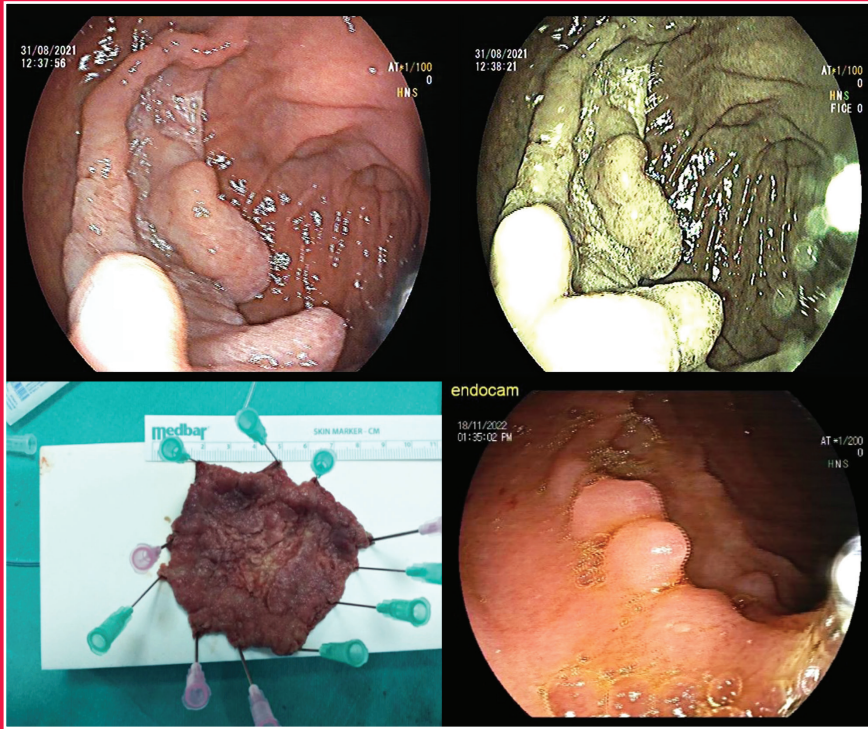


# AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

Nisan/April 2024 | Cilt/Volume 23 | Sayı/Number 1

THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY



Large superficial epithelial neoplasia occupying more than more than half of the lumen and the lesion had a depressed appearance (A), in chromoendoscopic examination with FICE, lesion borders are more clear (B), en bloc resection of the lesion was achieved with ESD method (C), no recurrence was observed in the 3rd month follow-up (D).



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

ISSN 1303-6629

Dergimiz DOI ve CrossRef üyesidir.

TÜBİTAK ULAKBİM

Türk Tıp Dizini tarafından indekslenmektedir.

# AKADEMİK GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

## THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

ISSN: 1303-6629

Nisan/April: 2024

Cilt/Volume: 23

Sayı/Number: 1

Yayın Türü/Publication Type: Yaygın Süreli/Periodical

Basım Tarihi/Date of Issue: 25.04.2024

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 Bioistatistician

Muhip ÖZKAN

### Bilimsel Danışma Kurulu/Editorial Board

Canan ALKİM

Arif Mansur COŞAR

Altay ÇELEBİ

Başak DOĞANAVŞARGİL

Kemal DOLAY

Hakan DURSUN

Mehmet DURSUN

Ahmet Tarık EMİNLER

Ayşe ERDEN

Esra ERDEN

Murat Taner GÜLŞEN

Ali Tüzün İNCE

Bülent KANTARÇEKEN

Muhsin KAYA

Aydın Şeref KÖKSAL

Nihat OKÇU

Cengiz PATA

Murat SARUÇ

Berna SAVAŞ

Mesut SEZİKLİ

İrfan SOYKAN

İnci SÜLEYMANLAR

Ebubekir ŞENATEŞ

Altuğ ŞENOL

Gökтуğ ŞİRİN

İlker TURAN

İhsan USLAN

Ahmet UYANIKOĞLU

Yusuf UZUN

Enver ÜÇBİLEK

Gonca ÜSTÜNDAĞ

Mehmet YALNIZ

Necati YENİCE

Bülent YILDIRIM

Mustafa YILMAZ

Özlem YÖNEM

### Uluslararası Danışma Kurulu/International Advisory Board

A. ERTAN (USA)

C. O'MORAIN (Ireland)

E. M. QUIGLEY (Ireland)

M.J.G. FARTHING (UK)

S. H. LEE (Korea)

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

# yazarlara açıklama

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

✓ Dergide derleme yazı yayınlanmayacaktır.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

✓ Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

✓ Gönderilen yazıların kontrol ve düzeltmeler için posta giderleri karşılığı olarak 1.000,00 TL, Türkiye İş Bankası Cebeci Hastanesi Şubesi (Şube Kodu: 4365) Türk Gastroenteroloji Vakfı 39035 Nolu TL hesabına (IBAN: TR71 0006 4000 0014 3650 0390 35) yatırılacak ve dekontun kopyası yazıyla birlikte gönderilecektir.

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

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

# yazarlara açıklama

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Kitap kaynağı yazım örneği;**

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

✓ Ölçü birimi olarak metrik sistem kullanılmalıdır.

✓ Reprint verilmeyecektir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

√ As a mailing contribution of articles to be subject to further proofreading and editing, 1.000,00 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, 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia. Saunders 1983;407-14.

✓ Metric system will be used.

✓ Reprints will not be allowed.

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

# THE TURKISH JOURNAL OF ACADEMIC GASTROENTEROLOGY

---

## AUTHOR'S AGREEMENT

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

To be signed by all authors:

### Title:

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

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

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

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

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

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

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

## MANUSCRIPT CHECKLIST

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

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

# AKADEMİK

# GASTROENTEROLOJİ DERGİSİ

## KONTROL LİSTESİ

### Yayın kurulu

Editör  
Erkan PARLAK

### Yardımcıları

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

Burhan ŞAHİN (DANIŞMAN)

### Yazışma Adresi

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

- Üç nüsha yazı
- Orjinal resim ve grafiklerden konuldu.
- Derginin yazım kurallarına uygunluğu gözden geçirildi.
- 1.000,00 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

- 01 **Çölyak hastalığında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sıklığı**  
*Frequency of Helicobacter pylori infection in celiac disease*  
Muhammed KAYA, Melis BEKTAŞ, Mesut SEZİKLİ
- 06 **The role of endoscopic submucosal dissection in the treatment of large superficial duodenal epithelial neoplasia**  
*Büyük yüzeyel duodenal epitelyal neoplazi tedavisinde endoskopik submukozal diseksiyonun rolü*  
Abdullah Murat BUYRUK, Bahadır Emre BAKI, Çağdaş KALKAN
- 13 **Effect of donor graft hepatosteatosis on postoperative complications in adult living donor liver transplant recipients**  
*Donör graft hepatosteatozunun yetişkin canlı donör karaciğer nakli alıcılarında ameliyat sonrası komplikasyonlara etkisi*  
Ender ANILIR, Feyza SÖNMEZ TOPÇU, Emrah ŞAHİN, Alihan ORAL, Esra GÜZELALTUNÇEKİÇ, Abuzer DİRİCAN, Bülent ÜNAL
- 20 **Yüksek doz senna bağırsak hazırlığında standart rejimler kadar etkin ve tolere edilebilir mi? Senna ile PEG ve sodyum pikosülfat rejimlerinin karşılaştırılması**  
*Is high-dose senna as effective and tolerable as standard regimens in bowel preparation? Comparison of senna versus PEG and sodium picosulfate regimen*  
Abdullatif ŞİRİN, Kübra AKAN, Mehmet Fuat ÇETİN

### Olgu Sunumları/Case Reports

- 28 **Ustekinumab or vedolizumab for refractory metastatic Crohn's disease?**  
*Refrakter metastatik Crohn hastalığında ustekinumab veya vedolizumab?*  
İdris KURT, Hüseyin Ahmet TEZEL
- 32 **Metimazol kullanımı sonrası sarılık: Olgu sunumu**  
*Jaundice after methimazole use: A case report*  
Mustafa ERGİN

## Editöre Mektuplar/**Letters To The Editor**

**36 Canlı vericili karaciğer naklinde soğuk iskemi süresi ve MELD skoru ne kadar ilişkili?**

*How related are cold ischemia time and MELD score in living donor liver transplantation?*

Bengi ÖZTÜRK

**38 İnflamatuvar barsak hastalığında değişmeyen soru: İmmünmodülatör tedavi ne kadar güvenli?**

*The constant question in inflammatory bowel disease: How safe is immunomodulatory therapy?*

Bengi ÖZTÜRK



# Çölyak hastalığında *Helicobacter pylori* enfeksiyonu sıklığı

## Frequency of *Helicobacter pylori* infection in celiac disease

① Muhammed KAYA<sup>1</sup>, ② Melis BEKTAŞ<sup>2</sup>, ③ Mesut SEZİKLİ<sup>1</sup>

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, Çorum  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>2</sup>Hematoloji Bilim Dalı, Ankara

**Giriş ve Amaç:** *Helicobacter pylori* tüm dünyada ve Türkiye'de en yaygın kronik enfeksiyon etkenidir ve ülkemizdeki prevalansı %80'ler civarındadır. Öncelikle mide mukozasına tutunarak çeşitli gastroduodenal hastalıklara yol açmaktadır. Peptik ülser, gastrik MALT lenfoma, gastrik adenokanser gibi hastalıkları artırdığı bilinmekle birlikte, astım, eozinofilik özofajit ve çölyak hastalığı gibi bazı hastalıklara karşı da koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Biz de bu çalışmamızda kliniğimizde takipli çölyak hastalarında *Helicobacter pylori* sıklığını değerlendirmeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya histolojik inceleme ile tanı almış 90 çölyak hastası dahil edildi. Kontrol grubu olarak herhangi bir nedenle üst gastrointestinal sistem endoskopileri yapılarak biyopsileri yapılmış 108 hasta alındı. Hasta ve kontrol gruplarına ait veriler retrospektif olarak incelendi. **Bulgular:** Çölyak hastaları arasında *Helicobacter pylori* 90 hastadan 37'sinde (%41.1) pozitif, kontrol grubunda 108 hastadan 63'ünde (%58.3) pozitif saptandı. Çölyak hasta grubunda *Helicobacter pylori* sıklığı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha azdı (p: 0.016). **Sonuç:** Çölyak hastalığı olanlarda *Helicobacter pylori* sıklığı literatür verileriyle de uyumlu olarak olmayanlara göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Bu durum *Helicobacter pylori* varlığının çölyak hastalığı üzerine koruyucu etkileri olabileceği yönündeki fikirleri desteklemektedir. Bu ilişkinin netleştirilmesi ve olası mekanizmaların belirlenebilmesi için ileri çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Çölyak hastalığı, *Helicobacter pylori*, prevalans

**Background and Aims:** *Helicobacter pylori* is the most common chronic infection agent all over the world and in Turkey, and its prevalence in our country is around 80%. It primarily penetrates the gastric mucosa, causing various gastroduodenal diseases. Although it is known to increase diseases such as peptic ulcer, gastric MALT lymphoma, gastric adenocancer, it is thought to be protective against some diseases such as asthma, eosinophilic esophagitis and celiac. In this study, we aimed to evaluate the frequency of *Helicobacter pylori* in celiac patients followed up in our clinic. **Materials and Methods:** Ninety celiac patients diagnosed with histological examination were included in the study. As the control group, 108 patients who underwent upper gastrointestinal system endoscopies and biopsies for any reason were included. The data of the patient and control groups were analyzed retrospectively. **Results:** Among celiac patients, *Helicobacter pylori* was positive in 37 (41.1%) of 90 patients, and positive in 63 (58.3%) of 108 patients in the control group. The frequency of *Helicobacter pylori* in the celiac patient group was significantly lower than in the control group (p: 0.016). **Conclusion:** The frequency of *Helicobacter pylori* in patients with celiac disease was found to be significantly lower than those without, which is consistent with the literature data. This supports the idea that the presence of *Helicobacter pylori* may have protective effects on celiac disease. Further studies are still needed to clarify this relationship and identify possible mechanisms.

**Key words:** Celiac disease, *Helicobacter pylori*, prevalence

## GİRİŞ

Çölyak hastalığı, genetik yatkınlığı olan kişilerde glüten içeren yiyeceklerin tüketilmesi ile ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Gluten enteropatisi olarak da bilinen çölyak hastalığının patofizyolojisinde glütene karşı T hücre aracılı bir reaksiyonun gelişmesi rol almaktadır (1). Buğday, arpa, çavdar

ve bunlardan üretilen yiyecekler, içerdikleri gluten nedeniyle hastalığı tetikleyerek serolojik ve histolojik bazı değişikliklere neden olmaktadır. Doku transglutaminaz, anti-gliadin ve anti-endomisyum antikorlarının üretilmesi, ince bağırsak mukozasında intraepitelyal lenfosit artışı, kript hi-

perplazisi ve villus atrofi bu değişikliklerin başlıcalarıdır (2). Önemi gün geçtikçe artmakta olan bu hastalık dünya nüfusunun yaklaşık %1.4'ünü etkilemektedir (3). Tedavi edilmediği takdirde sindirim sistemi ile ilgili tipik yakınmalar görülebilmekte, ayrıca malabsorbsiyona ya da glutene karşı gelişen immün yanıtı bağlı sindirim sistemi dışı başka bulgular da ortaya çıkabilmektedir. Karın ağrısı, şişkinlik, ishal en sık görülen tipik bulgular olarak karşımıza çıkarken, özellikle yetişkin çağda anemi, dermatit, osteoporoz, çeşitli vitamin ve mineral eksiklikleri de sık görülen ekstraintestinal bulgulardandır (4). Çölyak hastalığı serolojik bulguların pozitifliği ile birlikte endoskopik biyopsi sonucunda histopatolojik bulguların saptanması ile tanı alır (5). Ancak bu histopatolojik bulgular çölyak hastalığı için spesifik değildir. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, Crohn hastalığı ilişkili duodenit, gıda alerjisi, Whipple hastalığı ve pek çok enfektif mikroorganizma da intraepitelyal lenfositöz ve villuslarda düzleşmeye neden olabilmektedir (6).

*H. pylori* gram negatif kok şeklinde, multiple flagellalı, mukozal yüzeylere tutunan bir bakteridir. Tüm dünyada ve Türkiye'de en yaygın kronik enfeksiyon etkenlerinin başında gelmektedir. Sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi arttıkça sıklığı azalmaktadır. Dünya genelinde prevalansı ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre %18.9 ile %87.7 arasında değişmektedir (7). Türkiye'de 2013 yılında yapılan bir çalışmaya göre *H. pylori* prevalansı %82.5 olarak saptanmıştır (8). 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada ise Türkiye genelinde *H. pylori* prevalansı %75.7 olarak bulunmuştur (9). *H. pylori* mide ve duodenum mukozasına tutunarak kronik gastrit, duodenit, peptik ülser, gastrik MALT lenfoma ve adenokanser gibi hastalıklara yol açmaktadır (10).

*H. pylori* kronik bir enfeksiyöz ajan olduğundan uzun yıllar boyunca konak immün sistemi ile etkileşim içinde kalmakta, bu özelliği nedeniyle de immün sistem üzerinde düzensizliklere yol açarak otoimmün hastalıklara zemin hazırlayabileceği

yönünde şüpheler ortaya çıkmaktadır. Lenfositler üzerinde çapraz reaksiyona neden olarak otoimmüniteyi tetikleyebileceği görüşü bu konudaki altta yatan mekanizmaya yönelik hipotezlerden en önemlisidir. *H. pylori* enfeksiyonu ile Sjögren's Sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus ve immün trombositopenik purpura hastalıkları arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (11). Otoimmün bir hastalık olan çölyak hastalığının *H. pylori* ile arasında bir ilişki olup olmadığı da merak konusudur. Hem *H. pylori* hem de çölyak hastalığında duodenumda benzer histolojik değişiklikler görülmekte, her iki hastalık da otoimmün hastalıklarla birlikte sıklığı artmış olarak saptanmaktadır. Literatürde bu iki hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte halen çölyak hastalarında *H. pylori* sıklığının artıp artmadığı ve bununla ilgili altta yatan mekanizmalar konusunda tartışmalar mevcuttur. Biz de bu çalışmamızda kliniğimizde çölyak hastalığı tanısı almış hastaların duodenum histopatolojik incelemelerinde saptanan *H. pylori* sıklığını incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Retrospektif olarak dizayn edilmiş olan çalışmamıza, kliniğimize 2010-2018 yılları arasında başvuran ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastalardan çölyak hastalığı tanısı alan kişiler dahil edildi. Ayrıca aynı dönemde herhangi bir nedenle endoskopi yapılmış çölyak hastalığı bulunmayan hastalar rastgele seçilerek kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya 18-78 yaş arası histopatolojik olarak doğrulanmış 90 çölyak hastası ve 108 kontrol dahil edildi. Hastane veri tabanından hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. Endoskopik biyopsilerin patoloji raporları incelenerek her iki grupta da *H. pylori* pozitifliğinin olup olmadığı değerlendirildi. Veriler IBM SPSS 22.0 programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler, Kolmogrov-Smirnov testi, Student T test, ki-kare

testi kullanıldı ve p değeri 0.05'in altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu çalışma Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 29.11.2023 tarih ve 2023-148 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon kriterlerine uyulmuştur.

## BULGULAR

Çalışmaya 90 çölyak hastası ve 108 kontrol grubu hasta dahil edildi. Çölyak hasta grubunun %30'u erkek iken %70'i kadındı. Kontrol grubunun ise %39.8'i erkek iken %60.2'si kadındı. Cinsiyet açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı (p: 0.150). Çölyak hastalarının ortalama yaşı  $41.1 \pm 11.9$  yıl iken kontrol grubunun ortalama yaşı  $49.1 \pm 12.7$  yıldır (p < 0.001). Çölyak hasta grubunun ortalama tanı yaşı ise  $37.3 \pm 12.0$  yıldır.

*H. pylori* sıklığı açısından karşılaştırıldığında; Çölyak hasta grubunda *H. pylori* sıklığı kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha düşük saptandı (p: 0.016). *H. pylori* 90 çölyak hastasının 37'sinde (%41.1) pozitif, kontrol grubunda 108 hastadan 63'ünde (%58.3) pozitif saptandı (Tablo 1).

