

Ekim 2018

www.ueg.eu/education

Hatalar...

Barrett's
oesophagus

acute jaundice

H. pylori
infection

paediatric
IBD

tissue sampling
during
endoscopy

short bowel

capsule
endoscopy

small
bowel
bleeding

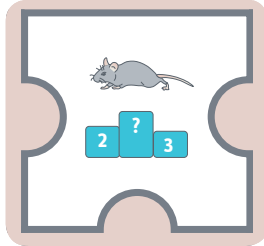
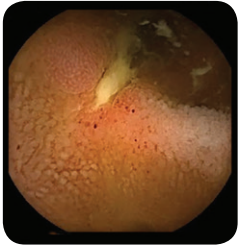
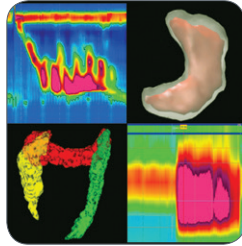
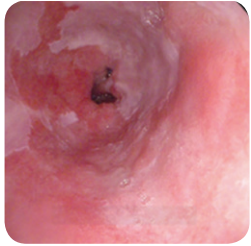
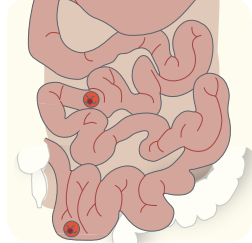
mouse
models
of NASH

investigation
of GI motility
& function



İçerik

Vol 18 | 2018



- 1 **Pediyatrik inflamatuvar barsak hastalığında yapılan hatalar ve önleme yolları**
Neil Chanchlani ve Richard K. Russell
- 7 **Kısa barsakta yapılan hatalar ve önleme yolları**
Siddhartha M. Oke, Jeremy M. Nightingale ve Simon M. Gabe
- 12 **Barrett özofagusunun endoskopik tanısı ve yönetimindeki hatalar ve önleme yolları**
Rehan J. Haidry ve Cormac Magee
- 15 **Gastrointestinal motilite ve fonksiyonunun klinik incelemesinde yapılan hatalar ve önleme yolları**
Mark Fox
- 21 **Kapsül endoskopisinde yapılan hatalar ve önleme yolları**
Cristina Carretero ve Reena Sidhu
- 24 **Akut sarılıktaki yapılan hatalar ve önleme yolları**
Spyros Siakavellas ve George Papatheodoridis
- 27 **İnce barsak kanamasında yapılan hatalar ve önleme yolları**
Edward J. Despott, Andrea Telese ve Alberto Murino
- 30 **Nonalkolik steatohepatit fare modellerinde yapılan hatalar ve önleme yolları**
Rui E. Castro ve Anna M. Diehl
- 35 **Pankreatik kistik neoplazilerde yapılan hatalar ve önleme yolları**
J. Enrique Domínguez-Muñoz ve Marco Del Chiaro

Don't miss the first ever
"Mistakes in..." session at UEG Week!

Based on the UEG Education "Mistakes in..." series, six of our expert authors will present scenarios, provide options for what to do next and discuss correct management

MONDAY
October 22, 2018
14:00 - 15:30
Level 1, Room N1

Hatalar...

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY
uegeducation

October 2018
www.ueg.eu/education

Mistakes in...

Kapak resmi Jude Shadwell tarafından yapılmıştır.

UEG E-öğrenim Direktörü: Charles Murray

Baş Web Editörü: Natalie Wood

Seriler Web Editörü: Tomer Adar

Web Editörleri: Rui Castro, Manuele Furnari, Spyros Siakavellas and Christen Rune Stensvold

E-öğrenim Yönetimi: Ulrike Kapp-Popov

Prodüksiyon Editörü: Jude Shadwell

UEG Eğitim Komitesi Başkanı: Heinz Hammer

Komite Üyeleri: Mustapha Adham, Catalin Copescu, Roberto De Giorgio, Dan Dumitrascu, Pierluigi Fracasso, Helmut Friess, Iva Hojsak, Georgina Hold, Tomáš Hucl, Simon Jackson, Zeljko Krznaric, Johanna Laukkarinen, Tomica Milosavljevic, Radislav Nakov, Francesco Negro, Jaroslav Regula, Harald Rosen and Stephan Vavricka

United European Gastroenterology (UEG)
House of European Gastroenterology
Wickenburggasse 1, A-1080 Vienna, Austria
T +43 1 997 16 39 F +43 1 997 16 39 10
office@ueg.eu
Registered in Austria

Registration Authority:
Bundespolizeidirektion Wien –
Vereinsbehörde, ZVR: 570340662
(Austrian Register of Associations)

Place of jurisdiction: Vienna, Austria
Schmidbauer GmbH tarafından yayımlanmıştır.
Tüm hakları saklıdır. Bu içeriğin kullanımı ueg.eu adresindeki Genel Koşullar ve Gizlilik Poliçesi'nin kabulüne bağlıdır.

UEG haftası ile aynı zamana denk gelecek şekilde hazırlanan 'Hatalar...' kitapçığımızın üçüncü baskısına hoşgeldiniz. Bir kez daha, UEG Eğitim sayfasından [https://www.ueg.eu/education] ücretsiz olarak erişebileceğiniz popüler 'Hatalar...' serimizden en son yayımlanan makaleleri bir araya getiriyoruz. Hatalar serisi 2018'in ilk 7 ayında 40.000'den fazla sayfa ziyaretiyle, gün geçtikçe artan eğitim sunumlarımızın en önemlisidir.

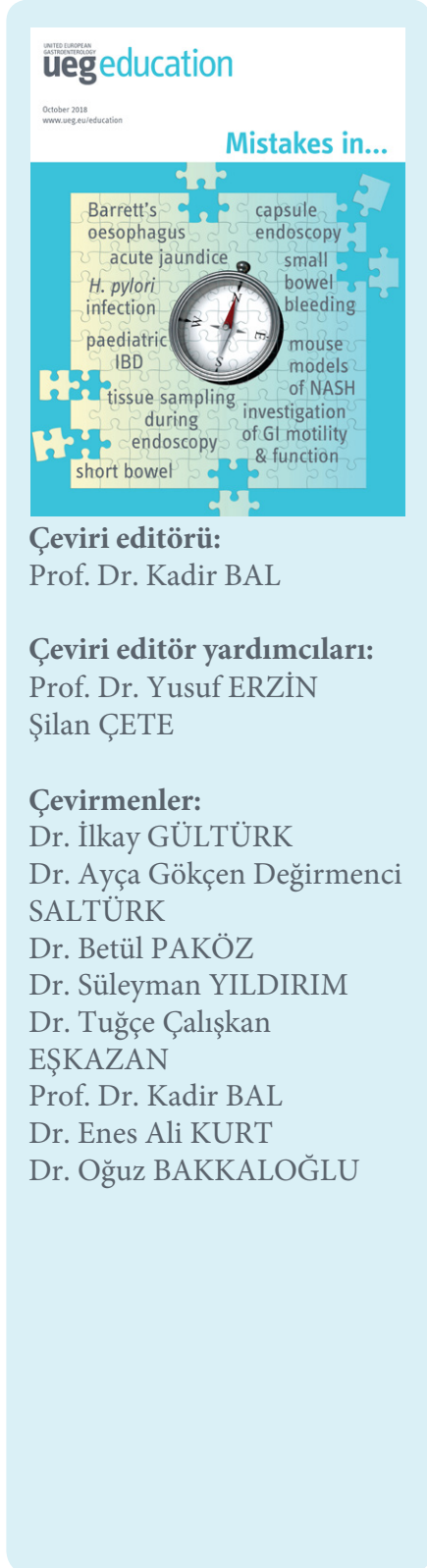
'Hatalar...' serisinin ilk planlama aşamasında gerçekleştirilemeyecek olma ihtimali göz önüne alındığında, elde edilen başarı inanılmaz görünüyor. Her zaman bir dizi kısa eğitim eseri yayınlamayı planladık, ancak ekibimizden birinin önemli dersleri öğrenmenin yolunun, kendi alanında uzmanların açıkça görebileceği hatalardan kaçınmaktan geçtiğini önermesi nedeniyle göreve farklı yaklaşmak istedik. Belki de şaşırtıcı olmayan bir şekilde, herhangi bir tıbbi eğitim içeriğinde "hata" kelimesinin olması herkes tarafından benimsenmemiştir! Bununla birlikte, seri için ileri görüşlü olan UEG E-öğrenim ekibi üyesi Tomer Adar ikna edici oldu ve gerisi zaten dedikleri gibi malumunuz.

Tomer olmasaydı, "Hatalar..." serisi olmazdı, büyük bir üzüntüyle, bir süre önce kısa bir hastalığın ardından vefat ettiğini size bildirmek zorundayız. Tomer ile çalışmış olmaktan ve arkadaşım olmasından onur duyuyorum. Yaşından öte bir bilgeliği vardı. Hem gastroenteroloji yan dal uzmanlığını ve Massachusetts General Hospital'da inflamatuvar barsak hastalığı üst yan dalını tamamladığı ABD'de hem de İsrail'de akademik etki yaratmış olan büyük bir entelektüeldi. Tomer, kuruluşundan bu yana UEG E-öğrenim ekibinin önemli bir parçası ve UEG Genç Yetenek Grubu'nun kurucu üyesiydi. Kendisini çok özleyeceğiz. O aynı zamanda kibar, mütevazı ve anlayışlıydı, harika bir mizah anlayışı vardı – çok kısa bir zaman geçirecek kadar şanslı olduğumuz sadık bir aile babasıydı.

Elbette, bu yılki "Hatalar..." yazarlarına, deneyimlerini ve uzmanlıklarını cömert bir şekilde sundukları ve Tomer'in vizyonunu gerçeğe dönüştürmemize yardımcı olmaya devam ettikleri için teşekkür etmeliyiz. Tomer ve bu sayfalara katkıda bulunan meslektaşlarımızın bilgeliği bize çok şey öğretti.

Charles Murray, UEG E-öğrenim Direktörü

Hatalar...

**Çeviri editörü:**

Prof. Dr. Kadir BAL

Çeviri editör yardımcıları:

Prof. Dr. Yusuf ERZİN

Şilan ÇETE

Çevirmenler:

Dr. İlkay GÜLTÜRK

Dr. Ayça Gökçen Değirmenci
SALTÜRK

Dr. Betül PAKÖZ

Dr. Süleyman YILDIRIM

Dr. Tuğçe Çalışkan

EŞKAZAN

Prof. Dr. Kadir BAL

Dr. Enes Ali KURT

Dr. Oğuz BAKKALOĞLU

Türk Gastroenteroloji Derneği yönetimi olarak, United European Gastroenterology (UEG) Derneği tarafından oluşturulan “Hatalar...” serisinin üçüncüsüyle karşınızdayız.

Şimdiye kadar yayımladığımız 2016 ve 2017 yılları “Hatalar...” serileri büyük ilgi gördü. Yaptığımızla ses getirdik, örnek olduk. UEG resmi internet sitesinde serinin ilk kez İngilizce dışında başka bir dil olarak Türkçe’ye çevrildiğini bir haberle duyurdu ve örnek gösterdi. TGD olarak bu serinin çevirisinin yapılması ve sizlere ulaştırılmasında imzamız olduğu için sevinçli ve gururluyuz. Türkçe “Hatalar...” serisine çevrimiçi olarak hem UEG Derneği’nin hem de TGD’nin resmi internet sitelerinden ulaşabilirsiniz.

Öte yandan “Hatalar...” serisinin fikir babası olan Tomer Adar’ı kaybetmenin derin üzüntüsünü yaşıyoruz. UEG e-öğrenim web editörü Adar geçtiğimiz yıl geçirdiği kısa süreli bir hastalık sonucunda aramızdan ayrıldı. Başta Tomer Adar olmak üzere bu faydalı rehberin hazırlanması ve bizlere ulaştırılmasında emeği geçenlere en içten teşekkürlerimizi sunuyoruz.

2018 “Hatalar...” serisi 9 makaleden oluşmaktadır. Bu serideki makale çevirilerini yapan arkadaşlarımıza da teşekkür ediyoruz. 2019’a ait seriyi hazırlama aşamasında olduğumuzu bildirmekten mutluluk duyuyoruz.

Prof. Dr. Kadir BAL

Prof. Dr. Serhat BOR

Pediyatrik inflammatuar barsak hastalığında yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Neil Chanchlani ve Richard K. Russell

Çeviri: Uz. Dr. İlky Gültürk

İnflammatuar barsak hastalıklarının yaklaşık 1/10'u erişkin çağdan önce ortaya çıkar ve ortalama başlangıç yaşı 11-12'dir.¹ Çocuklarda ve gençlerde görülen İBH, erişkin başlangıçlı İBH'na kıyasla daha yaygın tutulum, şiddetli hastalık aktivitesi ve artmış komplikasyon riski ile beraberdir.² Dünya çapında, pediyatrik İBH prevalansı hakkında bilgiler eksiktir, fakat verilere göre insidansı artmaktadır.³ Pediyatrik İBH risk faktörleri arasında; yüksek prevalansı olan bölgelere özellikle batı beslenme diyeti ile beslenen bölgelere göç etmek, coğrafi enlemlerde yükselme veya Avrupa soyundan gelmek yer alır.⁴ Bazı etnik kökenli çocuklarda risk daha da yüksek olabilir (Güney Asya, Hispanik ve Doğu Asya).⁵ Pediyatrik İBH'nın patofizyolojisi ve klinik sunumu iyi anlaşılmış olsa da, genetik ve kişiselleştirilmiş tedavinin rolü şu anda önemli miktarda uluslararası araştırmanın odağıdır. Optimal beslenme, büyümenin düzelmesi, daha iyi yaşam kalitesi ve komplikasyonların azalması ile artmış hastalık remisyon oranları gibi daha iyi klinik sonuçlar İBH'lı çocuklarda ve gençlerde aranılmaktadır.⁴



© Can Stock Photo/ Bialasiewicz

Hata 1 İBH'nı taklit eden hastaları aramakta başarısızlık

İBH'nın belirtileri ve bulguları ile ortaya çıkan genç bir çocuğun (<6 yaş) ayırıcı tanıları arasında çok sayıda hastalık girebilir. Çocuklarda ülseratif kolit için baskın semptomlar kanlı diyare ve azalmış aktivite

ERKEN YAŞA DİKKAT

- Erken yaş başlangıç
- Çok sayıda aile üyesi veya akrabada olma
- Otoimmünite
- Konvansiyonel tedaviye yanıtızlık
- Eşlik eden endokrin patolojiler
- Rekürren enfeksiyonlar ve açıklanamayan ateş
- Ciddi perianal hastalık,
- Makrofaj aktivasyon sendromu ve hemofagositik lenfositosis
- Barsak atrezisi ve obstrüksiyonu
- Deri lezyonları, saç ve diş anomalileri
- Tümörler

Şekil 1 | Listedekilerden bir veya birden fazlasının bulunması İBH dışında diğer hastalıkları düşündürür.

iken Crohn hastalığının baskın sunum belirtileri karın ağrısı, diyare, kilo kaybı, anoreksi ve büyüme bozukluğudur. Ekstra intestinal bulgular hem Crohn hastalığında hem de ülseratif kolitte sık görülmekte olup tanıdaki hastaların % 15'ini etkilemektedir.⁶ Artrit, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit, piyoderma gangrenozum ve üveit ekstraintestinal bulgular arasında yer alır. Bu semptomları yapabilecek çok sayıda enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz overlap durumlar mevcuttur ve bunlar hastalığı taklit edebilirler. Anamnez ve muayene; ailede primer immün yetmezlik, akrabalık, terapiye dirençli İBH belirtileri ve işaretleri (apseler dahil), immunsupresif ilaçların yokluğunda tekrarlayan enfeksiyonlar ve cilt, saç ve tırnak anormallikleri/değişimi hakkında sorular sormayı içermelidir. İBH taklitleri için anamnez alınırken fenotipik bir yardımcı-hatırlatıcı, "En çok genç yaş önemlidir", şekil 1'de gösterilmiştir ve İBH tanısına katkısı olacaktır.^{7,8} Birinci basamak incelemeleri, üst ve alt gastrointestinal endoskopi ve İBH benzeri patoloji oluşturmak için görüntüleme ile histoloji içerir.⁸ *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*,

Campylobacter ve *Clostridium difficile* toksinleri gibi enfeksiyonların dışlanması tüm çocuklarda gereklidir. Özel araştırmalar, kronik granülokoz hastalık, yaygın değişken immün yetmezlik, agammaglobulinemi, Hiper-IgM, Hiper-IgE ve şiddetli kombine immün yetmezlik gibi primer immün yetmezliklerin taranmasını içerebilir. Tanısal olarak, primer immün yetmezliklerin atipik GIS görünümüleri ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn ile karışabilir ve ÜK/Crohn için uygulanan tedaviler gereksiz, hatta zararlı da olabilir. Mümkünse hedeflenen ve/veya seçilmemiş genetik analiz yapılır.⁸ Alerjik bozukluklar, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda ÜK'i taklit edebilir. Endoskopik olarak, eozinofilik gastroenterit Crohn hastalığına benzer lezyonlara sahiptir ve alerji ile ilişkili olabilir.⁹ İnek sütü proteini alerjik kolit ve eozinofilik bozukluklar da İBH'nı taklit edebilir.¹⁰

Anahtar noktalar:

- Şüpheli İBH ile başvuran 6 yaşın altındaki tüm hastalarda, tam kan sayımı ve teşhis sırasında ölçülen immünooglobülinler, nötrofil fonksiyonu ve lenfosit alt kısmesi tetkikleri bakılmalıdır. Tanımlanan herhangi bir anormallik daha kapsamlı ve detaylı araştırma gerektirir.
- Enfeksiyon dışlandıktan sonra, alerji ve primer immün yetmezlikler, çok küçük çocuklarda ayırıcı tanıda yer alır. Bir genetik panel, bu yaş grubundaki spesifik hastalık etyolojilerini ayırmada yardımcı olabilir.

© UEG 2018 Chanchlani and Russell.

Cite this article as: Chanchlani N. and Russell R.K. Mistakes in paediatric inflammatory bowel disease and how to avoid them. *UEG Education* 2018; 18: 1-6.

Neil Chanchlani is at Royal Free London Hospital NHS Foundation Trust, London, UK. Richard K. Russell is at The Royal Hospital for Children Glasgow, Glasgow, UK.

Correspondence to: richardrussell@nhs.net

Conflicts of interest: N. Chanchlani declares no conflicts of interest. R.K. Russell has received consultation fees, research grants, or honorarium, from Nestlé, AbbVie, Takeda, Napp, Mead Johnson, Nutricia and Janssen.

Published online: January 25, 2018.

Hata 2 Tam kan sayımı ve demir durumunu yanlış yorumlama

Anemi, İBH'lı çocukların % 70'inde görülürken en sık da demir eksikliği anemisi görülür.¹¹ Demir eksikliği anemisinin teşhisi için ilk etapta yapılan araştırmalar arasında demir çalışmaları (ferritin, demir ve transferrin saturasyonu) ile ilgili bir kan sayımı (hemoglobin [Hb], hematokrit [Hct] ve ortalama eritrosit hacmi [MCV] ve inflamatuvar belirteçleri (C-reaktif protein [CRP] ve eritrosit sedimentasyon hızı [ESR] dahil olmak üzere) ölçme, ki bunlar gastrointestinal inflamasyonun spesifik olmayan göstergeleridir.⁶ Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda Hb, Hct, MCV, ferritin ve TfS düzeyleri düşük olabilir, ancak spesifik patern çoğu kez karışıktır. Aktif gastrointestinal enflamasyonlu hastalarda CRP düzeyleri yükselir ve ESR artar. Ferritin aynı zamanda bir akut inflamatuvar protein olduğundan, seviyeleri, inflamasyon varlığında yükselebilir veya normal olabilir; bu da, aktif İBH'na sahip kişilerde demir eksikliği anemisi değerlendirilirken onu güvenilmez yapar, çünkü yanlış negatif sonuçlar verebilir. Aktif hastalığın klinik, endoskopik veya biyokimyasal kanıtları bulunmayan hastalarda, serum ferritin <30 µg / L, DEA teşhisi için uygun bir kriterdir, ancak laboratuvarlar arasındaki referans aralıkları değişebilir. İnflamasyon varlığında, 100 µg/L'ye kadar serum ferritin düzeyi halen demir eksikliği ile tutarlı olabilir.¹² Bu durumda, transferrin saturasyonu devam eden inflamasyondan etkilenmediğinden, demir eksikliği anemisinin teşhisi olarak <% 16'lık bir transferrin saturasyonu kullanmak yararlı olmaktadır. B₁₂ ve folat gibi vitamin seviyeleri, özellikle başlangıç demir tedavisine herhangi bir cevap alınmadığında, farklı anemi türlerinin varlığını ayırt etmede yararlı olabilir.¹³ Tiyopurin kullanan hastalarda tam kan sayımı tablosunun bozulması olasıdır, MCV ilacın yan etkisi olarak yükselebilir ve

hastaların demir durumu yorumlanırken bu faktör de hesaba katılmalıdır. Demir eksiklik anemisi ya da kronik hastalık anemisi testi, İBH tanısı konduğunda ve 6-12 ayda bir İBH'nin remisyonunda, ancak daha sık olarak (en az her 3 ayda bir) aktif İBH için yapılmalıdır. Normal aralıklar yaş gruplarına göre değişir (Tablo 1). Oral veya intravenöz demir tedavisi aneminin şiddetine ve lokal protokollere bağlıdır ve Avrupa rehberimiz mevcuttur. Demir replasmanı için kan transfüzyonu şimdi daha az sıklıkta gerekmektedir.

Anahtar noktalar:

- Transferrin saturasyonu, inflamasyondan bağımsız olarak demir eksikliği anemisinin tanısında yer alır ve aktif hastalığı olan hastalarda ölçülmelidir.
- Tam kan sayımı ve hematolojik parametreler ile anemi için düzenli izleme, çocuklarda iyi İBH tedavisinin bir parçasıdır.

Hata 3 4 yaşın altındaki çocuklarda dışkı kalprotektininin 'normal' aralığını tanımlamada başarısız olma

Dışkı kalprotektin düzeylerini ölçmek İBH'ndan şüphelenilen çocuklarda yapılan ilk araştırmaların önemli bir parçasıdır. Yüksek değerler, nötrofillerin migrasyonuna bağlı olarak barsak mukozasının iltihaplanmasını düşündürür. Fekal kalprotektin, pediatrik İBH tanısı için % 98 duyarlılığına ve % 68 orta özdeşliğe sahip olduğu için kolonoskopi yapıp yapmamaya karar vermek için tarama amaçlı kullanılabilir.¹⁴ Dışkı kalprotektininin yüksek seviyeleri sadece İBH'nda değil, aynı zamanda enfeksiyon ve juvenil polipler de dahil olmak üzere rektal kanama veya karın ağrısı yapan diğer nedenlerde görülür. İBH'nın teşhisi için yaygın olarak kullanılan kesme seviyesi 200 mg/kg civarındadır; Ancak, bu değer sadece 4 yaşından büyük çocuklarda uygundur. 1-4 yaş arasındaki çocuklarda 4 yaşından büyük çocuklar ve erişkinlere göre, dışkı kalprotektin konsantrasyonları daha yüksektir.¹⁵ Daha küçük yaşlarda, normal cut-off değerleri 6 aydan sonra yaklaşık 540 mg/kg, 6 aydan 3 yaşına kadar 210 mg/kg ve 3-4 yaşında yaklaşık 75 mg/kg'dir.¹⁶

Anahtar noktalar:

- Fekal kalprotektin düzeyleri İBH'lı çocuklarda yükselir, ancak normal aralıklar yaş gruplarına göre farklılık gösterir.
- Juvenil polipler, rektal kanamaya neden olur ve potansiyel bir İBH tanısı olarak karıştırılabilen fekal kalprotektin seviyesi önemli derecede yükselmiştir.

Hata 4 Sadece ince barsak Crohn hastalığı mevcut olduğunda özel enteral beslenme kullanmak

Yeni teşhis edilen Crohn hastalığı veya akut atağı olan hastalara 6-8 haftalık tek başına enteral beslenme (TEB) desteği verilir. TEB, çocukların yaklaşık % 80'inde remisyon neden olur ve bu da kortikosteroidlerin sağladığı tepki ile eşdeğerdir, ancak TEB steroide göre daha üstün mukozal iyileşme oranları sağlar.^{17,18} İnce barsak hastalığı olanlarda verilen TEB'nin daha iyi remisyon oranı sağladığına dair hipotez vardır veya zıt olarak TEB verilen hastalarda izole kolonik tutulum mevcutsa diğer GİS tutulumlarına göre daha kötü olduğu hipotezi ileri sürülmüştür. Yayınlanan araştırmalardan elde edilen veriler, hastalık yerinin tedavi sonucunda belirgin bir faktör olmayacağını göstermektedir.^{19,20} Bir Cochrane incelemesi, hastalık lokalizasyonunun hastalığın hafifletilmesine etkisini destekleyecek yeterli kanıt olmadığı sonucuna varmıştır.¹⁹ Bir UK prospektif kohort çalışmasında, ileal ve ileo-kolonik hastalık oranları arasında remisyon oranlarında % 11'lik bir farklılık olduğu gösterilse de, bu çalışmada sadece % 50 yanıt oranı tespit edildi.²¹ İskoçya verileri, kolonik, ileo-kolonik ve üst gastrointestinal hastalığı olan çocukların TEB'de benzer remisyon oranları olduğunu göstermektedir. Hastalığı terminal ileuma izole hastalarda remisyon oranı düşüktür, ancak bu kategorideki az sayıda hasta ile ilişkili olarak yanlış-pozitif bir sonuç olduğu öne sürülmüştür.

Anahtar noktalar:

- Çalışmalar, TEB'ye alınan cevap ve hastalığın lokalizasyonu arasında fark göstermemiştir.
- Spesifik hastalık fenotipi ne olursa olsun, TEB aktif lümen Crohn hastalığı olan tüm pediatrik bireylere indüksiyon tedavisi olarak önerilmelidir.

Hata 5 Crohn hastalığında tek başına enteral beslenme olarak düzenli şekilde elemental besinleri kullanmak

Beslenme bozuklukları, İBH'lı hastalarda sık görülür; ayaktan hastaların % 25'inde yatan hastaların ise yaklaşık % 85'inde görülebilir. TEB olarak elemental (amino asit), yarı-elemental (peptid) veya polimerik (bütün protein) formülün kullanılıp

Yaş grubu	Hb (alt limit [g/L])	HCT (alt limit [%])	MCV (fL)	Ferritin (µg/L)	TfS
18 ay-3 yaş	105	33	70-86	4-74	>% 16
3-7 yaş	115	35	75-87		
7-13 yaş	115	35	77-94	11-93	
14-18 yaş (dişi)	120	36	78-102	4-122	
14-18 yaş (erkek)	130	37	78-98	10-98	

Tablo 1 | Great Ormond Street Hospital, London, UK'de pediatrik İBH hastalarında anemi testi yapılırken kullanılan referans aralıkları. Rehberlik için yerel laboratuvarlara da danışılmalıdır. Hb, hemoglobin; HCT, hematokrit; TfS, transferrin doygunluğu.

kullanılmadığına bağlı olarak tedavi sonuçlarında önemli bir fark bulunmamaktadır. Buna ek olarak, veriler direkt olarak karşılaştırıldığında, temel formüllerin polimerik formüllerden üstün olmadığını göstermektedir.^{23,24} Bir çalışmada, polimerik diyetteki çocukların elemental bir diyetteki çocuklarla karşılaştırıldığında daha iyi kilo artışı olduğu gösterildi (+2.9 kg; % 95 CI 1.4–4.5; p=0.001), fakat remisyon oranlarında herhangi bir fark gösterilemedi.²⁵ Bir İngiliz kohortunda, nazogastrik tüp uygulanması, formülün polimerik formüle kıyasla elemental olması halinde daha sıkı (% 55, % 95 CI 42–68'e karşı % 31, % 95 CI 17–45; p=0.02).²⁶ Çocuklar tatları daha güzel geldiği için polimerik formülleri tercih ediyorlar ve bazı veriler bu formüllerle elemental bir diyetle kıyaslanıldığında daha iyi kilo aldıklarını gösterdi.²⁶ Polimerik formüller ayrıca yarı-elemental ve elemental formüllere kıyasla genellikle daha ucuzdur. Bu nedenle elemental formüller inek sütüne alerjisi olanlar veya polimerik formüller için açık kontrendikasyonları olan hastalar için saklanmalıdır.

