b>

Grup A: Epinefrin proflaksisi almayan hasta grubu, Grup B: Epinefrin proflaksisi alan hasta grubu, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi.

**Tablo 4** ERCP sonrası pankreatit gelişimi için risk faktörleri

	Odds-Ratio	%95 Güven Aralığı		P-Değeri
		Alt Değer	Üst Değer	
Pre-cut sfinkterotomi ya da septotomi	2.698	1.480	4.918	<b>0.003</b>
İğne uçlu sfinkterotom kullanımı	3.061	1.518	6.173	<b>0.004</b>
Pankreatik kanal kanülasyonu	2.310	1.360	4.633	<b>0.006</b>
Mekanik litotripsi	2.292	1.150	4.568	<b>0.016</b>
Jukstapapiller divertikül	2.299	1.229	4.301	<b>0.015</b>
Koledok çapı < 10 mm	1.827	1.093	3.52	<b>0.020</b>
Epinefrin irrigasyonu	0.465	0.273	0.791	<b>0.004</b>

ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi.

göre pankreatit daha az görüldü [n = 15 ve %7.9'a karşı n = 38 ve %18.9; p = 0.002 ve Odds Ratio = 0.388 (0.208-0.721; %95 CI)]. İşlem öncesi amilaz, lökosit ve CRP düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. ERCP sonrası amilaz, lökosit ve CRP düzeyleri epinefrin profilaksisi alan grupta, almayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Epinefrin profilaksisi almayan grupta

şiddetli ve orta derecede şiddetli pankreatit oranlarının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 5).

Çalışmamızda epinefrine bağlı herhangi bir yan etki veya epinefrin uygulamasına bağlı komplikasyon görülmedi. ERCP sonrası kolanjit ve ERCP'ye bağlı kanama sıklığı her iki grupta da benzerdi (%2.1'e karşı %2.0 ve %2.3'e karşı %2.2, p = 0.879 ve p = 0.873).

**Tablo 5** Yüksek riskli hastalarda epinefrin alan ve almayan grupların pankreatit oranı ve şiddeti karşılaştırması

	Tüm Hastalar (n = 389)	Grup A (n = 201)	Grup B (n = 188)	P-değeri
<b>ERCP sonrası pankreatit</b>	%13.6 (n = 53)	%18.9 (n = 38)	%7.9 (n = 15)	<b>0.002</b>
<b>Pankreatit şiddeti</b>				
Hafif	%52.8 (n = 28)	%42.1 (n = 16)	%80 (n = 12)	
Orta	%28.3 (n = 15)	%34.2 (n = 13)	%13.3 (n = 2)	<b>0.021</b>
Şiddetli	%18.9 (n = 10)	%23.7 (n = 9)	%6.7 (n = 1)	
Nekrozitan pankreatit	%5.7 (n = 3)	%7.9 (n = 3)	%0 (n = 0)	
<b>Pre-ERCP amilaz (IU/L)</b>	56.77 ± 19.34	57.64 ± 17.25	55.84 ± 21.32	<b>0.253</b>
<b>Post-ERCP amilaz (IU/L)</b>	177.43 ± 308.98	215.73 ± 359.40	136.81 ± 238.36	<b>0.002</b>
<b>Pre-ERCP CRP (mg/L)</b>	3.74 ± 2.57	3.73 ± 2.63	3.76 ± 2.49	<b>0.969</b>
<b>Post-ERCP CRP (mg/L)</b>	83.31 ± 38.99	91.91 ± 36.69	61.53 ± 37.17	<b>0.009</b>
<b>Pre-ERCP lökosit (x10<sup>9</sup>/L)</b>	7.800 ± 0.904	7.887 ± 0.965	7.833 ± 0.757	<b>0.868</b>
<b>Post-ERCP lökosit (x10<sup>9</sup>/L)</b>	14.418 ± 3.911	15.163 ± 3.730	12.530 ± 3.836	<b>0.026</b>

Grup A: Epinefrin profilaksisi almayan hasta grubu, Grup B: Epinefrin profilaksisi alan hasta grubu, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi. CRP: C-reaktif protein. Amilaz düzeyleri tüm hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Lökosit ve CRP düzeyleri sadece pankreatit geçiren hastalar arasında karşılaştırılmıştır.

## TARTIŞMA

Akut pankreatit, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatikografinin ciddi morbiditeye ve hatta mortaliteye neden olabilen en yaygın komplikasyondur (1). Literatürde standart ERCP prosedürleri arasında ERCP sonrası pankreatit insidansının %3 ile %7 arasında değiştiği bildirilmiştir (1,2). Çalışmamızda tüm olgular arasında ERCP sonrası pankreatit gelişme oranı %6.8 olarak gözlemlendi. Daha önce açıklandığı gibi, ERCP sonrası pankreatit hafif, orta şiddette veya şiddetli olabilir. Son çalışmalardan elde edilen verilere göre ERCP sonrası pankreatit vakalarının %45'inde hafif, %44'ünde orta şiddette ve %11'inde şiddetli seyretmektedir. Literatürdeki vakaların %3'ünde ERCP sonrası pankreatitin ölüme neden olduğu bildirilmiştir (3). Çalışmamızda ERCP sonrası pankreatit olgularının %56.7'sinde hafif, %25.4'ünde orta ve %17.9'unda şiddetli seyretti. Çalışmamızda pankreatite bağlı ölüm ise gözlenmedi.

2010'dan beri; dört bilimsel topluluk, Avrupa Gastrointestinal Endoskopi Derneği (ESGE), Amerikan Gastroenteroloji Derneği (ASGE), Japon Gastroenteroloji Derneği, Çin Dernekleri Konsorsiyumu, ERCP sonrası pankreatit profilaksisine ilişkin kılavuzlar yayınlamıştır. Tüm kılavuzlar, ERCP sonrası pankreatit için farmakolojik profilaksinin temel taşı olarak rektal NSAİİ'lerin kullanılmasını önermektedir. Kılavuzlarda topikal epinefrin kullanımının rektal NSAİİ'lara ek katkı sağlamadığı belirtilmekle birlikte, literatürde tek başına epinefrin kullanımının ERCP işlemi sonrası pankreatit gelişimini azaltabileceğine dair çalışmalar da bulunmaktadır (1,7,14,17,18). Çalışmamızda majör papillaya püskürtme yöntemi ile epinefrin irrigasyonu uygulanan grupta ERCP sonrası pankreatit, epinefrin uygulanmayan gruba göre daha az görülmüştür (%4.4'e karşı %9.1). Epinefrin ile ERCP sonrası pankreatitin önlenmesindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, epinefrinin papillada irrigasyonunun vasküler

geçirgenliği arttırarak papilla ağzındaki ödemi azalttığı düşünülmektedir (14). Epinefrin irrigasyonu ayrıca Oddi sfinkterini ve duodenumun kas tabakasını gevşetir. Bu sayede pankreas kanalındaki yüksek basınç önlenmiş olur. Sonuç olarak, pankreas sıvısının drenajı artar ve pankreas enzimlerinin aktivasyonu engellenir (19). Bu durumu destekleyecek şekilde çalışmamızda epinefrin grubunda ERCP sonrası serum amilaz düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda epinefrin grubunda orta şiddette ve şiddetli pankreatit sayısı epinefrin kullanılmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre epinefrin grubundaki pankreatit geçiren hastalardaki düşük CRP ve lökosit seviyeleri de bu durumu desteklemektedir. Benzer şekilde, literatürdeki çalışmalar incelendiğinde Nakaji K ve arkadaşları, çalışmalarında majör papillaya epinefrin irrigasyonunun ERCP sonrası serum amilaz seviyelerini düşürdüğünü ve ERCP sonrası pankreatit gelişimini engellediğini göstermişlerdir (19). Hatami B ve arkadaşları, tek başına epinefrin irrigasyonunun ve epinefrin ile kombinasyon halinde rektal indometasin kullanımının ERCP sonrası pankreatit profilaksisinde etkili bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (16). Bunun tersine, papillanın epinefrin ile irrigasyonunun, özellikle indometazin gibi rektal NSAİİ'ler ile kombinasyon halinde kullanıldığında, ERCP sonrası pankreatit gelişimini engellemediği bazı çalışmalar ve meta-analizlerde son zamanlarda bildirilmiştir (20-22). Ancak Kubiliun NM ve arkadaşlarının bir meta-analizinde epinefrin irrigasyonunun ERCP sonrası pankreatit profilaksisinde etkili, güvenilir, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (23). Benzer şekilde, Akshintala ve arkadaşları yaptıkları bir meta-analizde, epinefrin irrigasyonunun ERCP sonrası pankreatit profilaksisinde umut vaat eden etkili bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (6). Son 2 meta-analizde topikal epinefrin ve



rektal indometasinin birlikte kullanımının ERCP sonrası pankreatitin önlenmesinde ek bir fayda sağlamadığı belirtilmiştir. Ancak bu çalışmalarda yapılan alt grup analizlerinde topikal epinefrin rektal indometasin yokluğunda ERCP sonrası pankreatit riskini azalttığı görülmüştür. Ek olarak, bu çalışmalar, rektal indometasin bulunmadığında veya kullanımı için bir kontrendikasyon olduğunda, topikal epinefrin spreyin ERCP sonrası pankreatit profilaksisinde kullanılabilceğini ileri sürmüştür (24,25).

ERCP işlemi sonrası pre-cut sfinkterotomi, iğne sfinkterotom kullanımı, mekanik litotripsi, pankreatik kanülasyon, ortak safra kanalı çapı < 10 mm olması ve jukstapapiller divertikül varlığının pankreatit için risk faktörleri olduğu ve ERCP sonrası pankreatit riskini arttırdığı bilinmektedir (1,26-29). Yüksek riskli işlemleri olan bu hasta gruplarında ERCP sonrası pankreatit sıklığının %15-25 arasında değiştiği bildirilmiştir (2,3). Çalışmamızda yüksek riskli grupta pre-cut sfinkterotomi, iğne sfinkterotom kullanımı, mekanik litotripsi, pankreas kanülasyonu, ana safra kanalı çapı < 10 mm olması, jukstapapiller divertikül varlığının ERCP sonrası pankreatit riskini artırdığı tespit edildi (%6.8'e karşı %13.6). Bu özelliklerden en az birinin mevcut olduğu yüksek risk grubunda (n = 389) lokal epinefrin irrigasyonunun hem ERCP sonrası pankreatit sıklığını hem de pankreatit şiddetini azalttığı görüldü (%18.9'a karşı %7.9). Ek olarak, epinefrin grubunda serum amilaz seviyeleri de ERCP'den sonra anlamlı olarak daha düşüktü. Pankreatitli hastalarda epinefrin grubunda CRP ve lökosit düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu.

Çalışmamızda epinefrine bağlı herhangi bir yan etki veya epinefrin uygulamasına bağlı komplikasyon görülmedi. ERCP sonrası kolanjit ve ERCP'ye

bağlı kanama oranları epinefrinli ve epinefrinsiz gruplarda benzerdi (%2.1'e karşı %2.0 ve %2.3'e karşı %2.2).

Çalışmamızdaki popülasyon; yaygın safra kanalı taşları, kolanjit, hepatobiliyer ve pankreas tümörleri, benign safra darlığı ve hidatik kist gibi çok çeşitli ERCP endikasyonları içermektedir. Ayrıca sfinkterotomi, balon veya basket ile taş çıkarma, mekanik litotripsi, biliyer stent yerleştirme ve balonla biliyer stenoz dilatasyonu gibi birçok terapötik ERCP işlemini içermektedir. Ayrıca tüm papillalara sfinkterotomi uygulanmıştır. Çalışmamızdaki ERCP işlemlerinin %39.1'i (n = 389) ERCP sonrası pankreatit gelişimi için yüksek risk taşımaktadır. Bahsedilen bu özellikler çalışmamızın güçlü yönleriydi. Ancak çalışmamızın zayıf yönü ise retrospektif tasarımıdır. Bununla birlikte çalışmamız, tek başına papilla üzerine püskürtme yöntemi ile epinefrin irrigasyonunun ERCP sonrası pankreatit gelişimini engellediğini ve ayrıca ciddi pankreatit gelişimini azalttığını göstermiştir.

Sonuç olarak majör papillalara püskürtme yöntemiyle epinefrin irrigasyonu, ERCP sonrası pankreatitin önlenmesinde uygulaması kolay, güvenli ve ümit verici bir yöntemdir. Ayrıca ERCP işleminden sonra epinefrin irrigasyonu nedeniyle kanama ve kolanjit gelişimi gibi herhangi bir yan etki gözlenmemektedir. ERCP sonrası pankreatit profilaksisinde epinefrin etkinliğini araştırmak için geniş popülasyonlarla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Etik Kurul:** Bu çalışma Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2019/16-150 sayılı ve 19/12/2019 tarihli onayı sonrasında gerçekleştirilmiştir.

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



## KAYNAKLAR

- Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy* 2014;46:799-815.
- Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-8.
- Andriulli A, Forlano R, Napolitano G, et al. Pancreatic duct stents in the prophylaxis of pancreatic damage after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic analysis of benefits and associated risks. *Digestion* 2007;75:156-63.
- Tryliskyy Y, Bryce GJ. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:149-54.
- Pekgöz M. Post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A systematic review for prevention and treatment. *World J Gastroenterol* 2019;25:4019-42.
- Akshintala VS, Hutfless SM, Colantuoni E, et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1325-37.
- Mine T, Morizane T, Kawaguchi Y, et al. Clinical practice guideline for post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol* 2017;52:1013-22.
- Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, et al. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007;102:978-83.
- Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, et al. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:e11-6.
- Balmadrid B, Kozarek R. Prevention and management of adverse events of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013;23:385-403.
- Matsushita M, Takakuwa H, Shimeno N, et al. Epinephrine sprayed on the papilla for prevention of post-ERCP pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:71-5.
- Prat F, Amaris J, Ducot B, et al. Nifedipine for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective, double-blind randomized study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:202-8.
- Schwartz JJ, Lew RJ, Ahmad NA, et al. The effect of lidocaine sprayed on the major duodenal papilla on the frequency of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2004;59:179-84.
- Xu LH, Qian JB, Gu LG, et al. Prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis by epinephrine sprayed on the papilla. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1139-44.
- Shao LM, Chen QY, Chen MY, Cai JT. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a metaanalysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1-7.
- Hatami B, Kashfi SMH, Abbasnazar M, et al. Epinephrine in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: A preliminary study. *Case Rep Gastroenterol* 2018;12:125-36.
- ASGE Standards of Practice Committee, Chandrasekhara V, Khashab MA, Muthusamy VR, et al. Adverse events associated with ERCP. *Gastrointest Endosc* 2017;85:32-47.
- Bai Y, Li F, Wang SL, et al; Chinese Digestive Endoscopist Committee, Chinese Endoscopist Association; Chinese Physicians' Association; Pancreatic Disease Committee, Chinese Physicians' Association; Editorial Department of Chinese Journal of Digestion; Editorial Department of Chinese Journal of Digestive Endoscopy; Editorial Department of Chinese Journal of Pancreatic Diseases; Editorial Department of Chinese Journal of Gastroenterology; Editorial Department of Chinese Journal of Practical Internal Medicine. Chinese expert consensus on perioperative medications for endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *J Dig Dis* 2019;20:103-13.
- Nakaji K, Suzumura S, Nakae Y, et al. Effects in the control of edema of the papilla of Vater by epinephrine saline irrigation after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in an endoscopy center in Japan, 2003 to 2007: exploratory retrospective analysis to evaluate the characteristics of eligible patients with a focus on serum amylase levels. *Inter Med* 2009;48:945-52.
- Kamal A, Akshintala VS, Talukdar R, et al. A randomized trial of topical epinephrine and rectal indomethacin for preventing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in high-risk patients. *Am J Gastroenterol* 2019;114:339-47.
- Gromski MA, Fogel EL. End of the road for epinephrine spraying of the papilla to prevent post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1446-7.
- Aziz M, Ghanim M, Sheikh T, et al. Rectal indomethacin with topical epinephrine versus indomethacin alone for preventing Post-ERCP pancreatitis; A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol* 2020;20:356-61.
- Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS, et al; United States Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE). Evaluation of pharmacologic prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1231-9.
- Iqbal U, Siddique O, Khara HS, et al. Post-endoscopic retrograde cholangio-pancreatography pancreatitis prevention using topical epinephrine: systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020;8:E1061-7. Epub 2020 Jul 21.
- Toussaint E, Dumonceau JM. Should we incorporate topical epinephrine in the ESGE guideline on prevention of post-ERCP pancreatitis? *Endosc Int Open* 2020;8:E1068-E1069. Epub 2020 Jul 21.
- Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34.

27. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
28. Masci E, Toti G, Mariani A, et al. Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:417-23.
29. Williams E J, Taylor S, Fairclough P, et al. Risk factors for complication following ERCP; results of a large-scale, prospective multicenter study. *Endoscopy* 2007;39:793-801.



# Pankreatik psödokistlerde tanısal yöntemlerin performansı

## Performance of diagnostic methods in pancreatic pseudocyst

Yavuz ÖZDEN<sup>1</sup>, Göksel BENGİ<sup>2</sup>, Funda BARLIK OBUZ<sup>3</sup>, Canan ALTAY<sup>3</sup>,  
Özgül SAĞOL<sup>4</sup>, Anıl AYSAL AĞALAR<sup>4</sup>, Tarkan ÜNEK<sup>5</sup>, Müjde SOYTÜRK<sup>2</sup>

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Radyoloji Anabilim Dalı, <sup>4</sup>Patoloji Anabilim Dalı, <sup>5</sup>Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir

**Giriş ve Amaç:** Pankreas kistik lezyonlarının tedavisini yönetmek çoğu zaman klinisyen için zordur. Bu nedenle ayırıcı tanı yapılması için öykü, klinik, laboratuvar, radyolojik görüntüleme, endoskopik ultrasonografi, endoskopik ultrasonografi - ince iğne aspirasyon biyopsisi ile alınan kist sıvı analizi ve sitopatoloji verilerinin değerlendirilmesi önemlidir. Endoskopik ultrasonografi ile saptanan pankreatik psödokistlerin yönetiminde görüntüleme yöntemlerinin performansını ve endoskopik ultrasonografi eşliğinde endoskopik drenaj işlemi yaptığımız hastaların klinik özelliklerini çalışmamızda inceledik. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda Temmuz 2009-Ocak 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi Ünitesinde pankreas kisti nedeniyle endoskopik ultrasonografi yapılan 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Endoskopik ultrasonografi ve/veya endoskopik ultrasonografi - ince iğne aspirasyon biyopsisi değerlendirilmesi sonucu Atlanta klasifikasyonuna göre pankreatik psödokist tanısı alan 102 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, laboratuvar verileri, radyolojik/endoskopik ultrasonografi görüntü raporları ve patolojik inceleme sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Radyolojik açıdan pankreas kistlerini, psödokist olarak ayırma yüzdesi bilgisayarlı tomografi için %58.3, magnetik rezonans için %70.5, endoskopik ultrasonografi için %84.3, endoskopik ultrasonografi + ince iğne aspirasyon biyopsisi için ise %100 olarak saptanmıştır. Tanısal performans olarak bilgisayarlı tomografi %47.5, magnetik rezonans %63.1, endoskopik ultrasonografi %78.4, endoskopik ultrasonografi + ince iğne aspirasyon biyopsisi %95 olarak saptanmıştır. Pankreatik psödokist tanılı 102 hastadan, 36'sına drenaj işlemi uygulanmıştır. Drenaj işlemi uygulanan 36 hastanın, 35'inde tam rezolüsyon, 1 hastada kısmi rezolüsyon sağlanmıştır. Drenaj işlemi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, kistin lokalizasyonu, serum C reaktif protein, serum amilaz, kist amilaz, kist karsinoembriyonik antijeni, kist karbonhidrat antijen 19-9 düzeyleri kıyaslandığında anlamlı farklılık elde edilememiştir. **Sonuç:** Pankreatik psödokistlerin tanısında ve izleminde bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonansa kıyasla endoskopik ultrasonografi ve endoskopik ultrasonografi - ince iğne aspirasyon biyopsisi daha yüksek tanısal duyarlılığa sahiptir. Buna rağmen %15'e varan oranda endoskopik ultrasonografi ve endoskopik ultrasonografi - ince iğne aspirasyon biyopsisi neoplastik/benign kist ayırımını yapmada yeterli olamamaktadır. Günümüzde pankreatik psödokistlerde endoskopik drenaj zamanlaması ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bizim uyguladığımız endoskopik ultrasonografi eşliğinde drenaj işlemlerindeki yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranları bize hastaların büyük bir kısmı için bu yöntemin uygun olduğunu ve kabul edilebilir oranda risk taşıdığını göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Pankreatik kistik lezyon, pankreas psödokisti, endoskopik ultrasonografi, endoskopik drenaj

**Background and Aims:** Managing the treatment of pancreatic cystic lesions is often difficult for the clinician. Therefore, history, clinical, laboratory, radiological imaging, endoscopic ultrasound, cyst fluid analysis obtained by endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy and cytopathology data are important for differential diagnosis. In our study, we examined the performance of imaging methods in the management of pancreatic pseudocysts detected by endoscopic ultrasound and the clinical characteristics of patients who underwent endoscopic drainage by endoscopic ultrasound. **Materials and Method:** In our study, patients over 18 years of age who underwent endoscopic ultrasound for pancreatic cysts in the Endoscopy Unit of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine/ Gastroenterology Clinic between July 2009 and January 2018 were evaluated retrospectively. 102 patients with pre-diagnosis of pancreatic pseudocyst according to Atlanta Classification as a result of endoscopic ultrasound and/or endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy evaluation, and 36 patients who underwent cystogastrostomy/cystoduodenostomy were included in the study. Demographic data, clinical characteristics, laboratory data, radiological/endoscopic ultrasound image reports and pathological examination results of the patients were evaluated retrospectively. **Results:** Radiologically, the percentage of separating pancreatic cysts as pseudocyst was 58.3% for computed tomography, 70.5% for magnetic resonance imaging, 84.3% for endoscopic ultrasound, and 100% for endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy. Diagnostic performance was found to be 47.5% in computed tomography, 63.1% in magnetic resonance imaging, 78.4% in endoscopic ultrasound, and 95% in endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy. Drainage procedure was applied to 36 of 102 patients with pancreatic pseudocyst. Complete resolution was achieved in 35 of 36 patients who underwent drainage procedure, and partial resolution was achieved in 1 patient. When the age, gender, localization of the cyst, serum C-reactive protein, serum amylase, cyst amylase, cyst carcinoembryonic antigen, cyst arbohydrate antigen 19-9 levels were compared, no significant difference was found between patients who underwent and did not undergo drainage. **Conclusion:** Compared to computed tomography and magnetic resonance imaging, endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy have higher diagnostic sensitivity in the diagnosis and follow-up of pancreatic pseudocysts. Despite this, up to 15% of endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy are not sufficient to differentiate between neoplastic/benign cysts. Today, there is no consensus on the timing of endoscopic drainage in pancreatic pseudocyst. The high success and low complication rates in our endoscopic ultrasound - guided drainage procedures show us that this method is suitable for most of the patients and carries an acceptable risk.