Kontrol grubu hastaların mide biyopsisi patolojik incelemelerinde en sık saptanan bulgular sırasıyla; kronik gastrit (%69.4), yüzeysel gastrit (%13), intestinal metaplazi (%11.1), kronik atrofik gastrit (%3.7) şeklindeydi.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda *H. pylori* pozitif olan çölyak hastalarının sayısı negatif olanlara göre daha az saptanmış olup, kontrol grubunda ise *H. pylori* pozitifli-

ğinin daha baskın olduğu görülmüştür. Lasa J. ve arkadaşlarının 312 kişilik popülasyonda yaptığı çalışmada 72 çölyak hastası arasında *H. pylori* prevalansı (%12.5), hastalığı olmayanlara (%30) göre daha düşük bulunmuştur (12). Aynı çalışmada *H. pylori* pozitif ve negatif çölyak hastalarının duodenal biyopsi incelemelerinde anlamlı farklılık saptanmazken, endoskopik değerlendirme sırasında *H. pylori* negatif olan çölyak hastalarında villöz atrofi saptanma sıklığı daha fazla bulunmuştur. Araştırmacılar bu durumu *H. pylori* nedeniyle artmış Treg yanıtın glutene karşı immün yanıtı azaltmış olabileceği veya *H. pylori* proteazları ve artmış olan gastrik pH nedeniyle glutenin immünojenitesinin azalmış olabileceğine bağlamaktadır (12). Lebowhl B. ve arkadaşlarının çok geniş bir popülasyon üzerinde yaptığı bir başka çalışmada 2689 çölyak hastası incelenmiş ve *H. pylori* pozitifliği (%4.4), hasta olmayanlara göre (%8.8) anlamlı ölçüde daha az bulunmuştur (13). Ayrıca bu çalışmada normal villuslarla birlikte intraepitelyal lenfositöz varlığı olan vakalarda *H. pylori* sıklığı (%13.3) belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Lasa J. ve arkadaşları gibi Lebowhl B. ve arkadaşları da; *H. pylori* enfeksiyonunun Treg lenfosit yanıtı üzerine etkileri ve bu hücrelerin çölyak hastalığı patogenezindeki muhtemel rolü nedeniyle böyle bir koruyucu etkinin ortaya çıkabileceğini düşünmektedir (13). Yalnızca çölyak hastalarının katıldığı bir çalışmada Villanaci ve arkadaşları *H. pylori* pozitif çölyak hastalarında villöz atrofi derecesinin negatif olanlara göre daha düşük olduğunu saptamıştır (14). Narang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da 324 çölyaklı hastada *H. pylori* pozitifliği (%11.4) hasta olmayanlara göre (%50) anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır (15).

**Tablo 1** Gruplar arasında *H. pylori* sıklığının karşılaştırılması

	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)	P değeri
Çölyak hasta grubu (n: 90)	%41.1 (n: 37)	%58.9 (n: 53)	0.016
Kontrol grubu (n: 108)	%58.3 (n: 63)	%41.7 (n: 45)	

Çölyak hastalarında *H. pylori* sıklığının düşük olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte bazı araştırmalarda da aralarında herhangi bir ilişki olmadığı ya da birlikte görüme sıklıklarının artmış olduğu yönünde bulgular saptanmıştır. Bu çalışmalardan biri de ülkemizde Aydoğdu S. ve arkadaşları tarafından yapılmış olup 96 çölyak hastası çocuk üzerinde yapılan incelemede, çölyak hastalarında *H. pylori* sıklığı (%21.8) hasta olmayan çocuklarla (%23.8) benzer oranlarda saptanmıştır (16). Ancak bu sonuçlar; çalışmadaki hastaların ortalama yaşının 8,2 olması, çocuklardaki *H. pylori* sıklığının yetişkin genel popülasyona göre düşük olması gibi nedenlerle bu çalışmada *H. pylori* ve çölyak hastalığı arasındaki koruyucu ilişkinin saptanamamış olduğu şeklinde de yorumlanabilir. Konturek PC ve arkadaşlarının 91 hasta ve 40 kontrol üzerinde serolojik testler kullanarak yaptığı nispeten eski bir çalışmada da çölyak hastalarında *H. pylori* sıklığı (%26.4) kontrol grubuna göre (%20) yüksek saptanmıştır (17).

*H. pylori* tüm dünyada en yaygın kronik enfeksiyon etkenidir ve görülme sıklığı ülkelerin sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ile ters orantılı olacak şekilde değişmektedir (7). *H. pylori* mide ve duodenum mukozası altına yerleşerek kronik inflamasyonu tetiklemektedir. *H. pylori* enfeksiyonunda klinik olarak en çok gastrit tablosu görülmekte ve akut gastrit zamanla konağın enfeksiyona karşı verdiği immün yanıtın yetersiz kalması sonucunda aktif kronik gastrite dönüşmektedir. Buradaki yetersiz yanıt *H. pylori*'nin Treg (yardımcı T lenfosit) hücre aktivasyonu yapması ve buna bağlı olarak immün yanıtın yetersizleşmesi şeklinde speküle edilmektedir. Enfekte kişilerin hemen hepsinde gastrit ve midede fonksiyonel değişiklik, %15-20'sinde peptik ülser, %1-3'ünde mide kanseri, az oranda da fonksiyonel dispepsi gelişme riski vardır (18). *H. pylori* enfeksiyonu ile immün sistemde oluşan Th1 yanıtının gastrik inflamasyonu daha da şiddetlendirerek kanser riskini arttırdığı gösterilmiş olmakla birlikte *H. pylori*'nin Treg yanıtını arttı-

arak astım ve atopik rahatsızlıklardan koruyucu olabileceği de düşünülmektedir (19). Bazı çalışmalar bunu "Hijyen Hipotezi" ile ilişkilendirmektedir. Hijyen hipotezine göre artan sosyoekonomik gelişmişlik düzeyi ile birlikte özellikle yaşamın erken dönemlerinde mikroorganizmalarla daha az oranda karşılaşılması nedeniyle immün mekanizmalarda regülatuvar yanıt etkilenmekte, bu nedenle de atopik ve otoimmün hastalıklara yatkınlık artmaktadır. Çoğunlukla yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan bir patojen mikroorganizma olan *H. pylori* de bir yandan gastrik adenokanser ve peptik ülser gibi hastalıkların sıklığını arttırırken diğer yandan alerjik, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda azalmış risklerle ilişkilidir (20).

Literatür verileri ışığında bakıldığında her ne kadar aksini iddia eden bazı çalışmalar olsa da, çalışmaların örneklem büyüklükleri ve güncellikleri değerlendirildiğinde *H. pylori* enfeksiyonu ve çölyak hastalığı arasında anlamlı düzeyde negatif bir ilişki olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmaların ekseriyetine uygun şekilde çölyak hastalarında *H. pylori* enfeksiyonu sıklığının anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır. Bu negatif ilişkinin mekanizması üzerine çeşitli spekülasyonlar olsa da şu an için en olası mekanizma *H. pylori* enfeksiyonunun çölyak hastalığı patogenezinde de rol aldığı tahmin edilen Treg lenfositler üzerinde etkili olması gibi görünmektedir. Nitekim atopik hastalıklarda olduğu gibi çölyak hastalığı patogenezinde de suçlanan "Hijyen Hipotezi" de bu mekanizmayı desteklemektedir. Ayrıca bir diğer muhtemel mekanizma da *H. pylori* enfeksiyonu nedeniyle değişen gastrik pH ve salgılanan bazı proteazların glutenin immünojenitesini azaltıcı etkilerinin olabileceğidir. Bizim çalışmamızdaki temel kısıtlamalar ise hasta sayısının azlığı ve retrospektif olarak planlanmış olmasıdır. *H. pylori* ve çölyak hastalığı arasındaki ilişkiyi daha iyi açıklayabilmek için geniş katılımlı daha ileri çalışmaların yapılmasına halen ihtiyaç duyulmaktadır.

**Etik Kurul:** Bu çalışma Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 29.11.2023 tarih ve 2023-148 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Araştırma protokolünde Helsinki Deklarasyon kriterlerine 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. Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019;17:142.
2. Demirçeken FG. Gluten enteropatisi (çölyak hastalığı): Klasik bir öykü ve güncel gelişmeler. *Güncel Gastroenteroloji*. 2011;15:58-72.
3. Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global prevalence of celiac disease: Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:823-36 e2.
4. Kaya M, Şipal S, Polat U, Sezikli M. Frequency of vitamin D deficiency and osteoporosis in celiac patients. *Kocaeli Med J*. 2019;8:80-8.
5. Hujoel IA, Reilly NR, Rubio-Tapia A. Celiac disease: Clinical features and diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2019;48:19-37.
6. Sergi C, Shen F, Bouma G. Intraepithelial lymphocytes, scores, mimickers and challenges in diagnosing gluten-sensitive enteropathy (celiac disease). *World J Gastroenterol* 2017;23:573-89.
7. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420-9.
8. Ozaydin N, Turkyilmaz SA, Cali S. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the <sup>13</sup>C-Urea breath test. *BMC Public Health* 2013;13:1215.
9. Bor S, Kitapcioglu G, Kasap E. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2017;23:525-32.
10. Kaplan M, Tanoglu A, Duzenli T, et al. *Helicobacter pylori* treatment in Turkey: Current status and rational treatment options. *North Clin Istanbul* 2020;7:87-94.
11. Hasni S, Ippolito A, Illei G. *Helicobacter pylori* and autoimmune diseases. *Oral Dis* 2011;17:621-7.
12. Lasa J, Zubiaurre I, Dima G, Peralta D, Soifer L. *Helicobacter pylori* prevalence in patients with celiac disease: results from a cross-sectional study. *Arq Gastroenterol* 2015;52:139-42.
13. Leibold B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, et al. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am J Epidemiol* 2013;178:1721-30.
14. Villanacci V, Bassotti G, Liserre B, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1880-5.
15. Narang M, Puri AS, Sachdeva S, et al. Celiac disease and *Helicobacter pylori* infection in children: Is there any Association? *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1178-82.
16. Aydogdu S, Cakir M, Yuksekkaya HA, et al. *Helicobacter pylori* infection in children with celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1088-93.
17. Konturek PC, Karczewska E, Dieterich W, Hahn EG, Schuppan D. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3682-3.
18. Konakçı N, Gülten M, İbanoğlu MS, et al. Kronik aktif gastritli olgularda *Helicobacter pylori* sıklığı. *Uludağ Tıp Derg* 2010;36:7-10.
19. Arnold IC, Dehzad N, Reuter S, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents allergic asthma in mouse models through the induction of regulatory T cells. *J Clin Invest* 2011;121:3088-93.
20. Malfetheriner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.



# The role of endoscopic submucosal dissection in the treatment of large superficial duodenal epithelial neoplasia

Büyük yüzeyel duodenal epitelyal neoplazi tedavisinde endoskopik submukozal diseksiyonun rolü

Abdullah Murat BUYRUK<sup>1</sup>, Bahadır Emre BAKI<sup>2</sup>, Çağdaş KALKAN<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Gastroenterology and <sup>2</sup>General Surgery, Ege University School of Medicine, İzmir, Turkey

Department of <sup>3</sup>Gastroenterology, University of Health Sciences, Bilkent City Hospital, Ankara, Turkey

**Background and Aims:** Endoscopic submucosal dissection is one of the recommended treatment modality in terms of facilitating en-bloc resection in patients with superficial duodenal epithelial neoplasm larger than 2 cm. There is limited information in the literature about the applicability of endoscopic submucosal dissection in superficial duodenal epithelial neoplasm. In this single-center study, the results of eight patients with superficial duodenal epithelial neoplasm who underwent endoscopic submucosal dissection were retrospectively analyzed. **Materials and Methods:** Twelve patients who underwent duodenal endoscopic submucosal dissection between February 2019 and November 2023 were screened. Eight patients with superficial duodenal epithelial neoplasm larger than 2 cm were included in the study. **Results:** The median tumor diameter was 27.5 mm (20 - 80 mm). The most common localization was the duodenum second part (87.5%). En bloc and R0 resection rates were each 100%. The median procedure time was 37.5 min. Two patients (20%) with complications were treated with endoscopic clips. No recurrence was observed in all patients (mean 21 months). **Conclusion:** Endoscopic submucosal dissection is a technically challenging but successful method in the treatment of superficial duodenal epithelial neoplasm. Due to the high risk of complications, duodenal endoscopic submucosal dissection should be performed in experienced centers.

**Key words:** Duodenum, endoscopic submucosal dissection, neoplasia

**Giriş ve Amaç:** Endoskopik submukozal diseksiyon, 2 cm'den büyük yüzeyel duodenal epitelyal neoplazmi olan hastalarda en-blok rezeksiyonun kolaylaştırılması açısından önerilen tedavi yöntemlerinden biridir. Literatürde endoskopik submukozal diseksiyonun yüzeyel duodenal epitelyal neoplazmda uygulanabilirliği hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Bu çalışmada endoskopik submukozal diseksiyon uygulanan sekiz yüzeyel duodenal epitelyal neoplasm hastasının sonuçları retrospektif olarak analiz edildi. **Gereç ve Yöntem:** Şubat 2019 ile Kasım 2023 tarihleri arasında duodenal endoskopik submukozal diseksiyon uygulanan 12 hasta tarandı. Yüzeyel duodenal epitelyal neoplazmi 2 cm'den büyük olan 8 hasta çalışmaya dahil edildi. **Bulgular:** Medyan tümör çapı 27.5 mm (20 - 80 mm) idi. En sık lokalizasyon duodenumun ikinci kısmıydı (%87.5). En blok ve R0 rezeksiyon oranlarının her biri %100 idi. Ortalama işlem süresi 37.5 dakika idi. Komplikasyon gelişen iki hasta (%20) endoskopik kliplerle tedavi edildi. Hastaların tamamında (ortalama 21 ay) nüks görülmedi. **Sonuç:** Endoskopik submukozal diseksiyon, yüzeyel duodenal epitelyal neoplasm tedavisinde teknik açıdan zor ancak başarılı bir yöntemdir. Komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle duodenal endoskopik submukozal diseksiyon deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Duodenum, endoskopik submukozal diseksiyon, neoplazi

## INTRODUCTION

Superficial duodenal epithelial neoplasms (SDENs) are encountered more frequently and in a wider localization due to the increased use of screening endoscopy (1). Biopsies taken for histopathological

sampling have a limited role in the diagnosis (2). Endoscopic resection, surgery, or both methods as hybrid treatment (duodenal laparoscopic - endoscopic combined treatment) can be applied (3-7).



Duodenum is the most difficult localization for endoscopic resection (ER) due to its thin wall. Among the ER methods, endoscopic mucosal resection (EMR) is recommended primarily because of its shorter procedure time and lower risk of complications (3). However, it may be technically difficult to grasp the lesion with a snare after submucosal injection in EMR treatment, especially in SDENs larger than 2 cm (8). In these cases, endoscopic submucosal dissection (ESD) may be a salvage method. There is limited data on the applicability of ESD in the duodenum. Herein, we present our experience with eight cases those underwent duodenal ESD for SDENs.

## **MATERIALS and METHODS**

### **Patient Selection**

A total of twelve patients underwent duodenal ESD at between February 2019 and November 2023. Among these, eight patients with SDENs larger than 2 cm were included in the study. Patients who underwent ESD for indications other than SDEN (2 patients who underwent ESD due to duodenal lipoma and 2 patients who failed ESD due to duodenal angle) were not included in the study. Informed consent was obtained from all patients.

### **Pre-procedural Evaluation**

The anatomical localization in the duodenum, size, and macroscopic appearance of all lesions were recorded according to the Paris classification (9).

### **ESD Procedure**

All procedures were performed under general anesthesia by an endoscopist (XXX) experienced in ESD. Fujinon EG-760 R (Fujifilm Medical Co., Ltd., Tokyo, Japan) or Olympus GIF-HQ190 gastroscopy devices (Olympus Medical Systems, Tokyo, Japan) were used during the procedures. ESD was

performed using a Flush knife with a length of 3 mm (DK2620J-B15S; FTS, Tokyo, Japan) powered by an electrosurgical unit (ESG 400-Olympus Corp.). Pocket-creation method was used during ESD. A small caliber type transparent hood (DH-28GR; Fujifilm Medical Co., Ltd., Tokyo, Japan) was used in the procedures.

Based on the appearance of the submucosal layer, mild fibrosis was grouped as F0 (no fibrosis) or F1 (appears as a blue transparent layer) and severe fibrosis was grouped as F2 (appears as a white muscle layer) (10). In cases where adequate elevation could not be achieved due to dense submucosal fibrosis, traction was applied with the multi-loop method (11). After dissection, all ESD ulcers were closed with through-the-scope (TTS) clips. Procedure time was defined as the time between mucosal injection and final dissection.

Enteral nutrition was started at 24 hours after ESD. The patients were hospitalized for at least 24 - 48 hours and intravenous antibiotic treatment (ceftriaxone 2 × 1 g) was administered during this period.

### **Follow-up Evaluation**

Endoscopic control was performed at 3 and 12 months after ESD. Routine biopsy of the ESD scar was avoided unless recurrence was suspected at follow-up.

### **Measured Outcomes**

The primary endpoint was en bloc and R0 resection rates. The secondary endpoint was ESD-related complication rates.

En bloc resection was defined as excision of the lesion as a single piece. R0 resection was defined as excision of the lesion with negative surgical margins. Delayed bleeding and presence of perforation were evaluated as complications. Post-procedural delayed bleeding was defined as hematemesis and/

**Table 1** Demographic, procedural and histopathological data of patients treated with endoscopic submucosal dissection for large (> 2 cm) superficial duodenal epithelial neoplasms

Patient	Age	M/F	Localization	Size (mm)	Paris	Pathology	Time (min)	Complication	Follow up (month)
1	35	M	D2	45 x 30	Ila + Ilc	TVA + HGD	95	Post-op bleeding	26
2	63	M	D2	80 x 64	Ila + Ilc	Tis	180	Per-op minor perforation	34
3	58	M	D2	35 x 30	Is + Ila	TVA + HGD	100	-	37
4	65	M	D2	23 x 15	Ila + Ilc	TA + HGD	40	-	14
5	70	M	D1	20 x 20	Ila	TA	30	-	24
6	54	M	D2	25 x 23	Ila	TVA	22	-	8
7	69	F	D2	30 x 25	Is	TA + HGD	28	-	5
8	55	M	D1	25 x 20	Ila	TVA + HGD	35	-	18

M: Male; F: Female; D1: First (superior) part of the duodenum; D2: Second part of the duodenum; TVA: Tubulovillous adenoma; LGD: Low grade dysplasia; HGD: High grade dysplasia; TA: Tubular adenoma; Tis: Carcinoma in situ.

or melena after ESD together with a decrease in hemoglobin value > 2 g/dL compared to the preoperative value. Perforation was defined as intraoperative perforation if it occurred during ESD and delayed perforation if it developed after ESD.

### Ethics Committee

Ethics Committee approval was obtained from Ege University Medical Research Ethics Committee (08.02.2024 with decision number 24-2T/38).