Anahtar noktalar:

- Düşük nazogastrik kullanım oranları ve daha iyi kilo artışı, polimerik formüller verilen çocuklarda elemental formül kullananlara göre daha çok görülmüştür.
- Çocuklara, daha lezzetli oldukları ve elemental formüllerden daha düşük maliyetli oldukları için, düzenli olarak TEB olarak polimerik formüller önerilmelidir.

Hata 6 Crohn hastalığında remisyonun sürdürülmesi için bir seçenek olarak enteral beslenme düşünülmemesi

Alternatif bir bakım terapisi olarak kısmi enteral beslenme (KEB) lehine, hem hastalık hem de hastalık oranları ve nüks oranları üzerinde faydalı etkiler sunan elemental ve polimerik besinlere ilişkin kanıtlar ortaya çıkıyor.²⁷ KEB'in, ek olarak ilaç almadan hastalıkta remisyonu devam ettirdiği, beslenme durumunu ve hastalık aktivitesi skorlarını iyileştirdiği gösterilmiştir.^{28,29} 1 yıllık retrospektif bir kohort çalışmasının sonuçları, TEB sonrasında herhangi bir tedavi almayan çocuklarda idame enteral beslenmeye geçene göre remisyon oranlarının % 45 daha düşük olduğunu ortaya koymuştur.³⁰ Ayrıntılı bir Japon prospektif erişkin kohort çalışmasında, Crohn hastalığı aktivite indeksi (CDAI) ≤ 150 olan hastalar, 6-merkaptopurin (0.5–1.5 mg/kg/gün, n=30), elementer bir diyet (≥900 kcal/gün, n=32) veya hiçbir şey almayacak (kontrol, n=33) şekilde rastgele dağıtıldı ve aynı zamanda 5-aminosalisilik

tedavisine devam edildi.³¹ 24. ayda, hastaların % 60'ı, % 46.9'u ve % 27.2'si kendi gruplarında remisyonunda bulundu. Aktif gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ve elemental diyetle karşılaştırıldığında 6-merkaptopurin grubunda (n=3) daha fazla yan etkiler görüldü. Yetişkinlerde yapılan birçok çalışma, Crohn hastalığının idame tedavisi olarak 'yarı elemental diyet'in etkililiğini ortaya koymuştur. Bu denemeler çoğunlukla Japon popülasyonlarında yürütülmüştür, ancak gelecekte diğer İBH popülasyonlarında da çoğaltılabilir.³²

Anahtar noktalar:

- Crohn hastalığı olan pediatrik hastalarda devam tedavisi olarak KEB önerilebilir, KEB 1 yıl ve 2 yıllık takipte makul sonuçlar verebilir. Özellikle başka idame tedavi almayan hastalarda yararlıdır.
- KEB genellikle hastanın toplam günlük gereksiniminin % 25-50'si arasında verilir ve tat yorgunluğunu azaltmak için genellikle değiştirilmelidir.

Hata 7 Yetersiz dozda tiopürinlerin verilmesi

Tiopürinler İBH'li çocuklarda idame tedavi için en sık kullanılan ilaçlardır.³³ Tanı anında "yüksek riskli" Crohn hastalarında, ilk tanıdan hemen sonra tekrarlayan Crohn hastalarında veya ilk başarılı tedaviyi takiben yılda iki veya daha fazla nüks gösteren ülseratif kolit hastalarında kullanılırlar. Azatioprin, merkaptopürinden daha sık kullanılır; Ancak, eğer hastalar azatioprini tolere edemez ise, birçoğu daha sonra merkaptopürini tolere eder.²³ Mevcut önerilen azatioprin dozu 2.5 mg/kg/gün, merkaptopürin ise 1.25 mg/kg/gün'dür.²³ Örneğin, 25 kg'lık bir çocukta 62.5 mg azatioprin optimal dozdur; bütün olarak yutulması gerektiğinden, arzu edilen dozu elde etmek için tabletler ertesi gün 50 mg, takiben 75 mg verilir. Tiopürin ajanlarının tescilli sıvı müstahzarları, genellikle 5 yaşın altında tablet alamayan küçük çocuklar için yararlıdır. Bu bağlamda, daha elverişli kararlılık ve maliyetlendirme nedeniyle azatioprine göre merkaptopürin tercih edilir. Çocuklar tablet veya kapsül almaya ne zaman başlayabileceklerini görme açısından vizitlerinde bu yönden gözden geçirilmelidir.³⁴ En son yapılan öneri, tiopürinin maksimum dozunu²³, tarihsel olarak uygulanan dozu 'artırmak' gerekmeden başlatmaktır.³⁵ Tiopürinin terapötik etkisi, tam dozu ile tedavinin başlanmasından 10-14 hafta sonrasına kadar görülmeyebilir. Yüksek dozda azatioprin

(3 mg/kg/gün), Crohn hastalığı veya ülseratif kolitli çocuklarda iyi tolere edilmiştir. Bir retrospektif kohort çalışmasında 107 hastanın sadece 2'sinde baş ağrısı, kızarıklık, gastrointestinal bozukluk ve nadiren influenza benzeri döküntü ve pankreatit gibi advers etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmışlardır.³⁶ Homozigot mutanta atfedilebilen erken şiddetli miyelosüpresyon riski/çok düşük TPMT aktivite durumu mevcut olabileceğinden, tiopürin metil transferaz (TPMT) genotipi veya fenotipi ile ilişkili olarak doz ayarlaması gerekebilir.⁶ Konsensus uzman tavsiyeleri, heterozigot olan veya düşük (ancak aşırı derecede düşük olmayan) enzim aktivitesine sahip olan hastalarda önerilen azatioprin dozunun yarıya indirilmesini önermektedir.³⁵

Anahtar noktalar:

- Maksimum doz tiopürin başlangıçta kademeli doz artışı titrasyonu yapılmadan reçete edilmelidir.
- Sıvı merkaptopürin veya alternatif günlük dozaj, genç hastalar için uygun ağırlık temelli optimal dozaj elde etmek için kullanılabilir.
- Azatioprine başlamadan önce TPMT düzeylerini ölçerek heterozigot olan hastalarda % 50 doz azaltımı ve homozigot hastalarda ilaçtan kaçınılması önerilir.

Hata 8 Ülseratif kolit hastasının yaşı için doğru 5-ASA formülasyonunu kullanmamak

5-aminosalisilatlar (5-ASA), hafif-orta dereceli ülseratif kolitte hastalığın indüksiyonu veya remisyon tedavisi için etkilidir.³⁷ Uyumu kötü hastalarda veya genç hastalarda idame tedavisi boyunca günde tek sefer ilaçlarını alma yöntemi sıklıkla kullanılır ve bu yaş grubundaki bu stratejinin spesifik çalışmaları hala beklenmektedir. Pediatrik ülseratif kolit hastalarında yapılan bir indüksiyon çalışmasında günde bir kez 5-ASA kullanılması, tedavi etkinliği, remisyonun sağlanması ve olumsuz olaylar açısından, hastalık aktivitesini azaltmak için günde iki kez kadar etkili olmuştur.³⁸ Çocuklarda yapılan idame tedavi çalışmaları hala devam etmektedir. Yapılan randomize kontrollü çalışma, oral mesalazine dirençli ülseratif kolit olan çocuklarda, steroidlere başlamadan önce 3 hafta boyunca mesalazin lavmanları ekleyerek klinik remisyonun belirgin şekilde artabileceğini ortaya koymuştur.³⁹ 5-ASA preparatları, üstün güvenlik profili ve benzer etkinlikleri nedeniyle sülfasalazine tercih edilir.⁶

İlaç	Formülasyon	Optimal ilaç salınım pH	İlaç salınım yeri	Lisans durumu
Asacol	Eudragit S ile enterik kaplı	pH'a bağlı gecikmiş salınım (>7)	Terminal ileum ve kolon	18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmak üzere lisanslanmamıştır.
Pentasa	Etil selüloz kaplı mikrogranüller	Yarı geçirgen membran yoluyla difüzyon (enteral pH)	Duedonumdan kolona	Tabletler ve fitiller: 15 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmak üzere lisanslanmamıştır. Granüller: 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmak üzere lisanslanmamıştır.
Salofalk	Tabletler: Eudragit L ile enterik kaplı Granüller: Eudragit L artı matriks granül yapı	pH'a bağlı gecikmiş salınım (>6) Granüllerin ekstra gecikmiş salınımı	Terminal ileum ve kolon	Lavman: 18 yaş altındaki çocuklarda kullanılmak üzere lisanslanmamıştır. Süppozituarlar: 15 yaşın altındaki çocuklar için lisanslanmamıştır. Granüller: 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmak üzere lisanslanmamıştır.
Ipocol	Eudragit S ile enterik kaplı	>7	Terminal ileum ve kolon	
Octasa	Eudragit S ile enterik kaplı	pH'a bağlı gecikmiş salınım (>7)	Terminal ileum ve kolon	

Tablo 2 | Mesalazin preparatları ülseratif kolitin tedavisi ve diğer lisanslı durumlarda sıklıkla kullanılır. Fell J. M, ve ark.'dan uyarlanmıştır. (CC BY 4.0).⁶

Bununla birlikte, 5-ASA formülasyonunun seçimi, hastalık yeri ve yaşa göre değişir (Tablo 2). Örneğin, okul öncesi çocuklarda, 5-ASA için sıvı preparat yoktur ve bu nedenle bu yaş grubunda genellikle sülfasalazin kullanılır. İlkokul çağındaki gibi tabletleri yutamayan çocuklar için, 5-ASA preparatları granüller halinde mevcuttur.⁶

Anahtar noktalar:

- 5-ASA formülasyonunun seçimi, hastalık yeri, yaş ve hasta toleransına bağlıdır.
- Sülfasalazinim likit formu bulunduğu 5 yaşın altında sıklıkla kullanılır.
- Mesalazin lavmanları, oral mesalazin tedavisinde başarısız olan çocuklarda iyi bir tedavi seçeneğidir.

Hata 9 İnfliximab immünojenitesini azaltmak için adımlar atmamak

Biyolojik ajanlara karşı antikörlerin gelişmesi, infliximab infüzyonlarının iyi belgelenmiş bir yan etkisi olup akut ve gecikmiş transfüzyon reaksiyonlarına, yanıtın kısılmasına ve biyolojik tedaviye yanıt kaybına neden olabilir. Antikörlerin gelişimi için risk faktörleri, tekli ve episodik infüzyonlar, kadın cinsiyeti, birinci ve ikinci infüzyon arasında uzun bir boşluk ve bir önceki infüzyon reaksiyonudur.⁴⁰ Anti-TNF tedavisine yanıt kaybı ile

immünojenite gelişme riski, özellikle uzun vadeli tedaviye potansiyel ihtiyaç duyması ve anti-TNF ilaçları başarısız olursa lisanslı alternatiflerin bulunmaması nedeniyle çocuklarda endişe vericidir.⁴¹ İnfüzyon reaksiyonu insidansı ve türü verileri verilerin nasıl toplandığına bağlı olarak değişir fakat akut transfüzyon reaksiyonları daha sık (% 8-11)⁴² ve gecikmiş infüzyon reaksiyonları nadir olarak görülür (% 0.7-3).⁴³ İnfliximabın sekonder yanıt kaybı konusundaki rakamlar da bir retrospektif kohort çalışmasında % 16⁴⁴ bir gözlemsel, çok merkezli çalışmada % 50'ye kadar değişmektedir.⁴⁵ İnfliximab ile tedavi edilen hastalarda tiopurin veya metotreksat ile birlikte uygulanan immünosüpresif tedavi immünojeniteyi azaltır. Buna ek olarak, immün modulatorlerin başlanması, antikörlere bağlı sekonder yanıt kaybına sahip infliximab monoterapisi hastalarında immünojenik durumu tersine döndürebilir.²³ Bir kohort çalışmasında, infliximab tedavisine başlamadan önce yaklaşık 10 ay boyunca verilen immünosüpresif tedavi, 2 aylık izlemede immünojenik yanıtın büyüklüğünü azalttı.⁴⁶ İnfliximaba antikörlerini önleme stratejileri, öncelikli olarak erişkin kohortlardan elde edilen düşük kaliteli kanıtlara dayanmaktadır ancak, kortikosteroidlerin ve antihistaminlerin

verilmesinin akut transfüzyon reaksiyonlarını önleyebileceğine dair sistematik bir gözden geçirme ile desteklenmektedir.⁴⁷ Bir retrospektif kohort çalışmasında, kortikosteroidlerin ve antihistaminlerin 3 ay boyunca uygulanması, antikörlerin gelişimine karşı koruyucu bir role sahipti.⁴⁸

Anahtar noktalar:

- Kortikosteroidler ve antihistaminler ile infliximab'a karşı akut transfüzyon reaksiyonlarını önleyin.
- İnfliximab alan hastalarda tiopürin ve metotreksat ile birlikte immünosüpresif tedavi, infliximab'a antikör gelişimini geciktirebilir veya tersine çevirebilir.

Hata 10 Crohn hastalığında büyüme bozukluğunun etkisini en aza indirmek için multidisipliner bir ekibin katılımını ve multimodal tedaviyi kullanmamak

İBH başlangıcı belirtileri değişkendir, fakat uzama hızında düşme olarak bildirilen boy büyüme eksikliği genellikle barsak belirtilerinden birkaç yıl önce gelir.⁴⁹ Pediatrik İBH'li hastalarda hastalık etyolojisi ve ilaçlarının da katkısıyla gelişim bozukluğu multifaktoriyel olarak değerlendirilir. Büyüme eksikliği hastaların % 85'inde görülür ve Crohn hastalığında (% 10-56) ülseratif kolit olan hastalara (0-10) göre daha sık saptanır.⁵⁰ Pediatrik İBH'si olan çocukların % 22'ye kadarı, erişkin boylarına erişemeyebilir, bu da kısmen ortak komorbiditelerin varlığına ek olarak, pubertal büyüme bozukluğu ve/veya mineral, eser element ve hastalık sürecini yansıtan vitamin eksikliğine bağlı olabilir.⁵¹⁻⁵² Bazı raporlar, Crohn hastalığı olan çocuklarda enteral beslenmeye gerekli farmakolojik tedavi eklenerek remisyon oluşturmak için kullanıldığında, kısa süreli boy artışı olduğunu gösterir.⁵³ Bununla birlikte, bu kısa vadeli büyüme gelişimi daima uzun vadeli olmamaktadır.⁵⁴ Remisyonu sürdürmek için verilen immünomodulatorlerin büyüme üzerinde minimal bir olumlu etkisi vardır, anti-TNF tedavilerin ise, son boy gelişimi üzerindeki etkisi çok az çalışmasına rağmen, hastalığın remisyonu ve indüksiyonu yoluyla büyüme hızını potansiyel olarak artırabileceği düşünülmektedir.⁵⁵⁻⁵⁷ Bir sistematik gözden geçirme, pediatrik İBH ve büyümenin optimal yönetiminin beslenme uzmanı, özel hemşire, pediatrik endokrinoloji ve yakından ilişkili tıbbi ve cerrahi bakım da dahil olmak üzere multidisipliner bir multimodal yaklaşımı gerektirdiğine karar vermiştir.⁵¹ Bu konuda faydalı terapiler; iyi beslenme, ve seçilmiş hastalarda büyüme

hormonu tedavisi, barsak rezeksiyonu ve biyolojik tedaviyi de içeren inflamasyon baskılamasını kapsar.⁵⁸

Anahtar noktalar:

- Her 5 İBH'li çocuktan biri optimal hastalık kontrolüne rağmen hedef son boy yüksekliğine ulaşmaz.
- Multidisipliner bir ekibin erken katılımı ve multimodal tedavi, bireysel hastalar için daha iyi büyüme sonuçları elde etmek için gereklidir.

Kaynaklar

1. Ghione S, et al. Dramatic Increase in Incidence of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (1988-2011): A Population-Based Study of French Adolescents. *Am J Gastroenterol*. Epub ahead of print 15 August 2017. doi: 10.1038/ajg.2017.228.
2. Pigneur B, et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 953-961.
3. Benchimol EI, et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: A systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 423-439.
4. Oliveira SB and Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ* 2017; 357: j2083.
5. Abramson O, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr* 2010; 157: 233-239.e1.
6. Fell JM, et al. Management of ulcerative colitis. *Arch Dis Child* 2016; 101: 469-474.
7. Levine A, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 795-806.
8. Uhlig HH, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 990-1007.e3.
9. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-28.
10. Boyce JA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 17-27.
11. Gerasimidis K, et al. The epidemiology of anemia in pediatric inflammatory bowel disease: prevalence and associated factors at diagnosis and follow-up and the impact of exclusive enteral nutrition. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2411-2422.
12. Dignass AU, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211-222.
13. Thayu M and Mamula P. Treatment of iron deficiency anemia in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastro* 2005; 8: 411-417.
14. Henderson P, et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 637-645.
15. Zhu Q, et al. Fecal calprotectin in healthy children aged 1-4 years. *PLoS One* 2016; 11: e0150725.
16. Oord T and Hornung N. Fecal calprotectin in healthy children. *Scand J Clin Lab Invest* 2014; 74: 254-258.
17. Heuschkel RB, et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8-15.
18. Swaminath A, et al. Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 645-656.
19. Zachos M, et al. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000542.
20. Day AS, et al. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 293-307.
21. Afzal NA, et al. Colonic Crohn's disease in children does not respond well to treatment with enteral nutrition if the ileum is not involved. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 1471-1475.
22. Buchanan E, et al. The use of exclusive enteral nutrition for induction of remission in children with Crohn's disease demonstrates that disease phenotype does not influence clinical remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 501-507.
23. Ruemmele FM, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1179-1207.
24. Critch J, et al. Use of enteral nutrition for the control of intestinal inflammation in pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 298-305.
25. Ludvigsson JF, et al. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004; 93: 327-335.
26. Rodrigues AF, et al. Does polymeric formula improve adherence to liquid diet therapy in children with active Crohn's disease? *Arch Dis Child* 2007; 92: 767-770.
27. Yamamoto T, et al. Enteral nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1-8.
28. Schulman JM, et al. Maintenance of remission with partial enteral nutrition therapy in pediatric crohn's disease: a retrospective study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017; 2017: 5873158.
29. Akobeng AK and Thomas AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD005984.
30. Duncan H, et al. A retrospective study showing maintenance treatment options for paediatric CD in the first year following diagnosis after induction of remission with EEN: supplemental enteral nutrition is better than nothing! *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 50.
31. Hanai H, et al. Nutritional therapy versus 6-mercaptopurine as maintenance therapy in patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 649-654.
32. Takagi S, et al. Effectiveness of an 'half elemental diet' as maintenance therapy for Crohn's disease: A randomized-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1333-1340.
33. Guariso G and Gasparetto M. Treating children with inflammatory bowel disease: Current and new perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 23: 5469-5485.
34. Nuffield Orthopaedic Centre NHS Trust and Oxfordshire Primary Care Trust Shared Care Protocol and Infocation for GPs. Azathioprine (paediatric), http://www.ouh.nhs.uk/oxpar/professionals/documents/Azathioprine_PAEDIATRIC_Rheumatologyshare_careprotocolJuly11.pdf (2011, accessed 15 January 2018).
35. Turner D, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 340-361.
36. Fuentes D, et al. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 913-921.
37. Feagan BG and Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: CD000543.
38. Turner D, et al. Once- versus twice daily mesalazine to induce remission in paediatric ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 527-533.
39. Levine A, et al. Mesalamine enemas for induction of remission in oral mesalamine-refractory pediatric ulcerative colitis: a prospective cohort study. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 970-974.
40. Parashette KR, et al. Infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: a review. *Clin Exp Gastroenterol* 2010; 3: 57-63.
41. de Ridder L, et al. Use of biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease: a position statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 503-508.
42. Hyams J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863-873.
43. Friesen CA, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 265-259.
44. Dupont-Lucas C, et al. Identifying patients at high risk of loss of response to infliximab maintenance therapy in paediatric Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 795-804.
45. De Bie CI, et al. The duration of effect of infliximab maintenance treatment in paediatric Crohn's disease is limited. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 243-250.
46. Baert F, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-608.
47. Lichtenstein L, et al. Infliximab-related infusion reactions: systematic review. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 806-815.
48. Miele E, et al. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 502-508.
49. Kirschner BS and Rich BH. Puberty and pediatric-onset inflammatory bowel disease. In: Mamula P, Markowitz JE and Baldassano RN (eds) *Pediatric Inflammatory Bowel Diseases*. New York: Springer; 2008. pp 133-139.
50. Abraham BP, et al. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 581-589.
51. Heuschkel R, et al. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 839-849.
52. Sawczenko A, et al. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut* 2003; 52: 454-455.
53. Grover Z and Lewindon P. Two-year outcomes after exclusive early enteral nutrition inductions are superior to corticosteroids in pediatric Crohn's disease treated early with thiopurines. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 3069-3074.
54. Day AS and Lopez RN. Exclusive enteral nutrition in children with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 6809-6816.
55. Church PC, et al. Infliximab maintains durable response and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1177-1186.
56. Malik S, et al. Growth in children receiving contemporary disease specific therapy for Crohn's disease. *Arch Dis Child* 2012; 97: 698-703.
57. Malik S, et al. The effects of anti-TNF- α treatment with adalimumab on growth in children with Crohn's disease (CD). *J Crohns Colitis* 2012; 6: 337-344.
58. Hsajk I, et al. Long-term outcomes after elective ileocecal resection in children with active localized Crohn's disease—a multicenter European study. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1630-1635

Your paediatric IBD briefing

Online courses

- ECCO e-Course on 'Exclusive enteral nutrition in CD' [<https://e-learning.ecco-ibd.eu/enroll/index.php?id=55>].

Algorithms

- ECCO e-Guide: Crohn's disease in children and adolescents [<http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/crohns-disease-children-adolescents>].

UEG Summer School

- 'Session 2: IBD/Small bowel' session at UEG Summer School 2017 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1703&conference=147>].

UEG Week

- 'Drug development for digestive diseases: From clinical needs to regulatory perspectives' session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1623&conference=144>].
- 'Characteristics of children with Crohn's disease failing sustained remission despite anti-tnf exposure' presentation at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/characteristics-of-children-with-crohn-s-disease-failing-sustained-remission-despite-anti-tnf-exposure/129078/>].
- 'Thiopurines in early CD: Paediatric population/ Thiopurines in early CD: Adult population' presentation at UEG Week 2014

[<https://www.ueg.eu/education/document/thiopurines-in-early-cd-paediatric-population-thiopurines-in-early-cd-adult-population/109283/>].

- 'Susceptibility genes for IBD differences between adults and children' presentation at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/document/susceptibility-genes-for-ibd-differences-between-adults-and-children/104020/>].
- 'Paediatric IBD' session at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=790&conference=48>].

Society conferences

- 4th P-ECCO Education Course at the 12th Congress of ECCO [<https://www.ecco-ibd.eu/ecco17.html>].

Standards and Guidelines

- de Ridder L, et al. Use of biosimilars in paediatric inflammatory bowel disease: a position statement of the ESPGHAN Paediatric IBD Porto Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 503–508 [<https://www.ueg.eu/education/document/use-of-biosimilars-in-paediatric-inflammatory-bowel-disease-a-position-statement-of-the-espghan-paediatric-ibd-porto-group/128281/>].
- Ruemmele F, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of

paediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 18: 1179–1207 [<https://www.ueg.eu/education/document/consensus-guidelines-of-ecco-espghan-on-the-medical-management-of-paediatric-crohn-s-disease/125374/>].

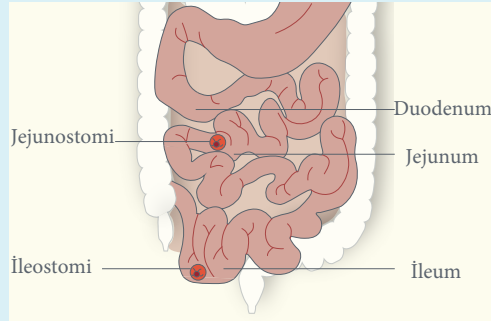
- Veereman-Wauters G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 830–837 [<https://www.ueg.eu/education/document/risk-of-infection-and-prevention-in-pediatric-patients-with-ibd-espghan-ibd-porto-group-commentary/125976/>].
- Turner D, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: Joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 340–361 [<https://www.ueg.eu/education/document/management-of-pediatric-ulcerative-colitis-joint-ecco-and-espghan-evidence-based-consensus-guidelines/125488/>].
- Further relevant articles can be found by navigating to the 'IBD' category in the UEG 'Standards & Guidelines' repository [<https://www.ueg.eu/guidelines/>] and on the Guidelines section of the ECCO website [<https://www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-guidelines-science.html>].

Kısa barsakta yapılan hatalar ve önleme yolları

Siddhartha M. Oke, Jeremy M. Nightingale ve Simon M. Gabe

Çeviri: Dr. Ayça Gökçen Değirmenci Saltürk

Kısa barsak, tek veya multiple ince barsak rezeksiyonları sonrası ortaya çıkan bir durumdur. Avrupa'da kısa barsak insidansı milyonda ikidir¹⁻³ ve yaşam boyu morbidite ve mortalite ile görülür. Yetişkin popülasyonda kısa barsağın ilk tanınması ve yönetimi postoperatif dönemde ortaya çıkma eğilimindedir ve ikinci düzey bakım şartlarında kısa barsak alanında tecrübeli klinisyenlere uzmanlardan bilgi akışı çoğu zaman eksiktir.



Resim hakkı J. Shadwell'e aittir.

