

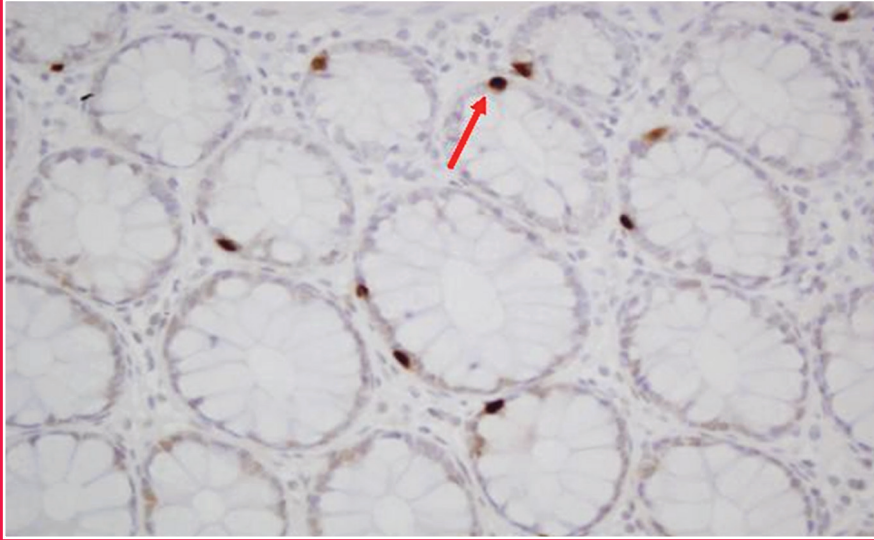
AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

Ağustos/August 2023

Cilt/Volume 22

Sayı/Number 2

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY



Staining pattern in endocrine cells.



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: 2023

Cilt/Volume: 22

Sayı/Number: 2

Yayın Türü/Publication Type: Yaygın Süreli/Periodical

Basım Tarihi/Date of Issue: 31.08.2023

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 başvurusu gerekir.

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

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

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

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

✓ Eğer makalede direkt-indirekt ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma... ile ticari hiçbir ilişkisinin 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 650.00 TL, Türkiye İş Bankası Cebeci Hastanesi Şubesi (Şube Kodu: 4365) Türk Gastroenteroloji Vakfı 39035 Nolu TL hesabına (IBAN: TR71 0006 4000 0014 3650 0390 35) yatırılacak ve dekontun kopyası yazıyla birlikte gönderilecektir.

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

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

yazarlara açıklama

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Üç veya daha az yazarlı makale için;

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

Üçten fazla yazarlı makale için;

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

Kitap kaynağı yazım örneği;

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

✓ Ölçü birimi olarak metrik sistem kullanılmalıdır.

✓ Reprint verilmeyecektir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

√ As a mailing contribution of articles to be subject to further proofreading and editing, 650,00 TL (Turkish Liras) will be deposited to TL account of the TGV Sağlık Malz. Ltd. Şti. before Türkiye İş Bank (IBAN: TR71 0006 4000 0014 3650 0390 35) 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, 3rd ed. Philadelphia. Saunders 1983;407-14.

✓ Metric system will be used.

✓ Reprints will not be allowed.

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

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

AUTHOR'S AGREEMENT

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

To be signed by all authors:

Title:

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

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

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

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

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

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

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

MANUSCRIPT CHECKLIST

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

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

AKADEMİK

GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

KONTROL LİSTESİ

Yayın kurulu

Editör
Erkan PARLAK

Yardımcıları

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

Burhan ŞAHİN (DANIŞMAN)

Yazışma Adresi

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

- Üç nüsha yazı
- Orjinal resim ve grafiklerden konuldu.
- Derginin yazım kurallarına uygunluğu gözden geçirildi.
- 650.00 TL Akademik Gastroenteroloji Dergisi'nin banka hesabına [Türkiye İş Bankası Cebeci Hastanesi Şubesi (Şube Kodu: 4365) Türk Gastroenteroloji Vakfı 39035 Nolu TL Hesabı (IBAN: TR71 0006 4000 0014 3650 0390 35] 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

- 45 **Çölyak hastalarında serum hepsidin düzeylerinin değerlendirilmesi ve demir parametreleri ile ilişkisi**
Evaluation of serum hepcidin levels in celiac disease and relationship with iron parameters
Çağlar KESKİN, Gül Sema KESKİN, Mehmet CİNDORUK
- 52 **Evaluation of GLP-2 receptor expression in gastrointestinal neuroendocrine tumors**
Gastrointestinal nöroendokrin tümörlerde GLP-2 reseptör ekspresyonunun değerlendirilmesi
Şule NAMLI KOÇ, Özgül SAĞOL, Mesut AKARSU
- 59 **Ülseratif kolit aktivitesi ve şiddetinin invaziv olmayan biyobelirteçler ile değerlendirilmesi**
Evaluation of ulcerative colitis activity and severity with non-invasive biomarkers
İlyas TENLİK, Orhan ÇOŞKUN, Mustafa ÇAPRAZ, Volkan GÖKBULUT, Ömer ÖZTÜRK
- 67 **Mide kanseri ve ABO kan grubu ilişkisi: çok merkezli, gözlemsel, vaka-kontrol çalışması**
The relation between gastric cancer and ABO blood groups: multicenter, observational, case-control study
Hatime Arzu YAŞAR, Güngör UTKAN, Nuriye YILDIRIM, Berna ÖKSÜZOĞLU, İsa DEDE, Yüksel ÜRÜN,
Hakan AKBULUT
- 71 **Lokal ileri rektum kanserinde sağkalımı etkileyen faktörler - Tek merkez deneyimi**
Factors affecting survival in locally advanced rectal cancer - Single center experience
Hatime Arzu YAŞAR, Mehmet Berk ÖRÜNCÜ, Güngör UTKAN, Hakan AKBULUT
- 77 **Early and late outcomes of patients who underwent en-bloc multiorgan resection in locally advanced gastric cancer and factors affecting the results**
Lokal ileri mide kanserlerinde en-blok multiorgan rezeksiyonu yapılan hastaların erken ve geç dönem sonuçları ve bu sonuçlara etki eden faktörler
Osman AYDIN, Yiğit Mehmet ÖZGÜN, Volkan ÖTER, Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU, Erol PIŞKIN, Erdem KAKİL,
Gökhan UÇAR, Erdal Birol BOSTANCI
- 85 **Lymph node dissection results, surgical management modalities and oncologic results of intrahepatic cholangiocarcinomas, single center experience**
İntrahepatik kolanjiokarsinomların lenf nodu diseksiyon sonuçları, cerrahi tedavi yöntemleri ve onkolojik sonuçları, tek merkez deneyimi
Osman AYDIN, Volkan ÖTER, Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU, Yiğit Mehmet ÖZGÜN, Erol PIŞKIN,
Erdal Birol BOSTANCI

90 The role of different apparent diffusion coefficient values in differentiating malignant from benign solid tumors of the pediatric abdomen and pelvis

Farklı görünür diffüzyon katsayısı değerlerinin pediatrik abdomen ve pelvisin solid malign ve benign tümörlerini ayırt etmedeki yeri

Buğra Kaan AŞILIOĞLU, Çiğdem ÖZTUNALI

98 Kronik kabızlığı olan çocuklarda çölyak hastalığı taraması akılcı bir yaklaşım mı?

Is screening for celiac disease in children with chronic constipation a rational approach?

Melike ARSLAN, Fırat ÖZKEÇECİ, Deniz YAPRAK, Necati BALAMTEKİN

103 The use of pediatric fall risk assessment tool in gastrointestinal endoscopic procedures: A prospective study

Gastrointestinal endoskopik prosedürlerde pediatrik düşme riski değerlendirme aracının kullanımı: Prospektif bir çalışma

Nadir YALÇIN, Mehmet Akif GÖKTAŞ, Ersin GÜMÜŞ

112 Anal Botulinium toxin injection for chronic anal fissure: Efficacy and safety analysis in a retrospective cohort of 224 patients

Kronik anal fissür için anal Botulinium toksin enjeksiyonu: 224 hastadan oluşan retrospektif bir kohortta etkinlik ve güvenlik analizi

Cengiz DİBEKOĞLU

119 Üst gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran hastalarda başvuru laktat düzeyi ve nötrofil-lenfosit oranının mortalite ile ilişkisi

Association between admission lactate level and neutrophil-lymphocyte ratio with mortality in patients presenting with upper gastrointestinal bleeding

Mustafa ÇOMOĞLU, Fatih ACEHAN



Çölyak hastalarında serum hepsidin düzeylerinin değerlendirilmesi ve demir parametreleri ile ilişkisi

Evaluation of serum hepcidin levels in celiac disease and relationship with iron parameters

Çağlar KESKİN¹, Gül Sema KESKİN¹, Mehmet CİNDORUK²

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi sıklıkla görülmektedir. Hepsidin demir metabolizmasında ve emiliminde önemli rolü olan bir proteindir. Literatürde çölyak hastalarında hepsidin düzeylerinin incelendiği sınırlı sayıda araştırma vardır ve bu araştırmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada çölyak hastaları ve sağlıklı kontrollerde hepsidin düzeylerini karşılaştırmak ve demir parametreleriyle ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Tüm hastalar için çölyak hastalığı tanısı serolojik testler, klinik ve endoskopik bulgulara dayandırılarak konulmuştur. Hastaların kan örnekleri ilk başvuruda alınarak analiz zamanına kadar saklanmıştır. Bunlara ek olarak tam kan sayımı parametreleri, serum demir, serum demir bağlama kapasitesi, ferritin düzeyleri gibi demir parametreleri, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, serum eritropoetin ve serum hepsidin düzeyleri de çalışılmıştır. Hastaların demografik verileri, klinik bulguları, patoloji sonuçları hastane veri sisteminden alınarak kaydedilmiştir. Tüm parametreler açısından sağlıklı kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırma yapılmış ve serum hepsidin düzeyleri ile korelasyonları değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Çalışmaya 39 yeni tanı çölyak hastası ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hasta grubunun büyük çoğunluğu kadındı (%73). Tanıda 39 hastanın 18'inde demir eksikliği anemisi tespit edildi (%46). Serum hepsidin düzeyleri çölyak hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü [sırasıyla, 10031 (811 - 74147) pg/ml ve 20199 (4506 - 89163) pg/ml; p = 0.031]. Anemisi olan çölyak hastalarında anemisi olmayanlara göre serum hepsidin düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p = 0.5). Çölyak hastalarında hepsidin düzeyleri ferritin, transferrin saturasyonu ile pozitif korelasyon gösterdi [sırasıyla; (r = 0.752, p < 0.001), (r = 0.456, p = 0.004)]. **Sonuç:** Çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi sıklıkla görülmektedir. Hepsidin düzeyleri çölyak hastalığında sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur. Hepsidin, çölyak hastalarında demir metabolizmasının önemli bir düzenleyici aktörü olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Çölyak hastalığı, hepsidin, anemi, demir eksikliği

Background and Aims: Iron deficiency anemia is a common presenting finding in patients with celiac disease. Hepsidin is a key player in iron metabolism. In literature, there is limited and controversial data about serum hepcidin level in celiac disease. We aimed to compare serum hepcidin levels in celiac patients and healthy controls and to evaluate the relationship between hepcidin levels and iron parameters. **Materials and Methods:** Diagnosis of celiac disease was established by serological, clinical and endoscopic findings. At the first admission, blood samples of the patients were taken and stored until the time of analysis. All subjects underwent following tests: complete blood count parameters, iron parameters including serum iron level, ferritin, total iron binding capacity and transferrin saturation, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, serum erythropoietin level and serum hepcidin level. Patient's demographics, clinical findings and pathological characteristics were also recorded. These parameters were compared in groups and correlation analysis was performed between serum hepcidin level and other parameters. **Results:** Thirty nine newly diagnosed celiac patients and 30 healthy controls were included in the study. The vast majority of the patients were female (73%). Iron deficiency anemia was detected in 18 of 39 patients at the time of diagnosis (46%). Serum hepcidin levels were lower in celiac patients than in healthy controls [10031 (811 - 74147) pg/ml and 20199 (4506 - 89163) pg/ml, respectively; p = 0.031]. There was no statistically significant difference in serum hepcidin levels in celiac patients with anemia compared to patients without anemia (p = 0.5). Hepsidin levels were positively correlated with ferritin and transferrin saturation [(r = 0.752, p < 0.001), (r = 0.456 p = 0.004), respectively]. **Conclusions:** Iron deficiency anemia is common in celiac patients. We found that hepcidin levels were lower in celiac patients than in healthy controls. Hepsidine has been evaluated as a prominent regulator actor of iron metabolism in patients with celiac disease.

Key words: Celiac disease, hepcidin, anemia, iron deficiency

GİRİŞ

Çölyak hastalığı (ÇH), genetik olarak yatkın bireylerde gluten içeren besinlere karşı ince bağırsak mukozasındaki duyarlılık ile karakterize otoimmün bir enteropatidir (1). Dünyada görülme sıklığı toplumdan topluma değişkenlik göstermektedir (%0.5-2) (2). ÇH'nda demir eksikliği anemisi (DEA) sıklıkla görülmektedir (3,4). Literatürde yeni tanı ÇH'nda anemi sıklığı erişkin popülasyonda %12-82 arasında bildirilmektedir (5). Çölyak hastalığında duodenum tutulumu görülmektedir (6). Demir emilimi ağırlıklı olarak proksimal ince bağırsakta gerçekleştiğinden demir eksikliği yetişkinlerde en sık görülen ekstraintestinal bulgudur.

Hepsidin, esas olarak karaciğerden sentezlenen ve idrarla atılan protein yapıda hormondur. Sistemik demir metabolizmasının ana düzenleyicisidir. Hepsidin reseptörü enterosit bazolateral membranında bulunan ferroportin reseptörleridir. Ferroportin demirin hücreden sistemik dolaşıma katılmasını sağlamaktadır. Hepsidin sentezi ile ferroportin degradasyonunda artışla beraber enterositlerden demir emilimi azalmaktadır. Bu nedenle eritropoetik aktivite artışı, hipoksi, demir eksikliği durumlarında hepsidin sentezi azalırken; demir yüklenmesi ve sistemik inflamasyon durumlarında hepsidin sentezi artmaktadır (7-9).

Martinelli ve arkadaşları tarafından pediatrik popülasyonda yapılan bir araştırmada; inflamatuvar barsak hastaları (İBH) ve çölyak hastalarında hepsidin düzeyleri ve demir parametreleri karşılaştırılmış ve hepsidin düzeyleri İBH grubunda daha yüksek bulunmuştur (10). Literatürde erişkin çölyak hastalarında hepsidin düzeylerinin demir parametreleri ile ilişkisinin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, yeni tanı almış anemik ve anemik olmayan çölyak hastalarında ve sağlıklı kontrollerde hepsidin düzeylerini belirlemek, diğer demir parametreleri ile ilişkilerini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

Mayıs 2012 ile Haziran 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Polikliniği'nde tanı almış 39 çölyak hastası ve 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çölyak hastalığı tanısı klinik, serolojik ve patolojik bulgulara dayandırılarak konuldu.

Kronik böbrek ve/veya karaciğer yetmezliği, akut enfeksiyon ve malignitesi olan hastalar, oral veya intravenöz demir tedavisi alan hastalar, gebeler ve son bir yıl içerisinde transfüzyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun 28-05-2012 tarih ve 189 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur.

Laboratuvar Analizleri

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların rutin tam kan parametreleri ve biyokimyasal testleri ile beraber; ferritin, serum demir, demir bağlama düzeyleri, B12 ve folik asit düzeyleri, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) düzeyleri çalışılmıştır. Bunlara ek olarak hepsidin ve eritropoetin düzeyleri çalışılmıştır. Alınan kan örnekleri en geç 30 dk içerisinde laboratuvara ulaştırılmış, 1000 x g'de 20 dakika santrifüj edilip serumlarına ayrılmış ve ayrılmış serumlar eppendorf tüplerine konulup -80 C° de analiz zamanına kadar saklanmıştır. Hepsidin düzeyi ELISA yöntemi ile çalışılmıştır (USCN ELISA hepsidin kiti, lot no: L121127598). Kitin intra-assay CV değeri < %10, inter-assay CV değeri < %12 idi. Eritropoetin (EPO) düzeyleri de yine ELISA yöntemi ile çalışılmıştır (eBIOSCIENCE San Diego, eritropoetin kiti; lot no: 75947019). Anemi tanımı yapılırken Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri dikkate alınmıştır. Kadınlar için hemoglobin (Hb) değeri-

nin 12 g/l, erkekler için 13 g/l altında olması anemi olarak değerlendirilmiştir. Kadınlarda Hb değeri 11 - 11.9 g/dl arası hafif anemi, 8 - 10.9 g/dl arası orta şiddette anemi, < 8 g/dl şiddetli anemi; erkeklerde 11 - 12.9 g/dl arası hafif, 8 - 10.9 g/dl arası orta, < 8 g/dl ise şiddetli anemi olarak kabul edilmiştir.

İstatiksel Yöntemler

Öncelikle verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle bakılmış ve ardından, normal dağılım göstermeyen ($p < 0.05$) veriler nonparametrik testler kullanılarak normal dağılım gösteren veriler ise parametrik testler kullanılarak karşılaştırılmıştır. Veriler ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum - maksimum değerler) şeklinde belirtilmiştir. Nonparametrik analiz yapılan 3 grubun karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptanan verilerde ikili analizler yapılmış ve farklılığın hangi gruplar arasında olduğu anlaşılmaya çalışılmıştır. Bu analizlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Yeni tanı hasta grubunda tüm parametrelere yönelik korelasyon analizi yapılmıştır. Nonparametrik korelasyon analizlerinde Spearman's rho testi kullanılmış ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Analizler sırasında SPSS- 17 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya yeni tanı 39 çölyak hastası ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.42$, $p = 0.34$). Hastaların büyük çoğunluğu kadındı (K/E: 30/9; %77). Çölyak grubunda 18 hastada tanı anında anemi tespit edildi. Hafif derece anemisi olan 12 hasta, orta derecede anemi tespit edilen 6 hasta vardı. Şiddetli anemisi olan hasta bulunmamaktaydı. Anemisi olan 18 hastanın (%46.1) sadece birisinde DEA ve kronik hastalık anemisi birlikteliği varken diğer 17 hastada sa-

dece DEA tespit edildi. Hastaların %35'inde B12 eksikliği (kesme değer 200 pg/ml kabul edildiğinde) %13'ünde folat eksikliği vardı. Çölyak hastalarında başlangıç semptomları değerlendirildiğinde; %29.1'inde ishal, %29.1'inde karın ağrısı ve/veya dispeptik yakınmalar, %21.8'inde halsizlik, %14.5'inde ise kilo kaybı görülmüştür. Hastaların %5.4'ünde ise tanı anında herhangi bir şikayet bulunmamaktaydı. Patolojik değerlendirmede Marsh skorlarına göre hastaların dağılımı; Marsh 1 (10 hasta), Marsh 2 (2 hasta), Marsh 3a (7 hasta), Marsh 3b (8 hasta), Marsh 3c (11 hasta), Marsh 4 (1 hasta) şeklindeydi.

Çölyak hastalarında vücut kitle indeksi kontrol grubuna göre belirgin olarak daha düşüktü [22.2 (15.4 - 36.5) kg/m^2 ve 25.3 (20.4 - 32.4) kg/m^2 ; $p < 0.001$]. Hasta grubunda hemoglobin, ferritin, transferrin saturasyonu ve ortalama korpüsküler hacim (MCV) değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu [sırasıyla 12.2 (8.8 - 16.4) g/dl ve 13.8 (12.5 - 16.5) g/dl; $p < 0.001$, 10.2 (2.3 - 67) ng/ml ve 34.4 (7.2 - 155) ng/ml; $p = 0.002$, 10.8 (1.3 - 55) ve 25 (4.5 - 104); $p < 0.001$, 86 (62 - 95) fL ve 88 (82 - 94) fL; $p = 0.025$]. Trombosit, lökosit, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) değerleri ise kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu [sırasıyla; 306 (191 - 700) $\times 1000/\text{mm}^3$ ve 239 (159 - 356) $1000/\text{mm}^3$; $p = 0.007$, 7.5 (3.8 - 20.8) $1000/\text{mm}^3$ ve 5.8 (4.6 - 11.7) $1000/\text{mm}^3$; $p < 0.001$, 15.1 (12.5 - 23.2) ve 13.4 (12 - 16.2); $p < 0.001$] (Tablo 1). Serum hepsidin düzeyi çölyak hastalarında kontrol grubuna göre düşük, EPO düzeyleri ise hasta grubunda daha yüksek bulundu [sırasıyla, 10031 (811 - 74147) ve 20199 (4506 - 89163) pg/ml; $p = 0.026$, 9.7 (3.2 - 169) ve 6.5 (0.8 - 38) IU/L; $p = 0.002$]. Gruplar arasında eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, B12 ve folat düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı [sırasıyla; 16 (3 - 91) mm/h ve 15.5 (3 - 33) mm/h; $p = 0.90$, 1.9 (1 - 64) mg/dl ve 2.3 (1 - 8) mg/dl; $p = 0.44$, 243 (113 - 657) pg/ml ve 294 (130 - 473) pg/ml; $p =$

0.20, 5.2 (0.9 - 22) ng/ml ve 7 (3.4 - 14.7) ng/ml; p = 0.26]. Anemik ve non-anemik çölyak hastalarının laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; serum demir ve transferrin saturasyonu değerleri hasta grubunda daha düşüktü; ferritin, hepsidin ve EPO düzeyleri ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 2). Anemisi olan çölyak hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hepsidin ve ferritin düzeylerinin düşük olduğu, ESR değerlerinin ise daha yüksek olduğu bulundu [sırasıyla, 8727 (811 - 64019) pg/ml ve 20199 (4506 - 89163) pg/ml; p = 0.017, 6.9 (2.3 - 56) ng/ml ve 34.4 (7.2 - 155) ng/ml; p < 0.001, 25 (11 - 91) mm/h ve 15 (3 - 33) mm/h; p = 0.006]. Çölyak hastalarında tanı anında histolojik bulgulara göre yapılan

sınıflamada Marsh 3b ve üzeri olan 20 hastada, Marsh1, Marsh 2, Marsh 3a olan 19 hastaya göre; Hb ve ferritin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük, ESR düzeyleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha yüksekti. Hepsidin düzeyleri açısından iki grup arasında fark yoktu [sırasıyla, 11.9 (8.8 - 14.8) g/dl ve 13.4 (9.4 - 16.4) g/dl; p = 0.09, 6.6 (2.3 - 48) ng/ml ve 12.6 (4.7 - 66) ng/ml; p = 0.08, 20 (3 - 43) mm/h ve 12 (3 - 91) mm/h; p = 0.08, 9025 (811 - 50071) pg/ml ve 12657 (1615 - 74147) pg/ml; p = 0.24]. Çölyak hastalarında hepsidin düzeyleri ferritin, TS ile pozitif korelasyon gösterdi [sırasıyla; (r = 0.752, p < 0.001), (r = 0.456, p = 0.004)].

Tablo 1 Çölyak hastalarının genel özellikleri ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Çölyak Hastaları (n = 39)	Kontrol (n = 30)	P Değeri
Yaş (yıl)	37 (19 - 65)	41 (23 - 62)	0.42
Cinsiyet	30 K / 9 E	20 K / 10 E	0.34
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	22.2 (15.4 - 36.5)	25.3 (20.4 - 32.4)	< 0.001
Hemoglobin (g/dl)	12.2 (8.8 - 16.4)	13.8 (12.5 - 16.5)	< 0.001
Ferritin (ng/ml)	10.2 (2.3 - 67)	34.4 (7.2 - 155)	0.002
Serum demir (mg/dl)	39 (7 - 177)	85 (21 - 169)	< 0.001
Transferrin saturasyonu %	10.8 (1.3 - 55)	25 (4.5 - 104)	0.001
Demir bağlama kapasitesi (mg/dl)	392 (152 - 575)	336 (161 - 464)	0.109
MCV (fL)	86 (62 - 95)	88 (82 - 94)	0.025
RDW (%)	15.1 (12.5 - 23.2)	13.4 (12 - 16.2)	< 0.001
Trombosit (x 1000/mm ³)	306 (191 - 700)	239 (159 - 356)	0.007
Lökosit (x 1000/mm ³)	7.5 (3.8 - 20.8)	5.8 (4.6 - 11.7)	< 0.001
Nötrofil sayısı (x 1000/mm ³)	4.6 (2.4-15.3)	3.3 (2.2 - 8.3)	0.001
Lenfosit sayısı (x 1000/mm ³)	2.3 (0.8 - 4.9)	1.8 (1.2 - 3.2)	0.006
Vitamin B12 (pg/ml)	243 (113 - 657)	294 (130 - 473)	0.20
Folat (ng/ml)	5.2 (0.9 - 22)	7 (3.4 - 14.7)	0.26
Sedimentasyon (mm/h)	16 (3 - 91)	15.5 (3 - 33)	0.90
CRP (mg/dl)	1.9 (1 - 64)	2.3 (1 - 8)	0.44
Hepsidin (pg/ml)	10031 (811 - 74147)	20199 (4506 - 89163)	0.031
Eritropoetin (IU/l)	9.7 (3.2 - 169)	6.5 (0.8 - 38)	0.002

MCW: Ortalama korpusküler hacim; RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği CRP: C-reaktif protein.

Tablo 2 Anemisi olan ve anemisi olmayan çölyak hastalarının özelliklerinin karşılaştırılması

	Çölyak (Anemisi Olanlar) (n = 18)	Çölyak (Anemisi Olmayanlar) (n = 21)	P Değeri
Yaş (yıl)	41 (20 - 65)	36 (19 - 53)	0.137
Cinsiyet (K/E)	16/2	14/7	0.101
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	21.8 (15.4 - 30.2)	22.3 (17.2 - 36.5)	0.80
Hemoglobin (g/dl)	11.1 (8.8 - 12)	13.6 (12.1 - 16.4)	< 0.001
Ferritin (ng/ml)	6.9 (2.3 - 56)	12.6 (4.5 - 67)	0.171
Serum demir (mg/dl)	19.5 (7 - 65)	54 (15 - 177)	< 0.001
Transferrin saturasyonu %	4.8 (1.3 - 21.3)	14.7 (3.2 - 55.4)	< 0.001
Demir bağlama kapasitesi (mg/dl)	394 (263 - 575)	388 (152 - 499)	0.29
MCV (fL)	78.5 (62 - 95)	87 (76 - 93)	< 0.001
RDW (%)	16.9 (13.2 - 23.2)	14.3 (12.5 - 16.5)	< 0.001
Trombosit (x 1000/mm ³)	323 (191 - 700)	290 (197 - 520)	0.117
Lökosit (x1000/mm ³)	7.3 (4.3 - 20.8)	8 (3.8 - 13.2)	0.87
Nötrofil sayısı (x 1000/mm ³)	4 (2.6 - 15.3)	5 (2.4 - 7.5)	0.82
Vitamin B12 (pg/ml)	254 (187 - 434)	243 (113 - 657)	0.90
Folat (ng/ml)	4.7 (0.9 - 18.2)	7.5 (3 - 22)	0.82
Sedimantasyon (mm/h)	25 (11 - 91)	10 (3 - 38)	0.003
CRP (mg/dl)	2.9 (1 - 64)	1.7 (1 - 16)	0.109
Hepsidin (pg/ml)	8727 (811 - 64019)	12657 (1730 - 74147)	0.501
Eritropoetin (IU/l)	13.4 (3.8 - 113)	8.1 (3.2 - 169)	0.585

MCW: Ortalama korpüsküler hacim; RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği CRP: C-reaktif protein.

TARTIŞMA

Bu çalışmada önceki çalışmalarla benzer olarak çölyak hastalarında demir eksikliği anemisi sıklığı yüksek bulunmuştur. Hepsidin hormonunun demir eksikliğine yanıt olarak düşük düzeylerde olması çölyak hastalarında hepsidin hormonunun demir metabolizmasının ana düzenleyicisi olarak rol oynadığını düşündürmüştür. Hepsidin temel olarak ince barsaktan demir emilimini azaltarak ve demirin plazmaya geçişini engelleyerek etki gösterir (11). Vücutta demir depolarında azalma olduğunda hepatik hepsidin sentezi azalmaktadır. Akut ya da kronik enflamasyon durumlarında ise hepsidin sentezi artar, demir metabolizması üzerine negatif etki gösterir ve hipoferrinemi oluştu-

rur (12). Bizim çalışmamızda çölyak hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre hepsidin düzeyleri düşüktür ve demir eksikliğine adaptif bir davranış gösterdiği düşünülebilir, ancak çalışmamızdaki mevcut bulgulara dayanarak çölyak hastalarında hepsidin sentezindeki azalmanın anemiye neden olduğunu kesin olarak iddia etmek güçtür. Bunu kanıtlayabilmek için karaciğer biyopsi materyallerinde mRNA ekspresyon düzeylerinin değerlendirildiği farklı şekilde dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anemik ve non-anemik çölyak hastalarının sonuçları karşılaştırıldığında hepsidin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da anemik grupta daha düşük olduğu bulunmuştur. İstatistiksel an-

lamlılığa ulaşılabilmesinde hasta sayısının yetersiz oluşunun da rolü olabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde immün mekanizmalı gastrointestinal hastalıklarda hepsidin hormonunun demir metabolizması ile ilişkisinin araştırıldığı oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu araştırmaların çoğu da inflamatuvar barsak hastalıklarında yapılmış çalışmalardır (10,13). İnflamatuvar süreçlerin daha ön planda olduğu ülseratif kolit ve Crohn hastalığında serum hepsidin düzeyleri sağlıklı kontrolere göre yüksek bulunmuştur. Martinelli ve arkadaşlarının, inflamatuvar barsak hastalığı olan 50 hasta, çölyak hastalığı olan 45 hasta ve 50 sağlıklı gönüllünün hepsidin düzeyleri ve anemi parametrelerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, İBH grubunda çölyak ve sağlıklı kontrol gruplarına göre anemi sıklığı daha yüksekti (10). Buna rağmen ferritin, hepsidin, ESR ve CRP düzeyleri İBH grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş. Pantelis ve arkadaşlarının 49 ülseratif kolit hastası, 51 Crohn hastası ve 102 sağlıklı kontrolle yaptıkları bir diğer araştırmada, İBH olanlarda kontrol grubuna göre anemi oranları yüksekken, hepsidin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulunmuş (13). Aynı çalışmada korelasyon analizlerinde İBH hastalarında hepsidin düzeylerinin ferritin ve CRP ile pozitif korelasyonu tespit edilmiştir. Bu ve bu bulguları destekleyen diğer çalışmalara göre hepsidin hormonu İBH hastalarında inflamatuvar bir belirteç olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda yeni tanı aktif çölyak hasta grubunda bir inflamasyon belirteci olan hepsidin düzeylerinin neden düşük bulunduğunu mevcut verilerle açıklamak güçtür. Çölyak hastalarında hızlı enterosit yapım yıkım döngüsünün hepsidin düzeylerinin düşük ölçülmesine neden olabileceği hipotezi öne sürülebilir (14).

Çölyak hastalığı kadınlarda daha sık görülmektedir (K/E: 2/1). Bizim çalışmamızda da çölyak hastalarının %73'ü kadındı. Çölyak ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında beklenildiği gibi anemi sıklığı çölyak grubunda daha yüksekti, demir pa-

rametreleri açısından da DEA ile uyumlu beklenen sonuçlar elde edildi. Geçmiş çalışmalara göre çölyak hastalarında anemi sıklığı %12'den %82'ye kadar değişkenlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da ÇH'nda anemi sıklığı %46 olarak tespit edilmiştir ve bu anlamda literatür ile uyumlu bir sonuç elde edilmiştir (15,16).

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar ise şu şekilde sıralanabilir; hasta sayısının yetersizliği temel sınırlılık olarak görülebilir. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu dışında çölyak hastalığı olmayan ve DEA olan bir kontrol grubu da hepsidin ÇH'nda normal bir DEA'nden farklı özellik gösterip göstermediği konusunda fikir verebilirdi. Ayrıca hepsidin serumda ve idrarda saptanabilen ve öncül maddesi olan prohepsidin yıkılmasıyla oluşan bir peptiddir. Hastaların idrar hepsidin ve serum prohepsidin düzeylerinin çalışması ÇH'nda hepsidin yerini daha iyi anlamamızı sağlayacaktı. Ayrıca ÇH patogenezinde etkin olan bazı sitokinlerin serum düzeylerinin belirlenmesi çölyak hastalığındaki anemide hepsidin rolüne ilişkin daha güçlü veri sağlayabilirdi.

Sonuç olarak çalışmamızda çölyak hastalarında özellikle de anemisi olan çölyak hasta grubunda hepsidin düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Anemik ve nonanemik çölyak hastaları arasında hepsidin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Gelecekte çölyak hastalarında hepsidin hormonunun DEA gelişimindeki rolünün değerlendirileceği daha çok sayıda hasta ve daha fazla parametreyle yapılacak geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun 28-05-2012 tarih ve 189 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon 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. Catassi C, Verdu EF, Bai JC, Lionetti E. Coeliac disease. *Lancet* 2022;399:2413-26.
2. Kylokas A, Kaukinen K, Huhtala H, ET AL. Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: prevalence and effect on clinical and histological presentation. *BMC Gastroenterol* 2016;16:76.
3. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007;109:412-21.
4. Hershko C, Patz J. Ironing out the mechanism of anemia in celiac disease. *Haematologica* 2008;93:1761-5.
5. Talarico V, Giancotti L, Mazza GA, Miniero R, Bertini M. Iron Deficiency Anemia in Celiac Disease. *Nutrients* 2021;13:1695.
6. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:9233-8.
7. Ganz T, Nemeth E. HePCidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012;1823:1434-43.
8. Nemeth E, Ganz T. The role of hePCidin in iron metabolism. *Acta Haematol* 2009;122:78-86.
9. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
10. Martinelli M, Strisciuglio C, Alessandrella A, et al. Serum HePCidin and Iron Absorption in Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:566-74.
11. Lemos Ados R, Ismael LA, Boato CC, Borges MT, Rondo PH. HePCidin as a biochemical parameter for the assessment of iron deficiency anemia. *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2010;56:596-9.
12. Atanasiu V, Manolescu B, Stoian I. HePCidin—central regulator of iron metabolism. *Eur J Haematol* 2007;78:1-10.
13. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, ET AL. Serum hePCidin and prohePCidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:262-8.
14. Schumann M, Siegmund B, Schulzke JD, Fromm M. Celiac Disease: Role of the Epithelial Barrier. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;3:150-62.
15. Seidita A, Mansueto P, Compagnoni S, et al. Anemia in Celiac Disease: Prevalence, Associated Clinical and Laboratory Features, and Persistence after Gluten-Free Diet. *J Pers Med* 2022;12:1582.
16. Montoro-Huguet MA, Santolaria-Piedrafita S, Canamares-Orbis P, Garcia-Erce JA. Iron Deficiency in Celiac Disease: Prevalence, Health Impact, and Clinical Management. *Nutrients* 2021;13:3437.



Evaluation of GLP-2 receptor expression in gastrointestinal neuroendocrine tumors

Gastrointestinal nöroendokrin tümörlerde GLP-2 reseptör ekspresyonunun değerlendirilmesi

Şule NAMLI KOÇ¹, Özgül SAĞOL², Mesut AKARSU³

Department of ¹Gastroenterology, Altınbaş University School of Medicine, İstanbul

Departments of ²Pathology and ³Gastroenterology, Dokuz Eylül University School of Medicine, İzmir

Background and Aims: Neuroendocrine tumors arise from cells of the neuroendocrine system. These cells show both nerve and endocrine cell characteristics and can be found in many organs in the body. GLP-1 and GLP-2 are released from intestinal L cells in a 1:1 ratio following food intake. GLP-2 receptor recognizes GLP-2. GLP-2 receptor mRNA transcripts have been detected in the stomach, small and large intestine, brain, and lung. The proliferative effect of GLP-2 has been demonstrated in mice, rats, pigs, and humans by administering exogenous GLP-2. The objective is to evaluate the relation between gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and glukagon like peptid-2 and GLP-2 receptor. **Materials and Methods:** The patients, who were pathologically diagnosed with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor between 2006-2009 were included in the study. There were 47 patients (27 females, 20 males, average age: 54 ± 15.5) in the study. There were also 46 control group patients (25 females, 21 males, average age: 57.5 ± 14.8). Pathological tissue blocks prepared on poly-L-lysine microscope slides were stained by GLP-2 receptor antibody (1:100 - 1:200, 1 mg/ml) immunohistochemical stain. **Results:** GLP-2 receptor positivity of colon neuroendocrine tumor group was 30% (4/13) and colon control group was %100. GLP-2 receptor positivity of pancreas neuroendocrine tumor group was 25% (3/12) while it was 100% in pancreas control group. The comparison of colon neuroendocrine tumor and control group showed significant difference ($p: 0.003$). The comparison of pancreas neuroendocrine tumor and control group also showed statistically significant difference ($p < 0.001$). The comparison of gastric neuroendocrine tumor with the control yielded comparable results ($p: 0.22$). **Conclusions:** We concluded that GLP-2 receptor cannot be as useful as somatostatin receptors in diagnosis and treatment of these tumors. More studies are needed on this subject with different methods.

