

AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

Aralık/December 2023 | Cilt/Volume 22 | Sayı/Number 3

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY



Boyun ön kısımda
tutuluma bağlı görünüm.



Yüzen diş görüntüsü,
eksik ve dökülmüş dişler.



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: 3

Yayın Türü/Publication Type: Yaygın Süreli/Periodical

Basım Tarihi/Date of Issue: 22.12.2023

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 GÜMÜŞOĞLU

Teknik Editör-Mizanpaj/Tecnical Editor-Page Layout:
Bektaş ÇIRACI

Sekreteryaya/Secretary: Türk Gastroenteroloji Vakfı

Yazışma Adresi/Correspondence:

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

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

(+90-312) 362 21 45

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

E-mail: akademik@tgv.org.tr

www.akademik.tgv.org.tr

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

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

Editörler/Editors in Chief

Erkan PARLAK

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Engin ALTINTAŞ

Reskan ALTUN

Levent FİLİK

Gökhan KABAÇAM

Elmas KASAP

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

Biyostatistik Danışmanı/Consulting Bioistatician

Muhip ÖZKAN

Bilimsel Danışma Kurulu/Editorial Board

Canan ALKİM

Arif Mansur COŞAR

Altay ÇELEBİ

Başak DOĞANAVŞARGİL

Kemal DOLAY

Hakan DURSUN

Mehmet DURSUN

Ahmet Tarık EMİNLER

Ayşe ERDEN

Esra ERDEN

Murat Taner GÜLŞEN

Ali Tüzün İNCE

Bülent KANTARÇEKEN

Muhsin KAYA

Aydın Şeref KÖKSAL

Nihat OKÇU

Cengiz PATA

Murat SARUÇ

Berna SAVAŞ

Mesut SEZİKLİ

İrfan SOYKAN

İnci SÜLEYMANLAR

Ebubekir ŞENATEŞ

Altuğ ŞENOL

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 ilişkisininin olmadığını ve varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır.

✓ Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Üç veya daha az yazarlı makale için;

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

Üçten fazla yazarlı makale için;

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

Kitap kaynağı yazım örneği;

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

✓ Ölçü birimi olarak metrik sistem kullanılmalıdır.

✓ Reprint verilmeyecektir.

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

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

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

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

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

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

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

127 Çift balonlu enteroskopi: Tek merkez deneyimi

Double-balloon enteroscopy: The single center experience

Murat ERKUT

136 Retrospective analysis of patients with Dieulafoy's lesions

Dieulafoy lezyonu saptanan hastaların retrospektif analizi

Bünyamin SARITAŞ, Şehmus ÖLMEZ, Adnan TAŞ, Nevin AKÇAER ÖZTÜRK, Banu KARA

142 İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda immünmodülatör tedaviler güvenli mi? 23 yıllık tek merkez deneyimi

Are immunomodulatory therapies safe in patients with inflammatory bowel disease? 23 years of single center experience

Ali ATAY, Yasemin ÖZDERİN ÖZİN, Dilara TURAN GÖKÇE, Müge BÜYÜKAKSOY, Gamze DEMİREL,

Meral AKDOĞAN KAYHAN, Zeki Mesut Yalın KILIÇ, Emin ALTIPARMAK

150 Perioperative findings and postoperative complications in living donor liver transplantation recipients with high MELD scores

MELD skoru yüksek canlı vericili karaciğer nakli alıcılarında perioperatif bulgular ve postoperatif komplikasyonlar

Ender ANILIR, Feyza SÖNMEZ TOPÇU, Alihan ORAL, Emrah ŞAHİN, Abuzer DİRİCAN, Bülent ÜNAL

155 Aşırı demir yüklenmesi ve hemokromatozis

Iron overload and hemochromatosis

Halil ATASOY, Gökhan AYDIN

Olgu Sunumları/Case Reports

160 Post-transplant biliyer darlığın tedavisinde manyetik kompresyon yöntemi: Olgu sunumu

Magnetic compression method in the treatment of post-transplant biliary stricture: A case report

Azar ABİYEYEV, Harun KÜÇÜK, Seçkin ÖZGÜL, Serkan DUMANLI, Gülden BİLİCAN, Mehmet Koray AKKAN,

Murat KEKİLLİ

164 Hepatotoxicity case due to interferon beta-1a use

İnterferon beta-1a kullanımına bağlı gelişen hepatotoksisite vakası

Ramazan YOLAÇAN, Bekir KAYA, Ümit KARABULUT, Ali ÜZEL, Feyzullah UÇMAK, Muhsin KAYA

168 Perianal Langerhans hücreli histiyositoz

Perianal Langerhans cell histiocytosis

Vedat GÖRAL, Ece ALTUN, Ferhat ÖZDEN, Ömür Gökmen SEVİNDİK, Kerem Mert GÖRAL

Editöre Mektup/Letter To The Editor

174 Unusual esophageal foreign body: Metal bottle cap

Özofagusta beklenmeyen yabancı cisim: Metal şişe kapağı

Halil ÇAPAR, Şehmus ÖLMEZ, Duran Deha ÇETİN, Mustafa MUSLU, Bünyamin SARITAŞ



Çift balonlu enteroskopi: Tek merkez deneyimi

Double-balloon enteroscopy: The single center experience

✉ Murat ERKUT

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Trabzon

Giriş ve Amaç: Çift balonlu enteroskopi ince bağırsak anormalliklerinin tanısının konulması ve girişimsel işlemlerinin yapılmasında önemli bir prosedürdür. Bu çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesi'ndeki çift balonlu enteroskopi işlemi uygulanan hastaların değerlendirilmesi planlandı. **Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada Ağustos 2017 - Ocak 2023 tarihleri arasında; hastaların çift balonlu enteroskopi yapılma endikasyonları, demografik özellikleri, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri, endoskopik bulguları, histopatolojik sonuçları, endoskopik girişimsel işlemler ve komplikasyonları retrospektif olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Hastaların 30'u (%56) erkek, 24'ü (%44) kadın olup, ortanca enteroskopi yapılma yaşı 52 (17 - 84) /yıldı. En sık çift balonlu enteroskopi yapılma endikasyonları gizli gastrointestinal kanama (%28) ve aşikar gastrointestinal kanama (%22) idi. Enteroskopide en sık izlenen lezyon ülser, inflamasyon veya mukozal lezyon (%17) ve en sık konulan tanı Crohn hastalığı (%15) idi. Görüntüleme tetkikleri normal olan 10 hastanın 4'ünün (%40) endoskopi bulguları anormal idi ve bu hastalar adenokarsinom (%10), polip (%10), anjiyodisplazi (%10) ve Crohn hastalığı (%10) tanıları aldı. Endoskopi bulguları normal olan, fakat görüntüleme yöntemlerinde anormallik izlenen 1 (%4) hastaya lenfoma tanısı konuldu. Çift balonlu enteroskopi yapılma endikasyonu gastrointestinal kanama olan hastalarda, sıklıkla tümöral (%11) ve vasküler lezyonlar (%11) izlendi ve bu hastaların çoğuna kanser ve anjiyodisplazi tanısı konuldu. Gastrointestinal kanama dışındaki nedenler ile çift balonlu enteroskopi yapılan hastalarda ise, en sık ülser, inflamasyon veya mukozal lezyon (%33) tespit edildi ve bu hastaların çoğuna Crohn hastalığı (%26) tanısı konuldu. **Sonuç:** Çift balonlu enteroskopi ince bağırsak hastalıklarının tanısının konulmasında ve terapötik işlemlerin yapılmasında etkili ve güvenli bir prosedürdür. Bununla birlikte, ince bağırsak hastalığı için çift balonlu enteroskopi yanında klinik ve radyolojik bulgularda dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Çift balonlu enteroskopi, klinik, radyolojik bulgular

Background and Aims: Double-balloon enteroscopy is an important procedure for diagnosing small bowel abnormalities and performing interventional procedures. It was planned to evaluate the patients who underwent double-balloon enteroscopy in the Eastern Black Sea Region in this study. **Materials and Methods:** Patients who underwent double-balloon enteroscopy in our clinic between August 2017 and January 2023 were included in this study. Indications for double-balloon enteroscopy, demographic characteristics, laboratory tests, imaging methods, endoscopic findings, histopathological results, endoscopic interventional procedures and complications were evaluated retrospectively. **Results:** Thirty (56%) of the patients were male and 24 (44%) were female, and the median age at which enteroscopy was performed was 52 (17 - 84) /year. The most common indications for double-balloon enteroscopy were occult gastrointestinal bleeding (28%) and overt gastrointestinal bleeding (22%). The most common lesion observed in enteroscopy was ulcer, inflammation or mucosal lesion (17%) and most common diagnosis was Crohn's disease (15%). Endoscopic findings of 4 (40%) of 10 patients with normal imaging examinations were abnormal, and these patients were diagnosed with adenocarcinoma (10%), polyp (10%), angiodysplasia (10%) and Crohn's disease (10%). Lymphoma was diagnosed in 1 (4%) patient with normal endoscopy findings but abnormal imaging methods. Tumor (11%) and vascular lesions (11%) were frequently observed in patients with gastrointestinal bleeding indication for double-balloon enteroscopy, and these patients were frequently diagnosed with cancer and angiodysplasia. In patients who underwent double-balloon enteroscopy for reasons other than gastrointestinal bleeding, the most common lesions were ulcer, inflammation or mucosal lesion (33%), and most of these patients (26%) were diagnosed with Crohn's disease. **Conclusion:** Double-balloon enteroscopy is an effective and safe procedure for diagnosing small bowel diseases and performing therapeutic procedures. However, clinical and radiological findings should be considered in addition to double-balloon enteroscopy for small bowel diseases.

Key words: Double-balloon enteroscopy, clinical, radiological findings

GİRİŞ

İnce bağırsağın endoskopik değerlendirilmesi anatomik lokalizasyonu, yapısal özellikleri ve fizyolojik fonksiyonları nedeniyle gastrointestinal sistemin (GİS) diğer kısımlarına göre daha zordur. İnce bağırsağın değerlendirilmesinde kullanılan konvansiyonel yöntemler, tanı koymada yetersizlik ve tetkik zorluğu nedeniyle sorunlar oluşturmaktaydı. Bu nedenle ince bağırsak lümeninin değerlendirilmesi ve tespit edilen lezyonlara tanı konulması için kapsül endoskopi (KE) ve çift balonlu enteroskopi (ÇBE) gibi yeni teknikler geliştirilmiştir. KE yöntemi ince bağırsak mukozasının ağrısız bir şekilde gözlenmesine izin vermesine rağmen, tespit edilen lezyonlardan biyopsi alma ve gerekli durumlarda girişimsel endoskopik işlemlerin uygulanmasında yetersiz kalmaktadır (1-4).

2001 yılında Yamamoto ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve 2003 yılında klinik pratikte kullanılmaya başlanan ÇBE, ince bağırsak lezyonları için hem diyagnostik hem de terapötik olarak kullanılabilir (5,6). Aşık veya açıklanamayan GİS kanaması, inkomplet ince bağırsak obstrüksiyonu, karın ağrısı, kronik ishal, ince bağırsak tümörleri, geçirilmiş cerrahi nedeniyle anatomik olarak değişmiş pankreatobiliyer bozuklukları değerlendirmek için ÇBE uygulanmaktadır (7-9). Günümüze kadar ÇBE ile yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Fakat bölgesel olarak tespit edilen ince bağırsak lezyonlarında farklılıklar olabileceği için bölgesel verilerin değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu çalışmada Doğu Karadeniz Bölgesi'nde farklı endikasyonlar ile ÇBE uygulanan hastalarda tespit edilen lezyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışmada Ağustos 2017 - Ocak 2023 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda ÇBE işlemi

uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi lokal etik kurulu tarafından onay aldı (16.09.2022 tarih ve 2022/187 no).

Çalışmaya 18 yaş üzerinde olan ve farklı endikasyonlar ile ÇBE uygulanan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), ÇBE yapılma endikasyonları, laboratuvar tetkikleri [lökosit ve trombosit sayısı, hemoglobin (Hb), albümin, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) düzeyleri], görüntüleme yöntemleri [bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), BT veya MR enterografi], endoskopik bulguları, histopatolojik sonuçları, endoskopik girişimsel işlemler ve komplikasyonları hastane otomatik veri sisteminden retrospektif olarak değerlendirildi.

ÇBE Hazırlık ve İşlemi

ÇBE işleminden bir gün önce hastalara düşük karbonhidratlı sıvı diyetine başlaması ve renkli yiyeceklerden kaçınılması önerildi. Oral ÇBE için 12 saat süreyle katı gıda ve 6 saat süreyle sıvı gıdaları alınmaması belirtildi. Anal ÇBE için hastalara bağırsak temizliği amacıyla işlemden 12 saat önce oral laksatif solüsyon içmesi önerildi ve işlem öncesinde hastalara standart kolon lavajı yapıldı. ÇBE işleminin hangi yöntem ile (oral, anal, her ikisi) yapılacağına klinik ve görüntüleme yöntemleri dikkate alınarak karar verildi. İşlem öncesinde ve sırasında anestezi doktoru eşliğinde intravenöz sedasyon uygulandı.

ÇBE işleminde kullanılan yüksek çözünürlüklü enteroskopun (Fujifilm/Fujinon, EN-580T, Japonya) uzunluğu 200 cm ve dış çapı 8.5 mm idi. Ayrıca, 140 cm uzunluğa ve 12 mm dış çapa sahip esnek bir overtube mevcuttu. Biri endoskop ve diğeri overtube ucunda olmak üzere 2 adet lateks balon bulunmaktaydı ve sistem basınç kontrollü bir pompa sistemi aracılığıyla hava ile şişirilebilmekteydi. Sürtünmeyi azaltmak için enteroskop

ile overtube arasındaki boşluğa su enjekte edilmektedir. İnce bağırsakta ilerleyebilmek için Yamamoto ve arkadaşları tarafından önerilen “itme ve çekme” yöntemi kullanıldı (5). Tüm ince bağırsağın değerlendirilmesi gereken ve her iki yoldan da işlem yapılan hastalarda, ilk yapılan işlemde bağırsağın en uç lokalizasyonuna yerin belirlenmesi için submukozal Hint mürekkebi enjeksiyonu uygulandı veya hemoklips implante edildi. İşlem, lezyona ulaşıldığında veya ince bağırsak lümeni içinde daha fazla ilerlemenin mümkün olmadığı durumlarda sonlandırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS 23.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının

tanımlayıcı istatistikleri kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, ölçümsel değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum olarak verildi. Ölçümsel değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları One-Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grup arasında ölçümsel değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi ile belirlendi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 30'u (%56) erkek, 24'ü (%44) kadın olup, ortanca enteroskopi yapılma yaşı 52 (17 - 84) /yıldı. Enteroskopi yapılma anında hastalarda or-

Tablo 1 ÇBE yapılan hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Özellikler	
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	30 (56)
Kadın	24 (44)
Enteroskopi yapılma yaşı, yıl ortanca (minimum-maksimum)	52 (17-84)
Hb, g/dl ortalama (\pm SD)	11.2 (2.9)
Lökosit, $\times 10^9/l$ ortalama (\pm SD)	7.5 (3.8)
Trombosit, $\times 10^9/l$ ortalama (\pm SD)	287 (105)
Albümin, g/dl ortalama (\pm SD)	3.7 (0.8)
ESR, mm/h ortalama (\pm SD)	23 (23)
CRP, mg/l ortalama (\pm SD)	18 (33)
DEA, n (%)	
Evet	25 (46)
Hayır	29 (54)
GGK pozitifliği, n (%)	
Evet	25 (46)
Hayır	21 (39)
Bilinmiyor	8 (15)
Görüntüleme tetkikleri, n (%)	
Anormal	29 (54)
Normal	10 (18)
Yapılmadı	15 (28)

Hb: Hemogloblin; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; DEA: Demir eksikliği anemisi; GGK: Gaytada gizli kan.

talama Hb düzeyi normale göre düşükken, ESH ve CRP düzeyleri yüksek tespit edildi. Hastaların 25'inde (%46) demir eksikliği anemisi (DEA) ve 25'inde (%46) gaytada gizli kan (GGK) pozitifliği mevcuttu. Görüntüleme tetkiklerinde 29 (%54) hastada anormallikler tespit edildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmektedir.

ÇBE yapılma endikasyonları; hastaların 15'inde (%28) gizli GİS kanama (1 hasta GGK pozitifliği, 4 hasta DEA, 10 hasta hem GGK pozitifliği hem de DEA), 12'sinde (%22) aşikar GİS kanama, 10'unda (%19) karın ağrısı, 7'sinde (%13) kronik ishal, 6'sında (%11) görüntüleme tetkiklerinde anormallik, 2'sinde (%4) zor kolonoskopi, 1'inde (%2) malabsorbsiyon ve 1'inde (%2) polipozis koli idi. Hastaların 29'una (%54) oral, 8'ine (%15) anal ve 17'sine (%32) oral ve anal yolla ÇBE işlemi yapıldı. Enteroskopide hastaların 9'unda (%17) ülser, inflamasyon veya mukozal lezyon, 3'ünde (%6) tümöral lezyon, 3'ünde (%6) vasküler lezyon, 3'ünde

(%6) striktür, 2'sinde (%4) polip, 1'inde (%2) polipozis koli, 1'inde (%2) submukozal lezyon, ve 1'inde (%2) bezoar tespit edildi. Enteroskopi esnasında lezyonların 7'si (%13) jejunum, 5'i (%9) ileum, 2'si (%4) duodenum, 8'i (%15) ileum + jejunum ve 1'i (%2) duodenum + jejunumda gözlemlendi. Yirmi altı (%48) hastadan biyopsi alındı. İki (%4) hastaya argon plazma koagülasyonu, 2 (%4) hastaya lezyon eksizyonu ve 2 (%4) hastaya polipektomi yapıldı. Bir hasta işlem tamamlandıktan sonra ayılma sürecinde kardiyojenik şok gelişmesi nedeniyle kardiyopulmoner resüsitasyon (CPR) uygulanmasına rağmen exitus oldu. İşlem sonrasında işleme bağlı erken veya geç bir komplikasyon izlenmedi.

ÇBE sonrasında hastaların 9'una (%15) Crohn hastalığı (CH), 2'sine (%4) anjiyodisplazi, 2'sine (%4) adenokarsinom, 1'ine polipozis koli, (%2), 1'ine (%2) polip, 1'ine (%2) bezoar, 1'ine (%2) varis, 1'ine (%2) soliter ülser, 1'ine (%2) malign melanom metastazı, 1'ine (%2) lenfoma ve 2'sine (%4) lenfanjiyektazi tanısı konuldu (Tablo 2).

Tablo 2 ÇBE yapılan hastaların endoskopik bulguları ve tanıları

Endoskopik Bulgular	n (%)	Tanı (n)
Normal bulgular	31 (57)	Normal (30) Lenfoma (1)
Ülser, inflamasyon, mukozal lezyon	9 (17)	Crohn hastalığı (6) Normal (2) Soliter ülser (1)
Submukozal lezyon	1 (2)	Lenfanjiyektazi (1)
Tümöral lezyon	3 (6)	Adenokarsinom (2) Malign melanom metastazı (1)
Polipozis koli	1 (2)	Polipozis koli (1)
Polip	2 (4)	Polip (1) Lenfanjiyektazi (1)
Vasküler lezyon	3 (6)	Anjiyodisplazi (2) Varis (1)
Striktür	3 (6)	Crohn hastalığı (2) Normal (1)
Bezoar	1 (2)	Bezoar (1)

Görüntüleme tetkikleri normal olan 10 hastanın 6'sında (%60) endoskopi bulguları normal iken, 1'inde (%10) tümöral lezyon, 1'inde (%10) polip, 1'inde (%10) vasküler lezyon ve 1'inde (%10) striktür olduğu gözlemlendi. Bu hastaların 1'i (%10) adenokarsinom, 1'i (%10) polip, 1'i (%10) anjiyodisplazi ve 1'i (%10) CH tanısı aldı (Tablo 3).

Endoskopi bulguları normal olan 31 hastanın 6'sının (%20) görüntüleme tetkikleri normal iken, 8'inde (%26) duvar kalınlaşması, 1'inde (%3) dilatasyon, 1'inde (%3) yabancı cisim görüntüsü, 1'inde (%3) duvar kalınlaşması ve lenfadenopati ve 1'inde (%3) karaciğerde metastatik kitle tespit edildi. Bu hastaların 30'una (%97) herhangi bir tanı konulmazken, 1'ine (%3) cerrahi rezeksiyon sonrası lenfoma tanısı konuldu (Tablo 4).

ÇBE yapılmamış endikasyonu GİS kanama (gizli veya aşikar) olan hastalarda endoskopik bulgular 20 (%74) hastada normal iken, 3'ünde (%11) tümöral lezyon, 3'ünde (%11) vasküler lezyon, 1'inde (%4) striktür gözlemlendi. Bu hastaların 1'ine (%4) CH,

2'sine (%7) anjiyodisplazi, 1'ine (%4) varis, 2'sine (%7) adenokarsinom ve 1'ine (%4) malign melanom metastazı tanısı konuldu (Tablo 5). Alt grup analizi yapıldığında, bu lezyonların gizli GİS kanama olan hastalarda olduğu tespit edildi. Gizli aşikar GİS kanama olan hastalarda lökosit sayısı, Hb, albümin, ESH ve CRP düzeyleri arasında fark yokken, trombosit sayısı aşikar GİS kanama olan hastalarda gizli GİS kanama olan hastalara göre normal düzeyde olmasına rağmen daha düşük izlendi ($p=0.040$) (Tablo 6).

GİS kanama dışındaki nedenler ile ÇBE yapılan hastaların endoskopi bulguları ise 11 (%41) hastada normal iken, 9'unda (%33) ülser, inflamasyon veya mukozal lezyon, 2'sinde (%7) striktür, 2'sinde (%7) polip, 1'inde (%4) polipozis koli, 1'inde (%4) submukozal lezyon ve 1'inde (%4) bezoar tespit edildi. Bu hastaların 7'sine (%26) CH, 2'sine (%7) lenfanjiyektazi, 1'ine (%4) soliter ülser, 1'ine (%4) lenfoma, 1'ine (%4) polipozis koli, 1'ine (%4) polip ve 1'ine (%4) bezoar tanısı konuldu (Tablo 5). Endikasyonu GİS kanama olan ve olmayan hastalar-

Tablo 3 Görüntüleme tetkikleri normal olan hastaların sonuçları

Görüntüleme Tetkikleri (n)	Endoskopi Bulguları (n)	Tanı (n)
Normal (10)	Normal (6)	Normal (6)
	Tümöral lezyon (1)	Adenokarsinom (1)
	Polip (1)	Polip (1)
	Vasküler lezyon (1)	Anjiyodisplazi (1)
	Striktür (1)	Crohn hastalığı (1)

Tablo 4 Endoskopi bulguları normal olan hastaların sonuçları

Endoskopi Bulguları (n)	Görüntüleme Tetkikleri (n)	Tanı (n)
Normal (31)	Normal (6)	Normal (17)
	Duvar kalınlaşması (8)	
	Dilatasyon (1)	
	Yabancı cisim görüntüsü (1)	
	Karaciğerde metastatik kitle (1)	
	Duvar kalınlaşması ve lenfadenopati (1)	Lenfoma (1)
	Yapılmadı (13)	

da lökosit ve trombosit sayısı ile albümin, ESH ve CRP düzeyleri arasında fark yokken, Hb düzeyi GİS kanama olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük izlendi ($p < 0.001$) (Tablo 6).