Normal ince barsak uzunluğu 275-850 cm'dir.^{4,7} Kabul edilen ince barsak uzunluğu 200 cm'den az olduğunda, yeterli sıvı ve mikrobelerin yeterince emilimi sağlanamayabilmektedir. Kısa barsak semptomları, (literatürde sıklıkla kısa barsak sendromu olarak refere edilmiştir) intestinal yüzey alanının azalmasına ek olarak kalan ince barsak bölümünün artmış motilitesine eşlik eden artmış lümen içi sekresyona sekonderdir. Bu intestinal sekresyonların elektrolit içeriği ve osmolalitesi anatomik lokasyona bağlı farklılık göstermektedir. En yüksek klorid ve potasyum kaybı gastrik sekresyonlarda olurken, jejunal sekresyonlarda yüksek sodyum kaybı vardır.⁸ Klinik olarak, kısa barsak kendisini, yüksek stomal çıkış veya diyare, dehidrasyon ve malabsorbsiyon olarak gösterir. Bununla birlikte yüksek stomal çıkış veya diyare her zaman kısa barsakta görülmez. Aksine eğer ince barsak hastalıklı ise 200 cm'den uzun olsa da yetersiz olabilir. Burada, kısa barsağın tanısında ve değerlendirilmesinde karşılaşılan bazı tuzakları tartıştık ve yüksek stomal çıkışlı hastaları değerlendirmek ve yönetmek için bir algoritma önerdik. Bu tuzakların bir kısmı belirgin görünebilir olsa da, bunlar klinik pratikte sıkça karşılaşıldıkları için burada ele alınmaktadır. (Makalenin sonunda yer alan Tablo 1'de özetlenmiştir.)

Hata 1 Jejunostominin ileostomi gibi etiketlenmesi

Ameliyatta herhangi bir ince barsak stoması oluşturulduğunda, sıklıkla ileostomi olarak etiketlenir. Oysa ki kısa barsak uzunluğu genellikle proksimalden stomaya kadar ölçülmez. Biz, kalan barsak uzunluğunun ölçülmesinin iyi bir cerrahi uygulamanın parçası olması gerektiğini öneriyoruz (intraoperatif olarak uygulanması çok zor görülmediği takdirde). İnsanlarda normal ince barsak uzunluğunun değişkenliğine bağlı olarak, ince barsakta rezeke edilen miktarın ölçülmesi tek başına kısa barsak gelişim riskini öngörmek için yeterli değildir. İnce barsağın en proksimal kısmı olan duodenum, mezenterden yoksun ve periton ile parsiyel kaplıdır. İnce barsağın geri kalan kısmı jejunum ve ileumu içerir.

Klasik olarak duodenumun ötesindeki ince barsağın beşte iki proksimalinde jejunum ve beşte iki distalinde ileum bulunmaktadır. Bu ayrım kesin olmamakla beraber, jejunum distal ileum ile karşılaştırıldığında belirgin plika sirkularislerle beraber daha kalın ve daha vasküler olarak belirtilmektedir.⁹ Tanım olarak ileostomi, ileumun stoma şeklinde abdominal duvara açılmasıdır, ancak eğer ince barsak uzunluğunun dörtte üçünün yarısı intraoperatif olarak çıkarıldıysa hastanın gerçekte jejunostomili olması muhtemeldir. Tekrarlayan rezeksiyon uygulanan hastalar için proksimalden stomaya kadar olan rezidüel ince barsak uzunluğu ölçülmelidir ve eğer <200 cm ise stoma jejunostomidir. Bu ayrımı yapmak önemlidir, çünkü gerçek ileostomili hastalar kısa barsakla ilişkili

problemler yaşamazlar ancak jejunostominin ileostomi olarak yanlış tanımlanması, kısa barsak tanısında ve erken uygun tedavide gecikmeye neden olabilir. Pratik bir bakış açısıyla, eğer bir hastanın ince barsak uzunluğu proksimalden stomaya kadar <200 cm ise o zaman bunun bir jejunostomi olarak belirtilmesi gerektiğini öneriyoruz. En erken postoperatif dönemde, gerçek ileostomiye sahip yüksek çıkışı olan hastalara sıklıkla bu durumun hafifleyeceğinin güvencesi verilmeli ve hasta taburcu olmadan önce düşük doz loperamid başlanmalıdır. Tersine eğer hastanın jejunostomisi varsa hasta beslenmeye başladığında stoma çıkışı belirgin ölçüde artacaktır. Jejunostomili hastada artmış stoma çıkışı olduğunda, uygun diyet tavsiyesi ile beraber kısa barsak rejimi başlanmalıdır. (bkz. Hata 6) Jejunostomisi olan bir hasta yanlış tanı ile ileostomili olarak değerlendirildiğinde, hipomagnezemi ile beraber dehidratasyon ve bazen de renal yetersizlikle hastaneye dönebilir.¹⁰

Hata 2 Yüksek stomal çıkışı tanımamak

Yüksek stomal çıkış; günde 1,5 L'den fazla üreten stoma olarak tanımlanır.¹¹ Her ne kadar kısa barsakta ince barsak uzunluğu <200 cm olmasına bağlı stomal çıkış artabilse de, diğer nedenleri de tanımak önemlidir.¹⁰ Stomal çıkışın alım ile orantılı olduğunun dikkate alınması önemlidir. Örneğin, günlük 500 ml sıvı alımı olan bir

© UEG 2018 Oke, Nightingale and Gabe.

Cite this article as: Oke SM, Nightingale JM and Gabe SM Mistakes in short bowel and how to avoid them. *UEG Education* 2018; 18: 7-11.

Siddhartha M. Oke and Simon M. Gabe are at St Mark's Hospital, Harrow, United Kingdom and the Department of Surgery and Cancer, Imperial College, London, United Kingdom. Jeremy M. Nightingale is at St Mark's Hospital, Harrow, United Kingdom.

Correspondence to: soke@nhs.net

Conflicts of interest: The authors declare there are no conflicts of interest.

Published online: February 28, 2018.

hastada günlük 1,5 L yüksek stomal çıkış varken, günlük 3 L oral alımı olan hasta için bu oran yüksek değildir.

Yüksek çıkışın diğer nedenleri arasında;

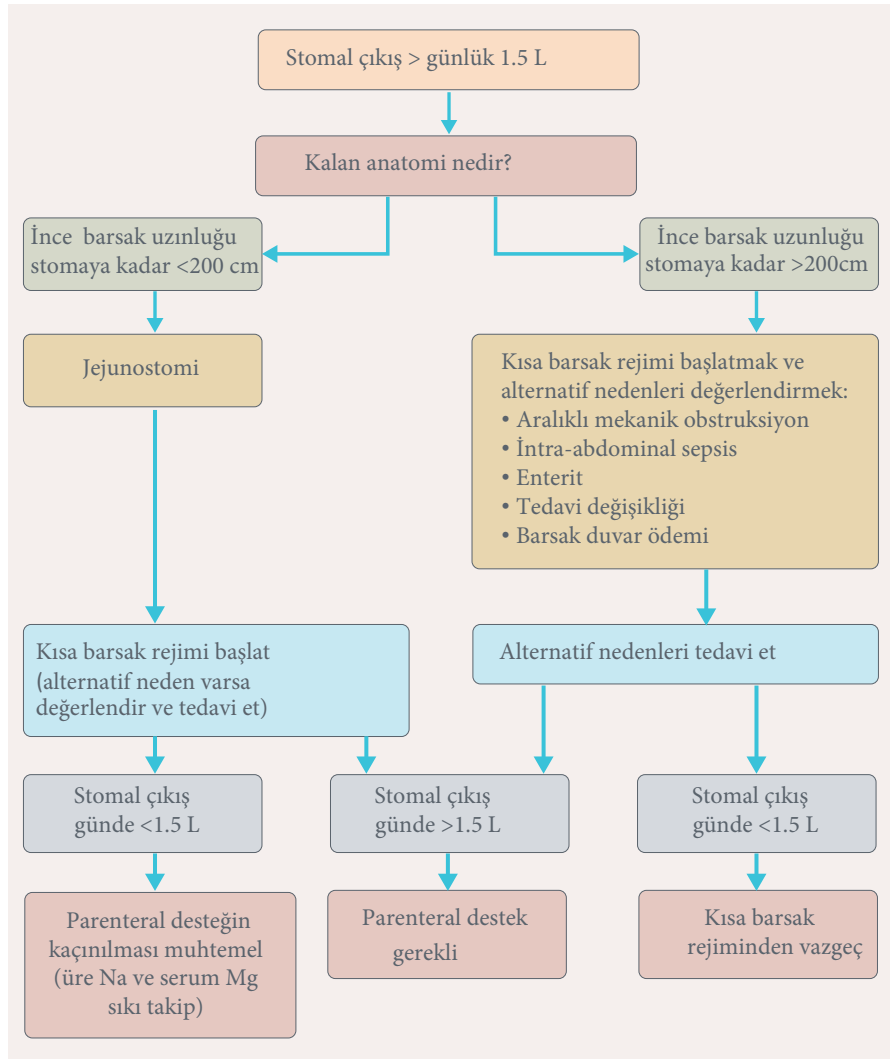
- Stomal stenoz gibi adhezyon veya komplikasyonlara bağlı aralıklı mekanik obstrüksiyon
- İntra-abdominal sepsis
- Enterit (enfektif (ör. Clostridium difficile bağlı), inflamatuvar, iskemik veya otoimmün (ör. çölyak hastalığı) olabilir)
- Tedavi değişiklikleri, prokinetik başlanması veya opiat ilaçların veya steroidlerin kesilmesi
- Hipoalbuminemi ile ilişkili barsak duvar ödemi

Kısa barsağın sonuçları

- Sodyum ve su azalması (dehidrasyon)

- Hipomagnezemi
- Kilo kaybı
- Eser elementler (ör. bakır, çinko, selenyum), yağda çözünen vitaminler ve B₁₂ vitamin eksikliği

Jejunostomisi olan tüm hastalarda serum magnezyum ve rastgele idrar sodyum konsantrasyonlarını ölçmek önemlidir. Genellikle sadece üre ve kreatinin konsantrasyonları ölçülür ve hafif dehidrasyon olan hastalarda normal olabilir (bkz. Hata 3). Magnezyum konsantrasyonu genellikle ölçülmez ve hipomagnezemi seviyeleri çok düşük olduğunda kas krampları olarak ortaya çıkabilir. Hipomagnezemi erken dönemde semptomatik hale gelmeden önce tespit edilebilir ve böylece önlenir (bkz. Hata 4). Yüksek stomal çıkışı olan hastaları değerlendirmek ve yönetmek için önerilen algoritmamız Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1 Yüksek stomal çıkışı değerlendirmek ve yönetmek için önerilen algoritma

Hata 3 'Normal' kreatinin ve üre konsantrasyonunun dehidrasyonu dışladığına inanmak

Eğer stomal çıkış günlük 1.5 L üzerinde ise, kısa barsak hastalarında dehidrasyon meydana gelir.¹⁰ Bir hastada üre ve kreatinin seviyeleri dahil olmak üzere normal kan parametreleri varsa, bunun dehidrasyonu dışladığı yönünde sıklıkla yanlış bir kanı vardır. Bu değerler sıklıkla hastaların sarkopenik olabileceğini ve kreatinin ve üre değerlerinin normal değerlerin altında olabileceği gerçeğinden etkilenir. Sonuç olarak, kreatinin konsantrasyonu normal aralığın üzerinde olduğunda, bu önemli böbrek yetmezliği olduğunu gösterir. Bir hastada dehidrasyonu değerlendirmek için çeşitli parametrelerin (semptomlar ve çeşitli test sonuçları) kombinasyonun kullanılmasını öneririz (Şekil 2). Dehidrasyon semptom ve belirtileri iyi bilinmekle beraber çoğu zaman göz ardı edilir. Oysa ki idrar sodyum seviyesinin <20 mmol/L olması dehidrasyonu veya sodyum azalmasını yansıtır ve dehidrasyonu olan hastalarda diğer parametrelerden daha erken tanınabilir. Tedavinin amacı üriner sodyum konsantrasyonunu >20 mmol/L ve üriner çıkışı >800 ml/gün tutmaktır.

Hata 4 Düşük magnezyum konsantrasyonu ve diğer mineral yetersizliklerinin tanınmaması

Kısa barsaklı hastaların sıklıkla magnezyum seviyeleri tükenmiştir.¹¹ Bu tükenme, emiliminin azalması ve hiperaldosteronizm nedeniyle böbrek atılımında bir artışa bağlı olarak ortaya çıkar. Sıklıkla hastaların belirttiği semptom kramplar¹² olmakla beraber kaba tremor, zayıf konsantrasyon, nöbetler ve aritmiler diğer semptomlar olarak rapor edilmiştir.¹³ Hipomagnezemi ara sıra magnezyum tuzları ile düzeltilebilir, bununla birlikte bu tuzlar zayıf bir şekilde emilir ve bazen intravenöz veya subkutanöz replasma ihtiyacı duyulabilir. Hatırlanması gereken bir diğer önemli nokta, ince barsak rejiminin bir parçası olarak kullanılan proton pompası inhibitörlerinin (PPI'lar) sıklıkla hipomagnezemiyle ilişkili olmasıdır. İntravenöz veya subkutan magnezyum uygulaması öncesi PPI yerine bir H₂ reseptör antagonisti (ör. ranitidin) denemesinin düşünülmesi gerekir. Kısa barsaklı hastalarda vitamin ve mineral eksiklikleri de sık görülür ve kontrol edilmesi gerekir. Kontrol yağda çözünen vitaminlerle birlikte selenyum ve çinko gibi mineralleri ve B₁₂ vitaminini de içermelidir.¹⁵⁻¹⁷

Semptomlar

- Susama/'kuruluk' hissi
- idrar çıkışında azalma
- Ayakta 'sersemlik' hissi

Bulgular

- Cilt turgorunda azalma
- Mukoza membranında kuruluk
- Postural kan basıncı ölçümünde 10 mm Hg azalma

Laboratuvar testleri

- idrarda sodyum seviyesi <20 mmol/L (diüretik kullanımı olmadığı ve akut tubuler nekroz bulunmadığı kabul edilerek)
- Üre ve kreatinin seviyesi normal değerlerin üzerinde olması

Şekil 2 Dehidratasyon değerlendirilmesi için kullanılan parametreler

Hata 5 Yüksek çıkışlı stoması olan hastalara daha fazla içmesi gerektiğini anlatma!

Proksimal ince barsağın sıvı sekresyonu 4 L'den daha fazladır¹⁸ ve bu sıvının büyük kısmı distal ince barsak ve kolonda emilir. Kısa barsakta, emici distal barsağın yokluğu, hastalarda sekretuar bir durum ortaya çıkarır. Hipotonik sıvı veya sodyum içeriği 90 mmol altında olan solüsyonlar, sodyum ve suyun ince barsak lümenine kesintisiz şekilde salgılanmasına yol açar, bu da sodyum ve suyun azalmasına neden olur.¹⁹ Bu azalma klinikte kendini anlamlı susuzluk olarak gösterir. Bu yüzden su içmenin su absorpsiyonunu artıracağına inanmak yanlıştır. Sadece susadıkları zaman doğal olarak su içmek isteyen hastalar için bu kavramı kabul etmek zordur. Sodyum ve su azalmasıyla beraber eşlik eden susuzluğun doğru yönetimi, daha az su içilmesi ve sodyum konsantrasyonu 90 mmol/L üzerinde elektrolit karışımlarının tüketilmesidir.

Biz aşağıdaki rejimi öneriyoruz:

- Hastalar, hipotonik ve ticari izotonik sıvıları günlük 1 L altında sınırlandırmalıdır. Bunlar, tüm çay, kahve, meyve suları, 'izotonik' spor içecekleri ve alkol içeren içecekleri kapsar.
- Hastalar günde 1 L, içerisinde sodyum konsantrasyonu 90 mmol/L üzerinde olan salin solüsyonu/glukoz içmelidir.²⁰⁻²² Örnekler, elektrolit karışımı (ör. St Marks' elektrolit karışımı veya diğer ticari karışımları

içerir. Klinisyenin bu çözeltilerin lezzetliliğinin anlamlı bir konu olduğunu hatırlaması önemlidir. Bunu denemek ve üstesinden gelmek için, hastalar çözelti hazırlarken konsantrasyonları (ör. meyve aromalı şuruplar) eklemelidirler. Önceden oluşturulmuş glukoz/salin solüsyonu, elektrolit karışımını daha az etkili hale getirdiği için daha fazla seyreltilmemelidir.

- Hastalara, yemeklerini lezzetlendirecek kadar tuz eklemeleri tavsiye edilmelidir.
- Eğer stomal çıkış 24 saatte 5 L üzerindeyse ve yukarıdaki önlemler işe yaramadıysa hastaların ağız yoluyla beslenmesinin 24-48 saat süreyle kesilmesi düşünülmelidir.

Hata 6 Yeterli kısa barsak rejimi reçetelememek

Daha önce belirtildiği gibi, kısa barsak, yüksek bir stomal çıkış ile karakterizedir. Su, elektrolitler, mineraller ve beslenme kaybını azaltmak için kısa barsak rejimi etkili olabilir. Bu rejim oral hipotonik sıvıların günde 1 L ile sınırlandırılması, günlük 1 L üzerinde glukoz/salin solüsyonu içilmesini, yemekten önce motilite azaltıcı ajanlar ve antisekretuar ilaçlar alınmasını, kişiye özel diyet takviyesi vermek için diyetisyene danışılmasını ve öğünlerde yemek ve sıvıların ayrılmasını kapsar. Motilite azaltıcı ajanları açısından, loperamid, barsaktan kolayca emilmeyen, herhangi bir bağımlılık veya sakinleştirici etkisi olmayan bir opioid reseptör antagonistidir,^{23,24} bu nedenle birinci basamak tedavi olarak düşünülmelidir.¹⁶ Kısa barsaklı hastalarda ince barsaktan geçiş genellikle çok hızlı olduğu için standart loperamid dozundan daha fazla dozlar gereklidir. Bu dozajlar

günde dört kez 24 mg'a kadardır.^{15,16,24,25} Not olarak, lisanslı olmayan kullanımlar için çok yüksek doz loperamid kullanan hastalarda EKG anormallikleri ve mortalite ile ilgili bir güvenlik uyarısı olmuştur.^{26,27} Bu nedenle, düzenli loperamid gereksinimi olan tüm hastalarda EKG kontrolü yapmanın ve QT aralığını ölçmenin ihtiyatlı olacağını öneriyoruz. Kodein, (30-60 mg günde 4 kez) loperamid ile benzer etki için kullanılabilir¹⁵⁻²⁵ fakat ikinci basamak tedavide düşünülmelidir, ideal olan loperamid ile kombinasyonudur. Bu tercih, uyuşukluk ve bağımlılığı içeren kodeinin sistemik yan etkilerinden kaynaklanır. Antisekretuar ilaçlar için, PPI (ör. omeprazol) ve H₂ antagonisti (ör. ranitidin) gastrik sekresyonu azaltır ve enerji veya mikro besin emilimi üzerinde hiçbir etkisi olmaksızın stomal çıkışın azalmasını etkilerler.²⁸ Ranitidin günde 2 defa 300 mg dozda oral yolla verilmeli iken omeprazol oral yolla 40 mg günde bir veya iki defa veya intravenöz yolla 40 mg günde 2 defa verilebilir (eğer ince barsak uzunluğu 50 cm'den kısaysa).¹⁵ Bu sınıf ilaçların yan etkileri, özellikle yaşlı hastalarda, PPI için hipomagnezemi ve H₂ antagonistleri için CNS yan etkilerini içerir.¹⁵ Somatostatin analogları ayrıca mikro besin ve enerji emilimini korurken barsak çıkışını azaltabilen antisekretuar ilaçlardır.²⁹ Pratikte sadece dirençli yüksek çıkışlı hastalarda denenmelidir, oktrotid için başlangıç dozu günde 2 kez 50 µg olmalıdır, subkutan yolla uygulanır, günde 3 kez 100 µg dozuna kadar titre edilir. Oktrotid için birkaç dezavantaj vardır: klinik cevap öngörülemez, rezeksiyon sonrası intestinal adaptasyonu etkilediği öne sürülür, hastalarda kolelitiazise yatkınlık sağlar,³⁰



Şekil 3 | St Mark'ın elektrolit karışımı

pahalıdır, enjeksiyonları hastaları rahatsız eder. Bu nedenlerden dolayı oktreotid stomal çıkışı azaltmada başarısız olan hastalar için saklanmalıdır. Oktreotidin etkili olduğu hastalarda uzun etkili depo preparatları kullanılabilir. Not edilmelidir ki, PPI'ların ve somastatin analoglarının sadece net sekretörleri olan hastalarda sekresyonu azalttığı gösterilmiştir.¹⁵ Barsağın uzatılması, transplantasyon ve büyüme faktörleri (ör. Teduglutide®) gibi diğer tedavi seçenekleri, üçüncül bir ortamda uygun olan hastalarda düşünülebilir, ancak odak nokta her zaman hastaların optimal bir ince barsak rejiminde olmasının sağlanmasıdır.

Hata 7 Elemental diyetlerin kısa barsaklı hastalarda daha iyi emildiğinin düşünülmesi

Elemental diyetler, çok az sodyum içeren yüksek ozmolaliteli besinlerdir, bu nedenle stomal su ve sodyum kayıplarını artırır, ayrıca polimerik diyetlerle karşılaştırıldığında düşük kalorili içeriği

sahiptirler. Ayrıca, temel beslenme biçiminin büyük miktarlarının da, hastanın beslenme gereksinimlerini karşılamak için tüketilmesi gerekir, bu da stomal çıkışı artırır. Kısa barsak ve jejunostomisi olan hastalarda, yüksek protein ve karbonhidrat içeriğine sahip düşük ozmolaliteli diyet ve tolere edilebilecek kadar yemeklere tuz eklenmesi, yüksek kompleks polisakkaridli ve proteinli diyetler önerilir.^{16,31} Enteral beslenmedeki amaç ozmolalitenin 300 mOsm/kg'a yakın ve sodyumun 90-120 mmol/L olmasıdır.¹⁵

Hata 8 Kısa barsaklı hastaları tedavi ederken multidisipliner yaklaşım olmaması

Kısa barsaklı hastaların genel popülasyona kıyasla anlamlı derecede daha düşük yaşam kalitesine sahip oldukları bilinmektedir.³² Yaşam kalitesindeki bu azalma, durumun hem fiziksel hem de psikolojik yönlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Hastaları anlamak ve mümkünse uygun multidisipliner desteği sağlamak önemlidir. Stoma yönetimi, diyetle giriş ve psikolojik

hazırlık her zaman hasta yönetiminin bir parçası olarak ele alınmalıdır, ancak hastaların ihtiyaçları bireysel olarak değerlendirilmelidir. Kısa barsaklı olan hastalar, stoma torbasının patlaması, sızıntısı ve buna bağlı cilt tahrişi sorunlarına yol açabilecek yüksek bir stoma çıkışına sahiptir. Bu durum, stoma torbasını boşaltmak için uykunun birden fazla bölündüğü zaman geceleri sorun olmaktadır. Bu sorunlar hastanın özgüvenini, sosyalleşme ve seyahat etme yeteneğini etkileyebilir. Stoma bakım hemşirelerinden erken bilgi alınmasını ve kesintisiz bir gece uykusunun sağlanması için piyasada bulunan gecelik çıkış toplayıcılarının değerlendirilmesini öneriyoruz.³³ Kollektör hacimlerinin en az 2 L olmasına ve sızıntıya neden olabilecek sorunların önlenmesi için yardımcı kollektör ekipmanlarının aynı üreticiden sağlanmalarına özen gösterilmelidir. Kısa barsaklı hastalarda diyetisyen tarafından erken bilgilendirilmesi ve düzenli beslenmenin değerlendirilmesi şarttır. Diyetisyenin rolü 2 yönlüdür -hastaları kısa barsak rejiminin bir parçası olarak gerekli olan diyet değişiklikleri konusunda desteklemek, tavsiye vermek ve yetersiz beslenmeyi tanımak. Kısa barsak gelişmeden önce aşırı kilolu veya obez olan hastalarda malnütrisyonu tanımak önemlidir. Bu hastalarda malnütrisyon kilolarından dolayı erken farkedilmeyebilir, önemli bir kas kütlelesini kaybetmelerine rağmen VKİ normal aralıkta kalır. Kısa barsağa yol açan cerrahi işlem travması, hasta için yeni ve önemli bir semptom yükü ile artar. Bu yük, bu semptomların geri dönüşümsüz olabileceğinin fark edilmesiyle birlikte olur. Bu durumda anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesinin düşük olması sürpriz değildir. Erken psikolojik ve psikiyatrik müdahale ile bu gerçeğin tanınması önerilmektedir.^{16,34} Son olarak, yüksek stomal çıkışı olan hastaların bir gün boyunca tedaviyi unutmaması veya durdurması halinde, sodyum ve su azalması riskinin bulunduğunu ve hastane müdahalesinin gerekli olabileceğini unutmamın.

Kaynaklar

1. Buchman AL, Scolapio J and Fryer J. AGA technical review on short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003; 124: 1111-1134.
2. Mughal M and Irving M. Home parenteral nutrition in the United Kingdom and Ireland. *Lancet* 1986; 328: 383-387.
3. Bakker H, et al. Home parenteral nutrition in adults: a European multicentre survey in 1997. ESPEN-Home Artificial Nutrition Working Group. *Clin Nutr* 1999; 18: 135-140.
4. Gondolesi GE. Intestinal transplantation outcomes. *Mt Sinai J Med* 2012; 79: 246-255.

Hata	Uygun yönetim
Jejunostominin ileostomi gibi belirtilmesi	<ul style="list-style-type: none"> • Mümkün olduğu yerde proksimalden stomaya kadar ölçmek • İnce barsağın yarısından dörtte üçüne kadar çıkarıldıysa muhtemelen jejunostomidir • Eğer ince barsak uzunluğu proksimalden stomaya kadar 200 cm kısaysa o hasta jejunostomilidir
Yüksek stomal çıkışı tanınamamak (> 1.5 L/gün)	<ul style="list-style-type: none"> • Barsak uzunluğu >200 cm ise yüksek çıkış için alternatif nedenleri düşünün • Kısa barsağı sonuçları için monitörize et • İdrar sodyumu ve serum magnezyum seviyelerini izle
Düşük magnezyum seviyesi ve diğer mineral yetersizliklerini tanıyamamak	<ul style="list-style-type: none"> • Serum magnezyum seviyelerini izle, düşüğe düzelt • Yağda çözünen vitaminleri monitörize et • Çinko ve selenyum seviyelerini monitörize et
Yüksek çıkışı olan hastalara fazla su içmesinin anlatılması	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotonik sıvıları günlük 1 L altında sınırla • Günde 1 L glukoz/saline solüsyonu iç • Yemeklere tuz ekle
Yeterli bir kısa barsak rejimi reçete etmemek	<ul style="list-style-type: none"> • Uygun yemek öncesi antitomotilitate ajanlarının reçete edilmesi • Uygun yemek öncesi antisekretuar ilaçların reçete edilmesi • Erken diyetisyen tavsiyesi • Oral alımdan ayrı beslenme saatleri • Oktreotid kullanmaktan kaçınım
Elemental diyetin kısa barsak hastalarında daha iyi emildiğini düşünmek	<ul style="list-style-type: none"> • Elemental diyetten kaçınım
Kısa barsaklı bir hastayı tedavi ederken multidisipliner bir yaklaşıma sahip olmamak	<ul style="list-style-type: none"> • Erken diyetisyen tavsiyesi • Erken stoma hemşiresi tavsiyesi • Erken psikolojik tavsiye

Tablo 1 | Kısa barsakta yanlışlar ve uygun yönetim stratejileri.