Key words: GLP-2 receptor, neuroendocrine tumours, GEP-NET

Giriş ve Amaç: Nöroendokrin tümörler, nöroendokrin sistem hücrelerinden kaynaklanır. Bu hücreler hem sinir hem de endokrin hücre özelliği gösterirler ve vücuttaki birçok organda bulunabilirler. GLP-1 ve GLP-2, gıda alımını takiben 1:1 oranında bağırsak L hücrelerinden salgılır. GLP-2 reseptörü, GLP-2'yi tanıır. GLP-2 reseptör mRNA transkriptleri mide, ince ve kalın bağırsak, beyin ve akciğerde tespit edilmiştir. GLP-2'nin proliferatif etkisi farelerde, sıçanlarda, domuzlarda ve insanlarda eksojen GLP-2 uygulanarak gösterilmiştir. Amaç, gastroenteropankreatik nöroendokrin tümörler ile glukagon benzeri peptid-2 ve GLP-2 reseptör arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** 2006-2009 yılları arasında patolojik olarak gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 47 hasta (27 kadın, 20 erkek, ortalama yaş: 54 ± 15.5) alındı. Ayrıca 46 kontrol grubu hastası (25 kadın, 21 erkek, ortalama yaş: 57.5 ± 14.8) vardı. Poli-L-lisin mikroskop lamalarında hazırlanan patolojik doku blokları, GLP-2 reseptör antikoru (1:100 - 1:200, 1 mg/ml) immünohistokimyasal boyama ile boyandı. **Bulgular:** Kolon nöroendokrin tümör grubunun GLP-2 reseptör pozitifliği %30 (4/13), kolon kontrol grubunun GLP-2 reseptör pozitifliği %100 bulundu. Pankreas nöroendokrin tümör grubunun GLP-2 reseptör pozitifliği %25 (3/12) iken, pankreas kontrol grubunda %100 idi. Kolon nöroendokrin tümör ile kontrol grubunun karşılaştırılmasında anlamlı farklılık görüldü ($p: 0.003$). Pankreas nöroendokrin tümör ile kontrol grubunun karşılaştırılması da istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0.001$). Gastrik nöroendokrin tümörlerin kontrol ile karşılaştırılması karşılaştırılabilir sonuçlar verdi ($p: 0.22$). **Sonuç:** GLP-2 reseptörünün bu tümörlerin tanı ve tedavisinde somatostatin reseptörleri kadar yararlı olamayacağı sonucuna vardık. Bu konuda farklı yöntemlerle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: GLP-2 reseptörü, nöroendokrin tümörler, GEP-NET

INTRODUCTION

Neuroendocrine tumors (NETs) develop from neuroendocrine system cells. These cells have both nerve and endocrine cell properties and can be found in a variety of organs across the body (1). According to hormone secretion, NETs are classed as functional (about 40%) (2) or nonfunctional (3-5).

The proglucagon precursor encodes glucagon-like peptide-2 (GLP-2). The glucagon and GLP-1 sequences are encoded by this precursor. Proglucagon is broken down in tissue-specific ways by prohormone converting enzymes (PC), PC-2 creates glucagon, and the major proglucagon component in the pancreas or PC-1 produces gastrointestinal (GI) glycentin, oxyntomodulin, GLP-1, and GLP-2 in the gastrointestinal system (6-8). Proglucagon-derived peptides (PGDPs) have a wide range of actions. All of these are necessary for controlling nutrition intake and/or maintaining energy balance.

Following meal ingestion, intestinal L cells release GLP-1 and GLP-2 in a 1:1 ratio (9-11). The GLP-2 receptor (GLP-2R) was cloned from rat and human hypothalamus and intestinal cDNA cells (12) and designated as a member of the G protein-coupled receptor family B secretin-like subfamily based on conserved structure (12).

GLP-2R identifies GLP-2 (12,13). Transcripts of GLP-2 receptor mRNA have been found in the stomach, small and large intestines, brain, and lung (14-18). Exogenous GLP-2 administration has been shown to have a proliferative impact in mice, rats, pigs, and humans (19). Given the findings of experimental research demonstrating GLP-2's proliferative and antiapoptotic actions, particularly on the colon, it is hypothesized that it plays a role in the creation of colon polyps and colon cancer.

In this study, we looked at GLP-2R expression in cells using gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (GEP-NET). The discovery of the link

between GLP-2R and GEP-NET may help to understand the pathogenic process and may lead to novel treatment techniques that block GLP-2R by locating a secondary target receptor, such as the somatostatin receptor in neuroendocrine tumors.

MATERIAL and METHODS

Group Study

The research comprised patients with pathological diagnosis of GEP-NET between 2006 and 2009. The trial comprised 47 patients in the GEP-NET group and 46 participants in the control group. Patients were investigated in accordance with a procedure authorized by the Human Subjects Institutional Committee of Dokuz Eylül University Medical Faculty (26.01.2011-12). All procedures were carried out in accordance with the ethical rules and the principles of the Declaration of Helsinki and informed consent was taken from the patients.

Pathologic Examine

Five-micron slices were cut from each representative paraffin block and placed on poly-L-lysine coated slides for immunohistochemical staining. For immunostaining using GLP-2 receptor antibody (Genetex, dilution: 1/100-1/200, 1 mg/ml), the standard streptavidin-biotin immunoperoxidase technique was utilized. Tissue slices were deparaffinized in xylene, then rehydrated in a succession of alcohols before being submerged in distilled water. Antigen retrieval was carried out in 0.1 mol/L citrate buffer at 99°C for 20 minutes (pH: 5.5). The Lab Vision Autostainer 360 was then utilized for further staining. Endogenous peroxidase activity was inhibited in 0.3% H₂O₂ for 15 minutes before the sections were rinsed with Tris. The sections were then incubated for 5 minutes in Large Volume Ultra V Block, followed by 60 minutes in the primary antibody (GLP-2, 1:100-1:200 dilution rate). As a positive control, colon tissue was employed. The staining profile was examined under

a light microscope (Nikon ECLIPSE 80i). For the examination of GLP-2 staining in adenocarcinoma patients, nuclear and cytoplasmic expression in less than 30% of tumor cells was scored (+), while expression in more than 30% of tumor cells was scored (++).

Statistical Evaluation

Using computer software, the immune-histochemical assessment results were statistically evaluated (SPSS 15.0, Chicago, IL, USA). The percentage computation, average, and standard deviation were employed for descriptive findings. Statistical significance was defined as a probability level of 0.05 or less.

RESULTS

The research included 47 individuals with pathologically confirmed GEP-NET (27 females and 20 males) (Table 1). The control group included 25 females and 20 males. The patients' mean age was 54 ± 15.5 (range: 11 - 78), while the control group's mean age was 57.5 ± 14.8 . There was no difference in age or gender between GEP-NET patients and the control group.

Table 1 Characteristics of patient and control group.

	Patients	Control Group	p
Gender (male)	20/47 (42%)	20/45 (44.4%)	> 0.05
Age (years)	54 ± 15.5	57.5 ± 14.8	> 0.05

Tumors were found in the stomach in 15 patients, the pancreas in 12, the colon in 13, the duodenum in 3, the appendix in 2, and the esophagus in 2. Concerning tumor size, 22 GEP-NETs were smaller than 1 cm, 17 were larger than 2 cm, 5 were between 1 and 2 centimeters, and 3 were of unknown size.

Immunohistochemical Analysis

In all instances, GLP-2R antibody (1:100-1:200, 1 mg/ml) was immunohistochemically examined. Normal mucosa tissues were obtained from the colon, stomach, and pancreas, and enteroendocrine tissues were immunohistochemically stained to reveal GLP-2 receptor expression in enteroendocrine cells (Figure 1). The presence of chromogranin positivity and actin negativity in normal mucosa cells indicates that these GLP-2R-positive cells are enteroendocrine cells.

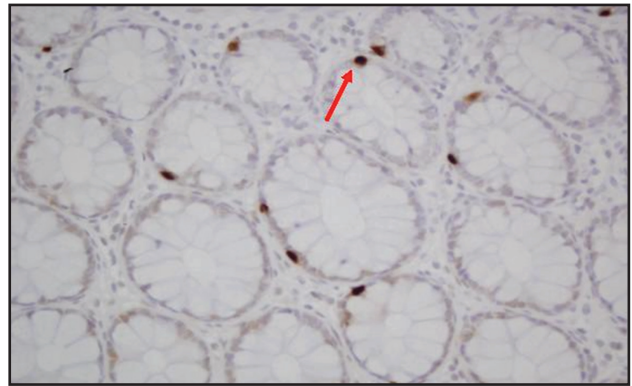


Figure 1 Staining pattern in endocrine cells.

In GEP-NET patients, focal cytoplasmic staining was identified in 6 (20%), no staining was seen in 34 (72%), and focal staining was reported in 7 (15%). GLP-2R expression was significantly higher in pancreatic tissue from the control group than in pancreas neuroendocrine tumor (p: 0.001) (Table 2). Significant staining was detected in the colon tissue control group against the colon neuroendocrine tumor group (p: 0.003) (Table 3). One patient had considerable staining, 1 patient had focal

Table 2 Staining patterns of pancreas.

	Staining (+)	Staining (-)
Patient	3 (25%)	9 (75%)
Control	12 (%100)	

p: 0.001

Table 3 Staining pattern of colon.

	Staining (+)	Staining (-)
Patient	4 (30%)	9 (70%)
Control	13 (%100)	

p: 0.003

staining, and 2 patients had non-significant focal staining in gastric neuroendocrine tumors of the stomach. There was no substantial difference in GLP-2R expression between normal stomach tissue and neuroendocrine tumors.

DISCUSSION

Neuroendocrine tumors are rare heterogeneous category of tumors that can occur in practically any part of the body as a result of malignant transformation of diverse neuroendocrine cells. It is most common in the gastrointestinal system. If GEP-NETs (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors) induce a neuroendocrine syndrome due to excessive production of a peptide hormone, they are called “functional GEP-NETs,” and if they don’t, they are called “nonfunctional GEP-NETs” (8).

GEP-NETs express a variety of peptide receptors, the most prominent of which being somatostatin. In hormone-secreting symptomatic instances, these tumors can be treated by blocking the somatostatin receptor. Aside from somatostatin receptors, these tumors can also express cholecystikinin 2, bombesin, neuropeptide Y, and vasoactive intestinal peptide receptors, and novel therapies for these receptors are being explored (9).

Increased GLP-2 and other proglucagon-derived peptides were discovered in the blood of experimental animals with intestinal injury during animal investigations (10). These experiments also shown that GLP-2 infusion reversed the intestinal damage caused by non-steroid antiinflammatory drug (NSAID) and chemotherapeutic drug use in experimental mice (11,12). Similarly, in the

blood of individuals with inflammatory bowel illness, plasma GLP-2 levels increased, particularly the GLP-2 (1-33) / GLP-2 (3-33) ratio (13). These findings may give evidence that GLP-2 is effective in cell proliferation and may play a role in uncontrolled cell growth.

Although the methods by which GLP-2 reduces apoptosis are unknown, GLP-2 signaling decreases the effects of the proapoptotic protein glycogen synthase kinase-3 (GSK3) both in vitro and in vivo (20).

Exogenous GLP-2 dramatically promotes enterocyte proliferation in vivo, however GLP-2R is not expressed in this cell group. GLP-2 therapy suppresses cell proliferation in cultivated epithelial cells from the small intestine but enhances cell growth in cell lines originating from the large bowel (21), indicating that the impact of GLP-2R activation may be cell-type or tissue-specific. GLP-2’s proliferative effects in cell culture systems are frequently reported in the absence of confirmed expression of the known GLP-2R (22), suggesting that GLP-2 may exert some of these actions via as-yet unidentified receptors and/or signaling pathways. Because GLP-2 is a powerful intestinotrophic growth factor, its effect may stimulate the creation or accelerate the growth of intestinal cancers. This is especially relevant in patients taking chemotherapy for pre-existing cancer and in individuals with inflammatory bowel disease (IBD), who are at a higher risk of developing colon cancer (23). Short-term GLP-2 administration had no influence on tumor growth in rats with pre-existing large bowel tumors (24), and GLP-2 administration had no effect on chemotherapy’s ability to diminish tumor size in mice (25). However, after the carcinogen 1,2-dimethylhydrazine was administered to mice, one-month treatment of a GLP-2 analog increased tumor burden relative to saline-treated controls (26). As a result, while the present evidence implies that GLP-2 may promote tumor

development in the context of carcinogen delivery, whether GLP-2 alone promotes tumor formation has yet to be established.

GLP-2 receptor expression was found in all 25 normal tissues tested with immunohistochemistry around colon and pancreatic NETs in our investigation. Furthermore, only four (30%) of the NET patients displayed staining indicating GLP-2R expression (Figure 2). Furthermore, only two of these instances exhibited extensive staining, whereas only three of the pancreatic NET cases had GLP-2R showing (Figure 2). Because low levels of antigen expression may not be detected by immunohistochemistry, GLP-2R expression may have been detected in more cancer tissues if a more sensitive RT-PCR approach had been utilized, as Yusta et al. did (16). The second explanation might be that lack of differentiation can lead to loss of GLP-2 receptors. Somatostatin receptors are seen in a similar manner. SSTR2A expression has been found to decrease in high-grade lesions, including gut (27) and lung (28) cancers. Although there is little research on this, we believe that loss of receptors due to differentiation may be the cause.

Another possibility is that GLP receptors are being downregulated. The GLP-2R, like many other

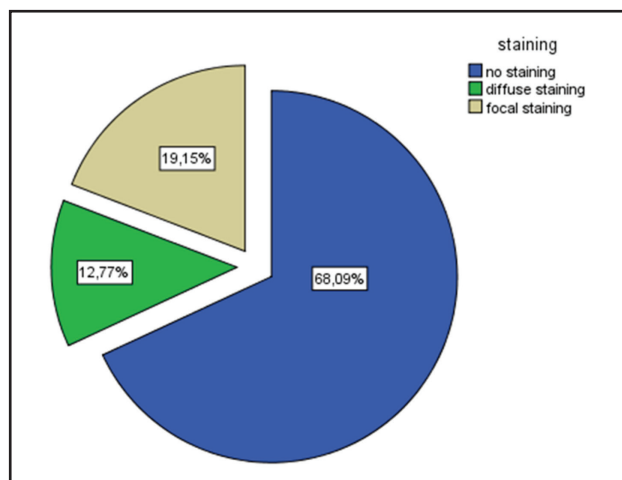


Figure 2 Staining pattern of patient group.

G protein-coupled receptors, has considerable signaling down-regulation in response to acute ligand stimulation *in vitro*. This mechanism, known as receptor desensitization, occurs independently of receptor lipid raft-dependent internalization and leads in a sustained decrease in receptor responsiveness to future agonist activation (29).

More research is needed to determine if functional GLP-2R desensitization occurs *in vivo* in response to either short-term activation by endogenous GLP-2 or persistent receptor signaling caused by exogenous injection of long-acting GLP-2 analogs. GLP-2's proliferative effects in cell culture systems are frequently reported in the absence of confirmed expression of the known GLP-2R (22), suggesting that GLP-2 may exert some of these actions via as-yet unidentified receptors and/or signaling pathways. As a result, GLP-2 may still have a function in the development of NET without affecting GLP-2R. There were no other studies in the literature that showed GLP-2R positivity in GRP-NETs. However, because carcinoid tumors are derived from intestinal endocrine cells, Yutsa et al. examined GLP-2R expression in four patients based on the idea that these tumors should be GLP-2 positive. GLP-2R expression was not unique in these instances, however three individuals showed positive in small localized regions. Despite the fact that it is a small group of patients, these findings are consistent with the findings of our study (16).

We found no GLP-2R (+) cells in either stomach NETs or normal stomach tissue in our investigation. The explanation for this might be that GLP-2R expression in the stomach is lower than in the colon and small intestine. Yusta et al. discovered substantially more GLP-2R positivity in the small intestine and colon than in the stomach in their investigation. They demonstrated that expression rises as it approaches the distal gastrointestinal tract.

Finally, because GLP-2R expression is derived from endocrine cells in GEP-NETs, it is expected that it will be employed for diagnostic and therapeutic reasons. However, our analysis found no evidence of GLP-2R expression in these malignancies. As a result, it does not appear conceivable to benefit from GLP-2-like medicines such as somatostatin analogs in GEP-NET therapy at this time. It also does not appear acceptable to employ GLP-2R as a diagnostic technique in the same way as somatostatin receptors are. More research is needed to back up our results of GLP-2R expression in GEP-NETs.

Ethics: *This study protocol was approved by Ethics Committee of Dokuz Eylül University (Date: 13.01.2011, and number 17-GOA). The study was complied with The World Medical Association Declaration of Helsinki.*

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

Authorship: *All the author has contributed substantially to the research, preparation and production of the paper.*

Funding: *No funding.*

REFERENCES

1. Modlin IM, Champaneria MC, Bornschein J, Kidd M. Evolution of the diffuse neuroendocrine system—clear cells and cloudy origins. *Neuroendocrinology* 2006;84:69-82.
2. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol* 2020;12:791-807.
3. Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park)* 2014;28:749-756, 758.
4. Grande E, Capdevila J, Barriuso J, Antón-Aparicio L, Castellano D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor cancer stem cells: do they exist? *Cancer Metastasis Rev* 2012;31:47-53.
5. Klöppel G, Anlauf M, Perren A. Endocrine precursor lesions of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 2007;18:150-5.
6. Dhanvantari S, Seidah NG, Brubaker PL. Role of prohormone convertases in the tissue-specific processing of proglucagon. *Mol Endocrinol* 1996;10:342-55.
7. Furuta M, Yano H, Zhou A, et al. Defective prohormone processing and altered pancreatic islet morphology in mice lacking active SPC2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6646-51.
8. Larsen PJ, Tang-Christensen M, Holst JJ, Orskov C. Distribution of glucagon like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem. *Neuroscience* 1997;77:257-70.
9. Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenterology* 2002;122:531-44.
10. Ghatei MA, Uttenthal LO, Christofides ND, Bryant MG, Bloom SR. Molecular forms of human enteroglucagon in tissue and plasma: plasma responses to nutrient stimuli in health and in disorders of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:488-95.
11. Roberge JN, Brubaker PL. Secretion of proglucagon-derived peptides in response to intestinal luminal nutrients. *Endocrinology* 1991;128:3169-74.
12. Munroe DG, Gupta AK, Kooshesh F, et al. Prototypic G protein-coupled receptor for the intestinotrophic factor glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:1569-73.
13. DaCabra MP, Yusta B, Sumner-Smith M, et al. Structural determinants for activity of glucagon-like peptide-2. *Biochemistry* 2000;39:8888-94.
14. Lovshin JA, Huang Q, Seaberg R, Brubaker PL, Drucker DJ. Extrahypothalamic expression of the glucagonlike peptide-2 receptor is coupled to reduction of glutamate-induced cell death in cultured hippocampal cells. *Endocrinology* 2004;145:3495-506.
15. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Thulesen J, Romer J, Vrang N. The proglucagon-derived peptide, glucagonlike peptide-2, is a neurotransmitter involved in the regulation of food intake. *Nat Med* 2000;6:802-7.
16. Yusta B, Huang L, Munroe D, et al. Enteroendocrine localization of GLP-2 receptor expression in humans and rodents. *Gastroenterology* 2000;119:744-55.
17. Bjerknes M, Cheng H. Modulation of specific intestinal epithelial progenitors by enteric neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:12497-502.
18. Orskov C, Hartmann B, Poulsen SS, et al. GLP-2 stimulates colonic growth via KGF, released by subepithelial myofibroblasts with GLP-2 receptors. *Regul Pept* 2005;124:105-12.
19. Benjamin MA, McKay DM, Yang PC, Cameron H, Perdue MH. Glucagonlike peptide-2 enhances intestinal epithelial barrier function of both transcellular and paracellular pathways in the mouse. *Gut* 2000;47:112-9.

20. Jasleen J, Ashley SW, Shimoda N, Zinner MJ, Whang EE. Glucagon-like peptide 2 stimulates intestinal epithelial proliferation in vitro. *Dig Dis. Sci* 2004;47:1135-40.
21. Bulut K, Meier JJ, Ansorge N, et al. Glucagonlike peptide 2 improves intestinal wound healing through induction of epithelial cell migration in vitro evidence for a TGF-beta-mediated effect. *Regul Pept* 2004;121:137-43.
22. Rocha FG, Shen KR, Jasleen J, et al. Glucagon-like peptide-2: divergent signaling pathways. *J Surg Res* 2004;121:5-12.
23. Martins NB, Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease. *Am J Manag Care* 2004;10:544-52.
24. Chance WT, Sheriff S, Foley-Nelson T, Thomas I, Balasubramaniam A. Maintaining gut integrity during parenteral nutrition of tumor-bearing rats: effects of glucagon-like peptide 2. *Nutr Cancer* 2000;37:215-22.
25. Boushey RP, Yusta B, Drucker DJ. Glucagon-like peptide (GLP)-2 reduces chemotherapy-associated mortality and enhances cell survival in cells expressing a transfected GLP-2 receptor. *Cancer Res* 2001;61:687-93.
26. Thulesen J, Hartmann B, Kissow H, et al. Intestinal growth adaptation and glucagonlike peptide 2 in rats with ileal-jejunal transposition or small bowel resection. *Dig Dis Sci* 2001;46:379-88.
27. Wada H, Matsuda K, Akazawa Y, et al. Expression of somatostatin receptor Type 2A and PTEN in neuroendocrine neoplasms is associated with tumor grade but not with site of origin. *Endocr Pathol* 2016;27:179-87.
28. Righi L, Volante M, Tavaglione V, et al. Somatostatin receptor tissue distribution in lung neuroendocrine tumours: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 218 'clinically aggressive' cases. *Ann Oncol* 2010;21:548-55.
29. Estall JL, Yusta B, Drucker DJ. Lipid raft-dependent glucagon-likepeptide-2 receptor trafficking occurs independently of agonist-induced desensitization. *Mol Biol Cell* 2004;15:3673-87.



Ülseratif kolit aktivitesi ve şiddetinin invaziv olmayan biyobelirteçler ile değerlendirilmesi

Evaluation of ulcerative colitis activity and severity with non-invasive biomarkers

İlyas TENLİK¹, Orhan ÇOŞKUN¹, Mustafa ÇAPRAZ²,
Volkan GÖKBULUT¹, Ömer ÖZTÜRK¹

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi ²İç Hastalıkları Bölümü, Amasya

Giriş ve Amaç: Bu çalışmamızda, ülseratif kolit hastalık aktivitesinin belirlenmesinde nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı ve C-reaktif protein/albumin oranının rolünü değerlendirdik. **Gereç ve Yöntem:** Ülseratif kolit tanısı ile takip ettiğimiz 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar açısından farklılığı ortadan kaldırmak için aynı hastaların endoskopik remisyon ve aktivasyon dönemlerindeki laboratuvar ve tedavi verileri karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışma kriterlerine uygun olan 87 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %69'u erkek, %31'i kadındı. En sık sol tip (%48.3) tutulum saptandı ve aktif dönemde median endoskopik aktivite indeksi 8'di (6-12). Endoskopik olarak aktif hastalık döneminde istatistiksel açıdan lökosit, nötrofil, monosit, trombosit, sedimentasyon, C-reaktif protein düzeyi anlamlı olarak yükseldi, hemoglobin ve albumin düzeyleri anlamlı olarak düştü ($p < 0.05$). Median platelet/lenfosit oranı [152.4 (70.1 - 422.7) ve 137.5 (36 - 1212), $p = 0.009$], monosit/lenfosit oranı [(0.06 (0.01 - 1.54) ve 0.04 (0.01 - 0.9), $p = 0.03$], nötrofil/lenfosit oranı [2.47 (0.73 - 9.92) ve 2.08 (0.55 - 6.54), $p = 0.007$] ve C-reaktif protein/albumin oranının [2.3 (0.1-80) ve 0.51 (0.04 - 8.48), $p < 0.001$] değerleri aktif hastalık döneminde hastalığın inaktif olduğu döneme göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Yapılan ROC analizde nötrofil/lenfosit oranı ve C-reaktif protein/albumin oranının endoskopik aktif hastalığı tahmin etmede yararlı olduğu, platelet/lenfosit oranı ve monosit/lenfosit oranının ise aktif hastalığı göstermede faydalı olmadığı tespit edildi. Nötrofil/lenfosit oranı için eşik değer 2.35 alındığında aktif hastalık için sensitivite %59.8, spesifite %66.7, eğri altında kalan alan 0.619 saptandı ($p = 0.007$). C-reaktif protein/albumin oranı için eşik değer 0.87 alındığında aktif hastalık için sensitivite %74.7, spesifite %72.4, eğri altında kalan alan 0.806 saptandı ($p < 0.001$). **Sonuç:** Ülseratif kolit hastalarında nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı, C-reaktif protein/albumin oranı değerleri aktif hastalıkta anlamlı olarak yükselmekle birlikte, endoskopik aktif hastalığın tahmininde sadece nötrofil/lenfosit oranı ve C-reaktif protein/albumin oranı yeterli sensitivite ve spesifiteye sahiptir.

Anahtar kelimeler: Ülseratif kolit, endoskopik aktivite, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı, C-reaktif protein/albumin oranı

Background and Aims: In this study, we evaluated the role of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio and C-reactive protein/albumin ratio in determining ulcerative colitis endoscopic activity. **Materials and Methods:** Patients over the age of 18 who were followed up with the diagnosis of ulcerative colitis were retrospectively screened. In order to eliminate the difference in terms of age, gender, and comorbid diseases, the data of the patients in the endoscopic remission periods compared with their own data in the activation periods. **Results:** Eighty-seven patients who met the study criteria were included in the study, of which 69% were male and 31% were female. The most common localization was left-side (48.3%) and the median endoscopic activity index was 8 (6 - 12) in the active period. During the endoscopically active disease period, leukocyte, neutrophil, monocytes, thrombocyte, sedimentation, and C-reactive protein levels were significantly higher, while hemoglobin and albumin levels were significantly lower ($p < 0.05$). Median platelet/lymphocyte ratio [152.4 (70.1 - 422.7) and 137.5 (36 - 1212), $p = 0.009$], monocyte/lymphocyte ratio [(0.06 (0.01 - 1.54) and 0.04 (0.01 - 0.9), $p = 0.03$], neutrophil/lymphocyte ratio [2.47 (0.73 - 9.92) and 2.08 (0.55 - 6.54), $p = 0.007$] and C-reactive protein/albumin ratio [2.3 (0.1 - 80) and 0.51 (0.04 - 8.48), $p < 0.001$] values were higher in the endoscopically active period compared to the inactive period. In the ROC analysis, only neutrophil/lymphocyte ratio and C-reactive protein/albumin ratio were sensitive and specific enough to predict endoscopic active disease. When the cutoff value of neutrophil/lymphocyte ratio was taken as 2.35, sensitivity for active disease was 59.8%, specificity was 66.7%, and area under the curve was 0.619 ($p = 0.007$). And, when the cutoff value of C-reactive protein/albumin ratio was taken as 0.87, the sensitivity for active disease was 74.7%, the specificity was 72.4%, and the area under the curve was 0.806 ($p < 0.001$). **Conclusions:** Although neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and C-reactive protein/albumin ratio values increase significantly in active disease in ulcerative colitis, only neutrophil/lymphocyte ratio and C-reactive protein/albumin ratio are useful in the estimation of endoscopic active disease and have sufficient sensitivity and specificity.

Key words: Ulcerative colitis, endoscopic activity, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, C-reactive protein/albumin ratio

GİRİŞ

Ülseratif kolit (ÜK), gastrointestinal kanalın idiyopatik, remisyon ve relapslarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Rektumdan başlayarak proksimale doğru diffüz olarak kolonun değişik bölümlerini etkileyebilir (1). Kolonoskopi, ÜK'de hastalık aktivitesinin izlenmesinde halen altın standart olarak rol oynar. Bununla birlikte, endoskopi yoluyla mukozal aktivitenin değerlendirilmesi invaziv ve maliyetlidir ve şiddetli ÜK'li hastalarda ciddi komplikasyonlara yol açabilir (2). Ancak ÜK'deki mukozal aktiviteyi değerlendirmek için ideal bir biyobelirteç tanımlanmamıştır ve hastalık aktivitesini öngören bazı belirteçlerle daha önce yapılan klinik çalışmalarda %50-60 aralığında değişen spesifite ve sensitivite oranları bildirilmiştir (3,4). Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO), monosit/lenfosit oranı (MLO) ve C-reaktif protein (CRP)/albumin oranının (CAO) birçok aktif inflamatuvar hastalıkta hastalığın şiddeti ile korele bir şekilde biyobelirteç olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (5-10). ÜK'de de mukozal aktiviteyi değerlendirmek için invaziv olamayan bu belirteçler kullanılabilir (11-14). Ancak, gerek önceki çalışmalardaki hasta sayılarının kısıtlı olması, gerekse bu dört parametreyi aynı anda değerlendiren az sayıda çalışma olması nedeni ile bu parametrelerin ÜK aktivasyonunu belirlemedeki rolleri açısından ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz bu çalışmamızda ÜK'da hastalık aktivitesinin belirlenmesinde NLO, PLO, CAO ve MLO'nun rolünü değerlendirdik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu çalışmada, Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Mayıs 2017 - Haziran 2021 tarihleri arasında ÜK tanısı ile takip ettiğimiz 18 yaş üstü hastalar retrospektif olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, komorbid hasta-

lıklar açısından farklılığı ortadan kaldırmak için aynı hastaların endoskopik remisyon ve aktivasyon dönemlerindeki verileri birbiri ile karşılaştırıldı. Hemogram ve biyokimya parametreleri üzerine ilaç etkisini ortadan kaldırmak için, daha önceki kolonoskopisinde endoskopik remisyonda olan ve remisyondaki döneme göre azatioprin veya anti-(tümör nekrozis faktör) TNF ilaç modifikasyonu yapılmadan takipteki kolonoskopilerinde endoskopik aktivasyon saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hem remisyon hem de aktivasyon dönemlerinde endoskopi ve laboratuvar verileri olmayan, bu dönemler arasında ilaç modifikasyonu yapılan ve tetkikler sırasında aktif olarak steroid kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Aktivasyon olan tüm hastalarda gayta mikroskopik incelemesi, gayta kültürü ve *Entamoeba histolytica* için spesifik testler yapıldı, ilave olarak immünsüpresif tedavi alan hastalarda olası sitomegalovirüs enfeksiyonu açısından doku incelemesi ve immünohistokimyasal testler uygulandı, enfeksiyöz neden saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca, tam kan sayımı ve serum biyokimya parametrelerini etkileyebilecek hematolojik hastalığı, romatolojik hastalığı, malignitesi, kronik karaciğer hastalığı, çölyak hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği ve son 1 ay içinde geçirilmiş sistemik enfeksiyonu olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Kolonoskopik Değerlendirme

Kolonun ülseratif kolit açısından tutulum bölgesi, Montreal sınıflandırma sistemi kullanılarak belirlendi; E1 = Proktit, E2 = Sol kolon, E3 = Ekstansif kolit (pankolit dahil) (15). Endoskopik aktivite, Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi (EAI) kullanılarak belirlendi. Rachmilewitz EAI ≥ 4 olanlar aktif, < 4 olanlar remisyon olarak kabul edildi (16).

Laboratuvar Değerlendirme

Hastaların kolonoskopi işlem tarihinde yapılmış olan sabah açlık laboratuvar parametreleri kaydedildi. Hastaların CRP ve fibrinojen düzeyleri immünotürbidimetrik yöntem ile Beckman Coulter AU5800 (California, USA) cihazında, albümin düzeyleri spektrofotometrik yöntem ile Beckman Coulter AU5800 (California, USA) cihazında, tam kan sayımı parametreleri floresan akış sitometrisi yöntemi ile Sysmex XN 1000 (Sysmex, Kobe, Japan) cihazında ve sedimentasyon düzeyi kıvılcık bariyer yöntemi ile Sistat ESR 20 (Sistat, Ankara, Turkey) cihazında çalışıldı. Hastaların kan testlerinde saptanan mutlak nötrofil sayısı mutlak lenfosit sayısı ile bölünerek NLO, mutlak platelet sayısı mutlak lenfosit sayısı ile bölünerek PLO, mutlak monosit sayısı mutlak lenfosit sayısı ile bölünerek MLO, ve serum CRP düzeyi serum albümin düzeyi ile bölünerek CAO saptandı.

İstatistik

İstatistiksel analizi gerçekleştirmek için Windows için IBM SPSS Statistics, Sürüm 25.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Araştırma verilerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile analiz edildi. Grup karşılaştırmalarında normal dağılan sürekli değişkenler için parametrik test (Student t-testi), normal dağılmayan değişkenler için parametrik olmayan testler (Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis) kullanıldı. Farklı gruplardaki kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. PLO, NLO, MLO ve CAO değerlerinin hastalık aktivitesinin tahminindeki rolleri için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğri analizi ve eğri altındaki alan (AUC) incelendi. İstatistiksel analizde %95 güven aralığı

ve %5 hata payı ile $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik

Bu çalışma Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19/06/2020 ve No: 15386878-044 karar ile onaylanmış ve Dünya Sağlık Örgütü Helsinki Bildirgesi etik ilkeleri doğrultusunda yürütülmüştür.

BULGULAR

Takip edilen toplam 110 ülseratif kolit hastası içinden çalışma kriterlerini karşılayan 87 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 60'ı (%69) erkek, 27'si (%31) kadındı. Ortalama yaş 46.6 ± 1.5 olarak saptandı. En sık sol tip (%48.3) tutulum saptandı ve aktif dönemde median EAI 8'di (6-12). Hastaların 30'u (%34.5) azatioprin, 7'si (%6.5) anti-TNF tedavi alıyordu (Tablo 1).

Endoskopik olarak aktif hastalık döneminde istatistiksel açıdan lökosit, nötrofil, monosit, trombosit, sedimentasyon, CRP düzeyi anlamlı olarak yüksekken, hemoglobin ve albümin düzeyleri anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Median PLO [152.4 (70.1 - 422.7) ve 137.5 (36 - 1212), $p = 0.009$], MLO [(0.06 (0.01 - 1.54) ve 0.04 (0.01 - 0.9), $p = 0.03$], NLO [2.47 (0.73 - 9.92) ve 2.08 (0.55 - 6.54), $p = 0.007$] ve CAO [2.3 (0.1 - 80) ve 0.51 (0.04 - 8.48), $p < 0.001$] değerleri aktif hastalık döneminde hastalığın inaktif olduğu döneme göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Tablo 2).

Yapılan ROC analizde sadece NLO ve CAO'nun endoskopik aktif hastalığı tahmin etmede yararlı olduğu, PLO ve MLO'nun aktif hastalığı göstermede faydalı olmadığı görüldü (Şekil 1). ROC eğrisinde aktif hastalığı tahmin etmek için NLO'nun eşik değeri 2.35 olarak saptandı (Sensitivite: 59.8, spesifite: 66.7, AUC: 0.619, $p = 0.007$) (Tablo 3). CAO için ise aktif hastalığı tahmin etmedeki eşik değeri 0.87 olarak saptandı (Sensitivite: 74.7, spesifite: 72.4, AUC: 0.806, $p < 0.001$) (Tablo 3).