## RESULTS

The median tumor diameter was 27.5 mm (range, 20 - 80 mm). The most common localization was the second segment of the duodenum (Table 1). Three of the lesions had a history of biopsy before ESD. On macroscopic examination, three lesions had a depressed appearance at their center (Figure 1). Non-lifting sign was positive in 3 out of 8 (37.5%) of the lesions. Traction method was applied in three patients (37.5%) due to severe submucosal fibrosis. En bloc and R0 resection rates were 100%. The median procedure time was 37.5 min (range, 30 - 180 min) (Table 2). Six clips (range, 3 - 15 clips) were

used on an average to close the ESD ulcer. ESD-related complications were observed in two patients (40%) (Table 2). Pre-op minor perforation was ob-

**Table 2** Endoscopic submucosal dissection outcomes

Variables	N = 8
Submucosal fibrosis	
Mild (F0/F1)	5
Severe (F2)	3
Procedure time (min), median (range)	37.5 (30 - 180)
Dissection speed (mm <sup>2</sup> /min) *	21.5
En bloc resection†	8 (100)
R0 resection ‡	8 (100)
Curative resection	8 (100)
Complication	2 (25)
Postoperative bleeding	1 (12.5)
Intraoperative perforation	1 (12.5)
Delayed perforation	0

\* Dissection speed (mm<sup>2</sup>/min) was defined as the calculated ratio of the resected specimen area (mm<sup>2</sup>) divided by the procedure time (minutes). The resected specimen area was calculated using the formula for ellipse area (mm<sup>2</sup>) = longest length (mm) / 2 × shortest length (mm) / 2 × 3.14.

† Pathologically identified en bloc resection with negative horizontal and vertical margins.

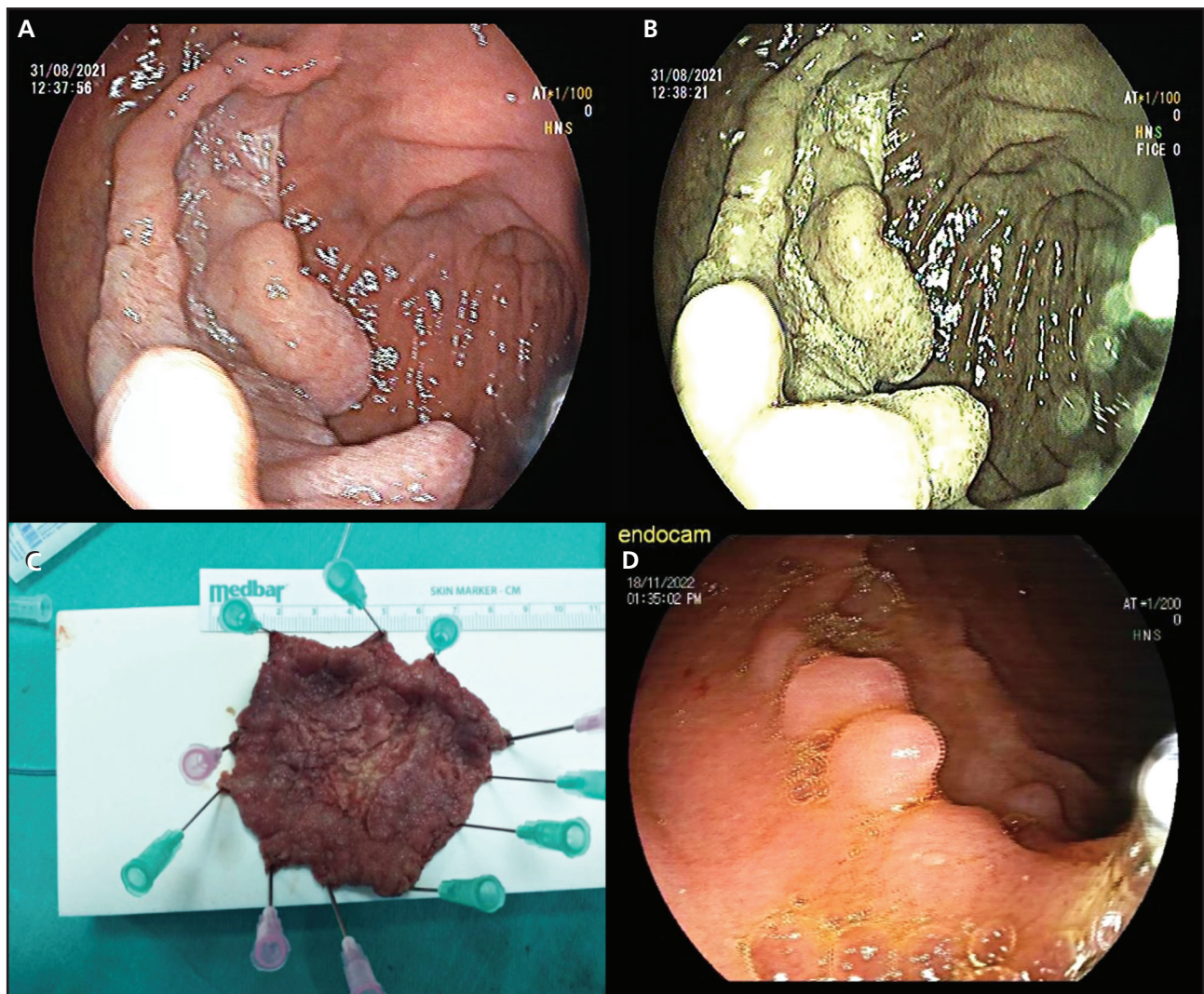
‡ R0 resection of low grade dysplasia, high grade dysplasia, and T1 carcinoma satisfying all of the following: well/moderately differentiated or papillary carcinoma, no vascular invasion, submucosal invasion depth.

served in one patient and was treated by clipping. In the other patient, delayed bleeding developed post-op at 24th hour. Endoscopic examination revealed gushing hemorrhage from the ESD lumen although the clips were in place. Bleeding was stopped by applying an additional 10 TTS clips. There were no complications requiring surgical intervention. The mean duration of hospitalization was 2.5 days (range, 1 - 5 days). Histopathological examination revealed low-grade dysplasia in two

patients, high-grade dysplasia in five patients, and intramucosal carcinoma in another patient. No recurrence was observed at a mean follow-up of 21 months (range, 5 - 37 months).

## DISCUSSION

In this retrospective case series, we aimed to investigate the efficacy and safety of the ESD method in the endoscopic treatment of SDENs larger



**Figure 1** Large superficial epithelial neoplasia occupying more than more than half of the lumen and the lesion had a depressed appearance (A), in chromoendoscopic examination with FICE, lesion borders are more clear (B), en bloc resection of the lesion was achieved with ESD method (C), no recurrence was observed in the 3rd month follow-up (D).

than 2 cm. En bloc and R0 resection was achieved with ESD method in all of our limited number of patients. Complications were observed in two patients. Therefore, the results obtained in our series showed that duodenal ESD is effective in the treatment of SDEN, but it is a high-risk procedure in terms of complications.

Superficial epithelial tumors are less common in the duodenum compared to other gastrointestinal areas. For treatment, ER methods are usually sufficient. But duodenum is the most difficult localization for ER (7). This difficulty could be attributed to the narrow lumen of the duodenum, difficulty of endoscopic stability due to the sharp angle, submucosal Brunner's glands stiffening the duodenal mucosa and making elevation difficult after submucosal injection, the presence of dense vascular structure in the submucosal layer, and also the relatively thin muscle layer (7,12).

Various methods can be applied in the endoscopic treatment [EMR, under water EMR (U-EMR), ESD, endoscopic full thickness resection] of SDEN (3-7). Among these methods, EMR is the ER method primarily recommended by European Society of Gastrointestinal Endoscopy compared to other methods due to its lower risk of complications (3). U-EMR has become more popular in recent years due to its higher technical success compared to conventional EMR. However, EMR or U-EMR methods got more success particularly in SDENs smaller than 2 cm (4,8,13). EMR may also be a treatment option for larger lesions. In this regard, Binmoeller et al. reported in a limited case series that no recurrence was observed in a 16-month follow-up after piecemeal U-EMR in the treatment of SDENs larger than 2 cm. However, lack of a control group and limited follow-up period were the most important shortcomings of their study (4).

Data on the ESD method in the treatment of SDENs are very limited. In a retrospective study

conducted by Pérez et al. comparing EMR with ESD in the treatment of SDENs, en bloc, complete resection, and local recurrence rates were similar. In the ESD arm of this study, the en bloc resection rate was quite low (29.7%), and most of the patients (78.4%) in the ESD arm underwent hybrid ESD (14). However, Kato et al. analyzed 10-year data of 18 centers from Japan, and reported that the rate of R0 resection in large SDENs was below 50% in both conventional EMR and U-EMR, compared to 75% in the ESD arm (6). In our case series, R0 resection was achieved in all patients with the ESD method and no recurrence was observed in any of our patients. Our high treatment success rate is attributed to the following: ESD was performed by an experienced endoscopist, no hybrid treatment was needed in any procedure, and the low number of patients.

The difficulty with ESD in the treatment of SDEN has been associated with prolonged procedure time > 100 minutes or the presence of intraprocedural perforation (15). Accordingly, one third of ESDs in the duodenum were reported in the difficult category. According to these criteria, the rate of difficult ESD in our series was 25%. Localization in the flexure, lesion diameter > 4 cm, and lesions occupying more than half of the lumen are defined as risk factors for difficult ESD. It has been reported that applying Kocher's maneuver before ESD for SDENs located in the flexure may facilitate the procedure (16). In our series, Kocher maneuver was not used, but traction method was used in two patients due to submucosal fibrosis.

On the other hand, the high risk of ER-related complications in the treatment of SDEN (complications requiring surgery: 1.1% - 36.4%) may raise questions about the necessity of treatment in these patients. In this regard, Ikenoyama et al. reported that progression occurred in one third of patients with low-grade dysplasia SDEN who were followed up for an average of 45 months. In this

patient group, the risk of progression was low in lesions smaller than 5 mm (< 5%), while the risk of progression was  $\geq 50\%$  in SDENs larger than 20 mm, which are in the high-risk group. Therefore, the authors recommended that SDENs larger than 2 cm should be treated (12).

Biopsy is usually the first-line diagnostic method in the diagnosis of SDEN. However, the diagnostic role of biopsy is limited (sensitivity 37.5%, specificity 83.1%, accuracy 71.6%) (2). In our case series, histopathological correlation was 50%. In addition, biopsies taken before treatment may cause submucosal fibrosis, making ER difficult. In our case series, severe fibrosis was observed in 37.5% of the patients. Classifications based on magnified narrow-band imaging to distinguish SDEN and non-neoplastic lesions or low-grade dysplasia vs. high-grade dysplasia/adenocarcinoma within SDEN may help the endoscopist in the diagnosis without biopsy. However, data on these classifications are limited (17). More widespread use of these classifications in the future may prevent the development of pre-ER fibrosis by eliminating the need for biopsy in the diagnosis and classification of SDEN. This may reduce the complication rate and improve success of treatment.

Prophylactic repair after duodenal ESD may reduce the risk of complications (7). Particularly in defects involving the papilla Vateri, repair may not

be possible. In this regard, it has been reported that catheterization for external bile and pancreatic fluid drainage may be a protective method in terms of adverse events (18). In our case series, all SDENs were nonampullary, and all ESD ulcers were successfully closed by TTS clipping. Despite this, delayed bleeding was observed in a patient. Hence, complications may be observed in the delayed period after duodenal ESD despite clip repair.

The important limitations of the present study are that it was retrospective, conducted in a single center, and included a limited number of patients. The fact that ESD procedures were performed by an experienced endoscopist makes it difficult to generalize the results of the present study. Due to these limitations, our results should be interpreted with caution.

In conclusion, this study demonstrated that ESD is an effective method in the treatment of large SDENs. Due to the high risk of complications, it is appropriate to perform duodenal ESD in centers which has experienced endoscopists.

**Ethics Committee:** *This study was approved by the Ege University Faculty of Medicine ethics committee on 08.02.2024 with decision number 24-2T/38.*

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

## REFERENCES

- Jepsen JM, Persson M, Jakobsen NO, et al. Prospective study of prevalence and endoscopic and histopathologic characteristics of duodenal polyps in patients submitted to upper endoscopy. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29(6):483-7.
- Kinoshita S, Nishizawa T, Ochiai Y, et al. Accuracy of biopsy for the preoperative diagnosis of superficial nonampullary duodenal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2017;86(2):329-32.
- Vanbiervliet G, Moss A, Arvanitakis M, et al. Endoscopic management of superficial nonampullary duodenal tumors: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2021;53(5):522-34.
- Binmoeller KF, Shah JN, Bhat YM, Kane SD. "Underwater" EMR of sporadic laterally spreading nonampullary duodenal adenomas (with video). *Gastrointest Endosc.* 2013;78(3):496-502.

5. Kanaji S, Morita Y, Yamazaki Y, et al. Feasibility of laparoscopic endoscopic cooperative surgery for non-ampullary superficial duodenal neoplasms: Single-arm confirmatory trial. *Dig Endosc.* 2021;33(3):373-80.
6. Kato M, Takeuchi Y, Hoteya S, et al. Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal tumors: 10 years' experience in 18 Japanese high volume centers. *Endoscopy.* 2022;54(7):663-70.
7. Yahagi N, Kato M, Ochiai Y, et al. Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal epithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc.* 2018;88(4):676-82.
8. Ochiai Y, Kato M, Kiguchi Y, et al. Current Status and Challenges of Endoscopic Treatments for Duodenal Tumors. *Digestion.* 2019;99(1):21-6.
9. Krenzer A, Heil S, Fitting D, et al. Automated classification of polyps using deep learning architectures and few-shot learning. *BMC Med Imaging* 2023;23(1):59.
10. Ngamruengphong S, Aihara H, Friedland S, et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a US multicenter study. *Endosc Int Open.* 2022;10(4):E354-60.
11. Matsui H, Tamai N, Futakuchi T, et al. Multi-loop traction device facilitates gastric endoscopic submucosal dissection: ex vivo pilot study and an inaugural clinical experience. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):10.
12. Ikenoyama Y, Yoshimizu S, Namikawa K, et al. Sporadic non-ampullary duodenal adenoma with low-grade dysplasia: Natural history and clinical management. *Endosc Int Open.* 2022;10(3):E254-61.
13. Esaki M, Haraguchi K, Akahoshi K, et al. Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for superficial non-ampullary duodenal tumors. *World J Gastrointest Oncol.* 2020;12(8):918-30.
14. Pérez-Cuadrado-Robles E, Quénéhervé L, et al. ESD versus EMR in non-ampullary superficial duodenal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2018;6(8):E998-E1007.
15. Kato M, Sasaki M, Mizutani M, et al. Predictors of technical difficulty with duodenal ESD. *Endosc Int Open.* 2019;7(12):E1755-60.
16. Otowa Y, Kanaji S, Morita Y, et al. Safe management of laparoscopic endoscopic cooperative surgery for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Endosc Int Open.* 2017;5(11):E1153-8.
17. Nakayama A, Kato M, Takatori Y, et al. How I do it: Endoscopic diagnosis for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc.* 2020;32(3):417-24.
18. Fukuhara S, Kato M, Iwasaki E, et al. External drainage of bile and pancreatic juice after endoscopic submucosal dissection for duodenal neoplasm: Feasibility study (with video). *Dig Endosc.* 2021;33(6):977-84.



# Effect of donor graft hepatosteatosis on postoperative complications in adult living donor liver transplant recipients

Donör graft hepatosteatozunun yetişkin canlı donör karaciğer nakli alıcılarında ameliyat sonrası komplikasyonlara etkisi

✉ Ender ANILIR<sup>1</sup>, ✉ Feyza SÖNMEZ TOPÇU<sup>2</sup>, ✉ Emrah ŞAHİN<sup>3</sup>, ✉ Alihan ORAL<sup>4</sup>,  
✉ Esra GÜZELALTUNÇEKİÇ<sup>5</sup>, ✉ Abuzer DİRİCAN<sup>3</sup>, ✉ Bülent ÜNAL<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Hepatopancreaticobiliary Surgery and Organ Transplantation and <sup>4</sup>Internal Medicine, Biruni University Faculty of Medicine, İstanbul

Departments of <sup>2</sup>Radiology and <sup>3</sup>Organ Transplantation Center, İstanbul Aydın University Medikalpark Florya Hospital, İstanbul

<sup>5</sup>İstanbul Aydın University School of Medicine, İstanbul

**Background and Aims:** Steatosis is one of today's important and common donor liver problems, affecting graft function to varying degrees and leading to marginal graft failure. We examined the effect of graft steatosis on postoperative complications, in our study. **Material and Methods:** One hundred forty eight donors and adult living donor liver transplant recipients who underwent transplantation were included in the study. The numbers and rates of perioperative blood product transfusion, postoperative biliary complications, hepatic vein thrombosis, portal vein thrombosis, postoperative bleeding, sepsis and primary graft dysfunction were analyzed statistically. **Results:** Early postoperative intra-abdominal bleeding was observed to be more common in fatty grafts, with a rate of 10.5%, than in non-fat grafts, with a rate of 4.5%. There was no statistically significant difference between those with and without donor graft steatosis. **Conclusion:** Although not statistically significant, the high rate of postoperative intra-abdominal bleeding in fatty grafts may be an important finding.

**Key words:** Liver, graft, steatozis, transplantation, donor

**Giriş ve Amaç:** Steatoz, greft fonksiyonunu değişen derecelerde etkileyen ve marjinal greft yetmezliğine neden olan günümüzün önemli ve yaygın donör karaciğer problemlerinden biridir. Çalışmamızda, greft steatozunun postoperatif komplikasyonlara etkisini inceledik. **Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 148 donör ve transplantasyon yapılan yetişkin canlı donör karaciğer nakli alıcısı dahil edildi. Perioperatif kan ürünü transfüzyonu, postoperatif safra komplikasyonları, hepatic ven trombozu, portal ven trombozu, postoperatif kanama, sepsis ve primer greft disfonksiyonu sayıları ve oranları istatistiksel olarak analiz edildi. **Bulgular:** Ameliyat sonrası erken dönemde intraabdominal kanamanın yağlı greftlerde oran olarak, yağsız greftlere göre daha sık olduğu görüldü. Donör greft steatozu olan ve olmayanlar arasında tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. **Sonuç:** İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da yağlı greftlerde ameliyat sonrası intraabdominal kanama oranının yüksek olması önemli bir bulgu olabilir.

**Anahtar kelimeler:** Karaciğer, greft, steatoz, transplantasyon, donör

## INTRODUCTION

Steatosis is one of today's important and common donor liver problems, affecting graft function to varying degrees and leading to marginal graft failure. The rate of graft steatosis can be classified as mild (5 - 10%), moderate (10 - 20%), and severe

(> 20%) (1). Hepatocyte necrosis and inflammation caused by steatosis in the donor liver may pose a risk for graft function in the recipient (2). Although the benefit from transplantation varies depending on the The Model for End-Stage Liver Disease

(MELD) score and ischemia times, post-transplantation outcomes may be worse in implanted grafts especially with > 30% steatosis (3).