5. Ahrens EH Jr, Blankenhorn DH and Hirsch J. Measurement of the human intestinal length in vivo and some causes of variation. *Gastroenterology* 1956; 31: 274–284.
6. Nightingale JM and Lennard-Jones JE. The short bowel syndrome: what's new and old? *Dig Dis* 1993; 11: 12–31.
7. Underhill BM. Intestinal length in man. *Br Med J* 1955; 2: 1243–1246.
8. NICE. Clinical guideline [CG174]: Intravenous fluid therapy in adults in hospital. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174/chapter/1-Recommendations#routine-maintenance-2>. (December 2013, updated May 2017, accessed 13 February 2018).
9. Gabe SM. Small intestine. In: Standring S (ed.) *Gray's Anatomy: The anatomical basis of clinical practice*. 41st ed. Elsevier Ltd, 2016, pp.1124–1129.
10. Baker ML, Williams RN and Nightingale JMD. Causes and management of a high-output stoma. *Colorectal Dis* 2011; 13: 191–197.
11. Gabe SM, et al. OP033 The management of patients with high output enterocutaneous fistulae: A European survey. In: Abstracts of the 34th ESPEN Congress; 8–11 September 2012; Barcelona, Spain. *Clin Nutr Suppl* 2012; 7: 14–15.
12. Vallee BL, Wacker WE and Ulmer DD. The magnesium-deficiency tetany syndrome in man. *N Engl J Med* 1960; 262: 155–161.
13. Yu ASL and Yarlagadda SG. Clinical manifestations of magnesium depletion. UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-magnesium-depletion>. (accessed 13 February 2018).
14. Staun M, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009; 28: 467–479.
15. Nightingale J, et al. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55 (Suppl 4): iv1–iv12.
16. Pironi L, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2016; 35: 247–307.
17. American Medical Association. Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use: A statement by the Nutrition Advisory Group. *J Parenter Enter Nutr* 1979; 3: 263–267.
18. Nightingale JM, et al. Jejunal efflux in short bowel syndrome. *Lancet* 1990; 336: 765–768.
19. Newton CR, et al. Incidence and treatment of sodium depletion in ileostomists. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1982; 74: 159–160.
20. Newton CR, et al. Effect of different drinks on fluid and electrolyte losses from a jejunostomy. *J R Soc Med* 1985; 78: 27–34.
21. Lennard-Jones JE. Oral rehydration solutions in short bowel syndrome. *Clin Ther* 1990; 12 (Suppl A): 129–137 and 138.
22. Nightingale JM, et al. Oral salt supplements to compensate for jejunostomy losses: comparison of sodium chloride capsules, glucose electrolyte solution, and glucose polymer electrolyte solution. *Gut* 1992; 33: 759–761.
23. Awouters F, Niemegeers CJE and Janssen PAJ. Pharmacology of anti-diarrheal drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1983; 23: 279–301.
24. Remington M, Fleming CR and Malagelada JR. Inhibition of postprandial pancreatic and biliary secretion by loperamide in patients with short bowel syndrome. *Gut* 1982; 23: 98–101.
25. Lennard-Jones JE. Review article: practical management of the short bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 563–577.
26. European Medicines Agency Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC recommendations on signals. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2017/03/WC500223722.pdf. (23 March 2017, accessed 20 October 2017).
27. FDA Drug Safety Communication: FDA Drug Safety Communication: FDA limits packaging for anti-diarrhea medicine loperamide (imodium) to encourage safe use. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm594232.htm>. (30 January 2018, accessed 15 February 2018).
28. Nightingale JM, et al. Effect of omeprazole on intestinal output in the short bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5: 405–412.
29. Nightingale JM, et al. Octreotide (a somatostatin analogue) improves the quality of life in some patients with a short intestine. *Aliment Pharmacol Ther* 1989; 3: 367–373.
30. Farthing MJ. Octreotide in dumping and short bowel syndromes. *Digestion* 1993; 54 (Suppl 1): 47–52.
31. McIntyre P and Fitchew M L-JJ. Patients with a high jejunostomy do not need a special diet. *Gastroenterology* 1986; 91: 25–33.
32. Carlsson E, Bosaeus I and Nordgren S. Quality of life and concerns in patients with short bowel syndrome. *Clin Nutr* 2003; 22: 445–452.
33. Slater R. High-output stomas: challenges with a large laparotomy wound. *Br J Nurs* 2012; 21 (Suppl 6): S28–S33.
34. Winkler MF and Smith CE. Clinical, social, and economic impacts of home parenteral nutrition dependence in short bowel syndrome. *J Parenter Enter Nutr* 2014; 38 (Suppl 1): 325–375.

Your short bowel briefing

UEG Week

- “Best clinical practice for patients with chronic intestinal failure” session at 25th UEG Week 2017 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1830&conference=149>].
- “Drug treatment in short bowel syndrome” presentation at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/document/drug-treatment-in-short-bowel-syndrome/109273/>].
- “Short bowel syndrome: Medical and nutritional management” presentation at UEG Week 2012 [<https://www.ueg.eu/education/document/short-bowel-syndrome-medical-and-nutritional-management/100322/>].
- “Nutrition in IBD and other GI disorders” session at UEG Week 2012 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=476&conference=30>].

Standards and Guidelines

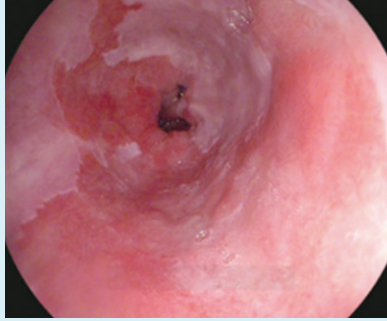
- Nightingale J, et al. Guidelines for management of patients with a short bowel. *Gut* 2006; 55 (Suppl 4): iv1–iv12 [http://gut.bmj.com/content/55/suppl_4/iv1].
- Pironi L, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. 2016. *Clin Nutr* 2016; 35: 247–307 [[http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(16\)00047-9/fulltext](http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(16)00047-9/fulltext)].
- Staun M, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: home parenteral nutrition (HPN) in adult patients. *Clin Nutr* 2009; 28: 467–479 [[http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(09\)00079-X/fulltext](http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(09)00079-X/fulltext)].
- American Medical Association. Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use: A statement by the Nutrition Advisory Group. *J Parenter Enter Nutr* 1979; 3: 263–267 [http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/014860717900300411?url_ver=Z39.88-2003].

Barrett özofagusu endoskopik tanısı ve yönetimindeki hatalar ve önleme yolları

Rehan J. Haidry ve Cormac Magee

Çeviri: Dr. Betül Paköz

Barrett özofagusu, kötü bir prognozu olan özofageal adenokarsinomun öncülüdür.¹ Neredeyse tüm endoskopist ve gastroenterologlar klinik pratiklerinde Barrett özofagusu ile karşılaşacaktır. Endoskopik izlem ve endoskopik endoterapi ile Barrett özofaguslu hastaların dikkatli değerlendirme ve yönetimi, invaziv adenokarsinomaya ilerleme riskini azaltmayı amaçlar. Endoskopik tanı ve tedavideki ilerlemeler, ilerleme riskini azaltmaya yardımcı olmalıdır. Tüm premalign bozukluklar ve izlem programları gibi, hastaların dikkatli multidisipliner izlemi, onların gereksiz endişesine neden olan riski azaltmada önemlidir. Burada, bizim pratiğimizde Barrett özofagusunun endoskopik tanı ve tedavisinde sıklıkla yapılan hataları sunuyoruz ve onlardan nasıl kaçınılacağıyla ilgili tavsiyeler veriyoruz.



Resim hakkı R.J. Haidry and C. Magee'ye aittir.

adenokarsinomların % 25'inin index endoskopiden sonraki 12 ay içinde yapılan endoskopide tanı aldığını göstermiştir, bu da index endoskopinin özellikle önemli olduğuna işaret eder.⁹ Hastalığın doğal ilerleyişine göre, adenokarsinomların çoğunun kaçırılmış lezyonlardan gelişmesi olasıdır. Barrett segmentinin incelenmesi için süre arttıkça neoplazi saptanma oranı da artar ve her santimetre segmentin incelenmesi için en azından 1 dakika harcanmalıdır.¹⁰ Özofageal incelemenin kalitesini artırmada diğer faktörler de bilinmektedir. Mukoza mukolitik bir ajanla temizlenmelidir ve öğürme endoskopistin görüntüsünü bozabileceğinden hasta konforu sağlanmalıdır (bunu sağlamak için sedasyon sıklıkla gereklidir). Erken kanserlerin çoğunlukla bulunduğu ön duvar ve proksimal segmentte özel dikkat gerekmektedir.¹¹⁻¹⁵ Ek olarak, uzman olmayan kişilerin listesiyle kıyaslandığında özel Barrett takip listesinin displazi saptanma oranını artırdığı görülmektedir.¹⁶

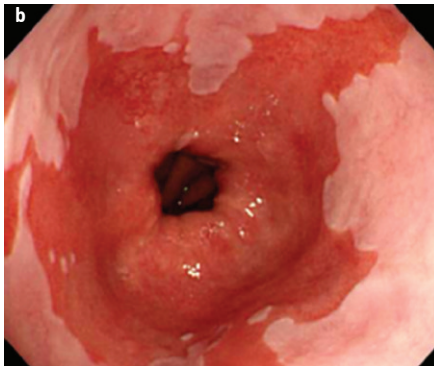
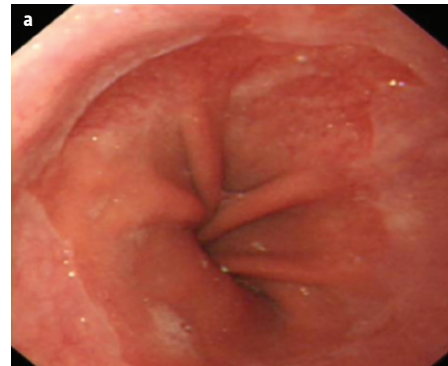
Hata 1 Gereksiz Barrett özofagusu tanısı konulması

Gereksiz Barrett özofagusu tanısı konulması, gereksiz endoskopik izleme ve birçok hastanın kanser risklerini gerçekte olandan daha fazla algılamasına neden olur.³ Barrett özofagusu, endoskopide orta derecede hava verilmesiyle gastrik foldların proksimal sınırının kesin olarak saptanması ile tanımlanmalıdır.^{4,5} Kolumnar epitel dillerinin 1 cm'den kısa olduğu hastalar ve birleşik kolumnar segment olmayan hastalarda Barrett özofagusu tanısı konulmamalıdır, bunun yerine düzensiz bir Z- çizgisi olarak tanımlanmalıdır (Şekil 1). Düzensiz Z çizgisi olan hastalara güven verilmeli ve takip programına alınmamalıdır.²

Barrett özofagusu uzunluğu Prag sınıflaması ile saptanmalıdır ve maksimum çepeçevre uzunluk (C) ve dilcik ya da adaların maksimum uzunluğu (M) kaydedilmelidir (Şekil 2).⁶ Bu, endoskopi aralıklarının saptanmasına izin verir ve rastgele biyopsiye displazi bulunması halinde, bu alan tekrarlanan endoskopide tekrar kesin bir şekilde belirlenebilir.^{7,8}

Hata 2 Endoskopide özofagusun dikkatli incelenmesi için yeterli zaman olmaması

Adenokarsinomların % 16, 4-38'i Barrett özofagusu için yapılan yıllık endoskopik izlemlerde tanı alır.⁹ Aynı zamanda sistematik bir derlemede özofageal



Şekil 1: Barrett özofagusu tanı koyma. a- düzensiz Z çizgisi. b- Barrett özofagusu.

© UEG 2018 Haidry and Magee.

Cite this article as: Haidry RJ and Magee C. Mistakes in the endoscopic diagnosis and management of Barrett's oesophagus and how to avoid them. *UEG Education* 2018; 2018: 12-14.

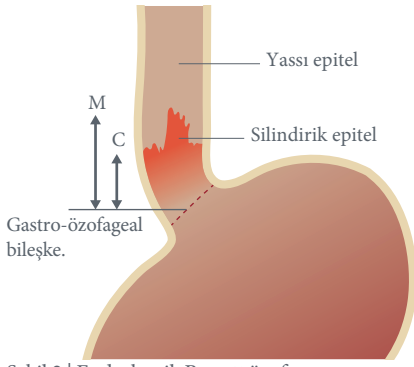
Rehan J. Haidry is at the Department of Gastroenterology at University College London Hospitals and the Division of Surgery and Interventional Sciences at University College London, UK. Cormac Magee is at the Department of Gastroenterology at University College London Hospitals and the Department of Metabolism and Experimental Therapeutics, University College London, UK.

All images courtesy of: R. J. Haidry and C. Magee

Correspondence to: r.haidry@ucl.ac.uk

Conflicts of interest: CM declares no conflicts of interest. RJH has received research grant support from Pentax Medical, to support research infrastructure.

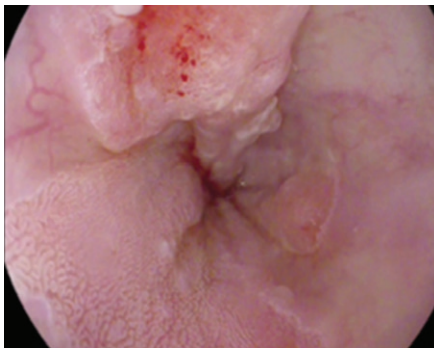
Published online: March 29, 2018



Şekil 2 | Endoskopik Barrett özofagusunun derecelendirilmesinde Prague C+M kriterlerinin illüstrasyonu. Prague kriterine göre⁶, endoskopik Barrett özofagusu bölgesel kolumnar epitelin maksimal uzunluğu (C) ve gastro-özofageal bileşkeden proksimale kolumnar epitelin maksimal uzunluğunun (M) tanımlanmasıdır. Örneğin, C3M5 3 cm.lik çevresel kolumnar epiteli ve 5 cm.lik kolumnar epitelin maksimal uzunluğunu gösterir.

Hata 3 Neoplazinin saptanması için mevcut görüntülemelerin kullanımındaki yetersizlik

Erken neoplazi tayini Barrett özofagusunun endoskopik değerlendirmesinin amacıdır. Bu nedenle, özellikle ESGE tarafından da tavsiye edildiği gibi özellikle yüksek çözünürlüklü endoskoplar, endoskopist tarafından neoplazinin saptanmasına yardımcı olmak için eldeki adjuncts lar göz önünde bulundurulmalıdır.⁷ Şimdi mevcut endoskopların çoğu neoplazinin saptanmasına yardımcı olabilen sanal kromo endoskopili görüntü büyütme moduna sahiptir (narrow-band imaging [NBI; Olympus], i-scan [Pentax], blue light imaging [BLI; Fujinon] gibi).¹⁷⁻¹⁹ Endoskopist bu teknolojilere aşina olmalı ve Barrett özofagusu endoskopilerinde kullanılmalıdır. Ek olarak, sprey kateter ile mukoza üzerine % 1,5-3,0 asetik asit püskürtülmesi, displastik dokuların bulgusu olabilen aseto-beyazlığının çabuk kaybolduğu alanları saptayan güvenli bir yöntemdir (Şekil 3), bu test bazı analizlerde 14 kattan fazla tanısız iyileşme sağlar.^{20,21}



Şekil 3 Asetik asit uygulaması sonrası aseto beyazlığının hızlı kaybıyla ortaya konulan görülen bir displastik lezyon

Hata 4 Biyopsi protokollerini doğru bir şekilde takip etmemek

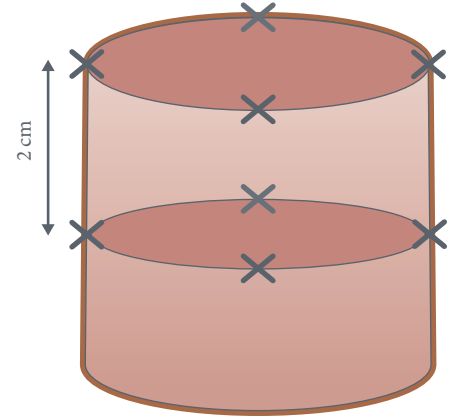
Özofagusun dikkatli incelemesini takiben, potansiyel displastik olarak tanımlanmış alanlardan yukarıda bahsedilen tekniklerin yardımcı olabileceği hedeflenmiş biyopsiler alınmalıdır. Bu alanların yeri işaretlenmelidir ve örnekler histopatoloji laboratuvarına ayrı kaplarda gönderilmelidir, böylece displazi saptanırsa, tedavi düşünülüyorsa sonraki endoskopide örneğin lokalizasyonu kolaylıkla bulunabilir. Mukozadan örnek almak için Seattle protokolü uygulanmalıdır, bunun için gastro-özofageal bileşkeden başlayarak ve daha sonra Barrett segmentinin proksimal sınırına kadar her 2 cm'de bir mukozanın dört kadrantından örnek alınır (Şekil 4).^{3,22} Bununla birlikte, bu örneklerin mukozanın sadece % 3,5'ini temsil ettiğini not etmek gerekir.²³ Geniş kapasiteli forsepsler daha geniş bir alanın örneklenmesine yardımcı olabilir. Gelecekte, Watts-3D dahil yeni teknikler keza daha geniş bir alanın örneklenmesine yardımcı olabilir.²⁴

Hata 5 Biyopsi örneklerini Barrett özofagusunun inflame bir alanından almak

Eğer inspeksiyonda Barrett segmenti inflame görülüyorsa, bu alandan biyopsi alınırsa hastaya yanlış displazi tanısı koyma riski olur. Bu tür yanlış tanıları açıkça hastayı sıkıntıya sokar ve gereksiz girişimler için risk oluşturur. İnflame bir Barrett segmenti bulunduğu hastadan biyopsi alınmamalı, bunun yerine maksimum asit supresyonu yapılmalıdır. Sonraki bir tarihte tekrar endoskopi yapılmalı ve biyopsi örnekleri o zaman alınmalıdır. Bizim deneyimimizde, genellikle güncel asit supresyonu iki katına çıkarılıp, 2-3 ay içinde tekrar endoskopi yapıyoruz.

Hata 6 Displazi varlığını doğrulamadan endoterapiye başlamak

Eğer biyopsi örneklerinde düşük dereceli displazi (low grade displazi-LGD) saptandıysa, endoterapiye başlamadan önce hastaya ikinci bir endoskopi yapılarak displazinin varlığı doğrulanmalıdır. İkinci endoskopi, hastanın kanama ve darlık oluşumu gibi endoterapinin gereksiz risklerine maruz kalmasını önler. Patolojik tanısında ciddi biçimde gözlemci içi ve gözlemci arası değişkenlik olabileceğinden LGD'nin saptanması dikkatli biçimde değerlendirilmelidir. Bir vaka serisinde uzman histopatolog değerlendirmesi ile LGD tanısı olan vakaların gerçekte % 73'ünde displazinin daha düşük evrede

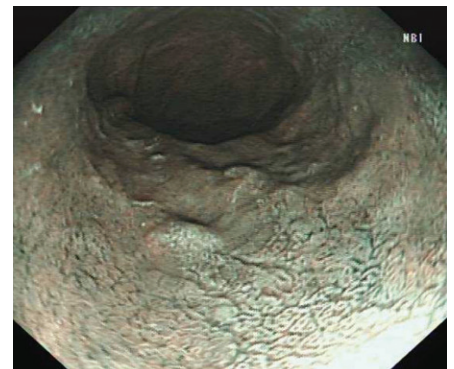


Şekil 4 Biyopsi örneklerini almada Seattle protokolünün şematik sunumu

olduğu saptanmıştır.²⁵ İdeal olarak kompleks vakalarda tedaviye karar vermek için, uzman patoloj ve endoskopistler multidisipliner olarak histolojik bulgularla vakayı tartışmalıdır. Hastalar deneyimli bir uzman ile poliklinikte tedavinin potansiyel faydaları ve risklerini tartışma fırsatına sahip olmalıdır.

Hata 7 Uyumsuz endoterapi uygulamak

Endoterapi, doğru tedavi yönteminin seçilmesinde ve potansiyel komplikasyonlarla başa çıkabilmede deneyimli uzmanlar tarafından yapılmalıdır. Görünür lezyonlar saptanmalı ve endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) ile çıkarılmalıdır. Lezyonu değerlendirmek için uzman bir endoskopist tarafından dikkatli evreleme yapılmalıdır ve invaziv karsinomun varlığıyla ilgili bir endişe varsa endoskopik ultrason (EUS) ya da kesitsel görüntüleme yapılmalıdır (Şekil 5). Tüm görünür lezyonlar çıkarılmalı ve kalan Barrett mukozasının tedavisi için takip eden endoskopilerde radyofrekans ablasyon (RFA)



Şekil 5 Narrow-band görüntülemesi altında Barrett özofagusunun bir segmentinde görülen nodüler displazi.

uygulanmalıdır. Barrett mukozalı alanların tedavisi için aynı zamanda argon plazma koagülasyon da (APC) kullanılabilir.²⁶⁻²⁸ Kriyoblaston gibi yeni teknolojiler alternatif bir tedavi olarak umut verici görülmektedir.²⁹ Tedavi tamamlanmasını takiben, displazi ve metaplazinin ortadan kaldırıldığını doğrulamak için en azından 3 ayda bir biyopsi örnekleri alınmalıdır.²⁶⁻²⁸ Girişimden çok kısa süre sonra alınan biyopsi örnekleri, girişimden kaynaklanan akut doku değişikliklerine bağlı olarak güvenilir olmayabilir.

Hata 8 Barrett özofagusu olan hastaları takip etmemek

Barrett özofaguslu hastaların endoskopileri arasında genellikle uzun aralıklar (3-5 yıl) olacaktır ve hastaları takipte kaybetmemek önemlidir. İzlem programındaki hastaları kaydetmek için bir veritabanına sahip olmak hayattır. Hasta ve onun doktoru ile hızlı iletişim onları kaybetmeyi önlemeye yardımcı olur. Takip aralıkları rehberlere göre olmalıdır.^{4,5,30,31}

Hata 9 Daha fazla izleme gerek olmayan hastalarda izleme devam etmek

Barrett özofaguslu hastaların izlemi sırasında, hastaların izlemine uygun olmayan diğer ek hastalıklar gelişebilir. Hayatı kısıtlayıcı hastalığı, ya da endoskopinin hasta için zararlı olduğu durum nedeniyle izlemin uygun olmadığı hastalarda, izlemden kaçınmak için, hastayı bir bütün olarak göz önüne almak ve hasta ile durumu tartışmak önemlidir.

Kaynaklar

- Howlader N et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013 2016*; National Cancer Institute. Bethesda, MD.
- Wilson JMG and Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. *WHO Public Health Papers* 1968.
- Shaheen NJ, et al. The perception of cancer risk in patients with prevalent Barrett's esophagus enrolled in an endoscopic surveillance programme. *Gastroenterology* 2005; 129: 429-436.
- Fitzgerald RC, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42.
- Shaheen NJ, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 30-50.
- Sharma P, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006; 131: 1392-1399.
- Weusten B, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017; 49: 191-198.
- Sampliner RE. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1028-1032.
- Visrodia K, et al. Magnitude of missed esophageal

- adenocarcinoma after Barrett's esophagus diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2016; 150: 599-607.e7.
- Gupta N, et al. Longer inspection time is associated with increased detection of high grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 531-538.
 - Kariyawasam VC, et al. Circumferential location predicts the risk of high-grade dysplasia and early adenocarcinoma in short-segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 938-944.
 - Pech O, et al. Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions. *Endoscopy* 2007; 39: 588-593.
 - Edebo A, et al. Circumferential and axial distribution of esophageal mucosal damage in reflux disease. *Dis Esophagus* 2007; 20: 232-238.
 - Ernestvedt BK, et al. Location, location, location: does early cancer in Barrett's esophagus have a preference? *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 462-467.
 - Cotton, CC et al. Spatial predisposition of dysplasia in Barrett's esophagus segments: a pooled analysis of the SURF and AIM - dysplasia trials. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1412-1419.
 - Ooi J et al. Dedicated Barrett's surveillance sessions managed by trained endoscopists improve dysplasia detection rate. *Endoscopy* 2017; 49: 524-528.
 - Sharma P, et al. Development and validation of a classification system to identify high-grade dysplasia and esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2017; 150: 591-598.
 - Lipman G, et al. Systematic assessment with I-SCAN magnification endoscopy and acetic acid improves dysplasia detection in patients with Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2017; 49: 1219-1228.
 - Subramaniam S, et al. OC-068 Blue light imaging for Barrett's neoplasia classification (blinc): the development and validation of a new endoscopic classification system to identify barrett's neoplasia. *Gut* 2017; 66: A36-A37.
 - Coletta M, et al. Acetic acid chromoendoscopy for the diagnosis of early neoplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2016; 83:57-67.e1.

- Kandiah K, et al. International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: the Portsmouth acetic acid classification (PREDICT). *Gut Epub ahead of print 28 September 2017*. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314512.
- Levine DS, et al. Safety of a systematic endoscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1152-1157.
- Tschanz ER. Do 40% of patients resected for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia have unsuspected adenocarcinoma? *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 177-180.
- Johanson JF, et al. Computer-assisted analysis of abrasive transepithelial brush biopsies increases the effectiveness of esophageal screening: a multicenter prospective clinical trial by the EndoCDx Collaborative Group. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 767-772.
- Duits LC, et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut* 2015; 64: 700-706.
- Haidry RJ, et al. Radiofrequency ablation and endoscopic mucosal resection for dysplastic barrett's esophagus and early esophageal adenocarcinoma: outcomes of the UK National Halo RFA Registry. *Gastroenterology* 2013; 145: 87-95.
- Shaheen NJ, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360: 2277-2288.
- Phoa KN, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1209-1217.
- Visrodia K, et al. Cryotherapy for persistent Barrett's esophagus after radiofrequency ablation: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc Epub ahead of print 21 February 2018*. DOI: 10.1016/j.gie.2018.02.021.
- El-Serag HB, et al. Surveillance endoscopy is associated with improved outcomes of oesophageal adenocarcinoma detected in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 2016; 65: 1252-1260.
- Kastelein F, et al. Impact of surveillance for Barrett's oesophagus on tumour stage and survival of patients with neoplastic progression. *Gut* 2016; 65: 548-554.

Your Barrett's oesophagus briefing

BORN module

- Barrett's Oesophagus Related Neoplasia (BORN) interactive web-based training module for endoscopists developed and validated by members of the International Working Group for the Classification of Oesophagitis [<https://mediamotor.academy/born/index.php>].

UEG Week

- "Case finding and surveillance of Barrett's oesophagus" session at 25th UEG Week 2017 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1900&conference=149>].
- "Management of early Barrett's neoplasia: When and how to resect or ablate?" session at 25th UEG Week 2017 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1846&conference=149>].
- "Update on Barrett's oesophagus" session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1555&conference=144>].
- "Management of Barrett's oesophagus: The gold standard" session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1617&conference=144>].
- "Barrett's and oesophageal cancer" presentation in the "Bringing molecular tests to GI cancer clinics" session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/barrett-s-and-oesophageal-cancer/131295/>].

Society Conferences

- ESGE & ESDO Quality in Endoscopy 2016 - Upper GI Endoscopy & Neoplasia [<https://www.ueg.eu/education/conference-files/?conference=143>].