Tablo 1 Ülseratif kolitli hastaların demografik verileri

		n	%
Yaş (yıl)	Min - Maks	18 - 71	
	Mean ± SD	46.6 ± 1.5	
Cinsiyet	Kadın	27	31
	Erkek	60	69
Hastalık tutulum bölgesi	Proktit	10	11.5
	Sol kolon tutulumu	42	48.3
	Extansif tutulum	35	40.2
Remisyon Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi	Min - Maks	0 - 3	
	Median	2	
Aktif dönem Rachmilewitz endoskopik aktivite indeksi	Min - Maks	6 - 12	
	Median	8	
Remisyon-aktif dönem arasındaki ortalama süre (ay)	Min - Maks	2 - 36	
	Median	16	
Hastaların kullandıkları ilaçlar	Mesalazin	50	57.5
	Mesalazin + Azatioprin	30	34.5
	Anti-TNF	7	6.9

Tablo 2 Ülseratif kolitli hastaların laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

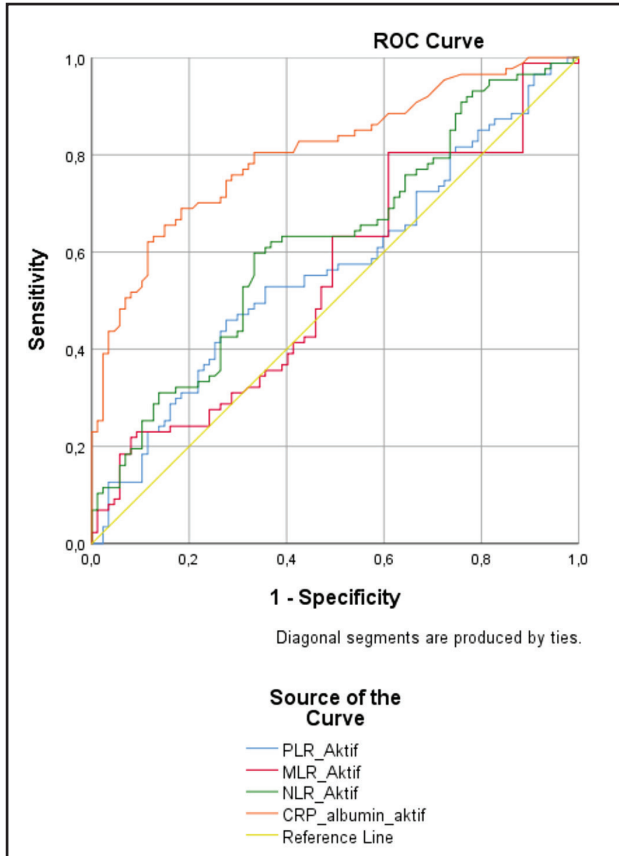
	Aktif Dönem Median (min - maks)	Remisyon Dönemi Median (min - maks)	p
Lökosit (x 10 ⁹ /L)	8620 (3570 - 26680)	7190 (3170 - 12540)	< 0.001
Hemoglobin (gr/dl)	13.7 (6.7 - 16.7)	14.2 (9.2 - 16.7)	0.003
Hematokrit (%)	41.3 (21 - 50.8)	42.1 (36.2 - 50.1)	< 0.001
Trombosit (x 10 ⁹ /L)	295000 (151000 - 706000)	269000 (138000 - 460000)	< 0.001
Nötrofil (x 10 ⁹ /L)	4980 (1880 - 22330)	4180 (1800 - 9440)	< 0.001
Lenfosit (x 10 ⁹ /L)	2020 (840 - 5560)	2110 (510 - 7000)	0.502
Monosit (x 10 ⁹ /L)	107 (32 - 2300)	87 (24 - 1090)	0.002
Albümin (g/dL)	4.1 (2 - 5)	4.5 (3.5 - 5)	< 0.001
Sedimentasyon (mm/saat)	26 (3 - 91)	16 (2 - 72)	< 0.001
C-reaktif protein (mg/L)	9.8 (0.5 - 200)	2.3 (0.2 - 29.7)	< 0.001
Fibrinojen (mg/dL)	395 (227 - 908)	320 (19 - 676)	< 0.001
PLO	152.4 (70.1 - 422.7)	137.5 (36 - 1212)	0.009
MLO	0.06 (0.01 - 1.54)	0.04 (0.01 - 0.9)	0.030
NLO	2.47 (0.73 - 9.92)	2.08 (0.55 - 6.54)	0.007
CAO	2.3 (0.1 - 80)	0.51 (0.04 - 8.48)	< 0.001

PLO: Platelet/lenfosit oranı, MLO: Monosit/lenfosit oranı, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, CAO: C-reaktif protein/albumin oranı.

Tablo 3 Endoskopik aktif hastalığı endoskopik remisyondan ayırt etmek için nötrofil-lenfosit oranı ve C-reaktif protein/ albümin oranının doğruluğu ve Receiver Operating Characteristic (ROC) eğri analizi.

	AUC (95%)	Cutoff	p	Sensitivite %	Spesifite %
NLO	0.619 (0.54 - 0.70)	2.35	0.007	59.8	66.7
CAO	0.806 (0.74 - 0.87)	0.87	< 0.001	74.7	72.4

AUC: Area under curve, NLO: Nötrofil/lenfosit oranı, CAO: C-reaktif protein/albumin oranı



Şekil 1 Endoskopik aktif hastalığı remisyondan ayırmak için platelet/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı, nötrofil/lenfosit oranı ve C-reaktif protein/albumin oranının Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrileri.

PLR: Platelet/lenfosit oranı, MLR: Monosit/lenfosit oranı, NLR: Nötrofil/lenfosit oranı, ROC: Receiver Operating Characteristic.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ÜK'li hastalarda her dört parametrenin de (NLO, PLO, MLO ve CAO) endoskopik aktivite ile anlamlı olarak arttığını, ancak has-

talık aktivasyonunu belirlemede sadece NLO ve CAO'nun kullanılabilir olduğunu gördük. PLO ve MLO'nun ise literatürde şu ana kadar ağırlıklı olarak oluşan görüşün tersine, yeterince sensitif ya da spesifik olmadığını saptadık.

NLO

Kan NLO lökosit formülünden hesaplanabilen basit bir subklinik inflamasyon belirteçidir. Bu oran devam eden inflamasyonu gösteren nötrofiller ve düzenleyici mekanizma olan lenfositlerden dolayı iki farklı immün yollağıyla ilgili bilgileri entegre eder (17). Sistemik inflamasyonda NLO, inflamasyonu yansıtan nötrofilinin zararlı etkisini ve fizyolojik stresi yansıtan lenfopeniyi entegre eden yararlı bir prognostik belirteçtir (5). Son yıllarda yapılan çalışmaların bir çoğunda (12,18) NLO'nun ÜK'de klinik aktiviteyi göstermede faydalı olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda (19,20) NLO'nun klinik aktivite ile anlamlı değişmediği görülmüştür. Yapılan 2 farklı metaanalizde ise klinik aktif ÜK hastalarında remisyonda olanlara göre NLO anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (21,22). Bertani ve ark. endoskopik aktivitesi ciddi olanlarda NLO'nun, aktivitesi orta derecede olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlar, ayrıca anti-TNF tedavisi başlanarlarda bazal ve 8. hafta NLO değerlerinin 54. haftadaki mukozal iyileşmeyi tahmin etmede yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir (23). Biz çalışmamızda mukozal aktif hastalıkta NLO'yu daha yüksek olarak saptadık. Literatürde ÜK endoskopik aktivitesini tahmin etmede NLO için 1.91 ile 3.44 gibi geniş bir ara-

lıkta eşik değerler bildirilmiştir (11,24-26). Cui ve ark. ÜK hastaları ile yaptıkları çalışmada ise, endoskopik olarak aktif hastalıkta NLO'nun anlamlı yüksek olduğunu, mukozal aktif hastalıkta NLO > 1.97 eşik değeri için AUC'yi 0.739, sensitiviteyi 69.4, spesifiteyi %71.4 olarak saptamışlardır (27). Biz çalışmamızda ise aktif hastalığı göstermede eşik değeri 2.35 olarak saptadık.

PLO

Akut inflamasyon sırasında açığa çıkan sitokinlere bağlı olarak serum platelet seviyesi akut faz reaktanı olarak yükselebilmektedir (24). Bu nedenle PLO, platelet ile mevcut akut inflamasyonu, lenfosit ile fizyolojik stresi integre edebilir. ÜK hastalarında daha önce yapılan bazı çalışmalarda PLO'nun klinik ve endoskopik aktivite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (12,28). Ayrıca, Bertani ve ark.. anti-TNF tedavi başlananlarda bazal ve 8. hafta PLO değerlerinin 54. haftadaki mukozal iyileşmeyi tahmin etmede yardımcı olabileceği bildirmişlerdir (23). Diğer yandan, bu çalışmalara zıt olarak, Yalçın ve ark. 107 hastanın endoskopik aktivitelerini karşılaştırdıklarında PLO ile endoskopik aktivite arasında ilişki saptamamışlar (29). Biz çalışmamızda ise, hastalığın aktif döneminde PLO'yu remisyona göre daha yüksek saptadık, ancak ROC eğrisi analizinde aktif hastalığı ayırt etmede faydalı bulmadık. Bir çalışmada endoskopik olarak aktif hastalıkta PLO > 145.66 eşik değeri için AUC 0.779 sensitivite 75.1, spesifite %71.5 olarak saptanmıştır (27) ve birkaç diğer çalışmanın sonucunda da bu bulgular desteklenmektedir (24,26). Bizim çalışmamızda ise PLO hastalığın aktif döneminde yükselmekle birlikte, önceki çalışmaların aksine hastalığın aktivasyonunu ayırt etmede yeterince sensitif ya da spesifik değildi.

MLO

Monositler inflamasyon gelişiminde öncü hücreler olup, inflamasyon sırasında makrofajlara ve

dendritik hücrelere dönüşerek yakın gelecekteki immünite hakkında bilgi verir (30). Şu ana kadar yapılan çalışmalarda ağırlıklı olarak MLO'nun klinik aktivite ile ilişkisi araştırılmış ve aktif hastalıkta anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir (18-20). Okba ve ark. yaptıkları çalışmada MLO \geq 2.88 olduğunda, endoskopik aktif hastalığın tahmininde %90 sensitif ve %90 spesifik olduğunu saptamışlar (11). ÜK hastaları ile yapılan bir çalışmada; endoskopik olarak aktif hastalıkta MLO'nun anlamlı düşük olduğu saptanmış, mukozal aktif hastalıkta MLO < 3.92 eşik değeri için 0.779 AUC, %69.5 sensitivite ve %71.4 spesifite bildirmişlerdir (27). Bizim çalışmamızda ise; MLO, endoskopik olarak aktif hastalıkta daha yüksek olmasına rağmen, diğer çalışmaların tersine aktif hastalığı ayırt etmede yeterince sensitif ve spesifik olmadığını saptadık.

CAO

CRP iyi bilinen bir akut inflamasyon göstergesidir. İnflamasyon sırasında salınan sitokinlere cevap olarak karaciğerde CRP sentezi artarken, albümin sentezi ise azalmaktadır (31,32). Chen ve ark. 275 ÜK hastasının (177 aktif, 98 remisyon) klinik aktivitelerini değerlendirdiklerinde CAO'nun aktif hastalıkta anlamlı yüksek olduğunu saptamışlar (18). Sayar ve ark. 149 ÜK hastası ile yaptıkları çalışmada CAO'nun ÜK endoskopik aktivitesi ile ilişkili olduğunu belirtmişler (13). Frukawa ve ark. CAO'nun klinik aktiviteyi göstermede başarılı olmadığını, endoskopik aktivitede ise sadece orta-ciddi aktivite (Mayo 2-3) ile normal mukoza (Mayo 0) arasında fark olduğunu, bunun da sadece 7 yıldan uzun süreli hastalığı olanlarda ortaya çıktığını rapor etmişler (14). Cui ve ark. ise yaptıkları çalışmada endoskopik olarak aktif hastalığı belirlemede CAO > 0.14 eşik değeri için 0.853 AUC, %76.8 sensitivite ve %84.8 spesifite saptamışlar (27). Bizim çalışmamızda da benzer olarak CAO aktif hastalıkta anlamlı olarak yüksekti ve biz CAO'nun aktif hastalığı tahmin etmedeki eşik

değerini 0.87 olarak saptadık (Sensitivite: 74.7, spesifite: 72.4, AUC: 0.806, $p < 0.001$).

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları; retrospektif bir çalışma olması, rölatif olarak düşük hasta sayısı ve hastaların hepsinin orta ve şiddetli endoskopik aktiviteye sahip olması, hafif endoskopik aktivitesi olan hastanın olmaması olarak sayılabilir. Ancak bizim çalışmamızda aynı hastaların hem endoskopik aktif ve hem endoskopik remisyon dönemlerinin verileri karşılaştırılmıştır. Bu da, farklı hastalar karşılaştırıldığı zaman, çalışılan parametreler üzerine etkisi olabilecek çevresel, genetik ve klinik değişkenlerin sonuçlara etkisini kaldırması açısından çalışmamızın güçlü yönüydü.

Bizim çalışmamızda ÜK hastalarında, endoskopik aktivasyonu göstermede invaziv tetkikler yerine; kolay uygulanabilir, ucuz ve invaziv olmayan laboratuvar belirteçleri olan NLO ve CAO'nun kullanılması aktivasyonu göstermede yeterli sensitivite ve spesifiteye sahiptir ve klinik aktivasyon bulguları olan hastalarda kullanımı invaziv tetkikler

sonucu meydana gelebilecek olası komplikasyonlardan kaçınılmasında faydalı olabilir. PLO ve MLO ise endoskopik aktif hastalığı ayırt etmede yararlı olmayıp yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. ÜK aktivasyonunun belirlemede bu parametrelerle ilgili literatürde mevcut olan yayın sayısının ve hasta havuzunun az olması nedeni ile yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik: Bu çalışma Amasya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 19/06/2020 ve No: 15386878-044 karar ile onaylanmış ve Dünya Sağlık Örgütü Helsinki Bildirgesi etik ilkeleri doğrultusunda yürütülmüştür.

Çıkar Çatışması: Tüm yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve yayınlanması ile ilgili olarak herhangi bir potansiyel çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Finansman: Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması için herhangi bir mali destek almamıştır.

KAYNAKLAR

1. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005;19:5A-36A.
2. Lindholm CR, Siegel CA. Are We Ready to Include Prognostic Factors in Inflammatory Bowel Disease Trials? *Curr Pharm Des* 2019;25:64-8.
3. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol* 2019;114:384-413.
4. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;140:1817-26.
5. Tenlik I, Ozturk O, Kaplan M, et al. Relationship between histological stage and neutrophil to lymphocyte ratio in chronic hepatitis C. *Ann Med Res* 2022;29:1360-5.
6. Zhou Y, Tian N, Li P, et al. The correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio with nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022;34:1158-64.
7. Wang J, Su J, Yuan Y, et al. The role of lymphocyte-monocyte ratio on axial spondyloarthritis diagnosis and sacroiliitis staging. *BMC Musculoskelet Disord* 2021;22:86.
8. Gasparyan AY, Ayyazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med* 2019;39:345-57.
9. Tarar MY, Khalid A, Choo XY, et al. Use of the C-Reactive Protein (CRP)/Albumin Ratio as a Severity Tool in Acute Pancreatitis: Systematic Review. *Cureus* 2022;14:e29243.
10. Pamukcu M, Duran TI. Could C-Reactive Protein/Albumin Ratio be an Indicator of Activation in Axial Spondyloarthritis? *J Coll Physicians Surg Pak* 2021;30:537-41.
11. Okba AM, Amin MM, Abdelmoaty AS, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and lymphocyte/monocyte ratio in ulcerative colitis as non-invasive biomarkers of disease activity and severity. *Auto Immun Highlights* 2019;10:4.
12. Feng W, Liu Y, Zhu L, Xu L, Shen H. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as potential markers for ulcerative colitis: a retrospective study. *BMC Gastroenterol* 2022;22:485.

13. Sayar S, Kurbuz K, Kahraman R, et al. A practical marker to determining acute severe ulcerative colitis: CRP/albumin ratio. *North Clin Istanbul* 2019;7:49-55.
14. Furukawa S, Yagi S, Shiraishi K, et al. Effect of disease duration on the association between C-reactive protein-albumin ratio and endoscopic activity in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2022;22:39.
15. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
16. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;298:82-6.
17. Avanzas P, Quiles J, Lopez de Sa E, et al. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004;97:155-6.
18. Chen YH, Wang L, Feng SY, et al. The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Res Pract* 2020;2020:3467419.
19. Churfane CE, Gessel L, Cirillo D, Zimmerman MB, Polyak S. Monocytosis and a Low Lymphocyte to Monocyte Ratio Are Effective Biomarkers of Ulcerative Colitis Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1769-75.
20. Xu M, Cen M, Chen X, et al. Correlation Between Serological Biomarkers and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int* 2019;2019:6517549.
21. Fu W, Fu H, Ye W, et al. Peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in inflammatory bowel disease and disease activity: A meta-analysis. *Int Immunopharmacol* 2021;101:108235.
22. Ma L, Pang X, Ji G, et al. Application of the neutrophil to lymphocyte ratio in the diagnosis and activity determination of ulcerative colitis: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e27551.
23. Bertani L, Rossari F, Barberio B, et al. Novel Prognostic Biomarkers of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis Patients Treated With Anti-TNF: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:1579-87.
24. Akpınar MY, Ozin YO, Kaplan M, et al. Platelet-to-lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predict Mucosal Disease Severity in Ulcerative Colitis. *J Med Biochem* 2018;37:155-62.
25. Cifci S, Ekmen N. Prediction of Mucosal Health by NLR, CRP x NLR and MPV in Ulcerative Colitis: Can Their Availability Change According to Treatment Options? *Cureus* 2021;13:e19942.
26. Jeong Y, Jeon SR, Kim HG, et al. The role of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio in ulcerative colitis. *Intest Res* 2021;19:62-70.
27. Cui J, Li X, Zhang Z, Gao H, Li J. Common laboratory blood test immune panel markers are useful for grading ulcerative colitis endoscopic severity. *BMC Gastroenterol* 2022;22:540.
28. Zhang MH, Wang H, Wang HG, Wen X, Yang XZ. Effective immune-inflammation index for ulcerative colitis and activity assessments. *World J Clin Cases* 2021;9:334-43.
29. Yalçın MS, Yalaki S, Ölmez Ş, Taş A. Monocyte/High-Density Lipoprotein Ratio Is an Indicator of Activity in Patients with Ulcerative Colitis. *Turk J Gastroenterol* 2022;33:329-35.
30. Coillard A, Segura E. In vivo Differentiation of Human Monocytes. *Front Immunol* 2019;10:1907.
31. Walsh AJ, Bryant RV, Travis SP. Current best practice for disease activity assessment in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:567-79.
32. Chojkier M. Inhibition of albumin synthesis in chronic diseases: molecular mechanisms. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4 Suppl 2):S143-6.



Mide kanseri ve ABO kan grubu ilişkisi: çok merkezli, gözlemsel, vaka-kontrol çalışması

The relation between gastric cancer and ABO blood groups: multicenter, observational, case-control study

● Hatime Arzu YAŞAR¹, ● Güngör UTKAN¹, ● Nuriye YILDIRIM²,
● Berna ÖKSÜZOĞLU³, ● İsa DEDE⁴, ● Yüksel ÜRÜN¹, ● Hakan AKBULUT¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ³Onkoloji Kliniği, Ankara

Hatay Devlet Hastanesi, ⁴Onkoloji Bölümü, Antakya, Hatay

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı, kan grupları ile mide kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çok merkezli, gözlemsel, vaka-kontrol çalışmasına 2000-2016 yılları arasında mide kanseri tanısı ile takip edilen ve serolojik olarak ABO kan grubu belli olan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise Türk Kızılayı'na kan bağışında bulunan sağlıklı kişiler seçildi ve sağlıklı kişilerin kan gruplarına Türk Kızılayı'nın kayıtlarından ulaşıldı. İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 13 kullanıldı. **Bulgular:** Mide kanseri tanısı olan hastalarda A kan grubu daha fazla görülmekteydi ($p < 0.001$). Gruplar O grubu, non-O grubu olarak sınıflandırıldığında; mide kanseri tanısı olan grupta hastaların %29'unda ($n: 253$) O grubu, %71'inde ($n: 627$) non-O grubu tespit edildi. Kontrol grubunda ise vakaların %34'ünde O grubu ve %66'sında non-O grubu saptandı. Mide kanseri tanısı olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında mide kanserli hastalarda O grubu dışı kan gruplarının daha fazla görüldüğü tespit edildi ($p: 0.010$). **Sonuç:** Bu çalışmada, daha önce farklı ülkelerde yapılmış çalışmalara benzer olarak ülkemizde de O dışı (özellikle A grubu) kan grubuna sahip olmak artmış mide kanseri riski ile ilişkili bulundu.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, ABO kan grubu, risk faktörleri

Background and Aims: To investigate the relationship between ABO blood groups and gastric cancer risk. **Materials and Methods:** Patients who were followed up with a diagnosis of gastric cancer between 2000 and 2016 and whose ABO blood group was determined serologically were included in the multicenter, observational, case-control study. As the control group, healthy people who donated blood to the Turkish Red Crescent were selected and the blood groups of the healthy people were obtained from the records of the Turkish Red Crescent. SPSS version 13 was used for statistical analysis. **Results:** The distributions in terms of blood groups were statistically different between the group diagnosed with gastric cancer and the control group. A blood group was more common in patients with gastric cancer ($p < 0.001$). When blood groups classified as O group and non-O group; in the group diagnosed with gastric cancer, 29% ($n: 253$) of the patients were O group, 71% ($n: 627$) were non-O group; in the control group, O group was detected in 34% and non-O group was detected in 66% of the cases. When patients with gastric cancer and the control group were compared, it was found that non-O blood groups were more common in patients with gastric cancer ($p: 0.010$). **Conclusion:** In this study, having non-O (especially group A) blood group in our country was found to be associated with an increased risk of gastric cancer, similar to previous studies in different countries.

Key words: Gastric cancer, ABO blood group, risk factors

GİRİŞ

Mide kanseri tüm kanser vakalarının %5.7'sini oluşturmaktadır ve tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin üçüncü en sık nedenidir (1). Mide kanseri insidansı coğrafik olarak dağılım farklılığı göstermektedir. Dünyada özellikle Kuzeydoğu Asya, Güney ve Orta Amerika ve Doğu Avrupa mide kanserinin en sık görüldüğü bölgelerdir (2). Ülkemizde mide kanseri sıklığı erkeklerde 12.2/100000 ve kadınlarda 6.4/100000 olarak belirtilmiştir. Mide kanseri, ülkemizde de özellikle orta, kuzeydoğu ve doğu bölgelerde daha sık görülmektedir (3). Mide kanseri nedenleri arasında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol kullanımı, düşük sosyoekonomik düzey, geçirilmiş mide cerrahisi ve obezite yer almaktadır (2,4). Bu risk faktörleri dışında gastrik karsinogenezde genetik yatkınlık ile ilgili genetik lokuslar tanımlansa da, altta yatan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir.

ABO kan grubu çalışmalarda kullanılan ilk insan genetik kodudur (5). ABO kan grubu içerdiği dört antijene göre tanımlanmaktadır (A, B, O, AB). ABO kan grubunun gen lokusleri kromozom 9q34 üzerinde tanımlanmıştır. A ve B kan grubu genleri H antijenin oligosakkarit zincirine spesifik şeker kalıntılarını ekleyen glikozil transferaz enzimini kodlar (6,7). ABO kan grubu ile hastalıklar arasındaki ilişki 1900'lerden bu yana incelenmiştir. ABO kan grubu ile koroner arter hastalığı, derin ven trombozu, kognitif bozukluklar ve iskemik inme gibi pek çok hastalık arasında ilişki gösterilmiştir (8-12). Meme kanseri, pankreas kanseri, akciğer kanseri, mesane kanseri gibi çeşitli kanserler ve ABO kan grubu arasındaki ilişki pek çok çalışmada incelenmiştir (13-19). Mide kanseri ve ABO kan grubu ilişkisi çeşitli çalışmalarda araştırılmış olmakla birlikte çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmalarda ABO kan grubu ile mide kanseri arasında ilişki olduğu gösterilirken bazı çalışmalarda bu ilişki tanımlanamamıştır (20,21).

Biz bu çalışmada ABO kan grubu ile mide kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çok merkezli, gözlemsel, vaka-kontrol çalışmasına 2000-2016 yılları arasında mide kanseri tanısı ile takip edilen ve serolojik olarak ABO kan grubu belli olan hastalar dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise Türk Kızılayı'na kan bağışında bulunan sağlıklı kişiler seçildi ve sağlıklı kişilerin kan gruplarına Türk Kızılayı'nın kayıtlarından ulaşıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 13 kullanıldı. Kan grubu alt grupları hasta ve kontrol grubuna göre çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı Ki-kare testi ile değerlendirildi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay kodu: 01-21-12 ve onay tarihi 09.01.2012).

BULGULAR

Mide kanseri tanısı olan 595'i erkek ve 283'ü kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 61 (aralık: 18 - 91) olarak saptandı. Hastaların %49'unda (n: 430) A, %14'ünde (n: 124) B, %8'inde (n: 73) AB ve %29'unda (n: 253) O kan grubu tespit edildi. Bu oran kontrol grubu için sırasıyla; %42, %16, %8 ve %34 olarak saptandı. Mide kanseri tanısı olan grup ile kontrol grubu arasında kan grupları açısından dağılımlar istatistiksel olarak farklı idi. Mide kanseri tanısı olan hastalarda A kan grubu daha fazla görülmekteydi (p < 0.001). Gruplar O grubu, non-O grubu olarak sınıflandırıldığında; mide kanseri tanısı olan grupta hastaların %29'unda (n: 253) O grubu, %71'inde (n:

627) non-O grubu; kontrol grubunda ise hastaların %34'ünde O grubu ve %66'sında ise non-O grubu tespit edildi. Mide kanseri tanısı olan hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında mide kanserli hastalarda O grubu dışı kan gruplarının daha fazla görüldüğü saptandı (p: 0.010).

TARTIŞMA

Bu çalışmada ülkemizde de O dışı (özellikle A grubu) kan grubuna sahip olmanın artmış mide kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterildi.

Mide kanseri ile ABO kan grubu arasındaki ilişki ilk kez Aird ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bildirilmiştir. Aird ve arkadaşları mide kanseri tanısı olan hastalarda A kan grubunun daha sık görüldüğünü ve O kan grubunun mide kanserli hastalarda daha az görüldüğünü bildirmiştir (21). Mide kanseri A kan grubu ilişkisi daha sonraki çalışmalarda da gösterilmiştir (22,23).

ABO antijenleri, kırmızı kan hücrelerinin yüzeyindeki ekspresyonlarına ek olarak, gastrointestinal, bronkopulmoner ve ürogenital yolların epitel hücrelerinin yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilir. Yüzey glikokonjugatlarındaki değişiklikler, kanser gelişimi için önemli olabilecek hücreler arası adezyon, membran sinyalizasyonu, immün gözetimdeki modifikasyonlara neden olabilir (24). Mide kanseri ile A kan grubu arasındaki ilişkinin inflamatuvar yanıt ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (25). Çalışmalarda özellikle *Helicobacter pylori*'ye

karşı gelişen inflamatuvar yanıtın kan gruplarına göre farklılık gösterebildiği, böylelikle mide kanseri riskinin bu farklılık nedeniyle gelişebileceği öne sürülmüştür (26).

Çalışmanın temel kısıtlılığı vaka-kontrol çalışması olması ve bu nedenle bias olasılığının yüksek olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda mide kanseri ile ilişkili olabilecek diğer faktörler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Sonuç olarak mide kanseri tanısı olan hastalarda A kan grubu daha fazla görülmekteydi. Karşılaştırma O grubu ve non-O grubu olarak yapıldığında ise mide kanseri tanısı olan hastalarda non-O grubu daha fazla görülmekteydi. Gelecekte, daha büyük örneklemli ve mide kanseri ile ilişkili olabilecek faktörlerin de dahil edilerek yapıldığı prospektif çalışmalar gerekmektedir; sonuçların daha kapsamlı ve aydınlatıcı değerlendirilebilmesi adına bu çalışmalar literatüre çok daha büyük katkılar sağlayacaktır.

Etik Kurul: Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 09.01.2012 tarih ve 01-21-12 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon 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. 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.
2. Luo G, Zhang Y, Guo P, et al. Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. *Int J Cancer* 2017;141:1333-44.
3. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. *Gastrointest Cancer Res* 2009;3:29-32.
4. Plummer M, Franceschi S, Vignat J, et al. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2015;136:487-90.
5. Brown ES. Distribution of the ABO and Rhesus (D) Blood Groups in the North of Scotland. *Heredity (Edinb)* 1965;20:289-303.
6. Hosoi E. Biological and clinical aspects of ABO blood group system. *J Med Invest* 2008;55:174-82.
7. Calafell F, Roubinet F, Ramirez-Soriano A, et al. Evolutionary dynamics of the human ABO gene. *Hum Genet* 2008;124:123-35.

8. Ewald DR, Sumner SC. Blood type biochemistry and human disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2016;8:517-35.
9. Lotz RC, Welter CDS, Ramos SA, et al. ABO blood group system and occurrence of ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr* 2021;79:1070-5.
10. Chen Z, Yang SH, Xu H, Li JJ. ABO blood group system and the coronary artery disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:23250.
11. Liu F, Zhang Q, Rao L, Song J. Relationship between ABO blood group and risk of venous thrombosis in cancer patients with peripherally inserted central catheters: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e23091.
12. Alexander KS, Zakai NA, Gillett S, et al. ABO blood type, factor VIII, and incident cognitive impairment in the REGARDS cohort. *Neurology* 2014;83:1271-6.
13. Yang H, Yan J. A systematic review of prognosis of ABO blood group and rhesus factor on outcomes in patients with bladder cancer. *Medicine (Baltimore)* 2022;101:e30893.
14. Yamamoto F, Cid E, Yamamoto M, Blancher A. ABO research in the modern era of genomics. *Transfus Med Rev* 2012;26:103-18.
15. Miao SY, Zhou W, Chen L, Liu XA. Influence of ABO blood group and Rhesus factor on breast cancer risk: a meta-analysis of 9665 breast cancer patients and 244,768 controls. *Asia Pac J Clin Oncol* 2014;10:101-8.
16. Li X, Xu H, Gao P. ABO Blood Group and Diabetes Mellitus Influence the Risk for Pancreatic Cancer in a Population from China. *Med Sci Monit* 2018;24:9392-8.
17. Urun Y, Utkan G, Cangir AK, et al. Association of ABO blood group and risk of lung cancer in a multicenter study in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2801-3.
18. Yang H, Zeng X, Zhang Y, et al. Influence of ABO blood group on susceptibility to different pathological types of lung cancer: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 2022;20:379.
19. Karaoglan BB, Akyol C, Unal AE, et al. Relationship Between ABO Blood Group and Microsatellite Instability in Colorectal Cancer: A Retrospective Single-Center Study. *J Gastrointest Cancer* 2023 Jul 7. Epub ahead of print.
20. Qiu MZ, Zhang DS, Ruan DY, et al. A relationship between ABO blood groups and clinicopathologic characteristics of patients with gastric adenocarcinoma in China. *Med Oncol* 2011;28(Suppl 1):S268-73.
21. Aird I, Bentall HH, Roberts JA. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953;1:799-801.
22. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010;172:1280-5.
23. Vasan SK, Hwang J, Rostgaard K, et al. ABO blood group and risk of cancer: A register-based cohort study of 1.6 million blood donors. *Cancer Epidemiol* 2016;44:40-3.
24. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1999;1473:247-66.
25. Cui H, Qu Y, Zhang L, et al. Epidemiological and genetic evidence for the relationship between ABO blood group and human cancer. *Int J Cancer* 2023;153:320-30.
26. de Oliveira IA, Corvelo TCO. ABH and Lewis blood group systems and their relation to diagnosis and risk of *Helicobacter pylori* infection. *Microb Pathog* 2021;152:104653.



Lokal ileri rektum kanserinde sağkalımı etkileyen faktörler - Tek merkez deneyimi

Factors affecting survival in locally advanced rectal cancer - Single center experience

© Hatime Arzu YAŞAR, © Mehmet Berk ÖRÜNCÜ, © Güngör UTKAN,
© Hakan AKBULUT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Rektum kanserinin prognozunu predikte edebilmek; hasta yönetiminde uygun tedaviyi uygulayabilmek, gereksiz tedavilerden kaçınabilmek ve medikal kaynakları uygun kullanabilmek için önemlidir. Bu çalışmada neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan lokal ileri rektum kanseri tanısı olan hastalarda sağkalım ile ilişkili faktörleri araştırdık. **Gereç ve Yöntem:** 2014-2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran lokal ileri rektum kanseri tanısı olan 78 hastanın klinik, patolojik, laboratuvar verileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak tarandı. Sağkalım üzerine etkili faktörler log-rank testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı. **Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 78 hastanın ortalama yaşı 61 idi. Hastaların %34.6'sı (n: 27) kadın, %65.4'ü (n: 51) erkek idi. Ortalama sağkalım süresi 62 ay olarak saptandı. Postoperatif N2 lenf nodu pozitifliği ve postoperatif tümör derecesi 3 olan, radyoterapinin tamamlanmadığı, adjuvan tedavi almayan ve ileri yaşta olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak toplam sağkalım daha kötü saptandı (p < 0.05). **Sonuç:** Neoadjuvan kemoradyoterapinin standart tedavi haline geldiği fakat radyoterapi uygulamasının uzun süreli radyoterapi ya da kısa süreli radyoterapi olarak değişiklik gösterebildiği bu süreçte yaş, radyoterapinin tamamlanması, postoperatif N2 nod pozitifliği, postoperatif tümör derecesi ve adjuvan tedavi sağkalımı etkileyen faktörler olarak tanımlandı.

Anahtar kelimeler: Rektum kanseri, sağkalımı etkileyen faktörler, neoadjuvan tedavi, adjuvan tedavi

Background and Aims: Predicting the prognosis of rectal cancer is important in patient management to be able to apply appropriate treatment, to avoid overtreatment and to use medical resources appropriately. In this study, our aim is to investigate the factors associated with survival in patients with locally advanced rectal cancer who underwent neoadjuvant chemoradiotherapy. **Materials and Methods:** Clinical, pathological, and laboratory data of 78 patients with locally advanced rectal cancer who applied to Ankara University Faculty of Medicine, Department of Medical Oncology between 2014 and 2018 were retrospectively scanned from hospital records. Factors that may be associated with survival were evaluated with the log-rank test. Survival analyses were performed using the Kaplan-Meier method. **Results:** The median age of 78 patients included in the study was 61. 34.6% (n: 27) of the patients were female and 65.4% (n: 51) were male. The median survival time was 62 months. Elderly patients, patients in whom radiotherapy could not be completed, patients with postoperative N2 lymph node positivity and postoperative tumor grade 3, and patients who did not receive adjuvant therapy had significantly worse overall survival (p < 0.05). **Conclusion:** Age, completion of radiotherapy, postoperative N2 node positivity, postoperative tumor grade, and adjuvant therapy were defined as factors affecting survival in a period like which neoadjuvant chemoradiotherapy became the standard treatment, but radiotherapy could vary as long-term radiotherapy or short-term radiotherapy

Key words: Rectal cancer, factors affecting survival, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy

GİRİŞ

Rektum kanseri, tüm kanserler arasında dünyada sekizinci sırada görülmektedir ve yıllık 340 000 civarında ölüme neden olmaktadır (1). Metastatik olmayan rektum kanserinde küratif cerrahi sonrasında uzun sağkalım beklenmektedir (2). Lokal ileri rektum kanserinde lokal nüks oranlarının

yüksek görülmesi nedeni ile preoperatif kemoradyoterapi tedavinin temel kısmını oluşturmaktadır. Preoperatif kemoradyoterapi sonrasında neoadjuvan kemoterapi veya cerrahi sonrasında adjuvan kemoterapi uygulanabilmektedir (3). Bu şekilde multidisipliner tedavi alan hastalarda bile izlemde

lokal ya da sistemik nüksler saptanabilmektedir. Sağkalım sürelerinin daha kısa olmasına sebep olan lokal ve sistemik nüksler hasta yönetiminde önemli problemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle hasta yönetiminde rektum kanserinin prognozunu predikte edebilmek önemlidir. Sağkalımı etkileyecek faktörleri bilmek tedavi planında fazla ya da yetersiz tedavilerden kaçınılmasına olanak sağlar, böylelikle finansal toksisiteden korunulması ve medikal kaynakların uygun kullanımı mümkün olabilmektedir.

Rektum kanserleri ile ilişkili prognostik faktörler genellikle kolon kanserlerinin de dahil edildiği kolorektal hasta grubu içeren çalışmalarda değerlendirilmiştir (4-9). Rektal kanserlerin prognostik faktörleri daha kısıtlı bir şekilde daha önceki çalışmalarda değerlendirilmiştir. Evre, yaş, cinsiyet, tedavi ilişkili faktörler, serum tümör biyobelirteçleri, tümör özellikleri rektum kanserinde bağımsız prognostik belirteçler olarak gösterilmiştir (10,11). Neoadjuvan kemoradyoterapinin standart tedavi haline geldiği fakat radyoterapi uygulamasının uzun süreli radyoterapi ya da kısa süreli radyoterapi olarak değişiklik gösterebildiği bu süreçte gerçek yaşam verileri ile prognostik faktörlerin değerlendirilmesi literatüre ek katkı sağlayabilir.

Biz bu çalışmada neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan lokal ileri rektum kanseri tanısı olan hastalarda sağkalımı etkileyen faktörleri araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar ve Data Toplanması

2014-2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran lokal ileri rektum kanseri tanısı olan 78 hastanın klinik, patolojik, laboratuvar verileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak tarandı. Hastaların son görülme ya da ölüm tarihleri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Yaş, cinsiyet, tanı anındaki karsinoembriyonik antijen (CEA) değerleri, tümör lokalizasyonu, tanı anındaki T evresi, tanı anındaki N evresi, radyoterapinin tamamlanıp tamamlanamaması, cerrahi tedavi, postoperatif T evresi, postoperatif N evresi, postoperatif tümör derecesi, cerrahi rezeksiyon düzeyi, postoperatif lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı, perinöral invazyon (PNI) varlığı ve adjuvan tedavinin sağkalım üzerine etkisi log-rank testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier metodu ile yapıldı.

İstatistiksel analizde p değeri < 0.05 anlamlı kabul edildi. Hasta kayıtları ve istatistiksel analizler için IBM statistics SPSS v20 kullanıldı.

Çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapıldı ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay kodu:18-1193-18 ve onay tarihi 12.11.2018).