Perioperative blood transfusion requirement in the recipient, postoperative vascular and biliary complications, and sepsis rates have been evaluated in many studies in terms of the effect of graft hepatosteatosis.

There is heterogeneity in both significant and insignificant results regarding the effect of a fatty graft on these complications and infections (1,4,5).

In our study, we examined the effect of graft steatosis on postoperative complications.

## **MATERIAL and METHODS**

The data of the patients were examined retrospectively. The study included 197 donors and adult (18 years and older) living donor liver transplant recipients who underwent transplantation between July 2021 and July 2023. The operations were performed by a single surgical team. The graft steatosis rates of donors were calculated on routine non-contrast abdominal computed tomography (CT). The average age and gender characteristics of the recipients were examined as numbers and ratios. MELD and Child score averages and etiological factors were stated in the study. The numbers and rates of perioperative blood product transfusion, postoperative biliary complications (leak and stenosis), hepatic vein thrombosis (HVT), portal vein thrombosis (PVT), postoperative bleeding, sepsis and primary graft dysfunction (PGD) were analyzed.

These parameters were analyzed statistically between those with and without fat and then according to the rates of 5 - 10%, 10 - 20% and 20 - 30%, and > 30 graft fat.

Additionally, the effect of steatosis on graft survival was examined statistically. All procedures were

conducted in accordance with the ethical standards of the committees concerned with human experimentation (institutional and national) and the 1964 Declaration of Helsinki and its later editions. This study was approved by the İstanbul Aydın University Human Experiments Ethics Committee with an ethics committee decision number 2023/115 on the date 10.4.2023.

## **Determination of Hepatosteatosis Rate and Surgery Decision in Donors**

The density measurement from the liver parenchyma, the difference between liver and spleen density, and the spleen-liver ratio were used to diagnose and grade liver steatosis in the non-contrast computer tomography (CT) examination. In the non-contrast CT examination, the density of the normal liver parenchyma was approximately 50 - 57 Hounsfield units (HU), and it was considered to be approximately 8 - 10 HU higher than the spleen density.

Those with a liver density below 50 HU in the non-contrast examination were considered to have a fatty liver. Those with a liver density of 48 - 50 HU were considered as 5% - 10%, those between 45 - 48 HU as 10 - 20%, those between 40 - 45 HU as 20 - 30%, those with < 40 HU as > 30%, those with 30 - 40 HU as approximately > 50% steatosis.

Additionally, a liver-spleen ratio below 1.1 or a difference of less than 10 HU between the liver and spleen was considered to be at least moderate steatosis (6,7).

Donors with up to 20% graft steatosis were taken into surgery. For donors with steatosis between 20% and 30%, a weight loss and diet program was implemented under the supervision of a dietitian, while those with over 30% steatosis underwent medical treatment, and at the end of the treatment, fat measurement was performed with CT. If the steatosis rate fell below 20% based on this measurement, they were taken into surgery. The transplant surgery was performed by the same team.



## Statistical Analysis

Nominal and ordinal parameters were defined with frequency analysis, whereas scale parameters were defined with means and standard deviations. The Chi-Square Test and Chi-Square Likelihood tests were used for differences between categorical parameters. The Kolmogorov-Smirnov test was used for the normality of scale parameters. The Mann-Whitney U test was used for difference analysis, since distributions were non-normal. Spearman's rho correlation and Cox Regression tests were used for relational analysis. 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 number of patients with hepatosteatosis was 54 (%27). Among them, 39 (%72) patients had less than 10% steatosis, 9 (%17) patients had steatosis between 10 - 20%, and 6 patients (%11) had steatosis of between 20-30%.

The average age of all patients was 53.5 (range: 18 - 78). Forty-six percent of the patients were female, and 54% were male. Twenty-four percent of the patients were Child A, 47% were Child B, and 29% were Child C. The rate of implanting fatty grafts in Child A patients was 25%, in Child B patients was 45%, and in Child C patients was 30%. The average MELD score was 16.2. The average MELD score in fatty grafts was 16.1. Among the known etiological factors for all recipients, the most com-

**Table 1** The demographic and clinical data in patients with hepatosteatosis

Hepatosteatosis	Donor No Steatosis (n: 143) % (n)	Donor Hepatosteatosis (n: 54) % (n)
<b>Age</b>	54.4	52.3
Gender		
• Female	%48 (68)	%27 (20)
• Male	%52 (75)	%63 (34)
<b>MELD</b>	16.3	16.1
Anhepatic phase [minute] (std. dev.)/(interval)	86.7 (+ 33.2) / (73.5 - 96.4)	82.9 (+ 35) / (78.6 - 88.1)
Cold ischemia time [minute] (std. dev.)/(interval)	58.7 (+ 24.2) / (50.2 - 61.2)	57.7 (+ 27.6) / (54.2 - 64.4)
Operation time [minute] (std. dev.)/(interval)	481.4 (+ 79.4) / (437 - 525)	480.6 (+ 78.4) / (450 - 515)
<b>Child</b>		
• A	%21 (31)	%25 (13)
• B	%51 (72)	%45 (24)
• C	%28 (40)	%30 (17)
<b>Etiology</b>		<b>Total</b>
• HBV		%22 (44)
• HCC		%18 (35)
• NASH		%15 (30)
• HBV+HDV		%4 (8)
• Budd-Chiari		%2 (4)
• Others		%16 (31)
• Cryptogenic		%23 (45)

Other etiologies: Autoimmune hepatitis, alcohol, familial cholestasis, primary hyperoxaluria, hemochromatosis, Wilson's disease, and Hepatitis C virus. HBV: Hepatitis B Virus; HCC: Hepatocellular carcinoma; NASH: Nonalcoholicsteatohepatitis; HDV: Hepatitis D virus.

mon was hepatitis B virus (HBV) with 22%, hepatocellular carcinoma (HCC) in second place with 18%, and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in third place with 15%. Autoimmune hepatitis rate was 6%, the alcohol-related cirrhosis rate was 5%, the HBV+hepatitis D virus (HDV) rate was 4%, and the Budd-Chiari rate was 2%. Other known etiological factors included familial cholestasis, primary hyperoxaluria, hemochromatosis, Wilson's disease, and hepatitis C virus (HCV) rate of 1%. Twenty three percent of patients had cryptogenic cirrhosis. The cold ischemia time averaged 69.7 minutes, and the anhepatic phase duration averaged 86.1 minutes. In grafts with all degrees of steatosis, the average cold ischemia time was

57.7 minutes, and the anhepatic phase duration averaged 82.9 minutes. The average duration of surgery was 481.4 minutes in patients without hepatic steatosis and 480.6 minutes in those with hepatic steatosis. In grafts with 5% steatosis, the cold ischemia time was 60 minutes, and the anhepatic phase duration was 86.3 minutes. For grafts with 10% steatosis, the cold ischemia time was 44 minutes, and the anhepatic phase duration was 76 minutes. Grafts with 20% or more steatosis had a cold ischemia time of 79 minutes and an anhepatic phase duration of 67 minutes. However, due to insufficient sample size, statistical evaluation could not be performed. The demographic data as well as clinical features have been shown in Table 1.

**Table 2** Results of perioperative blood transfusion and postoperative complications in liver recipients in terms of donor hepatosteatozsis

	Donor No Steatosis %/n (n: 143)	Donor Hepatosteatozsis %/n (n: 54)	P Value
<b>Peroperative blood transfusion</b>			
• Yes	%18.9 (27)	%27 (14)	0.283
• No	%81.1 (116)	%73 (40)	
<b>Postoperative bile complication (stricture/leakage)</b>			
• Yes	%21.7 (28)	%17.7 (9)	0.824
• No	%79.3 (115)	%82.3 (45)	
<b>Postoperative early intraabdominal bleeding</b>			
• Yes	%4.5 (7)	%10.5 (6)	0.160
• No	%95.5 (136)	%89.5 (48)	
<b>Postoperative PVT</b>			
• Yes	%2.8 (4)	%0 (0)	0.227
• No	%97.2 (139)	%100 (54)	
<b>Postoperative HVT</b>			
• Yes	%2.8 (84)	%0 (0)	0.483
• No	%97.2 (139)	%100 (54)	
<b>Postoperative Sepsis</b>			
• Yes	%13.3 (19)	%7.7 (4)	0.341
• No	%86.7 (124)	%92.3 (50)	
<b>PGD</b>			
• Yes	%1.4 (2)	%0 (0)	0.396
• No	%98.6 (141)	%100 (54)	

PVT: Portal vein thrombosis; HVT: Hepatic vein thrombosis; PGD: Primary graft dysfunction.

There was no statistically significant difference in perioperative blood product transfusion ( $p = 0.283$ ) between those with and without donor graft steatosis. No statistical difference was observed in terms of postoperative biliary complications ( $p = 0.824$ ), portal vein thrombosis (PVT) ( $p = 0.227$ ), hepatic vein thrombosis (HVT) ( $p = 0.483$ ), early postoperative bleeding ( $p = 0.160$ ), sepsis ( $p = 0.341$ ) and primary graft dysfunction (PGD) ( $p = 0.396$ ) (Table 2). No postoperative hepatic artery thrombosis or insufficiency was detected in recipients.

However, although not statistically significant, the early postoperative intra-abdominal bleeding rate showed a proportional difference of 10.5% in fatty grafts compared to 4.5% in non-fat grafts. The

average patient follow-up period was 15.3 months (range: 14.1 - 16.5 months). It was observed that donor graft steatosis did not statistically affect graft survival ( $p = 0.636$ ). Therefore, different steatosis rates could not be compared statistically with patients without graft steatosis. However, no statistical difference was observed in terms of postoperative complications, PGD, graft and patient survival between 5%, 10 - 20% and 20 - 30% graft steatosis rates ( $p > 0.05$ ) (Table 3).

### DISCUSSION

The recipient problems caused by fatty grafts have been researched for many years and are a popular topic, with different results both perioperative-

**Table 3** Rates of peroperative blood transfusion and postoperative complications in liver recipients in terms of donor hepatosteatosis grade

Hepatosteatosis Grade (n: 54)	%5-10 (n: 39) % (n)	%10 - 20 (n :9) % (n)	%20 - 30 (n: 6) % (n)	P Value	
<b>Peroperative blood transfusion</b>					
• Yes	%15 (6)	%44 (4)	%0 (0)	> 0.05	
• No	%85 (33)	%56 (5)	%100 (6)		
<b>Postoperative bile complication (stricture/leakage)</b>					
• Yes	%25 (10)	%0 (0)	%17 (1)		
• No	%75 (29)	%100 (9)	%83 (5)		
<b>Postoperative early intraabdominal bleeding</b>					
• Yes	%5 (2)	%22 (2)	%0 (0)		
• No	%95 (37)	%78 (7)	%100 (6)		
<b>Postoperative PVT</b>					
• Yes	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)		
• No	%100 (39)	%100 (9)	%100 (6)		
<b>Postoperative HVT</b>					
• Yes	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)		
• No	%100 (39)	%100 (9)	%100 (6)		
<b>Postoperative Sepsis</b>					
• Yes	%2 (1)	%22 (2)	%0 (0)		
• No	%98 (38)	%78 (7)	%100 (6)		
<b>PGD</b>					
• Yes	%0 (0)	%0 (0)	%0 (0)		
• No	%100 (39)	%100 (9)	%100 (6)		

PVT: Portal vein thrombosis; HVT: Hepatic vein thrombosis; PGD: Primary graft dysfunction.

ly and postoperatively (1,2,4). When we examine these results, while in some studies it was observed that PGD, hepatic artery thrombosis (HAT) and bile complication rates increased with graft steatosis (5,8), in another group of studies, it can be said that there is no relationship between donor hepatosteatosis and early postoperative bleeding, PVT, HAT and biliary complications (1,9-12).

In other studies examining different steatosis rates such as < 10% and 10% - 20%, apart from those with and without steatosis, no significant difference was observed between the two groups in terms of HAT, PVT, postoperative bleeding and sepsis, and biliary complications (13).

It can also be said that the need for blood transfusion does not change with increasing graft fat content (11-13) and that graft fat has no effect on recipient infections (9,12).

In our study, 5%, 10 - 20% and 20 - 30% graft steatosis rates were determined separately in terms of perioperative blood product transfusion, postoperative complications such as bleeding, PVT, HAT, HVT, bile stenosis, bile leaks and sepsis- and in two groups: those with and without fat. No statistical difference was observed in the results evaluated in case.

However, the rate of early postoperative intra-abdominal bleeding was observed to be higher in fatty grafts (10.5%) than in non-fat grafts (4.5%).

Although there are studies showing that there is no relationship between graft survival and primary graft dysfunction and steatosis (9,11,12,14); in

one study, patient and graft survival decreased at > 15% steatosis (15), in another group of studies, PGD increased and patient survival was shortened at > 25% steatosis (16,17), in yet another study, it has been shown that PGD increases in patients with > 30% steatosis, and that graft survival decreases at > 60% steatosis (18).

In addition, it should be taken into consideration that > 40% steatosis shortens survival (19), while > 50% increases PGD (20). In the statistical analysis of our study in which 5%, 10 - 20% and 20 - 30% graft steatosis rates were evaluated separately, no significant difference was observed in terms of PGD and graft/patient survival. However, when these groups with steatosis rates ranging from 10% to 20% and 20% to 30% were compared with those without graft steatosis, they could not be statistically interpreted due to the insufficient number of patients.

Although the fatty graft-related postoperative complications and survival results in our study were not statistically significant, postoperative problems related to fatty grafts and the shortening of graft survival have been demonstrated in many studies. It is important to examine these results well in order to maximize the recipient's benefit from the graft.

**Ethics Committee:** *This study was approved by the İstanbul Aydın University Human Experiments Ethics Committee with an ethics committee decision number 2023/115 on the date 10.4.2023.*

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

## REFERENCES

- Ahmed EA, El-Badry AM, Mocchegiani F, et al. Impact of Graft Steatosis on Postoperative Complications after Liver Transplantation. *Surg J (N Y)*. 2018;4(4):e188-e196.
- Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol*. 2013;58(5):1007-19.
- Todo S, Demetris AJ, Makowka L, et al. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation*. 1989;47(5):903-5.
- Fujii Y, Kawamura N, Zaitso M, et al. Outcome of Living-Donor Liver Transplantation Using Grafts from Donors Treated for Fatty Liver. *Ann Transplant*. 2020;25:e920677.

5. de Graaf EL, Kench J, Dilworth P, et al. Grade of deceased donor liver macrovesicular steatosis impacts graft and recipient outcomes more than the Donor Risk Index. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(3):540-6.
6. İdilman İS, Karçaaltıncaba M. Karaciğer Yağlanması Tanısında Ve Yağlanma Miktarının Belirlenmesinde Radyolojik Tanı Yöntemleri. *Güncel Gastroenteroloji* 2014;18(1):112-8.
7. Wells MM, Li Z, Addeman B, et al. Computed Tomography Measurement of Hepatic Steatosis: Prevalence of Hepatic Steatosis in a Canadian Population. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:4930987.
8. Li HY, Wei YG, Li B, et al. Impact of graft steatosis on the post-transplantation biliary complications for living donor liver transplant recipients in China. *Hepatogastroenterology.* 2012;59(116):1194-7.
9. Zhao X, He Y, Liu J, et al. Impact of living donor liver with steatosis and idiopathic portal inflammation on clinical outcomes in pediatric liver transplantation: Beijing experience. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022;11(3):340-54.
10. Cho JY, Suh KS, Lee HW, et al. Hepatic steatosis is associated with intrahepatic cholestasis and transient hyperbilirubinemia during regeneration after living donor liver transplantation. *Transpl Int.* 2006;19(10):807-13.
11. Han S, Ko JS, Kwon G, et al. Effect of pure microsteatosis on transplant outcomes after living donor liver transplantation: a matched case-control study. *Liver Transpl.* 2014;20(4):473-82.
12. Yoon YI, Song GW, Lee SG, et al. Safe use of right lobe living donor livers with moderate steatosis in adult-to-adult living donor liver transplantation: a retrospective study. *Transpl Int.* 2021;34(5):872-81.
13. Bhangui P, Sah J, Choudhary N, et al. Safe Use of Right Lobe Live Donor Livers With up to 20% Macrovesicular Steatosis Without Compromising Donor Safety and Recipient Outcome. *Transplantation.* 2020;104(2):308-16.
14. Choi WT, Jen KY, Wang D, et al. Donor Liver Small Droplet Macrovesicular Steatosis Is Associated With Increased Risk for Recipient Allograft Rejection. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(3):365-73.
15. Salizzoni M, Franchello A, Zamboni F, et al. Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers. *Transpl Int.* 2003;16(7):486-93.
16. Zamboni F, Franchello A, David E, et al. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant.* 2001;15(1):53-7.
17. Angelico M. Donor liver steatosis and graft selection for liver transplantation: a short review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005;9(5):295-7.
18. McCormack L, Dutkowski P, El-Badry AM, Clavien PA. Liver transplantation using fatty livers: always feasible? *J Hepatol.* 2011;54(5):1055-62.
19. Da BL, Satiya J, Heda RP, et al. Outcomes after Liver Transplantation with Steatotic Grafts: Redefining Acceptable Cutoffs for Steatotic Grafts. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2022;12(Suppl 1):S5-S14.
20. Sharkey FE, Lytvak I, Prihoda TJ, et al. High-grade microsteatosis and delay in hepatic function after orthotopic liver transplantation. *Hum Pathol.* 2011;42:1337-42.



# Yüksek doz senna bağırsak hazırlığında standart rejimler kadar etkin ve tolere edilebilir mi? Senna ile PEG ve sodyum pikosülfat rejimlerinin karşılaştırılması

Is high-dose senna as effective and tolerable as standard regimens in bowel preparation? Comparison of senna versus PEG and sodium picosulfate regimen

Abdullatif ŞİRİN<sup>1</sup>, Kübra AKAN<sup>2</sup>, Mehmet Fuat ÇETİN<sup>3</sup>

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji Bilim Dalı, <sup>3</sup>Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Düzce Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>2</sup>Gastroenteroloji Bölümü, Karabük

**Giriş ve Amaç:** Bağırsak temizliğinin kalitesi tanısal doğruluğu ve işlem güvenliğini yakından etkiler. Bağırsak temizlik preparatlarının hastaya uygun seçilmesi hasta uyumunu artırabilir. Bu çalışmada, yüksek doz sennanın etkinlik ve tolere edilebilirliğinin standart preparatlar ile karşılaştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntem:** Elektif kolonoskopi yapılması planlanan toplam 150 ayaktan hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar polietilen glikol, senna ve sodyum pikosülfat magnezyum sitrat olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Hastaların tümüne işlemden 2 gün önce düşük lifli diyet, 1 gün önce berrak sıvı diyet verildi. İşlem öncesinde hazırlık sürecine olan tolerans ve yan etkiler kayıt edildi. Tüm işlemler öğleden önce sedoanaljezi altında yapıldı. Kolon temizliği Aronchick bağırsak hazırlık skalası ile derecelendirildi. Bağırsak hazırlık düzeyi, yan etkiler ve hazırlık sürecine olan tolerans gruplar arasında karşılaştırıldı. **Bulgular:** Senna grubundaki hastaların %74'ünde mükemmel/iyi derecede kolon temizliği sağlandı. Senna, polietilen glikol ve sodyum pikosülfat magnezyum sitratın kolon temizlik düzeyleri benzerdi ( $p = 0.846$ ). Senna rejiminin en belirgin yan etkisi karın ağrısı idi ( $p < 0.001$ ). Sodyum pikosülfat magnezyum sitrat en iyi tolere edilen rejimdi ( $p < 0.001$ ). Senna ve polietilen glikol grubunda tolerans benzerdi. Gruplar arasında adenom tespit oranı, çekal entübasyon oranı ve çekuma ulaşma süresinde fark yoktu. **Sonuç:** Kolonoskopi hazırlığında yüksek doz senna etkili ve tolere edilebilir bulundu. Standart polietilen glikol ve sodyum pikosülfat magnezyum sitrata alternatif bir rejim olarak düşünülebilir.