**Key words:** Pancreatic cystic lesion, pancreatic pseudocyst, endoscopic ultrasonography, endoscopic drainage

## GİRİŞ

Pankreasta non-neoplastik kistler, kistik neoplazmlar ve çeşitli solid tümörlerin kistik dejenerasyonları gibi çok sayıda kistik lezyon saptanabilir. Pankreatik psödokistler (PPK) pankreasın en sık görülen kistik lezyonlarıdır. PPK; akut pankreatitli (AP) vakaların %10-20'sinde, kronik pankreatitlerin (KP) %20-40'ında gözlenen veya travma sonrası granümatöz ya da fibröz dokudan meydana gelen, epiteli bulunmayan bir duvarla çevrili, genellikle oval, yuvarlak içerisinde debris bulunmayan, sıklıkla pankreatik kanalla ilişkili olan pankreatik enzimlerden zengin pankreatik sıvı koleksiyonudur (1,2). Müsinöz kistler (MK) ise öngörülemez malign transformasyon potansiyeline sahiptirler. Son dönemde görüntüleme yöntemlerindeki gelişme ve yaygın kullanım nedeniyle asemptomatik ya da hafif semptomla sebep olan pankreas kistlerinin rastlantısal olarak saptanma oranları yaşla birlikte artmıştır. Pankreatik kistlerin insidans ya da prevalansı manyetik rezonans (MR) görüntülemelerde %20, bilgisayarlı tomografi (BT) ise %2.4 olarak bildirilmiştir (3).

Pankreatik kistlerin optimal yönetimi bu lezyonların doğru tanısına dayanmaktadır. PPK'lerin doğru tanı alıp multidisipliner bir ekip tarafından takip edilerek değerlendirilmesi morbidite ve mortaliteyi azaltır (4). Pankreasın kistik lezyonlarını (PKL) yönetmek çoğu zaman klinisyen için zordur, bu nedenle ayırıcı tanı yapılması için; öykü, klinik, laboratuvar, radyolojik görüntüleme, endoskopik ultrasound (EUS), EUS-ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile alınan kist sıvı analizi ve sitopatoloji verilerinin değerlendirilmesi önemlidir. Özellikle pankreatit öyküsü olmayan hastalarda PPK tanısını koyarken çok daha dikkatli olmak gerekmektedir. Bunun yanında kistik neoplazmların da pankreatite sebep olacağı unutulmamalıdır (5). Radyolojik görüntüleme yöntemleri tek başlarına psödokistleri diğer kistik lezyonlardan ayırt etmede benzer görüntü özellikleri gösterdikleri

için sınırlı kalmaktadır. EUS görüntülemesinde; septa içermeyen ve solid komponenti olmayan, uniloküler yapıda, duvar kalınlığı 4 mm'nin altında kistik lezyonlar, %94 duyarlılık ve %85 seçicilik ile pankreatik psödokiste işaret eder (6). EUS ile lezyonlardan İİAB yapılarak kistik lezyonlardan kist sıvı analizi [amilaz, karsinoembriyjenik anti-jen (CEA), karbonhidrat antijen (CA 19-9) gibi] ve sitopatolojik inceleme için örnek alınabilmektedir (7).

Bu özellikler ile EUS; diğer tanısal görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında [MR, BT, ultrasonografi (USG)] pankreasın kistik lezyonları hakkında daha fazla bilgi sağlar. Bunun yanı sıra pankreas kistlerinin ayırıcı tanısında kistik lezyonların sonografik özellikleriyle birlikte EUS-İİAB sonuçlarının kombinasyonu düşük negatif prediktif değere sahipken sitopatolojik sonuçların negatif olması maligniteyi tamamen dışlatmamaktadır (8).

PPK'lerin geleneksel tedavi yaklaşımında 4-6 hafta kistin olgun duvarının oluşması için bir gözlem süresi önerilmektedir. Asemptomatik PPK'lerin büyük bir kısmı drenaj gerektirmeyip rezole olabilmektedirler. PPK drenajı için son yıllarda birçok araştırmacı tarafından kabul gören kriterlerin başında; ateş yüksekliği, karın ağrısı, bulantı-kusma, sürekli tokluk hissi gibi abdominal belirtilerin sürekli gözlenmesi, biliyer obstrüksiyon, kanama, enfeksiyon gibi kistin obstrüksiyonuna bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar ve kistin hızlı büyümesi sayılabilir (2). Tedavi seçenekleri arasında endoskopik veya radyolojik yöntemlerle birlikte cerrahi de yer almaktadır. Uygun tedavi seçimi etiyojolojiye, kistin yerleşimi ve boyutuna, özellikle de PPK'nin klinik gidişatına bağlıdır (9). Pankreatik psödokistlerin tedavisinde EUS eşliğinde transmural endoskopik drenaj altın standart tedavi yöntemidir.

PPK lezyonlarının yönetimi; ayırt ediciliği yüksek görüntüleme yönteminin eksikliği, yüksek ya da düşük riskli hastaları belirleyecek bir belirtecin olmaması ve morbidite-mortalite riski taşıyan gereksiz cerrahi rezeksiyonlara sebep olması nedeniyle zordur (10,11). Özellikle tedavi yöntemleri birbirinden çok farklı olduğu için pankreatik psödokistleri diğer kistlerden ayırt etmek önemlidir. Pankreatik psödokistin takip ve tedavi yönetimine ait bir kılavuz henüz bulunmamaktadır. Çalışmamızın birincil amacı; pankreatik psödokistlerin tanı ve takibinde, EUS'un PPK için karakteristik görüntü özelliklerini ortaya koyabilmek ve diğer görüntüleme yöntemlerine göre tanısal performansını incelemektir. İkinci amacımız ise EUS eşliğinde endoskopik drenaj işlemi yaptığımız hastaların klinik özellikleri ve bu hastaların prognozunu ortaya koyabilmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hastalar ve Çalışma Dizaynı

Çalışmamızda Temmuz 2009-Ocak 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Kliniği Endoskopi Ünitesinde pankreas kisti nedeniyle EUS yapılan 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. EUS ve/veya EUS-İİAB değerlendirilmesi sonucu Atlanta klasifikasyonuna (12) göre pankreatik psödokist tanısı alan 102 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bunların içerisinde kistogastrostomi/kistoduodenostomi yapılan 36 hastanın verileri de ayrıca analiz edilmiştir. Hastaların; demografik özellikleri, kronik ve akut pankreatit öyküleri, klinik bulgu ve semptomları, laboratuvar (serum amilaz ve CA 19-9 düzeyleri, tanı anında akut faz reaktanı olarak CRP değeri) verileri, kistlerin radyolojik/EUS görüntü raporları, kistogastrostomi/kistoduodenostomi işlemleri ve sonrasındaki rezolüsyon oranları, EUS-İİAB yapılan hastaların kist sıvı biyokimyasal analizleri, sitopatolojik tanıları

ve sağkalımları retrospektif olarak analiz edilmiştir.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2018/12-19 Karar no ile onay alınmıştır. Tüm hastalardan retrospektif araştırma amaçlı çalışmamız için aydınlatılmış onam formu alınmıştır. Çalışma, hasta bilgileri saklı tutulmakla birlikte Helsinki deklarasyonuna göre yürütülmüştür.

### Radyolojik Görüntüleme

Çalışmaya dahil edilen hastaların PKL'ye yönelik radyodiagnostik görüntüleme yapılmış olanlarından, BT ve MR'ın kistik lezyonu tespit etme ve tanısal olarak cerrahi patolojik tanı ile aynı tanıyı ayırt edebilmesi; manyetik rezonans kolanjiopankreatografinin (MRKP) kistik lezyonu tespit etme ve kistin pankreatik kanalla olan ilişkisini gösterebilmesi incelendi.

Çalışmamızda görüntüleme yöntemlerinin tanısal performansı da değerlendirilmiştir. Tanısal performans, tanısal yeterliliği araştırılan testin, hedeflenen hastalık veya durumu tam olarak saptayan referans test sonuçlarıyla karşılaştırıldığı skorlamadır. Çalışmamızda BT, MR, EUS ve EUS-İİAB tanısal performansı kistlerin patoloji sonuçları referans alınarak saptanmıştır.

### Endosonografik Ultrasonografi

Tüm EUS/EUS-İİAB değerlendirmeleri DEÜTF İç Hastalıkları Gastroenteroloji bölümünde bu konuda deneyimli iki gastroenterolog tarafından derin sedasyon altında yapılmıştır. Fujinon EG-530UT lineer ekoendoskop ile EUS değerlendirilmesi sırasında; akut ve kronik pankreatit bulguları; saptanan lezyonun solid veya kistik oluşu, boyutu, yerleşim yeri, sayısı, morfolojik özellikleri (septasyon, lobulasyon, duvar kalınlığı, mural nodül varlığı, kalsifikasyon, pankreas kanalıyla bağlantı, ana



kanal genişliği, yan dal genişliği), vasküler yapı- larına invazyon, lenf bezi varlığı, komşu veya çevre organ metastazı araştırılmıştır. Aspirasyon biyop- sisi işlemi öncesi renkli Doppler ultrasonografi ile damarsal yapılar belirlenmiştir. Aspirasyon yapı- lacak hastalara işlemden 30 dakika önce İV yol- la antibiyotik verilmiştir. Aspirasyon işlemi için, çoğunluğu 19 Gy iğne olmak üzere; 19 Gy veya 22 Gy iğneler kullanılmıştır. Çoğunlukla kistler içine bir kez girilmiş ve mümkün olduğunca kist kaybo- lana kadar aspirasyona devam edilmiştir. Pankre- as kist sıvısı “string sign” değerlendirmesi sonrası sitopatolojik inceleme için ayrılmıştır. Eğer 1 cc üzerinde sıvı aspire edilmişse bu olgulardan kar- sinoembriyogenik antijen (CEA) ve karbonhidrat associated antijen 19-9 (CA 19-9) gibi tümör be- lirteçleri ve amilaz için biyokimya laboratuvarına örnek gönderilmiştir.

Kist sıvısı ve kan serum analizleri DEÜTF Has- tanesi Merkez Laboratuvarında yapılmıştır. Kan biyokimyası serum analizinde amilaz BECKMAN COULTER AU5800 cihazında fotometri enzimatik, CA 19-9 BECKMAN COULTER UNICEL DXI 800 cihazında kemiluminesans immünometrik yöntem ile çalışılmıştır. Kist sıvısı analizinde ise amilaz, BECKMAN COULTER UNICEL DxC 800 ci- hazında enzimatik, CEA ve CA 19-9 BECKMAN COULTER UNICEL DxC 800 cihazında kemilü- minesans immünometrik yöntem ile çalışılmıştır.

### Patolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil olan hastaların 80'ine (%78.4) EUS-İİAB uygulanmış ve örnekler patoloji labo- ratuvarına gönderilmiştir. Gönderilen materyal lama yayıldıktan sonra, havada kurutma veya alkol ile fikse edilip, May-Grunwald Giemsa veya Papanicolaou (PAP) ile boyandıktan sonra değer- lendirilmiştir. Gönderilen tüm örneklerde müsün boyama çalışılmıştır. Patolojik değerlendirme bu konuda tecrübeli bir patolog tarafından yapılmış- tır.

### Endoskopik Kistogastrostomi

EUS kılavuzluğunda endoskopik sıvı koleksiyon drenajının en önemli avantajı endoskopik olarak sıvı koleksiyonuna bağlı bası bulgusu görülmeden de transmural pankreatik sıvı koleksiyon drenajı- nın yapılabilmesidir. Doppler ultrason sayesinde damarsal yapılardan uzak girişim yapılarak kana- ma riski azaltılır. Bu işlem sırasında lineer eko- endoskop kılavuzluğunda görüntülenen pankrea- tik sıvı koleksiyonuna aspirasyon iğnesi (19 G) ile girildikten sonra kılavuz tel (guidewire) floroskopi eşliğinde kistin içine ilerletilerek bunun üzerinden needle knife ile kistogastrostomi ağız oluşturulur. Mide ile pankreatik sıvı koleksiyonu arasındaki hat özofagus dilatasyon balonu ile genişletildikten sonra transmural plastik pig tail stent veya nazo- kistik kateter kistin içine yerleştirilir.

EUS ile ilişkili kanama, kan ürünü transfüzyonu veya hasta gözlemi gerektiren bir komplikasyon olarak tanımlanmasının yanında, EUS ile ilişkili enfeksiyon, işlem sonrası yeni başlayan ateş veya pozitif kan kültürü ile kanıtlanmış bir komplikas- yon olarak, EUS ile ilişkili perforasyon ise işlem sonrası peritoneal belirtilerle ilişkili görüntüleme yöntemleri ile pnömoperitoneum saptanması ola- rak tanımlanmıştır.

Çalışmamızda drenaj işlemi uygulanan hastalarda psödokistin çapında  $\geq$  %80 küçülme başarılı kabul edilmiş olup tam rezolüsyon olarak değerlendiril- miştir. Psödokistin çapında  $<$  %80 altında küçülme ise kısmi rezolüsyon olarak değerlendirilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri Statitistical Package for the Social Sciences (SPSS) (Version 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programın- da değerlendirilmiştir. Pankreas kistlerinin tüm özellikleri için tanımlayıcı istatistiksel yöntemler uygulanmıştır. Sürekli veriler ortalama  $\pm$  stan- dard sapma ve ortalama (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik veriler ise frekans ve yüzde-



lerle özetlenmiştir. Normal dağılım göstermeyen devamlı değişkenler için, non-parametrik testler uygulanmıştır. Çok değişkenli analizde Logistik Regresyon Modeli oluşturulmuştur ve  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışmada radyolojik görüntüleme, EUS, EUS-İİAB'nin duyarlılık ve seçicilik değerleri ile bu değerlere ilişkin %95 güven aralıkları, patoloji sonuçları altın standart alınarak hesaplanmıştır.

## BULGULAR

EUS ve EUS-İİAB ile pankreatik psödokist tanısı alan ve çalışmaya dahil edilen 102 hastanın genel yaş ortalaması 61.54 olup hastaların 54'ü erkek, 48'i kadındır. Semptomatik hastalarda genel sindirim sistemi yakınmaları ön planda olup olguların 51'inde (%50) karın ağrısı, sarılık, kusma, kilo kaybı gibi semptomlardan herhangi biri varken; 26'sı (%25.5) asemptomatikti. 25 (%24.5) olguda ise semptom olup olmadığı kayıtlarda belirtilmemişti. En sık görülen semptom ise 23 (%45.09) olguda görülen karın ağrısıydı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

EUS ile saptanan psödokistlerin ortalama boyutu: 51.3 x 33.9 mm olarak (5 x 5 mm - 80 x 80 mm) saptanmıştır. Psödokistlerin pankreas içerisindeki lokalizasyonları sıklık sırasına göre; %47.1 ile korpus, %23.5 baş, %18.6 kuyruk ve %10.8 pankreasın birden fazla bölümüdür (Tablo 1).

Akut pankreatit sonrası 67 hastada PPK gelişmiş olup akut pankreatite neden olan durumlar sıklık sırasına göre; safra taşları (%55.2), alkol kullanımı (%14.9), idiyoPATİK (%10.4), hipertrigliseridemi (%7.4), post ERCP (%7.4), bası yapan tümörler (%2.9) ve otomimmün (%1.8) sebeplerdir. Bu hastaların hastaneye başvuru anındaki pankreatit şiddetini belirleyen biliyer/non-biliyer Ranson skorlamasına bakıldığında en sık Ranson 1 (%41.72) ve Ranson 2 (%32.83) şiddetinde olduğu görülmüştür.

Tablo 2'de belirtildiği üzere; pankreatik psödokist tanısı olan hastaların EUS incelemesinde değişik oranlarda kistte septasyon, mural nodül, kalsifikasyon, duvar kalınlaşması izlenmiş olup hem pankreatik ana kanal yapısı hem de kist-kanal ilişkisi ortaya konulabilmiştir.

**Tablo 1** Pankreatik psödokist tanısı alan hastaların demografik özellikleri/saptanan psödokistlerin ortalama çapı ve lokalizasyonu

Psödokist tanısı alan hastaların cinsiyeti/yaş ortalaması	N (%)
Erkek	54 (%52.9)
Yaş ortalaması	61.06
Kadın	48 (%47.2)
Yaş ortalaması	62.08
<b>Saptanan psödokistin boyutu</b>	
Ortalama	51.3x33.9 mm
<b>Saptanan psödokistlerin lokalizasyonu</b>	
Baş	24 (%23.5)
Korpus	48 (%47.1)
Kuyruk	19 (%18.6)
Birden fazla lokalizasyon (çoklu)	11 (%18.6)
<b>Toplam</b>	<b>102 (N)</b>

**Tablo 2** Pankreatik psödokist tanısı olan hastalarda saptanan EUS bulguları

EUS Bulguları	N (%)
Septasyon	7 (%6.86)
Mural nodül	2 (%1.96)
Kalsifikasyon	13 (%12.74)
Duvar kalınlaşması	15 (%14.70)
String-Sign	11 (%10.78)
Müsin (+)	5 (%4.90)
Pankreatik kanal ile bağlantısı	6 (%5.88)
Ana pankreatik kanalda genişleme	11 (%10.78)
Yan pankreatik kanalda genişleme	4 (%3.92)
Kronik pankreatit	15 (%14.70)

**Tablo 3** Opere edilen olgular

EUS Tanısı	EUS-İİAB Tanısı	Cerrahi Tipi	Cerrahi Patoloji Sonucu
Psödokist	Malign hücreler	Distal pankreotektomi	Nöroendokrin neoplazi
Psödokist	Atipik hücreler	Subtotal pankreotektomi	Adenokanser
Psödokist	Atipik hücreler	Whipple	IPMN
Psödokist	İnflamasyon	Distal pankreotektomi	MKN
Psödokist	Atipik hücreler	Subtotal pankreotektomi	Adenokanser
Psödokist	Benign bulgular	Whipple	Adenokanser

EUS: Endoskopik ultrasonografi; EUS-İİAB: Endoskopik ultrasonografi - ince iğne aspirasyon biyopsisi; IPMN: İntra papiller müsinöz neoplazi; MKN: Müsinöz kistadenom.

Çalışmamızda EUS ile pankreatik psödokist tanısı alan hastaların 80'ine EUS-İİAB yapılmıştır. Bu hastalarda opere olan 6 olgu dışında histopatolojik tanı pankreatik psödokisttir. Tablo 3'te opere olan 6 olguda ise EUS'da pankreatik psödokist tanısı almasına rağmen cerrahi materyalde; üçü pankreatik adenokanser, biri nöroendokrin neoplazi, biri müsinöz kistadenom (MKN), biri de intra papiller müsinöz neoplazi (IPMN) tanısı almıştır.

**Tablo 4** Pankreatik psödokist tanısı olan hastalarda (tespit edilen malign olgular dışlanarak) kist amilaz/CEA/CA 19-9 ortalama değerleri

	Kist Amilaz	Kist CEA	Kist CA 19-9
Ortalama	46015.8	15.32	4482
EUS-İİAB ile örnek alınan hasta sayısı (n)	34	42	31

CEA: Karsinoembriyonik antijen; CA19-9: Karbonhidrat antijen 19-9; EUS-İİAB: Endoskopik ultrasonografi - ince iğne aspirasyon biyopsisi.

Tablo 4'de ise pankreatik psödokist tanısı olan hastalardan alınan kist amilaz / CEA /CA19-9 ortalama değerleri verilmiştir.

PPK'leri; BT %58.3, MR %70.5, EUS %84.3, EUS+İİAB %100 başarı oranıyla saptayabilmiştir. Tanısal performanslar ise BT için %47.5, MR için %63.1, EUS için %78.4, EUS+İİAB için ise %95 olarak saptanmıştır. EUS'un PPK'ler için tanısal performansı MR ve BT'ye kıyasla açık ara öndedir (Tablo 5).

Pankreatik psödokist tanılı 102 hastadan, 36'sına drenaj işlemi uygulanmış olup bunlardan 3'üne kistoduedonostomi, 33'üne kistogastrostomi yapılmıştır. Bu işlemler 17 hastaya bir kez, 15 hastaya iki kez, 4 hastaya ise üç kez uygulanmıştır. İşlemlerde kullanılan dilatasyon balonunun çapı çoğunlukla 8 mm'dir. Drenaj işlemlerinde çoğunlukla kullanılan stent uzunluğuysa sıklık sırasına göre; 7 cm (%33.3), 4 cm (%29.1) ve 5 cm (%25)'dir. İşlemlerde

**Tablo 5** Pankreatik psödokistlerin tanısında kullanılan yöntemlerin tanısal performansı

	N	Lezyonu Görme	Lezyonu Seçme	Yanlış Pozitiflik	Yanlış Negatiflik	Ayırma Yüzdeleri	Doğru Tanı	Tanısal Performans
BT	61	48	28	10	9	%58.3	29	%47.5
MR	19	17	12	3	2	%70.5	12	%63.1
EUS	102	102	86	0	6	%84.3	80	%78.4
EUS +İİAB	80	80	80	0	4	%100	76	%95

BT: Bilgisayarlı tomografi; MR: Magnetik rezonans; EUS: Endoskopik ultrasonografi; EUS-İİAB: Endoskopik ultrasonografi - ince iğne aspirasyon biyopsisi.

28 olguda tek, 5 olguda iki adet Pig tale plastik stent kullanılmıştır.