BULGULAR

Hasta Özellikleri ve Tedavi Yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen 78 hastanın ortanca yaşı 61 idi. Hastaların %34.6'sı (n: 27) kadın, %65.4'ü (n: 51) erkek idi. Hastaların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Tanıda hastaların %8.7'sinde T2, %73.9'unda T3, %17.4'ünde T4 evre tümör mevcut idi. Tanıda hastaların %19'unda N0, %66.7'sinde N1, %4.3'ünde N2 evre tümör mevcut idi. Hastaların %86.5'ine radyoterapi eşliğinde kapesitabin, %11.5'ine 5-flourourasil ve folinik asit ve %1.9'una FOLFOX (5-flourourasil, oksaliplatin, folinik asit) tedavisi uygulandı. Hastaların %95.5'i radyoterapi tedavisini tamamlayabildi. Hastaların %20.9'una kısa süreli radyoterapi, %79.1'ine ise uzun süreli radyoterapi uygulandı. %91.5'ine cerrahi tedavi uygulanan hastaların %75.5'ine low anterior rezeksiyon, %17'sine abdominoperineal rezeksiyon ve %3.8'ine anterior rezeksiyon, %3.8'ine low ante-

Tablo 1 Hasta Özellikleri

	N (%)
Yaş	61
Cinsiyet	
Kadın	27 (%34.6)
Erkek	51 (65.4)
Tanıda T evresi	
T2	2 (%8.7)
T3	17 (%73.9)
T4	4 (%17.4)
Tanıda N evresi	
N0	4 (%19)
N1	14 (%66.7)
N2	3 (%4.3)
Yapılan cerrahi	
LAR	40 (%75.5)
AR	2 (%3.8)
Abdominoperineal rezeksiyon	9 (%17.8)
LAR + parsiyel sistektomi	2 (%3.8)
Adjuvan kemoterapi	
Var	35 (%81.4)
Yok	8 (%18.6)
Adjuvan kemoterapi ajanı	
Oksaliplatin + floropirimidin + folinik asit	27 (%75)
Floropirimidin + folinik asit	9 (%25)

LAR: Low anterior rezeksiyon, AR: Anterior rezeksiyon.

rrior rezeksiyon ile birlikte parsiyel sistektomi uygulanmıştı. R0 rezeksiyon ise hastaların %80'ine uygulandı. Cerrahiye kadar geçen süre medyan 81 gün olarak saptandı. Postoperatif yapılan patolojik incelemede hastaların %2.1'inde ypT0; %4.3'ünde ypT1; %23.4'ünde ypT2; %53.2'sinde ypT3; %21.3'ünde ypT4 tümör ve hastaların %51.1'inde N0; %34'ünde N1; %12.8'inde N2 nod pozitifliği mevcuttu. Hastaların %5.3'ünde tümör derecesi 1, %84.2'sinde 2 ve %10.5'inde 3 olarak saptandı. Hastaların %32.1'inde LVI yok iken %67.9'unda LVI mevcuttu. Hastaların %64.7'sinde PNI yok iken %35.3'ünde PNI var olarak saptandı. Hastaların %81.4'üne adjuvan kemoterapi uygulandı. Oksaliplatin ve flouropirimidin içeren

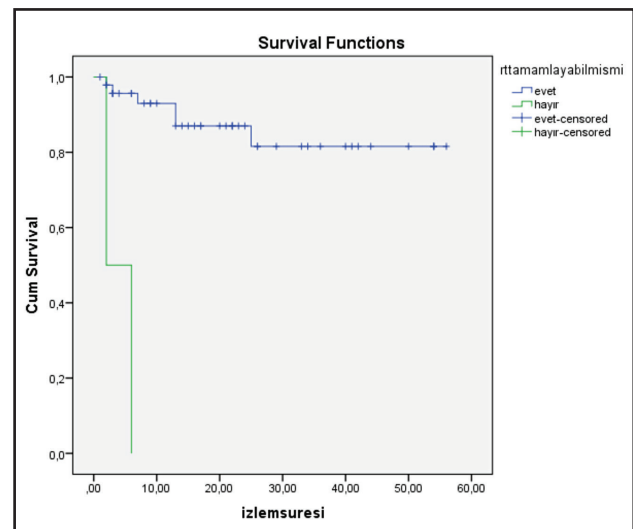
kombinasyon kemoterapisi hastaların %75'ine uygulanmıştı. Medyan uygulanan kemoterapi siklus sayısı 5 idi. Hastaların %32.4'ünde hastalık nüksü saptandı.

Sağkalım Sonuçları

Tüm hastalarda ortanca sağkalım süresi 62 ay olarak saptandı. Cinsiyet, tanı anında karsinoembriyonik antijen (CEA düzeyi), tümör lokalizasyonu, tanıda T evresi, tanıda N evresi, radyoterapi eşliğinde verilen tedavi türü, radyoterapi süresi, cerrahi yapıp yapılmaması, postoperatif T evresi, cerrahi rezeksiyon düzeyi, PNI, LVI, adjuvan tedavide kombinasyon ya da tek ajan tedavi verilmesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmedi ($p > 0.05$)

Yaş > 65 olan hastalarda yaşı ≤ 65 olan grup ile karşılaştırıldığında sağkalım daha kötü bulundu ($p < 0.05$).

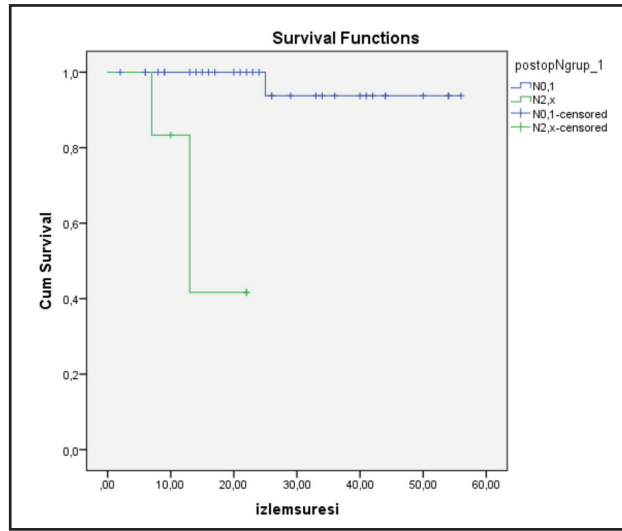
Radyoterapinin tamamlanamadığı hastalarda radyoterapi tamamlanan hastalar ile karşılaştırıldığında sağkalım daha kötü saptandı ($p < 0.01$) (Şekil 1).



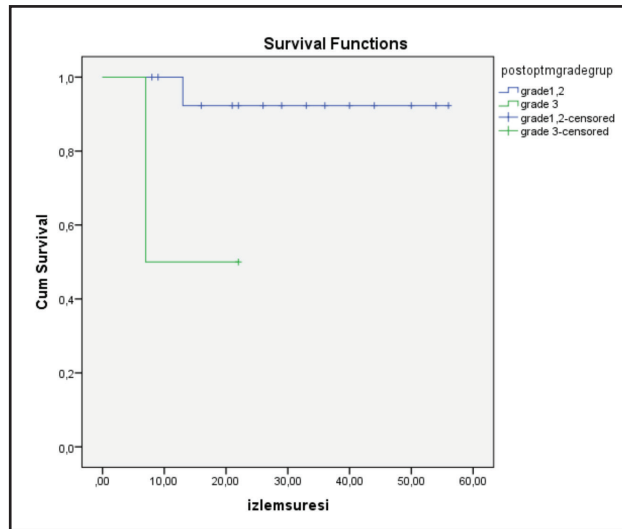
Şekil 1 Lokal ileri rektum kanseri olan hastalarda radyoterapi tedavisini tamamlayanlar ve tamamlayamayanlar arasındaki sağkalım farkı

Postoperatif N2 lenf nodu evresi N0 ve N1 olan grup ile karşılaştırıldığında sağkalım daha kötü idi ($p < 0.01$) (Şekil 2).

Postoperatif tümör derecesi 3 olan grup ile 1 ve 2 olan grup karşılaştırıldığında tümör derecesi 3 olan grupta sağkalım daha kötü saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 3).

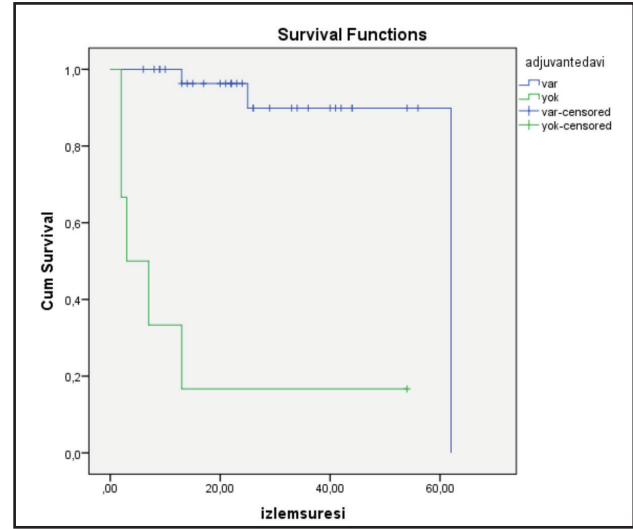


Şekil 2 Lokal ileri rektum kanseri olan hastalarda postoperatif N0/1 evre ile N2/Nx evre arasındaki sağkalım farkı



Şekil 3 Lokal ileri rektum kanseri olan hastalarda postoperatif tümör derecesi 3 olan grup ile tümör derecesi 1/2 olan grup arasında sağkalım farkı

Adjuvan tedavi alan hastalarda sağkalım almayanlara göre daha iyi bulundu ($p < 0.01$) (Şekil 4).



Şekil 4 Lokal ileri rektum kanseri olan hastalarda adjuvan tedavi alan hastalar ile almayan hastalar arasındaki sağkalım farkı

TARTIŞMA

Rektum kanserleri ile ilgili literatür verileri genellikle kolon ve rektum kanserlerinin birlikte değerlendirildiği ortak çalışmalara dayanmaktadır. Çalışmamızda sadece lokal ileri rektum kanseri tanısı alan hastaların olması kolorektal kanserler arasında yaklaşık %30 oranında görülen bu gruba spesifik bir tanımlama yapabilmemize olanak sağladı. Ayrıca hastalarda daha kötü sağkalım ile ilişkili faktörlerin belirlenmesi nüks ve metastaz açısından yüksek riskli hastaların seçilmesine de katkı sağlayacaktır.

Yaş literatürde kolorektal kanserlerde sağkalım ile ilişkili bir faktör olarak tanımlanmıştır. Aguiar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kolorektal kanserli hastalarda 75 yaş ve üzerinde tanı alan rektum kanseri olan hastalarda sağkalımın daha kötü olduğunu göstermişlerdir (9). Syse ve arkadaşları ise kolorektal kanserli hastalarda 80 yaş ve

altında tam alan hastalarda daha uzun sağkalım görüldüğünü göstermişlerdir (12). Literatürde Fan ve arkadaşları kadın cinsiyet ve genç yaşın daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (12). Bizim çalışmamızda da ileri yaştaki hastaların daha kötü sağkalıma sahip olduğunu bulduk.

TNM evrelemesi genel olarak kanser prognozunu en iyi yansıtan tanımlama olmakla beraber rektum kanserinde evrelemenin tanıda radyolojik olarak yapılması ve TNM evrelemesinin spesifik olarak radyolojik görüntülemeye yönelik olmamasına rağmen T, N, M evreleri hastalık prognozu ile ilişkilidir (13). Fan ve arkadaşları yüksek dereceli tümör ve PNI varlığını, T ve N evreleri, preoperatif CEA düzeylerini bağımsız prognostik faktörler olarak tanımlamışlardır. Literatürde kemoradyoterapi sonrasında tümör regresyonunun, rezidü lenf nodu pozitifliğinin uzak metastaz gelişimi ve hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14,15). Bu çalışmada, postoperatif N2 lenf nodu pozitif olan, postoperatif yüksek tümör derecesi (derece 3) olan hastalarda sağkalım anlamlı olarak daha kötü saptandı.

Rektum kanseri tedavisinde neoadjuvan kemoradyoterapi standart bir yaklaşımdır. Bununla birlikte kemoradyoterapinin kısa ya da uzun olarak uygulanma şekli, doz ve süresinin hastaların sağkalımını nasıl etkilediği konusundaki bilgiler çok net değildir. Bu çalışmamızda radyoterapisini tamamlayamayan hastaların, planlanan tedaviyi tamamlayanlara göre daha kötü sağ kalıma sahip olduğunu bulduk (Şekil 1). Özellikle neoadjuvan kemoradyoterapi alan hastalarda neoadjuvan kemoterapide kullanılan ilaçların doz ve süresinin yeterli olmaması durumunda genellikle hastalara postoperatif adjuvan tedavi uygulama eğilimi yaygındır. Neoadjuvan kemoradyoterapi alan rektum kanserli hastalarda postoperatif adjuvan tedavinin sağkalımı ne ölçüde iyileştirdiği konusunda yeterli prospektif çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda adjuvan tedavi almayan hastalarda

sağkalımın daha kötü olduğunu bulduk (Şekil 4).

Günümüzde kolorektal kanserlerde prognoz ile ilişkili çeşitli gen imzaları tanımlanmaya başlamıştır. Gelecekte gen imzaları ile toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasındaki ilişki daha iyi tanımlandığında tedavi yönetimi ve hastalık prognozu ile ilgili daha iyi hasta yönetimi sağlanabilir (16,17). Mevcut koşullarda bizim çalışmamızda bu konu ile ilgili herhangi bir değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Retrospektif tasarımda bir çalışma olması çalışmanın doğası gereği verilerin kapsamlılığını kısıtlamaktadır. Hasta verilerinin taranması sırasında verilerin tamamına hastane kayıtlarından ulaşılamamıştır. Tedavi ile ilgili yan etkiler, hastaların aldığı tedavi dozları, hastaların vücut yüzey alanları, boy, kilo, KRAS, NRAS, BRAF mutasyon sonuçları, tümör tomurcuklanması ve tümör mikro çevresini yansıtacak tümör ilişkili özellikler gibi verilere retrospektif olarak ulaşılamamıştır.

Sonuç olarak, lokal ileri rektum kanseri tanısı olan hastalarda yaş, radyoterapi tedavisinin tamamlanamaması, postoperatif pozitif lenf nodu sayısı ve tümör derecesi ve adjuvan tedavi sağkalımı etkileyen faktörler olarak tanımlanmıştır. Sonuçların daha kapsamlı ve aydınlatıcı değerlendirilebilmesi adına tedavi doz ve sürelerinin dahil edilerek yapıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Kurul: Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 12.11.2018 tarih ve 18-1193-18 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon 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. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49.
2. Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:414-29.
3. Costas-Chavarri A, Nandakumar G, Temin S, et al. Treatment of Patients With Early-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *J Glob Oncol* 2019;5:1-19.
4. Mahar AL, Compton C, Halabi S, et al. Personalizing prognosis in colorectal cancer: A systematic review of the quality and nature of clinical prognostic tools for survival outcomes. *J Surg Oncol* 2017;116:969-82.
5. Okuda Y, Shimura T, Yamada T, et al. Colorectal obstruction is a potential prognostic factor for stage II colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2018;23:1101-11.
6. Kamalı GH, Ulusoy C, Nikolovski A, Kamalı S. Tumour budding - an additional prognostic factor in colorectal cancer survival. *Pol J Pathol* 2023;74:36-41.
7. Wu Q, Hu T, Zheng E, Wang Z. Prognostic role of the lymphocyte-to-monocyte ratio in colorectal cancer: An up-to-date meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7051.
8. Nakamura K, Seishima R, Matsui S, et al. The prognostic impact of preoperative mean corpuscular volume in colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2022;52:562-70.
9. Aguiar Junior S, Oliveira MM, Silva DRME, et al. Survival of Patients with Colorectal Cancer in a Cancer Center. *Arq Gastroenterol* 2020;57:172-7.
10. Fan S, Li T, Zhou P, Peng Q, Zhu Y. Development and validation of nomogram combining serum biomarker for predicting survival in patients with resected rectal cancer. *Biosci Rep* 2019;39:BSR20192636.
11. Li Q, Dai W, Li Y, et al. Nomograms for predicting the prognostic value of serological tumor biomarkers in colorectal cancer patients after radical resection. *Sci Rep* 2017;7:46345.
12. Syse A, Soneji SS, Andrew AS, et al. Short-term survival after colorectal cancer in a screened versus unscreened population. *Scand J Public Health* 2019;47:528-37.
13. Lambregts DMJ, Bogveradze N, Blomqvist LK, et al. Current controversies in TNM for the radiological staging of rectal cancer and how to deal with them: results of a global online survey and multidisciplinary expert consensus. *Eur Radiol* 2022;32:4991-5003.
14. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1554-62.
15. Park IJ, You YN, Agarwal A, et al. Neoadjuvant treatment response as an early response indicator for patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1770-6.
16. Song D, Zhang D, Chen S, et al. Identification and validation of prognosis-associated DNA repair gene signatures in colorectal cancer. *Sci Rep* 2022;12:6946.
17. Zhuang Y, Wang H, Jiang D, et al. Multi gene mutation signatures in colorectal cancer patients: predict for the diagnosis, pathological classification, staging and prognosis. *BMC Cancer* 2021;21:380.



Early and late outcomes of patients who underwent en-bloc multiorgan resection in locally advanced gastric cancer and factors affecting the results

Lokal ileri mide kanserlerinde en-blok multiorgan rezeksiyonu yapılan hastaların erken ve geç dönem sonuçları ve bu sonuçlara etki eden faktörler

Osman AYDIN¹, Yiğit Mehmet ÖZGÜN¹, Volkan ÖTER¹,
Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU¹, Erol PİŞKİN¹, Erdem KAKİL¹,
Gökhan UÇAR², Erdal Birol BOSTANCI¹

Departments of ¹Gastroenterological Surgery and ²Medical Oncology, University of Health Science, Ankara Bilkent City Hospital, Ankara, Turkey

Background and Aims: The aim of this study is to examine the early and late results of patients with adjacent organ invasion (cT4b) who were operated for locally advanced gastric cancer in a high-volume center and to investigate the factors affecting survival. **Material and Methods:** Patients who underwent gastrectomy and en-bloc adjacent organ resection due to locally advanced gastric cancer between 2015 and 2019 were included in the study. **Results:** Radical gastrectomy and en-bloc additional organ resection were performed in 54 patients out of 435 patients who were operated for gastric cancer due to clinical T4b tumors. The mean age of all patients was 61.87 ± 12.67 years. The median survival was found to be 16.5 (1 - 72) months. First-year survival was achieved in 37 (68.5%) patients, three-year survival in 11 (20.3%) and five-year survival in only 4 (7.4%) patients. Considering the factors affecting long-term survival, it was seen that postoperative complications affected survival significantly (p = 0.04). We found that performing R1 resection (p = 0.001), large tumor diameter (p = 0.02), presence of lymphovascular invasion (p = 0.024) and presence of perineural invasion (p = 0.024) adversely affected long-term survival. **Conclusion:** Adequate lymph node dissection and en bloc R0 resection with adjacent organ are important for long-term survival in patients with clinical T4b gastric cancer. Surgery should be performed regardless of the T-stage of the tumor. In this respect, surgery performed with adequate R0 resection can be considered as an independent prognostic factor affecting survival. Other factors affecting long-term survival are lymph node metastasis, tumor size, post-operative complications, and vascular and perineural invasion.

Key words: Locally advanced gastric cancer, en-bloc multiorgan resection, results

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı, yüksek volümlü bir merkezde lokal ileri mide kanseri nedeniyle opere edilen komşu organ invazyonu (cT4b) olan hastaların erken ve geç sonuçlarını incelemek ve sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** 2015-2019 yılları arasında lokal ileri mide kanseri nedeniyle gastrektomi ve en-blok komşu organ rezeksiyonu yapılan hastalar çalışmaya dahil edildi. **Bulgular:** Klinik T4b tümörü nedeniyle mide kanseri nedeniyle ameliyat edilen 435 hastanın 54'üne radikal gastrektomi ve en-blok ek organ rezeksiyonu uygulandı. Tüm hastaların yaş ortalaması 61.87 ± 12.67 idi. Ortanca sağkalım 16.5 (1 - 72) ay olarak bulundu. 37 (%68.5) hastada birinci yıl sağkalım, 11 (%20.3) hastada üç yıllık sağkalım ve sadece 4 (%7.4) hastada beş yıllık sağkalım sağlandı. Uzun dönem sağkalımı etkileyen faktörlere bakıldığında postoperatif komplikasyonların sağkalımı anlamlı olarak etkilediği görüldü (p = 0.04). R1 rezeksiyon (p = 0.001), büyük tümör çapı (p = 0.02), lenfovasküler invazyon (p = 0.024) ve perinöral invazyon (p = 0.024) varlığının uzun dönem sağkalımı olumsuz etkilediğini bulduk. **Sonuç:** Klinik T4b mide kanserli hastalarda yeterli lenf nodu diseksiyonu ve komşu organla en-blok R0 rezeksiyonu uzun dönem sağkalım için önemlidir. Tümörün T-evresi ne olursa olsun cerrahi yapılmalıdır. Bu açıdan yeterli R0 rezeksiyon ile yapılan cerrahi, sağkalımı etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilebilir. Uzun süreli sağkalımı etkileyen diğer faktörler, lenf nodu metastazı, tümör boyutu, ameliyat sonrası komplikasyonlar ve vasküler ve perinöral invazyondur.

Anahtar kelimeler: Lokal ileri mide kanseri, en-blok multiorgan rezeksiyonu, sonuçlar

INTRODUCTION

According to the 8th edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), tumors that invade the subserosa but do not reach the visceral peritoneum are defined as T3 and tumors that invade the visceral peritoneum (T4a) or adjacent organs (T4b) are defined as T4 tumors (1). The definition of locally advanced gastric tumors is used for tumors that adhere to or infiltrate adjacent organs (2). Preoperative staging and neoadjuvant treatment in advanced gastric cancer require multidisciplinary management. Today, in addition to imaging methods such as endoscopy, computed tomography (CT), and positron emission tomography (PET), laparoscopy also plays an important role in the evaluation of occult metastases (3). Longer survival is achieved with the addition of neoadjuvant therapy, understanding the importance of the number of lymph nodes removed, and developing immunotherapies (4). Currently, the accepted curative treatment option for locally advanced gastric cancers with adjacent organ invasion is D2 lymph node dissection and radical gastrectomy with adjacent organ resection, which is performed to provide R0 resection margin (5,6). There are few comparative studies and cases in the literature on advanced gastric tumors undergoing multiorgan resection. Studies are generally retrospective and include a small number of patients. Considering these studies, presence of lymph node metastasis, R1 resection, advanced age, and the number of organs included in en-bloc resection seem to decrease survival and increase post-operative complications (7,8).

The aim of this study is to examine the early and late results of patients with adjacent organ invasion (cT4b) who were operated for locally advanced gastric cancer in a high-volume center and to investigate the factors affecting survival.

MATERIALS and METHODS

Ethics committee approval dated 26/05/2021 and numbered E1-21-1818 was obtained from the Ethics Committee of our hospital for this study. Patients who underwent gastrectomy and en-bloc adjacent organ resection due to locally advanced gastric cancer between 2015 and 2019 were included in the study. The data of prospectively enrolled gastric cancer patients were evaluated retrospectively. Patients with distant organ metastases, positive peritoneal implants or cytology and patients who underwent palliative procedures were excluded from the study. Regardless of lymph node metastasis, gastric tumors invading clinically adjacent organ or multiple organs were considered clinical T4b. Radical total or radical subtotal gastrectomy and en-bloc resection of the adjacent organs were performed in all patients with clinical T4b in order to provide a clear surgical margin according to the localization of the gastric tumor. D2 lymph node dissection was performed in all patients in accordance with the recommendations of the IV. Japanese Gastric Cancer guideline, 2014 (9). Adjacent organ resection was performed en-bloc with the stomach and providing clear macroscopic margins away from the tumoral mass. All patients who underwent colon resection underwent anastomosis, and none required a colostomy. The remnant pancreatic stump of all patients who underwent distal pancreatectomy was closed with single or continuous non-absorbable sutures. Patients who could not undergo curative resection were excluded from the study. Patients who did not have metastases but were treated with prophylactic intraperitoneal chemotherapy were also excluded from the study. All patients were operated by the same clinicians and preoperative, perioperative and postoperative data of the patients were recorded prospectively. Demographic data of patients, neoadjuvant treatments, surgery notes, pathology reports, pre- and post-treatment radiological imaging reports, re-

currence information, follow-up notes and survival information were examined.

Patients with pathology other than adenocarcinoma were excluded from the study. Patients with an The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score above 3 were not included in the study (10). Post-operative complications were evaluated using complication grading performed according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events scoring version (NCICTCAE) 3.0 (http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf) (11). The pathological examination was re-evaluated according to the 8th edition of AJCC (1).

Statistical Analysis

The Statistical Package for Social Sciences version 16 software (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) was used in this analyses. The variables were expressed as mean \pm standard deviation, and they were compared with the Student-t test. The categorical variables were expressed in frequencies and percentages, and were compared with Fisher test or chi-square test. A P value less than 0.05 was accepted as statistically significant.

RESULTS

Radical gastrectomy and en-bloc additional organ resection were performed in 54 patients out of 435 patients who were operated for gastric cancer due to clinical T4b tumors. Thirty eight (70.4%) of the patients included in the study were male and 16 (29.6%) were female, and the mean age of all patients was 61.87 ± 12.67 years. The number of patients who were operated after receiving neoadjuvant treatment was 37 (68.5%), while the number of patients operated without neoadjuvant treatment was 17 (31.5%). Considering the pre-operative ECOG scores of the patients, 4 (7.4%)

patients were ECOG -0, 18 (33.3%) patients were ECOG -1, 24 (44.4 %) patients were ECOG -2 and 8 (14.8%) patients were ECOG -3. When we look at the additional organ resections performed, 20 (37%) patients had distal pancreatectomy + splenectomy, 14 (25.9%) patients had colon, 9 (16.7%) patients had only splenectomy, 5 (9.3%) patients had segmental or wedge liver resection, 5 (9.3%) patients had distal pancreatectomy + splenectomy + transverse colon resection and 1 (1.9%) patient had distal pancreatectomy + splenectomy + segmental liver resection. Radical total gastrectomy was performed in 42 (77.8%) patients and radical distal gastrectomy was performed in 12 (22.2%) patients. Considering the number of organs resected en bloc with gastrectomy; One organ resection was performed in 28 (51.8%) patients, two organ resections were performed in 20 (37.1%) patients and three organ resections were performed in 6 (11.1%) patients.

Table 1 Postoperative complications in all patients

Postoperative Complications	Total (54 Patients)
Minor (grade 0, 1, 2)	46 (85.18%)
Major (grade 3, 4, 5)	8 (14.81%)
Wound infection	7 (12.95%)
GIS complications	
Anastomotic leak	4 (7.4%)
Ileus	1 (1.85%)
Intraabdominal collection, abscess	3 (5.5%)
Chylous fistula	1 (1.85%)
Pancreatic fistula	6 (11.1%)
Grade A	5 (9.25%)
Grade B	1 (1.85%)
Reoperation	1 (1.85%)
Pulmonary complications	
Atelectasis	1 (1.85%)
Pneumonia	2 (3.7%)
Pleural effusion	2 (3.7%)
Cardiac complications	2 (3.7%)
Nephrotoxicity and acute renal failure	1 (1.85%)
Early mortality	2 (3.7%)

The median length of stay of the patients was 13.5 (6-56) days. When evaluated in terms of post-operative complications, no complications were observed in 27 (50%) patients, while 9 (16.7%) patients were grade 1, 10 (18.5%) patients grade 2, 4 (7.4%) patients grade 3, 2 (3.7%) patients had grade 4 complications and 2 (3.7%) patients died after sepsis due to anastomotic leakage in the early postoperative period (grade 5). Complications according to their frequency are shown in Table 1.

Considering the pathological examination; R0 resection was performed in 49 (90.7%) patients and

R1 resection was performed in 5 (9.3%) patients. The median value of macroscopic tumor size was 6 (2 - 14) cm. The median value of total removed lymph nodes was 24 (5 - 88) and the median value of positive lymph nodes was 5 (0 - 78). When evaluated according to their differentiation, 23 (42.6%) patients had poor, 16 (29.6%) moderate, 8 (14.8%) good differentiation and 7 (13%) patients had signet ring cell pathology. When we look at the depths of invasion, 22 (40.7 %) patients had T4b tumor with single organ invasion, 5 (9.3%) T4b with two-organ invasion, 13 (24.1%) T4a tumors and 14 (25.9%) T3

Table 2 Clinicopathological characteristics of the patients operated for T4b gastric cancer.

Variables (n, %)	Number of Patients	Variables (n, %)	Number of Patients
Age (Mean ± SD)	61.87 ± 12.67	Age (Mean ± SD)	61.87 ± 12.67
Gender		Resection	
Male (n, %)	38 (70.4%)	R0 (n, %)	49 (90.7%)
Female (n, %)	16 (29.6%)	R1 (n, %)	5 (9.3%)
Neoadjuvant treatment		Differentiation	
Yes (n, %)	37 (68.5%)	Mild - Moderate (n, %)	24 (44.4%)
No (n, %)	17 (31.5%)	Undifferentiated - signet cell (n, %)	30 (55.6%)
ECOG		Diameter	
0 (n, %)	4 (7.4%)	≤ 6 cm (n, %)	29 (53.7%)
1 (n, %)	18 (33.3%)	> 6 cm (n, %)	25 (46.3%)
2 (n, %)	24 (44.4%)	pT stage	
3 (n, %)	8 (14.8%)	T3 (n, %)	14 (25.9%)
Gastrectomy		T4a (n, %)	13 (24.1%)
Total	42 (77.8%)	T4b single organ invaded (n, %)	22 (40.7%)
Subtotal	12 (22.2%)	T4b double organ invaded (n, %)	5 (9.3%)
Number of organs resected		Lymphovascular invasion (LVI)	
1 (n, %)	29 (53.7%)	LVI - (n, %)	6 (11.1%)
2 (n, %)	19 (35.2%)	LVI + (n, %)	48 (88.8%)
3 (n, %)	6 (11.2%)	Perineural invasion (PNI)	
Postoperative complication grade		PNI- (n, %)	6 (11.1%)
0 (n, %)	27 (50%)	PNI+ (n, %)	48 (88.8%)
1 (n, %)	9 (16.7%)	N Stage	
2 (n, %)	10 (18.5%)	0 (n, %)	8 (14.8%)
3 (n, %)	4 (7.4%)	1 (n, %)	11 (20.4%)
4 (n, %)	2 (3.7%)	2 (n, %)	13 (24.1%)
5 (n, %)	2 (3.7%)	3a (n, %)	7 (13%)
		3b (n, %)	15 (27.8%)

tumors. In this study in which all patients were operated with clinical T4b tumors, the number of patients with pathological T4b was only 27 (50%).

Considering the survival analysis of the patients, the median survival was found to be 16.5 (1 - 72) months. First-year survival was achieved in 37 (68.5%) patients, three-year survival in 11 (20.3%) and five-year survival in only 4 (7.4%) patients. Considering the factors affecting long-term survival, it was seen that postoperative complications affected survival significantly ($p = 0.04$). We found that performing R1 resection ($p = 0.001$), large tumor diameter ($p = 0.02$), presence of lymphovascular invasion ($p = 0.024$) and presence of perineural invasion ($p = 0.024$) adversely affected long-term survival. The factors affecting the survival are as given in Table 2.

DISCUSSION

Even today, the only curative treatment modality in locally advanced gastric cancer is surgery. The surgery to be performed should be R0 and with appropriate lymph node dissection. In our study, we examined the results of curative resection in patients who were operated for clinical T4b gastric cancer. We found that R1 resection, large tumor size, development of early postoperative complications, and perineural and lymphovascular invasion are poor prognostic factors for long-term survival.

In locally advanced gastric cancers with adjacent organ invasion, the preferred treatment modality is radical lymph node dissection along with en-bloc resections with the adjacent organs providing clean surgical margins away from the tumor (5,12). In 28-80% of adhesions, adjacent organ invasion (pT4b) is found in the pathological evaluation, while a desmoplastic reaction is found in the rest (12,13). Clinical and pathological correlations occur only in 35% of patients (14). For this reason, the orientation of the pathological specimen and

correct examination has importance (14). In our study, we found that patients with clinically T4b had a 50% rate of malignant adhesion by pathological evaluation. We found that 25% of the patients were T3. In studies with T4b colorectal tumors, it was emphasized that en-bloc resection should be performed regardless of whether the adjacent organ adhesions are desmoid reaction or malignant invasion (15). It has been shown that attempting to separate the adhesion increases the risk of tumor dispersal into the peritoneum and increasing local recurrence, and reduces the 5-year survival from 53% to 21% (16). Although there is no similar study in the literature for T4b gastric tumors, the authors recommended en bloc resection without adhesiolysis (17,18). We performed en-bloc resection and D2 LND with clean surgical margins in all patients, regardless of whether the adhesion was malignant or benign. When we evaluated the pathology results, we found that patients with T4b in terms of survival were not different from patients with T4a and T3 tumors. Consistent with the literature, we can say that T stage does not affect survival in R0 resections (19,20). Today, prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) treatment has come to the agenda due to the potential of tumor cells to spread peritoneally and increase recurrence in patients with invasion depth of T3 and above (21). In our study, the group that underwent prophylactic HIPEC was not included in the study because it may affect the results. When we look at the additional organ resections performed, distal pancreatectomy + splenectomy (37%) was the most common, followed by transverse colon (16.7%) resection, and liver wedge and splenectomy were performed in 5 patients each. Consistent with the literature, the most common additional organ resections are distal pancreas and colon (2,7). Complications are accordingly seen as pancreatic fistula, anastomotic leakage and intra-abdominal abscess and wound infection (22).

In this study, the most common postoperative complication was pancreatic fistula, which was seen in 6 (11.1%) patients. The majority of patients who developed pancreatic fistulas were grade-A fistulas that did not require intervention. Performing en-bloc distal pancreatectomy with gastrectomy increases post-operative complications in patients, but does not change mortality rates (23,24). In the literature, mortality ranges from 1 to 7.3 in series with multiorgan resection (19,23,25). In our study, early mortality was observed in 2 (3.7%) patients, which is consistent with the literature.

The 1, 3, and 5-year survivals of the patients were found to be 37 (68.5%), 11 (20.3%) and 4 (7.4%), respectively, in accordance with the literature (26,27). Although chemotherapy regimens vary, there are studies showing that neoadjuvant therapy reduces local recurrence in locally advanced gastric tumors, increases R0 resection rates, and increases 5-year overall and disease-free survival rates (28-30). In our study, 37 (68.5%) patients received neoadjuvant therapy while 17 (31.5%) did not. We received neoadjuvant treatment as a general approach to patients with T3 and above and lymph node positive tumors, but there is a group of patients who can not receive neoadjuvant treatment because of low toleration and who have acute bleeding or obstructive tumors. There was no difference in survival between the two groups (p: 0.96). This may be due to the fact that the group is heterogeneous and few in number. Adequate number of lymph nodes should be removed for accurate staging and long survival (31). Presence of lymph node metastasis also shortens life expectancy and is considered an indication for neoadjuvant therapy. In the literature, if the number of dissected lymph nodes is over 16, survival increases (32). We

found the median value of the total lymph nodes removed as 24 in the patients included in the study. Lymph node positivity is an independent poor prognostic factor for survival, and 5-year survival is 11% in lymph node positive patients, while it increases to 35-80% if lymph node is negative (20,27). According to our results, survival decreases as the stage of lymph node metastasis increases (p: 0.022). In addition, the presence of lymphovascular and perineural invasion was found to be a poor prognostic factor in our study in accordance with the literature (26). Studies have shown that tumor size greater than 7 - 10 cm is a poor prognostic factor (33,34). Tumor size was found to be another poor prognostic factor in our study. Survival decreases with increasing tumor size.

In conclusion, adequate lymph node dissection and en-bloc R0 resection with adjacent organ are important for long-term survival in patients with clinical T4b gastric cancer. Surgery should be performed regardless of the T-stage of the tumor. In this respect, surgery performed with adequate R0 resection can be considered as an independent prognostic factor affecting survival. Other factors affecting long-term survival are lymph node metastasis, tumor size, post-operative complications, and vascular and perineural invasion.

Acknowledgement: None

Ethics Committee: This study protocol was approved by Ethics Committee of Ankara Bilkent City Hospital (Date: 26.05.2021, and number E1/1818/2021). The study was complied with The World Medical Association Declaration of Helsinki.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest with any institution or person. No financial support was received.