Standards and Guidelines

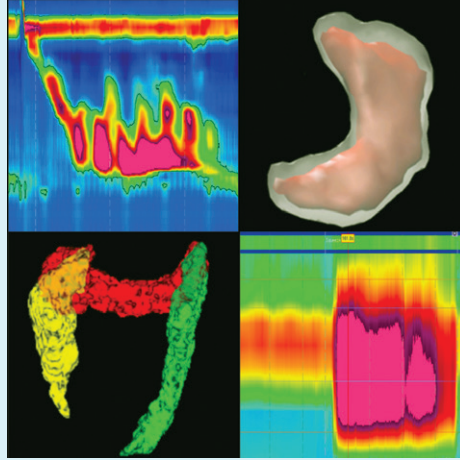
- Weusten BLAM, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017; 49: 191-198. [<https://www.ueg.eu/education/document/endoscopic-management-of-barrett-s-esophagus-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-position-statement/147393/>].
- di Pietro M, et al. Revised British Society of Gastroenterology recommendation on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus with low-grade dysplasia. *Gut* 2018; 67: 392-393 [<https://www.ueg.eu/education/document/revised-british-society-of-gastroenterology-recommendation-on-the-diagnosis-and-management-of-barrett-s-oesophagus-with-low-grade-dysplasia/174755/>].
- di Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42 [<https://www.ueg.eu/education/document/british-society-of-gastroenterology-guidelines-on-the-diagnosis-and-management-of-barrett-s-oesophagus/141808/>].

Gastrointestinal motilite ve fonksiyonun klinik incelemesinde yapılan hatalar ve önleme yolları

Mark Fox

Çeviri: Dr. Betül Paköz

Anormal gastrointestinal motilite ve fonksiyonları ile ilgili semptomlar, gıdanın yutulma anından dışkıının tuvalete boşaltılmasına kadar meydana gelebilir. Yeni yapılan bir UEG anketi göstermiştir ki disfaji, göğüste yanma, karın ağrısı ve barsak alışkanlığında değişikliklerin her biri genel toplumda % 5-15 arasındadır.¹ Bu semptomlar pratisyen hekimlerden medikal yardım aramada ve uzman gastroenteroloğa refere edilmede sık nedenlerdir. Bu semptomları olan hastaların çoğunda, ilk incelemede neoplazi, enfeksiyon ya da inflamasyon bulunmaz ve fonksiyonel barsak hastalığı olarak



Resim hakkı M. Fox'a aittir.

adlandırılma tercih edilir.^{2,3} Hafif semptomları olan hastalarda, negatif testler güvence sağlar ve basit, semptomatik tedavi tümünde gerekli olabilir (ör: asit süpresyonu, dışkı düzenlemesi). Bununla beraber, tedavi altında devam eden şiddetli semptomları olanlar için bu testler hayatı tehdit edici hastalıkları dışlamada yeterli değildir ve fizyolojik ölçümler için nörogastroenteroloji ve motilite (HGM) laboratuvarlarına yönlendirme genellikle gereklidir. Klinik araştırmalar semptomların nedenini açıklamayı ve rasyonel tedaviye rehberlik edebilecek bir tanının sağlanmasını amaçlar. Yakın zamana kadar, manometri, sintigrafi, nefes testi ve ilgili testlerin nadiren bu bilgiyi sağladığı tartışılabilmiştir. Sonuç olarak, sadece majör motilite bozukluğundan şüphelenilen hastalar (akalzya, şiddetli reflü hastalığı ya da fekal inkontinans gibi) test için rutin olarak NGM laboratuvarlarına refere edilmişlerdir. Yüksek rezolüsyonlu manometri (HRM) gibi ilerlemiş teknolojiler, sadece motilitenin değil aynı zamanda gastrointestinal trakt içinde sindirilmiş materyalin hareketlerinin fonksiyonu ile ilgili de objektif ölçümler sağlar. Dahası, semptomlarla ilişkili olayların (bolus retansiyonu, reflü ya da gaz üretimi gibi) saptanması, visseral sensitivite tanısı endikasyonunu ve hastanın semptomlarının nedenini belirlemeyi sağlar. Burada, gastrointestinal motilite ve fonksiyon bozuklukları uluslararası çalışma grupları üyelerinin yayınladığı konsensus belgelerinin temelinde, gastrointestinal motilite ve fonksiyonun klinik araştırılmasında sık yapılan hataları tartışıyoruz.

Hata 1 Alarm bulgular varlığında endoskopi ve/veya görüntülemenin yapılmasında yetersizlik

Gastrointestinal semptomu olan hastalarda başlangıç değerlendirmesinde sindirim sisteminde neoplazi, ülserasyon ya da inflamasyon varlığını gösterebilecek alarm bulgular ve acil endoskopi ve/veya görüntüleme gerekliliği değerlendirilmelidir (Şekil 1). Pratikte, değerlendirme klinik hikaye ve tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer testleri, kalsiyum, tiroid fonksiyonları ve çölyak

serolojisini içeren laboratuvar araştırmaları temelinde yapılır. Serolojik testler ya da üre nefes testi, Helikobakter pylori enfeksiyonundan şüphelenildiğinde düşünülmelidir. Ek olarak, dışkı kalprotektin seviyeleri inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) taramasında kullanılır ve ayrıca birçok ilerlemiş neoplazide de yükselir. Alarm semptomu olmayan hastalarda ciddi hastalık riski % 1-2 iken, alarm semptomların varlığının ciddi hastalık riski ile % 5-10 ilişkili olduğu prospektif çalışmalar ve meta-analizler ile

gösterilmiştir.^{3,4} Bu grupta ve ayrıca dışkıda kalprotektin seviyeleri artan hastalarda organik patolojiyi dışlamak için erken endoskopi gereklidir. Ayrıca fonksiyonel gastrointestinal hastalık (FGİH) tanısı olan hastalarda alarm semptomları gelişmişse, tedaviye yanıtı yetersiz olan şiddetli semptomu olan hastalarda ve takipte semptomlarda kalıcı değişiklikler olan hastalarda endoskopi yapılmalıdır. Endoskopi yapıldıysa, enfeksiyon (H. pylori gibi) ya da inflamasyon (çölyak hastalığı ve mikroskobik kolit gibi) için biyopsi örnekleri alınmalıdır. Görünüm normal olsa bile bu gereklidir. Birçok Avrupa ülkesinde abdominal ultrasonografi safra kesesi taşları ve diğer abdominal patolojilerin dışlanmasında rutin değerlendirilmenin bir parçasıdır; bununla beraber gereksiz radyasyon maruziyetinden kaçınmak için özellikle genç kadınlarda rutin BT yapılmamalıdır. Devam eden semptomu olan test sonucu negatif hastalarda, maliyet anlamlı olarak arttığından ve tedavi üzerine etkiye minimal güvenilirlik sağladıklarından, açık bir endikasyon olmadan endoskopi ya da diğer incelemelerin tekrarlanması uygun değildir.⁵

© UEG 2018 Fox.

Cite this article as: Fox M. Mistakes in clinical investigation of gastrointestinal motility and function. *UEG Education* 2018; 18: 15-20.

Mark Fox is at the Abdominal Center: Gastroenterology, St. Claraspital, CH-4016 Basel, Switzerland, and is Professor at the University of Zürich, Zürich, Switzerland.

Correspondence to: dr.mark.fox@gmail.com

Acknowledgements: Much of the content of this article draws on a series of consensus documents published by members of the International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function in *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. This process was endorsed by the European Society of Neurogastroenterology and Motility (ESNM) and the European Society for Colo-Proctology (ESCP). Financial support was provided by the United European Gastroenterology (UEG) Education Committee, registration fees for meetings and sponsorship from major manufacturers of physiological measurement equipment.

Conflicts of interest: M.R.F. has received funding for research and/or support of educational projects by Given Imaging/Medtronic, Sandhill Scientific Instruments and Medical Measurement Systems, Mui Scientific, Reckitt Benckiser, Astra Zeneca and Nestlé.

Published online: May 30, 2018

- Disfaji
- Tekrarlayan kusma
- Kilo kaybı
- Abdominal kitle ya da lenfadenopati
- Gastrointestinal kan kaybı bulgusu
- Demir eksikliği anemisi
- 45 yaş üstü hastalarda yeni başlayan abdominal semptomlar ya da barsak alışkanlığında değişiklikler

Şekil 1 Gastrointestinal semptomu olan hastalarda alarm bulguları

Hata 2 Fonksiyonel gastrointestinal semptomlu hastalarda aşırı inceleme

Göğüste yanma, abdominal ağrı, şişkinlik ve barsak alışkanlığında değişiklikler alarm semptomu değildir ve özellikle genç hastalarda bu durumlarda endoskopi ve/veya görüntüleme yapmak bir hatadır. Aşırı incelemeden kaçınmak için organik ve fonksiyonel hastalıklı hastaların ayırımının yapılması için çaba sarfedilmelidir. Tanımlanmış, organik etiyolojisi olan hastalarda semptomlar zaman içinde stabil kalırken, fonksiyonel etiyolojisi olanlar genellikle zaman içinde değişen multiple gastrointestinal ya da diğer semptomlardan (dispepsi, irritabl barsak sendromu-İBS-, kronik baş ağrısı, fibromiyalji gibi) yakınır. ⁶ Fonksiyonel gastrointestinal semptomlar için medikal bakım arayan hastalarda diğer bir faktör ise yaklaşık % 50'sinin anksiyete, depresyon ya da somatizasyon gibi psikiyatrik bir hastalığı olmasıdır. Organik hastalığı olanlarda (ör: peptik ülser, kolit) oran % 20 ve genel popülasyonda ise yaklaşık % 10'dur. ⁷ Ayrıca, psikiyatrik hastalık varlığı ya da psiko-sosyal stres yapan bir neden (ör: işsizlik, matem) semptomlardan daha sık şikayete, durumu negatif algılamaya (kanser korkusu gibi), daha çok işsiz geçirilen zamana ve standart tedaviye yanıtızlığa neden olur. ⁸ Bu faktörlerin farkındalığı hastalık sebebini saptamayı ve klinisyene daha bütüncül ve etkili tedavi stratejilerinin rehberliğini sağlayabilir. İlk değerlendirme sonrası, FGİH semptomlarının sebebi olarak düşünülmüyorsa, hasta ile bağlantıya geçilmeli ve ampirik, semptomatik tedavi önerilmelidir. Özofageal ve dispeptik semptomlar için günde iki kez PPI tedavisi denemesi önerilmektedir. Asit supresyonu gastro-özofageal reflü ile ilişkili semptomları genellikle iyileştirir ve fonksiyonel dispepsi için de etkili olabilir.

İntestinal ve kolorektal semptomlar için ilk basamak tedavi antispazmotik ajanları (hiyosiyamin gibi), diyetle lifin artırılması ya da yapay lif desteklerini (psyllium preparatları gibi) ve barsak sıklığı ve kıvamını düzenleyen diğer ilaçları içerir (polietilen glikol-PEG-, kabızlık için stimulan laksatifler-sodyum pikosülfat-, diyare için loperamid gibi). Farmakolojik olmayan tedavi de kanıtlanmış değere sahiptir ve birçok hasta tarafından tercih edilir. Gıda toleransını yönetmede ve semptomatik gastroparezi ve gıda intoleransı olan hastalarda yetersiz beslenmeyi hafifletmede diyetisyenler de

işe dahil olabilir. Fizyoterapistler, abdominal duvar, diyafram ve pelvik taban kaslarının basıncı ile ilgili semptomları (şişkinlik, reflü, ruminasyon, pelvik taban dissinerjisi) tedavi edebilir. Eşlik eden psikiyatrik hastalığı olanlarda terapistler de hastayı desteklemeye dahil olabilir.

Hata 3 Persistan semptomu olan hastaları NGM laboratuvarına referans etmemek

Özellikle aspirasyon, gıda alımı ya da beslenme sağlığının bozulması ile ilişkili

Semptom/endikasyon	İlk inceleme	İkinci inceleme
• Faringeal disfaji*, kronik öksürük, aspirasyon, globus hissi	• Video florospik yutma incelemesi (VFYİ), yutmanın fiberoptik endoskopik değerlendirilmesi ile KBB incelemesi	• Yüksek çözünürlüklü manometri (HRM), ±impedans±pH impedans izlemi (reflüden şüpheleniliyorsa)
• Özofageal disfaji*	• HRM ± impedans, ± provokatif testler (hızlı içme, çoklu hızlı yutkunma, katı yeme testi)	• Baryumlu yutma testi, ideal olarak sıvı ve katı materyal ile
• Tipik ve atipik reflü semptomları, göğüs ağrısı da içeren*	• HRM ± impedans, ± provokatif testler (hızlı içme, çoklu hızlı yutkunma, katı yeme testi) • + pH ya da pH-impedans- izlemi	• Katetersiz uzamış pH izlemi
• Dispepsi (postprandiyal dolgunluk, şişkinlik, kusma, abdominal ağrı, kilo kaybı* (%25 kilo kaybı ile birlikte))	• 'Besin içme testi', gastrik boşalma çalışması (sintigrafi, karbon 13 nefes testi); standart metodolojiye katı bağlılık temeldir	• HRM±impedans±pH impedans izlemi • Antro-duodeno-jejunal manometri (majör motilite bozukluğunu dışlama)
• Abdominal şişkinlik, ince barsak bakteriyel aşırı çoğalması (İBBAÇ) şüphesi olan ishal, gıda intoleransı ya da safra asit ishali/malabsorpsiyon	• Süt ürünlerine intoleranstan şüpheleniliyorsa laktöz-H nefes testi • Diyet önerisi: FODMAP diyeti ya da diyetten çıkarma	• Glukoz ya da laktüloz-H nefes testi±, oroçekal transit zaman • Endoskopi-duodenal sekresyon • Safra asidi diyaresini teşhis için ⁷⁵ SeHCAT, C4 veya fekal safra asidi • İntestinal ve kolonik transit zamanı (sintigrafi, kablosuz motilite kapsülü)
• Kronik kabızlık ya da boşalım bozukluğu	• Balon incelemesi ile birlikte anorektal manometri±baryum ya da MR defekografi	• Tüm barsak ya da kolon transit zamanı (Sitzmark test, sintigrafi, kablosuz motilite kapsülü)
• Fekal inkontinans	• Anorektal HRM, endo-anal ultrasonografi	• Rektal barostat

Tablo 1 Gastrointestinal motilite ve fonksiyonların klinik incelemesi. *Alarm semptom; fizyolojik incelemeden önce endoskopi ya da görüntüleme yapılmalıdır. † Dikkat, fizyolojik çalışma öncesi iskemik kalp hastalığı dışlanmalıdır.

semptomu olan hastaların özellikli testler için erken dönemde refere edilmesi gereklidir. Diğerleri, bazıları yukarıda detaylandırıldığı gibi semptomatik tedaviye yanıt verecektir. Bununla birlikte, uygun tedaviye rağmen ve/veya tedavinin yan etkilerine bağlı olarak iyileşme olmayacaktır. Persistan semptomu olan bireyleri NGM laboratuvarına refere etmek uygundur (Tablo 1). Zaman alıcı ve pahalı tedaviler öncesi (diyet tedavisi ve biofeedback gibi) tanının doğrulanması için hastaları refere etmek akla uygundur. Gastrointestinal motilite ve fonksiyonları uluslararası çalışma grubu tarafından özetlenen çalışmaların artışı göstermiştir ki spesifik test sonuçları, klinik ile ilişkili patolojiyi saptayabilir ve akılcı tedaviye rehberlik edebilir.⁹⁻¹²

Hata 4 Özofageal motilite ve fonksiyonunu değerlendirmede eskimiş teknolojinin kullanılması

Teknolojik ilerlemeler, özofageal motilitenin klinik faydasını ve kesinliğini belirgin olarak artırmıştır. Yakın yerleşimli sensörler olan yüksek rezolüsyonlu kateterler, ağızdan mideye kadar basınç aktivitesini gösterirler.¹³ HRM metrikler özofageal fonksiyonların bağımsız ölçümüne karşı geliştirilmişlerdir ve motilite bozukluklarının tanısı için Chicago sınıflandırması ile birlikte kullanılırlar.¹⁴ Motilite bozukluklarının sınıflaması hiyerarşiktir ve klinik ile ilişkili bulguları dikkate almaya odaklanır. Daha önemlisi, akalazyada anormal özofagogastrik bileşke (ÖGB) gevşemesi ve/veya açılmasında yetersizlik ve çıkış obstrüksiyonu, bolus transportu üzerine spazm veya peristaltizm gibi anormal peristaltizmden daha fazla etkiye sahip olduğundan, ilk ÖGB fonksiyonu dikkate alınır. Ek olarak, Chicago sınıflaması, majör motilite bozukluğu ve minör motilite bozukluğu arasında kesin bir ayrım sağlar. Majör motilite bozuklukları sağlıklı bireylerde asla gözlenmez ve her zaman klinik hastalık ile ilişkilidir. Minör bozukluklar ise normal aralığın dışındadır fakat semptomsuz hastalarda ve bazen sağlıklı bireylerde gözlenebilirler. Önceki grupta, patolojiyi doğrulamada yönlendirilmiş tedavi için kesin bir mantık vardır.¹⁴ Sonraki grupta ise minör motilite bozukluğu ile hasta semptomları arasında daha az kesin ilişki vardır ve diğer faktörler söz konusu olabilir (asit reflüsü, visseral hipersensitivite gibi). Prospektif çalışmalar, 8 ve altı sensörlü konvansiyonel manometri (CLT) ile karşılaştırıldığında, HRM'nin gözlemciler arası fikir birliğini ve tanınma kesinliğini

artırdığını göstermiştir.¹⁵ Tekniklerin direkt karşılaştırması CLT ile HRM değerlendirmesine göre 3.3 kat daha fazla yanlış özofageal motilite bozukluğu tanısı konulduğunu ve spesifik tedavi gereken majör motilite bozukluğunun yanlış tanınmasının CLT'de HRM'den 3.4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir.¹⁵ Ayrıca, randomize kontrollü bir çalışmada özellikle akalazyada olmak üzere (% 26'ya karşı % 12) CLT ile kıyaslandığında HRM'nin majör motilite bozukluğu tanısı için anlamlı olarak daha değerli olduğu yayınlanmıştır.¹⁶ Manometrinin intraluminal impedans ile kombinasyonu motilitenin ve özofagus içinde bolus hareketinin eş zamanlı değerlendirilmesini sağlar. Bu önemlidir çünkü bolus retansiyonu ya da reflü gibi bozulmuş fonksiyonlara eşlik etmedikçe, disfaji ve diğer semptomlar nadiren anormal motilite sebebidir. Bu yaklaşım, hızlı içme challenge sırasında ve katı bir test yemeği yerken özofagus fonksiyonlarının değerlendirilmesinde uygulanmıştır.¹⁷⁻¹⁹ Seri tanınma çalışmalarda bu yaklaşım özofagus motilite bozuklukları için HRM değerini artırmıştır. Katı bir test yemeği sırasında hastanın raporladığı semptomlar aynı zamanda özofageal semptomların¹⁸ sebebi olarak motilite bozukluğunu göstermiştir ve spesifik klinik tedaviden (fundoplikasyon sonrası disfajili hastalarda çıkış obstrüksiyonu gibi²⁰) fayda gören hastaları belirlemiştir. HRM gözlemlerinin yemek sonrasına uzatılması aynı zamanda tedavi dirençli reflü hastalarında ve diğer post-prandiyal semptomu olanlarda uygun olabilir. Bu gözlemler tipik reflü olaylarını ruminasyon sendromu gibi davranışsal bozukluklardan da ayırabilir.²¹

Hata 5 Sadece semptom temelinde reflü hastalığı tanısı koyma

Özellikle PPI tedavisi altında devamlı semptomları olan hastalarda, reflü semptomları temelinde tanının sensitivitesi ve spesifitesi, özofageal reflünün nesnel ölçümlerinin sonuçları ile tutarsızdır. 2010 yılından büyük bir klinik çalışmada, pH çalışma sırasında asit maruziyetinin patolojik seviyeleri olan hastaların sadece % 49'unda göğüs yanması ve asit regürjitasyonu mevcuttu²², tersi olarak tipik reflü semptomu olan hastaların % 23'ünde normal asit maruziyeti vardı.²² Fizyolojik çalışmalar aynı zamanda, epigastrik ağrı, kronik öksürük ya da faringeal semptomlar gibi (ör: horlama, ağrılı göğüs, globus hissi) gastro-özofageal ya da supra-özofageal reflü tarafından tetiklenebilen atipik semptomlu hastalarda

da yapılmıştır; bununla birlikte, bu hasta grubunda testlerin sadece çok azı pozitifdir.²³ Sonuçta hasta semptomları ve patolojik reflü arasındaki zayıf ilişki, GÖRH ilişkili semptomu olanları fonksiyonel hastalığı (ör: hipersensitivite) olanlardan ya da reflü ilişkisiz semptomlardan ayırmada önemli objektif ölçümler sağlar. Rehberler, GÖRH tanısının ambulatuvar pH çalışmaları ile ya da ideali intraluminal impedans ile kombine pH çalışmaları temelinde olmasını tavsiye eder.²⁴ PPI işleminden en az 5 gün önce kesilirse incelemenin sensitivitesi optimaldir. Kombine sistemin avantajı, impedansın asidik içeriğine bakmaksızın tüm reflü olaylarını saptayabilmesidir. PPI tedaviye yanıtı yetersiz olan hastalarda, proksimal özofagus ya da farinks içine ulaşan zayıf asit reflüsü semptomlarının (ör: rejürjitasyonu ve öksürük) önemli bir nedenidir.^{23,25} Ek olarak, impedans ölçümü özofagus boyunca hava hareketini saptayabilir ve negatif sonuçları olan hastalarda semptomların sebebi olabileen aerofaji ve supragastrik geçirme gibi davranışsal durumları ortaya koyabilir.²⁶ Bu ambulatuvar çalışmaların sınırlılıkları, hastaların % 10'unda kateter intoleransı ve benzer oranda negatif yanlış sonuca neden olan kateter ilişkili nazofaringeal rahatsızlığın normal yemek yeme, çalışma ve uyumayı bozmasıdır.^{27,28} Bu gibi durumlarda kablosuz PH monitorizasyonu, bir çok hasta tarafından iyi tolere edilen alternatif bir yol sağlar.²⁷ Bu teknolojinin yeni bir avantajı, katetersiz yaklaşımın uzun süre (96 saate kadar) ölçüme izin vermesidir, bu durum asit reflüsü ve semptomlar arasındaki ilişkinin ortaya konulabilmesini iyileştirir. Sonuç olarak, kablosuz pH izleme çalışmaları, daha önce kateter ile yapılan testlerde negatif sonucu olan 3 hastanın birinde reflü ve semptomlar arasındaki bağlantıyı ortaya koyduğunu göstermişlerdir.²⁸ Ambulatuvar reflü çalışmalarının sınıflandırması, impedans ölçümü, reflü olayı ve hasta semptomu ilişki ile saptanan patolojik asit maruziyeti ve/veya sayısı artmış reflü olayı (asit ya da diğer) varlığı veya yokluğu temelinde yapılır.²⁴ Bu metriklerdeki günden güne değişimleri telafi etmek için, Lyon Konsensus Grubu 2018'de GÖRH tanısının sadece şiddetli asit maruziyeti olan hastalarda (> 6 pH <4/24h) ve ayrıca sınırda asit maruziyeti olan (% 4-6 pH <4/24h) hastalarda diğer veriler (ör: pozitif semptom ilişkisi ya da manometri destabil olmayan özofagogastrik bileşke) destekliyse konulmasını önermişlerdir.²⁴ Fizyolojik ölçümlerde GÖRH objektif kanıtı olan hastalarda bu sınıflandırma sistemi klinik olarak daha anlamlıdır. Medikal ya da

cerrahi yanıtı belirgin şekilde daha iyi olanlarda (tipik olarak % 70-90), tipik semptomu ve normal asit maruziyet zamanı olanlara (reflü hipersensitivitesi) göre ve reflü olayı ile semptom ilişkisi az ya da hiç olmayanlara (tipik olarak % 30 yanıt) göre klinik olarak daha anlamlıdır.²⁹ Fonksiyonel göğüs yanması olan son grupta, visseral sensitiviteyi azaltan antidepressanlar ile tedavi önerilir. Fonksiyonel özofageal semptomlu hastalarda bu yaklaşımın sistematik bir değerlendirmesinde, sadece PPI tedavisi alanlarla karşılaştırıldığında hastaların % 23-61'inde iyileşme yayınlanmıştır.³⁰

Hata 6 Gastrik boşalma çalışmalarında standart olmayan yöntemlerin kullanılması

Primer motilite bozukluğu olan hastalar ve çeşitli nedenler arasında motilite değişikliği semptomlarından sorumlu tek mekanizma olan FGİH'li hastalar tarafından raporlanan semptomlar arasında belirgin bir çıkışma vardır.³¹ Aynı zamanda, gastrointestinal motilite ve fonksiyonların ölçümünde önemli günlük değişimler olduğu bilinmektedir. Bu temelde, geniş bir popülasyondan elde edilen normal değerleri yayınlanmış geçerli bir yöntemle sıkı sıkıya bağlı kalmak önemlidir. Ek olarak, sadece kesin olarak patolojik ve klinik hikaye ile uyumlu sonuçlar hastalığın tanısı olarak yorumlanmalıdır. Bu, sintigrafi ile mide boşalma zamanı çalışmaları, C13 nefes testi ya da kablosuz motilite kapsülü ile iyi bir şekilde açıklanmıştır. Bu araştırmalar aşırı derecede hızlı (dumping) ya da gecikmiş (gastroparezi) mide boşalması olan vakalarda tanısıl bilgiler sağlar.³¹ Az yağlı, yumurtalı bir öğün sintigrafide kullanım için iyi tanımlanmış bir test öğünüdür.³² Uygun metotların kullanımıyla, fonksiyonel dispepsisi olan hastaların yaklaşık % 40'ında ve kronik açıklanamayan bulantı ve kusması olan hastaların % 75'ine kadarında gecikmiş gastrik boşalma gösterilir.^{33,34} Şiddetli gastrik boşalma varlığı (normalin 3 katından fazla-gastrik yetmezlik), yemek sonrası kusma, kilo kaybı, kötü sağlık durumu ve tedaviye kötü yanıt ile ilişkilidir.^{34,35} Gastrik boşalmada daha az şiddette gecikmelerin klinik anlamı kesin değildir. Bu sonuçlar semptom şiddeti ya da prokinetik ve antiemetik tedaviye yanıt ile ilişkili değildir,³⁶ bununla birlikte, amitriptiline (antidepressan) kötü yanıt

öngörebilirler.³⁷ Anamlı sonuçlar elde etmek için, en uygun test öğünü uygulanmalıdır. Örneğin, sıvılar gastrik dumping ile ilişkili erken gastrik boşalmanın hızlanmasını daha iyi tespit edebilirken, solid test öğünleri gastroparezi için daha sensitiftir.³¹ Aynı zamanda var olan testten elde edilen bilgilerden daha fazla klinik anlamlılık çıkarmak mümkün olabilir. Örneğin, test öğününün miktarını artırmak, fonksiyonel dispepsili hastalarla ilişkili olan gastrik dolun (akomodasyon) ve sensitivite ölçümünü kolaylaştırır.³⁸