Drenaj işlemi uygulanan 36 hastanın, 35'inde (%97.22) psödokistlerin boyutsal olarak rezolüsyonu gerçekleşmiş (çapta  $\geq$  %80 küçülme) olup, bir (%2.78) hastada geçirilmiş operasyona sekonder değişen anatomi ve işlem sonrası enfeksiyon nedeniyle kısmi rezolüsyon (%30 oranında) sağlanmıştır. İşlem yapılan 36 hastanın 3'ünde komplikasyon (%8.3) gelişmiştir. Bunlar; bir hastada stent migrasyonu, bir hastada perforasyon, genel durumu kötü ve entübe izlenen bir hastada işlem sırasında kardiyak arrest gelişmesidir.

Kistogastrotomi/kistoduodenostomi işlemi yapılan ve yapılmayan olguların yaş (p: 0.589), cinsiyet (p: 0.88), sigara-alkol kullanımları (p > 0.05) ve PPK'lerin lokalizasyonu (p: 0.34) açısından anlamlı farklılıkları yoktur. Yine drenaj işlemi yapılan olgularda pankreatit etiyolojisi araştırıldığında, en sık safra taşları (%60) olup ardından hipertripliseridemi (%13.3), post-endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERKP) (%13.3) ve diğer nedenler şeklinde tespit edilmiştir.

Drenaj işlemi yapılmamış olgularda psödokist tanısı alındığında saptanan CRP düzeyi ortalaması 54.8 mg/L, drenaj işlemi yapılan hastalarda ise 61.77 mg/L olarak saptanmıştır. Drenaj işlemi ya-

pılan ve yapılmayan olgularda serum amilaz, kist amilaz/kist CEA/kist CA 19-9 düzeyleri kıyaslandığında anlamlı farklılık elde edilememiştir (p > 0.05) (Tablo 6). Ayrıca drenaj işleminin PPK'li hastalarda sağkalımı arttırdığı da gösterilememiştir (p: 0.37).

## TARTIŞMA

Pankreasın kistik lezyonları; gerek görüntüleme özellikleri ve histolojik görünümü, gerekse biyolojik davranışları, büyüme paternleri, malignite riskleri ve klinik bulguları açısından farklılık gösterir. Tedavi ve izlemleri arasında da ciddi farklılık bulunan kistik lezyonlara kesin tanı konulması oldukça önemlidir. Literatürde akut pankreatit veya kronik pankreatit öyküsü olmayan bir vaka da pankreatik psödokist görülme olasılığı nadir olmakla beraber, aynı zamanda akut pankreatit tanısı aldığı an pankreatik psödokiste benzer lezyonu olan vakalarda lezyon büyük olasılıkla gerçekte kistik bir neoplazmdır (13). Burada en önemlisi bir psödokisti kistik bir pankreatik neoplazmdan ayırabilmektir. Biz bu çalışmada pankreatik psödokistlerin tanı ve takibinde, EUS'un PPK için karakteristik görüntü özelliklerini ortaya koyabilmek ve diğer görüntüleme yöntemlerine göre tanısal performansını incelemeyi amaçladık.

**Tablo 6** Drenaj işlemi yapılan ve yapılmayan PPK olgularının laboratuvar parametreleri

Drenaj İşlemi		CRP	Serum CA19-9	Serum Amilaz	Kist Amilaz	Kist CEA	Kist CA 19-9
Yapılmamış	Ortalama	54.89	559.22	115.71	46165.44	12.6	4462.44
	N (vaka)	66	40	35	25	26	19
Yapılmış	Ortalama	61.77	179.34	123.15	45600.33	19.75	4514
	N (vaka)	36	9	13	9	16	12
Total	Ortalama	57.32	489.45	117.72	46015.85	15.32	4482
	N (vaka)	102	49	48	34	42	31
P değeri (Mann-Whitney U)		0.348	0.29	0.889	0.682	0.115	0.394

PPK: Pankreatik psödokist; CRP: C-Reaktif protein; CA19-9: Karbonhidrat antijen 19-9; CEA: Karsinoembriyonik antijen.

PPK'ler; etiyolojilerinden bağımsız olarak insidansları düşük olmakla birlikte pankreasın kistik lezyonlarının %75-80'ini oluşturmaktadırlar. Alkol tüketiminin yüksek olduğu ülkelerden bildirilen çalışmalarda PPK'ye sebep olan akut pankreatit etiyolojisinde ilk sırayı %59-78 oranıyla alkol kullanımı oluşturmaktadır. Bizim ülkemiz gibi en sık akut pankreatit sebebinin safra taşları olduğu yerlerde ise dolaylı olarak PPK'ninde en sık sebebinin bu grup oluşturmaktadır (9,14).

PKL'ya sahip hastalar asemptomatik olabileceği gibi dispepsiden karın ağrısı ve obstrüktif (sarılık, kusma vb.) semptomlara kadar geniş bir yelpazede klinik sergileyebilir (15-18). Semptomlar genellikle PPK'lerin lokal kitle etkisi ya da PPK ilişkili inflamatuvar cevaba bağlı gelişir (4). Olası komplikasyonlar ise PPK'lerin enfekte olması, biliyer ya da gastrik çıkış obstrüksiyonu, PPK'lerin periton içine rüptürü ve vasküler trombozudur. Bunlardan splenik arter pseudo anevrizmasına bağlı kanama, enfeksiyon ve rüptür akut olarak gelişirken, mide çıkış obstrüksiyonu, biliyer obstrüksiyon ve portal ya da splenik venin trombozu kronik olarak gelişir. Yapılan çalışmalarda pankreatik kiste sahip hastaların %60 oranında semptomatik olduğu ve en sık görülen semptomun ise karın ağrısı olduğu bildirilmiştir (17-20). Çalışmamızda da hastaların yarısı semptomatik olup en sık görülen semptom ise karın ağrısıydı.

Pankreasın psödokistlerinin %40-63 arasında değişen oranlarda pankreas başında yerleştiği bilinmektedir (13). Bizim vaka sayımızın belki de az olması nedeniyle literatürden farklı olarak; PPK'ler gövde kesiminde baş kesimine göre iki kat daha sık izlenmiştir.

PPK'ler transabdominal ultrasonografide (USG) %75-90 duyarlılıkla anekoik olarak görülmele birlikte hemoraji ya da enfeksiyon gelişiminde daha kompleks olarak görülebilirler. USG, yapan kişiye bağımlı bir tetkik olmakla birlikte bağır-

saklardaki gaz oluşumu USG'nin sensitivitesini düşürmektedir (21). Bilgisayarlı tomografi ile (BT) PPK saptanma duyarlılığı %90-100 civarında olup PPK haricinde pankreatik kanal dilatasyonu, kalsifikasyonlar, ana safra kanalında genişleme ve PPK'nin yayılımı hakkında da ek bilgiler verir. Yine de PPK'leri özellikle müsinöz kistadenom (MKN) ve intra papiller müsinöz neoplazi (İPMN) başta olmak üzere neoplastik kistlerden ayırt etmekte yetersiz kalabilmektedir (22). Manyetik rezonans görüntüleme (MR) ya da manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRKP) özellikle PPK içerisindeki debrisleri göstermede BT'den daha üstündür. Pankreatik kanal ve biliyer sistem ayrıntılı olarak incelenebilir (23).

Pankreasın kistik lezyonlarının tanısında, takibinde ve tedavisinde endoskopik ultrasonografinin (EUS) de önemli bir yeri vardır. EUS ile pankreas-taki kistik lezyonların; lokalizasyonu, boyutu, uzanımı, eko yapısı, şekli, morfolojisi (duvar kalınlığı, mural nodül, septasyon gibi), pankreatik kanal yapısı ve kistin pankreatik kanal ile olan bağlantısının değerlendirilmesinin yanında aynı zamanda işlem sırasında lezyonlardan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılabilmektedir. Bu özellikler ile EUS; diğer tanısal görüntüleme yöntemleriyle karşılaştırıldığında (MR, BT, USG) pankreasın kistik lezyonları hakkında daha fazla bilgi sağlamaktadır.

EUS ile pankreasın ve pankreatik kistlerin morfolojik olarak değerlendirilmesi ile elde edilen bulgular (ana veya yan dal pankreas kanalında genişleme, kistin pankreatik kanal ile bağlantılı olması, kist içinde septasyon olması, mural nodül varlığı, kist konturlarında lobülasyon olması, kalsifikasyon varlığı, kist duvarında kalınlaşma gibi) neoplastik kist alt tiplerini ve psödokistleri birbirinden ayırt etmede ve malignite riskini belirlemede faydalı olabilmektedir (19). Örneğin EUS görüntülemesinde; septa içermeyen ve solid komponenti olmayan, uniloküler yapıda, duvar kalınlı-

ğı 4 mm'nin altında kistik lezyonlar, %94 duyarlılık ve %85 seçicilik ile pankreatik psödokiste işaret eder (3). Çalışmamızda bu özelliklere göre %85 duyarlılık ve %76 seçicilik ile psödokist saptanmıştır. PPK tanısı olan hastalarımızın EUS incelemesinde 7 olguda septasyon izlenmiş olup bunlardan birinin cerrahi sonrası tanısı müsinöz kistik neoplazi (MKN) olarak gelmiştir. İki olguda ise mural nodül izlenmiş, bunlardan birinde EUS-İİAB'de malign hücreler izlenmiş olup pankreas adenokanser tanısı almıştır. 13 olguda kalsifikasyon saptanmış olup bunlardan birine WHIPPLE operasyonu uygulanmış ve hasta intra papiller müsinöz neoplazi (İPMN) tanısı almıştır. 11 olguda ise string sign pozitif olup bunlardan 5'inde malignite veya neoplastik kist saptanmıştır (1 adenokanser, 2 İPMN, 2 MKN). EUS-İİAB'de ise beş olgu müsinöz pozitif saptanmış ve bunların tamamında string sign pozitif bulunmuştur. EUS'da altı olguda ise psödokistin pankreatik kanal ile bağlantısı görülmüştür. Bu olgulardan bir tanesine MRKP ve EUS birlikte değerlendirildiğinde İPMN tanısı konularak distal pankreotektomi uygulanmıştır. Görüldüğü üzere EUS, kistik lezyonları tanımlamakta tek başına yetersiz kalabilmektedir.

Psödokistlerin pankreas kanalı ile bağlantılı olmasına rağmen bu özelliğin çoğunlukla EUS ya da radyolojik görüntüleme ile saptanamadığı akılda tutulmalı (20), kist sıvısında amilaz düzeyinin 250 U/L'den düşük olması psödokist olasılığını çok zayıflattığı bilinmelidir (24). Amilaz seviyesinin > 5000 U/ml olması ise %94 sensitivite ve %74 spesifite ile PPK'leri diğer kistik lezyonlardan ayırbilmektedir (25). Çalışmamızda kist içi amilaz değerleri ortalama 46015 U/ml olarak ölçülmüştür. Van der Waaij ve arkadaşları 12 çalışmayı analiz ettiklerinde CEA seviyesinin 5 ng/mL'in altında olmasının PPK açısından %95 spesifite gösterdiği sonucuna varmışlardır (26). Çalışmalarda kist sıvısı CEA ortalama değerleri neoplastik kistlerde psödokistlere göre anlamlı düzeyde yüksek bul-

nurken, bizim çalışmamızda da psödokistlerin kist sıvısı ortalama CEA değeri düşük saptandı (15.32 ng/mL) (27-29). Çok merkezli, retrospektif, vaka kontrollü bir çalışmada cerrahi olarak çıkarılıp müsinöz ve nonmüsinöz olarak gruplara ayrılan 112 kistik pankreatik lezyonunun cerrahi öncesi EUS bulguları, EUS sırasında alınan kist örneğinin sitoloji ve tümör marker seviyeleri iki grup arasında karşılaştırılmıştır (30). CEA seviyesinin 192 ng/ml'nin üzerinde bulunması %79 doğruluk oranıyla müsinöz kistleri diğer kistlerden ayırt etmekte olup sadece EUS'taki morfolojik bulgularla bu ayırt edicilik %51 kist sıvı sitolojisi ile %59 oranlarında kalmaktadır. İntrakistik CA19-9 ise psödokistlerde de yüksek seviyelerde olabileceği için pankreatik kistik tümörler için ayırt edici değildir (25).

EUS-İİAB ile alınan kist sıvı sitopatolojik değerlendirmesini cerrahi patoloji sonucu veya histoloji ile karşılaştıran ve 11 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, EUS-İİAB'nin duyarlılığı %63, özgüllüğü %88 ve tanısal doğruluk oranı %88 bulunmuştur (31). EUS-İİAB ile alınan kist sıvısı genellikle kanlı olduğundan ve gastrointestinal lümen epitelinden kontaminasyon olabildiğinden sitopatolojik olarak zor değerlendirilir. Bizim çalışmamızda 80 hastadan EUS-İİAB ile sitopatolojik örnek alınmıştır. Sitopatolojik inceleme sonucuna göre 76'sında (%95) psödokist tanısı konmuştur. Sitoloji bazen tanıda yardımcı olmakla birlikte negatif sonuçlar maligniteyi dışlayamayabilir. Çalışmamızda müsinöz pozitifliği 5 (%4.90) olguda izlenmiştir ve bunların tamamında string sign pozitif denilmiştir.

Çok merkezli prospektif bir çalışmada, pankreatik kistik lezyonları olan hastaların tarama çalışmasında BT, MR ve EUS'un tanısal performans özellikleri karşılaştırılmıştır (21). Hastaların %42.6'sının pankreasında patolojik bulgu saptanmış ve pankreasında patolojisi olan hastaların neredeyse tamamında (%96) pankreas kisti



saptanmıştır. PKL'in değerlendirilmesinde BT ve MRG'nin tanısal doğruluğu kist tipine bağlı olarak değişmekle birlikte %20-90 arasında iken EUS ile %51-90 olarak bildirilmektedir (16,32-36). Pankreastaki lezyonları saptamada MR ve EUS, BT'den daha iyi performansa sahiptir (33,37-38). Çalışmamızda da PPK'lerin %58.3'ünü BT, %70.5'ini MR, %84.3'ünü EUS saptamıştır. Tanısal performans olarak BT %47.5, MR %63.1, EUS %78.4, EUS+İİAB ise %95 olarak bulunmuştur. EUS'un tanısal performansının MR ve BT'ye kıyasla açık ara önde olduğu çalışmamızda literatürle uyumlu olarak görülmüştür. En önemlisi, çalışmamızda BT ve MR, EUS tarafından saptanan %21.3 oranındaki pankreasın kistik lezyonunu tespit edememiştir. Çalışmamızda olduğu gibi pankreatik kistlerin tanısında EUS ve EUS-İİAB en yüksek tanısal duyarlılığa sahip yöntemdir (26,39). Buna rağmen %15'e varan oranda neoplastik/benign kist ayırımını yapmada yeterli olamamaktadır. EUS'un radyolojik yöntemlerle birlikte kullanımı tanısal doğruluğu arttırmaktadır (30,40). Çalışmamızda da opere olan 6 olgu da EUS'da psödokist tanısı almasına rağmen cerrahi materyalde; üçü pankreatik adenokanser, biri nöroendokrin neoplazi, biri MKN, biri de İPMN tanısı almıştır. Çalışmalarda daha çok müsinöz kist ve psödokist ayırımı üzerinde durulmuş olup tek başına kist sıvısı CEA'nın konsantrasyonunun belirlenmesinin ayırım açısından yüksek derecede tanı koyucu olduğu ve EUS ile morfolojik değerlendirme ve sitolojiden daha değerli olduğu gösterilmiştir (26,30,39,40). Araştırmacılar kist sıvısı CEA (400 ng / mL) için benzer optimal sınır değerleri kullanmış olup kist sıvısı CEA değeri William ve arkadaşlarının çalışmasında müsinöz ve psödokist lezyonların ayırımı açısından %57 duyarlılık ve %100 özgüllük göstermiştir (26,30,39,40). Laurens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pankreatik kistik lezyonun tanısı; EUS morfolojisi, tümör belirteçleri ve sitolojiyle %79 olarak saptanmış olup çalışmamıza kıyasla

(EUS+İİAB tanısal performansı: %95) daha sınırlı kaldığı görülmüştür (26). Yapılan çalışmalarda ve çalışmamızda olduğu gibi mevcut radyolojik görüntüleme yöntemleri ve EUS-İİAB'nin tanısal doğrulukta yer yer sınırlı kaldığı görüldüğünden pankreatik kistik lezyonların yönetimi zordur ve yeni kimyasal ve moleküler belirteçlere ihtiyaç vardır. Geliştirilecek yeni belirteçler ile kistleri daha kolay ayırmamız ve tedavi planlarını uyarlamamız mümkün olacaktır (26,39).

PPK'lerin tedavisinde kist semptomatik olana kadar konservatif yaklaşım ön planda tutulmaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda PPK'lerin yaklaşık %80-86'sında spontan rezolüsyon gözlenirken, %5-15 oranında ise PPK'lerin olgun ve semptomatik hale geldiği gösterilmiştir (4). Olgunlaşmış PPK'lerin bir yıllık takibinde de %3-9 oranında enfeksiyon, kanama ve sarılık gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (41).

Pankreatik psödokistlerin tedavisinde EUS kılavuzluğunda endoskopik drenaj kistlerin altın standart tedavi yöntemidir. EUS kılavuzluğunda kistogastrotomi daha az maliyetli olup, daha hızlı klinik stabilite sağlayıp, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az maliyetli olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir (29,40,42). Daha önce pankreas kistinin çapı ve süresi PPK drenajı için geçerli kriterler olarak gösterilmesine rağmen son yıllarda yapılan birçok araştırmacı tarafından kabul gören diğer kriterlerin başında karın ağrısı, sürekli tokluk hissi gibi abdominal belirtilerin sürekli gözlenmesi, biliyer obstrüksiyon, kanama, enfeksiyon gibi kistin obstrüksiyonuna bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar ve kistin hızlı büyümesi (2) sayılabilir. PPK'nin enfekte olup pankreatik abseye dönüşmesi sonucunda kısa zamanda retroperitoneal abse gelişebileceğinden vakit kaybetmeden enfekte PPK'nin tanınıp drenaj sağlanması önemlidir. Seçilen drenaj tekniğinden bağımsız olarak, klinik başarının en üst düzeye çıkarılması için hastalar dikkatli bir şekilde seçilmeli ve multidisipliner bir



yaklaşım bağlamında tedavi bireysel olarak uyarlanmalıdır. Ayrıca endoskopistin yeterli tecrübeye olması önemli olup endoskopik olarak yerleştirilen stent PPK gerilemeden erken dönemde çıkarılmamalıdır.

Çalışmamızda yaşın, psödokist tedavi planında anlamlı bir faktör olmadığı görülmüştür, ayrıca sigara & alkol kullanımının ise psödokist tedavi yönetimine anlamlı bir etkisi olmadığı ancak mortalite oranları göz önüne alındığında ve işlem sıklığı açısından kontrol edildiğinde prognozun daha kötü olduğu dikkate değer bulunmuştur. Çalışmamızda daha sık olarak %58.3 ile korpusta bulunan psödokistlere drenaj işlemi uygulanmış olup, ardından baş bölümünde bulunan psödokistlere %16.7 oranında drenaj işlemi uygulanmıştır. Literatürde çalışmamızın aksine pankreatik baş bölümünde bulunan psödokistlerin daha sık olması ve daha çok semptom vermesi nedeniyle daha çok bu bölgedeki psödokistlere girişim uygulandığı görülmüştür (20,43). Ayrıca cinsiyet, kist lokalizasyonu, Ranson evrelemesi, CRP gibi parametrelerin alt grup analizinde anlamlı sonuç bulunmamış olup bir cut-off değeri saptanamamıştır. Yakın zamanda ülkemizden yapılan bir çalışmada kendiliğinden rezolüsyona uğrayan PPK'lerde girişim uygulananlara göre kist sıvısında CEA ortalama değerleri daha düşük saptanmıştır ( $1.59 \pm 1.53$  ng/mL &  $2.36 \pm 1.46$  ng/mL,  $p: 0.002$ ). Yine bu çalışmada kist boyutu 53 mm'nin altında, kist sıvısında CEA değeri  $< 1.5$  ng/mL olan ve serum direkt bilirubin değeri  $< 0.9$  mg/dl olan olgularda PPK'nin daha yüksek oranda spontan küçülmeye gittiği gösterilmiştir (4,26,41). Bizim çalışmamızda ise PPK'lerin kist sıvılarındaki CA 19-9, CEA ve amilaz değerleri arasında böyle bir farklılık saptanamamış olup, drenaj işlemi yapılan ve yapılmayan olgularda serum amilaz düzeyi, kist amilaz, kist CEA, kist CA 19-9 (malign olgular dışlanarak) kıyaslandığında, anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Hangi PPK'in spontan gerileyeceği ya da drenaj işlemine gerek olacağına dair öngör-

dürücü bir parametre de izlenmemiştir. Çalışmalarda kist sıvısı içindeki yüksek CEA seviyesi neoplastik sürecin en doğru öngörücüsü parametresi olması yanında, yüksek kist CEA düzeyleri olan kistik lezyonların kendiliğinden rezolüsyona daha az uğradığı gözlenmiştir (4,26). Çalışmamızda ise aksi yönde rezolüsyon açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Küçük vaka serilerinde kronik PPK'lerde EUS eşliğinde drenajın başarı oranları % 90'dan fazla olup drenaj sonrası rekürrens %4 gibi düşük orandadır (14). Ayrıca komplikasyon oranı da %16'dan azdır. Büyük yan etkiler; perforasyon, kanama, stent migrasyonu/tıkanması ve enfeksiyon olup sık olmasa da görülmektedirler. Çalışmamızda drenaj işlemi uygulanan 36 hastanın, 35'inde (%97.22) psödokistlerin kesitsel çap olarak rezolüsyonu başarılı olarak gerçekleşmiş olup, 1 (%2.78) hastada geçirilmiş operasyona sekonder değişen anatomi ve işlem sonrası enfeksiyon nedeniyle kısmi rezolüsyon sağlandığı saptanmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlar; tek merkezde yürütülmesi, retrospektif bir çalışma olması, olgu sayısının az olması ve hastalara ait tüm bilgilerin sistem üzerinde yapılan kayıtlardan elde edilmesidir.