REFERENCES

- Chun YS, Pawlik TM, Vauthey JN. 8th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Pancreas and Hepatobiliary Cancers. *Ann Surg Oncol* 2018;25:845-7.
- Pacelli F, Cusumano G, Rosa F, et al; Italian Research Group for Gastric Cancer. Multivisceral resection for locally advanced gastric cancer: an Italian multicenter observational study. *JAMA Surg* 2013;148:353-60.
- Machairas N, Charalampoudis P, Molmenti EP, et al. The value of staging laparoscopy in gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2017;30:287-94.
- Stewart C, Chao J, Chen YJ, et al. Multimodality management of locally advanced gastric cancer-the timing and extent of surgery. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019;4:42.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2021;24:1-21.
- Zhang CD, Yamashita H, Seto Y. Gastric cancer surgery: historical background and perspective in Western countries versus Japan. *Ann Transl Med* 2019;7:493.
- Ozer I, Bostanci EB, Orug T, et al. Surgical outcomes and survival after multiorgan resection for locally advanced gastric cancer. *Am J Surg* 2009;198:25-30.
- Dias AR, Pereira MA, Oliveira RJ, et al. Multivisceral resection vs standard gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2020;121:840-7.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017;20:1-19.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-55.
- GRADE: Baratti D, Kusamura S, Mingrone E, et al. Identification of a subgroup of patients at highest risk for complications after surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; *Ann Surg* 2012;256:334-41.
- Carboni F, Lepiane P, Santoro R, et al. Extended multiorgan resection for T4 gastric carcinoma: 25-year experience. *J Surg Oncol* 2005;90:95-100.
- Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: a systematic review. *Gastric Cancer* 2012;15(Suppl 1):100-7.
- Zhu Z, Gong Y, Xu H. Clinical and pathological staging of gastric cancer: Current perspectives and implications. *Eur J Surg Oncol* 2020;46:e14-9.
- Bartoş A, Bartoş D, Dunca F, et al. Multi-organ resections for colorectal cancer: analysis of potential factors with role in the occurrence of postoperative complications and deaths. *Chirurgia* 2012;107:476-2.
- Lehnert T, Methner M, Pollok A, et al. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002;235:217-25.
- Martin RC 2nd, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg* 2002;236:159-65.
- Yang Y, Hu J, Ma Y, Chen G, Liu Y. Multivisceral resection for locally advanced gastric cancer: A retrospective study. *Am J Surg* 2021;221:1011-7.
- Mita K, Ito H, Katsube T, et al. Prognostic factors affecting survival after multivisceral resection in patients with clinical T4b gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2017;21:1993-9.
- Molina JC, Al-Hinai A, Gosseling-Tardif A et al. Multivisceral resection for locally advanced gastric and gastroesophageal junction cancers-11-year experience at a high-volume North American Center. *J Gastrointest Surg* 2019;23:43-50.
- Beeharry MK, Zhu ZL, Liu WT, et al. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study. *BMC Cancer* 2019;19:932. Erratum in: *BMC Cancer* 2019;19:1256.
- Tran TB, Worhunsky DJ, Norton JA, et al. Multivisceral resection for gastric cancer: Results from the US Gastric Cancer Collaborative. *Ann Surg Oncol* 2015;22(Suppl 3):840-7.
- van der Werf LR, Eshuis WJ, Draaisma WA, et al; Dutch Upper Gastrointestinal Cancer Audit (DUCA) group. Nationwide outcome of gastrectomy with en-bloc partial pancreatectomy for gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2019;23:2327-37.
- Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, Kochi M, Kaiga T. Is there a benefit of pancreaticosplenectomy with gastrectomy for advanced gastric cancer? *Am J Surg* 2000;179:237-42.
- Fukuda N, Sugiyama Y, Wada J. Prognostic factors of T4 gastric cancer patients undergoing potentially curative resection. *World J Gastroenterol* 2011;17:1180-4.
- Cheng CT, Tsai CY, Hsu JT, et al. Aggressive surgical approach for patients with T4 gastric carcinoma: promise or myth? *Ann Surg Oncol* 2011;18:1606-14.
- Li MZ, Deng L, Wang JJ, et al. Surgical outcomes and prognostic factors of T4 gastric cancer patients without distant metastasis. *PLoS One* 2014;9:e107061.
- Zhang X, Huang H, Wei Z, et al. Comparison of docetaxel + oxaliplatin + S-1 vs oxaliplatin + S-1 as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: A propensity score matched analysis. *Cancer Manag Res.* 2020;12:6641-53.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
- Yoshikawa T, Omura K, Kobayashi O, et al. A phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 plus cisplatin followed by D2/D3 gastrectomy for clinically serosa-positive gastric cancer (JACCRO GC-01 study). *Eur J Surg Oncol* 2010;36:546-51.
- Seevaratnam R, Bocicariu A, Cardoso R, et al. How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer* 2012;15(Suppl 1):S70-88.

32. Gholami S, Janson L, Worhunsky DJ, et al. Number of lymph nodes removed and survival after gastric cancer resection: An analysis from the US Gastric Cancer Collaborative. *J Am Coll Surg* 2015;221:291-9.
33. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, et al. Surgical outcomes in patients with T4 gastric carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;202:223-30.
34. Xiao L, Li M, Xu F, et al. Extended multi-organ resection for cT4 gastric carcinoma: A retrospective analysis. *Pak J Med Sci* 2013;29:581-5.



Lymph node dissection results, surgical management modalities and oncologic results of intrahepatic cholangiocarcinomas, single center experience

Intrahepatik kolanjiokarsinomların lenf nodu diseksiyon sonuçları, cerrahi tedavi yöntemleri ve onkolojik sonuçları, tek merkez deneyimi

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

Department of Gastroenterological Surgery, University of Health Science, Ankara Bilkent City Hospital, Ankara, Turkey

Background and Aims: Intrahepatic cholangiocarcinoma is a cancer of the biliary tract. The only current curative treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma is liver resection. The aim of this study is given the result of the lymph node dissection, surgical management and recurrences ratio of intrahepatic cholangiocarcinomas in our center. **Material and Methods:** The medical record of patients who were treated for intrahepatic cholangiocarcinoma in our clinic were retrospectively evaluated between January 2019 to January 2023. **Results:** Twenty four patients were operated in our clinic. Of the patients, 12 were female, 12 were male, and the mean age was 52.75 ± 10.20 years. The median tumor size was 8.50 cm. Twelve patients had right hepatectomy, 6 patients had left hepatectomy, 2 patients had extended left hepatectomy, 2 patients had central hepatectomy and 2 patients had segment 4 plus 5 resection in the operation. The mean number of lymph node removed was 9.95 ± 3.56 . Malignant lymph node was seen in 5 patients. Postoperative median hospital stay was 13.50 days. Mortality was observed in only 2 patient in the first 3 months postoperatively. The median overall survival of the patients was 318.50 days. **Conclusions:** As a result of our study, in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma, patients who will be selected with preoperative correct staging, aggressive surgery by evaluating the comorbidities and conditions of patients with resectable tumors, removal of hepatoduodenal lymph nodes during surgery, and liver volume expansion procedures in patients who may develop remnant liver volume failure, to force to resection, which is the only curative chance of patients is demonstrated that it is necessary.

Key words: Intrahepatic cholangiocarcinoma, surgery, lymph node dissection

Giriş ve Amaç: İntrahepatik kolanjiokarsinom, bir safra yolu kanseridir. İntrahepatik kolanjiokarsinom için mevcut tek küratif tedavi karaciğer rezeksiyonudur. Bu çalışmanın amacı, merkezimizde yapılan intrahepatik kolanjiokarsinomların lenf nodu diseksiyonu, cerrahi yönetimi ve nüks oranlarının sonuçlarını vermektir. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2019 - Ocak 2023 tarihleri arasında kliniğimizde intrahepatik kolanjiokarsinom tedavisi gören hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Kliniğimizde 24 hasta ameliyat edildi. Hastaların 12'si kadın, 12'si erkekti ve yaş ortalaması 52.75 ± 10.20 idi. Ortanca tümör boyutu 8.50 cm idi. Ameliyatta 12 hastaya sağ hepatektomi, 6 hastaya sol hepatektomi, 2 hastaya genişletilmiş sol hepatektomi, 2 hastaya santral hepatektomi ve 2 hastaya segment 4 artı 5 rezeksiyon uygulandı. Ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 9.95 ± 3.56 idi. 5 hastada malign lenf nodu görüldü. Postoperatif ortalama hastanede kalış süresi 13.50 gündü. Postoperatif ilk 3 ayda sadece 2 hastada mortalite gözlemlendi. Hastaların medyan genel sağkalımı 318.50 gündü. **Sonuç:** Çalışmamızın sonucunda preoperatif doğru evreleme ile seçilecek intrahepatik kolanjiokarsinom hastalarında, rezekte edilebilir tümörü olan hastaların komorbiditeleri ve durumları değerlendirilerek agresif cerrahi, cerrahi sırasında hepatoduodenal lenf nodlarının çıkarılması ve hastalarda karaciğer hacim genişletme işlemleri Remnant karaciğer hacim yetmezliği gelişebilecek hastalarda, küratif tek şans olan hastaların rezeksiyona zorlanmasının gerekli olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: İntrahepatik kolanjiokarsinoma, cerrahi, lenf nodu diseksiyonu

INTRODUCTION

Cholangiocarcinoma (CCA) is a cancer of the biliary tract. It constitutes exactly 10% of hepatobiliary tumors and accounts for 3% of all newly diagnosed malignancies worldwide (1,2). These rare tumors can develop anywhere in the biliary tract. Based on location in the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging systems, CCA is generally classified as intrahepatic, perihilar, and extrahepatic CCA. The reason for the classification is that the treatment approach and prognosis of CCA developing from these three regions are different (2,3). In the distribution of CCAs, intrahepatic CCA (i-CCA) accounts for 10% of all cases (4). The only current curative treatment for iCCA is liver resection (LR). But, the possibility of being cured of the disease by liver resection is exactly 10% (5,6). Despite current progress in surgical technique and developments in treatment, most patients died within 3 years of diagnosis.

The aim of this study is given the result of the lymph node dissection, surgical management and recurrences ratio of intrahepatic cholangiocarcinomas in our center between January 2019 to January 2023.

MATERIAL and METHODS

After getting local ethical committees approval, the medical record of patients who were treated for i-CCA in our clinic were retrospectively evaluated between January 2019 to January 2023. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee and with the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. The study was approved by the Bioethics Committee of the Ankara Bilkent City Hospital (Date: 22/03/2023; Session Number and Decision No: E1- 23-3393).

Demographic data of the patients, clinical and radiological findings, preoperative bile drainage procedure, preoperative liver volume augmentation procedure, type of surgical procedure, length of hospital stay, perioperative and postoperative complications, perioperative liver invasion type, postoperative pathological results, mortality and morbidity of the postoperative 90 days and recurrence in follow up were examined.

Statistical Analysis

IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) ver 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) was used. According to the distribution of normality, student t-test and Mann-Whitney U test were used to evaluate the numerical data. Chi square test was used for the categorical data. Numerical data were given as mean \pm standard deviation (SD) and median (minimum – maximum values) according to the normality test; categorical values were given as count (n) and percentage (%). A $p > 0.05$ value was statistically significant

RESULTS

Between January 2019 and January 2023, 24 patients with the diagnosis of i-CCA were operated in our clinic. Of the patients, 12 were female, 12 were male, and the mean age was 52.75 ± 10.20 years (range 34 - 70). The median tumor size was 8.50 cm (range: 2 - 17 cm). Preoperative median CA 19-9 level was 36.05 (range 5.20 - 12179). Hepatitis B infection was seen in 4 patients and chronic liver disease was detected in these 4 patients. After preoperative drainage procedures median bilirubin level (the day before the surgery) was 0.95 mg/dl (range 0.3 - 1.40 mg/dl). Comorbid disease was seen in 12 patients and the first two most frequent comorbid diseases were hypertension and chronic obstructive lung disease, respectively. Twelve patients had right hepatectomy, 6 patients had left hepatectomy, 2 patients had extended left hepa-

tectomy, 2 patients had central hepatectomy and 2 patients had segment 4 and 5 resection in the operation (Figure 1 and 2). Preoperative portal vein embolization was performed in 3 of the patients and associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALLPS) procedure was performed in 2 patients who underwent right hepatectomy. As a result of histopathological examinations, the final pathology result was reported as iCCA in all patients and 4 of 24 patients were

well differentiated, 15 were moderately differentiated, and 5 were poorly differentiated. The mean number of lymph node removed was 9.95 ± 3.56 . Malignant lymph node was seen in 5 patients. In the postoperative period, hepatic failure was observed in 2 patients, which improved with medical treatment and follow-up, and bile leakage was observed in 6 patients. Of these 6 patients who developed biliary fistula, 2 of them were stented with endoscopic retrograde cholangiopancreatog-

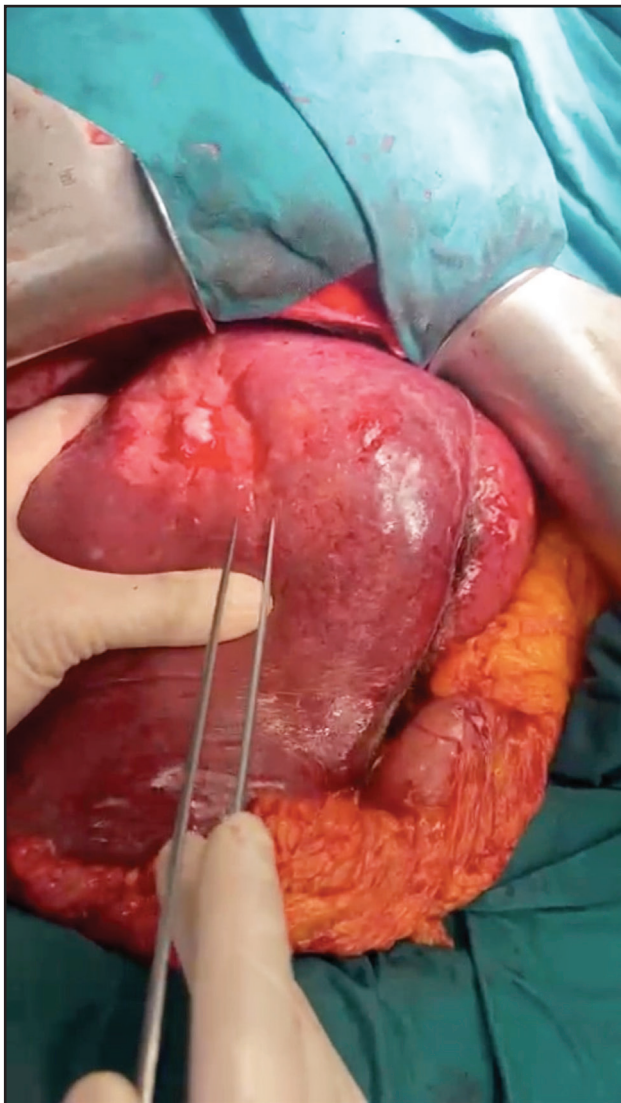


Figure 1 Intraoperative view of an intrahepatic cholangiocarcinoma in right liver



Figure 2 Pathology specimen of an other intrahepatic cholangiocarcinoma after resection

raphy (ERCP), 1 patient was stented with percutaneous transhepatic cholangiography (PTC), and the other 3 patients were treated medically. In all patients, the biliary fistula was closed without need for surgery. Postoperative median hospital stay was 13.50 days (range 6 - 62 days). Mortality was observed in only 2 patient in the first 3 months postoperatively. One of these patients died due to Covid-19 infection and the other due to sepsis developing fifth day after surgery. In the postoperative follow-up, 5 patients developed recurrent liver lesion, peritoneal carcinomatosis, and abdominal ascites at 3.,4.,5.,12., and 24. months, respectively. In 3 patients, multiple metastases developed in the lung at the 9th, 10th and 14th months, respectively and in 1 patient, multiple metastases developed in the brain at the 11th month. The median overall survival of the patients was 318.50 days (range 13 - 990 days).

DISCUSSION

We conducted this study for investigated the lymph node dissection results, surgical management modalities, complication rates and survival results of iCCA. Newest procedures for expanding the liver volume were provided an increased resection rates and improved overall survival in selected iCCA patients (6).

Radical surgery is still currently the only curative treatment for iCCA when resection with a tumor-free surgical margin is achieved. An aggressive surgical approach, including major liver resection, has been recommended at many centers to improve outcomes (6). In our study, we found that patients with iCCA had better overall survival after curative resection compared to previous reports, suggesting that complete removal of tumor-containing segments and regional lymph nodes plays an important role in improving survival outcomes. This high rate in our series was the result of well preoperative evaluation of the patients and aggressive

resections with volume-expanding procedures before resection. We follow this aggressive approach as resection offers the only chance for cure.

Many previous studies have reported prognostic factors after radical surgery for ICC, including cirrhosis, tumor size, multiple lesions, number of segments removed, and tumor markers (7-14). Lymph node metastasis is also one of the prognostic factors (15). In our series, we performed lymph node dissection for all our patients and we found that 5 of our patients had lymph node metastases.

Intrahepatic cholangiocarcinoma (i-CCA) is an aggressive biliary cancer arising from the biliary epithelium proximal to the second-degree bile ducts. An aggressive surgical approach, including extended liver resection and vascular reconstruction, and further systemic therapy and application of locoregional therapy leads to increased resection rate and overall survival in selected i-CCA patients (1,16).

Diagnosis of cholangiocarcinoma is made by the combination of clinical/biochemical features and imaging findings with non-specific tumor markers for complementary (17). Of the tumor marker substrates, CA 19-9 has been reported to have the most common diagnostic effects (18,19). In our study, approximately half of the patients had elevated CA 19-9 preoperatively. In the subgroup analysis, we found that patients with higher than normal CA 19-9 levels had one or more of the previously mentioned poor prognostic markers (tumor size, degree of tumor differentiation, lymph node metastasis, vascular invasion..) (19).

This study had several limitations. Firstly, it is a retrospective study and given that only patients undergoing surgical resection were included in this study. In addition, the number of cases was small but the reason of this was iCCA is a rare disease.

As a result of our study, in patients with iCCA patients who will be selected with preoperative cor-

rect staging, aggressive surgery by evaluating the comorbidities and conditions of patients with resectable tumors, removal of hepatoduodenal lymph nodes during surgery, and liver volume expansion procedures in patients who may develop remnant liver volume failure, to force to resection, which is the only curative chance of patients is demonstrated that it is necessary. However, it should be supported by prospective multicenter studies on this subject.

Ethics Committee: *This study protocol was approved by Ethics Committee of Ankara Bilkent City Hospital (Date: 22/03/2023; Session Number and Decision No: E1- 23-3393). The study was complied with The World Medical Association Declaration of Helsinki.*

Conflict of Interest: *There is no conflict of interest with any institution or person.*

No financial support was received.

REFERENCES

- Lauterio A, De Carlis R, Centonze L, et al. Current surgical management of peri-hilar and intra-hepatic cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13:3657.
- de Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999;341:1368-78.
- National Cancer Institute. Definitions. *Cancer Staging Manual*, 8th ed.; National Cancer Institute AJCC: Bethesda, MA, USA, 2020.
- DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg* 2007;245:755-62.
- Spolverato G, Vitale A, Cucchetti A, et al. Can hepatic resection provide a long-term cure for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma? *Cancer* 2015;121:3998-4006.
- Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, Droz Dit Busset M, Sapiochin G. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2020;72:364-377.
- Kim SH, Han DH, Choi GH, Choi JS, Kim KS. Oncologic impact of lymph node dissection for intrahepatic cholangiocarcinoma: a propensity score-matched study. *J Gastrointest Surg* 2019;23:538-44.
- Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2014;60:1268-89.
- Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:95-111.
- Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. *World J Surg* 2009;33:1247-54.
- Hyder O, Marques H, Pulitano C, et al. A nomogram to predict long-term survival after resection for intrahepatic cholangiocarcinoma: an Eastern and Western experience. *JAMA Surg* 2014;149:432-8.
- Luo X, Yuan L, Wang Y, Ge R, Sun Y, Wei G. Survival outcomes and prognostic factors of surgical therapy for all potentially resectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a large single-center cohort study. *J Gastrointest Surg* 2014;18:562-72.
- Mavros MN, Economopoulos KP, Alexiou VG, Pawlik TM. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2014;149:565-74.
- Tang H, Lu W, Li B, Meng X, Dong J. Influence of surgical margins on overall survival after resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4621.
- Nakagawa T, Kamiyama T, Kurauchi N, et al. Number of lymph node metastases is a significant prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg* 2005;29:728-33.
- Wang C, Ciren P, Danzeng A, et al. Anatomical resection improved the outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma: A propensity score matching analysis of a retrospective cohort. *J Oncol* 2022;2022:4446243.
- Rodrigues PM, Vogel A, Arrese M et al. Next-generation biomarkers for cholangiocarcinoma. *Cancers (Basel)* 2021;13:3222.
- Qiu Y, He J, Chen X, et al. The diagnostic value of five serum tumor markers for patients with cholangiocarcinoma. *Clin Chim Acta* 2018;480:186-92.
- Li MX, Bi XY, Li ZY, et al. Impaction of surgical margin status on the survival outcome after surgical resection of intrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2016;203:163-73.



The role of different apparent diffusion coefficient values in differentiating malignant from benign solid tumors of the pediatric abdomen and pelvis

Farklı görünür diffüzyon katsayısı değerlerinin pediatrik abdomen ve pelvisin solid malign ve benign tümörlerini ayırt etmedeki yeri

📧 Buğra Kaan AŞILIOĞLU, 📧 Çiğdem ÖZTUNALI

Department of Radiology, Osmangazi University School of Medicine, Eskişehir, Turkey

Background and Aims: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is a non-invasive method that can be used in the characterization of tumors, by the quantification of highly cellular tumor components with the use of region of interest measurements on the generated apparent diffusion coefficient maps. The diffusion characteristics of the solid benign tumors of the abdomen and pelvis in children, and the role of apparent diffusion coefficient values in distinguishing solid malignant from solid benign tumors are not well defined. **Materials and Method:** This study retrospectively evaluated the role of different fractions of the measured and calculated apparent diffusion coefficient values in 49 children with a solid mass lesion of the abdomen or pelvis to determine whether those values allow for distinguishing malignant from benign solid lesions. A subgroup evaluation included the analysis of the apparent diffusion coefficient values in distinguishing Wilms tumor from neuroblastoma. **Results:** All fractions of apparent diffusion coefficient values were statistically significantly lower in the solid malignant tumors than in the solid benign tumors, with the mean normalized apparent diffusion coefficient values having higher sensitivity and specificity rates. The apparent diffusion coefficient values did not significantly differ between Wilms tumor and neuroblastoma. **Conclusions:** Apparent diffusion coefficient values can help differentiate malignant from benign solid tumors. Their role can be limited in differentiating Wilms tumor from neuroblastoma.

Key words: Abdominopelvic, apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted imaging, pediatric malignancy, solid tumor

Giriş ve Amaç: Diffüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, tümörlerin karakterize edilmesinde kullanılabilen invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Diffüzyon görüntülerinden elde olunan görünür diffüzyon katsayısı haritaları üzerinde ilgili bölge ölçümleri ile yoğun hücre-sellik içeren tümör komponentlerinin niceliği saptanabilir. Çocukların abdominopelvik incelemelerinde solid benign tümörlerin diffüzyon özellikleri ile görünür diffüzyon katsayısı değerlerinin bu bölgenin solid benign ve solid malign tümörlerini birbirinden ayırt etmedeki rolü iyi tanımlanmamıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada abdomen ya da pelviste solid kitlesi saptanan 49 çocuk hastada, farklı görünür diffüzyon katsayısı değeri ölçümlerinin solid malign kitleleri solid benign kitlelerden ayırt etmedeki yerinin araştırılması hedeflenmiştir. Altgrup analizi olarak, bu görünür diffüzyon katsayısı değerlerinin Wilms tümörü ve nöroblastomun birbirinden ayırt edilmesindeki yeri araştırılmıştır. **Bulgular:** Tüm görünür diffüzyon katsayısı değerlerinin solid malign abdominopelvik kitlelerde benign olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulunmuştur. Wilms tümörü ve nöroblastom arasında ise ölçülen görünür diffüzyon katsayısı değerlerinde farklılık saptanmamıştır. **Sonuç:** Görünür diffüzyon katsayısı değerleri solid malign tümörleri benign tümörlerden ayırmada yardımcıdır. Wilms ve nöroblastom ayırımında yeri kısıtlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Abdomen, diffüzyon ağırlıklı görüntüleme, görünür diffüzyon katsayısı, pediatrik malignite, pelvis, solid tümör

INTRODUCTION

In imaging evaluation of the abdominopelvic mass lesions in the pediatric population, magnetic resonance imaging (MRI) is currently the first choice of modality, largely due to its superior soft tissue con-

trast allowing lesion characterization and its lack of ionizing radiation (1). Since the management of these abdominopelvic mass lesions may differ widely, conventional MR images are helpful for a

diagnosis by detecting the organ or tissue origin of the lesion, assessing the lesion extent, and predicting the lesion type. While some benign mass lesions can accurately be diagnosed from their typical conventional MRI features and be followed up or managed accordingly, an MRI diagnosis can be challenging or impossible in some mass lesions, particularly in large-sized solid heterogeneous mass lesions of adjacent organs or tissues (1-3).

DWI is a method that allows in vivo characterization of biological tissues. The method is based on the visualization of the random movement of water molecules at a microscopic level which can be quantified by the calculation of apparent diffusion coefficient (ADC) values (2,4,5). In MRI evaluation of tumors, DWI can be used for tumor detection and characterization, biopsy guiding, and treatment response monitoring (3,5-9).

In children, most malignant tumors are composed of tissues with high cellularity or a high nucleus-to-cytoplasm ratio. The high cellularity of those tumors results in a high number of cell membranes in the imaging area and causes restriction of water molecules and low ADC values. This DWI feature has been studied in differentiating malignant from benign tumors of various organs and tissues in children (6,10-13). Diffusion characteristics of abdominopelvic tumors in children have also been studied in predicting the type of large-sized solid malignant tumors, not only in tumors of the same organ or tissue but also in tumors originating from adjacent organs of the abdominopelvic area such as the retroperitoneum, adrenal glands, and kidneys (3,7,14,15).

By using ADC map quantification, several studies have assessed the role of DWI in differentiating benign from malignant mass lesions of the pediatric abdomen and pelvis (16-18). These studies have differed in their quantification methods, as well as in the types of lesions included in the analyses.

The present study mainly focused on the role of ADC values in DWI in distinguishing solid malignant from solid benign tumors of the abdominopelvic area in children. For this purpose, different fractions of the measured and calculated ADC values in children with a solid mass lesion of the abdomen or pelvis were analyzed to determine whether those values allow for distinguishing malignant from benign solid lesions. A secondary aim was to determine whether the same ADC fractions are useful in distinguishing the most common malignant tumors of the kidney and adrenal glands in children, namely the Wilms tumor and neuroblastoma.

MATERIALS and METHODS

Approval for this retrospective study was obtained from the institutional review board (Decision no: 19; Date: 04.10.2022).

Patient Selection

Between June 2015 and September 2020, the abdominopelvic MRIs of the patients in the pediatric age group obtained in the radiology department of a single tertiary hospital at a 3T MR scanner were retrospectively reviewed. The patients with a solid mass lesion of the abdomen or pelvis on MRI were included in the initial evaluation. Using the medical records of the patients, the patients who had not received any medical, surgical, or interventional treatments before MRI were chosen to include in the image quality analysis. Upon completion of the image quality analysis, the final study group included the MRIs of pediatric patients that had high-quality DWI and contrast-enhanced T1-weighted images as a part of their MR imaging protocol.

MRI Protocol

All abdominopelvic MRIs were obtained at a 3T MRI scanner (MR750W General Electric Health-

care, Milwaukee, WI), using a 48-channel body coil. The MRI protocol included coronal T2-weighted (FSE, TR 622.8 ms, TE 111.8 ms), axial T2-weighted (FSE, TR 604.8 ms, TE 112.8 ms, TE 112.8 ms), axial fat-saturated T2-weighted (PROPELLER, TR 8000 ms, TE 86.7 ms), axial fat-saturated pre- and post-contrast T1-weighted images (LAVA, TR 4.6 ms, TE 1.7 ms, slice thickness 3.8 mm, FOV 42 cm), as well as DW images and their ADC maps (EPI, TR 25000 ms, TE 64.1 ms, b:0, b:500 and b:1000 s/mm²). Post-contrast T1-weighted images were obtained in the portal venous phase, using intravenous (IV) injection of gadoterate meglumine (0.25 mmol/mL, 10 mL), at an injection rate of 2 mL/s. The slice thickness was 4 mm for T2-weighted and DW images, and the field of view (FOV) was between 38 cm to 42 cm.

Image Analysis

ADC measurements were performed on the ADC maps, using a region of interest (ROI). The region of measurement in a mass lesion was determined by two radiologists in consensus. Using T2-weighted and post-contrast T1-weighted images for correlation, the most intensely enhancing and non-hemorrhagic-non-cystic solid part of a lesion was chosen. The measurements were then performed in the predetermined regions by a single radiol-

ogist, without the knowledge of the final diagnosis. The ROI was kept between 0.8-1 cm² (Figure 1). Three ROI measurements were performed on each lesion to obtain an average ADC value. The minimum, mean and maximum ADC values were recorded for each lesion. To eliminate confounding imaging and patient factors that can potentially affect the measured ADC values, the mean ADC measurements were normalized for each lesion, by placing a second ROI on the spleen of the patient and dividing the lesion's ADC value by the ADC value of the spleen.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed by using SSPS for Windows (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp).

The quantitative variables were expressed as means \pm standard deviation (SD) and the qualitative variables as percentages (%). The normality of the variables was tested with the Shapiro-Wilk test. Parametric and nonparametric tests were used in comparison between the groups. The ADC values were compared with the Mann-Whitney U test or independent samples t-test. The chi-square test was used in analyses of the crosstabs. Receiver operating characteristics (ROC) curve analysis

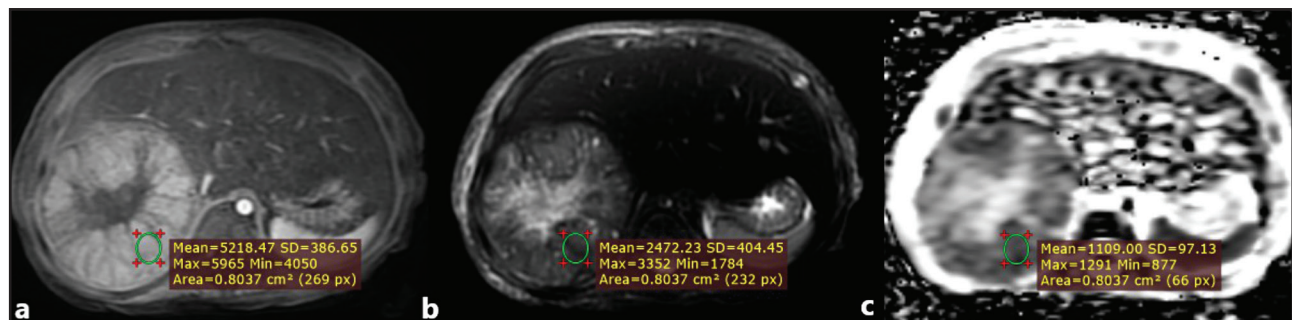


Figure 1 ADC measurements in a 9-month-year-old girl. In post-contrast T1-weighted (a), T2-weighted (b), and corresponding ADC map (c) images show a heterogeneous mass in the right lobe of the liver with central cystic hemorrhagic parts. The ADC measurements were obtained from the most enhancing non-hemorrhagic non-cystic part of the tumor, using ROIs. The mean ADC value for the selected ROI was $1,1109 \times 10^{-3}$ mm²/s. The tumor proved to be hepatoblastoma.

was used to obtain the optimal cutoff ADC values that discriminate malignant and benign mass lesions with maximum sensitivity and minimum false positive results. The area under the curve (UAC) was calculated for each parameter.

RESULTS

Demographics

A picture archiving and communication system (PACS) search of the pediatric abdominopelvic 3T MRIs at our institution revealed 60 pediatric patients who had a solid mass lesion of the abdomen or pelvis between June 2015 to September 2022. Of these, 5 patients did not have DW or contrast-enhanced images as a part of their MRI protocols, 3 patients received treatment before MRI and 3 patients had poor-quality images that were inadequate for image evaluation. Thus, abdominopelvic MRIs of a total of 49 pediatric patients were included in the study.

Of the patients in the study, 30 were male (61.2%) and 19 were female (38.8%). The mean age of the patients was 59.7 ± 54 months (1 - 198) (median, 41 months).

Of the 30 male patients, 19 had a malignant (63.3%) and 11 had a benign (36.7%) lesion. Of the female patients, 13 had a malignant (68.4%) and 6 had a benign (31.2%) lesion. The distribution of the malignant and benign lesions between males and females was not statistically significantly different ($p = 0.955$).

The mean age of the patients with a malignant lesion was 56 ± 51.9 months (1 - 198) (median 39.5 months), and the mean age of the patients with a benign lesion was 64 ± 58.3 months (1 - 186) (median 74 months). The statistical analysis did not find a significant difference between the mean age of the patients with malignant and benign mass lesions ($p = 0.298$).

Lesions

In all patients with a malignant lesion included in the study, the diagnosis was confirmed with histopathologic analysis. Of the 32 patients with a malignant lesion, 9 had Wilms tumor, 7 had neuroblastoma, 4 had rhabdomyosarcoma, 4 had hepatoblastoma, 3 had lymphoma, 2 had adrenocortical carcinoma, 1 had testicular teratoma, 1 had mixed germ cell tumor and 1 had clear cell sarcoma.

In 17 patients with a benign lesion in the study, 6 were diagnosed with the typical dynamic contrast-enhanced MR imaging findings (4 had focal nodular hyperplasia and 2 had hemangioendothelioma). In the remaining 11 patients, the diagnosis of a benign lesion was confirmed histopathologically: two patients had hemangioendothelioma, 4 patients had ganglioneuroma, 1 had mesoblastic nephroma, 1 had Castleman disease, 1 had lipoblastoma, 1 had a dysgerminoma and 1 patient had sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT).

Quantitative Evaluation of ADC Maps

The minimum, mean and maximum ADC values and the mean normalized ADC values of the benign and malignant solid lesions are presented in Table 1. The minimum, mean and maximum ADC values of the malignant solid lesions were all statistically significantly lower than that of the benign solid lesions ($p < 0.001$). The mean normalized ADC value of the malignant lesions was also significantly lower than that of the benign lesions ($p < 0.001$).

In the ROC analysis of the minimum ADC values (AUC = 0.848; 0.742 - 0.955), a cutoff value of $\leq 1.03 \times 10^{-3}$ mm²/s was found to differentiate the malignant from benign lesions with a sensitivity of 75% and a specificity of 82.4%. In the ROC analyses of the mean, maximum, and normalized ADC values, a cutoff value of $\leq 1.195 \times 10^{-3}$ mm²/s, \leq

$1.436 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, and $\leq 1.398195 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ was found to differentiate the malignant from benign lesions with sensitivity and specificity rates of 75% / 76.5%, 75% / 70.6%, and 84.4% / 94.1%, respectively (Figure 2).

Comparative Evaluation of Wilms Tumor and Neuroblastoma

The mean age at diagnosis did not significantly differ between the patients with Wilms tumor and neuroblastoma. The minimum, mean, maximum, and normalized ADC values also did not significantly differ between the patients with Wilms tu-

mor and neuroblastoma. The results are presented in Table 2.

DISCUSSION

Obtaining ADC measurements from the solid-appearing part of a tumor has been shown to yield more accurate results in the DWI evaluation of the tumors, since both the cystic components of solid benign tumors and necrotic components of solid malignant tumors may demonstrate low ADC values (9). Also, in the measurement of mean ADC values, placing the ROI only in the solid-appearing

Table 1 The minimum, mean, and maximum ADC values and the mean normalized ADC values of the benign and malignant solid lesions

	Groups		p (*, **)
	Malignant	Benign	
Min. ADC ^a	0.8 ± 0.39	1.32 ± 0.37	p < 0.001*
Mean ADC ^a	0.94 ± 0.44	1.51 ± 0.43	p < 0.001**
Max. ADC ^a	1.12 ± 0.52	1.73 ± 0.5	p < 0.001*
Normalized ADC ^a	1.06 ± 0.51	1.78 ± 0.30	p < 0.001**

a: Mean ± SD $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. *Mann-Whitney U test. **Independent sample t test. Min: Minimum; Max: Maximum.

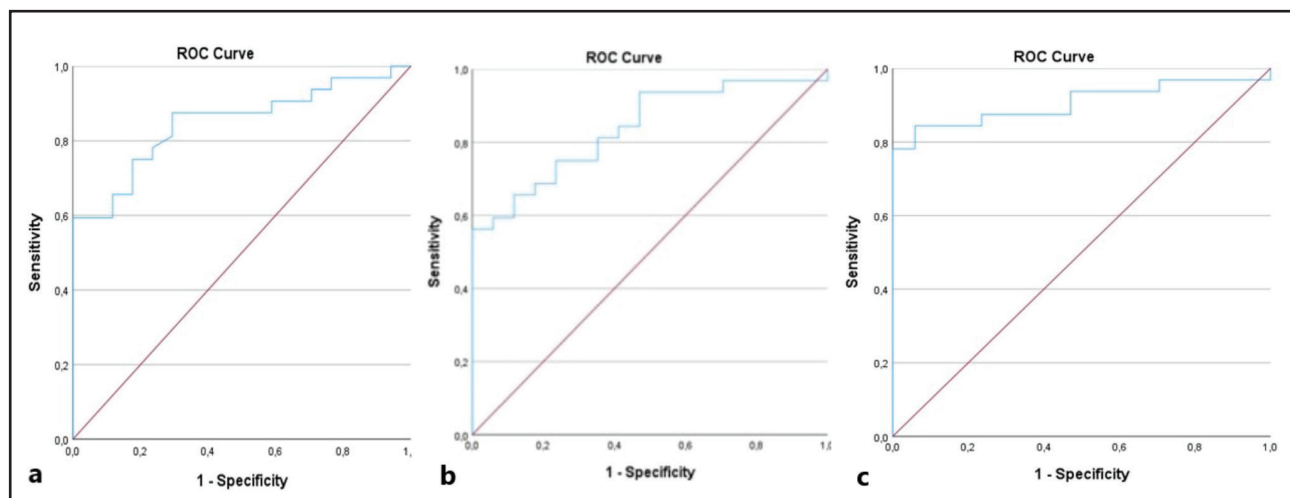


Figure 2 ROC curve analyses for the minimum (a) mean (b) and normalized (c) ADC values in differentiating malignant from benign lesions.