**Anahtar kelimeler:** Senna ekstresi, polietilen glikol, kolonoskopi

**Background and Aims:** The quality of bowel cleansing closely affects diagnostic accuracy and procedural safety. Appropriate selection of bowel cleansing preparations for the patient may increase patient compliance. In this study, it was aimed to compare the efficacy and tolerance of high-dose senna with standard preparations. **Materials and Methods:** A total of 150 outpatients scheduled for elective colonoscopy were included in the study. Patients were divided into 3 groups as polyethylene glycol, senna and sodium picosulfate magnesium citrate. All patients were given a low fiber diet 2 days before the procedure and a clear liquid diet 1 day before. All procedures were performed under sedoanalgesia before noon. Colon cleansing was graded with the Aronchick bowel preparation scale. Bowel preparation level, side effects, and tolerance to the preparation process were compared between the groups. **Results:** Excellent/good colon cleansing was achieved in 74% of the patients in the senna group. Colon cleansing levels of senna, polyethylene glycol, and sodium picosulfate magnesium citrate were similar ( $p = 0.846$ ). The most obvious side effect of the senna regimen was abdominal pain ( $p < 0.001$ ). Sodium picosulfate magnesium citrate was the best tolerated regimen ( $p < 0.001$ ). Tolerability was similar in the senna and polyethylene glycol groups. There was no difference between the groups in adenoma detection rate, cecal intubation rate and time to reach the cecum. **Conclusions:** High-dose senna was found to be effective and tolerable in colonoscopy preparation. It can be considered as an alternative regimen to standard polyethylene glycol and sodium picosulfate magnesium citrate.

**Key words:** Senna extract, polyethylene glycol, colonoscopy

## GİRİŞ

Kolonoskopi, kolonu görüntülemek için standart yöntem haline gelmiştir. Malign ve premalign lezyonların tespiti ve tedavisinin yapılmasına olanak sağlar. Tanısal doğruluk ve işlem güvenliği için

lumen temizliği önemli rol oynar (1). Bağırsak temizliği yeterli olmadığı takdirde işlemin iptal edilmesine, lezyonların kaçırılmasına, işlem süresinin uzamasına, hasta konforunun bozulmasına neden olabilir. Ayrıca kolonoskopi sırasında olası yan etkilerin daha fazla görülmesine, maliyet artışına ve iş gücü kaybına yol açabilir (2,3).

Günümüzde sık kullanılan, bağırsaktan emilim ve sekresyon özelliği olmayan polietilen glikol (PEG) kolon temizliğinde etkinliği ve güvenliği kanıtlanmış bir etilenoksit polimeridir. Yüksek volümlü olması bir dezavantajdır (4). Stimülan laksatif olan magnezyum sitratın etkinliği tek başına yeterli değildir. Yüksek dozda verildiğinde ise hipermagnezemi ilişkili yan etkileri görülmesi nedeniyle kullanılmamaktadır (5). Güvenli dozda magnezyum sitrat + sodyum pikosülfat kombinasyonu kolon hazırlığında etkin bulunmuştur (6,7).

Senna bileşiklerinin kabızlık tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır (8). Bağırsak temizliğinde ise tek başına kullanımı için yeterli kanıt yoktur (9). Ancak yüksek doz kullanılması halinde etkili olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (10,11).

Çalışmamızda yüksek doz senna, standart doz 4 lt PEG ve sodyum pikosülfat magnezyum sitrat (SPMS) ile kolon hazırlığı yapılan ayaktan hastaların kolon temizlik düzeyi, hazırlık sürecine toleransı ve yan etki profilinin değerlendirilmesi amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Elektif total kolonoskopi yapılması planlanan ayaktan erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Kolon rezeksiyonu, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kalp yetmezliği (New York Kalp Cemiyeti sınıf 3 - 4) ve böbrek yetmezliği (e-glomerüler filtrasyon hızı < 60 ml/dk), gebelik, laktasyon ve gastrointestinal motiliteyi etkileyen ilaç (laksatif, trisiklik antidepressan, kalsiyum kanal blokörü, opiat türevi ve antikolinergik ilaçlar) kullanan hastalar çalışmaya

dahil edilmedi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Hastaların tümüne işlemden 2 gün önce düşük lifli diyet, 1 gün önce berrak sıvı diyet verildi. Hastalar senna, PEG ve SPMS olacak şekilde randomize 3 gruba ayrıldı. Senna grubuna, sennosid A-B 500 mg (X-M Diet Solüsyon, 250 ml Yenişehir Lab. Türkiye) 1 adet saat 16:00'da 1 adet 20:00'de içirildi. Hastalara en az 3 litre berrak sıvı alması önerildi. PEG grubuna polietilen glikol 3350 236 g, sodyum sülfat 22.74 g, sodyum bikarbonat 6.74 g, sodyum klorür 5.86 g, potasyum klorür 2.97 g, içeren kullanıma hazır toz (Golytely, Braintree Lab. Inc, Braintree, MA) 4 litre suda çözülerek saat: 18:00'de başlanarak her 10-15 dakikada bir 200 ml içirildi. SPMS grubuna sodyum pikosülfat 10 g, magnezyum oksit 3.5 g ve sitrik asit 12 g (Picoprep, Ferring, Kiel, Almanya) ilk şase 200 ml suda çözülerek saat 16:00'da içildikten sonra ek olarak 1.5 litre berrak sıvı içirildi ve aynı prosedür saat 22:00'de tekrar edildi.

Hastalar işlem odasına alınmadan önce hastanın hazırlık sürecine toleransı ve olası yan etkiler sorgulanarak kayıt edildi. Bağırsak hazırlığına tolerans 1'den 4'e kadar [hazırlanma süreci kolay (skor: 1), tolere edilebilir (skor: 2), zayıf tolere edilebilir (skor: 3) veya tolere edilemez (skor: 4)] derecelendirildi. Yan etkiler bulantı, kusma, karın ağrısı, şişkinlik, baş dönmesi, halsizlik, baş ağrısı ve anal bölgede tahriş olarak tanımlandı. Tüm kolonoskopiler öğleden önce, Fujinon EC-530WL kolonoskop (Fujinon Inc, Tokyo, Japonya) ile bilinçli sedoanaljezi (midazolam + meperidin) uygulanarak yapıldı. Kolon temizliği Aronchick bağırsak hazırlık skalası (1 = mükemmel: minimal şeffaf sıvı, mukoza > %95 görülebilir; 2 = iyi: içeriğinde feçes olmayan az miktarda bulanık sıvı, mukoza > %90 görülebilir; 3 = orta: orta derecede dışkı aspire edilerek tüm kolon değerlendirilebilir, mukoza > %90 görülebilir; 4 = zayıf: yetersiz fakat işlemin tamamlanmasına izin veriyor, aspire

edilemeyen yarı katı dışkı, mukoza < %90 görülebiliyor, 5 = yetersiz; yeniden temizlik gerekli, fazla miktarda dışkı işleme tamamlamayı engelliyor) ile derecelendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistik kategorisinde sürekli (sayısal) değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan, minimum ve maksimum olarak tablo halinde verildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normallik durumları Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri ile kontrol edildi.

Gruplara göre kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında beklenen gözelerin 5 ve üzerinde olan 2 x 2 tablolarda Pearson Ki-Kare, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu tablolarda ise Fisher's Exact Test kullanılırken, beklenen gözelerin 5'in altında olduğu RxC tablolarda ise Fisher Freeman Halton test kullanıldı. Bağımsız ikiden fazla grup karşılaştırmalarında; sayısal değişkenlerin normal dağılım gösterdiği durumlarda One-Way ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel

analizler Jamovi (Version 2.2.5.0) ve JASP (Version 0.16.1) programları ile yapıldı. İstatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 (p-değeri) olarak kabul edildi.

### Etik Kurul

Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensiplerine uygun şekilde yürütülmüştür. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.03.2020 tarih ve 2019/0512 sayılı karar ile izin alınmıştır.

### BULGULAR

Çalışmaya senna, PEG ve SPMS gruplarında 50'şer olmak üzere toplamda 150 hasta dahil edildi. Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması  $57.7 \pm 12.4$  ve 77'si (%51.3) erkekti. Hazırlık grupları yaş ve cinsiyet bakımından benzerdi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1).

Kolonoskopi endikasyonuna göre hastaların dağılımı incelendiğinde hazırlık grupları benzerdi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 1). Aronchick bağırsak hazırlık

**Tablo 1** Hazırlık grupları arasında yaş ve cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması

	Hazırlık				p
	Genel (n = 150)	Senna (n = 50)	PEG (n = 50)	SPMS (n = 50)	
Yaş †	57.7 $\pm$ 12.4	56.1 $\pm$ 10.0	59.7 $\pm$ 13.7	57.1 $\pm$ 13.1	0.333*
Cinsiyet †					
Erkek	77 (51.3)	25 (50.0)	30 (60.0)	22 (44.0)	0.270**
Kadın	73 (48.7)	25 (50.0)	20 (40.0)	28 (56.0)	
Endikasyon					
KRK tarama	47 (31.3)	17 (34.0)	13 (26.0)	17 (34.0)	0.954**
Kabızlık	32 (21.3)	12 (24.0)	11 (22.0)	9 (18.0)	
Anemi	25 (16.7)	8 (16.0)	8 (16.0)	9 (18.0)	
İshal	20 (13.3)	5 (10.0)	8 (16.0)	7 (14.0)	
Polip kontrol	11 (7.3)	2 (4.0)	6 (12.0)	3 (6.0)	
Karın ağrısı	8 (5.3)	4 (8.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	
Rektal kanama	7 (4.7)	2 (4.0)	2 (4.0)	3 (6.0)	

KRK: Kolorektal kanser.

†: n (%), †: Ortalama  $\pm$  Standart Sapma

\*. One-Way ANOVA test.

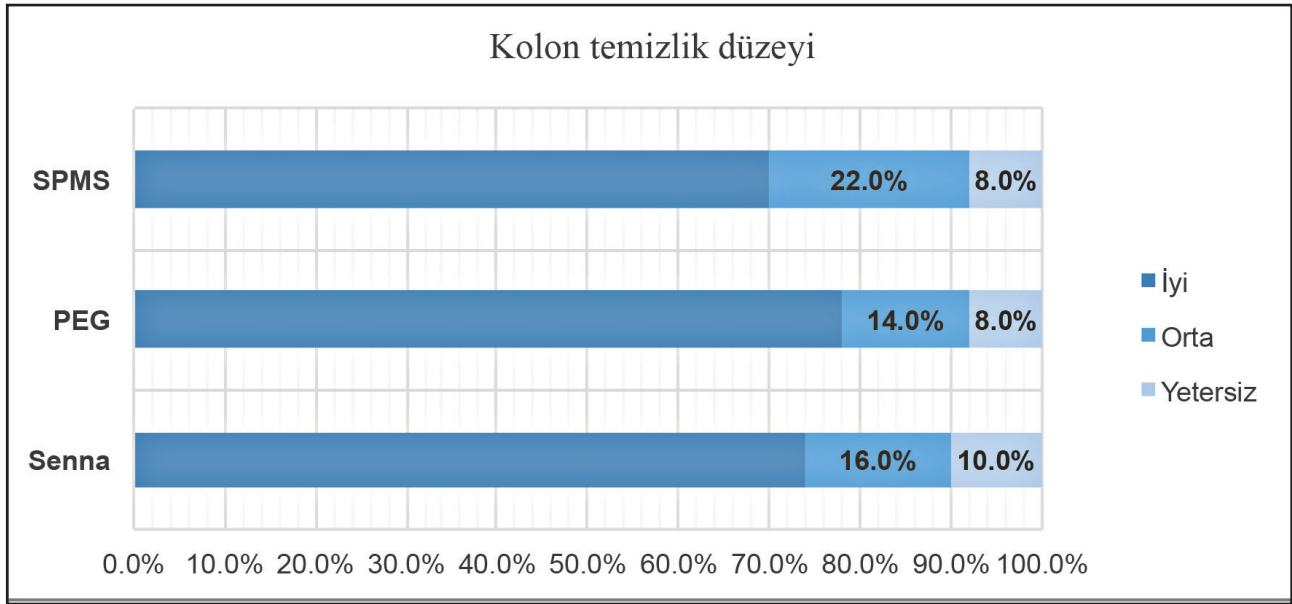
\*\* . Pearson Chi-Square test



**Tablo 2** Kolon hazırlık düzeyi

	Mükemmel n (%)	İyi n (%)	Orta n (%)	Zayıf n (%)	Yetersiz n (%)	p*
Senna	16 (32.0)	21 (42.0)	8 (16.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	0.846
PEG	19 (38.0)	20 (40.0)	7 (14.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	
SPMS	12 (24.0)	23 (46.0)	11 (22.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	

\*Fisher Freeman Halton test. PEG: Polietilen glikol; SPMS: Sodyum pikosülfat magnezyum sitrat.

**Şekil 1** Hazırlık rejimlerine göre kolon temizlik düzeyi.

SPMS: Sodyum pikosülfat magnezyum sitrat; PEG: Polietilen glikol.

skalasında gruplar arasında fark saptanmadı ( $p = 0.846$ ) (Tablo 2). Bağırsak hazırlığı “mükemmel ve iyi” olanların oranı SPMS, PEG ve senna hazırlık protokollerinde sırasıyla %70, %78 ve %74; “orta” olan hastaların yüzdesi %22, %14 ve %14; “zayıf/yetersiz” olan hastaların yüzdesi ise %8, %8 ve %10 bulundu (Şekil 1).

Kolonoskopi hazırlığı sırasında 63 (%42) hastada yan etki saptandı. Yan etki görülme sıklığı senna grubu ile PEG grubunda benzer iken SPMS grubunda daha azdı ( $p = 0.001$ ). Senna grubunda karın ağrısı diğer gruplardan anlamlı derecede daha fazla görüldü ( $p < 0.001$ ). Diğer yan etkiler tek tek incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.120$ ) (Tablo 3).

Hazırlık sürecine olan tolerans değerlendirildiğinde hastaların 22’si (%14.7) “zayıf tolere edilebilir” olarak bulundu. Zayıf tolere eden hastalar en az SPMS grubunda görülürken senna ve PEG grubunda benzerdi. Hazırlık sürecini “kolay” bulanlar en fazla SPMS grubunda idi ( $p < 0.001$ ). Senna ve PEG grubundaki hastalarda ise sırasıyla %56 ve %74 oranında “tolere edilebilir” bulundu (Tablo 3).

Vakaların %96’sında çekum entübasyonu sağlandı. Çekal entübasyon oranı, çekuma ulaşma zamanı ve toplam işlem zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla  $p = 0.573$ ,  $p = 0.856$ ,  $p = 0.746$ ) (Tablo 3). Çalışma popülasyonunda adenom tespit oranı %24.7 ( $n = 37$ ) bulundu. Gruplar arasında adenom tespit ora-

**Tablo 3** Hazırlık protokollerine göre yan etki, tolerans ve prosedür bulguları

	Hazırlık				p*
	Genel (n = 150)	Senna (n = 50)	PEG (n = 50)	SPMS (n = 50)	
Yan etki sıklığı, n (%)	63 (42.0)	30 (60.0) <sup>a</sup>	21 (42.0) <sup>a,b</sup>	12 (24.0) <sup>b</sup>	<b>0.001</b>
Yan etkiler, n (%)					
Karın ağrısı	14 (22.2)	10 (20.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	<b>&lt; 0.001</b>
Bulantı	14 (22.2)	7 (14.0)	4 (8.0)	3 (6.0)	
Kusma	9 (14.3)	5 (10.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	
Anal tahriş	8 (12.7)	2 (4.0)	4 (8.0)	2 (4.0)	
Halsizlik	7 (11.1)	3 (6.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0.120
Baş ağrısı	5 (7.9)	3 (6.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	
Şişkinlik	4 (6.3)	0 (0.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	
Baş dönmesi	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	
Tolerans n (%)					
Kolay	36 (24.0)	11 (22.0) <sup>a</sup>	4 (8.0) <sup>b</sup>	21 (42.0) <sup>c</sup>	
Tolere edilebilir	92 (61.3)	28 (56.0) <sup>a</sup>	37 (74.0) <sup>b</sup>	27 (54.0) <sup>a</sup>	<b>&lt;0.001</b>
Zayıf tolere edilebilir	22 (14.7)	11 (22.0) <sup>a</sup>	9 (18.0) <sup>a</sup>	2 (4.0) <sup>b</sup>	
Çekal entübasyon, n (%)	144 (96.0)	48(96.0)	49(98.0)	47(94.0)	0.573
Çekuma ulaşma süresi (dk), mean (s.d.)	7.9 (5.1)	8.0 (5.0)	7.3 (5.5)	8.6 (4.8)	0.856
Toplam işlem süresi (dk), mean (s.d.)	16.7 (9.1)	16.5 (9.0)	18.0 (10.2)	15.5 (8.3)	0.746
Adenom tespit oranı, n (%)	37 (24.7)	11 (22.0)	16 (32.0)	10 (20.0)	0.329
Polip boyutu					
Dimünitif	18 (48.6)	3 (27.3) <sup>a</sup>	8 (50.0) <sup>a</sup>	7 (70.0) <sup>a</sup>	<b>0.038</b>
6 - 9 mm	16 (43.2)	8 (72.7) <sup>a</sup>	7 (43.8) <sup>a</sup>	1 (10.0) <sup>b</sup>	
1 - 2 cm	2 (5.4)	0 (0.0) <sup>a</sup>	1 (6.2) <sup>a</sup>	1 (10.0) <sup>a</sup>	
> 2 cm	1 (2.7)	0 (0.0) <sup>a</sup>	0 (0.0) <sup>a</sup>	1 (10.0) <sup>a</sup>	

\*Pearson Chi-Square veya Fisher Freeman Halton test.

a, b, c: Gruplar arasında anlamlı farklılıkları gösteren harfler.

nı benzerdi (p = 0.329) (Tablo 3). Polip boyutlarına göre karşılaştırıldığında 6-9 mm çapındaki polipler senna ve PEG grubunda SPMS grubuna göre daha fazla tespit edildi (p= 0.038)

## TARTIŞMA

Bu çalışma, yüksek doz senna ile yapılan kolon temizliğinin PEG ve SPMS kadar etkili ve tolere edilebilir olduğunu gösterdi. Senna rejimini diğerlerinden ayıran en önemli yan etkinin karın ağrısı olduğu görüldü. Yeterli kolon temizliğinin indirekt

göstergeleri olan çekal entübasyon oranı, çekuma ulaşma süresi ve adenom tespit oranı her üç grupta da benzer saptandı.