Sonuç olarak; unutulmamalıdır ki görüntüleme teknikleri ve endoskopik prosedürlerdeki son gelişmelere rağmen, pankreatik kistik lezyonların teşhisi hala bir sorun olmaya devam etmektedir. Gelecekte uyarlanacak pankreatik kist yönetiminde; kist sıvısı analizi alanında yeni moleküler belirteçlerin araştırılması ve DNA dizilim tekniklerinin kullanılması; tanı konulamayıp atlanan vakalar yanında, gereksiz ameliyatların sayısını azaltarak, en sık görülen pankreatik kist olan psödokistler de dahil olmak üzere her kist tipiyle ilişkili farklı mutasyon profilleri sağlayacaktır (11). Ama şimdilik PPK'lerin tanısında özellikle EUS-İ-İAB diğer tanısal yöntemlere göre belirgin üstün-

lük göstermekle birlikte bazı vakalarda tanıya gitmek için birden fazla tanısal yöntemi ve hastanın kliniğini birlikte değerlendirmek gerekmektedir. Günümüzde PPK'lerde endoskopik drenaj zamanlaması ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Bizim uyguladığımız EUS eşliğinde drenaj işlemlerindeki yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranları bize hastaların büyük bir kısmı için bu yöntemin uygun olduğunu ve kabul edilebilir oranda risk taşıdığını göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Barthet M , Bugallo M, Moreira LS, Bastid C, Sastre B, Sahel J. Treatment of pseudocysts in acute pancreatitis. Retrospective study of 45 patients. Gastroenterologie clinique et biologique, 1992;16(11):853-859.
2. Beckingham IJ , Krige JE , Bornman PC, Terblanche J. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. Br J Surg, 1997;84(12):1638-1645.
3. Lee HJ, Kim MJ, Choi JY, Hong HS, Kim KA. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. Clinical Radiology, 2011;66(4):315-321.
4. Cannon JW , Callery MP, Vollmer CM. Diagnosis and Management of Pancreatic Pseudocysts: What is the evidence? J Am Coll Surg. 2009;209(3):385-393.
5. Elta GH , Enestvedt BK , Sauer BG , Lennon AM. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Pancreatic cysts. Am J Gastroenterol. 2007;102(10):464-479.
6. O'Toole D , Palazzo L, Hammel P, Yaghlane LB, Couvelard A, Felce-Dachez M, et al. Macrocystic pancreatic cystadenoma: The role of EUS and cyst fluid analysis in distinguishing mucinous and serous lesions. GastrointestEndosc, 2004;59(7):823-829.
7. Samarasena JB , Nakai Y, Chang KJ. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions: a practical approach to diagnosis and management. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2012; 22(2):169-185.
8. Okasha H, Behiry ME, Ramadan N, Ezzat R, Yamany A, El-Kholi S, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in diagnosis of cystic pancreatic lesions. Arab J Gastroenterol. 2019;20(2):86-90.
9. Şenol K, Akgül Ö, Gündoğdu SB , Aydoğan İ , Tez M , Coşkun F, Tihan DN. Can outcome of pancreatic pseudocysts be predicted? Proposal for a new scoring system.Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2016;22(2):150-154
10. Yamada S, Fujii T, Murotani K , Kanda M, Sugimoto H , Nakayama G, et al. Comparison of the international consensus guidelines for predicting malignancy in intraductal papillary mucinous neoplasms. Surgery, 2016;159(3):58-64.
11. Vilas-Boas F , Macedo G ; Pancreatic Cystic Lesions: New Endoscopic Trends in Diagnosis. J Clin Gastroenterol, 2018;52(1):13-19.
12. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on acute Pancreatitis, Atlanta,GA, September 11 through 13. Arch Surg 1993;128:586-590.
13. Ge PS , Weizmann M , Watson RR. Pancreatic pseudocysts: advances in endoscopic management. Gastroenterology Clinics, 2016;45(1):9-27.
14. Habashi S , Draganov PV. Pancreatic pseudocyst. World J Gastroenterol 2009;15(1).
15. Yoon WJ , Brugge WR. Pancreatic cystic neoplasms: diagnosis and management. Gastroenterol Clin North Am, 2012;41(1):103-118.
16. Curry CA , Eng J, Horton KM, Urban B, Siegelman S, Kuszyk BS, Fishman EK. CT of primary cystic pancreatic neoplasms: can CT be used for patient triage and treatment? American Journal of Roentgenology, 2000;175(1):99-103.
17. Castillo CF , Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. Archives of Surgery, 2003;138(4):427-430.
18. Attasaranya S , Pais S, LeBlanc J, McHenry L, Sherman S, DeWitt JM. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and cyst fluid analysis for pancreatic cysts. Jop, 2007;8(5):553-563.
19. Ng PY, Rasmussen DN, Vilmann P, Hassan H, Gheorman V, Burtete D, et al. Endoscopic Ultrasound-guided Drainage of Pancreatic Pseudocysts: Medium-Term Assessment of Outcomes and Complications. Endosc Ultrasound, 2013;2(4):199-203.
20. Cho CS, Russ AJ, Loeffler AG, Rettammel RJ, Oudheusden G, Winslow ER, et al. Preoperative classification of pancreatic cystic neoplasms: the clinical significance of diagnostic inaccuracy. Ann Surg Oncol, 2013;20(9):3112-3119.
21. Pitchumoni CS , Agarwal N. Pancreatic pseudocysts. When and how should drainage be performed? Gastroenterol Clin North Am 1999;28(3):615-639
22. Siegelman SS, Copeland BE, Saba GP, Cameron JL, Sanders RC, Zerhouni EA. CT of fluid collections associated with pancreatitis. AJR Am J Roentgenol 1980;134 (6):1121-1132.
23. Morgan DE , Baron TH, Smith JK, Robbin ML, Kenney PJ. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US. Radiology 1997;203:773-778

24. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Shyonai T, Hirokawa N, Morita K. Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation. *Gastrointestinal endoscopy*, 1997;45(3):268-276.
25. Hammel P, Levy P, Voitot H, Levy M, Vilgrain V, Zins M, Flejou JF, Molas G, Ruszniewski P, Bernades P. Preoperative cyst fluid analysis is useful for the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastroenterology* 1995;108:1230-1235.
26. Waaij LA, Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:383-389.
27. Song TJ, Lee SS. Endoscopic drainage of pseudocysts. *Clin Endosc*, 2014;47(3):222-226.
28. Lennon AM, Wolfgang C. Cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg*, 2013. 17(4). Percutaneous catheter drainage compared with internal drainage in the management of pancreatic pseudocyst. *Ann Surg*, 1992;215(6):571-578.
29. Adams DB, Anderson MC. Percutaneous catheter drainage compared with internal drainage in the management of pancreatic pseudocyst. *Ann Surg*, 1992;215(6):571-578.
30. Brugge WR, Lewandrowski K, Lewandrowski EL, Centeno BA, Szydio T, Regan S, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330-1336.
31. Thosani N, Thosani S, Qiao W, Fleming JB, Bhutani MS, Guha S. Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Digestive diseases and sciences*, 2010;55(10):2756-2766.
32. Jong K, Nio CY, Mearadji B, Phoa SS, Engelbrecht MR, Dijkgraaf MG, et al. Disappointing interobserver agreement among radiologists for a classifying diagnosis of pancreatic cysts using magnetic resonance imaging. *Pancreas*, 2012;41(2):278-282.
33. Oh HC, Brugge WR. EUS-guided pancreatic cystablation: a critical review (with video). *Gastrointest Endosc*, 2013;77(4):526-533.
34. Lee HJ, Kim MJ, Choi JY, Hong HS, Kim KA. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. *Clinical radiology*, 2011;66(4):315-321.
35. Fisher WE, Hodges SE, Yagnik V, Morón FE, Wu MF, Hilsenbeck SG, et al. Accuracy of CT in predicting malignant potential of cystic pancreatic neoplasms. *Hpb*, 2008;10(6):483-490.
36. Permert J, Ihse I, Jorfeldt L, Schenck HV, Arnqvist HJ, Larsson J. Pancreatic cancer is associated with impaired glucose metabolism. *The European journal of surgery. Acta chirurgica*, 1993;159(2):101-107.
37. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, Kamel IR, Schulick R, Zhang Z, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology*, 2012;142(4):796-804.
38. Langer P, Kann PH, Fendrich V, Habbe N, Schneider M, Sina M, et al. Five years of prospective screening of high-risk individuals from families with familial pancreatic cancer. *Gut*, 2009;58(10):1410-1418.
39. Kadiyala V, Lee LS. Endosonography in the diagnosis and management of pancreatic cysts. *World J Gastrointest Endosc*, 2015;7(3):213-223.
40. Farrell JJ. Pancreatic cysts and guidelines. *Digestive diseases and sciences*, 2017;62(7):1827-1839.
41. Samuelson AL, Shah RJ. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts. *Gastroenterol Clin North Am* 2012 (1):47-62.
42. Holt BA, Varadarajulu S. The endoscopic management of pancreatic pseudocysts (with videos). *Gastrointest Endosc*, 2015;81(4):804-812.
43. Giovannini M. Endoscopic Ultrasound-Guided Drainage of Pancreatic Fluid Collections. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2018;28(2):157-169.



# İnsülin direncinin akut pankreatit şiddetine etkisi

## Effect of insulin resistance on the severity of acute pancreatitis

Enes KESKİN<sup>1</sup>, Engin ALTINKAYA<sup>2</sup>

Sivas Devlet Hastanesi, <sup>1</sup>İç Hastalıkları Kliniği, Sivas

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sivas

**Giriş ve Amaç:** Akut pankreatit, pankreasın çeşitli nedenlere bağlı inflamasyondur. Tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Metabolik sendromun önemli bir bileşeni olan insülin direncinin inflamatuvar bir durum olması nedeniyle akut pankreatit hastalarında hastalık şiddetini etkileyebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda insülin direncinin akut pankreatit şiddeti ile ilişkisini araştırmayı ve diğer prognostik faktörlerle karşılaştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda klinikte akut pankreatit tanısı ile yatarak tedavi almış 84 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamız prospektif olarak dizayn edilmiştir. Akut pankreatit şiddetini belirlemek için hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları kullanılarak Atlanta Sınıflandırması, 'Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis' skoru, Imrie skoru, Ranson skoru, Balthazar skoru belirlenmiştir. Hastalarda insülin direnci değerlendirilmesi için "İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi" skoru kullanılmıştır. Buna göre insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında hastalık şiddeti açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır. **Bulgular:** Hastaların %45.2'si insülin direnci olan grupta yer aldı. Atlanta sınıflandırmasına göre 6 hasta (%7.1) şiddetli akut pankreatit olarak sınıflandırıldı. 4 hasta prerenal akut böbrek hasarı gelişmesi ve 2 hasta sepsis ve yoğun bakım gereksinimi olması nedeniyle şiddetli akut pankreatit olarak değerlendirildi. Hastalık şiddeti açısından yapılan Receiver Operating Characteristic analizinde Balthazar ve "Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi" skorunun hastaların prognozunu belirlemede güçlü oldukları görüldü (sırasıyla eğri altındaki alan; 0.955 ve 0.979). İnsülin direnci olan grubun "Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi" ve Balthazar skorları, insülin direnci olmayan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla  $p = 0.019$  ve  $p = 0.013$ ). **Sonuç:** Çalışmamızda insülin direnci olan akut pankreatit hastalarında "Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi" ve Balthazar skorlarının yüksek saptanması, insülin direnci varlığının akut pankreatitin şiddetli seyretmesi yönünde prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar kelimeler:** İnsülin direnci, HOMA-IR, BISAP, Balthazar, akut pankreatit

**Background and Aims:** Acute pancreatitis is inflammation of the pancreas due to various causes. Insulin resistance is an important component of the metabolic syndrome and causes a chronic inflammatory condition, so it may affect disease severity in acute pancreatitis patients. In our study, we aimed to investigate the relationship of insulin resistance with acute pancreatitis severity and to compare it with other prognostic factors.

**Materials and Methods:** In our study, 84 patients hospitalized in the clinic with a diagnosis of acute pancreatitis were evaluated. Our study was designed prospectively. To determine the severity of acute pancreatitis, the Atlanta Classification, Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis score, Imrie score, Ranson score, and Balthazar score were determined using the laboratory and imaging findings of the patients. The 'Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance' score was used to evaluate insulin resistance in patients. Accordingly, it was investigated whether there was a difference between the groups with and without insulin resistance in terms of disease severity. **Results:** 45.2% of the patients were in the group with insulin resistance. According to the Atlanta classification, 6 patients (7.1%) were evaluated as severe acute pancreatitis. 4 patients were evaluated as severe acute pancreatitis because of the development of prerenal acute kidney injury and 2 patients due to sepsis and need for intensive care. In the Receiver Operating Characteristic analysis performed in terms of disease severity, Balthazar and the 'Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis' score were found to be strong in determining the prognosis of the patients (Area Under the Curve; 0.955 and 0.979, respectively). When the 'Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis' and Balthazar scores of the group with insulin resistance were compared with the group without insulin resistance, a statistically significant difference was found ( $p = 0.019$  and  $p = 0.013$ , respectively). **Conclusion:** The high 'Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis' and Balthazar scores in our study in acute pancreatitis patients with insulin resistance suggest that the presence of insulin resistance can be used as a prognostic factor for severe acute pancreatitis.

**Key words:** Insulin resistance, HOMA-IR, BISAP, Balthazar, acute pancreatitis

## GİRİŞ

Akut pankreatit (AP), karın ağrısı ve kanda pankreas enzimlerinin yüksekliği ile karakterize pankreasın inflamatuvar bir hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatışın önde gelen gastrointestinal nedenlerinden biridir (1). Obezite ve safra kesesi taşı sıklığının artması nedeniyle akut pankreatit insidansı dünya çapında artmaktadır (2).

Çoğu AP vakası kendi kendini sınırlıdır da, hastaların yaklaşık %15'inde ciddi durumlar gelişmektedir. AP'de mortalite genellikle ilk iki haftalık dönemde sistemik inflamatuvar yanıt sendromu ve organ yetmezliğinden, sonrasında ise genellikle sepsis ve komplikasyonlarından kaynaklanır (3). Mortalite, interstisyel ödematöz pankreatitli hastalarda %3 ile pankreas nekrozu gelişen hastalarda %17 arasında değişmektedir (4).

Etiyolojisinde vakaların yaklaşık üçte ikisini safra kesesi taşları ve kronik alkol kötüye kullanımı oluşturmaktadır. Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) işlemi sonrasında AP gelişmesi ve hipertrigliseridemi sık görülen diğer nedenlerdir (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, diyabet, hipertrigliseridemi, morbid obezite, D vitamini eksikliği gibi metabolik anormalliklerin AP'in şiddeti ve prognozu ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (6-8). İnsülin direnci, klinik olarak insülinin glukoz homeostazını sürdürememesi olarak tanımlanır ve kronik metabolik hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynar (9). İnsülin direncinin kronik, düşük dereceli bir inflamatuvar durum olması nedeniyle, akut pankreatit gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda patojenik bir rol oynayacağı tahmin edilmektedir.

Çalışmamızda AP tanısıyla takip edilen hastalarımızın elde edilen görüntüleme ve biyokimyasal parametreleri ile Atlanta sınıflaması, yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi [Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis (BISAP)], Imrie,

Balthazar ve Ranson şiddet skorları belirlendi. AP geçiren hastaların metabolik durumunu değerlendirmek için açlık plazma glukoz ve açlık plazma insülin değerleri ölçülerek insülin direncinin homeostatik modeli değerlendirmesi [Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR)] skoru hesaplandı. HOMA-IR skoru 2.5 altı olan hastalar insülin direnci olmayan, HOMA-IR skoru 2.5 ve üstü olan hastalar insülin direnci olan hastalar olarak gruplandırıldı.

Biz bu çalışmada birincil olarak HOMA-IR skoruna göre insülin direnci olan hastalar ile insülin direnci olmayan hastalar arasında akut pankreatit şiddetinin karşılaştırılmasını amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız için Ekim 2019 ile Mart 2020 tarihleri arasında Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde akut pankreatit tanısı ile yatarak tedavi almış toplam 84 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmamız prospektif olarak dizayn edilmiştir. AP tanısı için; i) AP ilişkili tipik karın ağrısı, ii) serum amilaz/lipaz değerlerinde normalin üst sınırından 3 kat veya daha fazla artış, iii) bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans inceleme (MRI) ya da ultrasonografi (USG)'de AP bulgularının olması şartlarından 2'sinin varlığı kullanıldı. Akut pankreatit etiyojisi açısından görüntülemelerinde safra kesesinde taş ve safra çamuru görünümü mevcut olan hastalarda ön planda biliyer orijin düşünüldü, günlük alkol tüketimi 40 gr ve üzerinde olan hastalarda başka etiyojistik faktör yoksa alkol etiyojistik faktör olarak göz önüne alındı. Serum trigliserit düzeyi 500 mg/dl'nin üzerinde ve diğer nedenler ekarte edilen hastalarda hipertrigliseridemiye bağlı akut pankreatit düşünüldü. ERCP öncesi değerleri normal olan ancak ERCP sonrasında 2., 6. ve 12. saatte bakılan amilaz/lipaz değerlerinde yükselme olan ve klinik olarak karın ağrısı bulunan hastalar post-ERCP pankreatit ola-



rak değerlendirildi. Akut pankreatite neden olabilecek ilaç sorgulaması sonrası diğer nedenler de ekarte edilmesine rağmen etiyojoloji bulunamayan hastalar idiyopatik akut pankreatit olarak kabul edildi.

Her bir hastanın demografik bilgileri (yaş, cinsiyet) kaydedildi. Her hastanın yatışı sırasında açlık/tokluk glukoz, açlık insülin düzeyi, amilaz, lipaz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), total bilirubin (TB), direkt bilirubin (DB), indirekt bilirubin (IB), albümin, kan üre azotu (BUN), kreatinin, kalsiyum, C-reaktive protein (CRP) ve arter kan gazı örnekleri alındı. Hastaların posteroanterior akciğer grafisi (PAAG) çekildi. Acil servise başvurusunda bilirubin, ALP ve GGT yüksekliği mevcut biliyer pankreatit şüphesi olan ve koledok görüntülemesi amacıyla abdominal BT çekilmiş hastalara takipte ikinci BT çekilmedi. Bunun dışında kalan hastaların takibinde ve ERCP sonrası akut pankreatit kabul edilen hastalarda şiddetin belirlenmesi ve nekroz varlığının gösterilmesi amacıyla abdominal BT çekildi. Morbid obezite ve komorbid hastalıklarından dolayı BT çekilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların acil servise başvurusundan itibaren yapılan görüntülemeleriyle birlikte anamnez bilgileri, muayene bulguları, laboratuvar bulguları dikkate alınarak Atlanta sınıflandırması, Ranson kriterleri, BISAP, Imrie, Balthazar skorları değerlendirildi. Atlanta sınıflandırmasında hastaların anamnez ve laboratuvar bilgileri doğrultusunda gelişen komplikasyonlar değerlendirilerek tüm hastalar hafif-orta şiddetli-şiddetli AP olarak kategorize edildi. Ranson kriterlerinden başvuru anında bakılan parametreler dikkate alınarak skoru 3 ve üzeri olan hastalar şiddetli AP olarak kabul edildi. BISAP skorlaması için hastaların yatışından itibaren ilk 24 saatteki muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ışığında skoru

3 ve üzeri olan hastalar şiddetli AP kabul edildi. Imrie skorlaması için hastaların yatışından itibaren ilk 48 saatteki laboratuvar parametreleri değerlendirilerek skoru 3 ve üzeri olanlar şiddetli AP kabul edildi. Balthazar skorlaması için hastaların kontrastlı abdominal BT bulguları değerlendirilerek pankreatit ve nekroz bulguları doğrultusunda toplam skoru 6 ve üzeri olanlar şiddetli AP olarak kabul edildi. Hastaların CRP değeri için yatışın 48-72. saatlerinde çalışılan değerler dikkate alındı. Hastalar CRP değerine göre < 150 mg/L olanlar düşük, ≥ 150 mg/L olanlar yüksek şeklinde sınıflandırıldı. Hastaların HOMA-IR skorları açlık plazma glukozu (mg/dL) x açlık insülin (uU/mL) / 405 formülü kullanılarak hesaplandı ve HOMA-IR skoru < 2.5 olanlar insülin direnci olmayan; ≥ 2.5 olanlar insülin direnci olan grup şeklinde ayrıldı. Hastaların açlık plazma glukozu ve açlık insülin değerleri için en az 12 saatlik açlık sonrası sabah alınan kanları kullanıldı.

### Etik Kurul

Çalışmamız için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.12.2019 tarih ve 2019-12/02 sayılı karar ile izin alınmıştır. Çalışma, Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyularak yapılmıştır. Çalışma öncesi hastalar bilgilendirilmiş, olur formunu doldurarak onam vermişlerdir.

### İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 23.0 versiyonu (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı. Veri seti hakkında bilgi sahibi olmak amacıyla tanımlayıcı istatistikler ve frekans tabloları hazırlanmıştır. Normal dağılıma uygun olan değişkenlerin iki kategorili karşılaştırmalarında bağımsız örneklem t testi; çoklu karşılaştırmalarında ANOVA uygulanmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan değişken/lerin iki kategorili karşılaştırmalarında Mann-Whitney U; çoklu karşıla-



tırmalarında Kruskal-Wallis H testleri uygulanmıştır. Kategorik değişkenler ise Ki-Kare Analizi ile incelenmiştir. Ayrıca sayısal değişkenlerin arasındaki olası bir değişim Spearman Korelasyon Testi ile araştırılmıştır. Veri setinde yer alan skorların gruplandırılması ile birbirlerine göre eşik değerleri Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yardımıyla ortaya çıkartılmıştır. Tüm analizlerde p değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda yer alan 84 hastanın demografik özellikleri incelendiğinde hastaların yaş ortalaması  $63.46 \pm 15.71$  (23-94) olarak saptandı. Hastaların %53.6'sının (n = 45) kadın, %46.4'ünün (n = 39) erkek olduğu görüldü. Hastaların HOMA-IR skorları hesaplanarak istatistiksel analiz için < 2.5 (n = 46; %54.8) ve  $\geq 2.5$  (n = 38; %45.2) olanlar şeklinde ayrıldı. HOMA-IR skoru ortalaması  $2.38 \pm 1.76$  olarak bulundu. Hastaların CRP değerlerinin ortalaması  $109.5 \pm 98.26$  mg/dL olarak hesaplandı ve hastalar istatistiksel analiz için CRP değeri < 150 mg/dL (n = 64; %76.2) ve  $\geq 150$  mg/dL (n = 20; %23.8) olanlar şeklinde 2 gruba ayrıldı. Hastaların toplam yatış süresi en az 3 gün en fazla 36 gün olarak ve toplam yatış sürelerinin ortalaması  $9.87 \pm 5.59$  olarak saptandı. Tüm hastalar AP sebepleri gözden geçirilerek etiyolojik açıdan gruplara ayrıldı ve Atlanta sınıflandırması, BISAP, Imrie, Ranson ve Balthazar skorlama sistemlerine göre değerlendirilerek sınıflandırıldı (Tablo 1).