Table 2 The minimum, mean, and maximum ADC values and the mean normalized ADC values of the Wilms tumor and neuroblastoma

	Groups		p*
	Wilms Tumor	Neuroblastoma	
Age ^a	38.44 ± 25.74	37.43 ± 28.03	0.941
Min. ADC ^λ	0.62 ± 0.22	0.77 ± 0.34	0.299
Mean ADC ^λ	0.72 ± 0.2	0.90 ± 0.33	0.220
Max. ADC ^λ	0.86 ± 0.2	1.06 ± 0.36	0.202
Normalized ADC ^λ	0.85 ± 0.25	0.98 ± 0.34	0.289

a: Age at diagnosis, in months. λ: Mean±SD x10⁻³ mm²/s. *Mann-Whitney U test. Min: Minimum; Max: Maximum.

part of a tumor is more effective in differentiating malignant and benign tumors than placing the ROI in the whole tumor area (18).

By obtaining ADC values only from the non-cystic non-hemorrhagic parts of the solid tumors with small ROIs, the present study found the mean ADC values of the solid malignant tumors of the abdomen and pelvis of children to be significantly lower than that of the solid benign tumors (0.94 ± 0.44 x 10⁻³ mm²/s and 1.51 ± 0.43 x 10⁻³ mm²/s, for malignant and benign tumors, respectively). This result was different from the work of Humphries et al., who, in the analysis of 19 pediatric patients, did not find a significant difference in the mean ADC values between the malignant and benign lesions of the abdomen and pelvis (16). The discordance between the results may be due to the use of large ROIs in the tumors of a small number of patients in Humphries et al.'s study. In accordance with the results of the present study, by using 10 mm² ROIs, Kocaoğlu et al. found the mean ADC values of the abdominopelvic tumors in the pediatric age group to be significantly lower than that of the benign tumors (17). The mean ADC value of the benign tumors in their study, however, was higher than in ours and was found to be 2.28 x 10⁻³ mm²/s, which could have resulted from the inclusion of cystic benign lesions in the study. Using 30 - 60 mm² ROIs in a total of 64 children, Gawande

et al. also found the mean ADC values of the solid malignant and solid benign tumors of the abdomen and pelvis to be 1.07 ± 0.34 x 10⁻³ mm²/s and 1.68 ± 0.54 x 10⁻³ mm²/s, respectively (18), which was in accordance with the results of the present study.

In the ROC analysis of the mean ADC values, we found a cutoff mean ADC value of ≤ 1.195 x 10⁻³ mm²/s, to differentiate the solid malignant from the solid benign tumors of the abdomen and pelvis in children with specificity and sensitivity rates of 75% and 76.5%, respectively. This was in accordance with the previous studies, which found the mean ADC cutoff values between 1.11 x 10⁻³ mm²/s to 1.29 x 10⁻³ mm²/s (16-18).

In the ROI analysis of ADC values of the tumors, the minimum ADC value is less likely to be affected by the presence of low-cellularity or cystic-necrotic components in a tumor. Compared to the mean ADC value, a minimum ADC value is found to detect high cellularity and differentiate malignant from benign tumors more accurately (19,20). In the ROC analysis of the minimum ADC values (AUC = 0.848; 0.742 - 0.955), we found a cutoff value of ≤ 1.03x10⁻³ mm²/s to differentiate the malignant from benign lesions with a sensitivity of 75% and a specificity of 82.4%. With a cutoff value of ≤ 1.195 x 10⁻³ mm²/s, the sensitivity rate of the mean ADC measurements was similar to that of the minimum

ADC measurements (75%), however, the specificity rate was lower (76.5%). The maximum ADC values of the solid malignant tumors in the present study were also significantly lower than that of the solid benign tumors. Because the maximum ADC value of a tumor is more prone to be affected by the presence of cystic-necrotic components and low tissue cellularity, use of it is avoided if the high tumor cellularity is to be detected (19,20). The significant difference between the maximum ADC values of the malignant and benign tumors in our study is most probably due to the inclusion of only small solid tumor parts in the ROI analyses.

The normalized ADC values were calculated in this study to eliminate the effects of the imaging- and patient-specific variables on the results (21). This was achieved by dividing the measured mean ADC value of the sampled tumor by the mean ADC value of the spleen, for each patient. In the ROC analysis of the normalized ADC values, we found a cutoff value of ≤ 1.398 to differentiate the malignant from the benign solid tumors with sensitivity and specificity rates of 84.4% and 94.1%, respectively. Those rates were higher than the sensitivity and specificity rates obtained with the use of minimum and mean ADC values in our study. Reports on the use of normalized ADC values in the differentiation of malignant from benign abdominopelvic tumors of children are scarce: In 2017, Caro-Dominguez et al. used the normalized ADC values in hepatic lesions of children and found the mean normalized ADC values of the malignant and benign liver lesions to be 1.23 ± 0.28 and 1.62 ± 0.67 , respectively. With a cutoff ADC value of $\leq 1.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, the sensitivity rate in their study was 78%, however, the specificity rate was 54% (10).

The ADC values of the two most common pediatric malignant abdominal tumors of the kidneys and adrenal glands, the Wilms tumor, and the neuroblastoma, were comparatively analyzed in the present study. That subgroup analysis was done

because although the management and treatment of these two tumors are different, both tumors are usually large-sized at the time of the imaging diagnosis and their differentiation from one another can occasionally be problematic on conventional MR images (3). In the analysis of the minimum, mean, maximum, or normalized ADC values, we did not find a significant difference between the two tumor types. Using mean ADC values in the small-sized ROI analysis of 17 pediatric patients, Aslan et al. found that the neuroblastomas had significantly lower ADC values than the Wilms tumors (3). The contradiction between the results of the two studies could be due to the small number of patients in both studies or due to the inclusion of different numbers of differentiated, poorly differentiated, or undifferentiated tumors in each study.

The retrospective design and the small number of certain lesions could be the limitations of this study. Although, for each tumor in the study, the regions for ADC measurements were determined by two radiologists in consensus, the performance of the ROI measurements by a single observer and the lack of an interobserver reliability assessment could also be a limitation.

In conclusion, quantitative analysis of ADC maps helps differentiate solid malignant from solid benign tumors of the abdomen and pelvis in children. The use of small-sized ROIs and performing the ROI measurements on the non-cystic non-hemorrhagic contrast-enhancing tumor parts can increase the sensitivity and specificity rates. Although the present study found higher sensitivity and specificity rates in the use of the mean normalized ADC value for discrimination, further studies on the use of normalized ADC value in differentiating malignant from benign tumors of childhood are needed, as the use of it has also been shown to yield low specificity rate in discriminating malignant from benign pediatric liver lesions in one study (10).

Ethics: The study protocol was approved by Osmangazi University Ethics Committee (Decision no: 19; Date: 04.10.2022).

Conflict of Interest: None

Financial Disclosures: None

Author Contributions: All the authors declare that they have all participated in the design, execution, and analysis of the paper and that they have approved the final version.

REFERENCES

1. McHugh K, Roebuck DJ. Pediatric oncology surveillance imaging: two recommendations. Abandon CT scanning, and randomize to imaging or solely clinical follow-up. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:3-6.
2. Meeus EM, Zarinabad N, Manias KA, et al. Diffusion-weighted MRI and intravoxel incoherent motion model for diagnosis of pediatric solid abdominal tumors. *J Magn Reson Imaging* 2018;47:1475-86.
3. Aslan M, Aslan A, Ariöz Habibi H, et al. Diffusion-weighted MRI for differentiating Wilms tumor from neuroblastoma. *Diagn Interv Radiol* 2017;23:403-6.
4. Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N. Diffusion MR Imaging: clinical applications. *AJR Am Roentgenol* 1992;159:591-9.
5. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1622-35.
6. Abdel Razek AAK, Soliman N, Elashery R. Apparent diffusion coefficient values of mediastinal masses in children. *Eur J Radiol* 2012;81:1311-4.
7. Neubauer H, Li M, Müller VR, Pabst T, Beer M. Diagnostic Value of Diffusion-Weighted MRI for Tumor Characterization, Differentiation and Monitoring in Pediatric Patients with Neuroblastic Tumors. *RoFo*. 2017;189:640-50.
8. Vilanova JC, Baleato S, Balliu E. Musculoskeletal applications of DWI. In: Luna A, Ribes R, Soto JA, (Eds). *Diffusion MRI outside the brain: a case-based review and clinical applications*. Heidelberg: Springer; 2012;339-64.15.
9. McDonald K, Sebire NJ, Anderson J, Olsen OE. Patterns of shift in ADC distributions in abdominal tumours during chemotherapy-feasibility study. *Pediatr Radiol* 2011;41:99-106.
10. Caro-Domínguez P, Gupta AA, Chavhan GB. Can diffusion-weighted imaging distinguish between benign and malignant pediatric liver tumors? *Pediatr Radiol* 2018;48:85-93.
11. Sodhi KS. Diffusion-Weighted MRI in Children with Hepatoblastoma. *Indian J Pediatr* 2022;89:961.
12. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, et al. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: Prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003;226:71-8.
13. Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications. *Radiographics* 2009;29:1797-810.
14. Platzer I, Li M, Winkler B, et al. Detection and differentiation of paediatric renal tumours using diffusion-weighted imaging: an explorative retrospective study. *Cancer Res Front* 2015;1:178-90.
15. Gahr N, Darge K, Hahn G et al. Diffusion-weighted MRI for differentiation of Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma/ganglioneuroma. *Eur J Radiol* 2011;79:443-6.
16. Humphries PD, Sebire NJ, Siegel MJ, Olsen ØE. Tumors in pediatric patients at diffusion-weighted MR imaging: Apparent diffusion coefficient and tumor cellularity. *Radiology* 2007;245:848-54.
17. Kocaoglu M, Bulakbasi N, Sanal HT, et al. Pediatric abdominal masses: diagnostic accuracy of diffusion weighted MRI. *Magn Reson Imaging* 2010;28:629-36.
18. Gawande RS, Gonzalez G, Messing S, et al. Role of diffusion-weighted imaging in differentiating benign and malignant pediatric abdominal tumors. *Pediatr Radiol* 2013;43:836-45.
19. Surov A, Caysa H, Wienke A, Spielmann RP, Fiedler E. Correlation Between Different ADC Fractions, Cell Count, Ki-67, Total Nucleic Areas and Average Nucleic Areas in Meningothelial Meningiomas. *Anticancer Res* 2015;35:6841-6.
20. Namimoto T, Nakagawa M, Kizaki Y, et al. Characterization of Liver Tumors by Diffusion-Weighted Imaging: Comparison of Diagnostic Performance Using the Mean and Minimum Apparent Diffusion Coefficient. *J Comput Assist Tomogr* 2015;39:453-61.
21. Song JS, Hwang SB, Chung GH, Jin YG. Intra-individual, inter-vendor comparison of diffusion-weighted mr imaging of upper abdominal organs at 3.0 tesla with an emphasis on the value of normalization with the spleen. *Korean J Radiol* 2016;17:209-17.



Kronik kabızlığı olan çocuklarda çölyak hastalığı taraması akılcı bir yaklaşım mı?

Is screening for celiac disease in children with chronic constipation a rational approach?

● Melike ARSLAN¹, ● Fırat ÖZKEÇECİ¹, ● Deniz YAPRAK², ● Necati BALAMTEKİN¹

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ¹Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, ²Neonatoloji Bilim Dalı, Ankara

Giriş ve Amaç: Kronik kabızlık çocukluk çağında en sık görülen yakınmalardan birisidir ve yüksek sağlık harcamalarına neden olur. Sınırlı sayıda çalışmanın sonuçlarına göre, bazı araştırmacılar ve kılavuzlar kronik kabızlığı olan tüm hastalarda organik nedenlerin dışlanması gerektiğini önerirken, bazı araştırmalar bunun maliyet etkin bir yaklaşım olmadığını savunmaktadır. Kabızlık, çölyak hastalığının başvuru semptomlarından biri olduğundan, organik nedenlerin dışlanması sürecinde kronik kabızlığı olan hastalar çölyak antikorları ile taranabilir. **Gereç ve Yöntem:** Çalışma kapsamında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine 2017-2020 yılları arasında başvuran kronik kabızlığı olan toplam 1128 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Çölyak hastalığı açısından serolojik tarama yapılan hasta sayısı 675 (%59.8) idi. **Bulgular:** Kronik kabızlığı olan hastaların ortalama yaşı 7.8 ± 4.9 yaş (dağılım 1-18) olup 617'si (%54.7) kızdı. Çölyak hastalığı serolojik taraması yapılan 675 hasta içerisinde çölyak antikor pozitifliği oranı %4.7 (n=32) ve biyopsi ile kanıtlanmış çölyak hastalığı oranı %3.3 idi. Bu oran sağlıklı Türk çocuklarındaki çölyak hastalığı prevalansından (%0.45) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı ($p < 0.001$). Çölyak hastalığı taramasının kronik kabızlığı olan hastalar için toplam fatura ücretleri 37 000 TL olarak hesaplandı. Yeterli bir ulusal hasta bilgi paylaşım ağının olmaması nedeniyle çölyak hastalığı taraması yapılan 675 hastanın 56'sında 2 kez, 9'unda ise 3 kez çölyak antikor panelinin gereksiz yere bakıldığı saptanmış ve bunun sonucunda 3250 TL ek maliyet ortaya çıkmıştır. **Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları, kronik kabızlığı olan hastalarda çölyak hastalığı prevalansının sağlıklı popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve tarama maliyetinin çok yüksek olmadığını göstermektedir. Tanı konmayan Çölyak hastalarının kronik sonuçları ve tekrarlayan başvuruları maliyeti artıracığı için kronik kabızlığı olan hastalarda çölyak hastalığı taraması faydalı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, çölyak hastalığı, kabızlık, tarama

Background and Aims: Chronic constipation is one of the most common diseases in childhood and results in high health expenditures. Based on the results of a limited number of studies, some researchers and guidelines suggest that organic causes should be excluded in all patients with chronic constipation, while some studies argue that this is not a cost-effective approach. Since constipation is one of the presenting symptoms of celiac disease, patients with chronic constipation may be screened by celiac antibodies in the process of excluding organic causes. **Materials and Methods:** A total of 1128 patients with chronic constipation who applied to Gülhane Training and Research Hospital, Pediatric Gastroenterology outpatient clinic between 2017 and 2020 were retrospectively evaluated. Screening for celiac disease was determined in 675 (59.8%) patients. **Results:** The mean age of the patients with chronic constipation was 7.8 ± 4.9 years (range 1-18 years) and 617 (54.7%) of them were girls. The rate of celiac antibody positivity was 4.7% (n=32) in the patients who had celiac disease screening and the rate of biopsy-proven celiac disease was 3.3%. This rate was significantly different from the prevalence of celiac disease (0.45%) in healthy Turkish children ($p < 0.001$). Total billing fees for patients with constipation were 37,000 TL. However, due to the lack of an adequate national patient information sharing network, it was determined that the celiac disease screening was performed unnecessarily for two times in 56, and three times in 9 of 675 patients that result in an additional cost of 3,250 TL. **Conclusion:** The results of our study show that the prevalence of celiac disease in patients with chronic constipation is significantly higher than in the healthy population, and the cost of screening is not very high. Celiac disease screening in patients with chronic constipation will be beneficial, as the chronic outcomes and recurrent admissions of undiagnosed celiac patients will increase the cost.

Key words: Child, celiac disease, constipation, screening

GİRİŞ

Ülkemizde sağlık harcamaları ağırlıklı olarak genel sağlık sigortası tarafından karşılanmaktadır. Maliye Bakanlığının 2020 yılı verilerine göre bu miktar 2020 yılında 135,7 milyar TL idi. Bu tutar, ulusal bütçedeki en büyük harcama kalemlerinden biridir ve ülkemizin toplam bütçe harcamalarının %16.3'ünü oluşturmaktadır (1).

Sağlık harcamalarının ağırlıklı olarak özel sağlık sigortaları veya bireyler tarafından karşılandığı ülkelerde, sağlık hizmetlerinin sunumunda maliyet etkinliği temel önceliklerden biri olarak öne çıkmaktadır. Ancak maalesef ülkemiz gibi sağlık harcamalarının ağırlıklı olarak devlet tarafından karşılandığı ülkelerde bu durum çoğu zaman gözden kaçmaktadır. Bu yaklaşım, devlet için önemli bir ekonomik yük olan sağlık harcamalarının gereksiz yere artmasına ve ülke ekonomisinin zayıflamasına neden olmaktadır. Yeterli bir ulusal hasta muayene sonuç paylaşımı ağının olmaması, hastanın istediği hastaneyi keyfi olarak seçme özgürlüğü ve hekimlerin maliyet etkinliği konusunda sorumluluklarının olmaması da ülkemizde sağlık harcamalarını artıran faktörler arasındadır.

Kronik kabızlık, çocukluk çağında en sık görülen hastalıklardan biridir ve genel çocuk polikliniğine başvuran hastaların %3'ünü, Çocuk Gastroenteroloji polikliniğine getirilen hastaların %25'ini oluşturmaktadır (2). Hastalığın etyopatogenezinde organik ve fonksiyonel nedenler rol oynamaktadır. Hastaların sadece %5'inde kabızlığa neden olan organik bir hastalık saptanırken (organik kabızlık); kalan ezici çoğunlukta (%95), kabızlığın organik bir nedeni yoktur (fonksiyonel kabızlık). Sınırlı sayıda çalışmanın sonuçlarına göre bazı araştırmacılar ve kılavuzlar kronik kabızlığı olan tüm hastalarda organik nedenlerin dışlanması gerektiğini önermekle birlikte, bazı araştırmalar bunun maliyet etkin bir yaklaşım olmadığını savunmaktadır (3,4). Nitekim Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji

Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin (NASPGHAN) 2006 yılında yayınladığı kılavuzda kronik kabızlıkta rutin çölyak hastalığı taraması yapılmasını önerilirken (5), Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ve NASPGHAN'ın 2014 yılında yayınlanan ortak kılavuzunda ise alarm semptomları varsa çölyak hastalığı taranması önerilmiştir (6).

Çölyak hastalığı (CH), glutene duyarlı bireylerde gluten alımının tetiklediği bir dizi anormal bağışıklık tepkisinden sonra ortaya çıkan ve enteropatiye neden olan otoimmün bir hastalıktır. ÇH asemptomatikten çölyak krizine kadar çok çeşitli semptomlarla karşımıza çıkabilir (7). Kabızlık, ÇH'nin başvuru semptomlarından biri olduğundan, kabızlığın organik nedenlerinin dışlanmasında hastalar çölyak antikolları ile serolojik olarak taranabilir. Kabızlığı olan çocukların sağlık giderlerinin kabız olmayanlara göre 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (8). Kabızlık gibi çok sık görülen hastalıklarda laboratuvar tetkikleri sağlık harcamalarının en önemli kısmını oluşturmaktadır. Yoğun hasta sayısı kabızlığı çok ciddi sağlık giderleri olan hastalıklardan biri haline getirmiştir (4).

Bu çalışmanın amacı, kronik kabızlığı olan çocuk hastalarda ÇH taramasının akılcı bir yaklaşım olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2017 - Temmuz 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Çocuk Polikliniği ve Çocuk Gastroenteroloji Polikliniği'nde (Ankara/Türkiye) yapılmıştır. Kronik kabızlık tanısı ile hastane sisteminin elektronik veri tabanına kaydedilen (1-18 yaş arası) hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Roma IV kriterlerine göre kronik kabızlık kriterlerini karşılamayan ve başlangıçta kronik kabızlık tanısı alıp daha sonra ÇH dışında organik etiyoloji bulan

hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma grubuna kronik kabızlığı olan toplam 1128 hasta alındı. Kronik kabızlık tanısı için demografik veriler, hastaneye başvuru sayıları ve laboratuvar tetkikleri tespit edilerek elektronik veri tabanından kayıt altına alındı. Her hastanın laboratuvar [anti-çölyak antikoları, immünoglobulin (Ig) A düzeyleri] ve endoskopik değerlendirmelerine ilişkin veriler alındı. Çölyak hastalığı antikoları pozitif olan hastaların ince bağırsak biyopsisi sonuçları incelendi. Anormal laboratuvar değerleri şu şekilde tanımlanmıştır: doku transglutaminaz (TTG) IgA > 10 U/ml; TTG IgG > 10 U/ml; seçici IgA eksikliği IgA < 5 mg/dL. Duodenal biyopsi örnekleri histopatolojik olarak Modifiye Marsh kriterlerine göre incelendi (10).

TC Sağlık Uygulama Tebliği'ne göre muayene, anti-çölyak antikor titreleri ve serum IgA seviyeleri paket olarak satın alınmakta olup bunun genel sağlık sigortası kapsamında devlete maliyeti 50 TL'dir. Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (04.09.2002 tarih ve karar no: 2020-356).

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi, Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 20.0 sürümü kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler tanımlayıcı istatistiklerle, sayı ve yüzde ile sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ve minimum-maksimum değerlerle ifade edildi. Sayısal verilerin analizinde verilerin normal dağılıp dağılmadığı "Kolmogorov-Smirnov" ve "Shapiro-Wilk" testleri ile değerlendirilmiştir. Yaş, normal dağılım göstermeyen tek sayısal değişken olduğundan, gruplar arasındaki ortanca fark "Mann-Whitney U" testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde, koşulları sağlandığında Ki-kare testi kullanıldı; aksi takdirde Fisher'in kesin testi kullanıldı. Veriler %95 güven aralığında değerlendirildi ve < 0.05'lik bir P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kronik kabızlık tanısı ile toplam 1128 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 7.8 ± 4.9 yaş (dağılım 1 - 18 yaş) olup 617'si (%54.7) kızdı. Kronik kabızlığı olan hastaların poliklinik muayene sayıları ortalama 1.63 ± 1.6 idi. Kronik kabızlığı olan hastaların 675'inde (%59.8) ÇH taraması yapıldığı saptandı. Bu hastalardaki çölyak antikor pozitifliği oranı %4.7 (n=32) idi. Yüksek TTG IgA seviyeleri olan hastaların tamamına üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapıldı. Serolojik tarama yapılan hastaların %3.3'ünde (n=22) biyopsi ile kanıtlanmış ÇH tanısı verildiği görüldü. Bu oran sağlıklı Türk çocuklarındaki ÇH prevalansından (%0.45) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklıydı (p < 0.001) (Tablo 1).

Tablo 1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Kronik Konstipasyonlu Hastalar	1128 (%100)
Cinsiyet	
• Kız	617 (%54.7)
• Erkek	511 (%45.3)
Yaş (Ortalama \pm SD)	7.8 \pm 4.9
Çölyak hastalığı taranan hastalar	675 (%59.8)
• Pozitif çölyak serolojisi	32 (%4.7)
• Biyopsi kanıtlı çölyak hastalığı	22 (%3.3)

Ulusal hasta muayene sonuçları paylaşım ağının yeterli olmaması nedeniyle çölyak taraması yapılan 675 hastanın 56'sında 2 kez, 9'unda ise 3 kez çölyak antikor panelinin gereksiz yere bakıldığı tespit edildi. Çölyak hastalığı serolojik taraması yapılan kronik kabızlığı olan hastalarda uygulanan toplam fatura bedeli 37 000 TL'dir.

TARTIŞMA

Kronik kabızlık çocukluk döneminde yaygın bir sorundur. ÇH prevalansı birçok ülkede yaklaşık 1/150-200 iken Türkiye'de %0.45'tir (9). İshal,

büyüme geriliği ve karın şişliği gibi klasik semptomlar yerine kronik kabızlık gibi atipik semptomlar ÇH'nin tek belirtisi olabilir (11). En son ortak ESPGHAN/NASPGHAN kılavuzları, sadece alarm semptomlarının varlığında kabızlık hastalarında ÇH'nin taranması gerektiğini rutin olarak önermekle birlikte, çoğu klinisyen bu testleri ilk başvuruda organik nedenleri dışlamak için yapmaktadır (11).

Peptid YY, ileum, kolon ve rektumdaki endokrin hücrelerde lokalize olan, gastrointestinal motilitenin düzenlenmesinde ve su ve elektrolitlerin emiliminde önemli rol oynayan bir nöroendokrin peptittir (12). Yavaş geçişli kabızlığı olan çocuklarda peptid YY düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve yeni tanı konmuş ÇH tanılı hastalarda bu düzeyin yükseldiği bildirilmiştir, bu nedenle ÇH ile kronik kabızlık birlikteliği daha sık görülebilmektedir (12,13).

Çocuklarda ÇH ile kronik kabızlık arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sonuçları oldukça farklıdır. Chogle ve arkadaşları (ark.) (4) 7472 kabızlık hastasının 1731'inin (%23) çölyak hastalığı açısından tarandığını, 55'inde (%3.2) yüksek anti TTG seviyeleri saptandığını ve bu hastaların 29'unda (%1.7) biyopsi ile kanıtlanmış ÇH tanısı olduğunu göstermiştir. Dehghani ve ark. (14) 2-18 yaş arası 101 kabız çocukta ÇH sıklığını %0.99 olarak bildirmiştir ve Chogle ve ark'nın (4) çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde bu oranın genel popülasyondan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle kronik kabızlığı olan çocuklarda ÇH taramasını önermemişlerdir (14). Çakır ve ark. (11) kronik kabızlığı olan 313 çocuktan 8'inde (%2.5) çölyak serolojisinin pozitif olduğunu, bu olguların histopatolojik inceleme ile potansiyel ÇH olduğunu belirlediklerini, bu nedenle kronik kabızlığı olan çocuklarda ilk muayenede ÇH taramasının yapılmayabileceğini öne sürmüşlerdir. Akman ve ark. (15) yaptıkları çalışmada, kronik kabızlığı olan 1046 çocukta ÇH prevalansını %3.25 olarak bul-

muşlar ve konvansiyonel tedaviye dirençli kabızlığı olan çocuklarda ÇH için tarama testlerinin kullanılmasını önermişlerdir. Pelleboer ve ark. kronik kabızlığı olan çocuklarda ÇH prevalansının arttığını bildirmişler (370 hastada 7, %1.9) ve medikal tedaviye yanıt vermeyen kronik kabızlığı olan hastalarda ÇH taraması yapılmasını önermişlerdir (16). Bizim çalışmamızda, biyopsi ile kanıtlanmış ÇH oranı %3.3 olup sağlıklı popülasyondan önemli ölçüde daha yüksekti.

Önceki çalışmalar, kabızlığın yüksek sağlık hizmetleri maliyetlerine yol açtığını belgelemiştir. Olmsted ilçesinde (Minnesota, ABD) kronik kabızlığı olan bir hasta için ayaktan tedavi hizmetlerinin ortalama maliyetinin 13 927 ABD doları olduğu bildirilmektedir (17). Başka bir araştırma, kabızlığı olan her çocuk için ulusal sağlık hizmeti kullanımının yılda 3430 Amerikan doları olduğunu göstermiştir (18). Stephens ve ark. poliklinikte kabızlık harcamasının vizi başına 120 ABD doları olduğunu bildirmiştir (19). Ansari ve ark. çocuklarda kabızlığın Avustralya, Victoria'da önemli bir maliyet yükü olduğunu belirlemiştir (kamu hastanelerine ~ 5,5 milyon ABD doları/yıl) (20). Tüm çalışmalar, kabızlığı olan çocukların sağlık maliyetlerinin yüksek olduğunu göstermektedir. Çölyak hastalığı, değişken ve yaygın semptomları olan sık görülen bir hastalık olduğundan, tanıda uzun gecikmeler olabilir ve tanıyı beklerken hastaların sağlığı tehlikeye girebilir. Toplu tarama bu yükü azaltmak için bir seçenek olabilir, ancak maliyet etkinliğine ilişkin yetersiz kanıt nedeniyle, bunun en iyi seçenek olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur (21). Ayrıca teşhis edilmemiş ÇH'de morbidite ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (22). Çalışmamızda ÇH taramasının kronik kabızlık hastalarına uygulanan toplam fatura bedeli 37 000 TL olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları, kronik kabızlığı olan hastalarda ÇH prevalansının sağlıklı popülasyona göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve tarama

maliyetinin çok yüksek olmadığını göstermektedir. Tanı konmayan Çölyak hastalarının kronik sonuçları ve tekrarlayan başvuruları maliyeti artıracak için kronik kabızlığı olan hastalarda ÇH taraması faydalı olacaktır.

Etik Kurul: Bu çalışma SBÜ Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.04.2020 tarih ve

2020-356 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon 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. <https://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2022/06/Genel-Faaliyet-Raporu-2021.pdf>
2. Timmerman MEW, Trzpis M, Broens PMA. The problem of defecation disorders in children is underestimated and easily goes unrecognized: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2019;178:33-9.
3. Koppen IJN, Vriesman MH, Saps M, et al. Prevalence of functional defecation disorders in children: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2018;198:121-30.
4. Chogle A, Saps M. Yield and cost of performing screening tests for constipation in children. *Can J Gastroenterol* 2013;27:e35-8.
5. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:405-7.
6. Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:258-74.
7. Balamtekin N, Uslu N, Baysoy G, et al. The presentation of celiac disease in 220 Turkish children. *Turk J Pediatr* 2010;52:239-44.
8. Choung RS, Branda ME, Chitkara D, et al. Longitudinal direct medical costs associated with constipation in women. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:251-60.
9. Dalgic B, Sari S, Basturk B, et al. Prevalence of celiac disease in healthy Turkish school children. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1512-7.
10. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
11. Çakir M, Cezaroğlu S, Çobanoğlu Ü. Celiac disease in children with chronic constipation. *Turk J Med Sci* 2016;46:651-6.
12. El-Salhy M, Mazzawi T, Gundersen D, Hatlebakk JG, Hausken T. The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders (review). *Int J Mol Med* 2013;31:275-82.
13. El-Salhy M. Chronic idiopathic slow transit constipation: pathophysiology and management. *Colorectal Dis* 2003;5:288-96.
14. Dehghani SM, Ehsaei Z, Honar N, Javaherizadeh H. Frequency of celiac disease in children with chronic functional constipation in Shiraz-Iran. *Middle East J Dig Dis* 2015;7:166-9.
15. Akman S, Şahaloğlu Ö, Dalkan C, Bahçeciler NN, Arkan Ç. Is celiac disease misdiagnosed in children with functional constipation? *Turk J Gastroenterol* 2018;29:210-4.
16. Pelleboer RA, Janssen RL, Deckers-Kocken JM, et al. Celiac disease is overrepresented in patients with constipation. *J Pediatr* 2012;88:173-6.
17. Choung RS, Shah ND, Chitkara D, et al. Direct medical costs of constipation from childhood to early adulthood: A population-based birth cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:47-54.
18. Liem O, Harman J, Benninga M, et al. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States. *J Pediatr* 2009;154:258-62.
19. Stephens JR, Steiner MJ, DeJong N, et al. Healthcare utilization and spending for constipation in children with versus without complex chronic conditions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:31-6.
20. Ansari H, Ansari Z, Lim T, Hutson JM, Southwell BR. Factors relating to hospitalisation and economic burden of paediatric constipation in the state of Victoria, Australia, 2002-2009. *J Paediatr Child Health* 2014;50:993-9.
21. Norström F, Myléus A, Nordyke K, et al. Is mass screening for coeliac disease a wise use of resources? A health economic evaluation. *BMC Gastroenterol* 2021;21:159.
22. Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, et al. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009;137:88-93.



The use of pediatric fall risk assessment tool in gastrointestinal endoscopic procedures: A prospective study

Gastrointestinal endoskopik prosedürlerde pediatrik düşme riski değerlendirme aracının kullanımı: Prospektif bir çalışma

✉ Nadir YALÇIN¹, ✉ Mehmet Akif GÖKTAŞ², ✉ Ersin GÜMÜŞ³

Department of ¹Clinical Pharmacy, Hacettepe University Faculty of Pharmacy, Ankara, Turkey

Division of ²Pediatric Gastroenterology, Çam ve Sakura State Hospital, İstanbul, Turkey

Division of ³Pediatric Gastroenterology, Department of Pediatrics, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey

Background and Aims: The aim of this study is to evaluate the fall risk with Humpty Dumpty Fall Scale and determine related risk factors in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy. **Materials and Methods:** A prospective descriptive study was conducted in a large tertiary pediatric hospital. Patients' demographics, type of endoscopy, duration of endoscopic procedures, type of procedural sedation, doses of administered drugs during anesthesia, and post-procedure Humpty Dumpty Fall Scale scores were collected. Post-hoc and logistic regression analyses were performed to identify within-group differences and independent predictors of patient outcomes. **Results:** One hundred ninety-two pediatric patients (54.2% female) with a mean (standard deviation) age of 11.16 (5.32) years were admitted for a diagnostic gastrointestinal endoscopy. During procedures, the most commonly administered sedatives were midazolam (98.9%), propofol (96.9%), fentanyl (63.0%), and ketamine (34.9%). According to the Humpty Dumpty Fall Scale, 148 (77.1%) patients had a high risk for falls. No falls after endoscopic procedures was observed in the patients. When the predictive factors determining being at high-risk for falls were examined, the simultaneous application of esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy under the same procedural sedation increases the risk of being high-risk 5.2 times compared to the performing esophagogastroduodenoscopy alone ($p = 0.047$). **Conclusion:** To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the use of Humpty Dumpty Fall Scale to predict falls in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy with procedural sedation. Although 77.1% of the patients were found to be at high risk for falls, there was no fall event after the endoscopic procedures due to precautionary measures. Our results indicate that pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy with sedation are at increased risk of falling and preventive measures should be taken.

Key words: Humpty Dumpty Fall Scale, fall risk, esophagogastroduodenoscopy, colonoscopy, sedatives, children

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı endoskopi işlemi uygulanan çocuk hastalarda Humpty Dumpty Düşme Ölçeği ile düşme riskini ve düşme riskini etkileyen faktörleri belirlemektir. **Gereç ve Yöntem:** Prospektif tanımlayıcı özellikteki bu çalışma büyük bir üçüncü basamak pediatri hastanesinde yapıldı. Hastaların demografik özellikleri, endoskopi tipi, endoskopik işlemlerin süresi, uygulanan sedasyonun tipi, anestezi sırasında uygulanan ilaçların dozları ve işlem sonrası Humpty Dumpty Düşme Ölçeği skorları ile ilgili veriler toplandı. Grup içi farklılıkları ve hasta sonuçlarını etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek için post-hoc ve lojistik regresyon analizleri yapıldı. **Bulgular:** Ortalama (standart sapma) yaşları 11.16 (5.32) olan 192 pediatrik hastaya (%54.2'si kız) tanınal gastrointestinal endoskopi yapıldı. İşlemler sırasında en sık uygulanan sedatifler midazolam (%98.9), propofol (%96.9), fentanil (%63.0) ve ketamin (%34.9) olarak saptandı. Humpty Dumpty Düşme Ölçeği'ne göre 148 (%77.1) hasta düşme açısından yüksek riske sahipti. Hastaların hiçbirinde endoskopik işlemler sonrası düşme gözlenmedi. Düşme açısından yüksek riskli olmayı belirleyen prediktif faktörler incelendiğinde, aynı prosedürel sedasyon altında özofagogastroduodenoskopi ve kolonoskopinin eş zamanlı olarak uygulanmasının, sadece özofagogastroduodenoskopi uygulamasına kıyasla düşme açısından yüksek riskli olmayı 5.2 kat artırdığı görüldü ($p = 0.047$). **Sonuç:** Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, Humpty Dumpty Düşme Ölçeği'nin prosedürel sedasyon altında gastrointestinal endoskopi yapılan pediatrik hastalarda düşme riskinin öngörülmesinde kullanılmasını değerlendiren ilk çalışmadır. Hastaların %77.1'i düşmeler açısından yüksek riskli bulunmasına rağmen, alınan önlemler nedeniyle endoskopi işlemlerinden sonra herhangi bir düşme olayı yaşanmamıştır. Sonuçlarımız, sedasyon altında gastrointestinal endoskopi yapılan pediatrik hastaların düşme riskinde artış olduğunu ve mutlaka önleyici tedbirler alınması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Humpty Dumpty Düşme Ölçeği, düşme riski, özofagogastroduodenoskopi, kolonoskopi, sedatifler, çocuklar

INTRODUCTION

For decades, inpatient healthcare facilities have focused on the prevention of falls and the injuries that they cause, but little is known about the variables that predict falls in outpatients undergoing gastrointestinal endoscopy procedures (1). Pediatric patients are at higher risk for both falling and serious complications associated with falls. Falls ranked third among the most commonly reported incident types after ‘medication’ and ‘clinical deterioration’ (2). According to the Parker et al.’s analysis of falls in a pediatric hospital, outpatient falls accounted for 24.9% of total falls, with falls occurring in only 0.02% of outpatient presentations (3). The vast majority of children who have unintentional falls were discharged home, and mortality was extremely rare. However, younger ages are more susceptible to more severe injury patterns (4). Intracranial hemorrhage and thoracic injury are risk factors necessitating long-term medical care (5). While these estimates suggest that fall-related serious morbidity rates are generally low, the actual number of pediatric falls is likely to be underestimated because non-injury fall incidents are unlikely to be reported (6). For this reason, the Humpty Dumpty Fall Scale (HDFS) was created in 2005 to address an unmet need by identifying the pediatric population at risk of a fall event. This risk scale is now used in over 1500 institutions on six continents and has been translated into 15 languages. The HDFS is globally used and accepted as the most effective scale to detect and prevent fall risk (7). The tool is divided into parameters based on age, gender, diagnosis (neurological, alterations in oxygenation, psych/behavioral, and other disorders), cognitive impairments, environmental factors, response to surgery/sedation/anesthesia, and medication usage (sedatives, hypnotics, barbiturates, phenothiazines, antidepressants, laxatives/diuretics, and narcotics). Each of these sections receives a score, and the total of all parameter scores

is tabulated (min-max: 7-23 points). A score of 12 or above is considered high risk and necessitates the implementation of a protocol to protect the patient (8). Although several of the HDFS items are significantly associated with the risk of falls in the pediatric population, the predictive validity, specificity, and internal consistency of the HDFS are concerning in the pediatric population (9).