Hata 7 Hidrojen nefes testi sonuçlarının aşırı yorumlanması

Hidrojen nefes testleri diyetle var olan ve şişkinlik, ishal ve diğer semptomlara yol açabilen laktoz, fruktoz ve diğer karbonhidratların malabsorpsiyonunu ortaya koyar. Test, hidrojenin insan metabolizması tarafından üretilmemesi ve gastrointestinal kanaldan bakteriyel fermentasyon ile üretilmesi ilkesine dayanır.³⁹ Sağlıklı gönüllülerde, besinler ince barsakta tam emilmediğinde ve kalın barsakta mikrobiota ile temas ettiğinde hidrojen üretilir. Nefeste hidrojen saptanırsa karbonhidrat malabsorpsiyonu tanısı konulabilir. Eğer nefes hidrojeni artışı tipik abdominal semptomların başlangıcı ile ilişkili ise gıda intoleransı varlığı ortaya konmuş olur. Bununla birlikte, substratın miktarı, hızlı oroçekal geçiş ve mikrobiota tarafından üretilen gaz miktarı, malabsorpsiyonu artırdığından bu sonuçların yorumlanması karmaşıktır.^{40,41} Hastayla ilgili faktörler ayrıca anahtar bir role sahiptir. Örneğin, laktaz yetmezliği olan birçok İBS hastası 20 gr laktoz alımı sonrası şişkinlik, ağrı ve ishali deneyimler, laktaz yetmezliği olan birçok sağlıklı gönüllü ise bu miktarda laktozu zorluk olmadan tolere eder.⁴⁰ Tersi olarak, neredeyse bütün laktaz yetmezlikli hastalar, klinik çalışmalarda çoğunlukla uygulanan doz olan 40-50 gr laktoz (1000 ml süte eşdeğer) alımı sonrası semptomları deneyimler.⁴⁰ Diğer hidrojen nefes testlerinin yorumlanması (ör: fruktoz) daha bile karmaşıktır çünkü substratın emilimi genetik olarak saptanmaz ve bu nedenle daha değişkendir. Bu nedenle, pozitif nefes testinin klinik anlamı, teknik ve klinik faktörlerle göz önüne alınmalıdır. Glukoz ve laktulozun kullanıldığı hidrojen nefes testi aynı zamanda ince barsak bakteriyel aşırı gelişiminin (İBBA) tespit edilmesinde de kullanılır; bununla birlikte, çalışmalar bu araştırmaların

kısıtlılıklarına dikkat çekmiştir.^{42,43} Hidrojen üretmeyen bakterilerin varlığına bağlı olarak yanlış negatif sonuç siktir ve metan ölçümünün eklenmesi sensitiviteyi sadece hafifçe artırır.³⁹ Gastrointestinal geçiş zamanının aşırı değişkenliği ve laktulozun geçiş zamanı üzerine etkileri nedeni ile yanlış pozitiflik siktir.⁴⁴ Bu kısıtlılıkların çoğu hidrojen nefes testinin oroçekal geçiş zamanının sintigrafisi ile değerlendirilmesinin kombine edilmesi ile çözülebilir. Bu yaklaşım, nefes hidrojeninde İBBA'ya bağlı erken artışı, hızlı oroçekal geçiş zamanından ayırabilir, her ikisi de İBS hastalarında anlamlı olabilir.⁴⁴

Hata 8 Fekal inkontinans hastalarında anal sfinkter ve rektal fonksiyonların değerlendirmesinde yetersizlik

Rektum ve anal sfinkter, dışkıının tutulmasında pelvik taban kasları ile birlikte hareket eder.⁴⁵ Medikasyon ve temel pelvik taban egzersizi ile yapılan empirik tedaviye yanıt vermeyen fekal inkontinanslı hastalarda rektum ve anal sfinkterin fizyolojik incelemelerinin yapılması endikedir. Hiçbir inceleme hastalığın patolojik temelini anlamada gerekli tüm bilgileri sağlamaz. Yüksek rezolüsyonlu anorektal manometri (HR-ARM), gözlemciler arası yüksek bir fikir birliği ile konvansiyonel manometriye göre internal ve eksternal anal sfinkter fonksiyonel anatomisini daha detaylı olarak gösterir.^{46,47} Dışkıyı tutma problemleri olan hastalarda, anal sfinkterin yapısını görüntülemeye HR-ARM endoanal ultrasonografi ile birlikte kullanılır. Aynı inceleme sırasında rektal fonksiyonların ölçümleri elde edilmelidir. Fekal inkontinanslı hastalarının % 20-40'ı normal anal sfinkter fonksiyonlarına ve kısa ya da uyumsuz rektum ve/veya anormal rektal sensitiviteye sahip olduğundan bu önemlidir (rektal hiposensitivite ya da rektal hipersensitivitenin ikisi de dışkı tutmanın devam edebilmesini bozar).^{48,49} Bu incelemelerin sonuçları hep birlikte, inkontinans ve fekal sızdırma ile kombine nedenlere ışık tutmayı sağlar. Bu testlerin sonuçları spesifik tedaviyi gösterir. Örneğin, intakt sfinkteri olan fakat sıkma basıncını devam ettiremeyen ve visseral hipersensitivite ile ilişkili acil dışkılama hissi olan bireylerde biofeedback tedavi genellikle etkilidir.^{50,51} Tersi olarak, anal sfinkter egzersizi ile iyileşemeyen patolojilerle (ör: zayıf internal sfinkter, oldukça fazla

bozulmuş rektal hassasiyet⁵¹) ilgili semptomlar varsa bu egzersiz daha az yararlıdır. Anal sfinkterin cerrahi tamiri genellikle eksternal sfinkterde geniş bir yırtık olan hastalar için saklanmalıdır. Diğerlerinde sakral sinir stimülasyonu genellikle etkilidir;⁵² hastaların prospektif olarak dahil edildiği bir takip çalışmasında uygulamadan 7 yıl sonra hastaların % 71'inde iyileşme olduğu ve % 50'sinde dışkı tutmada tam düzelme olduğu yayınlanmıştır.⁵³

Hata 9 Manometri sonuçlarının konstipe ve dışkılama problemi olan hastalarda bağımsız bir boşalma testi ile doğrulanmaması

Kronik konstipasyonu ya da bir boşalma bozukluğu olan hastaların değerlendirmesi bir meydan okumadır. Klinik hikaye ve dijital rektal muayeneyi içeren bir fiziksel muayene kesin bir tanı sağlamaz.⁵⁴ Ayrıca anorektal fonksiyonları için var olan mevcut tüm incelemelerin kısıtlılıkları vardır. Özellikle, hasta için defekasyonu stimüle etmek zor ve utandırıcı olabilir. Hastaya yapılacak detaylı açıklamalar ve sözel feedback ile tekrarlanan ölçümler, hasta davranışının anlamlı değerlendirmesi için şansı artırabilir ve dissinerjik defekasyon için yanlış pozitif oran azalır.⁵⁵ HR-ARM ile anorektal fonksiyonların ölçümü, MR-defekografi ile yüksek derecede fikir birliği ile, dissinerjik defekasyonu olan (ör: itme eforunun olmayışı, anal sfinkterin paradoksal kasılması) hastalarda anormal anorektal basınç aktivitesi ve fonksiyonunu saptayabilir.⁵⁶ Bununla birlikte, defekasyon sırasında anorektal aktivite basıncının basit kantitatif ölçümü henüz bulunmamıştır.⁵⁷ Bu temelde, manometri sonuçlarını defekasyonun kalitatif bir testi ile doğrulamak önemlidir. Balon testi, hastanın su dolu, küçük bir balonu rektumdan çıkarabildiğini ortaya koyar. Eğer dışarı atma belirlenen zaman içinde olmazsa, bu pelvik taban ya da anal sfinkterin yapısal ya da fonksiyonel anormalliğine ikincil olabilen bozulmuş boşalmanın bir belirtisi olabilir.⁵⁸ Alternatif olarak ya da ek olarak, defekografi, rektumdan kontrast maddenin boşaltılmasını gösterebilir ve defekasyon simülasyonu sırasında dışkı pasajını bozan yapısal bozuklukları (intussusepsiyon, enterosel) saptayabilir.⁵⁹ Bu testlerin sonuçları klinik yönetimde direkt etkiye sahiptir. Eğer çıkış obstrüksiyonu dissinerjik defekasyon ile ilgili ise sadece laksatiflerle hastaların % 20'si etkili bir şekilde tedavi edilebiliyorken, biyofeedback

tedavi hastaların % 80'ine kadarında etkilidir.⁶⁰ Tersi olarak, yaygın pelvik taban düşüklüğü, tkayıcı intussusepsiyon ya da prolaps ile birlikte büyük bir rektoseli olanlarda fonksiyonel anatomiye düzeltmek için genellikle cerrahi gereklidir. Patoloji saptanmayan vakalarda radyo-opak belirteçler, sintigrafi ya da kablosuz motilite kapsülü kullanılarak yapılan kolon geçiş zamanı testi, yavaş geçişli konstipasyonu doğrulamaya yardımcı olabilir. Eğer geçiş yavaşsa, o zaman daha yoğun laksatif ya da prokinetik tedavi gereklidir. Tersi olarak, bu testler normal geçiş zamanını gösterirse muhtemel tanı İBS'dir ya da gastrointestinal fonksiyonun farkındalığının değiştiği FGIH ile ilişkilidir.⁶¹

Hata 10 Hastaların sonuçların paylaşılmasında yetersizlik

Etkili ve güvenilir bir doktor-hasta ilişkisi özellikle de gastrointestinal motilite ve fonksiyon bozukluğu olanlarda, genel olarak klinik tıpta başarılı tedavinin temelidir. Eğer bu tür bir ilişki varsa, hastaya kesin bir tanıyı anlatma, semptomlara neyin neden olduğunu açıklama ve sorunu kendinin nasıl tedavi edebileceğini anlatma daima hasta tarafından kolayca anlaşılır ve belki de gerekli olan her şey budur. Örneğin, kardiyak olmayan göğüs ağrısı olan hastalarda, iyi bilgilendirilmiş hasta daha çok tatmin olur, semptomlarla daha iyi başa çıkar ve daha az sıklıkla medikal bakım arar.⁶² Bu bulgular son tanıdan ve hastalık şiddetinden bağımsızdır.⁶² İyi iletişim herhangi bir tedavi planının en önemli parçasıdır!

Kaynaklar

- Farthing M, et al. Survey of digestive health across Europe: Final report. Part 1: The burden of gastrointestinal diseases and the organisation and delivery of gastroenterology services across Europe. *United European Gastroenterol J* 2014; 2: 539-543.
- Ford AC, et al. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 830-837, 837 e1-2.
- Patel P, et al. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: cross-sectional survey. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 816-823.
- Kapoor N, et al. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut* 2005; 54: 40-45.
- Spiegel BM, et al. Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 892-899.
- Locke GR, 3rd, et al. Overlap of gastrointestinal symptom complexes in a US community. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 29-34.

- Hungin AP, Hill C and Raghunath A. Systematic review: Frequency and reasons for consultation for gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 331-342.
- Drossman DA, et al. What determines severity among patients with painful functional bowel disorders? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 974-980.
- Kahrilas PJ, et al. Expert consensus document: Advances in the management of oesophageal motility disorders in the era of high-resolution manometry: a focus on achalasia syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 677-688.
- Savarino E, et al. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 665-676.
- Keller J, et al. Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 291-308.
- Carrington EV, et al. Expert consensus document: Advances in the evaluation of anorectal function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 309-323.
- Fox MR and Bredenoord AJ. Oesophageal high-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut* 2008; 57: 405-423.
- Kahrilas PJ, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 160-174.
- Carlson DA, et al. Diagnosis of esophageal motility disorders: esophageal pressure topography vs. conventional line tracing. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 967-977.
- Roman S, et al. High-resolution manometry improves the diagnosis of esophageal motility disorders in patients with dysphagia: A randomized multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 372-380.
- Sweis R, et al. Assessment of esophageal dysfunction and symptoms during and after a standardized test meal: development and clinical validation of a new methodology utilizing high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 215-228.
- Ang D, et al. Diagnostic yield of high-resolution manometry with a solid test meal for clinically relevant, symptomatic oesophageal motility disorders: Serial diagnostic study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 654-661.
- Hollenstein M, et al. Pharyngeal swallowing and oesophageal motility during a solid meal test: A prospective study in healthy volunteers and patients with major motility disorders. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 644-653.
- Wang YT, et al. Investigation of dysphagia after antireflux surgery by high resolution manometry: Impact of multiple water swallows and a solid test meal on diagnosis, management and clinical outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1575-1583.
- Tucker E, et al. Rumination variations: Aetiology and classification of abnormal behavioural responses to digestive symptoms based on high-resolution manometry studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 263-274.
- Dent J, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: The Diamond study. *Gut* 2010; 59: 714-721.
- Mainie I, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: A multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006; 55: 1398-1402.
- Gyawali CP, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut Epub ahead of print* 3 February 2018. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
- Sifrim D, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut* 2005; 54: 449-454.
- Bredenoord AJ, et al. Aerophagia, gastric, and supragastric belching: A study using intraluminal electrical impedance monitoring. *Gut* 2004; 53: 1561-1565.
- Sweis R, et al. Patient acceptance and clinical impact of Bravo monitoring in patients with previous failed catheter-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 669-676.
- Sweis R, et al. Prolonged, wireless pH-studies have a high diagnostic yield in patients with reflux symptoms and negative 24-h catheter-based pH-studies. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 419-426.
- Weijenberg PW, et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and

- in reflux esophagitis: A meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 747–757, e350.
30. Weijenborg PW, et al. Effects of antidepressants in patients with functional esophageal disorders or gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 251–259 e1.
 31. Rao SS, et al. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: Position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 8–23.
 32. Tougas G, et al. Assessment of gastric emptying using a low fat meal: Establishment of international control values. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1456–1462.
 33. Karamanolis G, et al. Determinants of symptom pattern in idiopathic severely delayed gastric emptying: Gastric emptying rate or proximal stomach dysfunction? *Gut* 2007; 56: 29–36.
 34. Pasricha PJ, et al. Characteristics of patients with chronic unexplained nausea and vomiting and normal gastric emptying. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 567–576 e4.
 35. Karamanolis G, et al. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2006; 130: 296–303.
 36. Janssen P, et al. The relation between symptom improvement and gastric emptying in the treatment of diabetic and idiopathic gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1382–1391.
 37. Talley NJ, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: A multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015; 149: 340–349 e2.
 38. Parker HL, et al. Clinical assessment of gastric emptying and sensory function utilizing gamma scintigraphy: Establishment of reference intervals for the liquid and solid components of the Nottingham test meal in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil* Epub ahead of print 6 June 2017. DOI: 10.1111/nmo.13122.
 39. Rezaie A, et al. Hydrogen and methane-based breath testing in gastrointestinal disorders: The North American consensus. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 775–784.
 40. Yang J, et al. Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 262–268 e1.
 41. Zhu Y, et al. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: The role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1516–1525.
 42. Yu D, Cheeseman F and Vanner S. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS. *Gut* 2011; 60: 334–340.
 43. Lin EC and Massey BT. Scintigraphy demonstrates high rate of false-positive results from glucose breath tests for small bowel bacterial overgrowth. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 203–208.
 44. Zhao J, et al. A study of the methodological and clinical validity of the combined lactulose hydrogen breath test with scintigraphic oro-cecal transit test for diagnosing small intestinal bacterial overgrowth in IBS patients. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 794–802.
 45. Fox M, et al. Determinants of fecal continence in healthy, continent subjects: a comprehensive analysis by anal manometry, rectal barostat and a stool substitute retention test. *Digestion* 2010; 83: 46–53.
 46. Sauter H, et al. Toward more accurate measurements of anorectal motor and sensory function in routine clinical practice: validation of high-resolution anorectal manometry and rapid barostat bag measurements of rectal function. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 685–695.
 47. Mion F, et al. 3D High-definition anorectal manometry: Values obtained in asymptomatic volunteers, fecal incontinence and chronic constipation. Results of a prospective multicenter study (NOMAD). *Neurogastroenterol Motil* Epub ahead of print 2 March 2017. DOI: 10.1111/nmo.13049.
 48. Gladman MA, et al. Rectal hypo-sensitivity: Prevalence and clinical impact in patients with intractable constipation and fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 238–246.
 49. Chan CL, et al. Rectal sensorimotor dysfunction in patients with urge faecal incontinence: Evidence from prolonged manometric studies. *Gut* 2005; 54: 1263–1272.
 50. Chiarioni G, et al. Sensory retraining is key to biofeedback therapy for formed stool fecal incontinence. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 109–117.
 51. Wald A. Biofeedback therapy for fecal incontinence. *Ann Int Med* 1981; 95: 146–149.
 52. Thaha MA, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD004464.
 53. Altomare DF, et al. Long-term outcomes of sacral nerve stimulation for faecal incontinence. *Br J Surg* 2015; 102: 407–415.
 54. Rao SS and Singh S. Clinical utility of colonic and anorectal manometry in chronic constipation. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 597–609.
 55. Heinrich H, et al. The effect of standard compared to enhanced instruction and verbal feedback on anorectal manometry measurements. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 230–237, e163.
 56. Heinrich H, et al. Assessment of obstructive defecation by high-resolution anorectal manometry compared with magnetic resonance defecography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1310–1317 e1.
 57. Grossi U, et al. Diagnostic accuracy study of anorectal manometry for diagnosis of dyssynergic defecation. *Gut* 2016; 65: 447–455.
 58. Bharucha AE. Difficult defecation: Difficult problem assessment and management; what really helps? *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 837–844.
 59. Bharucha AE and Rao SS. An update on anorectal disorders for gastroenterologists. *Gastroenterology* 2014; 146: 37–45 e2.
 60. Chiarioni G, et al. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology* 2006; 130: 657–664.
 61. Rao SS. Constipation: Evaluation and treatment of colonic and anorectal motility disorders. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009; 19: 117–139, vii.
 62. Ward BW, et al. Long-term follow-up of symptomatic status of patients with noncardiac chest pain: Is diagnosis of esophageal etiology helpful? *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 215–218.

Your clinical investigation of gastrointestinal motility and function briefing

Websites

- International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function [<https://www.idigest.ch>].

Online courses

- Constipation [<https://www.ueg.eu/education/online-courses/constipation/>].
- Dyspepsia [<https://www.ueg.eu/education/online-courses/dyspepsia/>].
- Irritable bowel syndrome [<https://www.ueg.eu/education/online-courses/irritable-bowel-syndrome/>].

Mistakes in...

- Mistakes in gastro-oesophageal reflux disease diagnosis and how to avoid them [<https://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/mistakes-in-gastro-oesophageal-reflux-disease-diagnosis-and-how-to-avoid-them/>].
- Mistakes in irritable bowel syndrome and how to avoid them [<https://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/mistakes-in-irritable-bowel-syndrome-and-how-to-avoid-them/>].
- Mistakes in paediatric functional constipation diagnosis and treatment and how to avoid them [<https://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/mistakes-in-paediatric-functional-constipation-diagnosis-and-treatment-and-how-to-avoid-them/>].

- Mistakes in dyspepsia and how to avoid them [<https://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/mistakes-in-dyspepsia-and-how-to-avoid-them/>].

UEG Week

- ‘Optimising the diagnosis of IBS’ session at UEG Week 2017 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1883&conference=149>].
- ‘Rome IV: New diagnostic criteria for functional GI disorders’ session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1594&conference=144>].
- ‘The Rome IV criteria for functional GI disorders: What’s new for the clinician?’ presentation at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/the-rome-iv-criteria-for-functional-gi-disorders-what-s-new-for-the-clinician/132524/>].

Standards and Guidelines

- Carrington E, et al. Expert consensus document: Advances in the evaluation of anorectal function. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 15: 309–323 [<https://www.ueg.eu/education/document/expert-consensus-document-advances-in-the-evaluation-of-anorectal-function/175924/>].
- Keller J, et al. Expert consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol & Hepatology* 2018; 15: 291–308 [<https://www.ueg.eu/education/document/>].

- expert-consensus-document-advances-in-the-diagnosis-and-classification-of-gastric-and-intestinal-motility-disorders/175925/].

- Kahrilas P, et al. Expert consensus document: Advances in the management of oesophageal motility disorders in the era of high-resolution manometry: a focus on achalasia syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 677–688 [<https://www.ueg.eu/education/document/expert-consensus-document-advances-in-the-management-of-oesophageal-motility-disorders-in-the-era-of-high-resolution-manometry-a-focus-on-achalasia-syndromes/174751/>].
- Savarino E, et al. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14: 665–676 [<https://www.nature.com/articles/nrgastro.2017.130>].
- Allam A, et al. NICE Quality Standard Irritable bowel syndrome in adults. 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/nice-quality-standard-irritable-bowel-syndrome-in-adults/141817/>].
- Beresford L, et al. Constipation in children and young people. 2014 [<https://www.ueg.eu/education/document/nice-quality-standard-constipation-in-children-and-young-people/141826/>].

Kapsül endoskopisinde yapılan hatalar ve önleme yolları

Cristina Carretero ve Reena Sidhu

Çeviri: Dr. Süleyman YILDIRIM

Kapsül endoskopisi ince barsak ve/veya kolonu araştırmak için kullanılan non-invaziv bir yöntemdir. Kapsül endoskopu kablolu bağlantı sağlayan, hap boyutunda, yutulabilen ve gastrointestinal mukozanın doğrudan görülebilmesini sağlayan kamera sisteminden oluşur. Kapsülün dizaynı gastrointestinal yolun hangi kısmının incelenmek istendiğine göre değişiklik gösterir. İnce barsak kapsülü genellikle kanama ya da Crohn şüphesi olan hastalarda kullanılmakla birlikte bu kapsülün tek optik ucu vardır. Buna karşın kolon kapsülünün yüksek foto alım hızı ve iki optik ucu mevcuttur. Bu kapsül



Resim hakkı Carretero ve Sidhu'ya aittir.

konvansiyonel kolonoskopiye, özellikle de kolonoskopinin tamamlanamadığı vakalarda, alternatif olarak görülebilir. Hem ince barsak ve hem de kolonu inceleyebilmek amacıyla iki optik uçlu yeni bir kapsül de dizayn edilmiştir. Kapsül endoskopinin en karakteristik özelliği kolay tolere edilir olmasını sağlayan kablolu görüntü aktarma teknolojisidir. Ancak bu özellik aynı zamanda, kapsül endoskopist tarafından doğrudan kontrol edilemediği için handikaplardan biridir. Kapsül barsaklarda sadece intestinal motiliteye bağlı olarak hareket eder, endoskopist kapsülü ileri-geri oynatamaz ve bulguları daha iyi değerlendirmek amacıyla kapsülü durduramaz. Ayrıca görüntüleme önemli oranda incelenen ansın temizliğine bağlıdır; yıkama ve aspirasyon yapılamaz. Endoskopist değerlendirmeyi ve tanıyı etkileyebilecek tüm bu kısıtlılıkların farkında olmalıdır. Bu yazımızda literatüre ve 15 yılı aşan tecrübeye dayanarak kapsül endoskopisinde sıkça yapılan hataları tartışacağız.

koymadan önce detaylı bir ilaç anamnezi alınması (geçmiş ve bugün) uygundur ve yanlış tanı oranını azaltır.

Hata 3 Anjioektazi bulgularının aşırı vurgulanması

Anjioektaziler gizli gastrointestinal kanaması olan 50 yaş hastalarında sıklıkla görülür.⁷ Anjioektaziler ince barsakta genellikle proksimale yerleşirler. Tek ya da çok sayıda olabilir ve aktif kanama eşlik edebilir. Sayı, büyüklük, ve kanayıp kanamadığı gibi bulgular klinik prezantayonla birlikte değerlendirilmelidir. Eğer bulgular kanamanın şiddetine göre hafif kalıyor ve kanamayı açıklayamıyorsa, klinisyeni olası diğer kanama odaklarının araştırılması için yönlendirmek amacıyla, anjioektazi bulgularının raporda abartılmadan belirtilmesi gereklidir.

Hata 4 Submukozal şişkinlikleri değerlendirirken 'benzerleri' ile karıştırmak

Kapsül endoskopide submukozal lezyonların değerlendirilmesi birbirine benzer lezyonların olması nedeniyle bir zorluk olmaya devam etmektedir. Çalışmalar üç boyutlu imajların kullanımının bile acemi endoskopistlerde doğruluğu artırabilmesine rağmen uzman endoskopistlerde submukozal şişkinliklerin benzer lezyonlardan ayırımında yardımcı olmadığını göstermiştir.⁸

© UEG 2018 Carretero and Sidhu.

Cite this article as: Carretero C and Sidhu R. Mistakes in capsule endoscopy and how to avoid them. *UEG Education* 2018; 18: 21-23.

Cristina Carretero is a Gastroenterologist at the University of Navarra Clinic, Pamplona, Spain. Reena Sidhu is a Consultant Gastroenterologist & Honorary Senior Lecturer at the University of Sheffield, and the Academic unit of Gastroenterology, Royal Hallamshire Hospital, Glossop Road, Sheffield, United Kingdom.

Correspondence to: ccarretero@unav.es and Reena.sidhu@sth.nhs.uk

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Published online: July 19, 2018

Hata 1 Ampüllanın polip olarak değerlendirilmesi

Ampülla kapsül endoskopi videolarının % 20 kadarında görülür.¹ Hastaların küçük bir kısmında kapsül mideye geri gelir (bazen birden çok kez). Eğer kapsül ince barsağa tekrar girmedi gecikirse, duodenuma giriş için ayrı, yeni bir işaret konulmalıdır. Bu özellikle kapsülü okuyan kişinin proksimal ince barsakta ampüllayı doğru tanıması ve polip sanmaması açısından önemlidir.

Hata 2 Sadece kapsül endoskopi bulgularıyla Crohn hastalığı tanısı koymak

ESGE, Crohn hastalığından şüphelenilen ancak ileokolonoskopi bulguları negatif olan, obstrüktif semptomları ve bilinen stenozu olmayan hastalarda ince barsağın

değerlendirilmesi amacıyla başlangıç tanı modalitesi olarak ince barsak kapsül endoskopisini önermektedir.² Ancak kapsül endoskopi ile sağlıklı gönüllülerin % 13-21 gibi yüksek kısmında mukozal erozyonların görülebileceği bildirilmiştir.^{3,4} Buna ek olarak çalışmalar gizli ya da bildirilmeyen NSAİD alımının kapsül endoskopisinde görülen ülserasyonların nedeni olabileceğini göstermiştir.^{5,6} Ayrıca NSAİD enteropatisinin kapsül endoskopisi bulguları Crohn hastalığının bulgularıyla ayırt edilemez olabilir.² Ek komorbid hastalığı olan ve nikorandil gibi ilaçları kullanan hastalarda da kapsül endoskopisi ile ince barsak hasarı bulguları izlenebilir. Dolayısıyla kapsül endoskopi raporunu yazmadan ve hastalara ince barsak tutulumlu Crohn hastalığı tanısı

Kapsül endoskopide submukozal şişkinliklerin değerlendirilmesinde yardımcı olabilecek parametreler kanama varlığı, mukozal bozulma, vasküler değişiklikler ve/veya düzgün protrüde lezyon indeks skorunun (Spice Skoru) kullanımıdır.⁹ Spice skoru submukozal kitle lezyonunun şişkinlikten ya da komşu barsak ansının protrüzyonundan ayırımında yardımcı olabilir. Spice skoru ince barsak tümörlerinin tanınmasında % 83 sensitivite ve % 89 spesifisite vermektedir.⁹⁻¹¹ Özellikle arada kalman vakalarda kapsül endoskopisi bulgularını verifiye etmek için uygun ileri değerlendirme, radyolojik görüntüleme ve kinik olarak uygunsa enteroskopi ile biyopsi alınmasının takibini içerir. Acemi endoskopistlere kapsül endoskopisinin özellikle de görüş alanının kısıtlı olduğu ya da lezyonun sadece tek alanda görüldüğü durumlarda, hızlı transit zamanı varlığında (örneğin duodenumda), temizliğin yetersiz olduğu durumlarda veya çalışmanın tamamlanamadığı durumlarda yanlış negatif sonuç verebileceğini de hatırlatmak isteriz.