Tablo 5 Endikasyonu GİS kanama olan ve olmayan hastaların endoskopik bulguları ve tanıları

	Endoskopi Bulguları (n)	Tanı (n)
GİS kanama endikasyonu (n) (27)	Normal (20)	Normal (20)
	Tümöral lezyon (3)	Adenokarsinom (2) Malign melanom metastazı (1)
	Vasküler lezyon (3)	Anjiyodisplazi (2) Varis (1)
	Striktür (1)	Crohn hastalığı (1)
	Enteroskopi Bulguları (n)	Tanı (n)
GİS kanama dışı endikasyon (n) (27)	Normal (11)	Normal (10) Lenfoma (1)
	Ülser, inflamasyon, mukozal lezyon (9)	Crohn hastalığı (7) Soliter ülser (1) Normal (1)
	Polip (2)	Polip (1) Lenfanjiyektazi (1)
	Polipozis koli (1)	Polipozis koli (1)
	Striktür (2)	Crohn hastalığı (1) Normal (1)
	Bezoar (1)	Bezoar (1)
	Submukozal lezyon (1)	Lenfanjiyektazi (1)

Tablo 6 Endikasyonu GİS kanama olan ve olmayan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	GİS Kanama Olan	GİS Kanama Olmayan	p
Hb, g/dl ortalama (\pm SD)	9.7 (2.6)	12.7 (2.4)	<0.001*
Lökosit, $\times 10^9/l$ ortanca (min-mak)	6.6 (2.6 - 13.1)	7.4 (2.8 - 21.4)	0.586
Trombosit, $\times 10^9/l$ ortalama (\pm SD)	294 (131)	303 (87)	0.747
Albümin, g/dl ortalama (\pm SD)	3.6 (0.7)	3.7 (0.9)	0.794
ESH, mm/h ortanca (min-mak)	23 (3 - 84)	12 (3 - 116)	0.157
CRP, mg/l ortanca (min-mak)	6.6 (0.3 - 65)	7.2 (0.8 - 170)	0.337
	Gizli GİS Kanama	Aşık GİS Kanama	
Hb, g/dl ortalama (\pm SD)	9.7 (2.7)	9.8 (2.7)	0.887
Lökosit, $\times 10^9/l$ ortalama (\pm SD)	7.4 (3.0)	6.0 (2.2)	0.182
Trombosit, $\times 10^9/l$ ortalama (\pm SD)	332 (143)	236 (88)	0.040*
Albümin, g/dl ortalama (\pm SD)	3.8 (0.6)	3.4 (0.9)	0.197
ESH, mm/h ortalama (\pm SD)	25 (19)	28 (25)	0.723
CRP, mg/l ortalama (\pm SD)	10 (0.4 - 65)	3.5 (0.3 - 41)	0.231

GİS: Gastrointestinal sistem; Hb: Hemoglobin; ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein. * İstatistiksel olarak anlamlı.

TARTIŞMA

İnce bağırsağın endoskopik olarak değerlendirilmesi gereken durumlarda ÇBE'nin diyagnostik ve terapötik açıdan belirgin klinik faydaları mevcuttur. İnvaziv ve uzun süreli olan bu prosedür, günümüzde teknolojik gelişmeler ve klinisyenlerin tecrübeleşmesi sonucunda güvenli bir şekilde uygulanmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde ÇBE uygulanan hastaların 6 yıllık sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

ÇBE yapılma endikasyonu genellikle açıklanamayan GİS kanama ve en sık enteroskopik bulgu ise inflamasyon, erozyon veya ülserdir (10). Lu ve arkadaşlarının ÇBE yapılan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, en yaygın endikasyonlar açıklanamayan GİS kanama (%30.8) ve karın ağrısı (%28.3) idi. İnce bağırsakta anormallik tespit edilme oranı %80 olup, en sık izlenen endoskopik bulgular ise nonspesifik inflamasyon, erozyon, ülser ve divertikül idi (11). İran'da yapılan bir çalışmada, ÇBE yapılması için en sık başvuru şikayeti karın ağrısı (%54.5) ve açıklanamayan GİS kanama idi (%23.6) ve hastaların %47.3'ünde ince bağırsakta lezyon tespit edilmiş olup, bunların %46.2'si ülser ve %19.2'si polip idi (12). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise, ÇBE yapılma endikasyonları açıklanamayan GİS kanama (%26), karın ağrısı (%25.2), anemi (%20), kronik ishal (%10.5) ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (%5.2) idi. En sık izlenen endoskopik bulgular ülser veya erozyon (%23.6), vasküler lezyonlar (%8.1) ve tümör (%7.4) idi (13). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada da, hastaların %28.3'üne açıklanamayan GİS kanama, %17.5'ine demir eksikliği anemisi ve %13.8'ine görüntüleme yöntemlerinde anormal bulgu nedeniyle ÇBE yapıldığı gözlemlendi. En sık izlenen endoskopik bulgular ise ülser, inflamasyon veya erozyon (%13), polipozis sendromu (%9.8) ve vasküler anormallik (%7.4) idi (6). Literatüre benzer şekilde, bizim çalışmamızda da en sık GİS kanama ve ardından karın ağrısı nedeniyle hastalara ÇBE yapıldığı

izlendi. Hastaların %43'ünde endoskopik bulgular izlenmiş olup, en sık ülser, inflamasyon veya mukozal lezyonların olduğu tespit edildi.

Literatürdeki çalışmalarda, ÇBE'nin diyagnostik oranı %43-%81 arasında değişmektedir (10). Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ÇBE ile hastaların %70.9'una tanı konulmuş olup, hastaların çoğunu CH (%33.4), tümör (%18.8) ve anji-oektazi (%7.9) oluşturmakta idi (14). Türkiye'deki çalışmada ise, ÇBE ile hastaların %52.3'üne tanı konulduğu izlendi (13). Bizim çalışmamızda, hastaların %39'una tanı konulmuş olup, en sık CH tespit edildi.

Yapılan çalışmalarda ÇBE prosedürü esnasında hemostaz veya eksizyon gibi terapötik işlemler de yapılmaktadır. Chen ve arkadaşlarının çalışmasında, ÇBE ile endoskopik tedavi olarak en sık hemostaz (%17.2) ve polipektomi (%15.2) uygulandığı bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda terapötik girişim oranı %12 idi. ÇBE'de akut pankreatit, kanama ve perferasyon gibi ciddi komplikasyonlar görülebilmektedir (15). 12.823 ÇBE'nin yapıldığı bir çalışmada, minör ve majör yan etki oranı sırasıyla %9.1 ve %0.72 oranında tespit edildi (16). Bizim çalışmamızda sadece 1 (%2.2) hastada işlem sonrasında sedasyon ile ilişkili kardiyojenik şok ve buna bağlı ölüm gözlemlendi.

Günümüze kadar yapılan ÇBE ile ilgili çalışmalarda, endoskopik ve radyolojik bulgular arasındaki ilişkiye pek değinilmemiştir. Bizim çalışmamızda radyolojik bulguları normal olan 10 hastanın 4'ünde endoskopik olarak anormallik tespit edildi ve bu hastaların adenokarsinom, anji-displazi ve CH gibi önemli tanılar aldığı gözlemlendi. Diğer taraftan endoskopik bulgusu normal olan 31 hastanın birinde radyolojik anormallik gözlenmiş olup, bu hastanın cerrahi sonrasında lenfoma tanısı aldığı tespit edildi. Bu nedenle klinik olarak ciddi hastalık şüphesi olan hastaların endoskopik ve radyolojik bulgularının birlikte değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

ÇBE'nin en sık yapılma endikasyonu açıklanamayan GİS kanamadır. Sheba ve arkadaşlarının gizli GİS kanamalı hastalarda ÇBE sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada, en sık tümör ve vasküler hastalıklar tespit edildi (17). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde GİS kanama olan hastalarda sıklıkla tümör ve vasküler anormallikler mevcuttu. Alt grup analizi ile değerlendirildiğinde ise, bu tanıların tümünün aşikar kanamadan ziyade gizli GİS kanamalı hastalarda olduğu gözlemlendi. Bu bulgu, kanama şiddeti ile organik hastalık tespit edilme oranının korele olmayabileceğini telkin etmektedir. Aşikar ve gizli GİS kanama olan hastalarda laboratuvar tetkikleri karşılaştırıldığında Hb, lökosit, albümin, ESH ve CRP düzeylerinin ayırt edici olmadığı izlendi. Sadece aşikar GİS kanama olan hastalarda gizli GİS kanama olan hastalara göre trombosit düzeylerinin daha düşük olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda ayrıca GİS kanama dışı nedenlerle ÇBE yapılan hastalarda ise en sık tanının CH olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak; ÇBE ince bağırsak hastalıklarının tanısının konulmasında ve terapötik işlemlerin yapılmasında etkili ve güvenli bir prosedürdür. Bununla birlikte, ince bağırsak hastalığı için ÇBE yanında klinik ve radyolojik bulgular da dikkate alınmalıdır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Birincil kısıtlılık, retrospektif bir çalışma olması ve vaka sayısının az olmasıdır. Ayrıca her hastada radyolojik görüntüleme tetkiklerinin olmamasının da ikincil bir kısıtlılık olduğu düşünülmektedir.

Etik Kurul: Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan 2022/187 tarih ve sayılı kararı ile onay almıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklerasyon protokolüne uyulmuştur.

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

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

KAYNAKLAR

1. Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000;118:201-21.
2. Hsu CM, Chiu CT, Su MY, et al. The outcome assessment of double-balloon enteroscopy for diagnosing and managing patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci* 2007;52:162-6.
3. Liu MK, Yu FJ, Wu JY, et al. Application of capsule endoscopy in small intestine diseases: analysis of 28 cases in Kaohsiung Medical University Hospital. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:425-31.
4. Singeap AM, Stanciu C, Trifan A. Capsule endoscopy: The road ahead. *World J Gastroenterol* 2016;22:369-78.
5. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001;53:216-20.
6. Dişibeyaz S, Suna N, Kuzu UB, et al. Double balloon enteroscopy: A 7-year experience at a tertiary care Centre. *Eurn J Inter Med* 2016;33:108-11.
7. Aabakken L, Bretthauer M, Line PD. Double-balloon enteroscopy for endoscopic retrograde cholangiography in patients with a Roux-en-Y anastomosis. *Endoscopy* 2007;39:1068-71.
8. Emmett DS, Mallat DB. Double-balloon ERCP in patients who have undergone Roux-en-Y surgery: a case series. *Gastrointest Endosc* 2007;66:1038-41.
9. Kim DH, Byeon JS, Lee SK, et al. Usefulness of double balloon enteroscopy in patients with surgically distorted intestinal anatomy. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:737-42.
10. Hegde SR, Iffrig K, Li T, et al. Double-balloon enteroscopy in the elderly: safety, findings, and diagnostic and therapeutic success. *Gastrointest Endosc* 2010;71:983-9.
11. Lu L, Yang C, He T, et al. Single-centre empirical analysis of double-balloon enteroscopy in the diagnosis and treatment of small bowel diseases: A retrospective study of 466 cases. *Surg Endosc* 2022;36:7503-10.
12. Roushan N, Froutan H, Taslimi R, et al. Double-balloon enteroscopy: The results of a new experience in Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2014;28:19.

13. Akarsu M, Özdiç SA, Celtik A, Akpınar H. Diagnostic and therapeutic efficacy of double-balloon endoscopy in patients with small intestinal diseases: single-center experience in 513 procedures. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:374-80.
14. Chen WG, Shan GD, Zhang H, et al. Double-balloon enteroscopy in small bowel diseases: Eight years single-center experience in China. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5104.
15. Nakayama S, Tominaga K, Obayashi T, et al. The prevalence of adverse events associated with double-balloon enteroscopy from a single-centre dataset in Japan. *Dig Liver Dis* 2014;46:706-9.
16. Xin L, Liao Z, Jiang Y, Li ZS. Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: a systematic review of data over the first decade of use. *Gastrointest Endosc* 2011;74:563-70.
17. Sheba E, Farag A, Aref W, et al. Double-balloon enteroscopy (DBE) in patients presenting with obscure gastrointestinal bleeding (OGIB). *Arab J Gastroenterol* 2017;18:228-33.

Proof Copy



Retrospective analysis of patients with Dieulafoy's lesions

Dieulafoy lezyonu saptanan hastaların retrospektif analizi

✉ Bünyamin SARITAŞ, ✉ Şehmus ÖLMEZ, ✉ Adnan TAŞ,

✉ Nevin AKÇAER ÖZTÜRK, ✉ Banu KARA

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

Background and Aims: Gastrointestinal bleeding is an emergent condition in clinical practice. Early diagnosis and proper treatment of the lesion is essential. Dieulafoy's lesion is an aberrant submucosal vessel eroding surrounding mucosa. These lesions cause of 1-2% of all gastrointestinal bleedings. Here we report cases with Dieulafoy's lesion presenting with upper gastrointestinal bleeding. **Materials and Methods:** Through a time frame of between August 2017-August 2021, patients admitted to our hospital presenting with upper gastrointestinal bleeding and diagnosed as Dieulafoy's lesion were included in the study. Patients' files were screened retrospectively. **Results:** The study included 30 patients with a mean age of 65.9 ± 18.2 (20 - 92) years. Half of them were female. The most observed presentations were melena, hematemesis, and hematochezia. Associated diseases were hypertension, atherosclerotic heart disease and diabetes mellitus. In 26 (86.7%) patients, Dieulafoy's lesion was diagnosed in first endoscopy, while in four patients Dieulafoy's lesion was diagnosed in second endoscopy. Time interval between hospital admission to first endoscopy was 3.1 ± 2.5 (1 - 10) hours. In 23 patients Dieulafoy's lesion was in the stomach and in 6 patients in duodenum and in 1 patient in esophagus. Endoscopic therapy was applied to all patients. The most applied treatment modality was sclerotherapy + hemoclip application. One patient had required surgery due to recurrent bleeding. Six patients died. Three of them was bleeding related. **Conclusion:** Dieulafoy's lesion is a rare but serious cause of gastrointestinal bleedings. Early diagnosis and proper treatment is important. Patients may need repeated endoscopy for diagnosis. Hemoclip application is cheap, easy, safe, and effective treatment modality with/without sclerotherapy.

Key words: Dieulafoy's lesion, upper gastrointestinal bleeding, hemoclip, treatment

Giriş ve Amaç: Gastrointestinal kanamalar klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan acil durumlardandır. Erken tanı ve uygun tedavi esastır. Dieulafoy lezyonu etrafındaki mukozayı erode eden aberran submukozal damardır. Bu lezyonlar gastrointestinal kanamaların %1-2'sine neden olur. Burada üst gastrointestinal kanama ile başvuran ve Dieulafoy lezyonu saptanan vakalarımızı sunacağız. **Gereç ve Yöntem:** Ağustos 2017-Ağustos 2021 tarihleri arasında üst gastrointestinal kanama nedeniyle hastanemize başvuran ve Dieulafoy lezyonu saptanan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların dosyaları tarandı. Uygulanan tedaviler ve tedavi sonuçları kaydedildi. **Bulgular:** Çalışmaya 30 hasta alındı. Ortalama yaş 65.9 ± 18.2 (20 - 92) idi. Hastaların yarısı kadındı. En sık başvuru sebepleri melana, hematemez ve hematokezya idi. Birlikte görülen hastalıklar hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı ve diabetes mellitus idi. Yirmi altı (%86.7) hastada Dieulafoy lezyonu ilk endoskopi ile tanı konulabilirken, 4 hastada ise ikinci endoskopide tanı konulabildi. Hastaneye başvuru ile ilk endoskopi arasındaki süre 3.1 ± 2.5 (1 - 10) saat idi. Yirmi üç hastada Dieulafoy lezyonu mide içerisinde, 6 hastada duodenumda ve 1 hastada da özofagusta görüldü. Tüm hastalara endoskopik tedavi yapıldı. En sık uygulanan endoskopik tedavi modalitesi skleroterapi ve hemoklip uygulaması idi. Bir hastada tekrarlayan kanama olması nedeniyle cerrahi gerekti. Altı hasta eksitus oldu. Bu hastaların üçünde eksitus nedeni kanama ile ilişkili idi. **Sonuç:** Dieulafoy lezyonu nadir fakat gastrointestinal kanamaların önemli bir sebebidir. Erken tanı ve uygun tedavi önemlidir. Tanı için tekrarlayan endoskopi gerekli olabilir. Hemoklip uygulaması skleroterapi ile veya skleroterapi olmaksızın ucuz, kolay, güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Dieulafoy lezyonu, üst gastrointestinal kanama, tedavi, hemoklip

INTRODUCTION

Dieulafoy lesion (DL) is rare but life-threatening lesion with unknown etiology. It is an aberrant and dilated submucosal vessel, causing erosions on

overlying mucosa, eventually leading to bleeding without ulceration. As the availability of endoscopy is increasing, its prevalence increases (1,2). DL

is responsible 1-2% of all gastrointestinal bleeding and 5.6% of upper gastrointestinal bleedings (3). These lesions are usually observed in the stomach. They are rarely observed in colon, and they also very rarely cause bleeding in lower gastrointestinal system (2,4). These lesions are usually diagnosed by endoscopy as an aberrant vessel (4,5). Therefore, one third of cases cannot be diagnosed in first endoscopic examination, patients may need repeated endoscopic procedures (6).

Endoscopic treatment options are safe and effective. Endoscopic treatment modalities are recommended to treat bleeding from DL as first line therapy. In patients who cannot be treated endoscopically, embolization treatment with angiography or surgery are the other treatment options (5,7,8). Mortality is higher in patients with actively bleeding who were not diagnosed earlier and were not properly treated. Thus, in all patients presenting with gastrointestinal bleeding, DL must be kept in mind in differential diagnosis (1,7,9). With increasing use of endoscopy both in diagnosis and treatment and advances in endoscopic treatment modalities such as hemoclips, bands, heater probes etc. led to decrease in mortality from 80% to 8.6% (1,7). In this study we aimed to evaluate cases with DL presenting with gastrointestinal bleeding.

MATERIALS and METHODS

Patients admitted to our hospital's gastroenterology endoscopy unit presenting with upper gastrointestinal bleeding with a diagnosis of Dieulafoy's lesion through a time frame of August 2017 and August 2021 were included in the study.

Diagnosis of Dieulafoy's lesion was made according to following criteria: 1. Active arterial bleeding or spurting from a defect smaller than 3 mm or through normal mucosa, 2. Protruding vessel with or without bleeding, within a minute mucosal defect or through normal appearing mucosa 3. The

appearance of fresh, densely adherent clot with a narrow point of attachment to a minute mucosal defect or to normal appearing mucosa (1).

Patients' files were scanned according to study protocol. Age, sex, presentation type, accompanying diseases, previous drug history, time interval between admission and endoscopy times, localization of the lesion, applied treatment modalities complications related to endoscopic treatment, hospitalization duration including intensive care unit, laboratory values, transfusion number as well as mortality were all recorded.

The study was conducted according to the recommendations set by the Declaration of Helsinki on biomedical research on human subjects. The study was approved by Adana City Training and Research hospital Ethics Committee dated 16.09.2021 with decision number 1550.

RESULTS

The study included 30 patients. Mean age was 65.9 ± 18.2 (20-92) and 50% were male and 50% were

Table 1 Patients' characteristics, presentations, number of endoscopies to diagnose the lesion and time interval of hospital admission to endoscopy

Parameter	
Age (year)	65.9 ± 18.2 (20 - 92)
Presentation (%)	
Hematemesis	12 (40%)
Melena	18 (60%)
Hematochezia	5 (17%)
Syncope	3 (10%)
Accompanying diseases (%)	
Diabetes Mellitus	7 (23.3%)
Hypertension	14 (47%)
Atherosclerotic heart disease	13 (43%)
Renal disease	5 (17%)
Number of endoscopies	
1	26 (86.7%)
2	4 (13.3%)

female. %60 of patients presented with melena, %40 of patients presented with hematemesis and %17 patients presented with hematochezia. The most accompanying diseases were hypertension, atherosclerotic heart diseases, diabetes mellitus and renal diseases. Twenty six patients (86.7%) were diagnosed in the first endoscopy and 4 patients (13.3%) were diagnosed in second endoscopy.

Table 2 Endoscopy time interval and gastrointestinal bleeding scores

Time interval (hours)	3.1 ± 2.5 (1 - 10)
Rockall score	6.4 ± 2 (3 - 11)
Glasgow Blatchford Score	11.2 ± 3.9 (1 - 18)
AIMS65	1.9 ± 2.7 (0 - 14)

Table 3 Laboratory data of patients

Parameters	
WBC	12 800 ± 7 048 (2 200 - 34 000)
Hb	8.6 ± 2.4 (3.6 - 13.7)
Plt	240 800 ± 116 300 (36 300 - 590 000)
INR	1.3 ± 0.3 (0.9 - 2.1)
CRP	31.1 ± 41.7 (0.1 - 143.1)
Glucose	160.5 ± 67 (82 - 366)
AST (U/L)	20.6 ± 10.9 (5 - 46.9)
ALT (U/L)	14.4 ± 10.6 (3.9 - 57)
ALP (U/L)	66.2 ± 187 (35 - 92)
GGT (U/L)	19.1 ± 9.9 (9 - 39)
LDH	245.5 ± 9.2 (137 - 449)
Bil	0.6 ± 0.5 (0.2 - 2.7)
Alb	30.5 ± 5.6 (23.6 - 40)
BUN	103.9 ± 65.7 (16 - 283)
Cr	1.8 ± 2.4 (0.4 - 10.9)
Na	138.2 ± 4.8 (127 - 152)
K	4.5 ± 0.7 (3.3 - 6.1)

WBC: White blood cell; Hb: Hemoglobin; Plt: Platelets; INR: International normalized ratio; CRP: C-reactive protein; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; ALP: Alkaline phosphatase; GGT: Gamma glutamyl transferase; Bil: Total bilirubin; Alb: Albumin; BUN: Blood urea nitrogen; Cr: Creatinine; Na: Sodium; K: Potassium.

The most common presentation was melena and hematochezia (Table 1). Ten patients were using acetylsalicylic acid, clopidogrel and nonsteroid anti-inflammatory drugs. Time interval between hospital admission to endoscopy was 3.1 ± 2.5 (1 - 10) hours. Mean Rockall Score was 6.4 ± 2 (3 - 11), mean Glasgow Blatchford Score 11.2 ± 3.9 (1 - 18) and mean AIMS65 scores were 1.9 ± 2.7 (0 - 14). Time interval of hospital admission to endoscopy and prognostic scores are given on Table 2.