The aim of this study was to evaluate the fall risk with HDFS and determine related risk factors in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy.

MATERIALS and METHODS

Data Collection and Sample Characteristics

In this prospective, single-center cohort study, children aged 0-18 years, for whom a diagnostic endoscopy procedure [Esophagogastroduodenoscopy (EGD) and ileocolonoscopy (IC)] was scheduled by a pediatric gastroenterologist, were included in the study for one year. Patients’ age, gender, weight, diagnosis, type of endoscopic procedure, duration of the procedures, type of procedural sedation, doses of administered drugs during anesthesia, and post-procedure HDFS scores were collected. International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) codes for diagnoses, Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) codes for categorization of drugs were used for all patients. Combined sedatives were administered according to the patient’s clinical condition, sedation response, and duration of the procedure by the anesthesiologists. Total doses administered during the procedure were recorded. The Institutional Review Board of Hacettepe University approved this study (GO21-359, 12/09/21) and written informed consent/assent was obtained from each parent/legal guardian of the participant and the patients aged ≥ 13 years.

Sedatives administered to patients throughout the procedures were midazolam, propofol, fentanyl,

and ketamine. *IBM Micromedex® Pediatrics Drug Monograph* (10) was used to determine the minimum effective doses of each agent. The number of patients who were administered sedatives above the minimum effective dose was determined according to this database. Thus, it was aimed to determine the sedative effect of each drug and its effect on the fall risk. In addition, other drugs administered to the patients during ambulatory care were also questioned.

Data Analysis

Firstly, it was planned to reach nearly 165 patients within the stipulated timeframe (during one year), with an effect size of 0.25, a power of 95%, and a margin of error of 5% (*G* Power 3.1 Statistical Power Analysis*). The normality of continuous variables was tested using the Shapiro–Wilk test. After data extraction, continuous variables were defined as the mean \pm standard deviation (SD) and median (range), depending on the result of normality test. Categorical and numerical variables were compared using the χ^2 and independent sample T-test or Mann-Whitney U test. Also, post-hoc analysis was used to identify within-group differences. For the binary logistic analysis, the possible factors identified in univariate analyses were further entered into the logistic regression analysis to determine independent predictors of patient outcome. Hosmer-Lemeshow goodness of fit statistics was used to assess model fit. For all tests, $p < 0.05$ was considered statistically significant. All analyses were carried out in the *IBM SPSS Statistics Version 23 software*.

RESULTS

During the study period, 192 endoscopy sessions were included. One-hundred-four (54.2%) of the 192 patients were female, and single EGD was performed on 113 (58.9%) patients. The most common diagnoses were inflammatory bowel disease

(18.2%) and celiac disease (15.6%). The mean procedure time (SD) for each patient was 27.6 (18.54) minutes. While the median (range) total number of sedatives administered during the procedures was 3 (1-4), the most commonly administered sedatives were midazolam (98.9%), propofol (96.9%), fentanyl (63.0%), and ketamine (34.9%). The most commonly used combination of sedatives during the procedures were midazolam + propofol + fentanyl (39.6%), midazolam + propofol + fentanyl + ketamine (22.9%), and midazolam + propofol (21.9%). According to the *Micromedex®* dosing guidelines for monotherapy, the ratio of patients in whom midazolam, propofol, fentanyl, and ketamine were administered above the minimum effective dose were, 23.4%, 30.7%, 32.3%, and 17.7%, respectively (Table I). There was no medication history (hypnotics, barbiturates, phenothiazines, antidepressants, laxatives/diuretics, and narcotics) causing clinically significant drug-drug interaction with sedatives. No falls were observed during and immediately after the endoscopy procedure. The patients were accompanied by a nurse and/or a doctor (anesthetist or gastroenterologist) until they were taken to the observation room as per institution protocol. The patients were also monitored for a certain period of time following the procedure. When the patients were evaluated with HDFS after the endoscopic procedure, the median (range) score was 12 (7-20). According to the HDFS taking cut-off value as 12 points, 44 (22.9%) of the patients had a low risk for and 148 (77.1%) had a high-risk for a fall (Table 2).

When comparing low- and high-risk groups for HDFS, midazolam per kg (mean difference: 0.024, $p = 0.017$) and propofol per kg (mean difference: 0.856, $p = 0.042$) doses were found to be statistically higher in high-risk patients than in low-risk patients. According to the χ^2 test, there was a significant relationship among the type of endoscopy ($p = 0.042$) and fentanyl administration ($p = 0.040$)

Table 1 Patient characteristics (n = 192)

Variables	
Gender, female, n (%)	104 (54.2)
Age, years, mean (SD)	11.16 (5.32)
Weight, kg, mean (SD)	38.81 (19.88)
Diagnosis, n (%)	
Other diseases of the digestive system	50 (26.0)
Inflammatory bowel disease	35 (18.2)
Celiac disease	30 (15.6)
Liver diseases	26 (13.5)
Malignancy or suspicion for malignancy	11 (5.7)
Suspicious allergic reaction	9 (4.7)
Others	31 (16.1)
Type of endoscopy, n (%)	
EGD	113 (58.9)
EGD + IC	57 (29.7)
IC	20 (10.4)
Rectoscopy	2 (1.0)
Duration of the procedure, minutes, mean (SD)	27.67 (18.54)
Total number of sedatives, median (range)	3 (1-4)
Midazolam, n (%)	190 (98.9)
Midazolam dose, mg, median (range)	3 (1-6)
Midazolam dose, mg/kg, median (range)	0.07 (0.02 - 0.21)
Administration above the minimum effective dose, n (%)	45 (23.4)
Propofol, n (%)	186 (96.9)
Propofol dose, mg, median (range)	60 (10 - 300)
Propofol dose, mg/kg, median (range)	2.09 (0.28 - 8.33)
Administration above the minimum effective dose, n (%)	59 (30.7)
Fentanyl, n (%)	121 (63.0)
Fentanyl dose, mcg, median (range)	25 (5-170)
Fentanyl dose, mcg/kg, median (range)	0.75 (0.39 - 2.78)
Administration above the minimum effective dose, n (%)	62 (32.3)
Ketamine, n (%)	67 (34.9)
Ketamine dose, mg, median (range)	20 (5 - 60)
Ketamine dose, mg/kg, median (range)	0.56 (0.13 - 2.79)
Administration above the minimum effective dose, n (%)	34 (17.7)
Combination Sedatives (n = 186), n (%)	
Midazolam + Propofol + Fentanyl	76 (39.6)
Midazolam + Propofol + Fentanyl + Ketamine	44 (22.9)
Midazolam + Propofol	42 (21.9)
Midazolam + Propofol + Ketamine	22 (11.5)
Midazolam + Fentanyl	1 (0.5)
Midazolam + Ketamine	1 (0.5)

SD: Standard deviation, EGD: Esophagogastroduodenoscopy, IC: ileocolonoscopy

with the HDFS category. However, no significant differences were detected when the total HDFS scores were compared amongst all types of endoscopic procedures with post-hoc analysis ($p > 0.05$). Conversely, a statistically significant difference was found when the total HDFS scores of the pa-

tients who received ($n = 71$, HDFS: 14.03) and did not receive ($n = 121$, HDFS: 12.69) fentanyl were compared ($p = 0.007$). Finally, when the predictive factors determining the high-risk for falls were examined, the simultaneous application of EGD and ileocolonoscopy under the same procedural

Table 2 Scoring for The Humpty Dumpty Fall Scale in the study population

Parameter	Score (circle)	Number of Patients, N (%)
Age, n (%)		
<3 years old	4	20 (10.4)
3-7 years old	3	31 (16.1)
7 - 12 years old	2	54 (28.1)
13 years and above	1	87 (45.3)
Gender, n (%)		
Male	2	88 (45.8)
Female	1	104 (54.2)
Diagnosis, n (%)		
Neurological diagnosis	4	5 (2.6)
Alterations in oxygenation	3	5 (2.6)
Psych/Behavioral disorders	2	10 (5.2)
Other diagnosis	1	172 (89.6)
Cognitive impairments, n (%)		
Not aware of limitations	3	28 (14.6)
Forgets limitations	2	16 (8.3)
Oriented to own ability	1	177 (78.1)
Environmental factors, n (%)		
History of falls or infant-toddler placed in bed	4	8 (4.2)
Patient uses assistive devices or infant-toddler crib	3	12 (6.3)
Patient placed in bed	2	18 (9.4)
Outpatient area	1	154 (80.2)
Response sedation, n (%)		
Within 24 h	3	189 (98.4)
Within 48 h	2	-
> 48 h	1	3 (1.6)
Medication usage, n (%)		
Multiple uses of sedatives/hypnotics/barbiturates	3	186 (96.9)
One of the medications listed	2	4 (2.1)
Other medications or none	1	2 (1.0)
Total HDFS Score, median (range)		12 (7 - 20)
Category of HDFS Score, n (%)		
Low-risk (7 - 11 points)		44 (22.9)
High-risk (12 or above points)		148 (77.1)

HDFS: The Humpty Dumpty Fall Scale.

sedation increases the risk of being high-risk 5.2 times (95% CI 1.020 - 26.718, $p = 0.047$) compared to the application of EGD alone (p -value for Hosmer-Lemeshow test = 0.878).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the use of HDFFS to predict falls in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy with procedural sedation. Although 77.1% of the patients were found to be at high risk for falls, there was no fall event after the endoscopic procedures due to precautionary measures. Predicting falls in pediatric inpatients and outpatients undergoing procedural sedation remains challenging. The causes of falls are accompanied by many dynamic factors including the patient's demographic and clinical characteristics, healthcare system policy of hospitals, and medication history (11-13). Although the fall risk is evaluated by nurses in hospitalized pediatric patients, this assessment can be neglected in pediatric populations undergoing procedural sedation such as gastrointestinal endoscopy.

According to a review of instruments for assessing the risk of falls in pediatrics, the HDFFS was the most utilized compared to other pediatric fall risk assessment tools such as The Generalized Risk Assessment for Pediatric Inpatient Falls (GRAF-PIF), CUMMINGS, I'M SAFE, and CHAMPS (14). However, markedly low specificity (high false-positive rate) of HDFFS is problematic and causes 80% of studied children to be classified as high-risk taking a cut-off score of 12 (9,15-17). Therefore, in this study, we moved away from the general pediatric inpatient population and included only patients undergoing a gastrointestinal endoscopic procedure with procedural sedation in the ambulatory care. Recently, Sarik et al. (7) improved HDFFS by removing two parameters (gender and medication use) from the scoring algorithms. In that study,

the modified scale demonstrated slightly higher sensitivity (84% vs 71%) and specificity (57% vs 54%) compared to the original HDFFS scoring. In contrast to their findings, we found that sedative agents and their doses administered during endoscopy may influence the fall risk. Patients in high-risk group received higher doses of midazolam and propofol. Also, patients who were administered fentanyl had higher HDFFS scores than those who were not administered this medication. Based on these results, we believe that some additional reflections on a new scale that separately evaluates each sedative and its dosing after procedural sedation are needed. Cognitive impairment (behavioral issues, lack of insight, etc.) also plays a major role in pediatric falls. In a cross-sectional study, HDFFS total mean score correlates negatively with age, gender, and intelligence quotient in children with neurological and neurodevelopmental conditions (18). Similarly, in our study, the cognitive functions of almost a quarter of the patients were determined as "forget limitations" or "not aware of limitations".

According to a study that retrospectively reviewed HDFFS scores using electronic medical records, 65% of the controls were misclassified as at high risk, indicating a very large number of false positives (patients identified as likely to fall) (19). Similarly, in another retrospective study, more than two thousand children were evaluated with HDFFS and the median total HDFFS score was found to be 13 in both patients with and without a fall (9). In our prospective study design, there were no falls in patients who were determined as high-risk which represents 77.1% of the study population. However, all patients in our study were under close monitoring by a nurse and/or a doctor immediately after the procedure as per institution protocol. We also use a safety belt for proper and safe positioning of the patient during endoscopy. These precautionary measures may have prevented the falls in our study cohort.

It is possible to predict the probability of falls by obtaining relevant information from parents. Therefore, pediatric nurses should implement fall education by accurately and consistently identifying parents' knowledge of hospital-acquired falls. Also, implementing pediatric-specific, evidence-based interventions can help to reduce the true incidence of pediatric patient falls (20). We recommend that parents' and nurses' education should be improved regarding examining the risk factors of children

who will be administered procedural sedation before procedures such as gastrointestinal endoscopy. Comprehensive protocols help to guide interventions to reduce fall risk based on a patient's total fall risk score. The use of HDFs and subsequent interventions may result in changes in patient care and, most likely, behavioral changes in nurses, which may reduce the likelihood of a patient's fall experience (Table 3).

Table 3 Standard protocol for low and high risks after Humpty Dumpty Fall Scale implementation (9)

Low-Risk Standard Protocol (Score 7 - 11)

Orientation to room

Bed in a low position, brakes on

Side rails x 2 or 4 up; assess large gaps such that a patient could get extremity or other body part entrapped; use additional safety procedures

Use of nonskid footwear for ambulating patients; use of appropriate-size clothing to prevent the risk of tripping

Assess eliminations need; assist as needed

Call light is within reach; educate patient/family on its functionality

Environment clear of unused equipment, furniture in place, clear of hazards

Assess for adequate lighting; leave a nightlight on

Patient and family education available to parents and the patient

Document fall prevention teaching and include it in the plan of care

High-Risk Standard Protocol (Score 12 and Above)

Identify the patient with a "Humpty Dumpty" armband on the patient (if ambulatory) and "Humpty Dumpty" sign at the head of the bed or crib

Educate patients/parents on falls protocol precautions

Check the patient a minimum of every 1 h

Accompany the patient during ambulation

Developmentally place the patient in an appropriate bed

Consider moving the patient closer to the nurses' station

Assess the need for 1:1 supervision

Evaluate medication administration times

Remove all unused equipment from the room

Protective barriers to close off spaces, gaps in the bed

Keep the door open at all times unless specified isolation precautions are in use

Keep the bed in the lowest position, unless the patient is directly attended

Document in the Patient Education section of the electronic health record and on High Risk for fall care plan

Even though the targeted sample size was reached and the study was conducted in a prospective design to obtain real-life data in the study population, this study has some limitations. The data obtained from a single-center limit the heterogeneity of the data pool. Furthermore, we could not determine the performance of the HDFS due to the lack of fall events in this specific study population. Also, limitations inherent to the tool itself may have contributed to bias regarding predicting fall risk.

To the best of our knowledge, this is the first study evaluating the use of Humpty Dumpty Fall Scale to predict falls in pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy with procedural sedation. Although 77.1% of the patients were found to be at high risk for falls, there was no fall event after the endoscopic procedures due to precautionary measures. Our results indicate that pediatric patients undergoing gastrointestinal endoscopy with sedation are at increased risk of falling and preventive measures should be taken. Regarding medications, sedative agents and their doses administered during the endoscopy may have an effect on the fall risk. Future research should concentrate on developing new and specific scales that examine sedatives and their doses in detail and include the type

of endoscopy to determine the fall risk in pediatric patients undergoing endoscopic procedures.

Ethics

The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of Hacettepe University (decision no: 2020/08-47, decision date: 17.04.2020).

Conflict of Interest: *The authors report no actual or potential conflicts of interests.*

Funding: *No external or intramural funding was received.*

Informed Consent Statement: *Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.*

Data Availability Statement: *The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to restrictions privacy and ethical.*

Author Contributions: *Conceptualization, N.Y and M.A.G.; Methodology, N.Y.; Software, N.Y., M.A.G.; Validation, N.Y.; Formal Analysis, N.Y.; Investigation, M.A.G.; Resources, N.Y.; Data Curation, M.A.G.; Writing – Original Draft Preparation, N.Y.; Writing – Review & Editing, E.G.; Visualization, E.G.; Supervision, E.G.; Project Administration, E.G.*

REFERENCES

- Gordon MD, Walden M, Braun C, Hagan J, Lovenstein A. Parents' perception of fall risk and incidence of falls in the pediatric ambulatory environment. *J Pediatr Nurs* 2021;61:424-32. Epub 2021/10/29.
- Sharma AE, Yang J, Del Rosario JB, et al; Stakeholder Research Advisory Council, Sarkar U. What safety events are reported for ambulatory care? Analysis of incident reports from a patient safety organization. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2020;S1553-7250(20)30213-0.
- Parker C, Kellaway J, Stockton K. Analysis of Falls within Paediatric Hospital and Community Healthcare Settings. *J Pediatr Nurs* 2020;50:31-6.
- AlSowailmi BA, AlAkeely MH, AlJutaily HI, et al. Prevalence of fall injuries and risk factors for fall among hospitalized children in a specialized childrens hospital in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 2018;38:225-9.
- Farzaneh C, Schomberg J, Sullivan B, et al. Analysis of unintentional falls in pediatric population and predictors of morbidity. *J Surg Res* 2021;267:48-55.
- Ryan-Wenger NA, Kimchi-Woods J, Erbaugh MA, LaFollette L, Lathrop J. Challenges and conundrums in the validation of Pediatric Fall Risk Assessment tools. *Pediatr Nurs* 2012;38:159-67.
- Sarik DA, Hill-Rodriguez D, Gattamorta KA, et al. The revised Humpty Dumpty Fall Scale: An update to improve tool performance and predictive validity. *J Pediatr Nurs* 2022;67:34-7.
- Rouse MD, Close J, Prante C, Boyd S. Implementation of the humpty dumpty falls scale: a quality-improvement project. *J Emerg Nurs* 2014;40:181-6.
- Gonzalez J, Hill-Rodriguez D, Hernandez LM, et al. Evaluating the Humpty Dumpty Fall Scale: An International, Multisite Study. *J Nurs Care Qual* 2020;35:301-8.

10. Midazolam, Propofol, Fentanyl, and Ketamine. In: Micromedex Pediatrics [database on the Mobile App]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2022 [cited 2022 Dec 5]. Available from: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
11. Tzeng HM, Yin CY. Frequently observed risk factors for fall-related injuries and effective preventive interventions: a multihospital survey of nurses' perceptions. *J Nurs Care Qual* 2013;28:130-8.
12. Everhart D, Schumacher JR, Duncan RP, et al. Determinants of hospital fall rate trajectory groups: a longitudinal assessment of nurse staffing and organizational characteristics. *Health Care Manage Rev* 2014;39:352-60.
13. Kim EJ, Lim JY, Kim GM, Lee MK. Meta-analysis of the Diagnostic Test Accuracy of Pediatric Inpatient Fall Risk Assessment Scales. *Child Health Nurs Res* 2019;25:56-64.
14. Bras AMR, Quiterio M, Nunes E. Nurse's interventions in preventing falls in hospitalized children: scoping review. *Rev Bras Enferm* 2020;73(s6):e20190409.
15. Pauley BJ, Houston LS, Cheng D, Johnston DM. Clinical relevance of the Humpty Dumpty Falls Scale in a pediatric specialty hospital. *Pediatr Nurs* 2014;40:137-42.
16. Hill-Rodriguez D, Messmer PR, Williams PD, et al. The Humpty Dumpty Falls Scale: a case-control study. *J Spec Pediatr Nurs* 2009;14:22-32.
17. Kim EJ, Lim JY, Kim GM, Min J. An electronic medical record-based fall risk assessment tool for pediatric inpatients in South Korea: Improved sensitivity and specificity. *Child Health Nurs Res* 2021;27:137-45.
18. Craig F, Castelnovo R, Pacifico R, Leo R, Trabacca A; BIM Falls Study Group*. Falls in Hospitalized Children With Neurodevelopmental Conditions: A Cross-sectional, Correlational Study. *Rehabil Nurs* 2018;43:335-42.
19. Messmer PR, Williams PD, Williams AR. A case-control study of pediatric falls using electronic medical records. *Rehabil Nurs* 2013;38:73-9.
20. Benning S, Webb T. Taking the Fall for Kids: A Journey to Reducing Pediatric Falls. *J Pediatr Nurs* 2019;46:100-8.



Anal Botulinium toxin injection for chronic anal fissure: Efficacy and safety analysis in a retrospective cohort of 224 patients

Kronik anal fissür için anal Botulinium toksin enjeksiyonu: 224 hastadan oluşan retrospektif bir kohortta etkinlik ve güvenlik analizi

Cengiz DİBEKOĞLU

Department of General Surgery, Demirođlu Bilim University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT • Background and Aims: The aim of this retrospective study is to evaluate the relationship between the number of injection sites and healing outcomes in 224 patients with chronic anal fissure who underwent anal Botulinium toxin treatment. **Materials and Methods:** The medical records of 224 patients who received anal Botulinium toxin treatment for chronic anal fissure were retrospectively analyzed. Patients were categorized into three groups based on the number of injection sites: Group A (two injection sites, n = 34), Group B (three injection sites, n = 109), and Group C (four injection sites, n = 81). Each injection contains 20 IU of Botulinium toxin. Healing outcomes, pain reduction, wound healing, and symptom resolution were evaluated. A comprehensive analysis of patient records and clinical data was performed. Demographic information, treatment details, healing outcomes, and adverse events were assessed. **Results:** Cox regression analysis revealed a significant association between the number of injection sites and healing outcomes. At all three post-operative time points, patients treated at multiple sites (Group C) reported higher recovery levels compared to patients treated at two sites (Group A). **Conclusion:** This study demonstrated a significant relationship between the number of injection sites treated with anal Botulinium toxin and healing outcomes in patients with chronic anal fissures. These findings highlight the importance of considering the number of injection sites. The study contributes to the understanding of anal Botulinium toxin treatment for chronic anal fissure, emphasizing its potential to improve patient care and overall quality of life.

Key words: Botulinium toxin, anal fissure, injection site numbers, healing

ÖZET • Giriş ve Amaç: Anal Botulinium toksin tedavisi uygulanan kronik anal fissürlü hastada enjeksiyon bölgelerinin sayısı ile iyileşme sonuçları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntem:** Ocak 2012 ve Mart 2023 tarihleri arasında anal Botulinium toksin tedavisi uygulanan 224 hasta kaydı retrospektif olarak analiz edildi. Hastalar enjeksiyon bölgelerinin sayısına göre üç gruba ayrıldı: Grup A (iki enjeksiyon bölgesi, n = 34), Grup B (üç enjeksiyon bölgesi, n = 109) ve Grup C (dört enjeksiyon bölgesi, n = 81). Her enjeksiyonda 20 IU Botulinium toksin uygulanmıştı. İyileşme sonuçları yara iyileşmesi ve semptomların giderilmesi olarak 15, 30 ve 90. günde değerlendirilmiştir. Demografik bilgiler, tedavi ayrıntıları, iyileşme sonuçları ve tedaviye ilişkin olumsuz olaylar kaydedildi. **Bulgular:** Cox regresyon analizi, enjeksiyon bölgesi sayısı ile iyileşme sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koydu. Ameliyat sonrası her üç zaman noktasında da, ikiden fazla bölgede tedavi edilen hastalar (Grup C), iki bölgede tedavi edilen hastalara (Grup A) kıyasla daha yüksek iyileşme seviyeleri bildirmiştir. **Sonuç:** Kronik anal fissürü olan hastalarda anal Botulinium toksin ile tedavi edilen enjeksiyon bölgelerinin sayısı ile iyileşme sonuçları arasında ilişki vardır. Enjeksiyon bölgelerinin sayısının artması hem yara iyileşmesini hem de semptomların azalmasını arttırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Botulinium toksini, anal fissür, enjeksiyon bölgesi sayıları, iyileşme

INTRODUCTION

Chronic anal fissure is a distressing condition characterized by a painful tear in the anoderm. It affects individuals across various age groups and can significantly impact their quality of life (1,2).

A chronic anal fissure is defined as a fissure in the lining of the anal canal that persists for more than six weeks (3). Unlike acute anal fissures that may heal within a few weeks, chronic fissures are char-

acterized by a prolonged duration and often require specialized management and treatment approaches. Traditional treatment approaches, such as topical medications, dietary modifications, and surgical interventions like sphincterotomy, have been utilized to alleviate symptoms and promote healing. The treatment efficiency of lateral internal sphincterotomy is very high, but the risk of incontinence is higher than other treatment methods (4). However, some patients experience persistent symptoms or are reluctant to undergo surgical procedures due to associated risks and complications (1,5).

In recent years, anal Botulinum toxin (BT) treatment has emerged as a minimally invasive therapeutic option for managing chronic anal fissure (6). Botulinum toxin type A, commonly known as Botox, is a neurotoxin derived from *Clostridium botulinum*. When injected into the internal anal sphincter, BT induces temporary relaxation of the sphincter muscle, alleviating spasm and improving blood flow. This relaxation facilitates the healing process and provides relief from pain (7).

While numerous studies have investigated the efficacy of anal BT treatment, there is a need for comprehensive research utilizing a larger patient population to provide further evidence supporting its clinical benefits. However, despite its growing popularity, several aspects of anal BT treatment for chronic anal fissure remain under investigation. One critical area of research pertains to the optimal dosage and injection sites. The efficacy of different dosage ranges and the impact of injection site selection on treatment outcomes are still subjects of debate and exploration (1).

Therefore, this retrospective study aims to evaluate the outcomes of anal BT treatment in 224 patients with chronic anal fissures. We will assess the correlation between healing outcomes and the numbers of injection sites, aiming to identify any potential association between injection location and treatment response.

MATERIALS and METHODS

Study Design and Participants

This retrospective study was conducted at İstanbul Florence Nightingale Hospital with ethical approval obtained from the İstanbul S. B. University Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital Ethical Board (reference number KAEK/2023.01.5). The study included 224 patients diagnosed with chronic anal fissure who underwent BT treatment at the hospital between January 2012 and March 2023. Of the participants, 102 were female and 122 were male. The numbers of injections were categorized into three groups: Group A (two injection sites, n = 34), Group B (three injection sites, n = 109), and Group C (four injection sites, n = 81). Healing outcomes, including pain reduction, wound healing, symptom resolution, side effects and complications were assessed.

Treatment Procedure

The BT injection therapy was performed by an experienced surgeon at İstanbul Florence Nightingale Hospital. The procedure involved the administration of BT injections into the internal anal sphincter, targeting the affected site based on clinical evaluation. The number of injection sites treated varied among patients, with some receiving injections in 2, 3, or 4 sites. The number of injections varied according to the number and depth of the fissure. The number of injections was increased in deeper and more numerous fissures. Each site was injected with a standardized dosage of 20 IU BT type A (Botox®) manufactured by Allergan (Dublin, Ireland) in 1 ml of solution under a short time general anesthesia with mask. Position for procedure was lithotomy. In the study, a 22-gauge (G) needle was used for the injection of the Botulinum toxin. The use of a 22G needle is a common practice for delivering injections in medical procedures. It is an appropriate size for administering the Botulinum toxin accurately and safely into the target area of the internal anal sphincter.

Follow-up Visits

Patients were scheduled for follow-up visits at 15, 30, and 90 days after the BT treatment. During these visits, healing outcomes were assessed through clinical examination and evaluation of patient-reported symptoms. The primary outcome measure was the healing rate, determined by the absence of fissure-related symptoms such as pain and bleeding and re-epithelization of fissure.

Data Collection

Data were collected from electronic medical records and patient charts maintained at Istanbul Florence Nightingale Hospital. Demographic information, including age and gender, was recorded for each patient. Clinical characteristics such as the duration of the fissure, associated symptoms, and previous treatment history were documented. Information regarding the numbers of injection sites treated and the specific dosage administered (20 IU in 1 ml) was also noted.

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using SPSS software. Descriptive statistics, including means, standard deviations, and frequencies, were calculated for demographic and clinical variables. The correlation between quadrant numbers and healing outcomes was assessed using Pearson's correlation coefficient test. Furthermore, chi-square tests were employed to examine the association between quadrant numbers and categorical variables, such as gender. The Mann-Whitney U test was utilized for comparing healing outcomes between different quadrant groups.

RESULTS

A total of 224 patients (102 females and 122 males) with chronic anal fissure were included in the study. The mean age of the participants in the study was 45.06 ± 13.04 years.

Healing rates, based on the number of injection sites where botulinum toxin was administered, were evaluated at three different time points after surgery: 15th day, 30th day, and 90th day.

On the post-op 15th day, the recovery levels in patients who received Botulinum toxin injection in 2 sites was as 25.4%, in patients who received Botulinum toxin injection in 3 quadrants 53.8% and among patients who received Botulinum toxin injection in 4 quadrants 74.5%. Figure 1, shows all the patients as graphic in follow up days.

On the 30th postoperative day, the recovery rates were as follows: 35.3% in patients who received Botulinum toxin in 2 regions, 70.6% in patients in whom Botulinum toxin was applied in 3 regions, and 84.2% in patients in whom Botulinum toxin was applied in 4 regions.

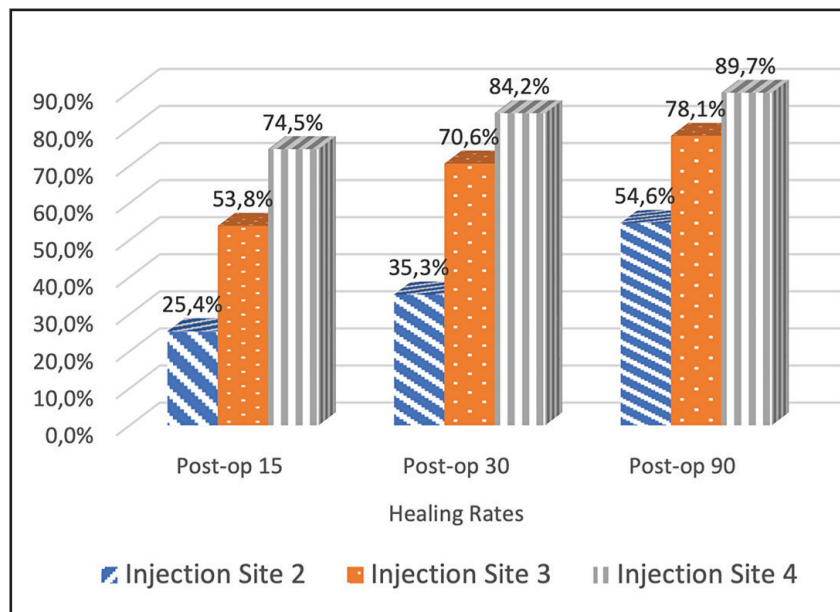


Figure 1 The relationship between the number of quadrants and healing rates on the post-operative follow-up days (p < 0.05).

The recovery rates at the postoperative 90th day were as follows: 54.6% of patients who were treated with Botulinum toxin in 2 areas, and 78.1% in patients who were treated with Botulinum toxin in 3 areas. The recovery rate was 89.7% in patients who were injected into 4 regions.

The results showed that the majority of patients experienced significant improvement in symptoms following anal BT treatment. At the 15-day follow-up, 74.5% of patients showed a healing in four sites injections. By the 30-day follow-up, this proportion increased to 84.2%. At the final 90-day follow-up, 89.7% of patients achieved a complete healing, demonstrating sustained improvement in symptoms.

Statistical analysis using chi-square and Mann-Whitney U tests revealed a significant association between the number of injection sites and healing outcomes ($p < 0.05$). Patients who received injections in 4 quadrants had significantly higher healing grades compared to those with injections in 3 or 2 quadrants (Figure 2).

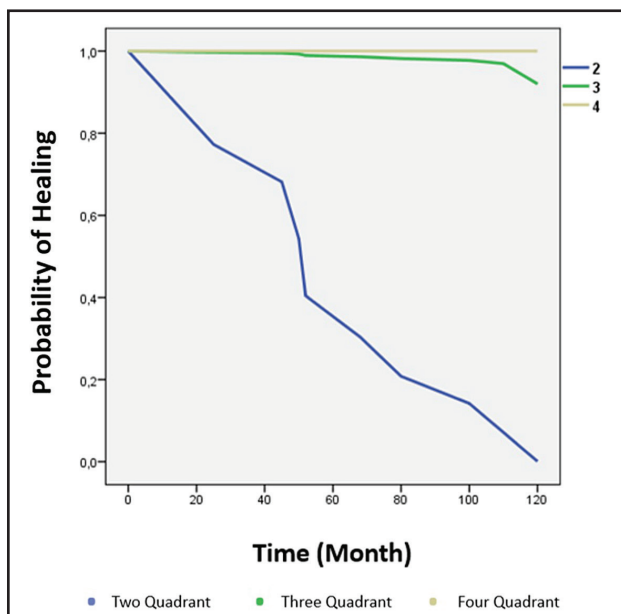


Figure 2 Kaplan-Meier healing probability index according to the number of injection sites and recurrence relationship.

Our study found that anal BT treatment was well-tolerated, with minimal adverse events reported. Only four patients (1.6%) reported mild incontinence to gas and resolved spontaneously in weeks. Gas incontinence was detected after 3 and 4 injections. 8 patients (%3.2) complained a discomfort at injection sites, which resolved spontaneously without need for further interventions.

DISCUSSION

The results of this retrospective study demonstrate the effectiveness of anal BT treatment in providing significant symptom improvement for patients with chronic anal fissure. Throughout the post-operative follow-up period, most patients experienced substantial healing. The findings of this retrospective study align with previous research indicating the positive outcomes of anal BT treatment for chronic anal fissure. Many studies reported similar results, demonstrating the efficacy of Botulinum toxin type A in inducing muscle relaxation and promoting healing in patients with chronic anal fissure (8-11).

At the 15-day follow-up, 67.4% of patients in our study showed a healing rate indicating moderate to substantial improvement in their symptoms. This initial response to anal BT treatment is consistent with the results reported by Brisinda et al (12), who observed significant pain reduction and symptom improvement in patients at two weeks post-treatment.

By the 30-day follow-up, this proportion increased to 80.2% in our study, corroborating the findings of a systematic review conducted by Vitoopinyoparb et al (13). Their review demonstrated high success rates of anal BT treatment in resolving chronic anal fissure symptoms at 1 month post-procedure.

The most striking finding emerged at the final 90-day follow-up, where 92.6% of patients achieved the highest healing rate. These sustained im-

provement outcomes align with the long-term benefits reported by Ravindran et al. in their cohort study, which showed lasting symptom relief and improved quality of life in patients up to three months post-anal BT treatment (14). In our study, anal BT treatment was 92.6% effective at the end of the 90th day. These results are almost equivalent to the results of lateral internal sphincterotomy. A study has shown that anal BT gives similar results to lateral internal sphincterotomy like our study (15).

The consistent and remarkable healing outcomes across the three post-operative time points emphasize the clinical significance and reliability of anal BT treatment in managing chronic anal fissure. Our results are consistent with the findings of prospective trial conducted by Dokucu et al. (10), supporting the efficacy of anal BT treatment as a minimally invasive and effective therapeutic option.

Furthermore, a significant correlation was observed between the numbers of injection sites and the healing outcomes in our study. Patients who received injections in 4 sites showed the highest healing rates, followed by those with injections in 3 sites and then 2 sites. The number of injection sites in anal BT treatment play a significant role in influencing healing rates for patients with chronic anal fissures. The injection of Botulinum toxin into multiple sites appears to be associated with improved healing outcomes. We found that as the number of sites increased, the recovery was very fast, and the recovery rate was higher. It is predicted that recurrence may be less in 3 and 4 sites of injections in Kaplan-Meier curves. There is still no consensus regarding the number of sites and dosage in anal BT application. A 2016 meta-analysis by Bobkiewicz et al. reported cure rates of 33 to 96% and doses of 5 to 80 units (1). In our study, we determined 20 IU as the standard dose for each injection sites. Another retrospective study also determined that the rate of cure increased as the

dose increased (9). Our finding is consistent with previous studies in the literature. For instance, Brisinda et al. conducted a similar study and reported that a greater number of quadrants injected was associated with improved healing outcomes. The rationale behind injecting multiple sites is to achieve a more comprehensive relaxation of the anal sphincter complex, allowing for enhanced blood flow and improved healing of the anal fissure (12). Our findings add further support to the notion that a more extensive treatment approach involving multiple quadrants can lead to higher healing rates.