Standart doz 4 lt PEG ve senna tablet (288 g) ile yapılan bir çalışmada senna grubunda %90.6, PEG grubunda %79.7 hastada mükemmel/iyi skoru elde edilmiş ve senna ile daha iyi bağırsak temizliğine ulaşılmıştır (10). Coşkun ve Yüksel bölünmüş yüksek doz senna (1000 mg) ve bölünmüş doz 4 lt PEG'i karşılaştırdığı çalışmada senna grubunda %89.9, PEG grubunda %73.8 hastada yeterli ba-

ğırsak temizliği sağlamıştır (11). Yan etki açısından değerlendirildiğinde her iki çalışmada da PEG grubunda bulantı ve kusma daha fazla görülürken senna grubunda abdominal kramp daha fazla görülmüştür. Çalışmamızda yüksek doz senna grubunda %74, PEG grubunda %78, SPMS grubunda %70 oranında mükemmel/iyi derecede kolon temizliği sağlandı ( $p = 0.846$ ). Karın ağrısı senna grubundaki hastaların %20'sinde görülürken PEG ve SPMS grubunda %2 oranında görüldü ( $p < 0.001$ ). Senna grubunda karın ağrısı sıklığı fazla olmasına rağmen hazırlık sürecini yarıda bırakacak kadar şiddetli karın ağrısı gözlenmedi.

Senna rejimindeki abdominal krampın önüne geçmek için alternatif rejim olarak yüksek doz senna ile yarı doz senna + 2 lt PEG rejiminin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasındaki temizlik oranları benzer bulunmuştur. Yarı doz senna + 2 lt PEG rejiminde abdominal kramp yakınması daha az görülmüş ve daha iyi tolere edilmiştir (12).

PEG; yüksek volümlü olması ve tadının hoş olmaması nedeniyle, bazı hastalar tarafından kolay tolere edilemeyebilir. Hasta uyumunu arttırmak amacıyla düşük volüm PEG + senna kombinasyonu ile standart doz PEG'in karşılaştırıldığı başka bir çalışmada kombinasyon rejiminde şişkinlik ve bulantı şikâyeti daha az gözlenmiştir (13). Bizim çalışmamızda bulantı ve kusma oranı senna ve PEG arasında benzerdi ( $p = 0.120$ ). Şişkinlik yakınması ise sadece PEG grubunda 4 hastada görüldü.

SPMS ile PEG'i karşılaştıran 13 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde SPMS'nin daha tolere edilebilir ve etkili bir temizlik sağladığı görülmüştür (14). SPMS ile senna bileşiklerini birebir karşılaştıran çalışmalar mevcut değildir. Çalışmamızda yüksek doz senna ile SPMS rejimi arasında kolon temizliğinde fark gözlenmedi ( $p = 0.846$ ). Yan etki açısından değerlendirildiğinde SPMS grubunda karın ağrısı daha az

görüldü ( $p = 0.001$ ). Hazırlık sürecine olan tolerans sorgulandığında SPMS daha kolay tolere edilebilir bulundu ( $p < 0.001$ ).

Sodyum fosfat bağırsak temizliğinde uzun yıllardır kullanılan stimülan bir ajandır. Ünal ve ark.nın, senna ile sodyum fosfatı karşılaştırdığı çalışmada sodyum fosfat daha iyi tolere edilmiş ve daha iyi temizlik sağlamıştır (15). Poyrazoğlu ve ark.nın, senna ve sodyum fosfatı karşılaştırdığı çalışmada sodyum fosfat ile daha iyi temizlik elde edilirken, senna daha tolere edilebilir bulunmuştur (16). PEG, sodyum fosfat ve sennanın karşılaştırıldığı başka bir çalışmada PEG ile en iyi temizlik oranı elde edilirken, senna ve sodyum fosfat eşit düzeyde bulunmuştur (17). Günümüzde fosfat nefropatisi ve sıvı-elektrolit dengesini bozma riski nedeniyle fosfatlı preparatların kullanımı kısıtlı kalmaktadır. Böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve karaciğer sirozu olan hastalarda önerilmemektedir. Sadece mevcut hazırlık preparatlarını tolere edemeyen kişilerde kullanılabileceği belirtilmektedir (18). Bu nedenle çalışmamızda sodyum fosfat rejimine yer vermedik.

Kolon hazırlığında kullanılan ilaçların güvenilir olması, lümeni etkin bir şekilde temizlemesi ve intestinal mukozada makroskopik ya da mikroskopik değişikliğe sebep olmaması gerekir (19). Yan etki görülmemesi, ucuz ve ulaşılabilir olması beklenir (20,21). Bu özelliklerin hepsini birden karşılayan bir preparat henüz mevcut değildir.

Kolon hazırlığında kullanılan preparatların birbirine göre bazı avantaj ve dezavantajlı olduğu durumlar olabilir. PEG'in belirgin mukozal değişikliğe sebep olmadan lümeni hızlı bir şekilde temizlemesi önemli bir tercih nedenidir. Yüksek hacimli olduğu ve tadı hoş olmadığı için bazı hastalar tarafından tolere edilemeyebilir. PEG preparatlarının tadı çeşitli aromalar eklenerek ve soğutulularak iyileştirilmeye çalışılmıştır. Ancak tatmin edici bir sonuç elde edilememiştir. Kalp yetmezliği

ve kronik böbrek yetmezliğinde kullanımı güvenli olarak görülmektedir. Ancak sıvı kısıtlaması gereken hastalarda kullanımı problemlidir. Ayrıca ülkemizde PEG sağlık sigortası geri ödeme kapsamında olmadığı için ulaşılabilirliği kısıtlı kalmaktadır.

SPMS'nin düşük volümlü olması ve geri ödeme kapsamına alınmış olması bir avantaj iken içeriğindeki magneziumun renal yolla atılması sebebiyle ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalara verilememesi bir dezavantajdır.

Senna ucuz ve ulaşılabilir bir preparattır. Ülkemizde yüksek doz senna ve rektal enama birlikteliği sıkça kullanılmaktadır. Ancak güncel kılavuzlar hasta konforunu bozduğu için rektal enama kullanımını tavsiye etmemektedir (18). Çalışmamızda rektal enama verilmeden etkili bağırsak temizliğine ulaşıldı.

Kolon hazırlığı hem diyet kısıtlılığı hem de purgatif kullanımı sırasında hasta için zorlu bir süreçtir.

Endoskopist açısından ise yeterli kolon temizliğine ulaşabilme endişesi yaratmaktadır. Etkili ve tolere edilebilir bağırsak temizliği için hasta uyumu en önemli faktördür. Hazırlık rejiminin hastanın genel durumuna, eşlik eden hastalıklara ve tolere edilebilirliğine göre seçilmesi hasta uyumunu artırabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda yüksek doz senna rejimi kolon temizliğinde etkili ve tolere edilebilir bulundu. PEG ve SPMS hazırlık rejimlerine alternatif olarak düşünülebilir.

**Etik Kurul:** İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11.03.2020 tarih ve 2019/0512 sayılı karar ile izin alınmıştır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

**Finansal destek:** Yazarlar çalışma için finansal destek alınmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, et al. Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(3):378-84.
2. Chokshi RV, Hovis CE, Colditz GA, et al. Prevalence of missed adenomas in patients with inadequate bowel preparation on screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:1197-203.
3. Menees SB, Kim HM, Elliott EE, et al. The impact of fair colonoscopy preparation on colonoscopy use and adenoma miss rates in patients undergoing outpatient colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2013;78:510-6.
4. Enestvedt BK, Tofani C, Laine LA, et al. 4-Liter split-dose polyethyleneglycol is superior to other bowel preparations, based on systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1225-31.
5. Saltzman JR, Cash BD, Pasha SF, et al. Bowel preparation before colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(4):781-94.
6. Rex DK, Katz PO, Bertiger G, et al. Split-dose administration of a dual-action, low-volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study. *Gastrointest Endosc.* 2013;78:132-41.
7. Katz PO, Rex DK, Epstein M, et al. A dual-action, low-volume bowel cleanser administered the day before colonoscopy: results from the SEE CLEAR II study. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:401-9.
8. Rao SSC, Brenner DM. Efficacy and Safety of Over-the-Counter Therapies for Chronic Constipation: An Updated Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(6):1156-81.
9. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, et al; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy.* 2013;45(2):142-50.
10. Radaelli F, Meucci G, Imperiali G, et al. High-dose senna compared with conventional PEG-ES lavage as bowel preparation for elective colonoscopy: a prospective, randomized, investigator-blinded trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(12):2674-80.
11. Coskun Y, Yuksel I. Polyethylene glycol versus split high-dose senna for bowel preparation: A comparative prospective randomized study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(11):1923-9.
12. Amato A, Radaelli F, Paggi S, Teruzzi V. Half doses of PEG-ES and senna vs. high-dose senna for bowel cleansing before colonoscopy: a randomized, investigator-blinded trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):675-81.

13. Sadeghi A, Rahmani K, Moghadam PK, et al. Low volume polyethylene glycol combined with senna versus high volume polyethylene glycol, which regimen is better for bowel preparation for colonoscopy? A randomized, controlled, and single-blinded trial. *Health Sci Rep.* 2022;12(5):e829.
14. Van Lieshout I, Munsterman ID, Eskes AM, et al. Systematic review and meta-analysis: Sodium picosulphate with magnesium citrate as bowel preparation for colonoscopy. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(7):917-43.
15. Unal S, Doğan UB, Oztürk Z, Cindoruk M. A randomized prospective trial comparing 45 and 90-ml oral sodium phosphate with X-Prep in the preparation of patients for colonoscopy. *Acta Gastroenterol Belg.* 1998;61(3):281-4.
16. Poyrazoglu OK, Yalniz M. Two low-dose bowel-cleansing regimens: efficacy and safety of senna and sodium phosphorus solution for colonoscopy. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9:1325-31.
17. Kaplan M. Comparison of polyethylene glycol, sodium phosphate, and sennoside for colonoscopy preparation. *Endoscopy Gastrointestinal* 2018;26(3):74-7.
18. Hassan C, East J, Radaelli F, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(8):775-94.
19. Lawrance IC, Willert RP, Murray K. Bowel cleansing for colonoscopy: prospective randomized assessment of efficacy and of induced mucosal abnormality with three preparation agents. *Endoscopy* 2011;43(5):412-8.
20. Yadlapati R, Johnston ER, Gregory DL et al. Predictors of inadequate inpatient colonoscopy preparation and its association with hospital length of stay and costs. *Dig Dis Sci* 2015;60(11):3482-90.
21. Rex DK, Imperiale TF, Latinovich DR, Bratcher LL. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(7):1696-700.



# Ustekinumab or vedolizumab for refractory metastatic Crohn's disease?

Refrakter metastatik Crohn hastalığında ustekinumab veya vedolizumab?

İdris KURT<sup>1</sup>, Hüseyin Ahmet TEZEL<sup>2</sup>

Department of <sup>1</sup>Gastroenterology, Kastamonu Training and Research Hospital, Kastamonu, Turkey

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

Metastatic Crohn's disease is a rare skin manifestation of Crohn's disease. A variety of treatment options are available for this condition. But there is a lack of clarity regarding the treatment of resistant cases. There is ongoing debate as to which agent should be selected (vedolizumab or ustekinumab) in patients that are not responding to anti-tumor necrosis factor agents. This study identifies a unique patient who has developed a disease (metastatic Crohn's disease) under treatment with vedolizumab. Following treatment with ustekinumab, the patient regressed completely. Therefore, we recommend ustekinumab primarily in metastatic Crohn's disease.

**Key words:** Metastatic Crohn's disease, ustekinumab, vedolizumab

Metastatik Crohn hastalığı, Crohn hastalığının nadir görülen deri tutulumudur. Bu tutulum için çeşitli tedavi seçenekleri mevcuttur. Ancak dirençli vakaların tedavisi konusunda netlik yoktur. Anti-tümör nekrozis faktör ajanlara yanıt vermeyen hastalarda hangi ajanın (vedolizumab veya ustekinumab) seçilmesi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışmada, vedolizumab tedavisi altında iken hastalık (metastatik Crohn hastalığı) gelişen benzersiz bir hasta tarif etmekteyiz. Ustekinumab tedavisi sonrası hastalık tamamen geriledi. Bu nedenle metastatik Crohn hastalığında öncelikle ustekinumab tedavisini önermekteyiz.

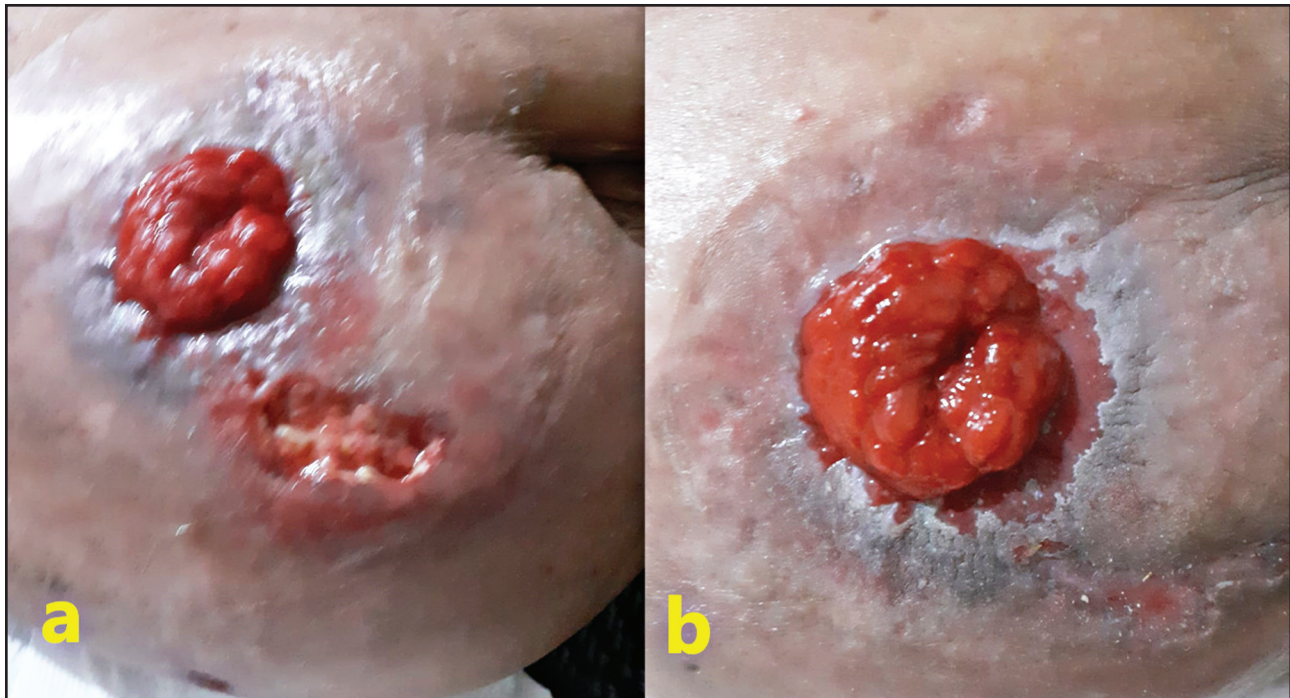
**Anahtar kelimeler:** Metastatik Crohn hastalığı, ustekinumab, vedolizumab

## INTRODUCTION

Between 18 and 44% of Crohn's patients have been reported to have skin involvement (1). The rarest cutaneous form, metastatic Crohn's disease (MCD) was described by Park et al. in 1965 (1,2). Although its treatment remains controversial, topical treatments and systemic immunosuppressants are employed (3). In this study, we sought to demonstrate the successful treatment of peristomal metastatic Crohn's disease with ustekinumab in a patient who had undergone total proctocolectomy, was unresponsive to anti-tumor necrosis factor agents (Anti-TNF), and was in endoscopic remission while receiving vedolizumab.

## CASE REPORT

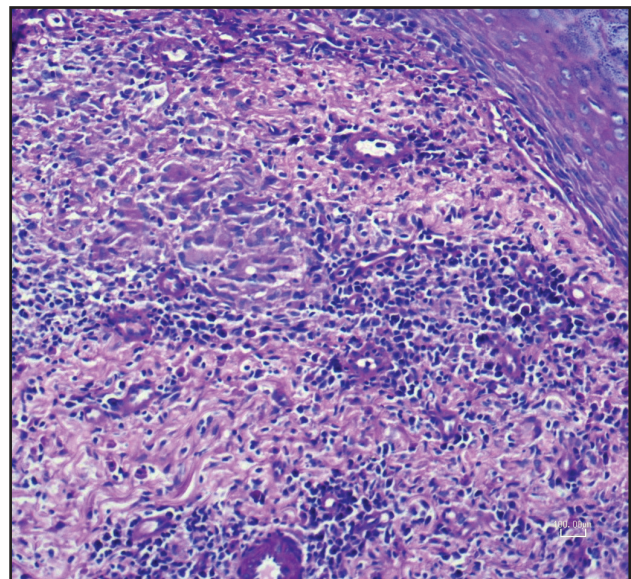
A 55-year-old female patient has been followed for 10 years with Crohn's disease. In 2012, she received a diagnosis of colonic and perianal fistulizing disease in accordance with the Montreal classification A3, L2, B3, p (A - age, L - location, B - behaviour, p - perianal disease). Infliximab and azathiopurine were started. The use of adalimumab was initiated after an allergic reaction to infliximab had occurred. In 2016, loop ileostomy was performed for refractory perianal disease and rectovaginal fistula. Consequently, a total proctocolectomy and end-ileostomy were performed due to the progression of the disease. Stoma revision



**Figure 1** Peristomally located metastatic Crohn's disease; before (A) and after (B) ustekinumab treatment.

was performed in 2021 due to peristomal abscess, fistulas, and endoluminal active disease. The treatment was switched to vedolizumab. An ulcerated lesion appeared around the stoma of a patient who was in clinical and endoscopic remission after seven doses of vedolizumab (Figure 1-A). Swab cultures and biopsies were obtained by department of dermatology. The patient received topical therapy with moist gauze dressings and cream containing zinc oxide and Hamamelis virginiana distillate. No infective pathogen was detected in the cultures. Polymerase chain reaction for tuberculosis in sampled tissue was negative. Histopathology revealed a nonnecrotizing granulomatous reaction within the lymphocyte infiltration with abundant plasma cells in the papillary dermis (Figure 2). Findings were consistent with metastatic Crohn's disease. As a result of a lack of response to topical therapy (additionally with corticosteroid content), ustekinumab was administered. The lesion regressed following an intravenous loading dose of 390 mg.