Mean hemoglobin levels were 8.6 ± 2.4 (3.6 - 13.7) and creatinine levels were 1.8 ± 2.4 (0.4 - 10.9) mg/dl. Laboratory data of patients are given in Table 3.

DL was found in stomach in 23 patients (76.7%), 6 patients in bulbus duodeni (20%) and one patient (3.3%) in esophagus. Endoscopic treatment applied to all patients. The most applied treatment modalities were sclerotherapy with hemoclip application in 17 (56.7%) patients, and hemoclip application in 8 (26.7) patients (Table 4). In one patient (3.3%),

Table 4 Localization of lesions, applied treatments and prognosis

Location (%)	n (%)
Esophagus	1 (3.3%)
Stomach	23 (76.7%)
Cardia	7 (23.3%)
Fundus	3 (10%)
Corpus	10 (33.3%)
Antrum	3 (10%)
Bulbus	6 (20%)
Treatment methods (%)	
Sclerotherapy + Hemoclip	17 (56.7%)
Hemoclip	8 (26.7%)
Sclerotherapy + Heater probe	3 (10%)
Sclerotherapy + Hemoclip + Heater probe	2 (6.7%)
Prognosis (%)	
Exitus	6 (20%)
Bleeding related	3 (10%)
Nonbleeding related	3 (10%)

surgical intervention was required due to failure of endoscopic treatment which was applied twice. No complication occurred related to endoscopic intervention. Six patients died during follow up; 3 of them were bleeding related and 3 of them were not related to bleeding. Distribution of lesions applied treatment and prognosis are shown on Table 4.

DISCUSSION

Gastrointestinal bleedings are very important and urgent topics of gastroenterology. It is very important to diagnose the lesion as fast as possible and applying proper treatment to the lesion is essential. Dieulafoy's lesion is a dilated, aberrant, submucosal vessel that is eroding the overlying epithelium without obvious ulceration and ultimately leading to bleeding. This lesion causes 1-2% of all gastrointestinal bleedings. It has been one of the most under-diagnosed conditions due to the subtlety of the lesion (1,2). As availability of endoscopy increases and advancement on endoscopic treatment modalities, the frequency of these lesions increases and mortality decreases (1,7,10).

There are difficulties to diagnose these lesions endoscopically. Since the lesion is small, blood and clots may hide lesions. Besides, intermittent bleeding makes it easily unrecognized. Additionally in colonic Dieulafoy's lesion, it can easily be overlooked without proper cleansing of bowel. Without proper diagnosis and treatment as fast as possible, massive bleeding may lead to mortality getting higher (5,11). With proper diagnosis and treatment, mortality is getting lower (1).

The etiology of DL is unknown. But most patients have concomitant ischemic heart disease, hypertension, diabetes mellitus and chronic renal failure. Using nonsteroid anti-inflammatory, anti-coagulant and antiaggregant drugs increase the risk of gastrointestinal bleeding (6,12). Five of our patients were using acetyl salicylic acid, 2 of

our patients were using clopidogrel and 1 patient was taking clopidogrel plus apixaban. In our study the most accompanying disease was hypertension followed by atherosclerotic heart diseases and diabetes mellitus, respectively. Associated diseases (such as cardiac diseases, hypertension, renal failure), and some drugs' (such as antiplatelet drugs) potential on forming DL or triggering bleeding has been reported in some studies (13,14).

Hospital cost due to bleedings from DL has increased in recent years. Increase in cost due to both increased diagnosis of DL and high risk of re-bleeding rates of these lesions. Since it can be overlooked, multiple endoscopic procedures due to re-bleeding may result in increased complication rate and prolong hospital stay, thus leading to increase in hospital cost (7). Additionally, these patients may have comorbid conditions, hospitalization duration may also increase due to comorbid conditions.

Depending on the location of DL, DL is presented with melena, hematemesis, or hematochezia and rarely with syncope due to massive gastrointestinal bleeding. DL are usually diagnosed endoscopically. In patients who cannot be diagnosed endoscopically; DL can be diagnosed by angiography, computed tomographic angiography, endoscopic ultrasonography, scintigraphy and rarely by pathologic examination after surgery (1,2,5,15).

DL maybe left undiagnosed in first endoscopy since it is small, causing intermittent bleeding episodes and due to blood and debris in gastrointestinal tract. Besides colonic DL may be overlooked due to inappropriate bowel preparation (5,11).

DL is observed most in the stomach and duodenum. But DL is also reported to occur throughout the gastrointestinal tract (1). Patients are presented with symptoms depending on the localization of the lesion and the degree of bleeding. Patients may

be presented by melena, hematemesis, or hematochezia. Rarely they may be presented by syncope or anemia symptoms (1,5). In our study DL was observed in stomach and duodenum, respectively. The most common localizations of DL in stomach were corpus, cardia, fundus, and antrum, respectively. The most common presentation was melena, hematochezia, and hematemesis. Five of our patients were presented by syncope or other symptoms. DL are mostly observed in stomach. The second most common place is duodenum. They are very rarely observed in colon (4,6,16). Massinha et al. reported in a case series of gastrointestinal bleeding due to DL that included 73 patients; 42 (57.5%) patients had DL in stomach, 15 (20.5%) patients had DL in duodenum, 11 (15.1%) patients had DL in rectum and only 3 (4.1%) patients had DL in colon. Sclerotherapy and endoscopic clip application were applied to more than half of the patients. Endoscopic hemostasis achieved in 96% of patients and no complications regarding to endoscopy were observed (12).

Early diagnosis of DL and proper treatment is very important. Since mortality is higher in patients who were not diagnosed and treated properly in early period, DL must be in differential diagnosis in all patients with gastrointestinal bleeding at presentation (1,9).

Endoscopy is mostly used both in diagnosis and treatment of DL. Endoscopic treatment modalities are preferred choice of treatment (5,7,8). Success rate of endoscopic treatment changes between 75-100% (5). Although there are different treatment approaches to treat DL, the best option is not clearly defined (5). Endoscopic treatment modalities can be divided into three groups: 1. Regional injection therapy such as sclerotherapy with epinephrine injection, 2. Thermal therapy with heater probe or argon plasma and 3. Non thermal mechanical treatments such as band ligation and hemoclip application. Hemoclip application and band ligation

are thought to be the treatment of choice causing minimal surrounding tissue injury. Hemoclip application is one of the most used therapy methods (5,8,17). However, treatment of bleeding due to DL can be another combination of treatment options such as such as epinephrine injection and hemoclip (2,5,17). Since the availability of endoscopy and endoscopic therapy methods increase, embolization or surgical treatment are rarely needed (5,11,18).

In this study, the most applied treatment modality was hemoclipping with/without sclerotherapy. In our study, 17 patients were treated with sclerotherapy + hemoclip, 8 patients were treated with only hemoclip, 3 patients were treated with sclerotherapy + heater probe, and 2 patients were treated with sclerotherapy + hemoclip + heater prob applications. Endoscopic hemostasis achieved in all but one patient. The patient required surgical treatment. No complications related to endoscopy were observed.

We have found time interval between hospital admission and endoscopy as 3.1 ± 2.5 (1 - 10) hours. Shorter duration may help to diagnose DL easily and may also help to treat in time. As the duration increases, blood and debris may hide DL preventing the diagnosis. As far as we know there is no or limited study reporting the time interval between hospital admission and endoscopy.

In our study we have found mortality related to bleeding as low as 10%. Mortality may be low due to early diagnosis and faster intervention. As far as we know there is no study evaluating endoscopy timing and mortality. In our study, mortality not related to bleeding was also 10%. So, care must be focused on not only bleeding but also on comorbid conditions.

In conclusion, DL is a rare cause of gastrointestinal bleeding. Early diagnosis and proper treatment may improve prognosis. We think that in all patients presenting with gastrointestinal bleed-

ing, DL must be in differential diagnosis. Although multiple treatment modalities exist, hemoclip application with/without sclerotherapy is safe and effective therapeutic option, and it can be easily performed. Urgent endoscopy may increase the prevalence of DL. Proper treatment of hypertension and related diseases, especially in elderly patients, may decrease the prevalence of DL.

Ethics Committee: *This study was approved by the ethics committee of Adana City Training and Research Hospital with the date of 16.09.2021 and number 1550. 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

- Baxter M, Aly EH. Dieulafoy's lesion: current trends in diagnosis and management. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92:548-54.
- Inayat F, Ullah W, Hussain Q, Abdullah HMA. Dieulafoy's lesion of the colon and rectum: a case series and literature review. *BMJ Case Rep* 2017;2017:bcr2017220431.
- Lai Y, Rong J, Zhu Z, et al. Risk factors for rebleeding after emergency endoscopic treatment of Dieulafoy lesion. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2020;2020:2385214.
- Paccos JL, Mukai NS, Correa PAFP, et al. Dieulafoy lesion in the colon: a rare cause of lower gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2021;53:E313-E314.
- Jeon HK, Kim GH. Endoscopic management of Dieulafoy's lesion. *Clin Endosc* 2015;48:112-20.
- Nojkov B, Cappell MS. Gastrointestinal bleeding from Dieulafoy's lesion: Clinical presentation, endoscopic findings, and endoscopic therapy. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:295-307.
- Chakinala RC, Solanki S, Haq KF, et al. Dieulafoy's lesion: Decade-long trends in hospitalizations, demographic disparity, and outcomes. *Cureus* 2020;12:e9170.
- Kim JS, Kim BW, Kim DH, et al. Guidelines for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut Liver* 2020;14:560-70.
- Jain R, Chetty R. Dieulafoy disease of the colon. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1865-7.
- Wuerth BA, Rockey DC. Changing epidemiology of upper gastrointestinal hemorrhage in the last decade: A nationwide analysis. *Dig Dis Sci* 2018;63:1286-93.
- Watari J, Yamasaki T, Kondo T, et al. Morphological changes of colonic Dieulafoy's lesion: a case that could be retrospectively reviewed in a patient without treatment. *Clin J Gastroenterol* 2011;4:351-4.
- Massinha P, Cunha I, Tomé L. Dieulafoy lesion: Predictive factors of early relapse and long term follow-up. *GE Port J Gastroenterol* 2020;27:237-43.
- Shin HJ, Ju JS, Kim KD, et al. Risk factors for Dieulafoy lesions in the upper gastrointestinal tract. *Clin Endosc* 2015;48:228-33.
- Ding YJ, Zhao L, Liu J, Luo HS. Clinical and endoscopic analysis of gastric Dieulafoy's lesion. *World J Gastroenterol* 2010;16:631-5.
- Kishino T, Tanaka S. Colonic Dieulafoy lesion successfully treated by endoclips: a rare cause of lower gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2020;52:E49-E50.
- Kinoshita K, Matsunari O, Sonoda A, et al. A case of the lower gastrointestinal bleeding due to Dieulafoy's ulcer in the cecum. *Clin J Gastroenterol* 2020;13:564-7.
- Beyazit Y, Disibeyaz S, Suvak B, et al. [Evaluation of treatment results among patients with acute gastrointestinal bleeding due to Dieulafoy's lesion admitted to the emergency department]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2013;19:133-9.
- Barakat M, Hamed A, Shady A, Homsy M, Eskaros S. Endoscopic band ligation versus endoscopic hemoclip placement for Dieulafoy's lesion: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:995-6.



İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda immünmodülatör tedaviler güvenli mi? 23 yıllık tek merkez deneyimi

Are immunomodulatory therapies safe in patients with inflammatory bowel disease?
23 years of single center experience

Ali ATAY¹, Yasemin ÖZDERİN ÖZİN¹, Dilara TURAN GÖKÇE¹,
Müge BÜYÜKAKSOY², Gamze DEMİREL², Meral AKDOĞAN KAYHAN¹,
Zeki Mesut Yalın KILIÇ¹, Emin ALTIPARMAK¹

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²İç Hastalıkları Kliniği, Ankara

Giriş ve Amaç: İmmünmodülatör ajanlar inflamatuvar bağırsak hastalığı tedavisinde önemli köşe taşlarından olup pürin sentezini inhibe eden azatioprin ve metotreksat başlıca kullanılmakta olan ajanlardır. Bu ajanların yanıtızlık veya yan etki profilleri nedeni ile her zaman efektif dozda kullanılmaları mümkün olmayabilir. Çalışmamızda immünmodülatör ajanların güvenlik profilinin değerlendirilmesi amacı ile tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkilerin derlendiği 23 yıllık deneyimin sunulması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** 1999-2022 yılları arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı ile takipli olan, halihazırda anti-tümör nekrozis faktör tedavisi almakta olup tedavi dozunda azatioprin veya metotreksat kullanım geçmişi olan hastalarda tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkiler geriye dönük olarak incelendi. İmmünmodülatör ajanları tedavi dozunda almamış olan hastalar ile tedavi kesilmesini gerektirmeyecek durumların gözlemlendiği hastalar dışlandı. **Bulgular:** Çalışma grubu 310 Crohn hastalığı ve 100 ülseratif koliti olan hasta olmak üzere 410 hastadan oluşuyordu. 325 hastada azatioprin, 85 hastada metotreksat kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama yaşı 42.6 ± 13.4 yıl olup 257'si erkek (%62.6) idi. Azatioprin kullanım süresi Crohn hastalarında 4.2 ± 3.5 yıl, ülseratif kolit olan hastalarda 3.0 ± 2.6 yıl idi. Azatioprin kullanmış olan hastaların 18'inde (%5.5), metotreksat kullanmış olan hastaların 6'sında (%7) kesilmesini gerektirecek yan etkiler geliştiği tespit edildi ve yan etkilerin tamamı 2. derece yan etkilerden oluşmaktaydı. İmmünmodülatör ajanların tedavi bırakmayı gerektiren yan etki sıklığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p: 0.59$). Her iki tedavi grubunda da takip süresince tedavi ilişkili hematolojik veya solid organ malignitesi saptanmadı. **Sonuç:** İnflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı ile takipli hastalarda azatioprin ve metotreksat yan etki profili göz önüne alındığında iki grup arasında anlamlı fark olmayıp tedavi süresince yakın takip ile güvenli kullanılabilecek ajanlardır.

Anahtar kelimeler: İmmünmodülatör tedavi, Crohn hastalığı, ülseratif kolit

Background and Aims: Immunomodulatory therapies are important cornerstones in the treatment of inflammatory bowel disease, and azathioprine and methotrexate are the agents that are mainly use, which inhibit purine synthesis. It may not always be possible to use these agents in effective doses due to their unresponsiveness or side-effect profiles. In our study, it was aimed to present a 23-year experience compiling side effects requiring treatment discontinuation in order to evaluate the safety profile of immunomodulatory agents. **Materials and Method:** Adverse effects that necessitate discontinuation of treatment in patients who were followed up with the diagnosis of inflammatory bowel disease between 1999-2022, were currently receiving anti-tumor necrosis factor therapy, and had a history of using azathioprine or methotrexate at the treatment dose were retrospectively evaluated. Patients who did not receive immunomodulatory agents at the therapeutic dose and patients who had conditions that did not require discontinuation of treatment were excluded. **Results:** The study group consisted of 410 patients, 310 patients with Crohn's disease and 100 patients with ulcerative colitis. Azathioprine was used in 325 patients and methotrexate was used in 85 patients. The mean age of the patients was 42.6 ± 13.4 years, and 257 of them were male (62.6%). Azathioprine treatment duration was 4.2 ± 3.5 years in patients with Crohn's disease and 3.0 ± 2.6 years in patients with ulcerative colitis. Side effects that required discontinuation were determined that 18 (5.5%) patients who used azathioprine and 6 (7%) patients who used methotrexate, and all of side effects consisted of grade 2 side effects. There was no significant difference between the two groups in the frequency of side effects ($p: 0.59$). Treatment-related hematologic or solid organ malignancy were not detected in either treatment group during the follow-up period. **Conclusion:** Considering the side-effect profile of azathioprine and methotrexate in patients followed up with the diagnosis of inflammatory bowel disease, there is no significant difference between the two groups, and these agents can be used safely with closely follow-up during the treatment.

Key words: Immunomodulatory therapy, Crohn's disease, ulcerative colitis

GİRİŞ

Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) dünya çapında prevalansı giderek artan, yaşam boyu süren inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır (İBH) (1). İBH'nın tedavisi hastalığın süresi, yaygınlığı, şiddeti, tedavi geçmişi gibi birçok faktörden etkilenmesi nedeni ile oldukça karmaşıktır ve bireyselleştirilmesi gerekmektedir (2). Tedavi seçenekleri arasında aminosalisilatlar, kortikosteroidler ve immünmodülatörleri içeren konvansiyonel tedaviler, anti-tümör nekrozis faktör (TNF) ajanlar ile anti-integrin tedavi yer alır. İmmünmodülatör ajanlar 6-merkaptopürin ve azatioprini (AZA) içeren tiyopürinleri ve metotreksatı (MTK) temsil edip steroide bağımlı veya dirençli orta ve şiddetli İBH'sı olan hastaların tedavisinde önemli ajanlardır. 50 yıldan uzun zamandır kullanılan immünmodülatör ajanlar hastaların bir kısmında yan etkiler nedeniyle tolere edilememektedir (3-5).

İmmünmodülatör ilaçlardan olan AZA toksisitesi; idiyosenkratik (halsizlik, gastrointestinal yakınmalar, hepatotoksisite, enfeksiyon, pankreatit, cilt toksisitesi ve artralji), doz bağımlı (hepatotoksisite, kemik iliği toksisitesi), immünsüpresyon ilişkili (bakteriyel, parazitik ve viral enfeksiyonlar) ve kanserler olarak sınıflandırılabilir (6). Bir diğer sıklıkla kullanılan immünmodülatör ajan olan MTK'nın yan etkileri arasında hepatotoksisite, karaciğer fibrozisi, gastrointestinal sistem ve kemik iliği toksisitesi yer almaktadır (7,8). Literatürdeki randomize çalışmalardan edinilen geniş yan etki profilleri, İBH tedavisinin dayanak noktası olan immünmodülatör tedavilerin klinisyenler tarafından yeterince etkili dozda ve sürede kullanımından kaçınılmasına sebep olabilmektedir.

Çalışmamızda üçüncü basamak referans merkez olan kliniğimizde ÜK ve CH tanısı ile takipli hastalarda sıklıkla kullanılan immünmodülatör ajanlardan olan AZA ve MTK'ın tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkilerinin değerlendirilmesi ile

güvenlik profilinin 23 yıllık deneyim olarak sunulması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 1999 yılından Şubat 2019'a kadar Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve bu hastanenin Şubat 2019'da Ankara Şehir Hastanesi bünyesine katılması nedeniyle Şubat 2019'dan Aralık 2022'ye kadar Ankara Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği İBH polikliniğinde takipli halihazırda anti-tümör nekrozis faktör ajanlar veya anti-integrin ajan ile tedavi edilmekte olup geçmişinde immünmodülatör tedavi almış olan hastalar değerlendirildi. Hastalardan tedavi dozunda AZA (50 mg/gün ile başlanılmasını takiben haftalık takip ile doz artırılarak tedavi dozunda 2-2.5 mg/kg/gün, oral) ve MTK (12 hafta süre ile 25 mg/hafta, subkütan, indüksiyon dozlaması sonrası 15 mg/hafta, subkütan, idame tedavisi) almış olanlar çalışmaya dahil edilip immünojenisiteyi azaltmak için 50 mg/gün, oral, dozunda AZA veya indüksiyon dozlaması olmaksızın 10 mg/hafta, subkütan, dozunda MTK kullanan hastalar çalışmadan dışlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri tıbbi kayıt dosyasından geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik verileri, inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alma yaşı, tanı sonrası takip süresi, AZA kullanmış olan hastaların tedavi kullanım süresi ve tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkiler kayıt altına alındı. Myelotoksisite değerlendirilmesinde ardışık iki tam kan sayımında sitopeni olması ve immünmodülatör tedavi doz azaltımına rağmen normalin alt sınırının üzerine çıkmayan sitopeni varlığı 'tedavi kesilmesini gerektiren myelotoksisite' kabul edilerek kayıt altına alındı. Toksik hepatit değerlendirilmesinde tedavi başlangıcında normal sınırlarda karaciğer enzimleri [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gamma-glutamil transpeptidaz (GGT)] ve direkt (kon-

juge) bilirubin (DB) seviyesine sahip olup takiplerinde başka bir nedenle izah edilemeyen normalin üst sınırının (NÜS) 2 katından yüksek seviyelerde karaciğer enzimleri ve DB seviyesi olması nedeniyle immünmodülatör tedavisi kesilen hastalar 'ilaç ilişkili toksik hepatit' kabul edilerek kayıt altına alındı (9). İlaç ilişkili pankreatit tanısında 2012 yılında revize edilmiş olan Atlanta kriterleri kullanıldı (10). Akut böbrek yetmezliği tanısında 2012 yılında yayınlanmış olan böbrek hastalığını geliştiren küresel kılavuzların (KDIGO) kriterleri kullanıldı (11).

Başka bir nedene bağlanabilen veya normalin 2 katından az seviyede karaciğer enzim ve DB yüksekliği olan hastalar, amilaz ve lipaz yüksekliği olup revize Atlanta kriterlerini karşılamayan hastalar, başka bir nedenle akut böbrek yetmezliği gelişmiş olup etiyojiye yönelik tedavi ile böbrek yetmezliği düzelmiş olan hastalar ile başka bir nedenle açıklanabilen gastrointestinal semptomları veya alerjik reaksiyonları olan hastalar kayıt altına alınmadı. İmmünmodülatör tedavi öncesi bilinen malign veya pre-malign lezyonları olan hastalar ile yakın aile öyküsünde malignite öyküsü olan hastalar çalışmadan dışlandı.

İlaç ilişkili yan etki şiddet sınıflamasında asemptomatik veya hafif semptomları olup yalnızca gözlem yapılan durumlar 1. derece, günlük yaşam aktivitelerinde minimal sınırlanma olup lokal veya non-invaziv müdahale gerekli olan durumlar 2. derece, yaşamı tehdit etmeyen ancak hastane yatışı gerektiren veya yatış süresinin uzamasını gerektiren durumlar 3. derece, hayatı tehdit edici durumlar nedeniyle acil müdahale gerektiren durumlar 4. derece ve yan etki ilişkili ölüm 5. derece olarak sınıflandırıldı (12).

Etik Kurul

Bu çalışma 16.08.2023 tarihinde Ankara Şehir Hastanesi Yerel Etik Kurulu'nun E1-21-3893 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolün-

de Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur. Çalışmamızda Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uyulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri dağılımın şekline göre ortalama \pm standart sapma veya medyan (min-maks) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. İki grup arasındaki sonuçların karşılaştırmalı değerlendirilmesi için ki-kare testi kullanıldı ve $p < .05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 21 kullanıldı (IBM Corp. Release 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

BULGULAR

Çalışmaya 410 İBH tanılı hasta (310 CH ve 100 ÜK) dahil edildi. Hastaların 325'inin (238 CH ve 87 ÜK) geçmişinde AZA, 85'inin (72 CH ve 13 ÜK) geçmişinde MTK yer aldığı tespit edildi. Hastaların ortalama yaşı 42.6 ± 13.4 yıl olup 257'si (%62.6) erkekti.