According to a national American Society of the Colon and Rectal Surgeons Survey, most surgeons use doses of 50-100 IU and inject under anesthesia. According to this study, the majority perform multi-injection sites, and most of them inject into the internal sphincter. In the study, it was stated that this turned into a consensus (7). The applications here also overlap with our study.

While this procedure is effective in treating fissures, it carries a risk of weakening the anal sphincter muscle, which may lead to postoperative anal incontinence in some cases. On the other hand, anal BT treatment offers a more conservative and reversible approach. By injecting BT into the anal sphincter, muscle relaxation can be achieved, allowing the fissures to heal without the need for surgical incisions or cutting of the sphincter muscle. The temporary nature of effect of BT ensures that the anal sphincter returns to its normal function after several months, reducing the risk of long-term anal incontinence.

For women with chronic anal fissures, preserving anal sphincter function and continence is of utmost importance for their overall quality of life. The internal anal sphincter is indeed shorter in women compared to men, which may make them more susceptible to the risk of incontinence following

sphincterotomy (16). Anal BT treatment can be a valuable and less invasive option for women with chronic anal fissures, especially when considering the potential prevention of anal incontinence especially in older ages, as compared to an internal sphincterotomy. By choosing anal BT treatment over an internal sphincterotomy, women can potentially avoid the risk of postoperative incontinence while effectively managing their anal fissures (16).

In terms of safety, our study found that anal BT treatment was well-tolerated, with minimal adverse events reported. Only 4 patients (1.6%) reported mild incontinence to gas and resolved spontaneously in weeks. Gas incontinence was detected after 3 and 4 injections. 8 patients (%3.2) complained a discomfort at injection sites, which resolved spontaneously without the need for further interventions. These findings are consistent with previous studies that have demonstrated the safety and tolerability of anal BT treatment (10,17,18). The minimally invasive nature of the procedure, absence of major complications, and low risk of systemic side effects make anal BT treatment an attractive option for patients with chronic anal fissures. Another advantage of anal BT injection is that it can be repeated at different times. It can be tried repeatedly in those who relapse and those who do not improve.

It is important to acknowledge the limitations of this study, including its retrospective design and potential for selection bias. The absence of a control group also limits the ability to directly compare the effectiveness of anal BT treatment with other

therapeutic approaches. However, the inclusion of a significant number of patients (n = 224) across different injection site groups (Group A, B, and C) enhances the study's robustness and provides valuable insights into the relationship between the numbers of injection sites and healing outcomes. Future prospective randomized controlled trials may be warranted to further validate these findings and provide more robust evidence.

In conclusion, the results of this retrospective study demonstrate that most patients experienced significant symptom improvement following anal BT treatment for chronic anal fissure. The recovery rate increases significantly as the number of injection sites increases. These findings provide valuable insights into the efficacy and sustained benefits of anal BT treatment, supporting its use as a promising therapeutic option for patients with chronic anal fissure. Further research and long-term studies are encouraged to corroborate these results and optimize treatment strategies for better patient outcomes.

Ethics Committee: *This study protocol was approved by Ethics Committee of İstanbul S. B. University Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital (reference number KAEK/2023.01.5). The study was complied with The World Medical Association Declaration of Helsinki.*

Conflict of Interest: *There is no conflict of interest with any institution or person. No financial support was received.*

REFERENCES

1. Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L, et al. Botulinum toxin injection for treatment of chronic anal fissure: Is there any dose-dependent efficiency? A Meta-Analysis. *World J Surg* 2016;40:3064-72.
2. Jin JZ, Bhat S, Park B, et al. A systematic review and network meta-analysis comparing treatments for anal fissure. *Surgery* 2022;172:41-52.
3. Beaty JS, Shashidharan M. Anal fissure. *Clin Colon Rectal Surg* 2016;29:30-7.
4. Casillas S, Hull TL, Zutshi M, et al. Incontinence after a lateral internal sphincterotomy: are we underestimating it? *Dis Colon Rectum* 2005;48:1193-9.

5. D'Orazio B, Geraci G, Martorana G, et al. Fisurectomy and anoplasty with botulinum toxin injection in patients with chronic anal posterior fissure with hypertonia: a long-term evaluation. *Updates Surg* 2021;73:1575-81.
6. Dat A, Chin M, Skinner S, et al. Botulinum toxin therapy for chronic anal fissures: where are we at currently? *ANZ J Surg* 2017;87:E70-E73.
7. Borsuk DJ, Studniarek A, Park JJ, et al. Use of Botulinum Toxin Injections for the Treatment of Chronic Anal Fissure: Results From an American Society of Colon and Rectal Surgeons Survey. *Am Surg* 2023;89:346-54.
8. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36:77-97.
9. Barbeiro S, Atalaia-Martins C, Marcos P, et al. Long-term outcomes of Botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure: 5 years of follow-up. *United European Gastroenterol J* 2017;5:293-7.
10. Dokucu Ş, Başçeken Sİ. Botulinum toxin injection in outpatients for chronic anal fissure. *Acta Chir Belg* 2023;14:1-6.
11. Yiannakopoulou, E. Botulinum toxin and anal fissure: Efficacy and safety systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1-9.
12. Brisinda G, Maria G, Bentivoglio AR. A comparison of injections of botulinum toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1999;341:65-9.
13. Vitoopinyoparb K, Insin P, Thadanipon K, et al. Comparison of doses and injection sites of botulinum toxin for chronic anal fissure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg* 2022;104:106798.
14. Ravindran P, Chan DL, Ciampa C, et al. High-dose versus low-dose botulinum toxin in anal fissure disease. *Tech Coloproctol* 2017;21:803-8.
15. Cakir C, Idiz UO, Aydin I, et al. Comparison of the effectiveness of two treatment modalities for chronic anal fissure: Botox versus sphincterotomy. *Turk J Surg* 2020;36:264-70.
16. D'Orazio B, Geraci G, Bonventre S, Cali D, Di Vita G. Safety and effectiveness of saving sphincter procedure in the treatment of chronic anal fissure in female patients. *BMC Surg* 2021;21:350.
17. Brisinda G, Maria G, Sganga G, et al. Effectiveness of higher doses of botulinum toxin to induce healing in patients with chronic anal fissures. *Surgery* 2002;131:179-84.
18. Sultan AH, Kamm MA, Nicholls RJ, Bartram CI. Prospective study of the extent of internal anal sphincter division during lateral sphincterotomy. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1031-3.



Üst gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran hastalarda başvuru laktat düzeyi ve nötrofil-lenfosit oranının mortalite ile ilişkisi

Association between admission lactate level and neutrophil-lymphocyte ratio with mortality in patients presenting with upper gastrointestinal bleeding

Mustafa ÇOMOĞLU, Fatih ACEHAN

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

Giriş ve Amaç: Akut üst gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran hastalarda, başvuru anında hastalık ciddiyetini belirlemek ve uygun müdahalelerde bulunmak prognoz açısından oldukça önemlidir. Bu sebeple birçok prognostik skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız klinik kullanımı oldukça kolay olan başvuru laktat düzeyinin hastane içi mortaliteyi öngörme yeteneğini değerlendirmek ve mortalite ile ilişkili diğer parametreleri araştırmaktır. **Gereç ve Yöntem:** Çalışma Mart 2020 - Mart 2023 arasında üst gastrointestinal sistem kanaması ile başvuran 154 hasta dahil edilerek retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Hastaların klinik, demografik ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek hastane içi ölüm için bağımsız prediktörler belirlendi ve bu prediktörlerin tahmin yetenekleri incelendi. **Bulgular:** Toplam 154 hastanın 99'u (%64.3) erkek, 55'i (%35.7) kadındı. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 67.2 ± 17.8 idi. Hastane içi mortalite 19 (%12.3) hastada gelişti. Başvurudaki nötrofil-lenfosit oranı (OR: 1.149, %95 GA: 1.077 - 1.226), albümin (OR: 0.089, %95 GA: 0.021 - 0.367) ve laktat (OR: 1.202, %95 GA: 1.031 - 1.402) çok değişkenli regresyon analizinde hastane içi ölüm için bağımsız prediktörler olarak saptandı. ROC analizinde nötrofil-lenfosit oranı, albümin ve laktat kombinasyonunun hastane içi ölüm için eğri altındaki alan değeri 0.974 (%95 GA: 0.950 - 0.998) olarak bulundu. **Sonuç:** Başvuru laktat, nötrofil-lenfosit oranı ve albümin düzeyi hastane içi mortaliteyi predikte eden bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Anahtar kelimeler: Gastrointestinal sistem kanaması, laktat, mortalite, nötrofil-lenfosit oranı

Background and Aims: In patients presenting with acute upper gastrointestinal bleeding, determining the severity of the disease at the time of admission and making appropriate interventions is very important in terms of prognosis. For this reason, many prognostic scoring systems have been developed. Our aim in this study is to evaluate the ability of admission lactate level to predict in-hospital mortality and to investigate other mortality-related factors. **Materials and Methods:** The study was conducted retrospectively, including 154 patients admitted with upper gastrointestinal bleeding between March 2020 and March 2023. By evaluating the clinical, demographic and laboratory findings of the patients, independent predictors of in-hospital death were determined and the predictive abilities of these predictors were examined. **Results:** Of the 154 patients, 99 (64.3%) were male and 55 (35.7%) were female. The mean age of the study population was 67.2 ± 17.8 years. In-hospital mortality occurred in 19 (12.3%) patients. The neutrophil to lymphocyte ratio (OR: 1.149, %95 CI: 1.077 - 1.226), albumin (OR: 0.089, %95 CI: 0.021 - 0.367), and lactate OR: 1.202, %95 CI: 1.031 - 1.402) at admission were determined as independent predictors for in-hospital death. In ROC analysis, the area under the curve for in-hospital death for the combination of albumin, neutrophil-lymphocyte ratio and lactate was 0.974 (%95 CI: 0.950 - 0.998). **Conclusion:** Admission lactate, neutrophil-lymphocyte ratio and albumin levels were found to be independent risk factors predicting in-hospital mortality.

Key words: Gastrointestinal bleeding, lactate, mortality, neutrophil-lymphocyte ratio

GİRİŞ

Akut üst gastrointestinal sistem kanaması (ÜGİK) acil servise en sık başvuru nedenleri arasında yer almaktadır. En sık acil yatış gerektiren durumlarda

başında gelir. İnsidansı 100 000 vakada 40 ile 150 arasında değişmektedir (1). Tıbbi gelişmelere ve yeni tedavi yöntemlerine rağmen mor-

talitesi %7 ile %10 arasındadır (2). Dolayısıyla potansiyel bir yaşamı tehdit eden durum olması bakımından önemlidir. Hastalarda başvuru anında doğru risk değerlendirmesi yapmak ve hastanın uygun triajını sağlamak prognozu etkilemektedir (3). Bu amaçla klinik sonlanımı tahmin etmek için AIMS65, Glasgow-Blatchford, Rockall gibi çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemlerinin hiç birinde başvuru laktat düzeyi kullanılmamıştır, ayrıca bu skorlama sistemlerinin prediktif değerleri kanıtlanmış olsa da klinik kullanımı pratik değildir (4). Doku hipoksisini gösteren serum laktat düzeyi acil serviste ve yoğun bakımlarda hasta mortalitesinin göstermesi bakımında klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. Hızlı sonuç vermesi ve ucuz olması kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Son zamanlarda ÜGİK hastalarında da serum laktat düzeyinin prognoz ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (5,6). Literatürde diğer skorlama sistemleri kadar prognozda faydası olmadığını gösteren çelişkili sonuçlar da mevcuttur (7,8). Çalışmadaki amacımız hastanemize ÜGİK tanısıyla başvuran hastalardaki başvuru laktat düzeyinin hastane içi mortaliteyi öngörme yeteneğini değerlendirmek ve mortalite ile ilişkili diğer parametreleri retrospektif olarak araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 25/04/2023 tarih E2-23-3971 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Çalışma Dizaynı

Çalışmamız Mart 2020 - Mart 2023 tarihleri arasında peptik ülser hastalığına bağlı üst ÜGİK tanısı alan hastalar dahil edilerek retrospektif olarak yapıldı. Peptik ülser etiyojisi dışında başka bir ÜGİK etiyojisine sahip olan ve alt gastrointestinal sistem kanaması olan hastalar çalışma dışı

bırakıldı. Ayrıca, elektronik medikal kayıtlardan bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmadan dışlandı. Toplam çalışmaya dahil edilen 154 hasta, ölen ve sağ kalan olarak iki gruba ayrılarak hastane içi ölüm ile ilişkili faktörler tanımlandı. Ardından, hastane içi ölüm için bağımsız prediktörler belirlendi ve bu prediktörlerin tahmin yetenekleri incelendi. Ek olarak, bu bağımsız prediktörlerin kombinasyonunun tahmin yeteneği, mevcut skorlama sistemlerinin tahmin yetenekleri ile hastane içi ölüm için karşılaştırıldı. Glasgow-Blatchford, endoskopi öncesi Rockall ve AIMS65 skorları, orijinal derivasyon çalışmalarında belirtildiği gibi başvuruda hesaplandı (9-11).

Tanımlar ve Veri Toplama

Başvuru sırasında hematemez, melena ve hematokezya gibi kanama belirtileri olan hastalar, alt gastrointestinal kanama tanısı da dışlanırsa ÜGİK olarak kabul edildi. Endoskopide gastrik, duodenal ve gastro-duodenal ülser saptandığında bu durum peptik ülser hastalığı olarak tanımlandı. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet vb.), kan basınçları, nabız hızları, serum laktat düzeyleri, hemogram ve biyokimya verileri, ÜGİK etiyojileri, endoskopik tedavileri, cerrahi işlem ihtiyaçları, kan replasman ihtiyaçları, yoğun bakım ihtiyaçları, hastane içi mortalitesi ve tekrar kanama durumu gibi klinik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Kontrol endoskopide aktif kanama olması, hemoglobinde en az 2 mg/dL azalma olması veya takipte tekrarlayan hematemez ve/veya hematokezya olması tekrar kanama olarak kabul edildi. Endoskopik bulgular modifiye Forrest sınıflaması kullanılarak tanımlandı ve Forrest IA, IB ve IIA'ya sahip hastalar yüksek riskli özellik, Forrest IIB, IIC ve III'e sahip olanlar ise düşük riskli özellik olarak sınıflandırıldı (12).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Windows için SPSS Statistics yazılım programı sürüm 26.0 (IBM Corp, Ar-

monk, NY, Amerika Birleşik Devletleri) kullanıldı. Veriler Shapiro-Wilk testi ile normallik açısından değerlendirildi. Normal dağılan veriler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılmayan veriler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak gösterilmiştir. Normal dağılan iki sürekli değişkenin karşılaştırılmasında Student t-testi, normal dağılmayan iki sürekli değişkenin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için Pearson ki-kare ve Fisher'in exact testleri kullanıldı. İki grup hastane içi mortalite açısından karşılaştırıldığında anlamlılık düzeyi $p < 0.2$ olan parametreler univariate lojistik regresyon analizine dahil edildi. Tek değişkenli analizde anlamlılık düzeyi $p < 0.2$ olan parametreler daha sonra hastane içi mortalite için bağımsız tahmin edicileri belirlemek üzere ileri adımlı çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Odds oranı (OR), tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde %95 güven aralıkları (GA) ile hesaplandı. Bağımsız öngörücülerin uygun kesme değeri, Youden'in yöntemine dayanan receiver operating characteristic (ROC) eğrisi kullanılarak belirlendi. Duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer (NPV) uygun cut-off değerlerinde hesaplandı ve %95 GA ile risk analizi yapıldı. Bağımsız öngörücüler ve mevcut puanlama sistemlerinin kombinasyonunun eğri altındaki alan (EAA) değerleri, %95 GA ile hesaplandı. EAA değerlerinin ikili karşılaştırması ROC analizi ile yapıldı. Tüm analizlerde, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların Karşılaştırmalı Temel Özellikleri

Toplam 154 hastanın 99'u (%64.3) erkek, 55'i (%35.7) kadındı. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 67.2 ± 17.8 idi. Hastane içi mortalite 19 hastada gelişirken, 135 hastada gelişmedi. En sık başvuru yakınması melena (%80.5) iken, 13 (%8.4)

hastada senkop öyküsü mevcuttu. Başvuruda ortalama kalp hızı (atım/dakika) ve ortalama arter basınçları (mmHg) arasında ölen ve yaşayan gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Otuz (%19.5) hastada antikoagülan, 53 (%34.4) hastada antiplatelet ve 33 (%21.4) hastada nonsteroidal antiinflamatuar ilaç (NSAİD) kullanım öyküsü vardı. En sık komorbidite kardiyak hastalığı (75 hasta) ve ölen ile yaşayan gruplar arasında kardiyak hastalık sıklıkları arasında anlamlı fark yoktu. Seksen beş (%55.2) hastada duodenal, 57 (%37) hastada gastrik ve 12 (%7.8) hastada gastro-duodenal ülser mevcuttu. Elli iki (%33.8) hastanın endoskopisinde yüksek riskli bulgular mevcut iken, 92 (%59.7) hastanın endoskopisinde düşük riskli bulgular mevcuttu.

Ortanca hastane yatışı ölen grupta 15 (5 - 26) gün iken, yaşayan grupta 5 (1 - 9) gündü ($p < 0.001$). Dokuz (%5.8) hastada tekrar kanama gelişti (ölen grupta 4 ve yaşayan grupta 5 hasta, $p = 0.014$). Kırk üç (%27.9) hastada yoğun bakım yatışı ihtiyacı vardı. Karşılaştırmalı demografik, klinik, endoskopik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hastane İçi Mortalite Prediktörleri

Birçok faktör tek değişkenli regresyon analizinde hastane içi ölüm ile ilişkili iken, başvurudaki nötrofil-lenfosit oranı (NLO) (OR: 1.149, %95 GA: 1.077 - 1.226), albümin (OR: 0.089, %95 GA: 0.021 - 0.367) ve laktat (OR: 1.202, %95 GA: 1.031 - 1.402) çok değişkenli regresyon analizinde hastane içi ölüm için bağımsız prediktörler olarak saptandı (Tablo 2).

Bağımsız Prediktörlerin Tahmin Yeteneği

Hastane içi ölüm riski $NLO > 15$ olanlarda olmayanlara göre yaklaşık 73 kat (OR: 72.8, %95 GA: 18.7 - 282.7), albümin < 3.25 g/dL olanlarda olmayanlara göre 63 kat (OR: 63.0, %95 GA: 8.1 - 491.4)

ve laktat > 2.2 mmol/L olanlarda olmayanlara göre yaklaşık 3 kat (OR: 3.1, %95 GA: 1.2 - 8.4) yüksek

idi. Bağımsız öngörücülerin uygun kesme değerlerindeki tahmin yetenekleri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 1 Hastaların karşılaştırmalı temel özellikleri

Parametreler	Toplam n = 154	Ölen n = 19	Yaşayan n = 135	P
Yaş, yıl	67.2 ± 17.8	72.7 ± 15.4	66.5 ± 18.1	0.156
Erkek cinsiyet	99 (%64.3)	13 (%68.4)	86 (%63.7)	0.688
Başvuru şikayeti				
Melena	124 (%80.5)	16 (%84.2)	108 (%80.0)	1.000
Hematemez	68 (%44.2)	8 (%42.1)	60 (%44.4)	0.848
Hematokezya	4 (%2.6)	0	4 (%3.0)	1.000
Senkop	13 (%8.4)	1 (%5.3)	12 (%8.9)	1.000
Nabız, dakika başına	89.6 ± 15.8	89.3 ± 14.8	89.7 ± 15.9	0.928
Ortalama arter basıncı, mmHg	81.3 ± 14.6	78.8 ± 14.2	81.7 ± 14.7	0.427
Antikoagülan kullanımı	30 (%19.5)	5 (%26.3)	25 (%18.5)	0.535
Antiplatelet kullanımı	53 (%34.4)	3 (%15.8)	50 (%37.0)	0.068
NSAID kullanımı	33 (%21.4)	4 (%21.1)	29 (%21.5)	1.000
ÜGLK öyküsü	25 (%16.2)	0	25 (%18.5)	0.044
Komorbiditeler				
Kardiyak hastalık	75 (%48.7)	9 (%47.4)	66 (%48.9)	0.901
Renal hastalık	18 (%11.7)	3 (%15.8)	15 (%11.1)	0.468
Akciğer hastalığı	20 (%13.0)	2 (%10.5)	18 (%13.3)	1.000
Diabetes mellitus	39 (%25.3)	6 (%31.6)	33 (%24.4)	0.574
Malignite	12 (%7.8)	5 (%26.3)	7 (%5.2)	0.008
Etiyoloji				0.393
Gastrik ülser	57 (%37.0)	8 (%42.1)	49 (%36.3)	
Duodenal ülser	85 (%55.2)	11 (%57.9)	74 (%54.8)	
Gastro-duodenal ülser	12 (%7.8)	0	12 (%8.9)	
Forrest sınıflaması				0.239
Raporlanmamış	10 (%6.5)	2 (%10.5)	8 (%5.9)	
Düşük riskli özellik	92 (%59.7)	8 (%42.1)	84 (%62.2)	
Yüksek riskli özellik	52 (%33.8)	9 (%47.4)	43 (%31.9)	
Hastane yatış süresi, gün	5 (2 - 11)	15 (5 - 26)	5 (1 - 9)	< 0.001
Tekrar kanama	9 (%5.8)	4 (%21.1)	5 (%3.7)	0.014
YBÜ yatış	43 (%27.9)	14 (%73.7)	29 (%21.5)	< 0.001
Eritrosit süspansiyon transfüzyonu	96 (%62.3)	16 (%84.2)	80 (%59.3)	0.036
Medyan Skor (IQR)				
Glasgow-Blatchford skoru	10 (7 - 12)	11 (9 - 12)	9 (7 - 12)	0.039
Pre-endoscopy Rockall skoru	3 (2 - 4)	4 (3 - 5)	3 (2 - 4)	0.080
AIMS65 skoru	1 (0 - 2)	3 (2 - 3)	1 (0 - 2)	< 0.001

NSAID: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç, ÜGLK: Üst gastrointestinal sistem kanaması, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

Tablo 1 (Devamı) Hastaların karşılaştırmalı temel özellikleri

Parametreler	Toplam n = 154	Ölen n = 19	Yaşayan n = 135	P
Laboratuvar bulguları				
Beyaz küre (10 ⁹ /L)	9.9 (7.5 - 12.9)	15.1 (10.8 - 18.0)	9.3 (7.2 - 12.3)	< 0.001
Nötrofil (10 ⁹ /L)	7.5 (5.1 - 10.6)	13.7 (9.3 - 16.6)	7.1 (5.0 - 9.6)	< 0.001
Lenfosit (10 ⁹ /L)	1.4 (0.9 - 2.0)	0.5 (0.3 - 0.8)	1.5 (1.1 - 2.1)	< 0.001
Nötrofil-lenfosit oranı	5.1 (2.9 - 9.0)	29.3 (9.1 - 46.3)	4.8 (2.7 - 7.4)	< 0.001
Hemoglobin (g/dL)	9.9 ± 2.5	9.6 ± 1.8	9.7 ± 2.6	0.431
Trombosit (10 ³ /μL)	254 (208 - 331)	232 (93 - 346)	255 (216 - 331)	0.216
Üre (mg/dL)	81 (54 - 136)	94 (66 - 161)	80 (51 - 131)	0.293
Albümin (g/dL)	3.5 (3.1 - 4.0)	2.7 (2.4 - 3.0)	3.6 (3.3 - 4.0)	< 0.001
INR	1.13 (1.04 - 1.24)	1.25 (1.22 - 1.53)	1.10 (1.03 - 1.20)	< 0.001
Laktat (mmol/L)	1.67 (1.13 - 2.42)	2.24 (0.99 - 3.95)	1.66 (1.13 - 2.39)	0.112

NSAID: Nonsteroid antiinflatuvar ilaç, ÜGİK: Üst gastrointestinal sistem kanaması, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi.

Tablo 2 Hastane içi mortalite tahmini için değerlendirilen parametrelerin tek değişkenli ve çok değişkenli analizleri

Parametreler	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (95% GA)	P	OR (95% GA)	P
Yaş	1.022 (0.991 - 1.054)	0.160		
Antiplatelet kullanımı	0.319 (0.088 - 1.148)	0.080		
ÜGİK öyküsü	Hesaplanamadı*	-		
Malignite	6.531 (1.828 - 23.333)			
Beyaz küre	1.166 (1.069 - 1.271)	0.001		
Nötrofil	1.218 (1.105 - 1.342)	< 0.001		
Lenfosit	0.036 (0.008 - 0.158)	< 0.001		
Nötrofil-lenfosit oranı	1.171 (1.093 - 1.256)	< 0.001	1.149 (1.077 - 1.226)	< 0.001
Albümin	0.082 (0.029 - 0.231)	< 0.001	0.089 (0.021 - 0.367)	0.001
INR	2.280 (0.988 - 5.265)	0.054		
Laktat	1.161 (1.007 - 1.338)	0.040	1.202 (1.031 - 1.402)	0.019

* Ölen grupta ÜGİK öyküsü olan hasta olmadığı için OR hesaplanamadı.
OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, ÜGİK: Üst gastrointestinal sistem kanaması.

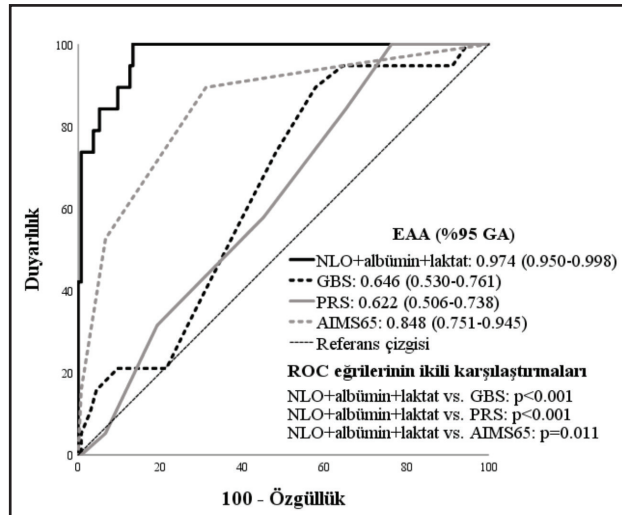
Tablo 3 Hastane içi mortalite için bağımsız risk faktörlerinin prediktif değerleri

Parametreler	Kesme Değeri	Hasta Sayısı*	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)	OR (95% GA)
Nötrofil-lenfosit oranı	15	19 (%12.3)	73.7	96.3	73.7	96.3	72.8 (18.7 - 282.7)
Albümin	3.25 g/dL	48 (%31.2)	94.7	77.8	37.5	99.1	63.0 (8.1 - 491.4)
Laktat	2.2 mmol/L	52 (%33.8)	57.9	69.6	21.2	92.2	3.1 (1.2 - 8.4)

*Verilen eşik değerlerin üstünde veya altında olan hasta sayısı.
PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı.

Hastane İçi Ölüm İçin ROC Eğrileri ve İkili Karşılaştırmaları

NLO, albümin ve laktat kombinasyonunun hastane içi ölüm için EAA değeri 0.974 (%95 GA: 0.950 - 0.998) idi. ROC eğrilerinin ikili karşılaştırmalarında, NLO, albümin ve laktat kombinasyonu hastane içi ölümü tahmin etmede Glasgow-Blatchford (EAA: 0.646, %95 GA: 0.530 - 0.761), pre-endoscopy Rockall (EAA: 0.622, %95 GA: 0.506 - 0.738) ve AIMS65 (EAA: 0.848, %95 GA: 0.751 - 0.945) skorlarından daha iyi performansa sahipti (ikili karşılaştırmalar sırasıyla; $p < 0.001$, $p < 0.001$ ve $p = 0.011$). Şekil 1, NLO, albümin ve laktat kombinasyonunun ve diğer skorlama sistemlerinin hastane içi ölüm için öngörü performanslarını ve ikili karşılaştırmalarını göstermektedir.



Şekil 1 NLO, albümin, laktat kombinasyonunun ve mevcut skorlama sistemlerinin hastane içi ölüm için öngörü performansları.

EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı, NLO: Nötrofil-lenfosit oranı, GBS: Glasgow-Blatchford skoru, PRS: Pre-endoskopi Rockall skoru, ROC: Receiver operating characteristic.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ÜGİK ile başvuran hastalarda başvuru NLO ve venöz laktat düzeyinin hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu gösterdik. Başvuru laktat düzeyinin 2.2 mmol/L üzerinde olmasının

mortaliteyi 3 kat artırdığı, NLO 15 üzerinin olmasının mortaliteyi 73 kat artırdığı sonucuna vardık. Ayrıca başvuru albümin, laktat ve NLO kombinasyonunun mortaliteyi geleneksel skorlama sistemlerine göre daha iyi predikte ettiğini saptadık.

Laktat anaerobik glikolizin son ürünüdür. Laktat üretimindeki artışa genellikle ya azalan oksijen sunumu ya da mitokondriyal oksijen kullanımındaki bir kusurdan kaynaklanan bozulmuş doku oksijenasyonu neden olur. Laktat fizyolojisini göz önüne aldığımızda artan laktat düzeyinin azalan bir oksijen sunumunu yansıtmaya başlayacağı birçok hastalıkta ciddiyeti ve prognozu gösterebileceği düşünülmüştür (13). Laktat düzeyinin hipotansiyon gibi azalmış doku perfüzyon belirtilerinden önce artmaya başlaması hastalık ciddiyetinin erken saptanmasında faydalı olabilir (14). ÜGİK ile başvuran hastalarda da dolaşımdaki kan hacminin azalması sonrasında başlayan doku hipoksisi laktat düzeyini artırır (15). Bu nedenle ÜGİK ile başvuran hastalarda başvuru laktat düzeyi hasta prognozu açısından önemlidir.

Hasta prognozunu tahmin etmek için birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir ancak bu sistemlerin klinik kullanımı pratik değildir. Kullanımı basit ve maliyeti oldukça düşük olan başvuru venöz laktat düzeyi ölçümü ciddi hastaların hızlı tanınmasını sağlar ve erken müdahale imkânı verir. Wada ve arkadaşları laktat düzeyinin takipte seri ölçümü ve laktat klirensinin aktif kanamayı predikte ettiğini göstermiştir (15). Literatürde kullanımı daha kolay ve pratik olan başvuru laktat düzeyinin de seri ölçüm gibi kötü prognozu predikte ettiğini gösteren çalışmalar da vardır (5). Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4.4 mmol/L üzerindeki laktat düzeyinin mortaliteyi 6.4 kat artırdığı görülmüş, çalışmamızda ise kesme değeri 2.2 mmol/L bulunmuştur (14). Laktat düzeyinin laktik asidoz sınırı olan 4 mmol/L üzerine çıktığı durumda hastada hipotansiyon gibi diğer birçok bulgu saptanabilir, bu nedenle 2.2 mmol/L kesme değerinin

kullanımı riskli hastaların erken tespiti için daha faydalı olabilir. El-Kersh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da laktat kesme değerinin 2.1 mmol/L olduğu görülmüştür (7). Ko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da başvuru laktat düzeyinin stabil ÜGİK hastalarında hastane içi hipotansiyonu predikte ettiği görülmüştür (6). Çalışmamızda da görüldüğü gibi başvuru laktat düzeyi hastane içi mortaliteyi predikte eden, ucuz ve kolay ulaşılabilen bir tetkik olarak görülmektedir.

ÜGİK genellikle mukozal bariyerin ve submukozal damarların hasarlanması sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. Mukozal bariyerin bozulmasında en önemli faktörler *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve NSAİD kullanımınıdır (16). Dolayısıyla *Helicobacter pylori* enfeksiyonu vücutta inflamatuvar bir yanıt oluşturur (17). Aynı şekilde NSAİD'ler de lokal iskemiye, lökosit göçüne ve enflamasyonda artışa neden olur (18). Nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan NLO; inflamatuvar reaksiyonlarda düzeyi artan, kolayca ve hızlı bir şekilde saptanabilen ucuz bir göstergedir. Enflamasyon durumlarında lenfosit apopitozisi sonucu lenfosit sayısında azalma meydana gelmesi de NLO'yu artırır (19). Bu sebeplerle son zamanlarda ÜGİK'te NLO'nun artışının önemi olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda da NLO'nun mortalitenin iyi bir prediktörü olduğu görülmüştür. Literatürde NLO'nun gastrointestinal sistem kanamasındaki prognostik rolünü inceleyen oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. Altınbilek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NLO ve kırmızı hücre dağılım genişliğinin (RDW) 30 günlük mortaliteyi iyi predikte ettiği gösterilmiş, NLO için herhangi bir kesme değeri verilmemiştir (20). Kandemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise NLO'nun ortalama yatış süresi ile ilişkili olduğu görülmüş, ÜGİK prognozu arasında anlamlı ilişki bulunmamış (21). Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada da NLO'nun yoğun bakım yatış süresi ve mor-

talite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). NLO da venöz laktat düzeyi gibi elde edilmesi oldukça kolay ve ucuz bir parametredir. Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarda değinilmeyen NLO kesme değeri bulunmuştur. NLO 15 üzerinde olan hastada 73 kat daha yüksek mortalite görülmesi NLO'nun önemini bir kez daha göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda laktat düzeyi, albümin ve NLO kombinasyonunun hastane içi mortaliteyi predikte etme yeteneği de diğer skorlama sistemleriyle karşılaştırılmış, EAA 0.974 gibi yüksek bir değer bulunmuştur. Bu bulgu gelecekte yeni yapılacak skorlama sistemlerinde NLO ve laktat düzeyinin de yer alması gerektiğini göstermesi bakımından önemlidir.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı tek merkezli ve retrospektif dizaynda olmasıdır. Retrospektif olması dolayısıyla laktat ve NLO düzeyini etkileyecek diğer durumlar net değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda klinikte rahat bir şekilde ulaşabildiğimiz albümin, NLO ve laktat düzeylerinin ÜGİK ile başvuran hastalarda hastane içi mortalite ile ilişkili olduğunu saptadık. Ayrıca üç parametrenin kombinasyonunun mortaliteyi birçok skorlama sisteminden daha iyi predikte ettiğini gösterdik. Bu bulgularımızı doğrulayacak yüksek hasta sayılı prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: Bu çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı tarafından 25/04/2023 tarih E2-23-3971 sayılı kararıyla onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon 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. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline–Update 2021. *Endoscopy* 2021;53:300-32.
2. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of Non-variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med* 2019;171:805-22.
3. Monteiro S, Gonçalves TC, Magalhães J, Cotter J. Upper gastrointestinal bleeding risk scores: Who, when and why? *World J Gastrointest Pathophysiol* 2016;7:86-96.
4. Mujtaba S, Chawla S, Massaad JF. Diagnosis and management of non-variceal gastrointestinal hemorrhage: a review of current guidelines and future perspectives. *J Clin Med* 2020;9:402.
5. Payton E, Khubchandani J, Thompson A, Price JH. Parents' Expectations of High Schools in Firearm Violence Prevention. *J Community Health* 2017;42:1118-26.
6. Ko BS, Kim WY, Ryoo SM, et al. Predicting the Occurrence of Hypotension in Stable Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Point-of-Care Lactate Testing. *Crit Care Med* 2015;43:2409-15.
7. El-Kersh K, Chaddha U, Sinha RS, et al. Predictive Role of Admission Lactate Level in Critically Ill Patients with Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *J Emerg Med* 2015;49:318-25.
8. Stokbro LA, Schaffalitzky de Muckadell OB, Laursen SB. Arterial lactate does not predict outcome better than existing risk scores in upper gastrointestinal bleeding. *Scand J Gastroenterol* 2018;53:586-91.
9. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for uppergastrointestinal haemorrhage. *The Lancet* 2000;356:1318-21.
10. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996;38:316-21.
11. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, et al. A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1215-24.
12. Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet* 1974;2:394-7.
13. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
14. Shah A, Chisolm-Straker M, Alexander A, et al. Prognostic use of lactate to predict inpatient mortality in acute gastrointestinal hemorrhage. *Am J Emerg Med* 2014;32:752-5.
15. Wada T, Hagiwara A, Uemura T, Yahagi N, Kimura A. Early lactate clearance for predicting active bleeding in critically ill patients with acute upper gastrointestinal bleeding: a retrospective study. *Intern Emerg Med* 2016;11:737-43
16. Lanas A, Chan FK. Peptic ulcer disease. *Lancet* 2017;390:613-24.
17. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett* 2014;345:196-202.
18. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, et al. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 2018;154:500-14.
19. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27:1230-51.
20. Altinbilek E, Ozturk D, Kavalci C. Neutrophil/lymphocyte ratio and Red blood cell distribution width are independent risk factors for 30-day mortality in Gastrointestinal system bleeding patients. *Signa Vitae* 2019;15:59-64.
21. Kandemir A, Süle M, Yavaşoğlu İ, et al. Assessment of the Relationship Between Leukocyte Count and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Clinical Course in Non-Variceal Upper Gastrointestinal System Bleeding. *Sakarya Tıp Dergisi* 2018;8:320-6.
22. Dertli R, Toka B, Asıl M, et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio predict mortality in acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding? *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2022;28:626-33.