Atlanta sınıflandırmasına göre 6 hasta (%7.1) şiddetli AP olarak sınıflandırıldı. 4 hasta prerenal akut böbrek hasarı gelişmesi ve 2 hasta sepsis ve yoğun bakım gereksinimi olması nedeniyle şiddetli akut pankreatit olarak değerlendirildi. Komplikasyon gelişen hastalarda CRP değeri komplikasyon gelişmemiş hastalara kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $\mu \pm$  std. sırasıyla:  $95.68 \pm 81.85$ ;  $289.17 \pm 124.01$ ;  $p < 0.001$ ).

**Tablo 1** Hastaların yaş, cinsiyet, etiyoloji, HOMA-IR skoru, CRP ve hastalık şiddetine göre sınıflandırılması

Parametre	N (%)
Cinsiyet	
Kadın	45 (53.6)
Erkek	39 (46.4)
HOMA-IR	
Düşük	46 (%54.8)
Yüksek	38 (%45.2)
CRP	
Düşük	64 (%76.2)
Yüksek	20 (%23.8)
Etiyoloji	
Safra Taşı	61 (%72.6)
Alkol	4 (%4.8)
Post-ERCP AP	5 (%6)
Hipertrigliseridemi	2 (%2.4)
Idiyopatik	12 (%14.3)
Atlanta	
Hafif	48 (%57.1)
Orta Şiddetli	30 (%35.7)
Şiddetli	6 (%7.1)
BISAP	
Hafif	74 (%88.1)
Şiddetli	10 (%11.9)
Imrie	
Hafif	67 (%79.8)
Şiddetli	17 (%20.2)
Ranson	
Hafif	69 (%82.1)
Şiddetli	15 (%17.9)
Balthazar	
Hafif	71 (%84.5)
Şiddetli	13 (%15.5)

HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi, CRP: C-reaktif protein, Post-ERCP AP: Post-endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi akut pankreatit, BISAP: Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi.

Atlanta sınıflandırmasına göre veriler karşılaştırıldığında şiddetli AP ile hafif ve orta şiddetli AP grupları arasında CRP değeri, BISAP, Imrie ve Balthazar skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo 2).

Atlanta sınıflandırmasına göre şiddetli AP için yapılan ROC analizinde en yüksek eğri altındaki alan [Area Under the Curve (AUC)] değeri BISAP skoru için saptandı (AUC 0.979). BISAP skoru için

**Tablo 2** Atlanta sınıflamasına göre hasta ölçümleri ve skorlarının tanımlayıcı istatistikleri ve Kruskal-Wallis H testi sonuçları

Parametre	Atlanta Sınıflandırması			p
	Hafif (n = 48; %57.1)	Orta (n = 30; %35.7)	Şiddetli (n = 6; %7.1)	
	( $\mu \pm \text{std}$ )	( $\mu \pm \text{std}$ )	( $\mu \pm \text{std}$ )	
CRP	59.90 $\pm$ 51.92	152.93 $\pm$ 88.93	289.17 $\pm$ 124.01	< 0.001
Yatış Süresi	7.60 $\pm$ 2.77	11.10 $\pm$ 4.78	21.83 $\pm$ 9.22	< 0.001
BISAP	0.85 $\pm$ 0.74	1.67 $\pm$ 0.84	3.17 $\pm$ 0.41	< 0.001
Imrie	0.92 $\pm$ 0.74	2.07 $\pm$ 1.05	3.67 $\pm$ 0.52	< 0.001
Balthazar	2.06 $\pm$ 1.06	4.07 $\pm$ 1.55	6 $\pm$ 0.0	< 0.001
Ranson	1.29 $\pm$ 0.99	1.57 $\pm$ 1.07	2.17 $\pm$ 0.98	0.110

$\mu \pm \text{std}$ : ortalama  $\pm$  standart sapma, CRP: C-reaktif protein, BISAP: Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi.

**Tablo 3** Atlanta sınıflandırmasına göre ROC analizi tablosu

Parametre	EAA	Std. Sapma	p	95% GA		Kesim Noktası	PPD	NPD
				Alt Sınır	Üst Sınır			
CRP	0.897	0.065	0.001	0.770	1.000	234	92.31	83.33
BISAP	0.979	0.015	< 0.001	0.950	1.000	2.5	94.87	100.00
Imrie	0.957	0.023	< 0.001	0.911	1.000	2.5	85.90	100.00
Balthazar	0.955	0.022	< 0.001	0.911	0.999	4.5	80.77	100.00
Ranson	0.706	0.085	0.094	0.539	0.873	-	-	-

EAA: Eğri altındaki alan, Std. Sapma: Standart sapma, GA: Güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, CRP: C-reaktif protein, BISAP: Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi.

**Tablo 4** HOMA-IR skoru ile BISAP ve Balthazar skorlarının çapraz tablosu ve Ki-kare sonucu

		n (%)	HOMA-IR		p
			Düşük	Yüksek	
BISAP	Düşük	n (%)	44 (%59.5)	30 (%40.5)	0.019
	Yüksek	n (%)	2 (%20.0)	8 (%80.0)	
Balthazar	Düşük	n (%)	43 (%60.6)	28 (%39.4)	0.013
	Yüksek	n (%)	3 (%23.1)	10 (%76.9)	

HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik modeli değerlendirilmesi, BISAP: Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi.

cut-off değeri 2.5 olarak alındığında %94.87 pozitif prediktif değer hesaplandı. Balthazar skorunun AUC değeri 0.955 olarak saptandı ve şiddetli AP hastalarını belirlemede cut-off değeri 4.5 alındığında pozitif prediktif değeri %80.77 olarak hesaplandı (Tablo 3).

BISAP skoru yüksek saptanan hastaların çoğunluğunu HOMA-IR skoru yüksek hastaların oluş-

turduğu, aynı şekilde Balthazar skoru yüksek olan hastaların da çoğunluğunda HOMA-IR skorunun yüksek olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre HOMA-IR skoru düşük ve yüksek grupları arasında sayısal ve kategorik karşılaştırmada Balthazar skoru ile birlikte BISAP skoru için de anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p = 0.013 ve p = 0.019) (Tablo 4).

**Tablo 5** CRP ile diğer parametreler arasındaki korelasyon analizi sonuçları

	BISAP	Imrie	Balthazar	Yatış Süresi	Ranson	
CRP	r	0.403	0.568	0.556	0.571	0.184
	p	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.047</b>

Yatak başı akut pankreatit şiddet indeksi. CRP: C-reaktif protein.

Çalışmamızda akut pankreatit hastalarının CRP değeri ile şiddet skorları ve yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı ( $p < 0.05$ ). Buna göre CRP değerindeki artışla BISAP skorunda %40.3; Imrie skorunda %56.8; Balthazar skorunda %55.6; yatış süresinde %57.1 ve Ranson skorunda %18.4 ihtimalle artış beklenmektedir (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Akut pankreatit (AP), klinik ve morfolojik olarak oldukça değişken bir hastalık görünümüne sahip, ciddi vakalarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olan yaygın bir durumdur (10). En sık safra taşları ve alkol kullanımına bağlı gelişen inflamatuvar sürecin sonunda gelişebilecek lokal ve sistemik komplikasyonlarıyla yaşamı tehdit edebilir (11).

Çalışmamızda AP ile takip edilen hastalarda mevcut insülin direncinin hastalığın seyrini değiştirebilecek bir prognostik faktör olup olmadığını araştırdık. Bunun için etiyolojisi değişken olan AP hastalarımızda insülin direnci varlığını HOMA-IR skoru ile değerlendirerek insülin direnci olan ve olmayan hasta gruplarında AP şiddetini göstermesi açısından CRP, yatış süresi, şiddet skora sistemlerini karşılaştırdık. Beraberinde hastalarımızda cinsiyet, yaş, etiyoloji gibi faktörlerle şiddet göstergeleri arasında ilişki araştırıldı. Literatürde AP şiddetini belirlemede yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri; revize Atlanta sınıflandırması, Ranson kriterleri, Balthazar skorlaması, BISAP skoru ve Imrie (Modifiye Glasgow II) skoru çalış-

mamızda kullanılmıştır. Her hastada APACHE II skoru belirlenmesi için kullanılan parametreler değerlendirilemediğinden çalışmanın devamında istatistiksel analize dahil edilmemesine karar verildi.

İnsülin direnci ve buna bağlı hiperinsülinemi, inflamatuvar yanıtta artışa ve birçok organ ve sistemi etkileyebilen metabolik bozukluklara yol açabilir. İnsülin direnci klinik olarak en sık metabolik sendrom ve diyabetes mellitus ile birlikte görülür. Kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve hiperlipidemi, insülin direnci olan hastalarda sık görülür (12).

İnsülin direnci kronik, düşük dereceli bir inflamatuvar durum olduğundan, insülin direncinin akut pankreatit gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda patojenik bir rol oynadığı varsayılmaktadır. Bu hipotez, önceden var olan diyabetin; AP gelişmesi ve AP'te lokal ve sistemik komplikasyonları artırarak ciddi AP'ye ilerleme riskini artırdığına dair elde edilen kanıtlarla desteklenmektedir (13).

Obezite ve insülin direnci varlığında lökosit sayısı, adipositlerden salınan tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interlökin 6 (IL-6) ve karaciğerden salınan CRP gibi inflamatuvar biyobelirteçler artar (14).

Çalışmamızda HOMA-IR skoruna göre düşük ve yüksek olarak ayrılan hastalarda sayısal olarak karşılaştırılan parametreler arasında Balthazar skoru ortalaması için anlamlı farklılık saptandı. Buna göre insülin direnci (IR) olan hastalarda Balthazar skoru ortalaması insülin direnci olmayan hastalara göre daha yüksekti ( $p = 0.020$ ).

HOMA-IR skoru ile şiddet skorlamaları ve CRP için veriler kategorik olarak karşılaştırıldığında ise Balthazar skoru ile birlikte BISAP skoru için de anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla  $p = 0.013$  ve  $p = 0.019$ ). Bir başka deyişle çalışmamızda Balthazar skoru ve BISAP skoruna göre şiddetli AP geçiren hastalarda insülin direnci görülme sıklığının daha yüksek olduğu ve bunun hastalık seyrine anlamlı düzeyde etki ettiği gösterildi.

İnsülin direnci (IR) ile AP şiddeti arasındaki ilişkinin araştırıldığı Yalnız ve ark.nın yaptığı bir çalışmada AP hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında HOMA-IR skoru karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (15). Ancak bu çalışma AP şiddeti açısından hastaları kategorize etmediğinden bizim çalışmamızdan daha farklı bir değerlendirme yapılmıştır. Cho ve ark.nın yaptığı bir prospektif çalışmada ise insülin direnci olan grupta şiddetli AP görülme sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ciddi AP ve yoğun bakım ihtiyacı gelişmesi açısından HOMA-IR skoru yüksekliği bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada insülin direnci olan grupta Atlanta sınıflandırmasına göre şiddetli akut pankreatitin daha sık olduğu saptanmıştır (16). Köksal ve ark.nın, ERCP yapılan 141 hasta ile yaptıkları bir çalışmada ise ERCP yapılan ve sonrasında AP gelişen hasta grubunda HOMA-IR skoru AP gelişmeyen gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (17). Ancak bu çalışmada hastalar sadece AP gelişmesi açısından izlenmiş olup AP gelişenler hastalık şiddeti açısından kategorize edilmemiştir.

Atlanta sınıflandırmasına göre şiddetli AP için yapılan ROC analizlerinde elde edilen sonuçlara bakıldığında AUC değeri CRP, BISAP skoru, Imrie skoru ve Balthazar skoru için yüksek bulunmuş olup BISAP skoru en yüksek AUC ve en yüksek pozitif prediktif değere sahip bulunmuştur. Çalışmamızda hastalarımızın CRP değeri ile sayısal olarak hesaplanabilen tüm şiddet skorları arasında anlamlı düzeyde pozitif yönlü korelasyon sap-

tanmıştır. Bu skorlama sistemlerinin hiç birinde kriter olarak CRP değeri kullanılmamaktadır.

Tenner ve ark. yaptıkları bir çalışmada akut pankreatit şiddeti ile Balthazar skoru arasında pozitif bir korelasyon saptamıştır (18). Bizim çalışmamızda BT'de akut pankreatit derecesini belirlemek için Balthazar skoru kullanıldı ve insülin direnci olan hasta grubumuzda Balthazar skoru insülin direnci olmayan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı.

Papachristou ve ark.nın yaptığı bir çalışmada BISAP skorunun ciddi akut pankreatitli hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada BISAP skoru diğer prediktör faktörler ile korele olmakla birlikte yatak başı kolay bir şekilde hesaplanması ile diğer prediktör faktörlere kıyasla öne çıktığı belirtilmiştir (19). Bizim çalışmamızda da akut pankreatit şiddetini değerlendirmek için kullandığımız skorlama sistemlerinden biri BISAP skorlama sistemiydi. Hastalarımızdan IR olan grupta hesaplanan BISAP skoru, IR olmayan grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamıza göre BISAP skoru şiddetli AP hastalarını belirlemede oldukça güçlüdür ve HOMA-IR skoruna göre insülin direnci olan AP hastalarında BISAP skorunun anlamlı düzeyde yüksek olması dikkat çekicidir.

Balthazar skorunun değerlendirmeye alınabilmesi için abdominal BT'si olmayan hastalar çalışma dışında tutulduğundan hasta sayısının fazla olmaması çalışmamızın kısıtlayıcı yanlarından biridir. Bunun yanı sıra günümüzde akut pankreatit hastalarını değerlendirmede sıklıkla kullanılan APACHE II skorlaması istatistiksel analize dahil edilememiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda şiddetli AP hastalarını belirlemede kullanılabilecek parametrelerin karşılaştırıldığı analizlerde BISAP ve Balthazar skoru ön plana çıkmıştır. İnsülin direnci olan AP

hastalarında BISAP ve Balthazar skorunun; insülin direnci olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olması insülin direnci varlığının AP şiddetini etkileyen ve prognozu belirlemede kullanılabilecek bir parametre olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States : 2012 Update. *Gastroenterology* 2012;143:1179-87. e3.
2. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, et al; Working Party of the Program Committee of the Bangkok World Congress of Gastroenterology 2002. Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl):S15-39.
3. Gloor B, Mu CA, Worni M, et al. Late mortality in patients with severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:975-9.
4. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1098-103.
5. Kahaleh M, Freeman M. Prevention and management of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography complications. *Clin Endosc* 2012;45:305-12.
6. Huh JH, Jeon H, Park M, et al. Diabetes mellitus is associated with mortality in acute pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:178-83.
7. Krishna SG, Hinton A, Oza V, et al. Morbid obesity is associated with adverse clinical outcomes in acute pancreatitis: A propensity-matched study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1608-19.
8. Huh JH, Kim JW, Lee KJ. Vitamin D deficiency predicts severe acute pancreatitis. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7:90-5.
9. Haas JT, Biddinger SB. Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:206-10.
10. Bollen TL. Acute pancreatitis: international classification and nomenclature. *Clin Radiol* 2016;71:121-33.
11. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet* 2015;386:85-96.
12. Altunoglu EG. Insulin resistance. *Istanbul Med J* 2012;13:137-40.
13. Mikó A, Farkas N, Garami A, et al. Preexisting diabetes elevates risk of local and systemic complications in acute pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2018;47:917-23.
14. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005;5:70-5.
15. Yalın M, Toksoy R, Demirel U, et al. Insulin resistance and adipocytokine levels in patients with acute pancreatitis. *The Turkish Journal of Academic Gastroenterology* 2012;11:103-9.
16. Cho SK, Huh JH, Yoo JS, et al. HOMA-estimated insulin resistance as an independent prognostic factor in patients with acute pancreatitis. *Sci Rep* 2019;9:14894.
17. Koksall AR, Boga S, Alkim H, et al. Insulin resistance as a novel risk factor for post-ERCP pancreatitis: A Pilot Study. *Dig Dis Sci* 2016;61:2397-405.
18. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al. Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1997;113:899-903.
19. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:435-41; quiz 442.

**Etik Kurul:** Çalışma için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.12.2019 tarih ve 2019-12/02 sayılı karar ile izin alınmıştır.

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





# Parkinson hastalarında perkütan endoskopik gastrojejunostomi katateri takılan hastalarımızın takibi: Tek merkez deneyimi

Follow-up of the patients with percutaneous endoscopic gastrojejunostomy catheter placements in Parkinson's disease: A single center experience

© Nurten TÜRKEL KÜÇÜKMETİN, © Tefik SOLAKOĞLU

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Tekirdağ

**Giriş ve Amaç:** Perkütan endoskopik gastrotomi ve perkütan endoskopik gastrojejunostomi enteral nutrisyonda sık kullanılan yöntemlerdir. Son yıllarda ileri evre Parkinson Hastalığı tedavisinde, Levodopa/Karbidopa intestinal jel, perkütan endoskopik gastrojejunostomi ile uygulanmaktadır. Biz, burada Parkinson Hastalığı tedavisi için pull tekniği ile perkütan endoskopik gastrojejunostomi katateri yerleştirilen hastalarımızın takiplerini sunmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Mayıs 2019 - Mart 2022 yılları arasında perkütan endoskopik gastrojejunostomi takılan 11 hasta incelendi, hastalara ait demografik veriler, işlem sonrası komplikasyonları ve işlem tekrarları değerlendirildi. **Bulgular:** Perkütan endoskopik gastrojejunostomi takılan hastaların 1'i (%9) kadın, 10'u erkek (%91), yaş ortalaması  $63.5 \pm 11.2$  olup en genç hasta 43 ve en yaşlı hasta 78 yaşındaydı. Onbir hastaya perkütan endoskopik gastrojejunostomi takılması, perkütan endoskopik gastrotomi ve jejunal tüp değişimi olmak üzere toplam 23 endoskopik işlem uygulandı. İlk perkütan endoskopik gastrojejunostomi takılması sonrasında perkütan endoskopik gastrojejunostomi seti ve/veya sadece jejunal katater replasmanı arasındaki ortalama süre  $310.5 \pm 252.3$  gün iken en kısa süre 60 gün, en uzun süre 674 gündü. Replasmanlar arasındaki en kısa süre 26 gün iken, en uzun süre 641 gündü. Hiçbir hastada akut ya da majör komplikasyon görülmezken, jejunal katater tıkanması (3'ü ilaç ile, 1'i king olması) %28.5 oranında en fazla görülen minör komplikasyon olmuştur. Bunu sırasıyla %21.4 (3 olgu) stoma enfeksiyonu, %14.2 (2 hasta) perkütan endoskopik gastrotomi aşınması, %14.2 (2 hasta) jejunal tüpün yanlışlıkla çekilmesi, %7.1 perkütan endoskopik gastrotomi tıkanması (n=1) ve %7.1 (n=1) perkütan endoskopik gastrojejunostomi setinin çekilmesi izlemiştir. Ondört adet toplam advers olay bildirilmiştir. **Sonuç:** Perkütan endoskopik gastrojejunostomi yerleştirme ve değiştirmesi güvenli bir prosedürdür, ancak perkütan endoskopik gastrojejunostominin uzun süreli kullanımını ve dayanıklılığını araştıran çok az veri bulunmaktadır, replasman için en iyi zamanı ve uzun süreli klinik sonuçları gösteren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Perkütan endoskopik gastrojejunostomi, PEG-J, komplikasyon, süre

**Background and Aims:** Percutaneous endoscopic gastrotomy and percutaneous endoscopic gastrojejunostomy are frequently used methods in enteral nutrition. In recent years, in the treatment of advanced Parkinson's disease Levodopa/Carbidopa intestinal gel is given with percutaneous endoscopic gastrojejunostomy. In this study we aimed to present the follow-up of our patients who had percutaneous endoscopic gastrojejunostomy catheter. **Materials and Method:** Eleven patients who underwent percutaneous endoscopic gastrojejunostomy placement between March 2019 - May 2022 were examined, demographic data of the patients, complications after the procedure, and procedure repetitions were evaluated. **Results:** One (9%) of the patients with percutaneous endoscopic gastrojejunostomy were female and 10 were male, mean age was  $63.5 \pm 11.2$  years, the youngest patient was 43 years old, and the oldest was 78 years old. We performed a total of 23 procedures. The mean time between percutaneous endoscopic gastrojejunostomy placement and/or jejunal tube replacement after the first percutaneous endoscopic gastrojejunostomy insertion was  $310.5 \pm 252.3$  days, while the shortest time was 60 days and the longest was 674 days. The shortest time between replacements was 26 days, while the longest was 641 days. Although no serious or major adverse event related to the procedure was observed in any patients, jejunal-catheter occlusion (3 with medication, 1 with king) was the most common minor complication with a rate of 28.5%, followed by stoma infection in 21.4% (n: 3), 14.2% (n: 2) percutaneous endoscopic gastrotomy abrasion, 14.2% (n: 2) accidental removal of jejunal tube, 7.1% percutaneous endoscopic gastrotomy occlusion (n: 1) and 7.1% (n: 1) percutaneous endoscopic gastrojejunostomy set withdrawal. A total of fourteen adverse events were reported. **Conclusion:** Percutaneous endoscopic gastrojejunostomy placement and replacement are safe procedures, but there isn't any enough data investigating the long-term use and durability of percutaneous endoscopic gastrojejunostomy, prospective studies are needed to demonstrate the best timing for replacement and long-term clinical outcomes.