Azatioprin kullanım geçmişi olan CH olan hastaların ortalama tanı yaşı 31.8 ± 10.7 yıl, takip süresi 9.6 ± 6.9 yıl olup ortalama tedavi kullanım süresi 4.2 ± 3.5 yıl idi; ÜK hastalarının ortalama tanı yaşı 32.5 ± 13.1 yıl, takip süresi 8.9 ± 5.1 yıl olup ortalama tedavi kullanım süresi 3.0 ± 2.6 yıl idi. AZA kullanan İBH hastalarının 18'inde (%5.5) tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkiler gözlemlendi. Tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki gözlenen hastaların 6'sında (%1.8) lökopeni, 4'ünde (%1.2) alerjiye bağlı bulgular, 3'ünde (%0.9) toksik hepatit, 2'sinde (%0.6) akut pankreatit, 2'sinde (%0.6) bulantı-kusma ve 1'inde (%0.3) akut böbrek yetmezliği saptandı (Tablo 1). Tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki gözlenen hastaların tamamı tedavi dozunda AZA kullanıyordu ve ortalama tedavi süresi 9.2 ± 8.9 ay idi.

Tablo 1 Azatioprin kullanan hastaların demografik verileri ve tedavi kesilmesini gerektiren durumlar

	Azatioprin (n: 325)	
	Crohn Hastalığı (n: 238)	Ülseratif Kolit (n: 87)
Cinsiyet erkek, n (%)	155 (65)	48 (55)
Yaş (yıl)	41.6 ± 12.2	42.3 ± 14.1
Tanı yaşı (yıl)	31.8 ± 10.7	32.5 ± 13.1
Tedavi süresi (yıl)	4.2 ± 3.5	3.0 ± 2.6
Takip süresi (yıl)	9.6 ± 6.9	8.9 ± 5.1
Tedavi kesilmesini gerektiren durumlar, n (%)	18 (5.5)	
Lököpeni, n (%)	6 (1.8)	
Alerji, n (%)	4 (1.2)	
Toksik hepatit, n (%)	3 (0.9)	
Akut pankreatit, n (%)	2 (0.6)	
Bulantı-kusma, n (%)	2 (0.6)	
Akut böbrek yetmezliği, n (%)	1 (0.3)	

Sonuçlar ortalama ± standart sapma ve/veya frekans (%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 2 Metotreksat kullanan hastaların demografik verileri ve tedavi kesilmesini gerektiren durumlar

	Metotreksat (n: 85)	
	Crohn Hastalığı (n: 72)	Ülseratif Kolit (n: 13)
Cinsiyet erkek, n (%)	45 (63)	9 (69)
Yaş (yıl)	42.3 ± 11.6	43.7 ± 11.6
Tanı yaşı (yıl)	32.4 ± 9.5	33.0 ± 12.5
Takip süresi (yıl)	11.2 ± 7.3	8.2 ± 4.2
Tedavi kesilmesini gerektiren durumlar, n (%)	6 (7)	
Toksik hepatit, n (%)	3 (4)	
Lököpeni, n (%)	2 (2.4)	
Bulantı-kusma, n (%)	1 (1.1)	

Sonuçlar ortalama ± standart sapma ve/veya frekans (%) olarak ifade edilmiştir.

Metotreksat kullanım geçmişi olan CH olan hastaların ortalama tanı yaşı 32.4 ± 9.5 yıl olup takip süresi 11.2 ± 7.3 yıl idi; ÜK hastalarının ortalama tanı yaşı 33.0 ± 12.5 yıl olup takip süresi 8.2 ± 4.2 yıl idi. MTK kullanan İBH hastalarının 6'sında (%7) tedavi kesilmesini gerektirecek yan etkiler geliştiği tespit edildi. Tedavi kesilmesini gerektire-

cek yan etki gözlenen hastaların 3'ünde (%4) toksik hepatit, 2'sinde (%2.4) lököpeni ve 1'inde (%1.1) bulantı-kusma saptandı (Tablo 2).

İmmünmodülatör tedavi ilişkili olup tedavi bırakmayı gerektirir yan etkilerin tamamı 2. derece yan etkilerden oluşmakta olup hiçbiri 3. derece veya daha fazla değildi. Her iki tedavi grubunda da ta-

kip süresince tedavi ilişkili hematolojik veya solid organ malignitesi saptanmadı. İmmünmodülatör ajanların tedavi bırakmayı gerektiren yan etki sıklığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0.59). Yan etkilerden miliyer tüberküloz dışındaki tamamının tedavi kesilmesi ile geri dönüşlü olduğu tespit edildi.

TARTIŞMA

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisinde köşe taşlarından olan ve kortikosteroidsiz remisyon sağlama amacıyla kullanılan immünmodülatör tedavilerin güvenlik profili ile ilgili literatürde yeterli uzun dönem gerçek yaşam verileri bulunmamakla birlikte çoğunlukla kısa dönem veya prospektif kohort çalışmaları sonuçları bildirilmiştir. Çalışmamızda AZA kullanım geçmişi olan İBH hastalarının %5.5'inde ve MTK kullanım geçmişi olan hastaların %7'sinde olmak üzere totalde hastaların %5.8'inde immünmodülatör tedavinin kesilmesini gerektiren durumlar gözlemlendiği tespit edilmiştir ve bu sonuç immünmodülatör ajanların İBH tedavisinde güvenli olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Toksisite yüksek fayda görme olasılığı olan immünmodülatör ajanların kullanımında önemli kısıtlayıcı faktörlerdendir. Bradford ve ark. tarafından yayınlanan gözden geçirme raporunda bildirildiği üzere; AZA etkinliğinden 6-tioguanin (6-TG) nükleotidinin, toksisitesinden ise 6-metilmerkaptopürinin (6-MMP) sorumlu olması nedeniyle bu metabolitlerin seviyesi etkinlik ve toksisite ile yakın ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte AZA kullanan hastaların %10'unda tedavi kesilmesini gerektiren yan etkiler ile karşılaştığı bildirilmiştir (13). Freitas ve ark. tarafından AZA kullanmış olan 442 hastanın %7.5'inde pankreatit gözlemlenmiştir ve bu hastalarda ortalama kullanılan doz 88 mg/gündür. Ancak hastaların bir kısmında sigara, budesonid veya diğer ek risk faktörleri mevcuttur (14). Eskazan ve ark. AZA kullan-

mış olan 780 hastanın %3.3'ünde ilaç ilişkili akut pankreatit geliştiğini ve sigaranın tek öngörülebilir ek risk faktörü olduğunu bildirmiştir (15). Koller ve ark. tarafından yayınlanan 251 İBH hastasında ilaç ilişkili karaciğer hasarı değerlendirme sonuçlarına göre NÜS'nın 2 katından daha fazla karaciğer enzim ve DB seviyesi saptanan hastalar %3.2 olarak bildirilmiştir, ancak bu hastaların bir kısmında hepatosteatoz gibi ek risk faktörleri olması muhtemeldir (16). Bizim verilerimiz 3. Basamak referans merkezde İBH takip ve tedavisinde yetkin bir ekip tarafından düzenlenmiş olan tıbbi kayıt ve takip dosyasından elde edilmiştir. Çalışmamız neticesinde AZA tedavisinin kesilmesini gerektiren durumların büyük kısmını daha önce bildirilen yayınlara benzer olarak lökopeni, alerjik durumlar, ilaç ilişkili karaciğer hasarı ve akut pankreatitin oluşturduğunu bildiriyoruz. Hastalarımızda tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki sıklığının daha önce bildirilen bazı çalışma sonuçlarına göre nispeten düşük olmasının (%5.5) nedeni olarak çalışmamızda ilaç ilişkili toksik hepatit, akut pankreatit ve akut böbrek yetmezliği tanısı ile diğer yan etkilerin değerlendirilmesinde muhtemel diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilip yalnızca AZA'ya atfedilebilecek yan etkilerin gözlemlenmiş olduğu, çalışmamıza karaciğer enzim seviyesinin ve DB seviyesinin NÜS'ın iki katından daha yüksek seviyelerde olduğu hastaların dahil edilip düşük seviyelerde olanların dışlanmasına ek olarak ilaç ilişkili akut pankreatit tanısında yalnızca pankreas enzim yüksekliği yeterli görülmeyip revize Atlanta kriterlerine göre pankreatit tanısını karşılayan hastaların dahil edilmiş olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz. Açıkcası bu faktörlerin de çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturduğunu düşünüyoruz. AZA tedavisi kesildikten sonra lökopeni, alerji, toksik hepatit, akut pankreatit, gastrointestinal semptomlar ve akut böbrek yetmezliğinin düzeldiği tespit edildi. Tedavi kesilmesinden sonra yan etkilerin geri dönüşlü oluşu-

nun tedaviye yönelik endişeleri azaltan bir diğer faktör olduğunu düşünüyoruz.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında kullanılan AZA'nın malign durumlar ile ilişkisi tedavi seçiminde ve hasta takibinde endişe uyandıran önemli bir faktördür. Pasternak ve ark.nın bildirdiği, 11 yıldan uzun sürede 45 000'den fazla hastanın verilerinin değerlendirilmesinde ortalama 1.9 yıl AZA kullanım geçmişi olan hastalar ortalama 2.9 yıl takip edilmiş olup üriner sistem kanserleri ile lenfoid doku kanserlerinde artmış risk bildirilip diğer kanserler ile arasında ilişki bulunamadığı ve genel kanser riskinin ise %40 arttığı bildirilmiştir (17). Bu veri Fransa'dan bildirilen CESAME çalışması ile uyumluydu ancak CESAME çalışmasında ilave olarak non-melanom cilt kanseri riskinin de arttığı bildirilmiştir (18). İngiltere'den bildirilen dikkate değer bir çalışmada ise tüm kanser riskinde önemli bir artışın olmadığı sunulmuştur (19). Bir başka çalışmada Ebs-tein-Barr virüsünün (EBV) AZA kullanımı ilişkili lenfoid doku kanseri riskinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (20). 6-TG ve 6-MMP seviyelerini en fazla etkileyen faktör şüphesiz kullanılan AZA dozlaması olması nedeniyle, çalışmamızda toksisite riski daha düşük olması muhtemel anti-TNF direncini ya da yanıt kaybını önlemek için düşük doz (50-100 mg/gün) AZA kullanım geçmişi olan hastaları dahil etmeyip, tedavi dozlamasında (2-2.5 mg/kg/gün) AZA kullanmış olan 325 hastayı dahil ettik ve hastalarımızın hiçbirinde AZA'ya atfedilebilecek malignite tespit etmediğimizi bildiriyoruz. Hastalarımızda AZA kullanım süresi ve takip süresi daha önce bildirilen sürelerden oldukça yüksek olması çalışmamızın güçlü yönünü oluşturmaktaydı. Bu sonucun AZA tedavisi öncesi bilinen malign veya pre-malign lezyonu olan hastalar ile yakın aile öyküsünde malignite öyküsü olan hastaları çalışmamıza dahil etmemiş olmamızdan, takibimizde olan hastalara maligniteye yatkınlık oluşturabilecek düzeltilebilir ek risk faktörlerine

(sigara bırakılması, düzenli güneş koruyucu krem kullanımı, yıllık jinekolojik muayene vs) yönelik koruyucu önlemleri almış olmamızdan ve lenfoid doku kanseri riskinin artmış olduğu bilinen özellikle 35 yaşın altındaki hastalarda olmak üzere tüm hastalarımızda AZA tedavisini başlamadan önce EBV'e yönelik immünglobulin G antikor seviyesi ölçümü yapılarak tedavi planlamamızı yapmış olmamızdan kaynaklı olabileceğini düşünüyoruz.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları tedavisinde kullanılan bir diğer immünmodülatör ajan olan MTK etkinlik ve güvenlik verileri González-Lama ve ark. tarafından sunulan çok merkezli bir çalışmada hastaların %5'inde kemik iliği toksisitesi, %13'ünde gastrointestinal semptomlar olduğu gözlenip hastaların %5'inde tedavi bırakmayı gerektirir yan etkiler gözlemlendiği bildirilmiştir (7). Yan etkiler esas olarak MTK'ın kümülatif dozunun 4 g'a ulaşması ile ilişkili olduğu ve çoğu İBH hastasında yanıt kaybı nedeniyle toksik doza ulaşacak doz ve sürede kullanımın sıklıkla mümkün olmadığı vurgulanmıştır (21). Khan ve ark.'larının bildirdiği gözden geçirme raporunda 373 MTK kullanım geçmişi olan hastaların bulunduğu 13 çalışmadan oluşan sonuçlara göre MTK'ın tedavi bırakmayı gerektirir yan etki sıklığı 100 hasta ayı başına 0.8 idi ve MTK ile birlikte kullanılan ilaçların özellikle hepatotoksisite açısından ek risk faktörü olduğu bildirilmiştir (22). Chande ve ark. ÜK'da MTK'ın remisyon indüksiyonunda (23), Wang ve ark. ise remisyon idamesinde etkinliğinin net olmadığını bildirmiştir (24). Carbonnel ve ark. MTK'ın ÜK'deki etkinliğini inceleyen literatürde bir ilk olan randomize, kontrollü, çift kör ve çok merkezli çalışma olan METEOR çalışmasının sonuçlarını sundular (25). Bu çalışmaya göre MTK'ın ÜK tedavisinde plaseboya göre üstün olmadığı vurgulanmıştır. Klinikimizde ÜK tedavisinde MTK'ı METEOR çalışmasının yayınlanmış olduğu 2016 yılına kadar kullandık ve MTK'ın plaseboya üstünlüğünün olmadığını bildirilmesi gerekçesiyle

2016 yılı sonrasında ÜK tanısı ile izlenen hastalarımızda MTK'ı tercih etmedik. Bu sebepten MTK kullanan ÜK tanısı ile takipli hasta sayımız azdı. MTK tedavisi kullanım geçmişi olan İBH tanısı ile takipli hastalarımızın %7'sinde tedavi bırakmayı gerektiren yan etkiler olduğunu saptadık ve bu oran literatürde bildirilmiş sonuçlar ile uyumluydu ancak hem literatürdeki çalışmalarda hem de çalışmamızdaki hasta sayısının yeterli olduğunu düşünmüyoruz. İBH hastalarında MTK tedavisinin güvenlik profilini değerlendiren daha geniş hasta grubunu içeren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızın bir diğer zayıf yönü MTK kullanım süresini hastalarımızın bir kısmında tespit edemememiz nedeni değerlendirmeye almamış olmamızdır. MTK'ın İBH tedavisinde kullanımı ve malignite ilişkisini inceleyen literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda MTK kullanım geçmişi olan 85 İBH hastasının hiçbirinde takip süresince MTK ile ilişkilendirilmiş malignite saptamadık.

Sonuç olarak MTK veya AZA kullanım geçmişi olan 410 İBH tanılı hastamızın %5.8'inde (%5.5 AZA ve %7 MTK) ilaç ilişkili yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmesi gerekti ve iki grup arasında tedavi bırakmayı gerektiren yan etki değerlendirilmesinde anlamlı fark saptanmadı. İBH tedavisinde önemli yeri olan immünmodülatör ajanların güvenlik profili inceleme sonuçlarına dayanarak yakın takip ile güvenle kullanılacaklarını düşünüyoruz.

Etik Kurul: Bu çalışma 16.08.2023 tarihinde Ankara Şehir Hastanesi Yerel Etik Kurulu'nun E1-21-3893 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon protokolüne uyulmuştur. Çalışmamızda Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine 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. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.e42; quiz e30.
2. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324-38.
3. Bryant R V, Brain O, Travis SPL. Conventional drug therapy for inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:90-112.
4. Nielsen OH, Coskun M, Steenholdt C, Rogler G. The role and advances of immunomodulator therapy for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9:177-89.
5. Sharara AI. When to Start Immunomodulators in Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis* 2016;34:125-31.
6. Bär F, Sina C, Fellermann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. *World J Gastroenterol* 2013;19:1699-706.
7. González-Lama Y, Taxonera C, López-Sanromán A, et al; Madrid Group for Study of Inflammatory Bowel Diseases (ENIC-MAD). Methotrexate in inflammatory bowel disease: a multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. The Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:1086-91.
8. AlAmeel T, Al Sulais E, Raine T. Methotrexate in inflammatory bowel disease: A primer for gastroenterologists. *Saudi J Gastroenterol* 2022;28:250-60.
9. Shamberg L, Vaziri H. Hepatotoxicity of Inflammatory Bowel Disease Medications. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:674-84.
10. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102-11.
11. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-84.
12. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr* 2021;112:90-2.

13. Bradford K, Shih DQ. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011;17:4166-73.
14. Freitas M, Lima Capela T, Macedo Silva V, et al. Finding Predictors of Azathioprine-Induced Pancreatitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Pancreas* 2022;51:288-94.
15. Eskazan T, Bozcan S, Atay K, et al. Frequency, Predisposing Factors, and Clinical Outcome of Azathioprine-Induced Pancreatitis Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From a Tertiary Referral Center. *Pancreas* 2021;50:1274-80.
16. Koller T, Galambosova M, Filakovska S, et al. Drug-induced liver injury in inflammatory bowel disease: 1-year prospective observational study. *World J Gastroenterol* 2017;23:4102-11.
17. Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A. Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol* 2013;177:1296-305.
18. Armstrong RG, West J, Card TR. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1604-9.
19. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet (London, England)* 2009;374:1617-25.
20. Smeltzer JP, Viswanatha DS, Habermann TM, Patnaik MM. Secondary Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorder developing in a patient with angioimmunoblastic T cell lymphoma on vorinostat. *Am J Hematol* 2012;87:927-8.
21. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Clin Dermatol* 2005;6:357-63.
22. Khan N, Abbas AM, Whang N, Balart LA, Bazzano LA, Kelly TN. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate: a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:359-67.
23. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev* 2014;2014:CD006618.
24. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev* 2015;2015:CD007560.
25. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, et al; European Crohn's and Colitis Organisation; Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Methotrexate Is Not Superior to Placebo for Inducing Steroid-Free Remission, but Induces Steroid-Free Clinical Remission in a Larger Proportion of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2016;150:380-8.e4.



Perioperative findings and postoperative complications in living donor liver transplantation recipients with high MELD scores

MELD skoru yüksek canlı vericili karaciğer nakli alıcılarında perioperatif bulgular ve postoperatif komplikasyonlar

✉ Ender ANILIR¹, ✉ Feyza SÖNMEZ TOPÇU², ✉ Alihan ORAL³,
✉ Emrah ŞAHİN¹, ✉ Abuzer DİRİCAN¹, ✉ Bülent ÜNAL¹

Departments of ¹Organ Transplantation Center and ²Radiology, İstanbul Aydın University, VMV Florya Medicalpark Hospital, İstanbul, Turkey
³Department of Internal Medicine, Biruni University Hospital, İstanbul, Turkey

Background and Aims: We aimed to investigate the effect of the high MELD score on perioperative recipient/graft ischemia times and postoperative complications. **Materials and Method:** One hundred and seventy-two patients who underwent living-donor liver transplantation for end stage liver cirrhosis were included in the study. The patients were grouped and examined according to their MELD score under and above 20. Anhepatic phase, cold ischemia time, operation time, blood product transfusion, total hospital and intensive care unit staying time rates, biliary complications, hepatic vein thrombosis, portal vein thrombosis, postoperative hemorrhage, sepsis, and primary graft dysfunction were analyzed statistically. **Results:** Cold ischemia time ($p = 0.046$) was statistically longer in patients with MELD >20 . A result very close to the statistically significant P value regarding perioperative blood transfusion was obtained. **Conclusion:** Cold ischemia time increases with increasing MELD. The MELD score must be taken into consideration when preparing the patient and making a treatment plan.

Key words: MELD, liver, transplant, cold ischemia, complication

Giriş ve Amaç: Yüksek MELD skorunun perioperatif alıcı/graft iskemi süreleri ve postoperatif komplikasyonlar üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya, son dönem karaciğer sirozu nedeniyle canlı vericiden karaciğer nakli yapılan 172 hasta dahil edildi. Hastalar MELD skorları 20'nin altında ve üstünde olanlara göre gruplandırılarak incelendi. Anhepatik faz, soğuk iskemi süresi, operasyon süresi, kan ürünü transfüzyonu, toplam hastane ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, safra komplikasyonları, hepatik ven trombozu, portal ven trombozu, postoperatif kanama, sepsis ve primer greft disfonksiyonu istatistiksel olarak analiz edildi. **Bulgular:** MELD >20 olan hastalarda soğuk iskemi süresi ($p = 0,046$) istatistiksel olarak daha uzundu. Perioperatif kan transfüzyonuna ilişkin istatistiksel olarak anlamlı P değerine çok yakın bir sonuç elde edildi. **Sonuç:** MELD arttıkça soğuk iskemi süresi de artmaktadır. Hasta hazırlanırken ve tedavi planı yapılırken MELD skoru dikkate alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: MELD, karaciğer, nakil, soğuk iskemi, komplikasyon

INTRODUCTION

Although living donor liver transplantation is the most effective treatment method for end-stage liver failure, one of the important factors affecting the success of surgery is the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score (1). A high MELD score

increases both perioperative and postoperative morbidity and mortality rates. Preoperative planning and treatments, perioperative support treatments and close postoperative follow-ups may be necessary to reduce the MELD score (1,2).

Perioperative findings such as anhepatic phase and cold ischemia times, postoperative morbidity-causing complications such as bleeding, bile stenosis and leaks, hepatic artery, portal vein and hepatic vein thrombosis, postoperative bleeding and infections causing sepsis are important for post-transplant and graft survival in recipients (2). A low MELD score may be effective in reducing those postoperative complications (2). In our study, we aimed to investigate the effect of the high MELD score on perioperative recipient/graft ischemia times and postoperative complications.

MATERIALS and METHOD

The collected liver transplantation (LT) database was retrospectively reviewed. One hundred and seventy-two patients who underwent living-donor liver transplantation (LDLT) for end stage liver cirrhosis between July 2021 and July 2023 were included in the study. The patients were grouped and examined according to their MELD scores (3). At first, those with a MELD score below and above 20 were evaluated and were compared in terms of perioperative findings and postoperative complications. The recipients were statistically analyzed in terms of cold ischemia time, anhepatic phase, operation time, blood product transfusion according to the MELD groups. Also, age, etiology, hospital stay and intensive care unit (ICU) staying time were statistically analyzed in terms of MELD score groups. Biliary complications, hepatic vein thrombosis, portal vein thrombosis, postoperative hemorrhage, sepsis, and primary graft dysfunction were analyzed statistically in terms of those with a MELD score under and above 20. The patients were informed about the study and their consent forms were obtained. All procedures were conducted in accordance with the ethical standards of the committees concerned with human experimentation (institutional and national) and the 1964 Decla-

ration of Helsinki and its later editions. This study was approved by the İstanbul Aydın University Non-invasive Clinical Research Ethics Committee with decision number 2023/114.