Hata 5 Gastrointestinal kanama şüphesi yüksek olmasına rağmen negatif kapsül endoskopisine güvenmek

Gizli gastrointestinal kanaması olan vakalarda kapsül endoskopisi ince barsağı değerlendirmek amaçlı kullanılan ilk tanı modalitesidir.² Literatür yaşlı hastalarda, transfüzyon bağımlı hastalarda ve kapsülün kanamaya yakın zamanda yapıldığı hastalarda tanı oranının anlamlı derecede yüksek olduğunu ileri sürmektedir.² Yine de kanama şüphesi olan hasta gurubunda kapsül endoskopisi negatif sonuç verebilir. Klinisyen özellikle de proksimal ince barsakta kapsül endoskopisinin bütün tümörleri yakalayamayabileceğinin ve % 16,7 gibi bir oranda yanlış negatif sonucun olduğunu farkında olmalıdır.¹²

Negatif kapsül endoskopisi sonucuna rağmen yüksek klinik şüphe varlığında alternatif değerlendirme yöntemleri kullanılmalıdır. Klinik prezentasyonun gizli kanamadan aşikar kanamaya dönüştüğü ya da 4gr/dl den daha fazla hemoglobin düşüşü olan vakalarda kapsül endoskopisi tekrarı yapılabilir.¹³

Hata 6 İnkompakt kolon inceleme oranının yüksek olması

Başarılı bir kapsül endoskopisi incelemesi için çekumdan başlayıp rektuma kadar tüm kolonun kapsülün pil ömrü dahilinde görüntülenebilmesi gerekir. Kolon kapsülünün ortalama pil ömrü 10 saatten fazladır. Bazı çalışmalarda kapsül sisteminin 8 saatten sonra uygunsuz

Kolon hazırlığı	Yeterli temizlik oranı (%)	Tam prosedürve güçlendirme oranı %
PEG 2L + 2L; SP 30ml +15ml	81	88
PEG 2L + 2L; Sülfat 1 şişe + 1/2 şişe	80	92
PEG-asc 1L+ 1L; PEG-asc 0.5L+0.25L	82	76
PEG 2 L + 2 L; SP 40 ml/ gastrografin 50 ml + SP 25ml/ gastrografin 25ml	83	98

Tablo 1: Kolon hazırlığı ve destek ajanları. PEG: polietilen glikol, PEG-asc: PEG + elektrolitler + sodyum askorbat + askorbik asit, SF: sodyum fosfat, Sülfatlar: sodyum sülfat + potasyum sülfat + magnezyum sülfat.

çıkartılmasına bağlı olarak % 68 ile % 81 arasında değişen yarım kalmış işlem oranı bildirilmiştir.¹⁴⁻¹⁶ Eğer kolon kapsülü 8 saat içinde çıkarılmıyorsa pil uyarı işareti yanıp pil ömrü tamamlanana kadar beklenmesini önermektedir. Eksiksiz bir kolon kapsül incelemesinin yapılması ve pil ömrü süresinde incelemenin bitirilebilmesi için kolon transit zamanının artırılmasına yardımcı olan destek ajanların kullanılması gereklidir. Doğru destek ajanının seçilmesi önemlidir. ESGE kolon kapsül kılavuzları mümkünse düşük doz sodyum fosfat (SF) bazlı destek ajanı önermektedir.¹⁷ SF'nin kontrendike olduğu durumlarda (renal ve kardiyak nedenler) benzer etkinliği olan diğer destek ajanları seçilmelidir. Bu ajanların etkinliği kolon temizliğine ve eksiksiz işlem oranına bakılarak ölçülebilir. Tablo 1'de en uygun destek ajanları SF ile kıyaslamalı olarak görülmektedir.

Hata 7 Test kapsülünün yetersiz ya da abartılı kullanımı

Kapsül retansiyonu vakaların sadece % 1-2'sinde görülmesine rağmen kapsül endoskopisinin en önemli komplikasyonudur.¹⁸ Kapsül retansiyonu için risk faktörleri klinik obstrüksiyon şüphesi, bilinen barsak darlıkları, önceden abdominal cerrahi ve radyoterapi öyküsüdür. Yine de risk faktörlerinin varlığı klinisyenlerin kapsül endoskopisi yapmasına engel olmamalıdır. Retansiyon riskinin azaltılması amacıyla, tercihen biyoçözünür bir test kapsülüyle deneme yapılabilir. Şu an bu amaçla kullanılabilecek tek biyoçözünür kapsül Agile™ test kapsülüdür. Bu kapsül normal kapsül

boyutundadır ve CT ya da x-ray'de görülebilmesi amacıyla radyoopak bir parça taşır (RFID tag). Alındıktan 36 saat sonra test kapsülü çözünmeye başlar ve obstrüksiyon yapmaz. Eğer 30 saatten sonra test kapsülü hala çıkmadıysa darlıktan şüphelenilmelidir böyle bir durumda kapsül endoskopisi kontrendikedir. Crohn hastalığı şüphesi olan hastalarda kapsül retansiyon riski düşüktür dolayısıyla hastada önemli karın ağrısı ve/veya obstrüktif semptomlar olmadıkça test kapsülünün rutin olarak kullanılmasına gerek yoktur.¹⁹ Bilinen Crohn hastalığı olan ancak striktür ya da obstrüksiyon kliniği ve şüphesi taşımayan hastalarda da test kapsülüne ihtiyaç duyulmaz.²⁰ Test kapsülü, öncesinde karın ağrısı ve distansiyon, karın ağrısı ve bulantı-kusma ya da distansiyon ve bulantı-kusma kombinasyonları gibi obstrüktif semptomları olan hastalara önerilmektedir.²¹

Hata 8 Kapsül çekuma ulaşmadan, kapsülün çıkacağından emin olmak

İnce barsak kapsülünün kolonda retansiyon riski çok düşük olduğundan (% 0,9), kapsül kayıtları çekuma ulaşıldığını gösteriyorsa, kapsülün çıkıp çıkmadığını kontrol etmeye gerek yoktur.¹⁸ Kapsül retansiyonunun tanımı göz önüne alındığında ESGE, 15 gün içinde kapsül hala çıkmadıysa ve çekuma ulaşamadıysa kapsülün yerinin belirlenmesini önermektedir.¹⁹

Hata 9 İmplant cihazı olan hastalarda kapsül endoskopisinden kaçınmak

Kapsül endoskopisi, kullanılmaya başlandığı ilk dönemlerde, kalp pili gibi implante cihazı olan hastalarda kontrendike olarak görülmekteydi. Sonradan yapılan çalışmalarda kapsülün ya da implante kardiyak cihazların disfonksiyon göstermediği ortaya çıktı.^{22,23} ESGE gereklilik halinde kalp pili, kardiyak defibrilatör (ICD) ya da sol ventrikül destek cihazı (LVAD) gibi implante cihazı olan hastalarda kapsül endoskopisinin güvenle ve herhangi bir uyarıya gerek olmadan yapılmasını önermektedir.¹⁹

Hata 10 Kapsül endoskopisi okunurken ve raporlanırken yeterli zamanın harcanmaması, yeterli dikkatin verilmemesi

Kapsül okuma zamanı alıcıdır ve ortalama okuma zamanı 45-60 dakikadır.¹⁵⁻²⁴ Deneyimlere dayanarak, videonun tamamının bir kez non-stop izlenmesi

şiddetle tavsiye edilir. Hem kolon hem de ince barsak kapsülünde yanlış okumayı en aza indirmek için yöntem olarak ön inceleme-yeniden inceleme-rapor yöntemini kullanmanızı önermekteyiz. Yeniden inceleme fazında anormal bulgular seçilirken ön inceleme fazında da önemli anatomik noktalar belirlenmelidir. Kolon kapsülünde herhangi bir polipin iki ya da daha fazla imajı seçilmeli, ölçümlerin aynı karede ve diğer karelerde en az iki kez yapılması gerektiği unutulmamalıdır. ESGE ince barsak kapsülünde maksimum x10 hızlı (proksimal ince barsakta daha yavaş) okumayı önermektedir.¹⁹ Çoklu kareyi aynı anda okuma, ince barsağın diffüz olarak etkilendiği patolojilerde kabul edilebilir¹⁹ ancak kolon polipleri sadece bir kamerada görülebileceği için kolon kapsülü tek kamerayla (yeşil veya sarı), tekli izleme modunda ve peşi sıra diğer kamera izlenerek değerlendirilmelidir. Bu öneri biriken tecrübeye dayanmaktadır. Raporlamaya ilişkin veri ve öneriler sınırlıdır ancak ESGE rapor yazılırken, onaylanmış indekslerin kullanımı (örneğin enflamatuar aktivite için Lewis skoru gibi), kullanılan barsak hazırlığı, barsak hazırlığının kalitesi, işlemin tamamlanması/ kapsamı ve klinik bulgular hakkında bilgi verilmesini ayrıca ve sevk eden doktor için son bir öneride bulunulmasını önermektedir.¹⁹

Kaynaklar

1. Koulaouzis A and Plevis JN. Detection of the ampulla of Vater in small bowel capsule endoscopy: Experience with two different systems. *J Dig Dis* 2012; 13: 621-627.
2. Pennazio M, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 352-386.
3. Goldstein JL, et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 133-141.
4. Haghghi D, et al. Comparison of capsule endoscopy (CE) findings of healthy subjects (HS) to an obscure gastrointestinal bleeding (OGIB) patient population. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: AB104.
5. Maiden L, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: A cross-sectional capsule endoscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1040-1045.
6. Sidhu R, et al. Undisclosed use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs may underlie small-bowel injury observed by capsule endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 992-995.
7. Liao Z, et al. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 280-286.
8. Rondonotti E, et al. Utility of 3-dimensional image reconstruction in the diagnosis of small-bowel masses in capsule endoscopy (with video). *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 642-651.

9. Girelli CM, et al. Development of a novel index to discriminate bulge from mass on small-bowel capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1067-1074.
10. Shyung LR, et al. Proposed scoring system to determine small bowel mass lesions using capsule endoscopy. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 533-538.
11. Rodrigues JP, et al. Validation of SPICE, a method to differentiate small bowel submucosal lesions from innocent bulges on capsule endoscopy. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109: 106-113.
12. Han JW, et al. Clinical efficacy of various diagnostic tests for small bowel tumors and clinical features of tumors missed by capsule endoscopy. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 623208.
13. Yung DE, et al. Clinical outcomes of negative small-bowel capsule endoscopy for small-bowel bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 305-317.e2.
14. Eliakim R, et al. Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Endoscopy* 2009; 41: 1026-1031.
15. Van Gossum A, et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 264-270.
16. Spada C, et al. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 581-589.e1.
17. Spada C, et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2012; 44: 527-536.
18. Rondonotti E. Capsule retention: prevention, diagnosis and management. *Ann Transl Med* 2017; 5: 198.
19. Rondonotti E, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy* 2018; 50: 423-446.
20. Nemeth A, et al. Use of patency capsule in patients with established Crohn's disease. *Endoscopy* 2016; 48: 373-379.
21. Fernández-Urien I, et al. Incidence, clinical outcomes, and therapeutic approaches of capsule endoscopy-related adverse events in a large study population. *Rev Esp Enferm Dig* 2015; 107: 745-752.
22. Bandorski D, et al. Capsule endoscopy and cardiac pacemakers: investigation for possible interference. *Endoscopy* 2008; 40: 36-39.
23. Bandorski D, et al. Capsule endoscopy in patients with cardiac pacemakers, implantable cardioverter defibrillators, and left heart devices: A review of the current literature. *Diag Therap Endosc* 2011; 2011: 376053.
24. Kyriakos N, et al. Evaluation of four time-saving methods of reading capsule endoscopy videos. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1276-1280.

Your capsule endoscopy briefing

UEG online courses

- A Primer in Capsule Endoscopy [https://www.ueg.eu/education/online-courses/a-primer-in-capsule-endoscopy/].

UEG Week

- "The place of capsule endoscopy and enteroscopy" presentation in the "From guidelines to clinical practice: Upper GI bleeding" session at UEG Week 2017 [https://www.ueg.eu/education/document/the-place-of-capsule-endoscopy-and-enteroscopy/155849/].
- "The role of capsule endoscopy" presentation in the "Visualising small bowel diseases" session at UEG week 2016. [https://www.ueg.eu/education/document/the-role-of-capsule-endoscopy/131357/].
- "Case presentation - Evidence based approach to capsule endoscopy" presentation in the "Small bowel tumours: Rare entities and how to find them" session at UEG Week 2016 [https://www.ueg.eu/education/document/case-presentation-evidence-based-approach-to-capsule-endoscopy/128963/].

Standards & Guidelines

- Spada C, et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2012; 44: 527-536 [https://www.ueg.eu/education/document/colon-capsule-endoscopy-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-guideline/125970/].
- Annesse V, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2013; 7: 982-1018 [https://www.ueg.eu/education/document/european-evidence-based-consensus-for-endoscopy-in-inflammatory-bowel-disease/125498/].
- Pennazio M, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and

treatment of small bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 352-376 [https://www.ueg.eu/education/document/small-bowel-capsule-endoscopy-and-device-assisted-enteroscopy-for-diagnosis-and-treatment-of-small-bowel-disorders-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-clinical-guideline/125508/].

- Argüelles-Arias F, et al. Guideline for wireless capsule endoscopy in children and adolescents: A consensus document by the SEGHP (Spanish Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition) and the SEPD (Spanish Society for Digestive Diseases). *Rev Esp Enferm Dig* (Madrid) 2015; 107: 714-731 [https://www.ueg.eu/education/document/guideline-for-wireless-capsule-endoscopy-in-children-and-adolescents-a-consensus-document-by-the-seghp-spanish-society-for-pediatric-gastroenterology-hepatology-and-nutrition-and-the-sepd-spanish-society-for-digestive-diseases/144413/].
- Gralnek IM, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 1-46 [https://www.ueg.eu/education/document/diagnosis-and-management-of-nonvariceal-upper-gastrointestinal-hemorrhage-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-guideline/125504/].
- Rondonotti E, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy* 2018; 50: 423-446. [https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/a-0576-0566]

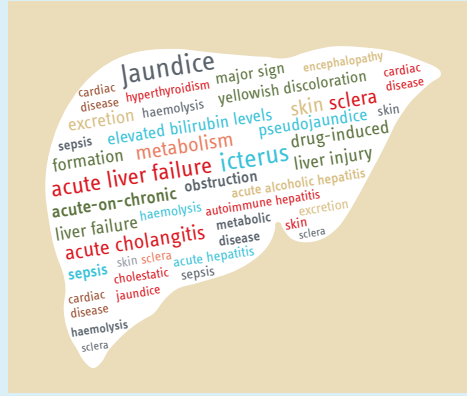
Akut sarılıkta yapılan hatalar ve önleme yolları

Spyros Siakavellas ve George Papatheodoridis

Çeviri: Dr. Tuğçe Çalışkan Eşkazan

Sarılık veya ikter (göğsü sarı olan bir kuşu tanımlayan antik Yunan sözcüğü 'ikteros'tan türetilmiştir)

bir tanı değildir ancak tıptaki majör belirtilerden birini oluşturur. Sarılık bilirubin birikimine bağlı olarak gelişen dokunun sarıya çalan renk değişikliğidir. Bu renk değişikliği serum bilirubin düzeylerinin belirgin yüksekliğinin fiziksel bir göstergesidir. Normal serum bilirubin düzeyleri 0,9 mg/dL'nin altındadır; sarılığın aşikar hale gelmesi için serum bilirubin düzeylerinin 2,5 mg/dL'nin üzerinde olması gerekmektedir.¹



J. D. Shadwell

Serum bilirubininin çoğu yaşlı eritrositlerde bulunan hemin, retikuloendotelial sistemde yıkılması sonucu oluşur. Böylece konjuge olmayan bilirubin, albümin ile bağlandığı kan dolaşımına salınır. Daha sonra bilirubin kan dolaşımı ile ileri işleme tabi tutulacağı karaciğer hepatositlerine gelir. Özetle, bilirubin hepatositlerde glukuronidasyon ile vücuttan atılabilmesine imkan sağlayacak şekilde konjuge hale gelir (konjuge olmayan bilirubin suda çözünmediği için idrara çıkmaz). Konjuge bilirubin safranın ana bileşenlerinden biridir ve büyük çoğunluğu safra yolu ile barsağa geçer. Konjuge olmayan ve konjuge bilirubin laboratuvar ölçümlerinde kimyasal özelliklerine göre (örn. ayraçlar ile reaksiyonuna göre) indirekt ve direkt olarak raporlanır.¹

Sarılık bilirubininin yapım, metabolizma ve atılım aşamalarından herhangi birindeki anormallikler nedeniyle olabilir. Ek olarak, bu aşamalarda bir sorun olmasa da, safra ağacının intrahepatik başlangıcından ampulla vater'deki sonuna kadar herhangi noktasındaki obstrüksiyon nedeniyle sarılık görülebilir. Sarılık ile başvuran bir hasta ile karşılaşıldığında, mantıklı ve dikkatli olan tanınal yaklaşım, bu bulgunun altındaki nedenin aydınlatılmasına yönelik olmalıdır. Geleneksel olarak "sarılık tek başına kimseyi öldürmemiştir" denilse de, zamanında yapılan müdahale birçok olguda hayatı kurtarabileceğinden, nedenin en kısa zamanda bulunması gereklidir.

Burada, akut sarılık ile başvuran bir hastada yapılan birçok hata klinik deneyim ve literatür verileri temel alınarak özetlenmiştir.

Hata 1 Yalancı sarılık ile gerçek sarılığın ayrılabilmesi

Her ne kadar nadir olsa da, yalancı sarılığın gerçek sarılıktan ayırt edilmesi hem klinisyenin gereksiz tetkikleri istemesinin hem de hastanın yersiz anksiyete duymasının önüne geçilmesi için gereklidir. Yalancı sarılık çocuklarda çok daha sık olmakla birlikte erişkinlerde de görülebilmektedir. Yalancı sarılığı olan hastalarda görülen cilt rengindeki değişiklik, karotenemi (beta karotenden zengin gıdaların aşırı miktarda tüketilmesi nedeniyle olur), Addison hastalığı, anoreksia nervosa veya bronzlaştırıcı ürünlerin kullanımı gibi hiperbilirubinemi

dışı nedenler ile ilişkilidir. Sklerada ikter olmaması hekime yalancı sarılığı 'gerçek' sarılıktan ayırması için yardımcı olur.² Eğer klinik muayene yardımcı olmazsa, gerçek sarılıkta yüksek olup, yalancı sarılığı olanlarda yükselmeyen bilirubin değerlerinin ölçülmesi tanıyı koydurur.

Hata 2 Ayrıntılı bir ilaç anamnezi almamak ve gıda takviyesi kullanımının sorgulanmaması

Ayrıntılı klinik değerlendirmenin bir parçası olarak, ilaç ve toksin öyküsünün hastadan eksiksiz alınması, yakın zamanda kullanılmış ilaçlar ile semptomların başlangıcı arasındaki olası geçici ilişkinin

tanımlanması için gereklidir. Hikaye, alkol kullanımı (eğer gerekiyorsa, aile bireylerinden veya eşinden bilgi alınmalıdır), mantar tüketimi (karaciğer yetmezliğinin seyrek fakat sıklıkla ölümcül bir nedenidir), reçetesiz satılan ilaçlar (özellikle parasetamol içeren analjezikler ve antiinflamatuvar ilaçlar), vitaminler (özellikle vitamin A) ve hastanın devamlı veya ara sıra kullandığı tüm diğer ilaçları mutlaka içermelidir. Bitkisel gıda takviyeleri (örn. geleneksel Çin bitkisel ilaçları) bir çok kültürde ilaç olarak adlandırılmadığı için, gıda takviyesi kullanımı ile ilgili spesifik ve tekrarlayan sorular sorulmalıdır. Ayrıca hastalar gıda takviyelerinin veya vitaminlerin potansiyel olarak zararlı olabileceklerini bilemeyebilecekleri için ısrarcı olunmazsa bilgi vermeye gönüllü olmayabilirler. Bilirubin hepatik hasarın potansiyel bir göstergesi olduğu için, her halükarda, ilaç ile ilişkili karaciğer hasarı (DILI) düşünülmelidir. DILI bir dışlama tanısı olduğu için, sarılığın daha sık nedenleri dışlandıktan sonra düşünülmelidir.

Hata 3 İzole hiperbilirubinemi olan hastalarda herediter sendromların unutulması

İzole hiperbilirubinemi genellikle belirgin karaciğer hastalığının olmadığına işaret eder. Direkt (konjuge bilirubin) veya indirekt (konjuge olmayan bilirubin) şeklinde olabilir. Direkt izole hiperbilirubinemi çok nadirdir ve DILI olan ya da ailevi Rotor veya Dubin-Johnson sendromlarından birine sahip hastalarda görülür. Bu yüzden ilaç anamnezi çok önemlidir. Eğer DILI dışlanırsa, ağır komorbiditeleri olmayan hastalarda Rotor

© UEG 2018 Siakavellas and Papatheodoridis.

Cite this article as: Siakavellas S and Papatheodoridis G. Mistakes in acute jaundice and how to avoid them. *UEG Education* 2018; 18: 24-26.

Spyros Siakavellas is a Gastroenterology Fellow and George Papatheodoridis is Professor of Medicine and Gastroenterology in the Academic Department of Gastroenterology, Medical School of National and Kapodistrian University of Athens, General Hospital of Athens "Laiko", Athens, Greece.

Correspondence to: s.siakavellas@gmail.com

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Published online: August 30, 2018

veya Dubin-Johnson sendromu tanısı konulabilir. Bu sendromlar konjuge bilirubin atılımını (Dubin-Johnson) veya hepatik birikimini (Rotor) etkileyen genetik mutasyonlar nedeniyle olur;³ klinik uygulamada bu iki sendrom birbirinden hem ayrılmaz hem de ayrılması zaruri değildir. İndirekt izole hiperbilirubinemisi olan hastalarda gözden kaçırılmaması gerekli olan tanı hemolizdir. Bariz kanama olmaksızın hematokrit düzeylerindeki düşüş, bilirubin metabolik yolağının baskılanması ile sarılığa yol açabilen hemolitik süreçlerin varlığından şüphelenilmesine neden olmalıdır. Tanımın doğrulanması; retikülosit sayımı, LDH (laktat dehidrogenaz) ve haptogloblin gibi ek testlerin istenilmesi ile deneyimli bir hematolog tarafından eritrositlerin morfolojisinin incelenmesi ile yapılabilir. İndirekt izole hiperbilirubinemisi olan hastalarda daha sık görülen durum Gilbert sendromu varlığıdır. Bu selim tanı, ileri tetkik ihtiyacını ortadan kaldıracığı için gözden kaçırılmamalıdır. Gilbert sendromu kalıtsal bir durum olup, genel popülasyonun yaklaşık % 5'inde bulunmakta ve genellikle otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Hastalarda UDP-glukuronosiltransferaz geninin promotör bölgesindeki mutasyonlar nedeniyle bilirubin konjügasyonunda defekt görülür. Gilbert sendromu bulunan hastalar yaşamları boyunca değişik zamanlarda; özellikle açlık, ağır egzersiz veya viral enfeksiyon sonrasında görülen hafif konjuge olmayan hiperbilirubinemi ile prezente olabilirler. Hastaya bu durumun kendisine bir sorun yaratmayacağı anlatılması dışında bir tedavi ihtiyacı yoktur.⁵

Hata 4 Akut karaciğer yetmezliği bulgularının gözden kaçırılması

Ağır hepatoselüler hasara ait kanıtlar (örn. transaminaz düzeylerinin çok yüksek; sıklıkla normalin üst seviyesinin [ULN] 10 katından daha fazla olması, alkolik hepatit hariç) ve sarılık varlığında, koagülasyon fonksiyonları kontrol edilmelidir, çünkü yüksek INR (International Normalized Ratio) akut karaciğer yetmezliğine işaret edebilir. Ayrıca, hepatik ensefalopati varlığının araştırılmasına yönelik ayrıntılı inceleme yapılmalıdır. Ancak özellikle erken evrelerde ensefalopatinin tespitinin kolay olmayabileceği unutulmamalıdır. Aile bireyleri ve hasta ile ilgilenen kişiler hastanın mevcut davranış özellikleri ve diğer fark ettikleri değişikliklerin (örn. uyku düzeni) tespiti açısından yardımcı olabilir. Ensefalopati tespit edilirse, hasta kolaylaştırıcı faktörler açısından incelenmeli ve hastaneye yatırılmalıdır.⁶ Genel prensip olarak, bilirubin düzeyi >9.9 mg/dL olan, yüksek

INR'li veya mental durumunda değişiklik olan hastalar hastaneye yatırılmalıdır.⁷

Hata 5 Otoimmün hepatit ve akut sarılığın diğer nadir nedenlerinin gözardı edilmesi

Hepatoselüler hasarı düşündürülen bulguları (başlıca aspartat transaminaz [AST]/alanin transaminaz [ALT] yüksekliği) ve sarılığı olan bir hastada, viral ve alkolik hepatit ile bunlara ek olarak DILI en sık nedenlerdir, ancak başka nedenler de bu durumdan sorumlu olabilir. Bu gibi hastaların yaklaşık % 2-5'inde akut otoimmün hepatit sarılık nedeni olabilir⁸ ve bu durum tanısız inceleminin bir parçası olarak unutulmamalı, ilişkili serolojik testler (örn. antinükleer antikorlar [ANA], anti-düz-kas antikorları [ASMA] ve serum immünoglobulinleri) yapılmalı ve tüm bunlar biyopsi ile desteklenmelidir.⁹ Her ne kadar daha kronik gidişatlı olsa da, özellikle adölesanlar ve genç erişkinlerde metabolik hastalıklar (başlıca Wilson hastalığı, ayrıca hemakromatoz) da düşünülmelidir.

Hata 6 Sarılığın ekstrahepatik ve obstrüktif olmayan nedenlerinin gözden kaçırılması

Sarılığın nedeni olarak karaciğer ve safra yolları ile ilişkili patolojilere aşırı odaklanılıp, artmış bilirubin seviyesinin sistemik bir hastalığa bağlı gelişebileceği gözden kaçırılabilir. ABD'de bir kamu hastanesinde yapılan bir çalışmada 5 yıllık sürede yetişkin hastalarda yeni gelişen sarılığın en sık nedeni (% 22) sepsis olarak bulunmuştur.⁸ Sepsis ve bakteriyel enfeksiyonların esasen safra asitlerinin kanaliküler transportunun azalması ile intrahepatik kolestaz yapabildikleri düşünülmektedir.¹⁰ Dolayısıyla sepsis varlığını gösterebilmek için ateş ve enfeksiyon açısından detaylı bir anamnez almak ve tam kan sayımı yapılması gereklidir. Sarılık ayrıca kalp hastalıklarının nadir (kalp yetmezliği olan hastaların % 5'inde bulunur) bir göstergesi de olabilir.¹¹ Bu durumda sarılık daha hafif olmaya meyillidir ve en sık eşlik eden semptom nefes darlığıdır. Kalp hastalığı olan hastalarda görülen sarılığın altta yatan nedeninin açıklanması için iki mekanizma tanımlanmıştır: hepatik venöz konjesyon (genellikle alkalin fosfataz [ALP]'da ılımlı bir yükselikle birlikte) ve düşük kardiyak outputa bağlı iskemik hepatit (yüksek transaminaz seviyeleri varlığında).¹² Tiroid hastalıkları; en sık hipertiroidi, sarılığa neden olabilir. Bu durumdan sorumlu mekanizmanın kökeninin kolestaz olduğu ve

hepatosit zon 3 hasarı ve normal safra akışının etkilenmesinin anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Bu endokrin hastalık ile ilişkili kolestazın düzelmesi yavaş olur ve tiroid fonksiyonlarının normale gelmesinden sonra sarılığın düzelmesinin haftalar, hatta aylar sürebildiği gösterilmiştir.¹³ Bu durumda tam bir klinik muayene ve detaylı bir sistem sorgulamasının önemi aşikardır.