**Key words:** Percutaneous endoscopic gastrojejunostomy, PEG-J, complication, duration



## GİRİŞ

Perkütan endoskopik gastrotomi (PEG) ve perkütan endoskopik gastrojejunostomi (PEG-J) enteral beslenmede, minimal invaziv ve güvenilir prosedür olması nedeniyle birçok hastada tercih edilen işlem olmuştur (1,2). Gastroparezi, gastrik outlet obstrüksiyonu, şiddetli gastroözofageal reflü hastalığı olanlarda, mide rezervinin az olduğu gastrik rezeksiyon gibi durumlarda ya da tekrarlayan aspirasyon öyküsü olanlarda PEG-J endikasyonu vardır (3,4). 1988'de nazojejunal tüp ile ardışık levodopa uygulamasının dirençli Parkinson hastalığı tedavisinde etkili olduğunun gösterilmesi ile ilk kez 2005 yılında İsveç'te gastrotomi yoluyla Levodopa/Carbidopa intestinal jel uygulaması onaylanmıştır (5) ve son yıllarda ileri evre Parkinson hastalığı tedavisinde Levodopa/Carbidopa intestinal jelin (LCIG) uygulanmasında PEG-J altın standart bir prosedür olarak görülmektedir. Böylece LCIG'in sürekli intrajejunal infüzyonu ile yeterli plazma levodopa konsantrasyonu sağlanarak Parkinson hastalarında motor dalgalanmalar ve yaşam kalitesi iyileşmektedir (6,7).

LCIG'in etkinliği ve güvenilirliği hakkında çalışmalar vardır (8-10), ancak PEG-J güvenilirliği ve replasman için en iyi zamanlamayı gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Üretici firmalar PEG-J'nin yırtılma ve aşınmasını göz önüne alarak, yıllık replasmanı önermektedirler (11).

Biz ünitemizde Parkinson hastalığı tedavisi için pull tekniği ile PEG-J takılan ve replasmanı yapılan hastalarımızın takiplerini ve komplikasyonlarını sunmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endoskopi Ünitesinde Mayıs 2019-Mart 2022 yılları arasında Parkinson hastalığı tedavisinde LCIG verilmek üzere PEG-J takılan 11 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait demog-

rafik veriler, işlem sonrası komplikasyonlar ve işlem tekrarları değerlendirildi. PEG-J prosedürü deneyimli iki endoskopist tarafından (> 10 yıl) pull tekniği ile standart gastroskop kullanılarak ve ışığın transillimünasyonu görülerek uygulandı. İşlem öncesinde hastalara proflaktik antibiyotik verildi. Jejunal (J) tüpü yerleştirme ve pozisyon vermede forseps kullanıldı. Forseps ile yakalanan tüp endoskop ile distal duodenum/ proksimal jejunuma taşındı, forseps J tüpün ucunu tutarken skop yavaşça mideye çekildi, skop midede iken forseps açıldı ve J tüp serbestleştirildi (Resim 1). İşlem sonrasında pompa disfonksiyonu olmadığı sürece rutin görüntüleme yapılmadı. Hasta yakınları PEG-J tüpünün bakımı konusunda endoskopi hemşiresi tarafından bilgilendirildi. İşlem sırasında Abbvie 15 Fr ya da 20 Fr PEG tüpü, 9 Fr J katater uzantılı kit kullanıldı (Abbvie Inc, North Chicago, IL, USA).

Bu yazıda sadece, hastaların endoskopik girişimleri ve komplikasyonları incelendi, LCIG tedavisine yanıt değerlendirilmedi.

## İstatiksel Analiz

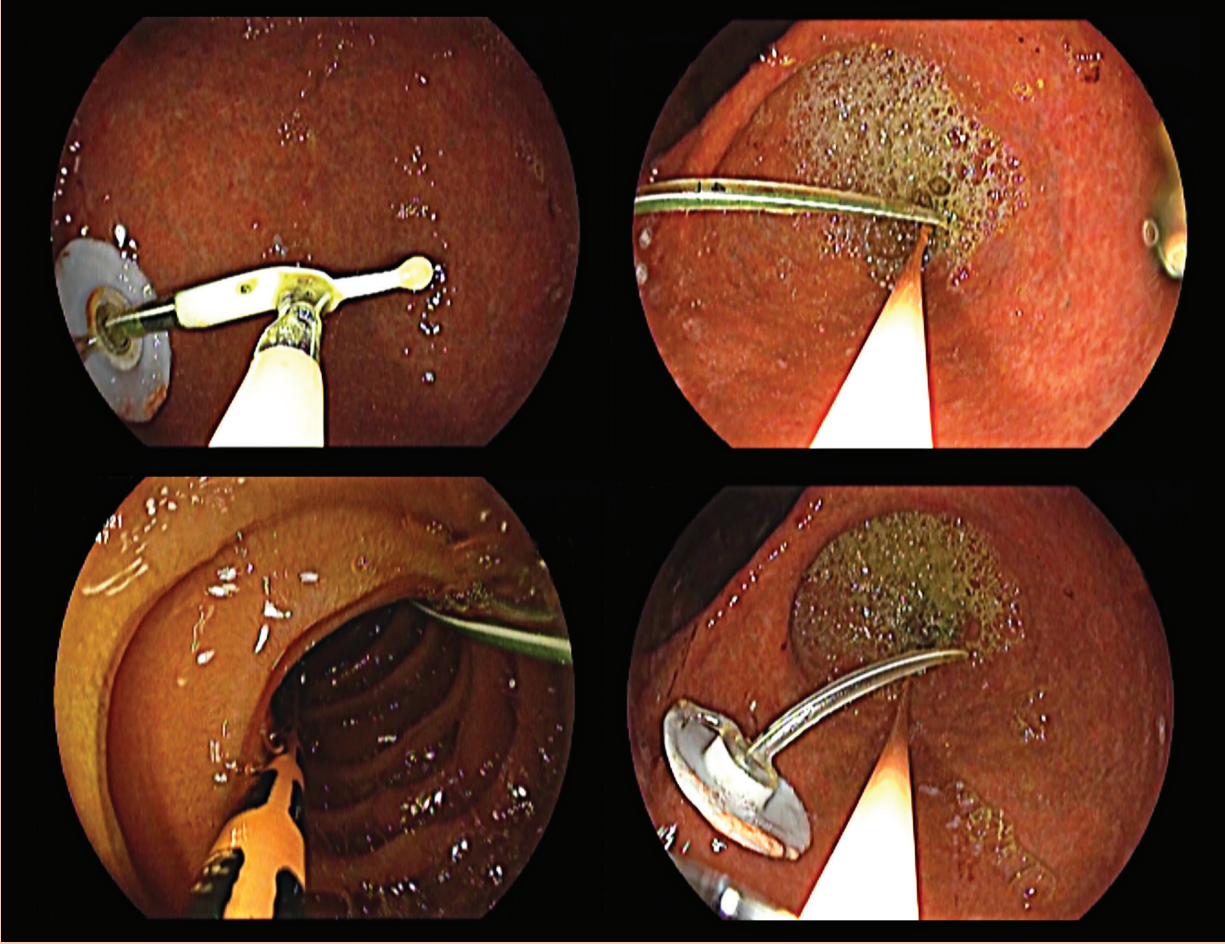
Parametreler 'SPSS 22 for Windows' istatistik programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ile grup incelendi. Kategorik (nominal) değerler yüzde (%) olarak ifade edildi ve sürekli sayısal (kantitatif) değerler ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) ile ifade edildi.

## Etik Kurul

Bu çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.11.2021 tarih ve 2021.257.11.01 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

## BULGULAR

PEG-J takılan hastaların 1'i (%9) kadın, 10'u (%91) erkekti, yaş ortalaması  $63.5 \pm 11.2$ , en genç hasta 43, en yaşlı hasta 78 yaşındaydı. On bir has-



**Resim 1.** PEG-J yerleştirilmesi.

taya PEG-J takılması, PEG ve J tüp değişimi olmak üzere toplam 23 endoskopik işlem uygulandı. Sekiz hastaya 15 Fr'lik PEG takılırken, 3 hastaya beslenme amacıyla 20 Fr'lik PEG takıldı, J katater uzantıları 9 Fr'ti.

Kadın hastamızı PEG-J takılmasından 61 gün sonra Covid-19 enfeksiyonu nedeniyle kaybettik, bunun dışında takipte olan en genç hasta miyokardial enfarktüs nedeniyle exitus olmuştur.

İlk PEG-J takılması sonrasında PEG-J seti ve/veya sadece J katater replasmanı arasındaki ortalama süre  $310.5 \pm 252.3$  gün iken, en kısa süre 60 gün, en uzun süre 674 gündü. Replasmanlar arasındaki

en kısa süre 26 gün iken, en uzun süre 641 gündü ve veri kesildiği tarihte hastanın PEG-J seti komplikasyonsuz olarak çalışır durumdaydı.

Genel olarak bakıldığında PEG-J takılması ve/veya replasmanları arasında ortalama süre  $214 \pm 207$  gündü.

On bir hastanın 6'sında (%54.5) ilk takılan PEG-J seti sorunsuz olarak çalışmaktadır ve replasman yapılmamıştır. Üç hastada 1 kez, 1 hastada ise 3 kez PEG-J seti komple değiştirilirken, 2 hastada 1 defa, 1 vakada ise 3 kez J tüpü değişimi yapılmıştır. Hastaların demografik verileri ve işlem sayıları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1** Hastaların demografik verileri/işlem sayıları

Hasta No	Yaş/Cinsiyet	İlk PEG-J Tarihi	Replasman/ J Tüp Değişim Sayısı
1	64/E	13.12.2021	0
2	78/E	12.08.2021	2
3	72/E	11.08.2021	0
4	63/K	9.07.2021	Covid ex
5	43/E	9.05.2019	2
6	76/E	19.08.2020	4
7	46/E	28.08.2020	0
8	67/E	20.06.2020	4
9	65/E	28.10.2020	0
10	68/E	26.11.2020	0
11	56/E	15.03.2022	0

Bir hastada işlem sonrasında bulantı, kusma ve karın ağrısı gelişmiştir. Hastaya 5. günde bilgisayarlı batın tomografisi çekilmiş ve kontrol üst gastrointestinal endoskopi yapılmış, J tüpünün yerinde olduğu görülmüştür. Hastanın yakınmaları bir hafta içinde kaybolmuş ve LCIG tedavisini alabilmiştir. Bunun dışında hiçbir hastada akut ya da majör komplikasyon görülmezken, J katater tıkanması (Resim 2) (3'ü ilaç ile, 1'i king olması) %28.5 oranında en fazla görülen minör komplikasyon olmuştur. Bunu sırasıyla %21.4 (3 olgu) ile stoma enfeksiyonu, %14.2 (2 hasta) ile PEG aşınması

ve %14.2 (2 hasta) J tüpün yanlışlıkla çekilmesi, %7.1 ile PEG tıkanması (1 hasta) ve %7.1 (1 hasta) ile PEG-J setinin çekilmesi izlemiştir. On dört adet toplam advers olay bildirilmiştir. Tablo 2'de advers olaylar özetlenmiştir.

### TARTIŞMA

Son yıllarda Parkinson hastalığı tedavisinde PEG-J yöntemi ile verilen LCIG'in hastaların motor fluktasyonlarını ve hayat kalitelerini düzelttiği bilinmektedir (5,6,7,12).

**Resim 2.** J tüpün ilaç ile tıkanması.



**Tablo 2** Advers Olaylar n (%)

Bulantı/kusma-karın ağrısı	n: 1 (7.1)
Stoma enfeksiyonu	n: 3 (2.,4)
PEG'de aşınma	n: 2 (14.2)
Aksidental J tüpün çekilmesi	n: 2 (14.2)
J tüpün tıkanması	n: 4 (28.5)
PEG setinin çekilmesi	n: 1 (7.1)
PEG tıkanması	n: 1 (7.1)

PEG-J'nin dayanıklılığını ve uzun süre kullanımını araştıran az sayıda literatür vardır ve bu konuyla ilgili mevcut veriler genellikle enteral beslenen immobil hasta popülasyonundan elde edilmiştir (7).

Perkütan gastrojejunostominin komplikasyon oranı düşüktür ve majör komplikasyon oranı PEG'e benzer (%1.2 vs %1.7). Peritonit, gastrointestinal kanama, gömülü tampon sendromu, nekrotizan fasiit, paralitik ileus, intestinal iskemi, intestinal perforasyon ve sepsis majör advers olaylar arasında yer alır (13). Peristomal yara enfeksiyonu, granülom oluşum, stomadan kaçak, peritonit, pnömoperitonium ve gastrik çıkış obstrüksiyonu minör komplikasyonlar arasında sayılmaktadır (14). PEG-J'de jejunal tüpün mideye retrograde migrasyonu PEG'den farklı bir komplikasyondur ve insidansı %9.5 - %42 arasında bildirilmiştir (15). David ve ark çalışmalarında ortalama 25 günde hastaların %11.1'inde mideye migrasyon saptamışlardır (12). Bizim olgu serimizde hiçbir hastada J tüpün retrograde migrasyonu görülmemiştir.

Yamashita ve ark. 104 hastanın ortalama 21 aylık takiplerinde %29.4 minör, %43.1 majör advers olay bildirmişlerdir (16). Yapılan çeşitli çalışmalarda, advers olayları; PEG-J işlemine bağlı, cihaza bağlı ya da LCIG'in farmakolojik etkisine bağlı şeklinde üç grupta sınıflamışlar ve genel olarak %54.5 - %94 arasında advers olaylar bildirilmiştir (8,17,18). Blasie ve ark. 63 hastayı kapsayan ve

19 ay süren çalışmalarında, 24 saatten fazla hospitalizasyon, cerrahi veya anestezi gerektiren ya da ilacın kesilmesini gerektiren durumları ciddi advers olay (%6.8) değerlendirmişler, hastaların %90.5'inde en az bir komplikasyon görülürken, toplam 340 advers olay rapor etmişlerdir ve en sık görülen komplikasyonlar; granülom, PEG çevresinde sızıntı, stoma enfeksiyonu (abse, dermatit gibi) olmuştur. Cococcia ve ark.ları ise retrospektif yaptıkları (73 hasta, 21 ay takip) çalışmalarında, işlem esnasında ya da ilk 24 saat içinde gelişen komplikasyonları acil, 30 gün içinde ortaya çıkanları kısa dönem, 30 günden sonra gelişenleri ise uzun dönem advers olay şeklinde sınıflamışlardır (11). Literatürde advers olayların çoğunun ilk 4 hafta içinde post-prosedürel ağrı ya da enfeksiyon ile ilişkili olduğu tarif edilmiştir. Cococcia ve ark.ının kohortunda ise enfeksiyöz komplikasyon kaydedilmezken, advers olayların çoğu (%63.5) PEG-J işlemi takip eden ilk 6 ayda görülmüştür. Bizim çalışmamızda 11 hastaya toplam 23 işlem yapılmış ve total 14 advers olay gözlenmiştir (Tablo 1). Bir hastada işlem sonrası bulantı, kusma ve karın ağrısı gelişmiş, bilgisayarlı batın tomografisinde J tüpün yerinde olduğu görülmüş ve başka bir patoloji saptanmamış ve hasta LCIG tedavisini alabilmiştir. Bunun dışında hiçbir hastada akut komplikasyon gözlenmemiştir. Hastada gelişen karın ağrısının postprosedürel olduğu düşünülmüştür.

Rus ve ark.; 103 hastayı içeren ve 14 yıl gibi uzun takip süresi olan çalışmalarında %48.8 LCIG ilişkili, %32.4 PEG-J'ye bağlı ve %19.6 alet ilişkili toplam 296 advers olay bildirim yapmışlardır ve bunların %24.3'ü PEG-J takılmasını takip eden 24 saat içinde görülmüştür (19). Aynı çalışmada PEG-J prosedürü ile ilişkili komplikasyonlar arasında lokal ya da subkutan enfeksiyon, pnömoperitonium, iç tüpün mukozada yaptığı irritasyona bağlı gastrik ülser, ileus, abse, gastro-kutanöz fistül, peritonit ve gömülü tampon sendromu sayılırken, cihaza bağlı advers olaylar arasında ise dislo-

kasyon, kazara tüpün çekilmesi, diskonneksiyon, intestinal tüpün düğümlenmesi, cihazın kırılması yer almıştır (RUS). Türkiye’de Sücüllü Karadağ ve ark. 22 hastayı kapsayan çalışmalarında 12 hastada (%54.6) PEG-J ilişkili, 8 hastada (%36.4) cihaz ilişkili komplikasyon bildirmişler, PEG-J’ye bağlı yan etkilerin 1/3’ü akut batın ve yoğun bakım gerektiren ileus gibi majör advers olaylardır (10).

Literatürde %0.5 - 1.3 oranında bildirilen pnömo-peritonium PEG ve PEG-J işlemlerinde sık gözlenen bir olaydır. Genellikle klinik bir önemi yoktur (7). İlk 72 saat içinde mide duvarının peritoneal kaviteye yapışmasından önce PEG tüpünün içeri ve dışarı hareketi, gastrostomi insizyonunun büyüklüğü, tüp çevresi temizliği ya da işlem sırasında fazla hava verilmesi pnomoperitoniuma neden olabilir.

PEG-J’nin hayatı tehdit eden, antibiyotik ve/veya cerrahi tedavi gerektiren diğer önemli bir komplikasyonu peritonittir ve literatürde %2.8 - 3.8 oranında bildirilmiştir (20-22). Bizim serimizde hiçbir olguda peritonite rastlanmamıştır.

Komplikasyonlar arasında olgu sunumu şeklinde PEG-J tüpünde bezoar oluşumu, buna bağlı gastrik outlet obstrüksiyon, başka bir olguda yine bezoara bağlı duodenal obstrüksiyon ve ince barsak intüsesiyonu (23), perforasyon ve fistül oluşumu (24), PEG-J tüpünün ince barsağı iç içe geçirip (telescopying) kısaltması ve kolona migrasyonu (5), J tüpün mideye retrograde migrasyonuna bağlı duodenal bulb perforasyonu (25) rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamızda, en sık gözlenen komplikasyon %28.5 oranında J tüpün tıkanması (3’ü ilaç, 1’i king olması) iken, bunu sırasıyla stoma enfeksiyonu (%21.4), aksidental J tüpün çekilmesi, PEG-J aşınması (%14.2), PEG’in çekilmesi ve PEG setinin tıkanması izlemiştir.

Enteral nutrisyonda kullanılan PEG-J setinin iç tüpünün süresi ortalama 3-6 ay arasında değişmektedir. Ancak LCIG infüzyonunda bu süre hak-

kında kesin veri yoktur. Epstein ve ark. 1. yılın sonunda hastaların %37’sinde J tüpün replasmanına gerek duymazken, Cococcia ve ark. ise PEG-J değişim süresini ortalama 12 ay olarak vermişlerdir. Çeşitli yayımlarda acil replasmanı azaltmak için PEG-J setinin elektif değişimi 1. yılda önerilmektedir (7,11), ancak Rus ve ark. ise acil replasman gerekmediği sürece PEG-J setini her 2 yılda bir değiştirmişlerdir (19). Yamashita ve ark. serilerinde 1. yılın sonunda hastaların %54.9’unda, 2. yılın sonunda ise %22.5’inde orginal PEG-J tüpünün kaldığını rapor etmişlerdir (16). Bizim vakalarımızın 6’sında (%54.5) ilk takılan PEG -J seti durmaktadır, (ortalama 387 gün, min: 76 gün, maks: 641 gün), bu hastalardan biri stoma enfeksiyonu nedeniyle antibiyoterapi almıştır, değişim yapılmamıştır. PEG-J setinin güvenliği ve dayanıklılığı konusunda değişik veriler vardır. PEG-J tüp replasmanını gerektiren advers olayların çoğu ilk bir yıl içinde gelişmektedir, bu nedenle tüp replasmanlarının ilk yıl içinde yapılması tavsiye edilmektedir, ayrıca altı ayda bir yapılan kontrollerin advers olayları erken tanıma açısından yararlı olabileceği düşünülmektedir (7,16).

Sonuç olarak; biz, hasta sayımızın az olmasına rağmen, takip süremiz ve komplikasyon oranlarına göre PEG-J prosedürünün iyi donanımlı merkezlerde tecrübeli endoskopistler tarafından yapıldığında güvenli bir işlem olduğunu gösterdik. Ancak datanın retrospektif toplanması bilgi eksikliğine neden olabilir. PEG-J replasmanı için en iyi zamanlamayı, güvenilir işlemi ve klinik sonucu belirlemek için prospektif ve multidisipliner çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Etik Kurul:** Bu çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 30.11.2021 tarih ve 2021.257.11.01 sayılı kararı ile onaylanmıştır. 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.