And fully resolved within a week following a subcutaneous dosage of 90 mg (Figure 1-B). Informed consent was obtained from the patient.



**Figure 2** Periodic acid schiff stain x400; nonnecrotizing granulomatous reaction and plasma cell enriched, abundant lymphocyte infiltration in papillary dermis.

## DISCUSSION

In a sizable population study, up to 43% of individuals with Crohn's disease exhibited extraintestinal manifestations. Metastatic Crohn's disease is among them (4).

On a histopathological level, it is distinguished from Crohn's disease by the presence of a non-casating granulomatous response in an organ or focus that is not part of the gastrointestinal tract (5).

Its etiology has not been fully elucidated. The first hypothesis is that the antigen from the gastrointestinal tract accumulates under the epidermis via the bloodstream, causing a granulomatous reaction involving monocytes and epithelioid cells in the perivascular region. The second theory proposes that T lymphocytes that have been sensitized by circulating antigens create a type IV hypersensitivity reaction. Diverse lymphokines released by lymphocytes also activate monocytes, resulting in vessel wall inflammation and granulomatous reaction (6).

While MCD management is still controversial, topical treatments, systemic immunosuppressive drugs, and biological agents are commonly used (3).

In resistant MCD, vedolizumab and ustekinumab are being considered as biological agents other than anti-TNFs. Phillips, Frank M et al. conducted the most comprehensive study comparing vedolizumab with ustekinumab, although the number of healed cases with vedolizumab is low (7). Based on a case series involving 28 patients from 14 centers,

10 patients were diagnosed with MCD. Nine of these patients responded to ustekinumab (5 remissions, 4 partial responses), and one responded to vedolizumab. A total of three patients were administered vedolizumab, and two of them did not respond to the drug. Remissions were achieved after either the first or second dose of ustekinumab, with a median duration of five months. Similarly, the lesion in our patient healed after the second dose.

It has also been reported that another case has responded to vedolizumab (8).

Ustekinumab, however, results in a much higher number of cases with a response, which is in accordance with the previous study (9-14). Furthermore, it has been shown that increasing the dosage can result in achieving a complete response when the expected response cannot be attained with the standard dosage (90 mg subcutaneously in 4 weeks) (13). In the case study conducted by Zullo, Samantha, and colleagues all patients underwent an ileostomy operation, while two of them underwent a complete proctocolectomy, which is similar to our circumstances (14).

Based on these pieces of evidence, we suggest utilizing ustekinumab for managing refractory MCD. Moreover, adequately planned and randomized trials are required.

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

*No financial support was received.*

## REFERENCES

1. Siroy A, Wasman J. Metastatic Crohn disease: a rare cutaneous entity. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(3):329-32.
2. Parks AG, Morson BC, Pegum JS. Crohn's disease with cutaneous involvement. *Proc R Soc Med.* 1965;58(4):241-2.
3. Bender-Heine A, Grantham JT, Zaslau S, Jansen R. Metastatic Crohn disease: a review of dermatologic manifestations and treatment. *Cutis.* 2017;99(6):E33-E40.
4. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(1):110-9.
5. Teixeira M, Machado S, Lago P, Sanches M, Selores M. Cutaneous Crohn's disease. *Int J Dermatol.* 2006;45(9):1074-6.



6. Aberumand B, Howard J, Howard J. Metastatic Crohn's Disease: An Approach to an Uncommon but Important Cutaneous Disorder. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8192150.
7. Phillips FM, Verstockt B, Sebastian S, et al. Inflammatory Cutaneous Lesions in Inflammatory Bowel Disease Treated With Vedolizumab or Ustekinumab: An ECCO CONFER Multicentre Case Series. *J Crohns Colitis.* 2020;14(10):1488-93.
8. Costa Blasco M, McFeely O, Doyle C, et al. Metastatic Crohn's Disease Improving with Vedolizumab [published online ahead of print, 2023 Mar 23]. *Br J Dermatol.* 2023;189(2):e35.
9. Wu J, Smogorzewski J. Ustekinumab for the treatment of paradoxical skin reactions and cutaneous manifestations of inflammatory bowel diseases. *Dermatol Ther.* 2021;34(3):e14883.
10. Ballester Sánchez R, Sanchís Sánchez C, Rodrigo Nicolás B, Valcuende Cavero F. Metastatic Crohn Disease Treated With Ustekinumab. *Enfermedad de Crohn metastásica tratada con ustekinumab. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112(2):182-3.
11. Lim Y, Singh M. Metastatic Vulval Crohn's Disease With Good Outcome on Ustekinumab. *Cureus.* 2021;13(7):e16252.
12. Blasco Alonso J, Girón Fernández-Crehuet F, Lendínez Ramírez MA, et al. Metastatic Crohn's disease in pediatrics. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(9):598-603.
13. Xiao TL, Ezenwa E, Ruiz de Luzuriaga A, Hoffman MD. Refractory metastatic Crohn's disease responsive to ustekinumab dose intensification. *JAAD Case Rep.* 2022;32:65-7.
14. Zullo S, Lichtman MK, Larson A, et al. Case series: ustekinumab use in metastatic cutaneous crohn's disease: 1998. *Am J Gastroenterol* 2017;112(Suppl 1):S1102.



## Metimazol kullanımı sonrası sarılık: Olgu sunumu

Jaundice after methimazole use: A case report

Mustafa ERGİN

Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, Aksaray

Hipertiroidi tedavisinde yer alan metimazol sonrası sık görülmemekle beraber kolestatik paternde karaciğer hasarı ve sarılık gelişebilmektedir. Nadiren ölümcül de olabilen bu durum ilaç kesilmesini takiben genellikle geri dönüşlü bir seyir gösterir. Hastaların yakın takibi ve destek tedavisi önemlidir. Metimazol ilişkili kolestatik veya miks (karışık) tip karaciğer hasarı gelişen hastalarda antitiroid ilaç yerine radyoaktif iyot veya cerrahi tedavi önerilmelidir. Bu raporda metimazol ilişkili miks tip karaciğer hasarı gelişmiş sarılıkla prezente olan bir olgu sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Hipertiroidi, metimazol, karaciğer hasarı, kolestaz

Although it is not common after methimazole in the treatment of hyperthyroidism, liver injury and jaundice may develop in a cholestatic pattern. This condition, which can rarely be fatal, usually shows a reversible course after drug discontinuation. Close follow-up of patients and supportive treatment are important. Radioactive iodine or surgical treatment should be recommended instead of antithyroid medication in patients who develop methimazole-associated cholestatic or mixed type liver injury. In this report, a case with methimazole-associated mixed type liver injury with jaundice is presented.

**Key words:** Hyperthyroidism, methimazol, liver injury, cholestasis

### GİRİŞ

Hipertiroidizm, tiroidin fazla miktarda tiroid hormonları ürettiği ve salgıladığı yaygın bir klinik durumdur (1). Hipertiroidizmin en yaygın nedeni Graves hastalığıdır. Hipertiroidizm tedavisi cerrahi, antitiroid ilaçlar ve radyoaktif iyot tedavileridir. Oral antitiroid ilaçlar olarak metimazol ve propiltiourasil yaygın olarak kullanılmaktadır (2). Karaciğer hasarı, hipertiroidizimli hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Hipertiroidizmi olan hastalarda antitiroid ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkan kolestatik ve miks (karışık) tip hepatik hasar giderek artan bir şekilde bildirilmektedir (3). Bu olgu sunumunda hipertroidi nedeniyle metimazol kullanımı sonrası karaciğer enzim yüksekliği ve sarılık tespit edilen bir hasta sunulmaktadır.

### OLGU SUNUMU

İki ay önce hipertiroidi nedeniyle metimazol (20 mg/gün) başlanan 44 yaşında erkek hasta, gözlerinde ve cildinde sararma, dışkıda soluk renk, koyu renkli idrar şikayetleri ile başvurdu. Ateşi, karın ağrısı ve kaşıntısı yoktu. Alkol, ağrı kesici, bitkisel ilaç kullanımı ve antibiyotik kullanım öyküsü bulunmuyordu. Seyahat öyküsü yoktu. Hastanın kan basıncı: 130/80 mmHg, nabız: 84 atım/dakika, ateş: 36,5 °C idi. Fizik muayenede skleralar ve cilt ikterikti, batın rahattı, defans ve rebound yoktu, hepatosplenomegali, asit, telenjiektazi veya asteriks bulguları saptanmadı. Hastanın başvuru laboratuvarında kolestatik tipte karaciğer enzim yüksekliği ve sarılık tespit edildi (Tablo 1).

**Tablo 1** Başvuru anındaki laboratuvar değerleri

Parametre (Birim)	Değer	Normal Aralık
TSH (µIU/mL)	5.17	0.38 - 5.33
T4 (ng/dL)	0.74	0.61 - 1.20
T3 (pg/mL)	3.56	2.60 - 4.37
Total bilirübin (mg/dL)	7.40	0.20 - 1.20
Direkt bilirübin (mg/dL)	4.30	0 - 2
AST (U/L)	159	0 - 50
ALT (U/L)	332	0 - 50
ALP (U/L)	260	30 - 130
GGT (U/L)	289	0 - 55
INR	1.034	0.80 - 1.20

ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, TSH: Tiroid stimulan hormon, T3: Triiyodotironin, T4: Tiroksin.

Hasta kolestatik ve parankimal karaciğer enzim yüksekliği ile sarılık etiyolojisi araştırılması ve tedavisi için hospitalize edildi. Sarılık ayırıcı tanısı için ultrasonografinin ardından manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi yapıldı. İntra ve ekstrahepatik safra yolları ve koledok normaldi. Pankreas kanalı dilate değildi. Doppler ultrasonografide karaciğer boyutları ve parankimal eko normaldi. Portal venöz sistem ve ana hepatik venler ile akış yönleri normal görünümdeydi. Safra kesesi normal

görünümde idi. Dalak normal boyuttaydı, sonografik olarak yapısı normaldi. Karın içi serbest sıvı ve portosistemik şant izlenmedi. Albümin, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı değerleri normal sınırlardaydı. Hepatit virüsleri (A, B, C, D, E), Epstein-Barr ve sitomegalovirüs (CMV) için serolojik testleri negatifti. Anti nükleer antikor (ANA), anti düz kas antikor (ASMA), karaciğer-böbrek mikrozomal antikor (anti-LKM), anti mitokondriyal antikor (AMA), mpo-ANCA (miyeloperoksidaz antinötrofil sitoplazmik antikor) dahil olmak üzere primer biliyer kolanjit ve otoimmün hepatit için otoantikor profilleri ve anti-dsDNA negatifti. Başvurudaki laboratuvar verileri doğrultusunda karaciğer hasarı tipini belirlemek için hesaplanan R değeri 3.30 (2 - 5) olarak hesaplanan hastada mevcut bulgularla metimazole bağlı mikstip karaciğer hasarı düşünüldü ve metimazol kesildi. Hastaya destek tedavi amaçlı hidrasyon verildi, orali açık şekilde karaciğer koruyucu diyet ve istirahat önerildi. Bilinç durumu yakından takip edildi. Günlük bilirübin, karaciğer fonksiyon testleri ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) değerleri ölçüldü. Takipte bilirübin değerleri önce yükseldi takiben düşüş eğiliminde olduğu görüldü. Yatışının 14. gününde önerilerle ve yakın takip planlanarak hasta taburcu edildi. Ayaktan takip-

**Tablo 2** Başvuru, yatış ve taburculuk sonrası laboratuvar değerleri

Parametre (Birim)	Başvuru	Yatışın 3. Günü	Yatışın 7. Günü	Yatışın 10. Günü	14. Gün (Taburcu Olduğu Gün)	3. Hafta	4. Hafta	5. Hafta	6. Hafta	Normal Aralık
Total bilirübin (mg/dL)	7.40	10.72	12.78	13.26	10.41	7.19	3.80	2.12	1.04	0.20 - 1.20
Direkt bilirübin (mg/dL)	4.30	6.40	7.25	7.59	5.65	3.80	1.68	1.17	0.62	0 - 2
AST (U/L)	159	172	92	75	122	142	75	45	41	0 - 50
ALT (U/L)	332	350	210	139	162	197	142	73	47	0 - 50
ALP (U/L)	260	275	282	294	254	261	194	164	114	30 - 130
GGT (U/L)	289	237	165	123	95	87	62	57	52	0 - 55
INR	1.034	1.051	0.94	1.061	0.94	1.05	1.04	0.92	0.97	0.80 - 1.20

ALP: Alkalen fosfataz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama-glutamil transferaz, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran.

lerinde 6. haftada bilirubin, karaciğer fonksiyon testleri ve kolestatik enzimlerin tamamen normale geldiği görüldü. Yatışındaki ve taburculuk sonrası kontrollerindeki değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Karaciğer hasarının iyileşmesinin ardından hipertiroidi kesin tedavisi için endokrinolojiye yönlendirildi. Hastadan bilgilendirilmiş onam alındı.

## TARTIŞMA

Hipertiroidizmlili hastalarda antitiroid ilaçlara bağlı döküntü, kaşıntı, ürtiker gibi hafif yan etkiler daha sık görülmekle beraber bazı hastalarda agranülostitoz, toksik hepatit, kolestatik hepatit gibi ilaç kesilmesini gerektirecek ve ölümlü dahi sonuçlanabilecek yan etkiler de görülebilir (4).

Hipertiroidizmlili hastalarda kolestaz nadir fakat komplike bir durumdur. Klinik pratikte kolestazın nedeni hipertiroidinin kendisi olabileceği gibi antitiroid ilaçlara bağlı da kolestaz gelişebilir. Bunun ayrımı her zaman kolay olmayabilir (3). Hastamızda başvuru anında tiroid fonksiyon testlerinin normal oluşu hipertiroidinin kendisinden ziyade metimazole bağlı bir karaciğer hasarı ve kolestaz düşündürmüştür.

Propiltiourasil ve metimazol hipertiroidili hastaların %0.1 - 0.2'sinde karaciğer hasarına neden olabilir. Çalışmalar, propiltiourasilin çoğunlukla hepatoselüler hasara ve metimazolün sıklıkla kolestaza neden olduğunu göstermektedir (5). Metimazol hipertiroidizm ve Graves hastalığının tıbbi tedavisi için birinci basamak ajan olarak kabul edilen bir antitiroid ilaçtır (6). Metimazolün indüklediği ciddi karaciğer hasarı veya şiddetli kolestaz olgu raporlarında giderek daha fazla bildirilmektedir (3,7-9).

Karaciğer hasarı genellikle metimazol alındıktan sonraki 2 gün ila 3 ay içinde ortaya çıkar (3). Metimazolün akut karaciğer hasarına neden olduğu

mekanizma bilinmemektedir, ancak muhtemelen metabolik bir ürününe karşı immünolojik bir reaksiyondan kaynaklandığı düşünülmektedir (6).

Metimazol, tedavi sırasında serum aminotransferaz yükselmelerinin yanı sıra klinik olarak belirgin, tipik olarak kolestatik ve kendi kendini sınırlayan idiyosinkratik karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir (10). 5 ve 10 mg'lık tabletler halinde mevcuttur. Yetişkinlerde olağan doz, hasta ötiroid olana kadar üç doza bölünmüş olarak günde 15 ila 60 mg'dır, ardından günde 5 ila 15 mg'lık bir idame dozu gelir. İlaç dozunun yüksek oluşunun karaciğer hasarı gelişiminde etkili olduğu düşünülse de düşük doz kullanımlarda da karaciğer hasarı gelişen vakalar mevcuttur.

Metimazolün neden olduğu kolestatik hepatit uzayabilir, ancak ölüm nadirdir ve semptomlar ve sarılık genellikle tedavinin kesilmesinden sonraki 2 ila 8 hafta içinde ortadan kalkar (3).

Antitiroid ilaçların neden olduğu kolestazdan şüphelenilen hastalarda öncelikle ilaç kesilmelidir. Diğer kolestaz nedenleri dışlanmalıdır. Metimazol ile indüklenen karaciğer hasarından sonra propiltiourasil ile başarılı bir şekilde geçilebileceğine dair veriler olmasına rağmen, bu ilaçlar arasında bulunabilecek çapraz alerjik reaksiyonlar nedeniyle önerilmemektedir.

Bazı vakalar, otoimmünite veya immünoalerjik hepatit özelliklerine sahiptir ve kanıtlanmış bir fayda kanıtı olmaksızın kortikosteroidlerle tedavi edilmiştir. Chayma ve arkadaşları bildirdikleri vakada glukokortikoid tedavi ile iyileşme bildirmişlerdir (11). Glukokortikoidler, periferik dokularda tiroksinin triiyodotironine dönüşümünü azaltır ve tiroksin sekresyonunu azaltarak hipertiroidizmi olan hastalarda serum tiroksin düzeylerini düşürür. Hastamızda ilaç kesilmesi ve destek tedaviyi takiben kolestatik enzimler, karaciğer fonksiyon testleri ve bilirubin değerleri gerilediği için kortikosteroid tedavisi kullanılmamıştır. Hipertiroidiz-

min varlığı, karaciğer fonksiyonunun kötüleşmesinde rol oynayabilir ve akut karaciğer hasarının seyri sırasında bile beta-blokerler veya diğer yaklaşımlarla geçici tedavi gerekli olabilir (12). Şiddetli vakalarda, hipertiroidizmin radyoaktif iyot veya cerrahi ile daha kesin tedavisi uygundur. Hastamızda tiroid fonksiyon testleri normal olduğu ve hipertiroidizm bulguları olmadığı için belirtilen tedavilere ihtiyaç duyulmamıştır. Hipertiroidi kesin tedavisi için radyoaktif iyot veya cerrahi tedavi seçenekleri değerlendirilmek üzere endokrinoloji takibi için yönlendirilmiştir.

Sonuç olarak antitiroid tedavi başlanan hastalar olası ciddi yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli ve kolestatik hepatik hasar açısından sarılık, idrar renginde koyulaşma gibi belirtiler olması halinde acilen başvurması için uyarılmalıdır. Hastaya antitiroid ilaç başlandıktan sonra düzenli aralıklarla muayene edilerek uygun laboratuvar testlerinin yapılması uygun olacaktır.