Statistical Analysis

Nominal and ordinal parameters were described with frequency analysis, whereas scale parameters were described with means and standard deviations. Chi-Square Test and Chi-Square Likelihood tests were used for differences between categorical parameters. Kolmogorov-Smirnov test was used for normality of scale parameters. Mann-Whitney U test was used for difference analysis, since distributions were non-normal. SPSS 17.0 for Windows was used at 95% Confidence Interval. When referring to SPSS versions prior to the IBM acquisition, authors should cite 'SPSS Statistics for Windows, version 17.0 (SPSS Inc., Chicago 3., USA).

RESULTS

The mean age was 53.9 (range: 18 - 78 years). 44% of the patients were female and 56% were male. The rate of blood group A was 45%, group B was 20%, group 0 was 28%, group AB was 7%. 21% of the patients were Child A, 42% were Child B, and 37% were Child C. The mean MELD score of adult patients was 16.2. Hepatitis B virus (HBV) was the most common known etiologic factor with 22%, hepatocellular carcinoma (HCC) was the second most common with 18%, and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) was the third most common with 15%. The autoimmune rate was 6%, alcohol-induced cirrhosis rate was 5%, HBV + hepatitis D virus (HDV) rate was 4%, Budd-Chiari rate was 2%. 23% of the patients had cryptogenic cirrhosis. Other known etiological factors included familial cholestasis, primary hyperoxaluria, hemochromatosis, Wilson's disease, and hepatitis C virus (HCV) each with a rate of 1% (Table 1).

Table 1 Rates and average values of demographic, perioperative findings and postoperative complications in recipients

Rates and Average Values	
Age (median)	53.9 (18 - 78)
Gender	
• Female	44%
• Male	56%
Blood group	
• A	45%
• B	20%
• AB	21%
• O	28%
MELD (mean)	16.2
Etiology	
• HBV	22%
• HCC	18%
• NASH	15%
• Autoimmune hepatitis	6%
• Alcohol	5%
• HBV + HDV	4%
• Budd-chiari syndrome	2%
• Familial cholestasis	1%
• Primary hyperoxaluria	1%
• Hemochromatosis	1%
• Wilson's Disease	1%
• HCV	1%
• Cryptogenic cirrhosis	23%
Anhepatic phase (minute)	89.5
Cold ischemia time (minute)	68.6
Operation time (minute)	468.1
Hospital stay (day)	14.9
ICU Stay (day)	2.2

MELD: The Model for End-Stage Liver Disease, HBV: Hepatitis B virus, HDV: Hepatitis D virus, HCV: Hepatitis C virus, HCC: Hepatocellular cancer, NASH: Nonalcoholic steatohepatitis, ICU: Intensive care unit.

The mean anhepatic phase duration was 89.5 minutes, and the mean cold ischemia time was 68.6 minutes. The mean operative time was 468.1 minutes, the mean ICU stay was 2.2 days and the mean hospital stay was 14.9 days. In patients with MELD >20, mean anhepatic phase duration was

91.5 minutes, mean cold ischemia time was 72.1 minutes, mean operation time was 468.5 minutes, ICU stay was 2.1 days and hospitalization time was 14.6 days (Table 1). Cold ischemia time ($p = 0.046$) was statistically longer in patients with MELD >20 (Table 2). There was no statistically significant difference between those with MELD >20, and MELD <20 in terms of perioperative blood product transfusion ($p = 0.05$), operation time ($p = 0.560$), anhepatic phase ($p = 0.448$), postoperative ICU stay ($p = 0.176$), hospital stay ($p = 0.216$), biliary complications ($p = 0.166$), portal vein ($p = 0.208$) and hepatic vein ($p = 0.453$) thrombosis/occlusions, postoperative hemorrhage ($p = 0.380$), sepsis ($p = 0.980$), and primary graft failure ($p = 0.374$) (Table 2). Postoperative hepatic artery thrombosis or insufficiency was not detected in any recipient.

DISCUSSION

According to the study results, although there is no significant result related to MELD regarding postoperative complications and survival, increased cold ischemia time in recipients with a MELD score of 20 and above may indirectly be a warning in terms of graft survival and postoperative complications.

The MELD score is one of the most effective indicators of mortality after liver transplantation and is a guide for surgeons in terms of graft and patient survival (4). Studies based on elevations at different cut-off values regarding the MELD score have produced different results. It is very difficult to say that there is a consensus regarding perioperative findings and postoperative complications according to the MELD score (2,5,6).

As the MELD score increases, the need for perioperative blood transfusion increases (1,6) and the duration of surgery increases (1,5,8,9). Considering the perioperative findings that the anhepatic phase and cold ischemia time increase with increasing

Table 2 Statistical findings of perioperative findings and postoperative complications in recipients with MELD <20 and MELD ≥20

	MELD <20	MELD ≥20	P value
Cold ischemia time (mean/minute)	58.1	72.1	0.046
Anhepatic phase (minute)	83.4	91.5	0.448
Operation time (minute)	466.9	468.5	0.550
Peroperative blood product transfusion	15.3%	27.1%	0.050
Hospital stay (day)	14.6	15.7	0.216
ICU stay (day)	2.1	2.7	0.176
Bile complication	12.5%	21.8%	0.166
Postoperative PVT	0%	3.2%	0.208
Hepatic vein thrombosis	0%	2.4	0.453
Intraabdominal hemorrhage	8.3%	4.8	0.380
Sepsis	8.1%	16.7	0.098
Primary graft dysfunction	1.6%	0%	0.374

MELD: The Model for End-Stage Liver Disease, ICU: Intensive care unit, PVT: Portal vein thrombosis

MELD (6,7,9). However, we should not ignore the studies showing that the perioperative findings we mentioned above have no relationship with MELD, among the heterogeneous results (6,8,10). In our study, it was observed that cold ischemia time increased with increasing MELD score. Considering the effect of increasing cold ischemia time on graft survival, the effect of increasing MELD score on survival may also be an issue that needs to be investigated in this regard.

In our study, it was observed that as the MELD score increased at different cut-off values (4,7,10,11-14), postoperative intensive care and hospital stay lengthened. No statistical difference was observed between the total ICU and hospital stay times in the groups with MELD values below 20 and above 20.

However, in a group of studies evaluating postoperative complications, no relationship was observed between biliary complications, postoperative intra-abdominal bleeding, infections (15), postoperative hepatic vein thrombosis and portal vein thrombosis (PVT) and MELD elevation (9,14,16,17).

In another group of studies, it was observed that intra-abdominal infections (8) and sepsis (18) increased with increasing MELD score.

Again, in different studies, primary graft dysfunction has not been shown to be associated with increasing MELD scores (8,14).

In our study, no statistical difference was observed between patients with MELD values below 20 and above 20 in terms of postoperative complications such as biliary complications, PVT, hepatic vein thrombosis, sepsis and intra-abdominal bleeding. However, the p value for perioperative blood transfusion ($p = 0.05$) showed that the need for perioperative blood transfusion may statistically increase with increasing MELD score in studies with a larger number of patients.

The limitations of the study are that these parameters were not evaluated according to different MELD scores. Additionally, statistical studies conducted with a higher number of patients in recipients with a much higher MELD score may change the course of the findings. The strength of the

study is that it was conducted with a high number of patients with a MELD cut-off value of 20.

MELD score, as an important factor affecting graft and patient survival, should be carefully examined both in the preoperative preparation process and in the postoperative treatment and support period, and care should be taken in terms of perioperative graft follow-up parameters and postoperative complications in patients with high MELD scores. In addition, considering that cold ischemia time increases with increasing MELD, the importance of preoperative treatment and preparation beco-

mes more evident. The MELD score must be taken into consideration when preparing the patient and making a treatment plan.

Ethics: *This study was approved by the İstanbul Aydın University Non-invasive Clinical Research Ethics Committee with decision number 2023/114.*

Conflict Of Interest: *No conflict of interest was declared by the authors.*

Financial Disclosure: *None declared by the authors.*

Acknowledgments: *None declared by the authors.*

REFERENCES

- Acar Ş, Akyıldız M, Gürakar A, Tokat Y, Dayangaç M. Delta MELD as a predictor of early outcome in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Turk J Gastroenterol* 2020;31:782-9.
- Axelrod DA, Dzebisashvili N, Lentine KL, et al. Variation in biliary complication rates following liver transplantation: implications and outcome. *Am J Transplant* 2015;15:170-9.
- Hung HC, Lee JC, Wang YC, et al. Living-Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: Impact of the MELD Score and Predictive Value of NLR on Survival. *Curr Oncol* 2022;29:3881-93.
- Stratigopoulou P, Paul A, Hoyer DP, et al. High MELD score and extended operating time predict prolonged initial ICU stay after liver transplantation and influence the outcome. *PLoS One* 2017;12:e0174173.
- Xia VW, Du B, Braunfeld M, et al. Preoperative characteristics and intraoperative transfusion and vasopressor requirements in patients with low vs. high MELD scores. *Liver Transpl* 2006;12:614-20.
- Batista TP, Sabat BD, Melo PS, et al. Impact of MELD allocation policy on survival outcomes after liver transplantation: a single-center study in northeast Brazil. *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:57-64.
- Cardoso FS, Karvellas CJ, Kneteman NM, et al. Postoperative resource utilization and survival among liver transplant recipients with Model for End-stage Liver Disease score \geq 40: A retrospective cohort study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:185-91.
- Bleszynski MS, Punnen S, Desai S, et al. Outcomes of liver transplant recipients with high MELD scores: an experience from a Canadian centre. *Can J Surg* 2022;65:E425-E439.
- Kong L, Lv T, Jiang L, Yang J, Yang J. Outcomes of hemi- versus whole liver transplantation in patients from mainland china with high model for end-stage liver disease scores: a matched analysis. *BMC Surg* 2020;20:290.
- González Martínez S, Molina Raya A, Becerra Massare A, et al. Liver Transplantation in Recipients With High Model for End-stage Liver Disease Score. *Transplant Proc* 2018;50:595-7.
- Chok KSh, Chan SC, Fung JY, et al. Survival outcomes of right-lobe living donor liver transplantation for patients with high Model for End-stage Liver Disease scores. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12:256-62.
- Oberkofler CE, Dutkowski P, Stocker R, et al. Model of end stage liver disease (MELD) score greater than 23 predicts length of stay in the ICU but not mortality in liver transplant recipients. *Crit Care* 2010;14:R117.
- Foxton MR, Al-Freah MA, Portal AJ, et al. Increased model for end-stage liver disease score at the time of liver transplant results in prolonged hospitalization and overall intensive care unit costs. *Liver Transpl* 2010;16:668-77.
- Schlegel A, Linecker M, Kron P, et al. Risk Assessment in High- and Low-MELD Liver Transplantation. *Am J Transplant* 2017;17:1050-63.
- Sun HY, Cacciarelli TV, Singh N. Identifying a targeted population at high risk for infections after liver transplantation in the MELD era. *Clin Transplant* 2011;25:420-5.
- Selzner M, Kashfi A, Cattral MS, et al. Live donor liver transplantation in high MELD score recipients. *Ann Surg* 2010;251:153-7.
- Sundaram V, Jones DT, Shah NH, et al. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl* 2011;17:428-35.
- Wernly B, Lichtenauer M, Franz M, et al. Model for End-stage Liver Disease excluding INR (MELD-XI) score in critically ill patients: Easily available and of prognostic relevance. *PLoS One* 2017;12:e0170987.



Aşırı demir yüklenmesi ve hemokromatozis

Iron overload and hemochromatosis

Halil ATASOY, Gökhan AYDIN

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Rize

Giriş ve Amaç: Uzun süreli (on yıl) takip ettiğimiz aşırı demir yüklenmesi ve hemokromatozis olgularımız ışığında ortaya çıkan bulguları, tanı ve tedavideki zorlukları ve eksik yanlarımızı değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** 2012-2022 yılları arasında takip ettiğimiz, aşırı demir birikimi olan hastalar bilgisayar kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi. Transferrin saturasyonu %45'ten yüksek ve serum ferritin düzeyleri erkeklerde 300 ng/dl, kadınlarda 200 ng/dl'den yüksek olan toplam 28 hasta saptandı. Hastalarda hemokromatozis için genetik testler yapıldı. Genetik testlerin pozitif veya negatif oluşuna göre hastalar analiz edildi. **Bulgular:** Toplam 28 hastadan 17'si H63D heterozigot, bir hasta H63D homozigot olarak bulundu. C282Y ve non-HFE hemokromatozise ait gen mutasyonu saptanmadı. On hastada herhangi bir mutasyon saptanmadı. Yirmi sekiz hastanın tümünde transferrin saturasyonu %45'ten büyük ve ferritin düzeyi 300 ng/dl'den yüksekti. H63D heterozigot bulunanların 10'unda (%58.8), mutasyon saptanmayanların 5'inde (%50) hepatosteatoz saptandı. Heterozigot pozitif olan grupta mutasyon saptanmayanlara göre demir birikimi biraz daha yüksekti (ortalama ferritin düzeyi 1478 ng/dl'ye 827ng/dl). Hastaların hepsinde hepatit B yüzey antijeni negatifti. Bir hastada anti-hepatit C virüsü pozitifliği. Magnetik rezonans çekilen 16 hastada demir yüklenmesi düşündürülen sinyal kaybı bulgusu bildirilmedi. Still hastalığına ilişkin ateş, artralji gibi bir bulgu saptanmadı. **Sonuçlar:** Aşırı demir yüklenmesi sık karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte saptandığında ayırıcı tanısı zordur. Hereditör hemokromatozis ve non-HFE hemokromatozis bunların çok az bir kısmını oluşturur. Bulgularımız aşırı demir birikmesinin en sık sebeplerinden birinin non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Aşırı demir birikimi, hemokromatozis, genetik test

Background and Aims: We aimed to evaluate the findings, difficulties in diagnosis and treatment, and our shortcomings in the light of iron overload and hemochromatosis cases that we followed for a long time (ten years). **Materials and Methods:** Patients with excessive iron overload that we followed between 2012 and 2022 were evaluated retrospectively from computer records. A total of 28 patients with transferrin saturation higher than 45% and serum ferritin levels higher than 300 ng/dl in men and 200 ng/dl in women were detected. Genetic testing for hemochromatosis was performed on the patients. Patients were analyzed according to whether the genetic tests were positive or negative. **Results:** Of the 17 of 28 patients were H63D heterozygous and 1 was H63D homozygous. No gene mutations of C282Y and non-HFE hemochromatosis were detected. No mutation was detected in 10 patients. Transferrin saturation was greater than 45 percent and ferritin level was higher than 300 ng/dl in all 28 patients. No patient received blood transfusion. Hepatosteatoz was detected in 10 (58.8%) of those with H63D heterozygous and 5 (50%) of those without mutation. Iron accumulation was slightly higher in the heterozygous positive group than in those without mutations (mean ferritin level 1478 ng/dl vs. 827 ng/dl). All patients were negative for hepatitis B surface antigen. One patient was anti-hepatitis C virus positive. Signal loss suggestive of iron overload was not reported in 16 patients who underwent magnetic resonance imaging. There was no finding related to Still's disease such as fever or arthralgia. **Conclusions:** Although iron overload is not a common condition, its differential diagnosis is difficult when detected. Hereditary hemochromatosis and non-HFE hemochromatosis constitute only a small part of them. Our findings show that one of the most common causes of excessive iron accumulation is due to non-alkoholic fatty liver disease.

Key words: Iron overload, hemochromatosis, genetic testing

GİRİŞ

Aşırı demir yüklenmesi sık karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte saptandığında ayırıcı tanısı zor bir durumdur. Dışardan fazla miktarda de-

mir alınmasına bağlı sekonder sebepler (sık kan transfüzyonları, oral veya intravenöz aşırı demir kullanımı vb) yanında genetik bir bozukluğa bağ-

lı bağırsaklardan aşırı demir emilmesi (herediter hemokromatozis) sonucu primer olarak ortaya çıkabilir. Herediter hemokromatozis 6. kromozomun kısa kolunda ortaya çıkan nokta mutasyonlar sonucu düşük hepsidin seviyeleri ile seyreden, bağırsaklardan aşırı demir emilimi sonucu parankimal dokularda demir birikimine ve bunun sonucunda organ yetmezliklerine yol açan bir hastalıktır (1-3). Otozomal resesif geçişlidir. Bu mutasyonlardan biri C282Y, diğeri H63D mutasyonudur. Bu mutasyonlar düşük penetrasyonlu olduğu için hastalığın ortaya çıkması için biallelik yani homozigot olması gereklidir. Ayrıca birleşik heterozigotluk durumunda da (C282Y/H63D heterozigot) hastalık ortaya çıkabilmektedir. Heterozigot bireylerde eşlik eden alkolik veya non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve viral hepatit yoksa hastalık ilerleyici değildir. Ancak bu hastalıklar eşlik ediyorsa siroza ilerleme olabilir. Heterozigot (C282Y/wild tip veya H63D/wild tip) genel popülasyona benzer. Üçüncü bir HFE gen mutasyonu S65C mutasyonudur (1-4). Bu mutasyonun demir birikimi açısından bir önemi yoktur. Bu durumun bazı hastalıklara karşı koruyucu olabileceğine ilişkin varsayımlar mevcuttur. Ayrıca çok nadir olarak demir metabolizmasında rol oynayan moleküllere (hepsidin, ferroportin, transferrin reseptör 2, he-mojuvenil) karşı da mutasyonlar gelişebilmektedir. Otozomal dominant geçişli bu durumlar non-HFE hemokromatozis olarak adlandırılmaktadır. Tüm dünyada C282Y mutasyonu daha sık görülür (%85). Ülkemizde H63D mutasyonu daha sıktır. C282Y mutasyonu oldukça nadirdir (5-7).

Hemokromatoz saptanan hastalar genellikle asemptomatik olmakta ya da halsizlik yorgunluk ve dispepsi gibi nonspesifik belirtilerle başvurmaktadır (3,4). Çoğu hastada anormal karaciğer testlerinin sebebi araştırılırken saptanmaktadır. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Kadınlarda menstrüasyona bağlı kan kaybı nedeniyle hastalık 10-20 yıl daha geç ortaya çıkmaktadır. Sekonder

demir birikiminde demir daha çok retikuloendo-telyal hücrelerde birikirken, primer birikim daha çok parankimal hücrelerde olmaktadır. Ferritin demir depolayan bir molekül olmakla birlikte aynı zamanda bir akut faz reaktandır. Bu nedenle her türlü inflamasyonda miktarı artar. Bunun için aşırı demir birikimini göstermede serum demirini total demir bağlama kapasitesine bölmekle elde edilen transferrin satürasyonu daha güvenilir bir göstergedir. Transferrin satürasyonunun %45'ten büyük ve ferritin düzeyinin erkekte 300 ng/dl ve kadında 200 ng/dl'den yüksek olması demir yüklenmesini gösterir. Hepsidin dolaşımdaki demir miktarına bağlı olarak karaciğerde yapılır. Enterositler, makrofajlar ve daha az olmak üzere diğer dokulardaki ferroportine bağlanır ve onu parçalar. Hepsidin eksikliğinde ferroportin parçalanamaz ve enterositlerden aşırı demir emilimi olur (1-4,8-12). Ferroportin mutasyonu varlığında transferrin satürasyonu yüksek olmayabilir. Bu durumda aşırı demir birikimi makrofajlarda daha belirgindir. Bu durumda genetik testler yapılarak homozigot veya birleşik heterozigot pozitiflik saptanırsa hemokromatozis tanısı konur. Magnetik rezonans (MR) görüntüleme de sinyal kaybı görülmesi demir birikiminin dolaylı bir göstergesi olabilir ama tek başına yeterli değildir. Karaciğer biyopsisinde aşırı demir birikimi saptanması anlamlıdır. Demir birikimi fokal olabileceğinden biyopsi sonucunun negatif olması tanıyı dışlamaz. Hepatik demir (iron) indeksi (HII) karaciğerdeki demir birikiminin yaşa bölünmesiyle elde edilen bir parametredir. HII'nin 1.9'dan büyük olması parankim hasarı açısından önemlidir (1-4,5,8,9).

GEREÇ ve YÖNTEM

2012-2022 yılları arasında takip ettiğimiz aşırı demir birikimi olan hastalar bilgisayar kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurul Başkan-

lığı'dan onay alındı (13.10.2022 tarih ve 2022/184 sayılı karar). Transferrin saturasyonu %45'ten yüksek ve ferritin düzeyleri erkeklerde 300 ng/dl, kadınlarda 200 ng/dl'den yüksek olan toplam 28 hasta saptandı. Hastalarda hemokromatozis için genetik testler yapıldı (Hereditör hemokromatozis, Next-Generation Sequencing yöntemi ile Illumina platformunda çalışıldı). Genetik testlerin pozitif veya negatif oluşuna göre hastalar analiz edildi.