## KAYNAKLAR

1. MacFadyen BV, Catalano MF, Rajjman I, Ghobrial R. Percutaneous endoscopic gastrostomy with jejunal extension: a new technique. *Am J Gastroenterol* 1992;87:725-8.
2. DeLegge MH. Percutaneous endoscopic gastrostomy. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2620-3.
3. Poteet SJ, Holzman MD, Melvin WV, Sharp KW, Poulouse BK. Inpatient mortality and length of stay comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and percutaneous endoscopic gastrojejunostomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010;20:587-90.
4. Toh Yoon EW, Yoneda K, Nakamura S, Nishihara K. Percutaneous endoscopic transgastric jejunostomy (PEG-J): a retrospective analysis on its utility in maintaining enteral nutrition after unsuccessful gastric feeding. *BMJ Open Gastroenterol* 2016;3:e000098.
5. Taki S, Maekita T, Sakata M, et al. Migration of a percutaneous endoscopic gastrojejunostomy tube into the colon with small intestinal telescoping. *Clin Endosc* 2019;52:616-9.
6. Fernandez HH, Boyd JT, Fung VSC, et al. Long-term safety and efficacy of Levodopa-Carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2018;33:928-36.
7. Epstein M, Johnson DA, Hawes R, et al. Long-term PEG-J tube safety in patients with advanced Parkinson's Disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e159.
8. Miyae N, Yabe H, Nomoto M, Nagai M. Effect of percutaneous endoscopic gastrojejunostomy tube placement on levodopa pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2019;75:1753-5.
9. Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D. Levodopa-Carbidopa intestinal gel in Patients with Parkinson's Disease: A systematic review. *CNS Drugs* 2016;30:381-404.
10. Sucullu Karadag Y, Saltoglu T, Erdogan Kucukdagli F, et al. Comprehensive assessment of levodopa-carbidopa intestinal gel for Turkish advanced Parkinson's disease patients. *Turk J Med Sci* 2021;51:84-9.
11. Cococcia S, Rovedatti L, Lenti MV, et al. Safety and durability of PEG-J: a single-centre experience. *Scand J Gastroenterol* 2020;55:1377-80.
12. Johnson DY, Gallo C J.R, Agassi AM, et al. Percutaneous gastrojejunostomy tubes: Identification of predictors of retrograde jejunal limb migration into the stomach. *Clin Imaging* 2021;70:93-6.
13. Hucl T, Spicak J. Complications of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30:769-81.
14. Rahnemai-Azar AA, Rahnamaiazar AA, Naghshizadian R, Kurtz A, Farkas DT. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol* 2014;20:7739-51.
15. Zener R, Istl AC, Wanis KN, et al. Thirty-day complication rate of percutaneous gastrojejunostomy and gastrostomy tube insertion using a single-puncture, dual-anchor technique. *Clin Imaging* 2018;50:104-8.
16. Yamashita K, Yube Y, Yamazaki Y, et al. The impact of tube replacement timing during LCIG therapy on PEG-J associated adverse events: a retrospective multicenter observational study. *BMC Neurol* 2021;21:242.
17. Blaise A-S, Baille G, Carrière N, et al. Safety and effectiveness of levodopa-carbidopa intestinal gel for advanced Parkinson's disease: A large single-center study. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176:268-76.
18. Simoni S, Nigro P, Filidei M, et al. PEG-J replacement for duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: a retrospective study. *BMC Neurol* 2022;22:25.
19. Rus T, Premzl M, Križnar NZ, et al. Adverse effects of levodopa/carbidopa intrajejunal gel treatment: A single-center long-term follow-up study. *Acta Neurol Scand Epub* 2022 Jul 28.
20. Tsuboi T, Watanabe H, Funasaka K, et al. Peritonitis after percutaneous endoscopic gastrojejunostomy for levodopa-carbidopa intestinal gel treatment despite concomitant use of gastropexy. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2018;6:64-6.
21. Sensi M, Cossu G, Mancini F, et al. Which patients discontinue? Issues on Levodopa/carbidopa intestinal gel treatment: Italian multicentre survey of 905 patients with long-term follow-up. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;38:90-2.
22. Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT, et al. Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials. *Mov Disord* 2016;31:538-46.
23. Dixon R, Burton S, Jo Taylor L, Richeson BL, Fang JC. Bezoar formation on percutaneous endoscopic gastrojejunostomy tube causing gastric outlet obstruction and small-intestinal intussusception. *VideoGIE* 2019;4:416-7.
24. Marano M, Pizzicannella M, di Biase L, et al. Jejunal pulling syndrome: a peculiar LCIG complication. *Parkinsonism Relat Disord* 2018;52:113-4.
25. Kalkan IH, Dişibeyaz S, Önder FO, et al. A rare complication of percutaneous endoscopic gastrojejunostomy (PEG-J): duodenal bulb perforation due to retrograde migration. *Acta Gastroenterol Belg* 2012;75:276-7.





## Whipple hastalığı ve multiple myelom birlikteliği: Nadir bir olgu sunumu

Coexistence of Whipple's disease and multiple myeloma: A rare case report

✉ Azar ABIYEV<sup>1</sup>, ✉ Harun KÜÇÜK<sup>1</sup>, ✉ Beyza Hilal KINDAN<sup>2</sup>,  
✉ Kübra ÇALIŞKAN GÜNEŞ<sup>3</sup>, ✉ Ayşe DURSUN<sup>3</sup>, ✉ İbrahim DOĞAN<sup>1</sup>,  
✉ Tarkan KARAKAN<sup>1</sup>

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

Whipple hastalığı, ağırlıklı olarak gastrointestinal sistemi etkilemekle birlikte birçok sistemi tutabilen, nadir görülen enfeksiyöz bir hastalıktır. Whipple hastalığının immünsupresyon ile ilişkili olduğu düşünülse de, bu konuda net bir bilgi yoktur. Aynı zamanda hematolojik malignitelerde Whipple hastalığının görüldüğüne dair herhangi bir vaka rapor edilmemiştir. Whipple hastalığı ve multiple myelomun birlikte görüldüğü nadir bir vakadan bahsedeceğiz.

**Anahtar kelimeler:** Malabsorbsiyon sendromu, Whipple hastalığı, multiple myelom

Whipple's disease is a rare infectious disease that predominantly affects the gastrointestinal tract, but can involve many systems. Although Whipple's disease is thought to be associated with immunosuppression, there is no clear information on this subject. Also, no cases of Whipple's disease have been reported in hematological malignancies. We will talk about a rare case where Whipple's disease and multiple myeloma are seen together.

**Key words:** Malabsorption syndrome, Whipple disease, multiple myeloma

### GİRİŞ

Whipple hastalığı (WH), gram pozitif bir bakteri olan *Tropheryma whipplei* (*T. whipplei*) neden olduğu kronik enfeksiyöz bir hastalıktır. Bu hastalık ilk kez 1907 yılında fizyoloji alanında ilk Amerikan Nobel Ödülü sahibi Dr. George Hoyt Whipple tarafından tanımlansa da, hastalığın etkeni olan *T. whipplei*'nin ilk başarılı kültürü yaklaşık bir asır sonra, 2000 yılında gerçekleştirilmiştir (1). WH gastrointestinal sistemde emilim bozukluğu yapmakla birlikte, aynı zamanda kardiyovasküler, merkezi sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi gibi diğer sistemleri de etkiler (2). WH nadir görülür ve literatürde sadece vaka raporları bulunmaktadır.

Bu yazıda, WH ve multiple myelomun (MM) birlikte görüldüğü ve tedavi sonrası dramatik iyileşmenin olduğu nadir bir olgudan bahsedeceğiz.

### OLGU SUNUMU

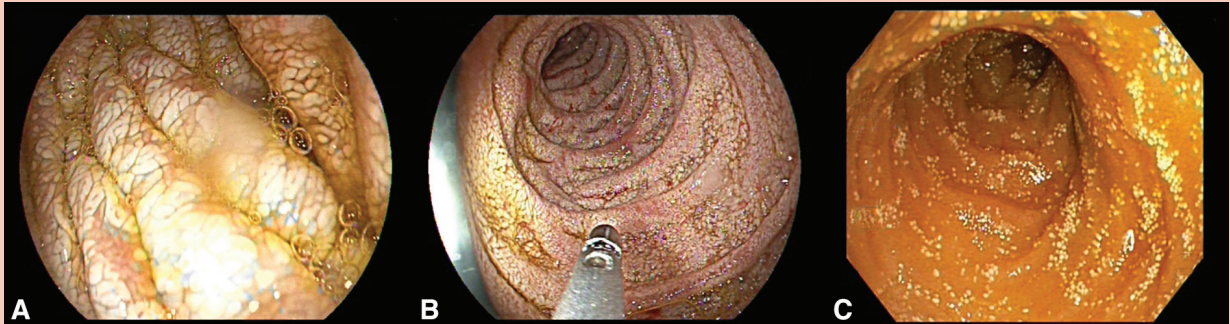
Otuz altı yaşında kadın hasta son 2 aydır olan karın ağrısı, karında şişlik, bel ağrısı, ishal ve kilo kaybı nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın ishali 2 aydır, günde 7-8 kez, bol miktarda ve sulu karakterdedi. Sol alt kadranda, yemekle artan ve gaz çıkarmakla rahatlayan karın ağrısı mevcuttu. Bel ağrısı ve halsizlik nedeniyle günlük aktivitesi kısıtlanmıştı. Karında şişkinliği son 1 ayda tedrici

olarak gelişmişti. Hastanın 3-4 yıldır olan kas-eklem ağrıları nedeniyle fibromiyalji düşünülmüştü, ancak düzenli ilaç kullanmıyordu. 8 ay önce laparoskopik kolesistektomi yapılmış ve sonrasında intra-abdominal enfeksiyon nedeniyle 1 hafta hastanede yatmıştı.

Fizik muayenede vital bulgular normaldi, hasta kaşektik görünümdeydi, karında distansiyon ve tüm kadranda hafif hassasiyet mevcuttu, defans ve rebound bulgusu yoktu. Kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve nörolojik muayenesinde patoloji saptanmadı. Hastanın boyu 165 cm, kilosu 38 kg, vücut kitle endeksi 14.4 kg/m<sup>2</sup> idi. Hastanın kan tetkiklerinde lökosit 10.6 x10<sup>3</sup>/uL (4.4 - 12.6), hemoglobin 9.4 g/dl (12-14.6), ortalama eritrosit hacmi 83 fL (82 - 98), trombosit 328 x10<sup>3</sup>/uL (173 - 390), glukoz 95 mg/dL (74 - 100), kan üre azotu 24.88 mg/dL (7.94 - 20), kreatinin 0.4 mg/dL (0.51 - 0.95), ürik asit 7.1 mg/dL (2.6 - 6), total protein 6.6 g/dL (6.6 - 8.3), albümin 1.8 g/dL (3.5 - 5.2), C reaktif protein (CRP) düzeyi 11 mg/L (0 - 5), eritrosit sedimentasyon hızı 76 mm/st (0 - 15), protrombin zamamı (INR) düzeyi 2 (0.8 - 1.2) olarak bulundu. Hastanın elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve viral hepatit markerları normaldi. Tam idrar tetkikinde 2+ proteinüri saptandı. Gayta mikroskopik incelemesinde patoloji görülmedi. Yapılan asit örneklemesinde hücre sayısı düşüktü, serum asit

albümin gradiyenti 1 olarak bulundu. Abdomen ultrasonografi incelemesinde patoloji saptanmadı. Hastada kronik ishal, kilo kaybı, hipoalbümine mi ve asit olduğu için ön planda malabsorbsiyon sendromları düşünülerek etiyoloji araştırılması ve tedavi açısından servise yatırıldı.

Hastanın kalori ihtiyacı hesaplanarak enteral ve parenteral beslenme başlandı. Hastada bakılan çölyak markerları negatif saptandı. Muhtemel emilim bozukluğunun altında yatan nedenlerinin araştırılması açısından özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) ve kolonoskopi yapıldı. ÖGD'de duodenum mukozası sedef renginde izlendi, villuslar atrofik görünümde ve duodenal foldlar normaldi, biyopsiler alındı (Resim 1). Kolonoskopide terminal ileum mukozasında yer-yer beyaz renkli depozitler görüldü, kolon mukozası ödemliydi, biyopsiler alındı (Resim 1). Duodenumdan ve ileumdan alınan biyopsi incelemelerinde villuslarda yer yer kabalaşma izlenmiş olup lamina propriada immünohistokimyasal olarak CD68 pozitif ve periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif köpüksü makrofajların infiltrasyonu saptandı, Kongo kırmızısı ile amiloid depolanması görülmedi (Resim 2). Hastada Whipple hastalığı düşünülerek doksisisiklin 100 mg 2x1 ve hidroksiklorokin 200 mg 3x1 başlandı. Tedavinin 3. gününde hastanın karın ağrısı azaldı ve dışkılama sayısı 2-3/gün'e kadar geriledi. Hastanın kontrol idrar tetkikinde de proteinürininin



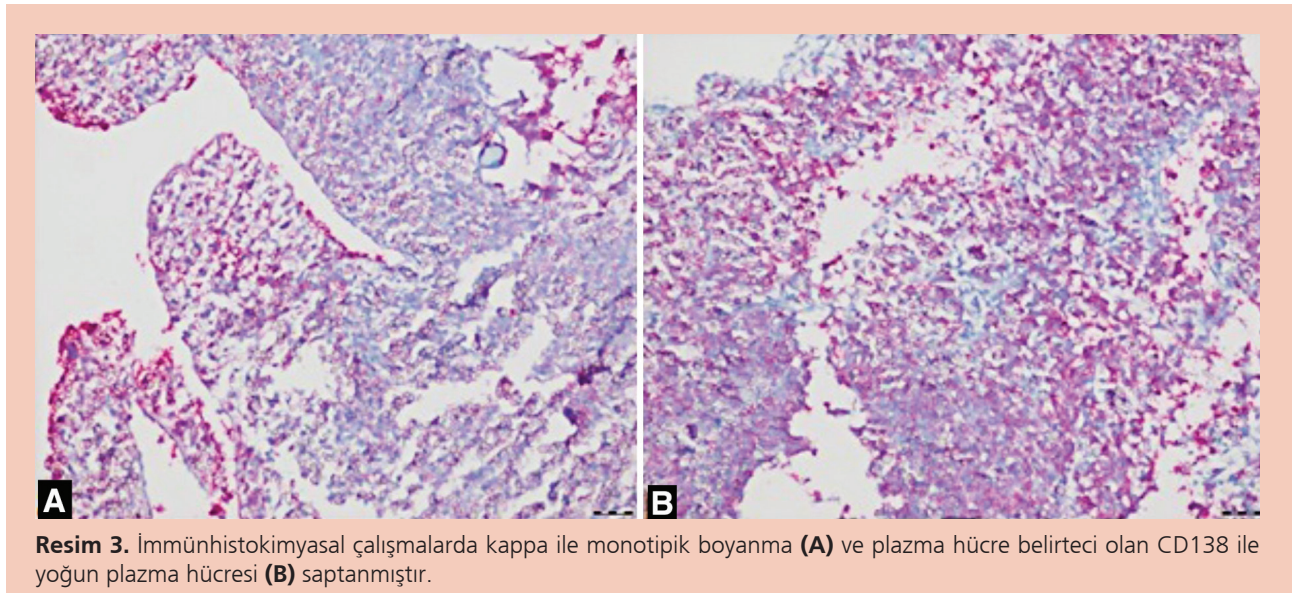
**Resim 1.** Duodenumda mukoza sedef renginde, villuslar atrofik görünümde, yaygın beyaz renkli depozitler mevcut, duodenal foldlar normal (A, B), ileumda yer-yer beyaz renkli depozitler mevcut (C).

devam etmesi üzerine 24 saatlik idrarda protein miktarı hesaplandı ve 1.5 g/gün olarak saptandı. Proteinüri etyolojisine yönelik bakılan antinükleer antikor (ANA), anti-çift sarmallı DNA antikorları (anti-dsDNA), anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve anti-glomerüler bazal membran antikor (anti-GBM) gibi antikorlar negatif saptandı. Hastanın bel ağrısı, eşlik eden anemisi ve tetkiklerinde albümin/globülin oranında ters dönmesi ol-

duğu için multiple myelom ön tanısıyla tetkikleri yapıldı. Serum protein elektroforezinde gama globülin 37.32% (11.5 – 18.6), serum immünfiksasyon elektroforezinde serbest kapa hafif zincir > 165 mg/L (3.3 – 19.4) olarak bulundu. Bunun üzerine hastaya kemik iliği biyopsisi yapıldı ve plazma hücresi oranı %80 saptandı (Resim3). Hastaya multiple myelom tanısı konularak hematoloji kliniğine devredildi.



**Resim 2.** Duodenum mukozasında lamina propriayı infiltre eden köpüksü makrofajlar; H&E (A), köpüksü makrofajların sitoplazmasında PAS pozitif granüler boyanma; DPAS (B).



**Resim 3.** İmmünohistokimyasal çalışmalarda kapa ile monotipik boyanma (A) ve plazma hücre belirteci olan CD138 ile yoğun plazma hücresi (B) saptanmıştır.



Hematoloji kliniğinde yattığı sürece hastaya daratumumab tedavisi verildi ve ardından otolog kök hücre nakli yapıldı. Hastanın doksisisiklin/hidroksiklorokin tedavisi 1 ay sonra trimetoprim/sulfometoksazol (TMP-SMX) 160 mg/800 mg PO 2x1 olarak değiştirildi ve 1 yıla tamamlandı. Hasta Whipple hastalığı ve multiple myelom açısından 1 yıldır remisyonda takip edilmektedir. Olgu sunumuyla ilgili olarak aileden yazılı onam alınmıştır.

## TARTIŞMA

*T. whipplei*, 19 yaşına kadar kırsal bir ortamda yaşayan ve atık su veya kanalizasyon ile sık sık temas eden bireylerin dışkı kültürlerinde oldukça yaygın olan, her yerde bulunan bir bakteridir. WH'nin insidansına ilişkin veriler hala bilimsel kanıttan yoksundur. Batı İsviçre ve Almanya'da yapılan daha önceki çalışmalarda, yılda yaklaşık olarak milyonda bir WH insidansı tahmin edilmiştir (3). Nadir görülmesi, sağlıklı bireylerin dışkı ve tükürük örneklerinde *T. whipplei*'nin izole edilmesi ve WH'nin sinsi bir seyir izlemesi nedeniyle prevalansının kesin olarak tahmin edilmesi zordur (4). İtalya'nın kuzeybatı kesimiyle ilgili küçük bir çalışmada, WH'nin prevalansını 1 milyonda 3 olarak tahmin etmek mümkün olmuştur (5).

Hastalığın klasik tablosu dört ana belirti ile karakterize edilir: artralji, kilo kaybı, ishal ve karın ağrısı. Hastalık, 4 aydan 6 yıla kadar uzayabilen bir zaman aralığı ile iki farklı faza sahiptir. İlk faz, büyük eklemlerin gezici artriti veya artraljisi ile karakterizedir. İkinci aşama, katabolizmaya yol açar ve kronik ishal, kilo kaybı, karın ağrısı ve şişkinlik gibi gastrointestinal semptomları içerir; bu aşamada malabsorbsiyona bağlı k vitamini eksikliği görülebilir ve bu da protrombin zamanında uzamaya neden olarak alt gastrointestinal kanama ile sonuçlanabilir. Asit ise hipoalbuminemiye sekonderdir (5). Bizim hastamızda, 3-4 yıldır kas-eklem ağrıları mevcutmuş, ancak hastanın belirtilerinin fibromiyaljiye bağlı olabileceği düşü-

nülmüştü ve bazı dönemlerde non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar kullanmıştı. Başvuru anında hastalığın ikinci aşamasında olan hastada kronik ishal ve kilo kaybı gibi malabsorbsiyon belirtileri ve asit mevcuttu.

WH'lı hastaların çoğunda, gastrointestinal semptomlarının olup olmadığına bakılmaksızın, intestinal sistem tutulumu vardır. Bu nedenle klinik olarak WH şüphesi olan bir hastaya birincil tanı yaklaşımı ÖGD ile mukozal biyopsi olmalıdır. Yamağı lezyonları olan hastalarda örnekleme hatalarından kaçınmak için, ince bağırsağın mümkün olduğunca distal bölgelerinden çoklu (yaklaşık 5) biyopsi örnekleri alınmalıdır (3). Endoskopide WH'li hastaların çoğunda distal duodenum ve jejunum mukozası anormaldir. Hastaların yaklaşık dörtte üçünde beyazımsı-sarı plak benzeri yamalar gözlenir veya mukoza soluk sarı görünebilir. Bizim vakamızda olduğu gibi bazı vakalarda duodenumda, distal ileumda beyaz renkli lipid depozitleri ve villuslarda düzleşme görülebilir (6). Patolojide rutin hematoksilin-eozin ve PAS boyaları ile histolojik inceleme, genellikle tanıya ulaşmak için yeterlidir; ancak WH tanısı konurken PAS pozitif histolojik bulguların diğer yöntemlerle tamamlanması önerilir. Geleneksel olarak, elektron mikroskopu karakteristik boyut ve şekle sahip bakterileri göstererek bu amaç için kullanılmıştır, ancak şu anda polimerize zincir reaksiyonu tercih edilen doğrulayıcı testtir (3). Bizim vakamızda elektron mikroskopide duodenum ve ileumda lamina propria da immünohistokimyasal olarak CD68 pozitif ve PAS pozitif köpüksü makrofajların infiltrasyonu mevcuttu (Resim 2).

WH için optimal tedavi rejimi şu anda bilinmemektedir. Tek randomize kontrollü bir tedavi çalışmasında bildirilen genel olarak olumlu sonuçlara dayanarak, Alman kılavuzları seftriakson ile 2 haftalık bir indüksiyon fazını ve ardından en az 1 yıl süreyle oral TMP-SMX'i önermektedir. Buna karşılık, Fransız referans merkezinden

yazarlar, birincil tedavi şekli olarak doksisisiklin/ hidroksiklorokin ile 1 yıllık oral tedaviyi şiddetle tavsiye etmektedir, ancak doksisisiklin ile uzun süreli tedaviyi destekleyen az sayıda yayınlanmış vaka mevcuttur (3). Bizim vakamızda, doksisisiklin/ hidroksiklorokine yanıt alınan hastada tedaviye 1 ay devam edildi, sonrasında immünkompetan hastalarda fırsatçı enfeksiyon profilaksisinde de yer aldığı için TMP-SMX'e geçildi ve 1 yıl bu tedaviye devam edildi. Hastada WH açısından nüks gözlenmedi.

İmmün yanıt eksiklikleri ve bazı konakçı özelliklerinin WH gelişimi ile uyumlu olduğu görülmektedir (1). Bizim hastamızda da tanı anında mevcut olan MM'un sebep olduğu immün yanıt eksikliği sonucu WH gelişmiş olabilir. Ancak hastamızda kas-eklem şikayetlerinin 3-4 yıldır olması ve hastanın ikinci fazda prezente olması da hastalık ge-

lişimine MM zemininde olduğuna dair şüpheler oluşturmaktadır. Literatürü taradığımızda WH ve MM birlikteliğine ait bir vakaya rastlamadık. Hematolojik hastalık ilişkisi ile ilgili literatür taramasında ise remisyonda olan bir Whipple hastasında 6 yıl sonra non-Hodgkin lenfoma (NHL) geliştiği ile ilgili bir olgu mevcuttu (7).

Sonuç olarak bu sunumumuzda oldukça nadir bir hastalık olduğu bilinen Whipple hastalığı ile önemli bir hematolojik malignite olan multiple myelom hastalığının eşzamanlı tespiti ve her iki hastalığın da uygun tedavi ile başarılı bir şekilde takip edilmesini sunarak literatüre katkı sağlama-yı amaçladık.