**Çıkar çatışması:** Yazar Çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

**Finansal destek:** Yazar çalışma için finansal destek alınmadığını beyan eder.

#### KAYNAKLAR

1. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. The Lancet 2016;388(10047):906-18.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid. 2016;26(10):1343-421. Erratum in: Thyroid. 2017;27(11):1462.
3. Zeng B, Yuan L, Chu J, Yang Y, Lin S. Challenges in early identification of causes and treatment of cholestasis in patients with hyperthyroidism: a case report and literature review. J Int Med Res 2020;48(3):0300060519891018.
4. Badiu C. Williams textbook of endocrinology. Acta Endocrinologica (Bucharest) 2019;15(3):416.
5. Vitug AC, Goldman JM. Hepatotoxicity from antithyroid drugs. Horm Res 1985;21(4):229-34.
6. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012.
7. Ramos-Bonner LS, Goldberg TH, Moyer S, Anastasopoulou C. Methimazole-induced cholestatic jaundice in an elderly hyperthyroid patient. Am J Geriatr Pharmacother. 2007;5(3):236-40.
8. Ji H, Yue F, Song J, Zhou X. A rare case of methimazole-induced cholestatic jaundice in an elderly man of Asian ethnicity with hyperthyroidism: A case report. Medicine 2017;96(49):e9093.
9. Zou H, Jin L, Wang L-R, et al. Methimazole-induced cholestatic hepatitis: two cases report and literature review. Oncotarget 2016;7(4):5088-91.
10. Rosenbaum H. Agranulocytosis and toxic hepatitis from methimazole. J Am Med Assoc. 1953;152(1):27.
11. Chayma S, Belaid R, Naourez A, Lamine H, Raja A. Methimazole-induced cholestatic jaundice. Endocrine Abstracts. 2022;81:EP993.Bioscientifica.
12. Mikhail NE. Methimazole-induced cholestatic jaundice. South Med J. 2004;97(2):178-82.



## Canlı vericili karaciğer naklinde soğuk iskemi süresi ve MELD skoru ne kadar ilişkili?

How related are cold ischemia time and MELD score in living donor liver transplantation?

 Bengi ÖZTÜRK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

*Sayın Editör,*

Anılır E ve arkadaşlarının canlı vericili karaciğer naklinde yüksek MELD skorunun perioperatif bulgular ve post-operatif komplikasyonlar üzerine etkisini araştırdıkları makalelerini ilgiyle okudum (1). Geniş bir hasta grubunda böyle bir çalışmayı yaptıkları için kendilerini tebrik ediyorum. Hem yüksek MELD skoru ve hem de uzamış soğuk iskemi zamanı karaciğer nakli alıcılarında bilinen kötü sonlanım kriterlerindedir (2,3). Bu çalışma, canlı vericili karaciğer naklinde MELD skoru yüksek olanlarda soğuk iskemi zamanının da uzadığına işaret etmesi açısından oldukça önemlidir. Çalışmada MELD skoru > 20 olan hastalarda, < 20 olan hastalarla karşılaştırıldığında post-operatif komplikasyonların oranının değişmediği görülmekte, fakat sağ kalıma dair bir veri görülmemektedir. Soğuk iskemi süresi, esasında her iki grupta da beklendiği üzere düşüktür. Yine de arada istatistiksel anlamlılık gösteren yaklaşık 15 dakikalık bir fark vardır (72 vs. 58 dakika). Yazıdan anlaşıldığı kadarıyla, MELD skoru yüksek olan hastalarda soğuk iskemi süresinin neden uzadığına dair kapsamlı bir analizin yapılmadığı görülmektedir. Bunun sebebi cerrahi teknikten mi kaynaklanmaktadır, yoksa MELD skoru yüksek olan hastalar

‘daha hasta’ oldukları için süreç biraz daha komplice mi gitmektedir? Bu çalışmada MELD skoru yüksek ve düşük olan hasta gruplarında sağ kalım analizleri yapılabilmiş olsaydı çok daha kıymetli bulgulara ulaşılabileceği görüşündeyim. Hastaların çalışmaya dahil oldukları tarih dikkate alındığında, çok büyük bir hasta grubunun 1 aylık, önemli bir hasta grubunun ise 1 yıllık takip sürelerinin tamamlanmış olması beklenmektedir. Bu hasta grubunda 1 aylık ve 1 yıllık sağ kalım analizleri, sağ kalıma etki eden faktörler ve yapılacak çoklu değişken analizi canlı vericili nakilde post-operatif sağ kalım üzerine etkili olan bağımsız değişkenleri çıkarabilir, bu da çalışmayı çok daha değerli hale getirebilirdi.

MELD yüksek olan hasta grubunun bir diğer özelliği de kırılabilirliğinin artmış olmasıdır. Kırılabilirlik önemli bir mortalite nedenidir (4). Bu grupta, cerrahi tekniğin ve hasta takibinin başarısından bağımsız olarak hastalar çeşitli nedenlerle kaybedilebilmektedir. Böylesine kıymetli bir hasta grubunda, kırılabilirliğe yönelik yapılacak çalışma ve analizlerin literatüre önemli bir katkı sağlayacağı görüşündeyim.

## KAYNAKLAR

1. Anılır E, Topçu FS, Oral A, et al. Perioperative Findings and Postoperative Complications in Living Donor Liver Transplantation Recipients with High MELD Scores. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2023;22:150-4.
2. David AI, Coelho MP, Paes AT, et al. Liver transplant outcome: a comparison between high and low MELD score recipients. Einstein (Sao Paulo) 2012;10:57-61.
3. Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, Eltzschig H, Ju C. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. Liver Int 2019;39:788-801.
4. Hundersmarck D, Groot OQ, Schuijt HJ, et al. Hip Fractures in Patients With Liver Cirrhosis: Worsening Liver Function Is Associated with Increased Mortality. Clin Orthop Relat Res 2022;480:1077-88.

## Yazarın Yanıtı;

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

Sayın Editör,

Öncelikle değerlendirme ve yorumunuz için teşekkür ederim. MELD skoru > 20 olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 20.7 ay [+ 1.5 (17 - 23 ay)], MELD skoru < 20 olan hastaların ortalama sağ kalım süresi 22.1 aydır [+ 0.89 (20 - 23 ay)]. Her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p = 0.460). Ayrıca MELD < 20 olan hastaların mortalite oranı %17 ve MELD > 20 olanların mortalite oranı %21 şeklinde farklı olsa da iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (p = 0.514).

Makale MELD skoru ile nakile ait pre, per ve postoperatif parametrelerin ilişkisini genel bakış olarak ortaya koymaktadır. Soğuk iskemi süresine bu parametrelerden biri olarak yer verilmiştir ve konuyla ilgili tartışma bölümü mevcuttur. Tartışma bölümünde MELD skoru ile soğuk iskemi süresi ilişkisinin survival üzerine dolaylı etki edebileceğine dair bir paragraf da yer almaktadır. Kapsamlı bir analiz olarak bahsettiğiniz “sadece MELD skoru ile soğuk iskemi süresi ilişkisi” ayrıca bir makale konusu olarak incelenebilir.

Alıcı-verici cerrahileri ve back-table standart cerrahi ekip tarafından aynı teknik ile yapılmıştır. Makalede, artan MELD skoruyla komplikasyon oranlarının arttığı literatür sonuçları (1-4) irdeleterek bize ait sonuçların karşılaştırılması, MELD skorunun yarattığını söylediğiniz “kırılganlık ve daha hasta?” durumunu yaratan sebeplerden bir kısmının makale çerçevesinde bilimsel olarak ifade edilmiştir. Perioperatif faz bulguları, kan transfüzyon ihtiyacı, hastane yatış süreleri ve postoperatif komplikasyonlar; ifade ettiğiniz “kırılganlık ve daha hasta” ibarelerinin göstergelerden biridir. “MELD skoru ve oluşturduğu kırılganlık” ile ilgili diğer ölçütlere ait önerilerinizi de literatür eşliğinde tartışmak ve sunmak bizler için ayrıca kıymetli olacaktır.

 Ender ANILIR

Istanbul Aydın Üniversitesi  
Medicalpark Florya Hastanesi, İstanbul  
E-mail: dr.enderanilir@gmail.com

## KAYNAKLAR

1. Anılır E, Topçu FS, Oral A, et al. Perioperative Findings and Postoperative Complications in Living Donor Liver Transplantation Recipients with High MELD Scores. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2023;22:150-4.
2. Schlegel A, Linecker M, Kron P, et al. Risk Assessment in High- and Low-MELD Liver Transplantation. Am J Transplant 2017;17:1050-63.
3. 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.
4. 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.



## İnflamatuvar barsak hastalığında değişmeyen soru: İmmünmodülatör tedavi ne kadar güvenli?

The constant question in inflammatory bowel disease: How safe is immunomodulatory therapy?

 Bengi ÖZTÜRK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

*Sayın Editör;*

Atay ve arkadaşlarının “İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda immünmodülatör tedaviler güvenli mi? 23 yıllık tek merkez deneyimi” çalışmasını ilgiyle okudum. Atay ve arkadaşları bu çalışmada immünmodülatör ajanların yan etkilerini 23 yıllık geriye dönük olarak değerlendirmişler. Bu çalışmada, halihazırda anti-tümör nekrozis faktör (anti-TNF) ajanlar veya anti-integrin ajan ile tedavi edilmekte olup geçmişinde immünmodülatör tedavi almış olan hastalar değerlendirilmiş. Bu çalışmada azatiyopürin kullanım süresini Crohn hastalarında  $4.2 \pm 3.5$  yıl, ülseratif kolit olan hastalarda ise  $3.0 \pm 2.6$  yıl olarak saptamışlar. Ayrıca azatiyopürin kullanmış olan hastaların 18’inde (%5.5), metotreksat kullanmış olan hastaların 6’sında (%7) ilaç kesilmesini gerektirecek yan etkiler geliştiğini ve bu yan etkilerin tamamının 2. derece yan etkilerden oluştuğunu göstermişler ve takip süresince tedavi ilişkili hematolojik veya solid organ malignitesi saptamadıklarını göstermişler (1). Yakın dönemde yapılan çalışmada da immünmodülatör tedavinin güvenli olduğuna dair benzer bulgular gösterilmiştir (2).

Azatiyopürin ile monoterapinin 8-9 yıla kadar uzayabildiği ve bu sürelerde dahi güvenli olduğu yö-

nünde bilgiler sunulmaktadır (3,4). Bu çalışmada hastaların tedavi aldıkları süre literatüre kıyasla daha kısadır; sadece monoterapi alıp sonrasında kombine tedaviye ihtiyacı olan hastaları kapsamı nedeniyle, tedavi süresi bu çalışmada daha kısa gibi gözükmektedir. Yan etkilerin daha az görülmesi tedavi süresi kısalığına da bağlı olabilir.

Yapılan çalışmalarda, immünmodülatör tedavinin anti-TNF tedavi ile kombinasyonunda etkinliği ve yan etkileri değerlendirilmiş olup; yan etkiler monoterapi grubunda %29.4, kombinasyon grubunda ise %36.3 hastada gösterilmiş (5). Azatiyopürinin anti-TNF tedavi ile kombinasyonunda, azatiyopürinin yan etkileri nedeniyle çalışmanın erken aşamasında çalışmadan ayrılmayla sonuçlandırıldığı gösterilmiştir (6). Bir başka çalışmada ise immünmodülatörlerle kombinasyon tedavisi özellikle immünomodülatör tedaviye biyolojik tedavinin başlamasından 30 günden daha uzun bir süre önce başladığında, tedaviyi bırakma riskinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir (7). Yapılan çalışmalar incelendiğinde anti-TNF ajanla kombine immünmodülatör tedavinin yan etkilerine yönelik birbirinden farklı sonuçların olduğu dikkati çekecektir. Bu çalışmada da, anti-TNF veya an-



ti-integrin ajanlar ile eş zamanlı immünmodülatör tedavi alan hastalar var ise bu hasta grubunun belirtilmesi ve immünmodülatör tedavinin kombine

tedavideki yan etki profilinin değerlendirilerek alt grup analizinin ayrıca yapılmasının da literatüre katkı sağlayacağı görüşüdeyim.

## KAYNAKLAR

1. Atay A, Özın YÖ, Gökçe DT, et al. Are immunomodulatory therapies safe in patients with inflammatory bowel disease? 23 years of single center experience. The Turkish Journal of Academic Gastroenterology 2023;22:142-9.
2. Rezazadeh Ardabili A, Jeuring S, Mujagic Z, et al. Classic drugs in the time of new drugs: real-world, long-term outcomes of thiopurine monotherapy in 1016 patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2022;56:1030-43.
3. Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, et al. Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients. Dig Dis Sci 2006;51:1516-24.
4. Yewale RV, Ramakrishna BS, Doraisamy BV, et al. Long-term safety and effectiveness of azathioprine in the management of inflammatory bowel disease: A real-world experience. JGH Open 2023;7:599-609.
5. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al; DIAMOND study group. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. J Crohns Colitis 2016;10:1259-66.
6. Hisamatsu T, Matsumoto T, Watanabe K, et al DIAMOND study group. Concerns and Side Effects of Azathioprine During Adalimumab Induction and Maintenance Therapy for Japanese Patients With Crohn's Disease: A Subanalysis of a Prospective Randomised Clinical Trial [DIAMOND Study]. J Crohns Colitis 2019;13:1097-104.
7. Chen C, Hartzema AG, Xiao H, et al. Real-world Pattern of Biologic Use in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Treatment Persistence, Switching, and Importance of Concurrent Immunosuppressive Therapy. Inflamm Bowel Dis 2019;25:1417-27.

## Yazarın Yanıtı;

# İnflamatuvar bağırsak hastalığında değişmeyen soru: İmmünmodülatör tedavi ne kadar güvenli?

*Sayın Editör,*

Öztürk'ün çalışmamız (1) hakkındaki yorumlarını ilgiyle okudum ve değerli yorumları için kendisine teşekkür ediyorum. Yazar anti- tümör nekrozis faktör (anti-TNF) veya anti-integrin ajanlar ile eş zamanlı immünmodülatör tedavi alan hastaların belirtilmesini, tedavideki yan etki profilinin değerlendirilerek alt grup analizi yapılmasının literatüre katkı sağlayacağını vurguluyor. Ayrıca çalışmamızda bildirmiş olduğumuz yan etki sıklığının literatüre göre daha düşük olduğunu ve bu sonucun tedavi süresinin kısa olmasından kaynaklanabileceğini belirtiyor.

Öncelikle çalışmamızın gereç ve yöntem kısmında belirttiğimiz üzere çalışmamızda halihazırda anti-TNF veya anti-integrin ajanlar ile tedavi edilmekte olup geçmişinde immünmodülatör tedavi almış olan hastalar değerlendirilmiştir. Hastalardan tedavi dozunda azatioprin (AZA) (50 mg/gün ile başlanılmasını takiben haftalık takip ile doz arttırılarak tedavi dozunda 2-2.5 mg/kg/gün, oral ve metotreksat (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. Sonuç olarak çalışma popülasyonumuzda biyolojik ajanlar ile eş zamanlı immünmodülatör tedavi alan hastalar yer almamaktadır. Bu doğrultuda alt grup analizi yapılması mümkün değildir. Ancak bu amaçla gelecekte yapılabilecek bir çalışmanın da literatüre katkı sağlayacağı aşikardır.

Çalışmamızda tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki değerlendirilmesi esas amacımızdır. Yazarın referans göstermiş olduğu Holtmann ve arkadaşları ile Yewale ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu çalışmaları daha önce özenle değerlendirmiştim (2,3). Holtmann ve arkadaşlarının çalışmasında en az 6 ay süre ile AZA tedavisi alan hastalar değerlendirilip ilaç kullanım sürelerine göre gruplara ayrılıp etkinlik ve güvenlik değerlendirilmesi yapılmıştır. Tedavi kesilmesini gerektiren yan etki sıklığı incelemesinde Crohn hastalığı ve ülseratif kolit hastalarında sırası ile hastaların %5-6'sında kemik iliği toksisitesi, %4-8'inde hepatotoksisite ve %2-4'ünde alerjik yan etkiler olduğu bildirilmiştir. Diğer olarak belirtilen grupta hangi nedenler olduğu açık değildir. Ayrıca 3-4 yıllık tedavi sonrası semptom yokluğunda AZA tedavisinin endişe olmadan kesilebileceği de bildirilmiştir. Yewale ve arkadaşları ise çalışmalarında ortalama 1.72 mg/kg/gün (1.5-2 mg/kg/gün) dozunda AZA tedavisi alan hastalarında %20.6'lık yan etki oranı bildir-

mişlerdir, ancak bu oran tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki oranını temsil etmemektedir. Ayrıca ortalama AZA kullanım süresi 33 aydır (11.7-60 ay). Hastaların %39.4'ünde tedaviye ara verilip yeniden başlanması veya doz azaltımı ile tedaviye devam edilebildiği bildirilmiştir. 5 yıldan uzun tedavi alımında yan etki oranı %1.2 olup yan etkilerinin çoğunluğunun ilk 6 ayda ortaya çıktığı tespit edilmiştir ve bu oran AZA tedavisinin yan etkilerinin büyük kısmını oluşturan kemik iliği toksisitesi, gastrointestinal sistem toksisitesi ve hepatotoksitenin tedavinin erken dönemlerinde beklenmesi nedeniyle öngörülebilir bir orandır. Dolayısı ile bu çalışmalar ile çalışmamızın metodolojileri arasında majör farklılıklar mevcuttur ve sonuçların karşılaştırılmasının sağlıklı olmayacağını düşünmekteyim.

Uzun dönem AZA kullanımı ile maligniteler arasındaki ilişkinin halen belirsizliğini sürdürmesi nedeni ile net yorum yapmanın mümkün olmadığını düşünüyorum. Bunun nedeni olarak eş zamanlı ilaç kullanımları, genetik ve çevresel faktörler, hastalık aktivitesi gibi katkıda bulunan diğer nedenler olabilir. Gelecekte yapılabilecek uzun dönem AZA kullanımı olan hastaların çok merkezli veri tabanlarının incelenmesini içeren çalışmaların literatüre ek katkı sağlayacağını düşünmekteyim.

Saygılarımla

 Ali ATAY

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi  
Gastroenteroloji Kliniği, Ankara  
E-mail: draliatay@hotmail.com

#### KAYNAKLAR

1. Atay A, Özin Özderin Y, Gökçe Turan D, et al. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda immünmodülatör tedaviler güvenli mi? 23 yıllık tek merkez deneyimi. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2023;22(3):142-9.
2. Rezazadeh Ardabili A, Jeuring S, Mujagic Z, et al. Classic drugs in the time of new drugs: real-world, long-term outcomes of thiopurine monotherapy in 1016 patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2022;56:1030-43.
3. Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, et al. Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients. Dig Dis Sci 2006;51:1516-24.