BULGULAR

Toplam 28 hastadan 17'si H63D heterozigot, 1 hasta H63D homozigot olarak bulundu. C282Y mutasyonu saptanmadı. 10 hastada mutasyon yoktu. Yirmi sekiz hastanın tümünde transferrin saturasyonu %45'ten büyük ve ferritin düzeyi 300 ng/dl'den yüksekti. Hiçbir hastaya kan transfüzyonu yapılmamıştı. 10 hastada alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferazda (AST) minimal yükseklik saptandı. On beş hastada ultrasonografide (USG) hepatosteatoz görüldü. Hiçbir hasta alkol kullandığını bildirmedi. H63D heterozigot bulunanların 10'unda (%58.8), mutasyon saptanmayanların 5'inde (%50) hepatosteatoz (karaci-

ğer yağlanması) saptandı. Heterozigot pozitif olan grupta mutasyon saptanmayanlara göre demir birikimi biraz daha yüksekti (Ortalama ferritin düzeyi 1478 ng/dl'ye 827 ng/dl). Hastaların hepsinde hepatit B yüzey antijeni (HbsAg) negatifti. Bir hastada anti hepatit C virüsü (HCV) pozitif. MR çekilen 16 hastada demir yüklenmesini düşündüren sinyal kaybı bulgusu bildirilmedi. USG'de 4 hastada karaciğer ince granüler görünümdeydi. Ancak bu hastaların albümin, trombosit ve uluslararası normleştirilmiş oran (INR) değerleri normaldi. İki hastaya karaciğer biyopsisi yapılmıştı. Fibrozis derecesi 1 ve 2 olarak bildirildi. Patoloji laboratuvarımızda demir boyaması yeni yapılmaya başlandığından bu hastalarda bu yönde bir bilgi verilmedi. Ferritin düzeyi yüksek olan hastalarda akut inflamasyon lehine bulgu yoktu (C reaktif protein, sedimentasyon vb). Still hastalığına ilişkin ateş, artralji gibi bir bulgu saptanmadı. Bulgularımız Tablo 1'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Aşırı demir yüklenmesi saptanan 28 hastanın sadece biri hemokromatozis tanı kriterlerini sağlıyordu. Kalan 27 hastanın 17'sinde H63D heterozigi-

Tablo 1 Aşırı demir yüklenmesi (iron overload) olgularımızın genel özellikleri

Mutasyon	Transferrin Saturasyonu	Ferritin	ALT-AST	Klinik Özellikler				
				USG	MR	Karaciğer Biyopsisi	Siroz	Ekstra-Hepatik Tutulum
H63D Homozigot N=1	%50	901	ALT: 34 AST: 32	Grade 1 steatoz	Yok	Yapılmadı	Yok	Yok
H63D Heterozigot N=17	%47 - 88 Ort (67.5)	396 - 2560 Ort (1478)	ALT: 12 - 108 Ort (60) AST: 17 - 221 Ort (119)	Hepato-steatoz (N=10) % 58.8 Normal (N=7) %41.2	Yok	Yapılan: 2 Yapılmayan:15	Yok	Yok
Mutasyon Saptanmayan N=10	%42-69 Ort (55.5)	430 - 1225 Ort (827.5)	ALT: 13 - 79 Ort (46) AST: 22-64 Ort (43)	Hepato-steatoz (N=5) %50 Normal (N=4) %40 Anti-HCV (N=1) %10	Yok	Yapılmadı	Yok	Yok

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz;(en düşük ve en yüksek değerler) USG: Ultrasonografi; MR: Magnetik rezonans; Ort: ortalama; HCV: Hepatit C virüsü

got, onunda ise mutasyon saptanmadı. Heterozigot bulunan 17 hastanın onunda, mutasyon saptanmayan on hastanın beşinde olmak üzere toplam 15 hastada hepatosteatoz mevcuttu. H63D homozigot saptanan hastada %45'ten yüksek transferrin saturasyonu, 901 ng/ml ferritin düzeyi ve H63D mutasyonu homozigot olarak pozitif bulundu. ALT, AST değerleri normal olan bu hastada karaciğer biyopsisi yapılmamıştı. Çalışmamızda genetik test yapılan hastalarda C282 Y ve non-HFE hemokromatozis genlerinde (hemojuvenil, transferrin reseptör 2, hepsidin ve ferroportin) mutasyon saptanmadı. Dünyada C282Y mutasyonu daha sık görülmesine karşın ülkemizde nadiren görülmektedir. H63D mutasyonu daha sık görülmektedir (6,7). Aşırı demir yüklenmesi saptanan hastaların 15'inde (%53.5) hepatosteatoz saptandı. H63D heterozigot saptanan hastaların %58.8'inde hepatosteatoz saptandı. Mutasyon saptanmayan hastalarda hepatosteatoz oranı %50 bulundu. Vaka sayısı az olmakla birlikte aşırı demir birikmesi bulunan heterozigot olan hastalarla, mutasyon saptanmayan hastalar arasında hepatosteatoz açısından fark yoktu. Ancak heterozigot olan grupta mutasyon saptanmayan gruba göre ortalama ferritin düzeyleri daha yüksekti. Bulgularımız hepatosteatozun hemokromatozis açısından heterozigot olmayan bireylerde de aşırı demir yüklenmesinin önemli bir sebebi olduğunu göstermektedir. Viral hepatitler diğer bir sebep olmakla birlikte bizim olgumuzda aynı zamanda hepatosteatoz da mevcuttu. Hastalar alkol almadıklarını bildirmişlerdi. Ancak bu bilgi güvenli olmayabilir. Hepatosteatoz, hepatit C ve hemokromatozis dışında kalan hastaların aşırı demir birikimini açıklayacak başka bir faktör saptamadık. Ferritin düzeyinin inflamasyonla artması ve transferrin ölçümlerinin de gıda alımından etkilenmesi yanlış sonuçların ortaya çıkmasına yol açabilir. Tetkiklerin uygun şartlarda tekrar edilmesi bazen bu yanlışları ortadan kaldirabilmektedir.

Magnetik rezonans (MR) görüntüleme karaciğerdeki demir birikimi hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bu bulgu MR'da sinyal kaybı olarak ortaya çıkmaktadır. Günümüzde MR'a eklenen özel yazılımlarla demir birikiminin hepatositlerde mi, yoksa Kupffer hücrelerinde mi olduğu hakkında bilgi edinilebilmektedir (1-4). Bizim bulgularımız on yıllık bir süreyi kapsadığından ve daha önceleri bu konudaki bilgiler eksik olduğundan MR ile elde edebildiğimiz bilgiler yetersizdir.

Çalışmamızda aynı şekilde karaciğer biyopsisi ile elde edebildiğimiz bilgiler de yetersizdir. Aşırı demir birikmesi saptadığımız 28 hastanın sadece birinde hemokromatozis saptamış olmamız, genetik testlerin sensitivitesinin %98 olduğu düşünüldüğünde hastalığın nadir görülmesinin bir sonucudur (5). Burada şaşırtıcı olan hepatosteatozda aşırı demir birikiminin tahmin edilenden daha yüksek bulunmasıdır. Literatürde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) transferrin saturasyonunun genelde %45'in üzerinde olmayacağı bildirilmekle birlikte bizim vakalarımızın çoğunda yüksekti. NAFLD'de demir yüklenmesinin sebebi tam açıklanamamış olmakla birlikte muhtemelen azalmış hepsidin yapımına ve hasarlanmış hepatositlerdeki demir depolarının dolaşıma geçmesinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca hepsidin düzeyinin normal olduğu ancak hepsidin aktivitesinde bozukluk olduğu ileri sürülmüştür (12-15). Hepsidin düzeyi ile karaciğerde demir birikiminin korele olduğu ancak steatohepatit ile uyumlu olmadığı bildirilmiştir. NAFLD bulunan hastaların yarısında aşırı demir yüklenmesi görüldüğünden bu durum dismetabolik hepatik demir yüklenmesi [dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS)] olarak tanımlanmıştır. Terapötik flebotomi ve yaşam tarzı değişikliklerinin karaciğer fonksiyon testlerinde ve metabolik parametrelerde düzelmeye yol açtığı bilinmektedir. Ancak steatohepatite gidisi önleyip önlemediği konusunda yeni araştırmalara ihtiyaç vardır (8-10). Ye Q ve ark. yaptıkları

bir meta analizde C282Y ve H63D polimorfizminin NAFLD için genetik yatkınlık oluşturduğunu bildirdiler. Ayrıca birleşik heterozigot olanlarda da NAFLD ve hepatosellüler karsinom (HCC) riskinin arttığını belirttiler (11). Bulgularımız aşırı demir yüklenmesi bulunan olgularda hemokromatozis saptama oranının düşük olduğunu, hemokromatozis tanısının genetik testler yanında MR ve karaciğer biyopsisinde aşırı demir yüklenmesinin gösterilmesiyle desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak; aşırı demir yüklenmesi sık karşılaşılan bir durum olmamakla birlikte saptandığında ayrıncı tanısı zordur. Herediter hemokromatozis ve non-HFE hemokromatozis bunların çok az bir kısmını oluşturur. Bulgularımız aşırı demir birikme-

sinin en sık sebeplerinden birinin nonalkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı olduğunu göstermektedir. Alkolik karaciğer hastalığı ve viral hepatitlere bağlı aşırı demir birikmesi hakkında daha fazla bilgi için geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul: Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 13.10.2022 tarih ve 2022/184 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. Bacon BR, Fleming RE. Hemochromatosis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 11th ed, Feldman M, Friedman L, Brandt L (Eds), Elsevier, 2020. p1071-80.
2. Bacon BR, Kwiatkowski JL. Approach to the patient with suspected iron overload. Uptodate. Literature review current through: May 2022. | This topic last updated: Jun 09, 2022.
3. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis. Am J Gastroenterol 2019;114:1202-18.
4. McLaren GD, Gordeuk VR. Hereditary hemochromatosis: insights from the Hemochromatosis and Iron Overload Screening (HEIRS) Study. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009;195-206.
5. Uguen K, Scotet V, Ka C, et al. Diagnostic value of targeted next-generation sequencing in suspected hemochromatosis patients with a single copy of the HFE p.Cys282Tyr causative allele. Am J Hematol 2017;92:E664-E666.
6. Yönel O, Hatirnaz O, Akyüz F, et al. HFE gene mutation, chronic liver disease, and iron overload In Turkey. Dig Dis Sci 2007;52:3298-302.
7. Şimşek H, Shorbagi A, Tatar G. What is the future of research for hereditary hemochromatosis in Turkey. Turk J Gastroenterol 2013;24:1-4.
8. Datz C, Müller E, Aigner E. Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease. Minerva Endocrinol 2017;42:173-83.
9. Rametta R, Fracanzani AL, Fargion S, Dongiovanni P. Dysmetabolic hyperferritinemia and dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS): Two related conditions or different entities? Curr Pharm Des 2020;26:1025-35.
10. Rametta R, Dongiovanni P, Pelusi S, et al. Hepcidin resistance in dysmetabolic iron overload. Liver Int 2016;36:1540-8.
11. Ye Q, Qian BX, Yin WL, et al. Association between the HFE C282Y, H63D polymorphisms and the risks of non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: An updated systematic review and meta-analysis of 5,758 cases and 14,741 controls. PLoS One 2016;11:e0163423. Epub 2016 Sep 22.
12. Pietrangelo A. Iron and the liver. Liver Int 2016; 36(Suppl 1):116-23.
13. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2013;2013:1-8.
14. Pietrangelo A. Genetics, genetic testing, and management of hemochromatosis: 15 years since hepcidin. Gastroenterology 2015;149:1240-51.
15. Kelley M, Joshi N, Xie Y, Borgaonkar M. Iron overload is rare in patients homozygous for the H63D mutation. Can J Gastroenterol Hepatol 2014;28:198-202.



Post-transplant biliyer darlığın tedavisinde manyetik kompresyon yöntemi: Olgu sunumu

Magnetic compression method in the treatment of post-transplant biliary stricture:
A case report

✉ Azar ABİYEY¹, ✉ Harun KÜÇÜK¹, ✉ Seçkin ÖZGÜL¹, ✉ Serkan DUMANLI¹,
✉ Gül den BİLİCAN¹, ✉ Mehmet Koray AKKAN², ✉ Murat KEKİLLİ¹

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

Cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen biliyer komplikasyonlar hala yaygındır ve karaciğer nakli sonrasında hasta sağkalımını etkilemektedir. Biliyer darlıklar, genellikle endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi ve perkütan transhepatik kolanjiyografi ile tedavi edilmektedir. Bununla birlikte, biliyer anastomozun tam darlığı durumlarında, cerrahi yeniden anastomoz bir tedavi seçeneğidir. Ancak yeniden anastomoz için cerrahi prosedürler invazivdir ve postoperatif adezyon ve hastaların genel durumu nedeniyle uygulanması zordur. Manyetik kompresyon yöntemi, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi ve perkütan transhepatik kolanjiyografi ile tedavi edilemeyen olgularda, cerrahi gerektirmeyen güvenli bir anastomoz yöntemidir. Burada, canlı donör karaciğer transplantasyonundan sonra manyetik kompresyon yöntemi ile başarılı şekilde tedavi edilen bir olguyu sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Karaciğer transplantasyonu, biliobiliyer anastomoz darlığı, manyetik kompresyon anastomozu

Despite advances in surgical techniques, biliary complications are still common and affect patient survival after liver transplantation. Biliary strictures are usually treated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography and percutaneous transhepatic cholangiography. However, in cases of complete stenosis of the biliary anastomosis, surgical re-anastomosis is a treatment option. However, surgical procedures for re-anastomosis are invasive and difficult to perform due to postoperative adhesion and the general condition of the patients. Magnetic compression method is a safe anastomosis method that does not require surgery in cases that cannot be treated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography and percutaneous transhepatic cholangiography. Here, we present a case successfully treated with magnetic compression method after living donor liver transplantation.

Key words: Liver transplantation, biliobiliary anastomosis stenosis, magnetic compression anastomosis

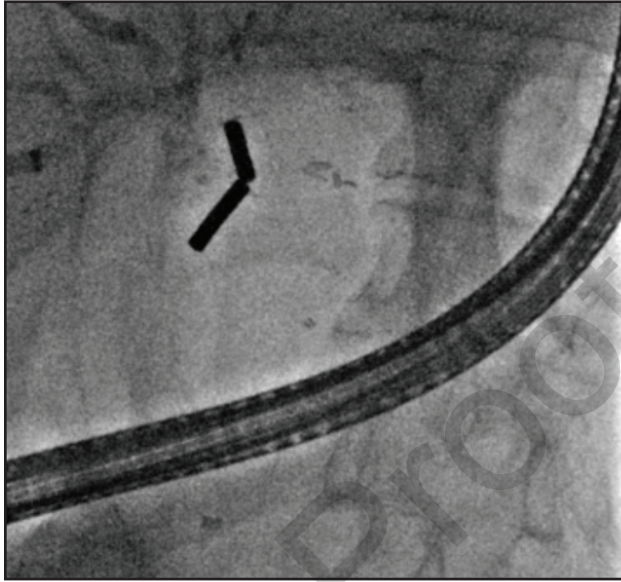
GİRİŞ

Biliyer darlıklar bir dizi benign ve malign nedeni olmakla birlikte canlı donör karaciğer transplantasyonu da dahil olmak üzere biliyer operasyonlardan sonra yaygın görülebilir. Endoskopik ve perkütan yöntemler benign biliyer darlıkların tedavisinde yüksek başarı oranlarına sahiptir. Bununla birlikte, kılavuz tel ileri derecede darlık veya tam tıkanıklık alanlarından geçirilemediğinde bu yöntemlerin uygulanması zordur. Manyetik kompresyon

anastomozu (MKA), biliobiliyer darlık (BBD) ve bilioenterik darlıkları olan hastalarda uygulanabilen, minimal travmatik ve oldukça etkili bir prosedürdür. Biz burada, karaciğer transplantasyonu sonrası koledoko-koledokostomi anastomoz darlığı olan, endoskopik ve perkütan yöntemlerin başarısız olduğu ve manyetik kompresyon yönteminin uygulandığı bir olgudan bahsedeceğiz.

OLGU SUNUMU

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı karaciğer sirozu nedeniyle 2 yıl önce canlı donör karaciğer transplantasyonu yapılan 63 yaşında kadın hasta tarafımıza tıkanma sarılığı nedeniyle yönlendirildi. Hastaya 3 ay önce farklı bir merkezde tıkanma sarılığı nedeniyle endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) yapılmış ve koledoko-koledokostomi anastomoz hattında darlık saptanmış, darlıktan kılavuz telle geçilememiş. Bunun üzerine hastaya perkütan transhepatik ko-

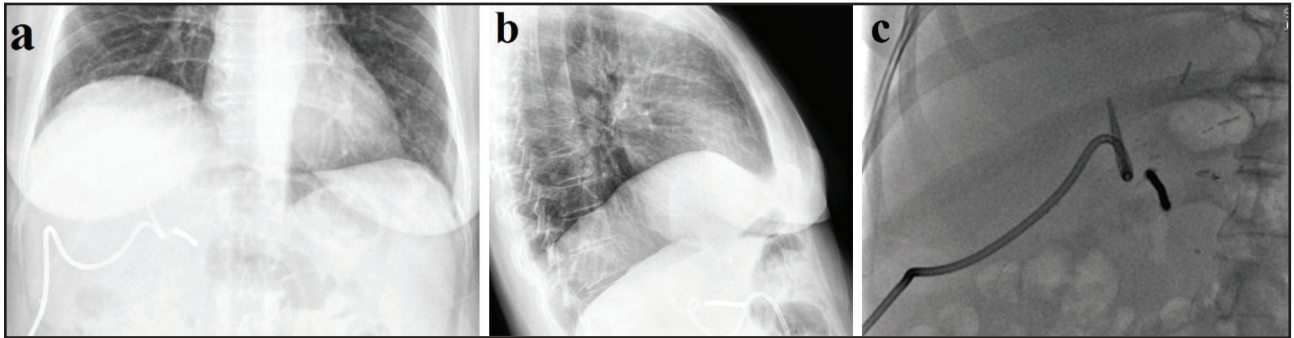


Resim 1 ERCP ve PTK ile magnetlerin ilerletilip ağız-ağıza getirilmesi.

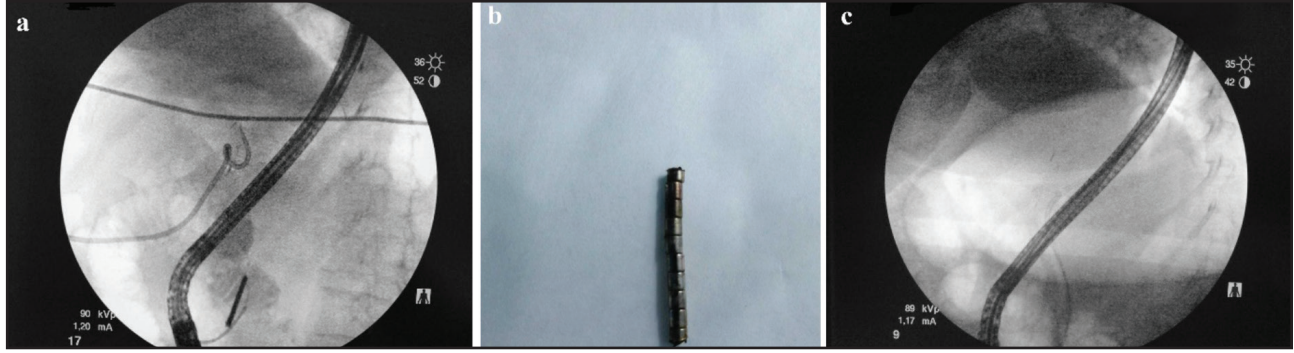
lanjiyografi (PTK) ile dilate intrahepatik safra yollarına drenaj kateteri takılmış. Ardından randevu yöntemi ile ERCP denenmiş, ancak yine de darlık alanından kılavuz telle geçilememiş.

Hastaya tarafımızca manyetik kompresyon yöntemi uygulanması planlandı ve işleme girişimsel radyoloji ekibi ile beraber başlandı. Duodenoskopi papilla karşıya alındıktan sonra, sfinkterotomi kateteri ile koledok selektif olarak kanüle edildi. Kontrast madde verilmesini takiben alınan skopi görüntülerinde koledoko-koledokostomi anastomoz hattında darlık izlendi, koledok en geniş yerinde distalde 10 mm idi, farklı kateter ve farklı kılavuz teller ile çoklu denemelere rağmen darlığın proksimaline geçilemedi. Skopi görüntüsünde sağ posterior intrahepatik safra yollarına (İHSY) uzanan PTK ile takılmış drenaj kateteri izlendi. Hem perkütan kateter üzerinden gönderilen kılavuz tel, hem de koledoktan gönderilen kılavuz tel ile darlık bölgesine geçilemedi. Bunun üzerine, ERCP ile darlık bölgesine 10f taşıyıcı yardımıyla 10f magnet ilerletildi, aynı zamanda perkütan yolla 10f magnet ilerletildi ve magnetlerin ağız-ağıza geldiği görüldü (Resim 1). İHSY'na drenaj kateteri yerleştirildikten sonra işlem sonlandırıldı.

Bir ay sonra hastanın grafisinde magnetlerin tamamen birleştiği ve açısının düzeldiği görüldü (Resim 2). Hastaya ERCP yapıldı ve balon kateteri ile magnetler duodenuma düşürüldükten sonra fileli



Resim 2 A.B. Grafide magnetlerin birleştiği görülüyor, C. ERCP zamanı alınan skopi görüntüsü.



Resim 3 A. Balon kateterle magnetlerin çıkarılması, B. Magnetler, C. İHSY'na takılan stent.

snare ile çıkarıldı. Sağ posterior İHSY'daki PTK kateterine uzanacak şekilde kılavuz tel gönderildikten sonra darlık bölgesini geçecek şekilde 10f 12 cm plastik stent yerleştirildi (Resim 3). PTK ile takılmış olan drenaj kateteri çekildi. Hastaya 2 ay sonra kontrol ERCP yapılması ve darlık bölgesine ikinci bir stent takılması ve darlık bölgesi yeteri kadar dilate olduktan sonra stentlerin çekilmesi planlandı.

Olgu sunumuyla ilgili olarak aileden yazılı onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Karaciğer transplantasyonundan sonra, alıcıların yaklaşık %5-30'unda biliyer komplikasyonlar gelişebilmektedir. En sık görülen biliyer komplikasyonlar safra kaçakları, anastomoz darlıkları ve intrahepatik darlıklar, taşlar ve ampuller disfonksiyondur. Striktür oluşumu tipik olarak zamanla tedrici olarak gelişir. Biliyer darlıklar en sık görülen geç biliyer komplikasyon türüdür (> 3 ay) ve tipik olarak iskemi/reperfüzyon hasarı, vasküler yetmezlik veya yanlış tekniğin neden olduğu fibrotik iyileşmeden kaynaklanır (1-3).

Karaciğer nakli sonrası biliyer darlıklar, anastomoz darlıkları (AS) ve anastomoz dışı darlıklar (NAS) olarak sınıflandırılır. Bu 2 tipin ayırım-

ları klinik olarak anlamlıdır. NAS, karaciğer transplantasyonundan sonra tüm darlık komplikasyonlarının %10 ila %25'ini oluşturur, genellikle daha uzundur ve anastomoz darlıklarından daha erken ortaya çıkar. AS ise izoledir, anastomoz bölgesine lokalizedir ve boyları kısadır (3).

Tarihsel olarak, ortotopik karaciğer transplantasyonu sonrası biliyer darlıkların tedavisi, Roux-en-Y hepatikojejunostomi şeklinde cerrahi rekonstrüksiyondan oluşuyordu. Günümüzde ise biliyer darlıkların tedavisinde endoskopik teknikler kullanılmaktadır (4). Başarı oranının daha düşük olması ve olası komplikasyonlar (kanama, safra sızıntısı vs) nedeniyle perkütan yöntem ikinci basamak olarak kullanılmaktadır. Cerrahi revizyon önceki işlemlerde başarısız olan hastalar için ayrılmıştır ve diğer her şey başarısız olduğunda ise yeniden transplantasyon son seçenektir (5).

Manyetik kompresyon anastomozu (MKA), ileri derecede darlık veya tam tıkanıklığın olduğu biliyer darlıkların tedavisinde cerrahi olmayan bir teknik olarak uygulanmıştır. MKA, darlığın her iki ucuna mıknatıslar yerleştirilerek tıkanmış safra kanalını yeniden kanalize etme yöntemidir. Mıknatısların çekme kuvveti stenotik lezyonun nekrozuna neden olur ve yeni bir fistül yolu oluşur. Bu nedenle, nüks oranı diğer geleneksel tedavilere göre daha düşük görünmektedir. MKA ile rekanalizasyondan

sonra enfeksiyon riski düşüktür. Bununla birlikte, MKA'nın uzun vadeli etkinliği, büyük ölçekli çalışmalar ile araştırılmalıdır. Aynı zamanda MKA yaygın olarak kullanılmamaktadır çünkü kullanılan mknatıslar ve ekipman ticari olarak mevcut değildir ve MKA için belirtilen durumlar nispeten nadirdir (6,7).