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

## KAYNAKLAR

1. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. N Engl J Med 2007;356:55-66.
2. Antunes C, Singhal M. Whipple Disease. [Updated 2021 Jul 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441937/>
3. Mark Feldman, Lawrence S. Friedman, Lawrence J. Brandt. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management 11th edition. Philadelphia:Saunders, 2020. pp 1769-1778.
4. Lopes A, Santos AF, Alvarenga MJ, Mello E Silva A. Whipple's disease: a rare case of malabsorption. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr2017222955.
5. Biagi F, Balduzzi D, Delvino P, et al. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015;34:1347-8.
6. Melas N, Amin R, Gyllemark P, et al. Whipple's disease: the great masquerader-a high level of suspicion is the key to diagnosis. BMC Gastroenterol 2021;21:128.
7. Gruner U, Goesch P, Donner A, Peters U. Morbus Whipple und Non-Hodgkin-Lymphom [Whipple disease and non-Hodgkin lymphoma]. Z Gastroenterol 2001;39:305-9.





## Humerus metastasis of hepatocellular carcinoma: A rare case report

Hepatosellüler kanserin humerus metastazı: Nadir bir olgu sunumu

Şehmus ÖLMEZ<sup>1</sup>, Bünyamin SARITAŞ<sup>1</sup>, Özgür KÜLAHÇI<sup>2</sup>,

Gökhan SÖKER<sup>3</sup>, Osman ÇİLOĞLU<sup>4</sup>

Departments of <sup>1</sup>Gastroenterology, <sup>2</sup>Pathology, <sup>3</sup>Radiology, and <sup>4</sup>Orthopedics and Traumatology, University of Health Sciences, Adana City Training and Research Hospital, Adana

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver tumor. Hepatocellular carcinoma usually makes metastasis to bones. Prognosis of bone metastasis of hepatocellular carcinoma is becoming better with early diagnosis and improvements in treatment modalities. As survival increases, bone metastasis is faced more. However, humerus metastasis is very rare. Bone metastasis may result in symptoms and pathologic fractures. Hepatocellular carcinoma metastasis of bone worsens patients' quality of life. Early diagnosis and proper treatment are very important. Herein we report a rare case with humerus metastasis of hepatocellular carcinoma which is treated with resection and endoprosthesis

**Key words:** Hepatocellular carcinoma, humerus, metastasis

Hepatosellüler karsinom karaciğerin en sık görülen primer tümörüdür. Hepatosellüler karsinom sıklıkla kemiklere metastaz yapar. Hepatosellüler karsinom prognozu erken tanı ve tedavi modalitelerindeki ilerleme nedeniyle giderek daha iyi hale gelmektedir. Sağkalım arttıkça kemik metastazları ile daha çok karşılaşılmaktadır. Bununla birlikte humerus metastazı çok nadirdir. Kemik metastazları semptomlar ve patolojik fraktürlerle sonuçlanabilir. Hepatosellüler karsinomun kemik metastazı hastanın yaşam kalitesini kötüleştirebilir. Erken tanı ve uygun tedavi çok önemlidir. Burada hepatosellüler karsinomun humerus metastazı olan ve rezeksiyon ve endoprotez ile tedavi edilen nadir bir olguyu sunacağız.

**Anahtar kelimeler:** Hepatosellüler karsinom, humerus, metastaz

### INTRODUCTION

Bone metastasis is common in hepatocellular carcinoma (HCC) and metastasis is frequently observed in advanced disease. The prevalence bone metastasis of HCC is in rising trend, recently (1). HCC usually metastases to axial skeletal bones and ribs but humerus metastasis is very rare. Presence of bone metastasis has been associated with worse prognosis (2,3).

Pathologic fractures and press due to bone metastasis worsen patients' quality of life and there is no specific guideline for the treatment of these patients (3-5).

Malignancies that metastases to humerus are lung, breast and prostate carcinoma at mostly. Metastasis of HCC to humerus is very rare (6,7). Herein we report a rare case with humerus metastasis of HCC which is treated with resection and endoprosthesis.

### CASE REPORT

Sixty five years old male patient has been diagnosed liver cirrhosis related to hepatitis B virus 40 months ago and treated with tenofovir disoproxil fumarate. Seven months ago, his abdominal magnetic resonance imaging (MRI) revealed liver

mass with 7.7x3.5 in size, in the lateral portion of segment 6-7, in right liver lobe. The mass was hyperintense in T2 weighted images. The mass also showed diffuse homogenous contrast in arterial phase and wash-out in portal and venous phase. The mass was in favor of HCC in underlying chronic liver disease (Figure 1). The patient was treated with transarterial chemoembolization. After chemoembolization, lithic lesion at the neck of humerus was discovered in control abdominal and thorax computed tomography. Positron emission tomography (PET) has been performed to exclude other localizations for metastasis and no other metastasis has been diagnosed (Figure 2). Shoulder MRI revealed fracture line with oblique layout in

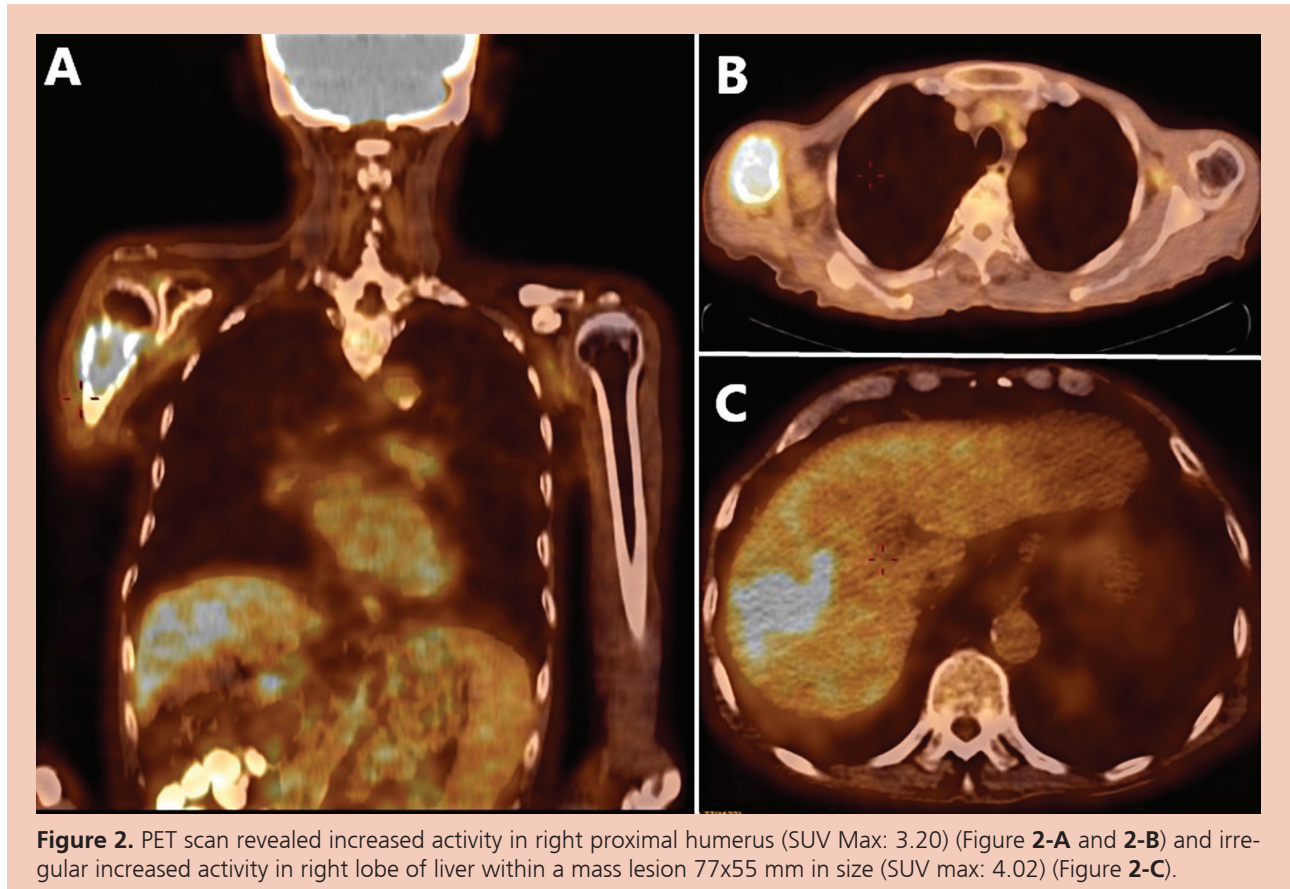
proximal metaphysis area of right humerus with a mass lesion of 41x36 mm in size, destructing cortex of the bone and hypointense in T1A weighted images and hyperintense in T2A weighted images. There was edematous area around the lesion with accompanying liquid signal augmentation between muscle plans (Figure 3-A and 3-B). He admitted to orthopedics department with shoulder pain and limited motion. On admission his laboratory values were as follows: white blood cell: 3.200, hemoglobin: 11.6 gr/dl, platelets: 93000, international normalized ratio: 1.27, aspartate aminotransferase: 40.7 U/L, alanine aminotransferase: 21.6 U/L, albumin: 3.6 g/dl, total bilirubin: 0.79, alkaline phosphatase: 191 microgram/L.



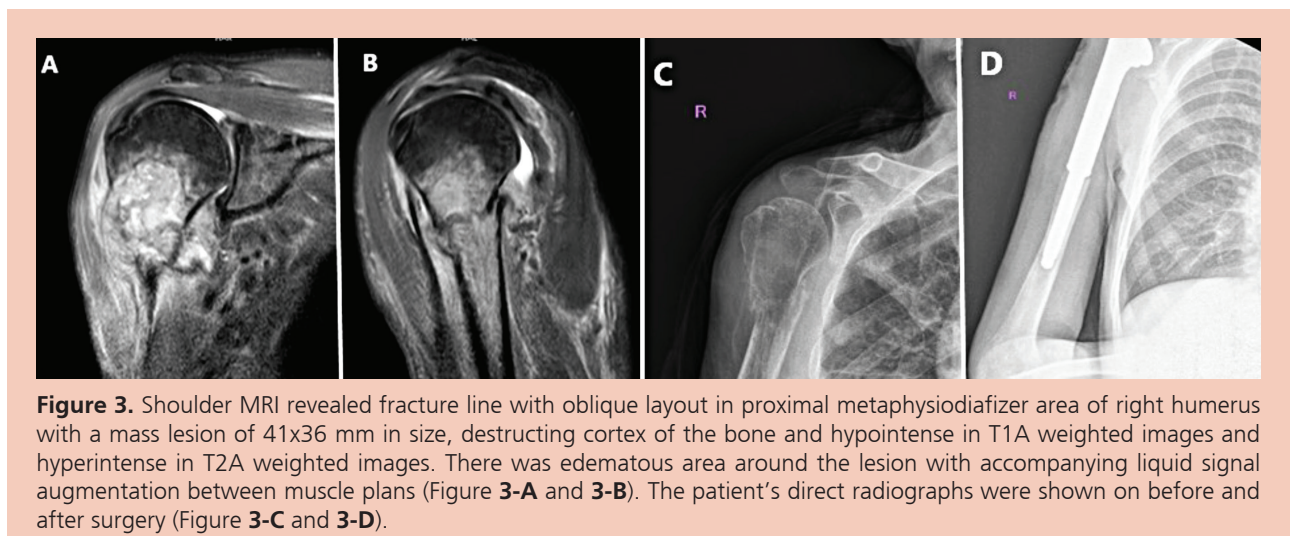
**Figure 1.** MRI revealed liver mass with 7.7x3.5 in size, in the lateral portion of segment 6-7, in right liver lobe. The mass was hyperintense in T2 weighted images. The mass also showed diffuse homogenous contrast in arterial phase and wash-out in portal and venous phase.

He was treated with tumor resection and placement of endoprosthesis with shoulder arthroplasty. The patient's direct radiographs were shown on Figure 3-C before and after surgery (Figure 3-D).

Postoperative pathologic examinations showed cells with glandular structures and tubular structures in hematoxylin-eosin preparations and in immunohistochemical staining showed cells those



**Figure 2.** PET scan revealed increased activity in right proximal humerus (SUV Max: 3.20) (Figure 2-A and 2-B) and irregular increased activity in right lobe of liver within a mass lesion 77x55 mm in size (SUV max: 4.02) (Figure 2-C).



**Figure 3.** Shoulder MRI revealed fracture line with oblique layout in proximal metaphysiodiafizer area of right humerus with a mass lesion of 41x36 mm in size, destructing cortex of the bone and hypointense in T1A weighted images and hyperintense in T2A weighted images. There was edematous area around the lesion with accompanying liquid signal augmentation between muscle plans (Figure 3-A and 3-B). The patient's direct radiographs were shown on before and after surgery (Figure 3-C and 3-D).



showed positive staining with heppar-1 and glipikan-3 (Figure 4). Final diagnosis was HCC.

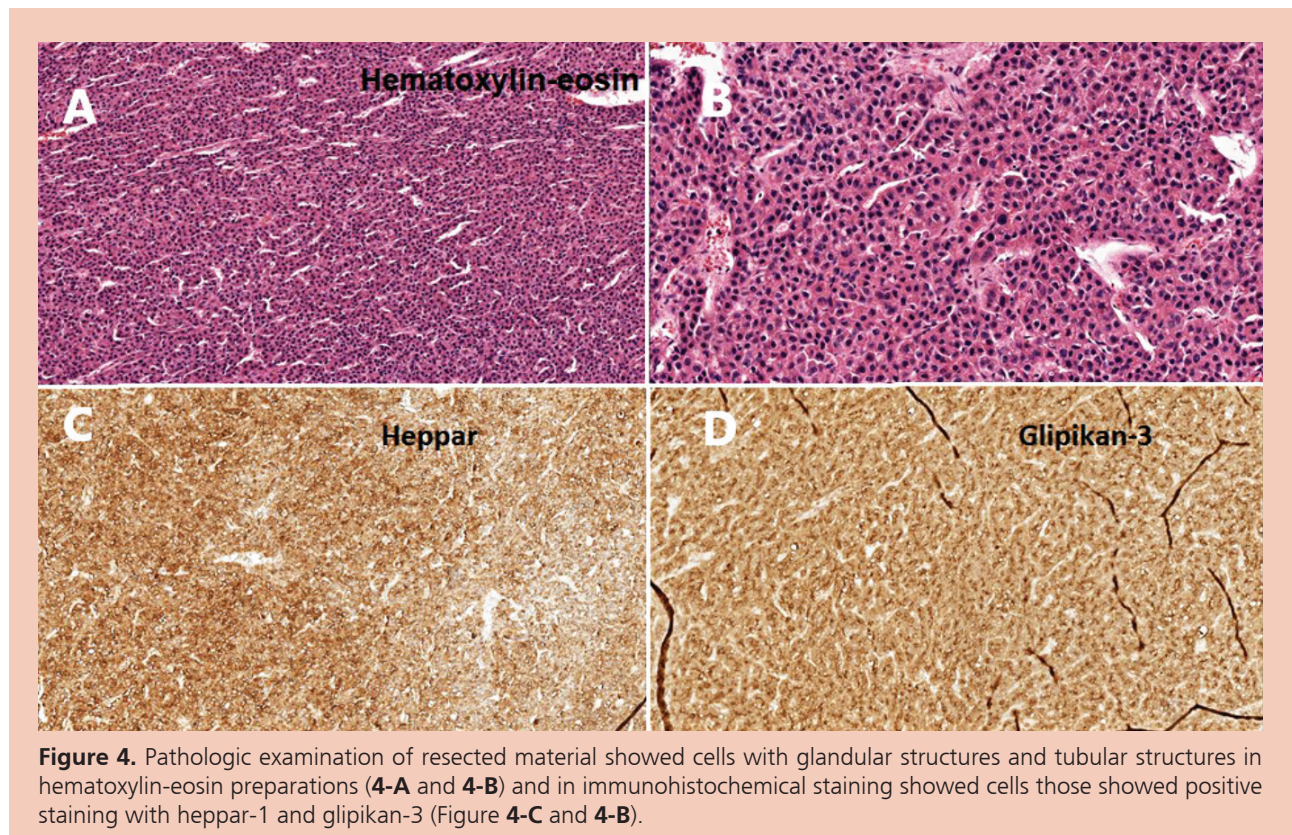
He was admitted to gastroenterology department of our hospital six months after the operation with swelling in abdomen and other body parts. He was diagnosed as decompensated liver cirrhosis and spironolactone, furosemide, and lactulose were given. He died after 8.5 months after the operation.

## DISCUSSION

Liver cancers are the fifth most frequent malignancy and the second most common cause of mortality in cancer. HCC accounts 90% of primary liver cancers and is usually observed in patients with cirrhosis and is an important health problem (8,9). Due to development of national vaccination programs against hepatitis B virus, and effective treatment of hepatitis C virus, prevalence of HBV and HCV

related cirrhosis has been decreased. But nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic steatohepatitis related cirrhosis have been increased (9). Thus, HCC is still an important health problem (8,9).

Prognosis in the presence of extrahepatic metastasis is worse and extrahepatic metastasis affects patients' quality of life seriously (3,4). Early diagnosis and proper treatment of HCC is very important (4,8). Age  $\geq 52$  years, male sex, undifferentiated tumor, metastasis to lymph nodes, no surgery or radiotherapy history, big tumor size and multiple metastasis are associated with poor prognosis (8). Prognosis of HCC has been improved due to early diagnosis with newer imaging modalities, surveillance programs and with advance of therapeutic options such as radiofrequency ablation, chemoembolization, surgical resection, and use of kinase inhibitors (2,4). Nevertheless, HCC is still one of most deadly cancer (2,9,10).



As lifetime increases with new treatment options and improvements in prognosis, extrahepatic metastasis is faced more (1,4). HCC metastases lung and lymph nodes at most (11). Bone metastasis is increased with a prevalence of 9.7% -37% (2,4,8,11).

In early stage of disease, bone metastasis is rare (4.9%) (2). Bone metastasis may cause pain, paralysis due to spinal cord compression, pathologic fractures, limited motion, and hypercalcemia, and disrupts patients' quality of life (4). Bone metastases are usually observed in ribs and pelvic bones. Humerus metastasis is very rare (4,7,12,13). Bone metastasis may also be diagnosed prior to main lesion (13). Chen et al. reported that 111 (57%) of patients had bone metastasis in 195 HCC patients with extrahepatic metastasis. The most common site of bone metastasis were vertebra, sacrum, femur and pelvic bones in 53, 16, 7 and 7 patients, respectively. Only one patient had humerus metastasis (7). Piccialo et al, reported only one patient with HCC in their study including 85 patients with pathologic fracture of humerus (14).

Early diagnosis of bone metastasis in HCC may prevent bone fractures and spinal paralysis due to bone metastasis (4). Proper treatment of patients with metastasis improve prognosis (15). Hirai et al reported that 76 (9.7%) patients had bone metastasis in a study including 785 patients with

HCC. Thirty-three patients had surveillance for extrahepatic metastasis and 43 patients didn't have surveillance prior to diagnosis of HCC bone metastasis. Ten patients had pathologic fractures or paralysis (seven patients had spinal cord compression due to spinal metastasis and three patients had pathologic fracture related to humerus metastasis). Nine was in non-surveillance group and only one patient in surveillance group (4).

Diagnosis of bone metastasis and proper treatment improve prognosis and quality of life of patients. Multidisciplinary approach is important in the management of these patients with collaboration of gastroenterology, orthopedics, radiology, radiation oncology, and physical therapy specialists (4,8).

Mean survival is 8.61-11.7 months in HCC patients with bone metastasis (4,16). Proper screening and multidisciplinary approach improve survival. Our patient died 8.5 months after the diagnosis of humerus metastasis.

In conclusion, metastasis of HCC to humerus and pathologic fracture due to this lesion is very rare. Multidisciplinary approach is important in the management of these patients. Tumor resection and endoprosthesis are appropriate treatment modalities in selected patients.

## REFERENCES

1. Hu C, Yang J, Huang Z, et al. Diagnostic and prognostic nomograms for bone metastasis in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2020;20:494.
2. Guo X, Xu Y, Wang X, et al. Advanced hepatocellular carcinoma with bone metastases: Prevalence, associated factors, and survival estimation. *Med Sci Monit* 2019;25:1105-12.
3. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, et al. Hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. *Cancer* 2011;117:4475-83.
4. Hirai T, Shinoda Y, Tateishi R, et al. Early detection of bone metastases of hepatocellular carcinoma reduces bone fracture and paralysis. *Jpn J Clin Oncol* 2019;49:529-36.
5. Zhang L, Niu H, Ma J, et al. The molecular mechanism of LncRNA34a-mediated regulation of bone metastasis in hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2019;18:120.
6. Pinnamaneni S, Damron TA. Proximal humerus reconstruction in orthopedic oncology. *J Cancer Metastasis Treat* 2021;7:7.
7. Chen D, Li Z, Song Q, et al. Clinicopathological features and differential diagnosis of hepatocellular carcinoma in extrahepatic metastases. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e13356.
8. Zhan H, Zhao X, Lu Z, Yao Y, Zhang X. Correlation and survival analysis of distant metastasis site and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Front Oncol* 2021;11:652768.



9. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
11. Uka K, Aikata H, Takaki S, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:414-20.
12. Hansch A, Neumann R, Pfeil A, et al. Embolization of an unusual metastatic site of hepatocellular carcinoma in the humerus. *World J Gastroenterol* 2009;15:2280-2.
13. Bukhari S, Ward K, Styler M. Hepatocellular carcinoma: First manifestation as solitary humeral bone metastasis. *Case Rep Oncol Med* 2020;2020:8254236.
14. Piccioli A, Maccauro G, Rossi B, et al. Surgical treatment of pathologic fractures of humerus. *Injury* 2010;41:1112-6.
15. Chen L, Wang Z, Song S, et al. The efficacy of radiotherapy in the treatment of hepatocellular carcinoma with distant organ metastasis. *J Oncol* 2021;2021:5190611.
16. Zhang Y, Xu Y, Ma W, et al. The homogeneity and heterogeneity of occurrence, characteristics, and prognosis in hepatocellular carcinoma patients with synchronous and metachronous bone metastasis. *J Cancer* 2022;13:393-400.