Manyetik kompresyon anastomozu, geleneksel endoskopik veya perkütan yöntemlerle çözülemeyen

ciddi veya tamamen tıkalı biliyer darlıkların tedavisi için kullanılan alternatif bir yöntemdir. MKA, çeşitli operasyonlardan sonra oluşan bilio-biliyer ve bilioenterik darlıkların yönetiminde güvenli ve uygulanabilir bir yöntemdir.

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

KAYNAKLAR

1. Tung BY, Kimmey MB. Biliary complications of orthotopic liver transplantation. Dig Dis 1999;17:133-44.
2. Chang JH, Lee IS, Choi JY, et al. Biliary stricture after adult right-lobe living-donor liver transplantation with duct-to-duct anastomosis: long-term outcome and its related factors after endoscopic treatment. Gut Liver 2010;4:226-33.
3. Ryu CH, Lee SK. Biliary strictures after liver transplantation. Gut Liver 2011;5:133-42.
4. Schwartz DA, Petersen BT, Poterucha JJ, Gostout CJ. Endoscopic therapy of anastomotic bile duct strictures occurring after liver transplantation. Gastrointest Endosc 2000;51:169-74.
5. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. Liver Transpl 2008;14:759-69.
6. Jang SI, Kim JH, Won JY, et al. Magnetic compression anastomosis is useful in biliary anastomotic strictures after living donor liver transplantation. Gastrointest Endosc 2011;74:1040-8.
7. Jang SI, Cho JH, Lee DK. Magnetic Compression Anastomosis for the Treatment of Post-Transplant Biliary Stricture. Clin Endosc 2020;53:266-75.



Hepatotoxicity case due to interferon beta-1a use

İnterferon beta-1a kullanımına bağlı gelişen hepatotoksisite vakası

• Ramazan YOLAÇAN¹, • Bekir KAYA², • Ümit KARABULUT¹, • Ali ÜZEL¹,
• Feyzullah UÇMAK¹, • Muhsin KAYA¹

Departments of ¹Gastroenterology and ²Internal Medicine, Dicle University School of Medicine, Diyarbakır, Turkey

İnterferon β -1a is an immunomodulatory drug widely used in the treatment of multiple sclerosis. Liver dysfunction is a common side effect of this drug and usually develops within the first 6 months of starting interferon therapy. Here, we present our case who developed hepatotoxicity secondary to interferon β -1a treatment.

Key words: Multiple sclerosis, liver dysfunction, interferon β

İnterferon β -1a, multipl skleroz tedavisinde yaygın olarak kullanılan immünomodülatör bir ilaçtır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu bu ilacın yaygın bir yan etkisi olup genellikle interferon tedavisine başlandıktan sonraki ilk 6 ay içinde gelişir. Burada, interferon β -1a tedavisine sekonder hepatotoksisite gelişen vakamızı sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, karaciğer fonksiyon bozukluęu, interferon β

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system that causes neuronal damage and irreversible disability (1). Interferons are a family of cytokines that play a role in the regulation of innate and adaptive immunity. Interferon beta-1a (INFB-1a) is a widely used immunomodulator drug for the treatment of MS (2). It is thought that this drug causes hepatotoxicity by directly damaging hepatocytes or inducing autoimmunity against the liver (3,4). Hepatotoxicity is more common in men, but tends to be more severe in women (5). In patients receiving this therapy, liver dysfunction usually develops within the first 6 months after treatment, and most cases are asymptomatic (3,6-10). In case of excessive elevation of liver enzymes (more than 20 times normal) or jaundice, the drug should be dis-

continued immediately, in case of mild elevation of enzymes (5 to 20 times the normal value), the dose should be reduced. Enzymes gradually return to normal after dose reduction or discontinuation of the drug (3,6,8,10).

CASE REPORT

A 21-year-old female patient is being followed up by the neurology department with the diagnosis of multiple sclerosis. Interferon β -1a (Rebif®, Serono) 44 μ g three times a week was started 3 months ago. The patient, whose liver function tests were normal before the treatment and in the first two months after the treatment, was sent to our polyclinic in the third month of the treatment due to weakness, nausea, yellowing of the body and dete-

rioration of liver function tests. The patient, who had no previous liver and biliary tract disease, had no history of alcohol, prescription or over-the-counter drug use. Her physical examination was unremarkable except for jaundice on the sclera and skin. In laboratory tests; alanine aminotransferase (ALT) 528 IU/L, aspartate aminotransferase (AST) 643 IU/L, gamma glutamyl transferase (GGT) 154 IU/L, alkaline phosphatase (ALP) 167 IU/L, serum total bilirubin 15.8 mg/dL and conjugated bilirubin 8.97 mg/dL was found to be pathological. Complete blood count was normal. Viral (hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, rubella virus, herpes virus) and auto-immune markers were negative. There was no pathology in the abdominal ultrasonography. It was thought that hepatotoxicity developed due to the interferon used in the patient. Interferon treatment was discontinued and ursodeoxycholic acid 750 mg/day was started. After the interferon treatment was stopped, the patient's complaints of nausea and fatigue decreased. The patient, whose liver enzymes and bilirubin levels regressed, was discharged on the 6th day of hospitalization and followed up on an outpatient basis. The biochemistry results during the clinical follow-up of the patient are shown in Table 1. Written informed consent was obtained from the patient.

DISCUSSION

Drug-induced liver injury (DILI) is classified as hepatocellular, cholestatic, and mixed type according to ALT and ALP levels (11). Most cases of DILI are asymptomatic. Those who are symptomatic may present with the usual symptoms of acute liver injury such as fatigue, nausea, abdominal pain, jaundice, itching and dark urine. It may also manifest as acute liver failure, chronic hepatitis and cirrhosis (12). In our case, hepatocellular type liver damage developed due to interferon use. The pathophysiological mechanisms of INF-1a hepatotoxicity are not fully understood. INF-1a has a direct toxic effect on hepatocytes. It is thought to cause hepatotoxicity by causing changes in the fine structure of hepatocytes, which play a role in gene expression and protein synthesis, and by suppressing the activity of cytochrome P-450 isoenzymes, which can change the metabolism of other drugs (13-15). Liver dysfunction has been observed frequently in MS patients receiving interferon therapy, and it has been observed that it mostly develops within 6 months of treatment (3,6-10). It is recommended that serum aminotransferase levels be monitored regularly every 3 months during the first year of treatment. If unexplained symptoms of possible liver injury develop, such as fever, mal-

Table 1 The biochemistry results during the clinical follow-up.

	During Hospitalization	1 st day	3 rd day	6 th day	25 th day
AST (U/l)	643	488	333	251	32
ALT (U/l)	528	401	295	258	35
ALP (U/l)	167	137	144	134	117
GGT (U/l)	154	135	110	94	83
Total bilirubin (mg/dl)	15.8	15.5	9.78	7.09	1.54
Direct bilirubin (mg/dl)	8.97	7.58	5.33	3.71	1.22

AST: Aspartate aminotransferase (normal value 10-35 U/L), ALT: Alanin aminotransferase (normal value 10-40 U/L), ALP: Alkaline phosphatase (normal value 40-150 U/L), GGT: Gama glutamil transferase (normal value 9-64 U/L)

aise, abdominal pain or jaundice, evaluation and follow-up are recommended (16). Elevated liver function tests are usually asymptomatic and enzymes return to normal when treatment is continued or the dose is reduced. Hepatotoxicity, which led to drug discontinuation, developed in less than 1% of patients (6,8). However, more severe symptomatic cases have been reported in the literature, two of which were liver transplant cases.

Elevated liver enzymes due to interferon is a common condition. What makes our case different is the development of hepatotoxicity, which causes discontinuation of the drug, which is less than 1% in the literature. Histopathological examination in the picture of toxic hepatitis does not show which drug caused the damage, but gives important information to the clinician about the type and degree of damage and the course of the disease. Therefore, liver biopsy is not routinely recommended in cases

of suspected drug-induced hepatotoxicity. However, in the case of underlying liver disease, liver biopsy may be planned if the clinical picture does not fully explain the drug-induced damage. In our case, the diagnosis of interferon-induced hepatotoxicity was made based on the normal laboratory parameters before interferon treatment, the use of other drugs and alcohol, the absence of liver and biliary tract disease, the absence of other hepatotoxic agents in the investigations for the etiology, and the normalization of liver enzymes and bilirubin values in the follow-ups. In conclusion, hepatotoxicity may develop in MS patients treated with Interferon β -1a. Therefore, MS patients who will receive interferon therapy should be followed up for liver damage before and during treatment.

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

REFERENCES

- Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221-34.
- No authors listed. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB multiple sclerosis study group. *Neurology* 1993;43:655-61.
- Francis GS, Grumser Y, Alteri E, et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-beta-1a: incidence and clinical significance. *Drug Saf* 2003;26:815-27.
- M. Pulicken, A. Koteish, K. DeBusk, P.A. Calabresi. Unmasking of autoimmune hepatitis in a patient with MS following interferon beta therapy. *Neurology* 2006;66:1954-5.
- Fontana RJ, Hayashi P, Bonkovsky HL, et al. Presentation and outcomes with clinically apparent interferon beta hepatotoxicity. *Dig Dis Sci* 2013;58:1766-75.
- Andersen O, Elovaara I, Farkkila M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:706-10.
- PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36.
- No authors listed. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998;352:1498-504. Erratum in: *Lancet* 1999;353:678.
- Tremlett H, Seemuller S, Zhao Y, et al. Liver test abnormalities in multiple sclerosis: findings from placebo-treated patients. *Neurology* 2006;67:1291-3.
- Chan S, Kingwell E, Oger J, Yoshida E, Tremlett H. High-dose frequency beta-interferons increase the risk of liver test abnormalities in multiple sclerosis: a longitudinal study. *Mult Scler* 2011;17:361-7.
- Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
- Björnsson E, Davíðsdóttir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol* 2008;50:511-7.

13. Itoh S, Marutani K, Matsuo S. Changes in ultrastructure of hepatocytes and liver test results before, during and after treatment with interferon-beta in patients with HBeAg positive chronic active hepatitis. *Dig Dis Sci* 1992;37:1260-7.
14. Careli M, Porras MC, Rizzardini M, Cantoni L. Modulation of constitutive and inducible hepatic cytochrome P-450 by interferon beta in mice. *J Hepatol* 1996;24:230-7.
15. Farnsworth A, Flaman A, Prasad SS, et al. Acetaminophen modulates the transcriptional response to recombinant interferon-beta. *PLoS One* 2010;5:11031.
16. Olek MJ. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. <http://www.uptodate.com/contents/search>. Accessed 2 December 2012.



Perianal Langerhans hücreli histiyositoz

Perianal Langerhans cell histiocytosis

• Vedat GÖRAL¹, • Ece ALTUN², • Ferhat ÖZDEN³, • Ömür Gökmen SEVİNDİK⁴,
• Kerem Mert GÖRAL⁵

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Gastroenteroloji Bölümü, ²Dermatoloji Bölümü, ³Patoloji Bölümü, ⁴Hematoloji Bölümü, İstanbul

⁵Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Langerhans hücreli histiyositoz, nadir görülen ve patogenezi henüz tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Etiyolojisinde çevresel etmenler, enfeksiyonlar, immünolojik ve genetik etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Langerhans hücreli histiyositoz, antijen sunan hücrelerin bir bozukluğudur. Monositer fagositer sistemin en sık görülen hastalığıdır. Bazen dendritik hücrelerin nasıl çalıştığını kontrol eden genlerde mutasyonlar (değişiklikler) gelişir. Bunlar BRAF, MAP2K1, RAS ve ARAF genlerinin mutasyonlarını içerir. Histopatolojisinde; Langerhans hücreleri kadar T-hücreleri, eozinofil, makrofajlar gibi inflamasyon hücreleri yanında, çok çekirdekli dev hücreler dikkati çeker. Hastalığın klinik olarak geniş bir yelpazesi vardır. Tutulan doku ve organlara göre klinik seyir çeşitlilik gösterir. Klinikte bazen kendiliğinden iyileşme olabildiği gibi, hastalık ilerleyici ve ölümcül de olabilir. Burada uzun yıllar tedavi sonunda Langerhans hücreli histiyositoz tanısı alan bir vakayı sunacağız.

Anahtar kelimeler: Perianal lezyon, Langerhans hücreli histiyositoz, Diabetes insipidus, hipofizer yetmezlik

Langerhans cell histiocytosis is a rare disease with an unknown pathogenesis. It is thought that environmental factors, infections, immunological and genetic factors play a role in its etiology. Langerhans cell histiocytosis is a disorder of antigen presenting cells. It is the most common disease of the monocytic phagocytic system. Sometimes mutations (changes) develop in genes that control how dendritic cells function. These include mutations of the BRAF, MAP2K1, RAS, and ARAF genes. In the histopathology; Inflammatory cells such as T-cells, eosinophils, macrophages as well as Langerhans cells, multinucleated giant cells attract attention. The disease has a wide clinical spectrum. The clinical course varies according to the tissues and organs involved. Sometimes spontaneous recovery may occur in the clinic, as well as the disease may be progressive and fatal. Here, we will present a case diagnosed with Langerhans cell histiocytosis after many years of treatment.

Key words: Perianal lesion, Langerhans cell histiocytosis, Diabetes insipidus, pituitary insufficiency

GİRİŞ

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) nadir görülen ve patogenezi henüz tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Görülme sıklığı, 1-2/milyon kişi düzeyindedir. Etiyolojisinde çevresel etmenler, enfeksiyonlar, immünolojik ve genetik etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. LHH, antijen sunan hücrelerin bir bozukluğudur. Monositer fagositer sistemin en sık görülen hastalığıdır. Bazen dend-

ritik hücrelerin nasıl çalıştığını kontrol eden genlerde mutasyonlar (değişiklikler) gelişir. Bunlar BRAF, MAP2K1, RAS ve ARAF genlerinin mutasyonlarını içerir. Histopatolojisinde Langerhans hücreleri kadar T-hücreleri, eozinofil, makrofajlar gibi inflamasyon hücreleri yanında, çok çekirdekli dev hücreler dikkati çeker. Hastalığın klinik olarak geniş bir yelpazesi vardır. Tutulan doku ve

organlara göre klinik seyir çeşitlilik gösterir. Klinikte bazen kendiliğinden iyileşme olabildiği gibi hastalık ilerleyici ve ölümcül de olabilir (1).

OLGU SUNUMU

Yirmi sekiz yaşında erkek hasta, tarafımıza ishal ve perianal yara şikayeti ile başvurdu. Şikayetleri 2021'den beri devam etmekte imiş. 2018 yılında aniden çok susama ve su içme şikayeti olmaya başlamış. Yapılan tetkiklerde Diabetes insipidus (Dİ) tanısı konulmuş, ilaç tedavisi olarak desmopressin 120 mgr/gün tablet kullanmış. 2019 yılında tedavisi kesilmiş. Hastanın şikayetleri gerilemiş. 2021 yılının Mart ayında, perianal lezyonlar oluşmaya başlamış. Perianal lezyonlar için, Crohn hastalığı olabileceği düşünülmüş ancak ilaç tedavisi alınmamış. Hastamızın dişlerinde dökülme, kas ve kemik ağrıları ve infertilite de mevcutmuş. Şikayeti devam ettiğinden dolayı, Kazakistan'dan tetkik ve tedavi için bize başvurdu.

Fizik muayenede hastada tüylenmede azalma, anal bölgede ciltte ciddi erozyon, ülserasyon ve akıntı (Resim 1), saçlı deride kızarıklık ve yer yer kanamış lezyon (dermatit?) mevcuttu. Sağ dış kulakta krutlu lezyon (tutuluma), ağız içinde dişler eksik, dökülmüş, çarpık dismorfik görünümde (Resim 2), boyun ön kısmında 2 cm'lik açıklık (tutuluma bağlı) (Resim 3), testisleri bilateral atrofik görünümde idi. Santral sinir sistemi (SSS) doğal, kardiyovasküler sistem (KVS) doğal, batin rahat defans rebound yok, pretibial ödem yoktu.

Hastanın yapılan laboratuvar tetkiklerinde; tüberküloz [TBC (Quantiferon TB-Gold test)] negatif, C-reaktif protein (CRP) yüksek, hepatit B virüs (HBV) ve hepatit C virüs (HCV), insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV), Covid-19 testi negatif idi. Hastada anemi, lökopeni (kemik iliği tutulumuna bağlı), prolaktin seviyesinde hafif yükseklik, serum insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), testesteron, adrenokortikotropik hormon (ACTH)



Resim 1 Perianal bölgede ülser, erozyone ve akıntılı görünüm.



Resim 2 Boyun ön kısmında tutuluma bağlı görünüm.



Resim 3 Yüzen diş görüntüsü, eksik ve dökülmüş dişler.

düzeyi, T3, T4, folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) seviyeleri düşük düzeyde idi. Hastadaki bulgular, hipopituitarizm olarak değerlendirildi. Serum sodyum seviyesi, 150-185 arasında değişmekte idi. Hipernatremiye nazaran hastanın susama hissetmemesi, hipotalamik tulum ile izah edildi. İdrar dansitesi 1003 idi. Karaciğer enzimleri, pankreas ve böbrek fonksiyon testleri normal idi. İnterlökin-6 (İL-6) düzeyi 47 pg/ml (n < 7pg/ml), protein elektroforezinde serum alfa-1, alfa-2 ve hafif zincir düzeyleri hafif artmış idi. 24 saatlik idrar immünfiksasyon testinde, kappa hafif zincirleri ve lambda hafif zincir düzeyleri normal idi.

Beyin magnetik rezonans (MR) incelenmesinde; hipotalamik kitle (2 x 15 cm boyutlarında, nodüller yumuşak doku yapısında), stalkta ve hipofiz glandında atrofi, Dİ lehine nörohipofiz sinyalinde kayıp, hipotalamik tutulum, hipotalamik kitlenin vazojenik ödemine bağlı mezensefalon, anterior komissür, optik kiazmada ödem mevcuttu. Dış kulak kanalında primer hastalık tutulumu lehine bulgular, mastikatör boşlukta, pterygopalatin boşlukta, sağ petröz kemikte, sfenoid kemik pterigoid platelerinde, sağ maksiller sinüste diş köküne ve sert damağa dek uzanım gösteren ve primer hastalık tutulumu lehine değerlendirilen infiltratif yumuşak dokular saptandı.

Batın ultrasonografi (USG) ve akciğer grafisi normal idi.

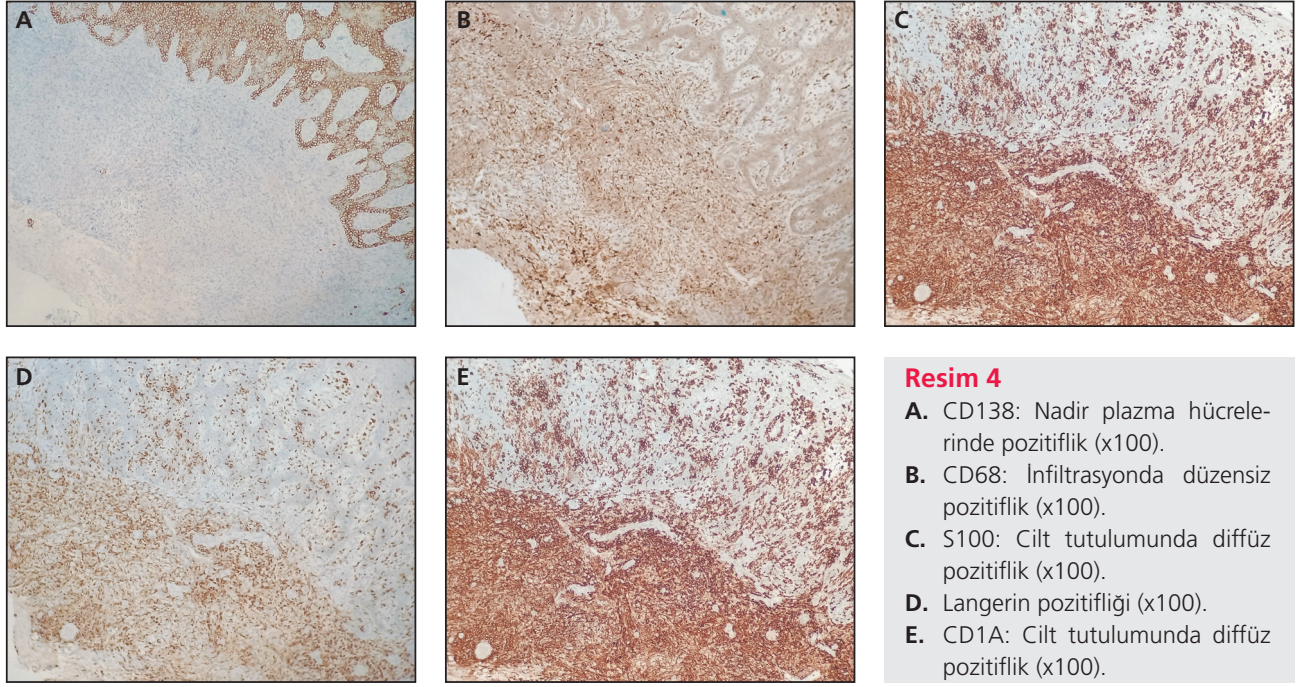
Onkolojik pozitron emisyon tomografi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT)'de; hipotalamusta tanımlanan nodüller yumuşak doku yapılanmasında, yoğun patolojik artmış flüorodeoksiglukoz (FDG) tutulumu izlenmekte idi. Sağ dış kulak yolunda patolojik artmış FDG tutulumu, sağ maksiller kemik üst kesiminde, sert damakta, sağ mastikatör boşlukta ve bilateral pterigoid kemikte patolojik artmış FDG tutulumu, dil ve dil kökünden başlayarak boyun ön kesiminde deriye kadar uzanan,

içerisinde hava ve yumuşak doku dansiteleri bulunan alanda, patolojik artmış FDG tutulumu, paratrakeal bölgede, bilateral tiroid kartilajı da destrükte eden geniş bir alanda hava dansiteleri olan patolojik hipermetabolik lezyonlar, juguler çentikten manubrium sterni posterioruna doğru uzanan yumuşak doku yapılanmasında artmış patolojik FDG tutulumu, sol gluteal bölgede, gluteus maksimus kasından başlayarak cilt altına uzanan sıvı dansitesindeki lezyonda, heterojen tarzda patolojik artmış FDG tutulumu izlenmekte idi. Rektum alt kesiminden başlayarak perineye ve sol paratestiküler alana kadar uzanan, fistül traktında artmış FDG tutulumu, diyafram ön kesiminde, sol alt kadranda karın ön duvarında, sağda karın arka duvarında, sol biceps femoris kasında, sol obturator internus ile eksternus kasları arasında ve sol gluteus maksimus kasında tanımlanan kasları tutan lezyonlarda patolojik artmış FDG tutulumu, kemik iliğinde diffüz artmış FDG tutulumu izlenmekte idi.

Perianal lezyondan yapılan biyopsinin patolojik incelenmesinde, Langerhans hücreli histiyositoz [CD1a pozitif, S100 pozitif, Langerin pozitif, CD 68 pozitif, CD 138 az sayıda Langerhans hücrelerinde pozitif, lezyonda negatif, düz kas antikoru (SMA) negatif] saptandı (Resim 4A-E).

Tedavi olarak; desmopressin dozu spray 0.1 mgr intranasal, hidrokortizon 20 mgr (total) tablet, pantoprazol 40 mgr 1 x 1 sabah aç, levotiroksin 50 mgr tablet 1 x 1, testosteron tedavisi planlandı.

Yara sürüntüsü kültüründe aerobik kültürde, oksasiline duyarlı *Staphylococcus aureus* üredi ve ampicilin/sulbaktam tedavisi başlandı. Hematoloji/Onkoloji servis hekimine konsülte edilerek, ilaç tedavisi planlandı. Hasta, tedavisine kendi ülkesinde devam edeceği için taburcu edildi. Vaka sunumunun yayınlanması için hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.



Resim 4

- A. CD138: Nadir plazma hücrelerinde pozitiflik (x100).
- B. CD68: İnfiltrasyonda düzensiz pozitiflik (x100).
- C. S100: Cilt tutulumunda diffüz pozitiflik (x100).
- D. Langerin pozitifliği (x100).
- E. CD1A: Cilt tutulumunda diffüz pozitiflik (x100).

TARTIŞMA

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH) nadir görülen ve patojenezi henüz tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır (1-10). Etiyolojisinde çevresel etmenler, enfeksiyonlar, immünolojik ve genetik etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. LHH, antijen sunan hücrelerin bir bozukluğudur. Nadir görülen bir hastalık olup, sıklığı 1-2/milyon kişi sıklığındadır. Monositer fagositer sistemin en sık görülen hastalığıdır (8-10). Histopatolojisinde Langerhans hücreleri kadar, T-hücreleri, eozinofil, makrofajlar gibi inflamasyon hücreleri yanında, çok çekirdekli dev hücreler dikkati çeker. Hastalığın klinik olarak geniş bir yelpazesi vardır. LHH tek bir klinik sunum yapabileceği gibi, birçok sistemi de tutabilir (11-25). Tutulan doku ve organlara göre farklı klinik seyir gösterir. Klinikte bazen kendiliğinden iyileşme olabildiği gibi, hastalık ilerleyici ve ölümcül de olabilir.

Yetişkin kutanöz LHH lezyonları, sıklıkla kafa derisi, yüz ve dış genital bölgede bulunur ve en yaygın olarak seboreik dermatite çok benzeyen kaşın-

tılı deri lezyonları olarak ortaya çıkar ve genelde fleksural ve intertriginöz bölgeyi etkiler. Kutanöz lezyonlar ayrıca kırmızı veya mor nodüller, eritematöz papüller, ülserasyonlar ve apseler olarak da görünebilir. Şiddetli akut formlar, kaşıntılı ve eroziv lezyonlarla birlikte nekrotizan plaklar olarak ortaya çıkabilir LHH'de kulak arkası, koltuk altı ve kafa derisi gibi intertriginöz ve seboreik alanlar, seboreik dermatite benzer kaşıntılı cilt lezyonları, en sık görülen cilt bölgeleridir. Akut formlar; ağrılı, kaşıntılı, pullu veya eroziv lezyonlara ek olarak, hemorajik ve hatta nekrotizan plaklar olarak ortaya çıkabilir. LHH tipik olarak; biyopside, CD1a, S100 proteini ve langerin ekspresyonu ile birlikte.

LHH, soliter lezyondan multisistem tutulumuna kadar oldukça geniş bir spektrumda görülür (1-7). LHH'de klinik bulgular çok değişkendir. Klinik tablo bir organ tutulumundan, birçok organ tutulumuna kadar değişebilir. LHH'de klinik belirti ve bulgular, tutulan organa ve etkilenme derecesine

göre farklılık göstermektedir. Hastalık, tutulan organ ve sistem sayısına göre lokalize veya sistemik form olarak isimlendirilir. Büyük çocuklarda genellikle, kemik tutulumu ile lokal şişlik, ağrı ve fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği lokalize form görülür. En sık tutulum yerleri sırası ile; kemik, cilt, merkezi sinir sistemi (MSS), karaciğer, dalak, kulak, akciğer, endokrin sistem, gastrointestinal mukoza ve gözlerdir (18). Diğer gözlenen belirtiler; anemi, trombositopeni, ekzoftalmi, diş eti lezyonlarıdır. Hastalara tanı konmasıyla semptomların başlangıcı arasındaki süre 1-4 yıl kadar olabilirken, bazı olgularda bu süre 20 yıla kadar uzayabilmektedir. Tedaviye dirençli pürülan otitis media varlığında, dış kulak yolunda da eşlik eden cilt lezyonları varsa, LHH'den şüphelenmek gerekir.

Multisistem tutulumu olan hastaların %10-20'sinde MSS tutulumu vardır (10-12). Langerhans hücreli histiyositoz, MSS'de en sık hipotalamik/hipofizer aksı tutar. Tutulum üç şekilde olabilir; yer kaplayıcı lezyon, nörodejeneratif değişiklikler ve endokrin sistem tutulumu. Yer kaplayıcı lezyonlar, genellikle MR'da serebral kortekste çevresi ödemli bir görüntü oluştururlar. Nörodejeneratif tutulumda ise, progresif serebellar disfonksiyon (nistagmus, dizartri, hipotoni, spastik tetraparezi, psödobulber paralizi, kranyal sinir tutulumu gibi) vardır. Bu durumda MR görüntüleme, serebellumun dentat nükleus bölgesinde artmış sinyal intensitesi görülür. Daha sonra sıklıkla serebellar atrofi gelişir. Ayrıca bazal ganglionlar, pons ve orta beyinde de benzer değişiklikler olabilir. Serebral

hemisferler, koroid plexus, spinal kord, optik traktus ve sinirler de etkilenebilmektedir (11,12). Lezyon hipofiz bezinde olabileceği gibi, hipotalamus düzeyinde de olabilir. Dİ gelişiminin sıklığı, farklı serilerde çok geniş bir aralıkta verilmektedir (%2-40). Dİ, LHH tanısı konulmadan, aylar veya yıllar önce görülebilir. Dİ için risk faktörleri; hastalığın sistemik formu, özellikle frontal, orbital, orta kulak ve mastoid kemik gibi kraniyofasyal kemik lezyonlarının görülmesi olarak sıralanabilir.

Hastalıkta oluşan Dİ, hastalığın bazen ilk bulgusu olabilir ve hipofizin histiyositik infiltrasyonunu gösterir. Genelde Dİ'den yıllar sonra cilt lezyonları ve özellikle perianal tutulum olmaktadır. Perianal bölgenin tutulması, klinik olarak kondiloma akuminata veya kondiloma latayı taklit edebilir. Mikroskopideki ayırıcı tanıda, lenfoma, taşlı yüzük karsinomu ve melanom dikkate alınmalıdır. Kesin tanı, CD1a, S100 proteini ve langerin (CD 207) için yaygın pozitiflik ile doğrulanır. Biyopsiler genellikle tekrarlanan topikal terapötik girişimlerin, başarısızlığı nedeniyle yapılır. Bildirilen vakaların çoğu vinkristin, vinblastin, prednizolon, etoposid, siklofosfamid, doksorubisin ve metotreksat kullanımından sonra remisyona girmektedir. Bazen de, abdominoperineal rektum rezeksiyonu ve kolostomi gibi agresif tedaviler de bildirilmiştir (26-30).

Sonuç olarak, LHH nadir bir hastalıktır. Dİ olan genç hastalarda, lokal tedavilere cevap vermeyen perianal ülserasyon veya lezyon varsa, ayırıcı tanıda Langerhans hücreli histiyositoz hastalığı düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Field M, Inston N, Muzaffar S, Cruickshank N. Perianal Langerhans cell histiocytosis. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1141-2.
2. Mango JCC, D'Almedia DG, Magalhaes JP, et al. Perianal Langerhans cell histiocytosis case report and review of literature. *Rev Bras Coloproctol* 2007;27:1.
3. Hamdan M, Qiao JC, Fikfak V. Adult-onset perianal Langerhans cell histiocytosis presenting as pruritus ani: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2021;15:357.
4. Chauffaille Mde L, Valério RM, Diniz CM, et al. Langerhans cell histiocytosis. *Sao Paulo Med J* 1998;116:1625-8.

5. Weitzman S, Egeler RM. Histiocytic disorders of children and adults: introduction to the problem, overview, historical perspective and epidemiology. In: Weitzman S, Egeler RM, editors. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge: Cambridge University Press 2005. p. 1-13.
6. Donadieu J, Egeler RM, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: a clinical update. In: Weitzman S, Egeler RM, editors. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005. p. 95-129.
7. Nakamine H, Yamakawa M, Yoshino T, Fukumoto T, Enomoto Y, Matsumura I. Langerhans cell histiocytosis and Langerhans cell sarcoma: current understanding and differential diagnosis. *J Clin Exp Hematop* 2016;56:109-18.
8. Murakami I, Matsushita M, Iwasaki T, et al. Interleukin-1 loop model for pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Cell Commun Signal* 2015;13:13.
9. Rizzo FM, Cives M, Simone V, Silvestris F. New insights into the molecular pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Oncologist* 2014;19:151-63.
10. Harmon CM, Brown N. Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic review and molecular pathogenetic update. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:1211-4.
11. Prosch H, Grois N, Prayer D, et al. Central diabetes insipidus as presenting symptom of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:594-9.
12. Liu YH, Fan XH, Fang K. Langerhans' cell histiocytosis with multisystem involvement in an adult. *Clin Exp Dermatol* 2007;32:765-8.
13. Bank A, Christensen C. Unusual manifestation of Langerhans' cell histiocytosis. *Acta Med Scand* 1988;223:479-80.
14. Moroz SP, Schroeder M, Trevenen CL, Cross H. Systemic histiocytosis: an unusual cause of perianal disease in a child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:309-11.
15. Kader HA, Ruchelli E, Maller ES. Langerhans' cell histiocytosis with stool retention caused by a perianal mass. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:226-8.
16. Foster A, Epanoimeritakis M, Moorehead J. Langerhans cell histiocytosis of the perianal region. *Ulster Med J* 2003;72:50-1.
17. Gul OO, Sisman P, Cander S, et al. An unusual case of adult-onset multi-systemic Langerhans cell histiocytosis with perianal and incident thyroid involvement. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017;2017:16-0087.
18. Sabri M, Davie J, Orlando S, Di Lorenzo C, Ranganathan S. Gastrointestinal presentation of Langerhans cell histiocytosis in a child with perianal skin tags: a Case report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:564-6.
19. Oguzkurt P, Sarialioglu F, Ezer SS, et al. An uncommon presenting sign of Langerhans cell histiocytosis: focal perianal lesions without systemic involvement. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:915-6.
20. Akbayram S, Akgun C, Ozen S, et al. A case of Langerhans cell histiocytosis with anal fistula. *Kurume Med J* 2009;56:79-83.
21. Tinsa F, Brini I, Kharfi M, et al. Perianal presentation of Langerhans cell histiocytosis in children. *Gastroenterol Clin Biol* 2010;34:95-7.
22. Kanik A, Elacik K, Yesiloglu S, et al. An unusual presentation of Langerhans cell histiocytosis: perianal lesion. *Paediatrics Today* 2014;10:43-6.
23. Dere Y, Şahin C, Çelik SY, et al. Perianal presentation of Langerhans cell histiocytosis. *Dermatol Sin* 2016;34:99-101.
24. Waters J, Fajardo A, Holcomb B, et al. Langerhans cell histiocytosis with anorectal involvement: a rare manifestation of adult disease. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:707-8.
25. Ronceray L, Pötschger U, Janka G, Gadner H, Minkov M; German Society for Pediatric Hematology and Oncology, Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem Langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr* 2012;161:129-33. e1-3.
26. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2015;126:26-35.
27. Zerbini MC, Sotto MN, Campos FP, et al. Indeterminate cell histiocytosis successfully treated with phototherapy. *Autops Case Rep* 2016;6:33-8.
28. Marchand I, Barkaoui MA, Gareil C, Polak M, Donadieu J. Writing Committee. Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1352-60.
29. Shahidi-Dadras M, Saeedi M, Shakoei S, Ayatollahi A. Langerhans cell histiocytosis: an uncommon presentation, successfully treated by thalidomide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:587-90.
30. Mittal T, Davis MD, Lundell RB. Perianal Langerhans cell histiocytosis relieved by surgical excision. *Br J Dermatol* 2009;160:213-5.



Unusual esophageal foreign body: Metal bottle cap

Özofagusta beklenmeyen yabancı cisim: Metal şişe kapağı

Halil ÇAPAR, Şehmus ÖLMEZ, Duran Deha ÇETİN, Mustafa MUSLU, Bünyamin SARITAŞ

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

To the Editor,

Foreign bodies (FB) of esophagus are frequently an emergency encountered in gastroenterology clinic practice. Food bolus impactions and sharp-pointed objects were the most common FB of esophagus, and the cervical esophagus was the most frequent impaction site (1). Metal bottle cap is rarely swallowed and there are only a few published cases (2,3). Because of their size and shape, management of the bottle cap in the esophagus represents a major challenge for endoscopists (3). Here, we present a very rare cause foreign body - a metal bottle cap - in the upper esophagus which was extracted endoscopically.

20-year-old man was admitted to the emergency department with dysphagia, sialorrhea and foreign body sensation after inadvertently swallowing a metal bottle cap. He had no other diseases on previous medical history. Physical examination was unremarkable. Laboratory values were normal. Computed tomography (CT) and 3-dimensional CT revealed a foreign body (a metal cap) in the upper part of the esophagus (Figure 1A and 1B). The patient underwent endoscopy within two hours, and the metal bottle cap was seen in the proximal esophagus. During endoscopy procedure foreign body fell to the stomach and then the foreign body

was safely withdrawn using alligator jaw grasping forceps from the stomach. The foreign body was a metal cap of soda bottle (Figure 2A and 2B). After removal of the metal bottle cap, the control endoscopy revealed no sign of complications related to foreign body, and endoscopic treatment. His complaints were resolved and was discharged with full recovery. The patient gave written consent regarding this article.

Foreign body impaction was observed commonly (4) and often occur in the esophagus (4,5). Most of the esophageal FB are impacted at the upper esophagus at the narrowest part which was surrounded by cricopharyngeus muscle (5). To make a diagnosis of esophageal FB, the patient's history, symptoms, and physical examinations are important (1). The most common symptoms in patients with a foreign FB in the esophagus are foreign body sensation and dysphagia. Hypersalivation, retrosternal fullness, choking, hiccups and retching, odynophagia are other symptoms related to FB (6).

Radiological and CT evaluation is not routinely recommended in the diagnosis of FB ingestion. However, radiological and CT evaluation can be used to evaluate the location, size, shape, and number of

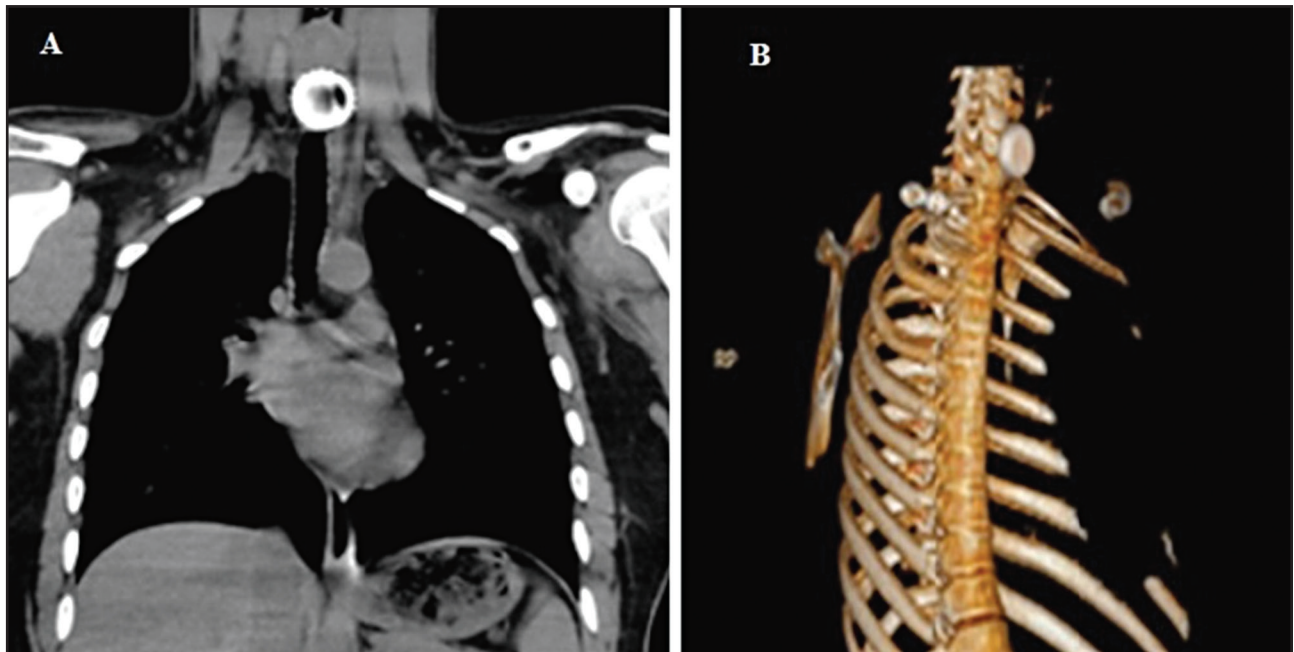


Figure 1 CT images showing foreign metallic body (metal bottle cap) in the upper esophagus (**A**. Coronal section of foreign body, **B**. 3D image).

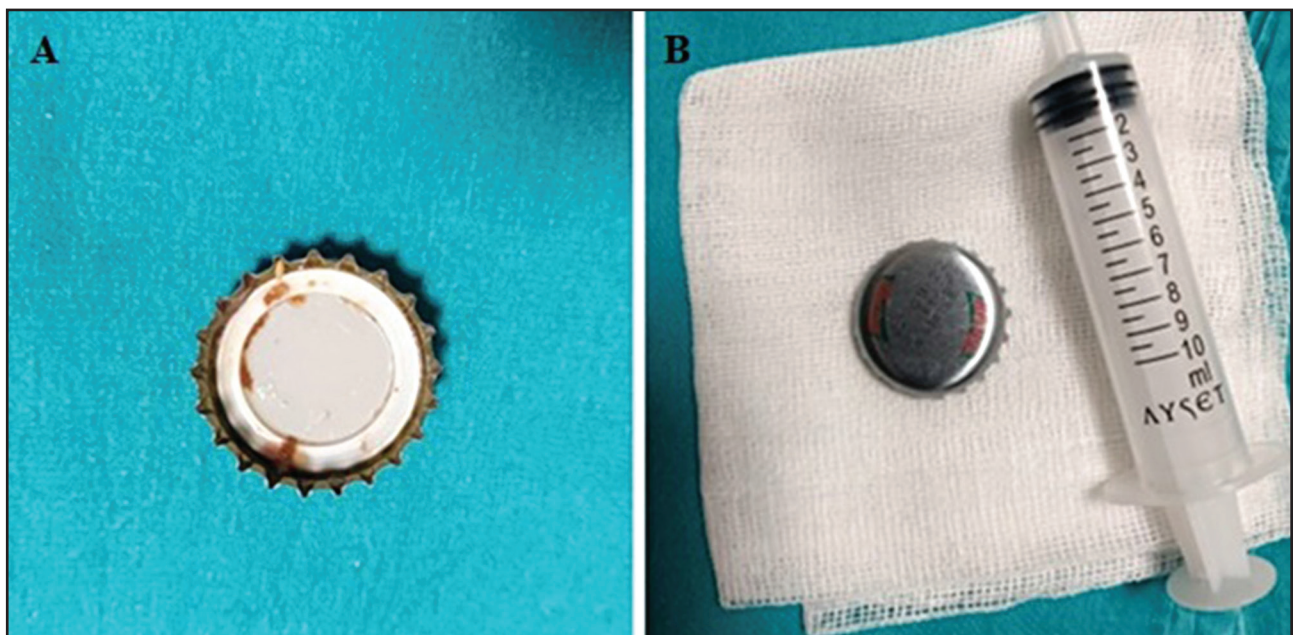


Figure 2 Removed metal bottle cap (**A**. Image from downside, **B**. Image from upside).

foreign bodies and to reveal the presence of complications such as perforation (1). Particularly when 3-dimensional reconstruction with I.V. contrast is

performed, with a high sensitivity and specificity for detection of a FB. In our patient, both CT and 3-D CT examinations had been performed in the

emergency department. CT showed a FB (a metal cap) in the upper esophagus, but no FB related perforation was detected.

Flexible endoscopy is the most used method in the diagnosis and removal of esophageal FB with low risk of complications. Endoscopy may also reveal underlying esophageal diseases such as cancer and strictures. Guidelines recommends emergency endoscopy within two hours preferably or in six hours at latest in food bolus impactions and FB in patients with evidence of complete esophageal obstruction, for sharp-pointed objects and disk batteries (1).

Foreign body in the cervical esophagus more difficult than other locations and prone to complications (1). Since esophagus wall is thin and there are physiological strictures such as cricopharyngeal sphincter. Besides, limited working space of cervical esophagus makes endoscopic removal of the serrated edges of metal bottle tops pose a hazard of luminal injury and hinder passage through narrower spaces like the esophagus or pylorus. Since metal bottle cap is sharp object, endoscopic treatment should be done quickly. In our case, endoscopic procedure was performed in two hours after consultation from emergency department.

REFERENCES

1. Birk M, Bauerfeind P, Deprez PH, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016;48:489-96.
2. Rojek L, Jasinski A, Adrych K. Endoscopic removal of metal bottle cap from the esophagus. *Endoscopy* 2017;49:E163-E164.
3. Ong B, Padda M, Rockey D. Endoscopic Extraction of Beer Bottle CAP: 570. *American Journal of Gastroenterology | ACG* 2008;103:S220-S221.
4. ASGE Standards of Practice Committee; Ikenberry SO, Jue TL, Anderson MA, et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc* 2011;73:1085-91.
5. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Esophageal Foreign Bodies and Obstruction in the Emergency Department Setting: An Evidence-Based Review. *J Emerg Med* 2019;56:499-511.
6. Schaefer TJ, Trocinski D. Esophageal Foreign Body. [Updated 2023 Jan 30]. 2023 Jan; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482131/>.