Hata 7 Kolestatik sarılığın intrahepatik kökenli olabileceğinin unutulması

Kolestazi düşündürülen laboratuvar bulgularına sahip (ALP ve gama-glutamil transferaz [GGT] yüksekliği) sarılığı olan hastada, klinisyenlerin çoğu ilk önce olası neden olarak ekstrahepatik obstrüktif etiyojileri (örn. koledokolitiazis, safra yollarının dıştan basısı, büyük safra yollarının hastalıkları) düşünülmektedir. Bununla beraber bu kolestatik patern; karaciğer parankiminden kaynaklı patolojilerden diffüz infiltratif hastalıklar (örn. amiloidoz, lenfoma, hepatoselüler kanser [HCC], sarkoidoz), küçük intrahepatik safra yollarının hastalıkları (örn. primer biliyer kolanjit [PBC], DILI, intrahepatik primer sklerozan kolanjit [PSC], vb.) ve hatta paraziter hastalıklara bağlı olarak gelişebilir. Eğer uygun görüntüleme yöntemi ile sağlam tanısal kanıtlara ulaşılamamışsa ve özellikle akut safra yolu obstrüksiyonuna ait klinik şüphe bulunmayan bir hastada safra yolu dilatasyonu yoksa, bu intrahepatik patolojiler tanı için uygun alternatif oluşturabilirler. Karaciğer biyopsisi ve beraberinde özgün serolojik testler doğru tanıya ulaşmada gerekli olabilir.

Hata 8 Kolanjitin karın ağrısı olmaksızın veya akut hepatit ile uyumlu olabilecek düzeyde transaminaz yüksekliği ile prezente olabileceğinin unutulması

Akut kolanjit ciddi morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilir ve hızlı bir şekilde tanı konulması ile uygun antibiyoterapinin erken başlanması hastalığın prognozunu daha iyi olmasına neden olacaktır. Akut kolanjitin klasik prezentasyonu; Charcot triadı olarak bilinen belirtilerin (sarılık, ateş ve sağ üst kadranda hassasiyet) kombinasyonudur, ancak bunların tamamı akut kolanjiti olan hastaların % 50-75'inde görülmektedir.¹⁴ Akut kolanjitin özellikle yaşlı ve immün düşkün hastalarda atipik prezentasyonları olabileceği için, bu semptomların tamamının olmadığı durumlarda bile sarılığı ve eş zamanlı ateşi olan hastaların hepsinde akut kolanjit akılda

tutulmalıdır.¹⁵ Akut kolanjit bazen çok yüksek transaminaz yüksekliği (normalin üst sınırından 10-20 kat yüksek) ile birlikte görülebilir ve akut hepatit ile karıştırılabilir. Detaylı anamnez ve ultrason bulguları doğru tanı ve gerekli antibiyotik tedavisinin hızlıca başlanması için gereklidir.

Hata 9 Akut alkolik hepatitin zamanında tanınmaması

Akut alkolik hepatit yeni başlayan sarılığın en sık nedenlerinden biridir.⁸ Sarılığın akut alkolik hepatitin bir belirtisi olarak ortaya çıkması, karaciğer fonksiyonlarının hatırı sayılır bir derecede azaldığını (koagülopati gibi diğer bulgular ile birlikte) ve hastalığın azımsanmayacak oranda mortalite ile ilişkili olan ciddi formu olduğunu düşündürmektedir. Olası tanı sepsis veya diğer hepatik hasar oluşturabilecek durumların yokluğunda, 2 aydan daha kısa süreli sarılık ve 2 aydan daha kısa süre öncesi aşırı alkol kullanımı öyküsü olan hastalarda konulabilir.¹⁶ Diğer tanısal ipuçları arasında AST değerlerinin >50IU/L (genellikle <200-300 IU/L, AST:ALT oranı >1,5-2) olması ve yüksek GGT düzeyleri ile makrositöz birlikteliği yüksek olasılıkla alkol bağımlılığına işaret eder.¹⁷ Akut alkolik hepatitin hızlı tanısı bir çok nedenden ötürü çok önemlidir. Birincisi, hastalığın şiddetinin Glasgow Alkolik Hepatit Skoru ve/veya Maddrey Diskriminant Fonksiyon İndeksi ile hızlıca değerlendirilmesi için önemlidir. İkincisi, altta yatan enfeksiyonun dışlanması için gereklidir. Üçüncüsü, ciddi olgularda olası uygun steroid tedavisinin başlanması için önemlidir.

Hata 10 Akut sarılığın kronik üzerine akut gelişen karaciğer yetmezliği bulgusu olduğunun atlanması

Yeni başlangıçlı sarılık olgularının yaklaşık 5'te birinin kronik karaciğer hastalığının dekompanseasyonu olduğu belirtilmiştir.⁸ Kronik karaciğer hastalığının progresyonunun bir göstergesi olarak, hepatik atım fonksiyonunun bir belirteci olan serum bilirubin düzeyleri kullanılabilir (kronik üzerine akut gelişen karaciğer yetmezliği için eşik değer 11,9 mg/dL olarak belirlenmiştir).¹⁸ Bilirubin bu zorlu hasta grubunda prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceği genel olarak kabul görmüştür ve bilirubin düzeyleri sırasıyla karaciğer transplantasyon endikasyonu ve sağkalım öngörmede kullanılan MELD ve Child-Pugh skorlarına dahil edilmiştir.^{19,20} Yani karaciğer sirozu olan bir hastada yeni gelişen sarılıkta, dekompanseasyon

nedeninin hızla irdelenmesi ve uygun şekilde tedavi edilmesi ile eğer mümkünse transplantasyona yönlendirilmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int* 2008; 28: 592-605.
2. Silverberg NB and Lee-Wong M. Generalized yellow discoloration of the skin. The diagnosis: carotenemia. *Cutis* 2014; 93: E11-E12.
3. Erlinger S, Arias IM and Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 2014; 146: 1625-1638.
4. Marchand A, Galen RS and Van Lente F. The predictive value of serum haptoglobin in hemolytic disease. *JAMA* 1980; 243: 1909-1911.
5. Vitek L, et al. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis* 2002; 160: 449-456.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66: 1047-1081.
7. Taylor T and Wheatley M. Jaundice in the emergency department: meeting the challenges of diagnosis and treatment. *Emerg Med Pract* 2018; 20: 1-24.
8. Vuppalanchi R, Liangpunsakul S and Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 558-562.

9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2015; 63: 971-1004.
10. Chand N and Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology* 2007; 45: 230-241.
11. Giallourakis CC, Rosenberg PM and Friedman LS. The liver in heart failure. *Clinics Liv Dis* 2002; 6: 947-967.
12. van Lingen R, et al. Jaundice as a presentation of heart failure. *J R Soc Med* 2005; 98: 357-359.
13. Okwara CJ, et al. Jaundice: A thyroid problem? *Dig Dis Sci* 2017; 62: 1901-1905.
14. Saik RP, et al. Spectrum of cholangitis. *Am J Surg* 1975; 130: 143-150.
15. Miura F, et al. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013; 20: 47-54.
16. Thursz MR, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *New Engl J Med* 2015; 372: 1619-1628.
17. Crabb DW, et al. Standard definitions and common data elements for clinical trials in patients with alcoholic hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology* 2016; 150: 785-790.
18. Moreau R, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144: 1426-1437, e1-9.
19. Desmet VJ, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520.
20. Kamath PS, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.

Your acute jaundice briefing

Mistakes in...

- Mistakes in liver function test abnormalities and how to avoid them
[<https://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/mistakes-in-liver-function-test-abnormalities-and-how-to-avoid-them/>].

UEG Week

- "Obstructive jaundice: From diagnosis to treatment" session at UEG Week 2015
[<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1419&conference=109>].
- "The jaundiced patient" presentation in the "Deranged liver and pancreatic biochemistry: What to do?" session at UEG Week 2014
[<https://www.ueg.eu/education/document/the-jaundiced-patient/109159/>].
- "Common presentations in liver disease: jaundice" presentation in the "Common presentations in liver

disease and how to approach them" session at UEG Week 2013
[<https://www.ueg.eu/education/document/common-presentations-in-liver-disease-jaundice/103983/>].

Standards & Guidelines

- Fawaz R, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64: 154-168
[<https://www.ueg.eu/education/document/guideline-for-the-evaluation-of-cholestatic-jaundice-in-infants-joint-recommendations-of-the-north-american-society-for-pediatric-gastroenterology-hepatology-and-nutrition-and-the-european-society-for-pediatric-gastroenterology-hepatology-and-nutrition/173884/>].

İnce barsak kanamasında yapılan hatalar ve önleme yolları

Edward J. Despott, Andrea Telese ve Alberto Murino

Çeviri: Prof. Dr. Kadir BAL

Geçtiğimiz 17 yıl boyunca, ince barsak kapsül endoskopisi (İBKE), alet destekli enteroskopi (ADE) ve kesitsel görüntüleme gibi teknolojilerin ayrırcı etkisi ince barsak patolojisi incelemesi ve yönetimini değiştirdi. Gastrointestinal kanama vakalarının sadece % 5 ila 10'u ince barsak kaynaklı olsa da¹⁻² gelişmiş görüntüleme çağında bile ince barsak kanamasının eksiksiz yönetimi zorlu olabilir. Bu makalede, ince barsak kanaması incelemesi ve yönetiminde sık yapılan hatalara dikkat çekiyoruz ve bunları önleyecek stratejileri tartışıyoruz.



Image courtesy of EJ Despott.

hastalara göre daha fazla olduğu, aşikar kanamalı genç hastalarda (özellikle <40 yaş) önemlidir.^{2,3,9} Özel ince barsak radyolojisi aynı zamanda hemodinamik olarak stabil olmayan aktif ince barsak kanamalı hastalarda kesin bir tedavi seçeneği belirlemede önemli bir role sahip olabilir.

Hata 5 İncelemeyi geciktirme

İnce barsak kanamasının özelliklerinden biri aralıklı oluşudur. Bu özellik neden olan kaynağın tespitini ve doğruluğunu yüksek oranda zamana duyarlı kılmaktadır. Vaktinde incelemenin önemini vurgulayan uluslararası kılavuzlar erken incelemenin tanısıl veriminin gecikmiş incelemeye göre çok daha yüksek olduğunu kanıtlarla doğrulamıştır.^{2,3,10-13} İncelemedeki gecikme, doğru etyolojiyi kesin olarak tanımlamak için fırsatların kaçırılmasıyla, hasta morbiditesinin artmasıyla, yeniden kanamaya bağlı maliyetlerle ve yanlış negatif bulgular sonucunda yapılan gereksiz tetkiklerle sonuçlanabilir. Etkin ve kesin müdahaleler için hızlı ve zamanında araştırma yaklaşımı her şeyden önemlidir.¹⁴

Hata 1 Yanlış tanımlama

İnce barsak kanaması, ampulla vater'e distal ve ileoçekal kapağa proksimal oluşan kanama olarak tanımlanmalıdır.^{2,3} Negatif ÜGİ endoskopi ve kolonoskopi bağlamında, 'şüpheli ince barsak kanaması' terimi, 'belirsiz Gİ kanama' terimine tercih edilir, 'belirsiz Gİ kanama' terimi sadece ince barsak görüntülenmesine rağmen kanamanın kaynağının tespit edilemediği durumlar için saklanmalıdır.^{2,3} İnce barsak kanaması 'overt' (meleno +/- hematokezya varlığında) veya 'gizli' (demir eksikliği anemisi-DEA) ve/veya dışkıda gizli kan testi pozitifliğine rağmen kanamaya ilişkin görünür kanıt yoksa) olarak karakterize edilmelidir.^{2,3}

üçüncü basamak sağlık kurumu, bunlar dahil, tüm teşhis ve tedavi seçeneklerini sunmalıdır: diagnostik ve girişimsel radyoloji, diagnostik ve girişimsel ince barsak endoskopisi ve daha da önemlisi, genel anesteziye erişim.

Hata 3 Üst ve/veya alt Gİ sistem içinde patolojiyi gözden kaçırmak

'Şüpheli ince barsak kanaması' bağlamında, Üst Gİ endoskopi ve kolonoskopinin kalite indeksi her zaman dikkate alınmalıdır. Atlanan patoloji riski,^{2,3,6,7} akıld tutularak, üst ve alt Gİ görüntülenmenin iyi hazırlık ile tekrarlanmasını gerektirebilir. Bu ikinci bakış, özellikle aktif Gİ kanama bağlamında gözden kaçırılmış lezyonların riskini en aza indirmeyi amaçlamalıdır.⁸

Hata 2 Üçüncü basamak sağlık kurumuna transferin düşünülmemesi veya geciktirilmesi

İnce barsak kanaması ağrısız olsa da, tıbbi bir aciliyet meydana gelme riski bulunabilir ve eksiksiz bir değerlendirme altında yatan sebebi belirlemek için gereklidir. Değerlendirme sırasında, hastanın yaşı, komorbiditeler ve kanama paterni (belirli ise) altında yatan daha spesifik bir etyolojiye işaret edebilir ve ileri araştırma ve yönetim için atılan adımlara rehberlik edebilir.²⁻⁵ Böyle bir

Hata 4 Özel radyolojik incelemenin gözardı edilmesi

Üst ve alt Gİ endoskopilerinin negatif olduğu ince barsak kanaması şüphesi^{2,3} (Şekil 1) durumunda kapsül endoskopisi bundan sonraki ilk tanısıl basamak olarak düşünülse de erken değerlendirmede tanısıl değeri düşüktür. Bu tavsiye özellikle, alta yatan etyolojinin intramural ince barsak neoplazisi ile ilişkili olma olasılığının yaşlı

© UEG 2018 Despott, Telese and Murino.

Cite this article as: Despott EJ, Telese A and Murino A. Mistakes in small bowel bleeding and how to avoid them. *UEG Education* 2018; 18: 27-29.

Edward J. Despott is the lead consultant gastroenterologist and interventional endoscopist, Andrea Telese is an endoscopy fellow and Alberto Murino is a consultant gastroenterologist and interventional endoscopist at the Royal Free Unit for Endoscopy, University College London (UCL) Institute for Liver and Digestive Health and The Royal Free Hospital, London, United Kingdom.

Correspondence to: edward.despott@nhs.net

Conflicts of interest: Edward J. Despott and Alberto Murino have received educational grants from Fujifilm, Aquilant Medical, Pentax Medical and Olympus. Andrea Telese declares no conflicts of interest.

Published online: September 27, 2018



Şekil 1 | İnce barsak kapsül endoskopisinde (İBKE) görüldüğü üzere aktif ince barsak kanaması. Görüntü, EJ Despott'un izniyle yayımlanmıştır.

Hata 6 Doğru araştırma veya tedavi stratejisini seçmemek

Uluslararası kılavuzlar ve konsensüs bildirimlerinde önerildiği gibi,^{2,3,15} çoğu klinik senaryoda, İBKE, ince barsak kanaması şüphesinde mukozal görüntüleme için tercih edilen seçenek olarak düşünülse de, özellikle aralıklı aşikar kanamalarda yapılan İBKE'nin negatif olduğu durumlarda daima tamamlayıcı özel ince barsak kesitsel görüntülemesi yapılmalıdır.

Aktif olarak kanayan bir hastada, doğrudan oral yolla yapılan ADE, aynı zamanda, belirlenen endoterapinin hızlı yapılmasını kolaylaştırdığından, İBKE'den klinik olarak daha etkili olma potansiyeline sahiptir.^{15,16} Bu durum, yardımcı destekçisi, kapsamlı seçenekleri ve özel uzmanlığı olan kapsamlı ince barsak hizmetleri sunan özel bir servise erken yönlendirmenin önemini vurgulamaktadır. Acil olmayan bir durumda, ADE yaklaşımı İBKE ve/veya özel ince barsak kesitsel görüntülemenin bulguları rehberliğinde olmalıdır.

Hata 7 Yeterli mukozal görüntüleme elde edilmemesi

Yetersiz mukozal görüntüleme, sorumlu bir lezyonu kaçırma riskini artırabilir. Bu nedenle elde edilen görüntüleri optimize etmek için her türlü çaba gösterilmelidir. İBKE bağlamında, konu hala tartışmalı olduğundan, ince barsak endoskopisi üzerine en son ESGE kılavuzu pürgatif ve köpük önleyici ajanların kullanımını tavsiye eder. Bunun yanı sıra atlanmış patoloji riskini potansiyel olarak azaltmak ve mukozal görüntülemeyi iyileştirmek için İBKE'den önce aç kalınmasını önerir.¹⁵ ADE bağlamında, özellikle aktif kanama

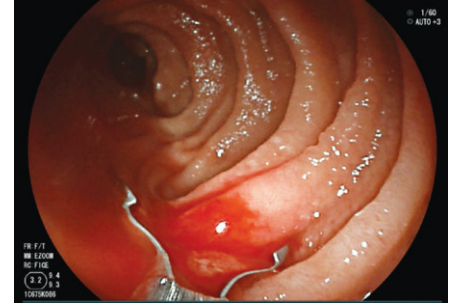
durumunda, yeterli mukozal görselleştirme zorlayıcı olabilir. Bizim tecrübemize ve ESGE teknik incelemesinin önerdiğine göre,¹⁵ şunları uyguluyoruz: salin ile aktif mukozal yıkama (motorlu jet su pompası kullanarak), köpük önleyici ajanların uygulanması (simetikon gibi, tedbirli kullanılır çünkü görüş alanını bozabilir) ve peristaltik aktiviteyi azaltmak için intravenöz hyosin-N-bütülbromid uygulanması (kontrendike olmadıkça). İnce barsak mukozasının dikkatli muayenesi hem ilerleme hem de geri çekme sırasında sağlanmalıdır- çift balon enteroskopisinde (ÇBE), enteroskop çıkarılırken scope balonunun nazikçe şişirilmesi, mukozal kıvrımların düzelmesine yardımcı olarak daha iyi bir görüntüleme sağlayabilir. Çok kısa, yumuşak, bir uç bağlantı kullanılması da tavsiye edilir.¹⁷ Lezyon görüldüğünde hemen proksimaline bir endoklip atılması, aktif kanama sırasında lezyonu görmek zorlaştığında, lezyon yeri açısından güvenilir bir referans oluşturacaktır. Endoklip keza girişimsel radyoloji için referans noktası olarak hizmet edebilir, bu da dikkate alınmalıdır. Retrograd ADE işlemleri için pürgatiflerle optimal barsak temizliği esastır.

Hata 8 Yetersiz raporlama

Preliminer olarak tanısı ince barsak incelemeleri (İBKE ve özel kesitsel görüntüleme dahil) yeterince raporlanmalıdır. Böyle raporlar, tespit edilmiş herhangi bir lezyonun ayrıntılı tanımını sağlamalıdır. Rapor aynı zamanda, ince barsak içindeki lezyonun yaklaşık yerini de tanımlamalıdır, bu rapor ADE ile yapılacak daha ileri bir araştırma/endoterapi için, yaklaşım yolunda olduğu gibi rehber olacaktır.^{19,20} Rapordaki detayların yetersiz olması gereksiz ek invaziv araştırmalar, morbidite ve maliyetlere neden olabilir.

Hata 9 ADE'de endoterapi için yanlış bir stratejiye sahip olmak

Her ne kadar mevcut tüm hemostatik yöntemler ADE sırasında kullanılabilirse de, ince barsağın kendine özgü özellikleri, uzunluğu ve çok ince duvarının (3 mm kalınlığında) yaratacağı zorluklar üçüncü derecede sevk merkezlerinde sağlanan uzmanlığı gerektirmektedir. Argon plazma koagülasyonu (APC) ile vasküler lezyonları tedavi ederken ek önlemler de alınmalıdır, çünkü bu durum fokal perforasyona neden olabilir.¹⁵ Pratiğimizde, biz sadece düşük akımlı argon (1l/dk) maksimum 25 Watt



Şekil 2 | Çift Balon Enteroskopide (ÇBE) görülen aktif ince barsak kanaması yapan ince barsak vasküler lezyonunun (İBVL) endoklip ile tedavisi. Görüntü, EJ Despott'un izniyle yayımlanmıştır.

gücünde (nonkontakt) kullanıyoruz ve ek olarak, perforasyon riskini azaltmak için APC uygulamasından önce tedavi öncesi vasküler lezyonun altında submukozal salin enjekte ediyoruz. Özellikle de arteriyoler komponent içeren görünen damarsal belirtiler gibi (Yano-Yamamoto ince barsak vasküler lezyonları [SIVLs] classification 2a, 2b, 3)21 daha büyük vasküler lezyonların tedavisinde, APC'nin tekrarlanmasından ziyade endoklip kullanımı daha etkili ve güvenlidir. (Şekil 2) Bir kez daha, endokliplerin kullanımı, gerektiğinde girişimsel radyoloji için bir referans noktası sağlar. Büyük moranda suçlu lezyonların yaklaşık konumu, gelecekte yapılacak endoskopi veya cerrahiye referans olması için steril karbon partikülleriyle submukozal olarak işaretlenmelidir. Yaklaşık konum (pilor veya ileoçekal valve göre) raporda açıkça belirtilmelidir.

Hata 10 Yanlış negatif araştırmalara güvenmek ve tekrar araştırma ve endoterapiyle devam etmemek

İntermitan doğası ışığında, gastrointestinal kanamanın ince barsak kaynaklı olduğuna dair yüksek şüphe bulunduğu potansiyel olarak yanlış negatif araştırmaya güvenilmemelidir. Bu bağlamda incelemelerin (İBKE +/-, özel kesitsel görüntüleme +/-, ADE) mümkün olduğunca rekürren bir kanama sırasında yapılması gerekir ki, bununda incelemelerin sorumlu lezyonun bulunması ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir.²²⁻²⁵ ADE ile yeterli endoterapi uygulandıktan sonra bile, SIVL'ler tekrar kanamaya neden olma eğilimindedir. Buna rağmen, daha ileri tedaviye başvurmamak bir hatadır, çünkü ADE ile tekrarlanan endoterapinin uzun vadeli sonuçları, transfüzyon

gereksinimlerini ve tekrar kanama olaylarını düzeltmektedir.²⁶

Kaynaklar

- Lau WY, et al. Preoperative and intraoperative localisation of gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Gut* 1987; 28: 869–877.
- Pennazio M, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 352–376.
- Gerson LB, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1265–1287.
- Raju GS, et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1694–1696.
- Gunjan D, et al. Small bowel bleeding: a comprehensive review. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2014; 2: 262–275.
- Zaman A, et al. Push enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding yields a high incidence of proximal lesions within reach of a standard endoscope. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 372–376.
- Descamps C, et al. “Missed” upper gastrointestinal tract lesions may explain “occult” bleeding. *Endoscopy* 1999; 31: 452–425.
- Lara LF, et al. The rate of lesions found within reach of esophagogastroduodenoscopy during push enteroscopy depends on the type of obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2005; 37: 745–750.
- Huprich JE, et al. Prospective blinded comparison of wireless capsule endoscopy and multiphase CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding. *Radiology* 2011; 260: 744–751.
- Shinozaki S, et al. Long-term outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding investigated by double-balloon endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 151–158.
- Aniwan S, et al. Urgent double balloon endoscopy provides higher yields than non-urgent double balloon endoscopy in overt obscure gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open* 2014; 02: E90–E95.
- Singh A, et al. Timing of video capsule endoscopy relative to overt obscure GI bleeding: implications from a retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2013; 77: 761–766.
- Yamada A, et al. Timing of capsule endoscopy influences the diagnosis and outcome in obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterol* 2012; 59: 676–679.
- Monkemuller K, et al. A retrospective analysis of emergency double-balloon enteroscopy for small-bowel bleeding. *Endoscopy* 2009; 41: 715–717.
- Rondonotti E, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy* 2018; 50: 423–446.
- Sanaka MR, et al. Antegrade is more effective than retrograde enteroscopy for evaluation and management of suspected small-bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 910–916.
- Sanchez-Yague A, et al. The endoscopic cap that can (with videos). *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 169–178.e2.
- Despott EJ and Murino A. Saline-immersion therapeutic endoscopy (SITE): An evolution of underwater endoscopic lesion resection. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 13.
- Gay G, et al. Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 49–58.
- Fry LC, et al. Capsule endoscopy increases the diagnostic yield of double balloon enteroscopy in patients being investigated for obscure gastrointestinal bleeding. *Arch Gastroenterohepatol* 2012; 29: 9–14.
- Yano T, et al. Endoscopic classification of vascular lesions of the small intestine (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 169–172.
- Svarta S, et al. Diagnostic yield of repeat capsule endoscopy and the effect on subsequent patient management. *Canad J Gastroenterol* 2010; 24: 441–444.
- Jones BH, et al. Yield of repeat wireless video capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1058–1064.
- Byeon JS, et al. Is a repeat double balloon endoscopy in the same direction useful in patients with recurrent obscure gastrointestinal bleeding? *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 496–500.
- Badr Al-Bawardy, et al. Outcomes of repeat balloon assisted enteroscopy in small-bowel bleeding. *Endosc Int Open* 2018; 6: E694–E699.

Your small bowel bleeding briefing

Mistakes in ...

- Mistakes in capsule endoscopy and how to avoid them [<https://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/mistakes-in-capsule-endoscopy-and-how-to-avoid-them/>].

UEG Week

- “Obscure GI bleeding: From aetiology to practical management” session at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1412&conference=109>].

Society conferences

- “Small bowel disease” session at ASNEMGE Summer School 2012 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1009&conference=31>].
- “Obscure Gastrointestinal (GI) Bleeding” session at ESGE/ECCO Quality in Endoscopy 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=528&conference=52>].

Standards & Guidelines

- Pennazio M, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 352–376 [<https://www.ueg.eu/education/document/small-bowel-capsule-endoscopy-and-device-assisted-enteroscopy-for-diagnosis-and-treatment-of-small-bowel-disorders-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-clinical-guideline/125508/>].
- Taylor SA, et al. The first joint ESGAR/ ESPR consensus statement on the technical performance of cross-sectional small bowel and colonic imaging. *Eur Radiol* 2017; 27: 2570–2582 [<https://www.ueg.eu/education/document/the-first-joint-esgar-espr-consensus-statement-on-the-technical-performance-of-cross-sectional-small-bowel-and-colonic-imaging/144431/>].

Non-alkolik steatohepatitli fare modellerinde yapılan hatalar ve önleme yolları

Rui E. Castro ve Anna M. Diehl

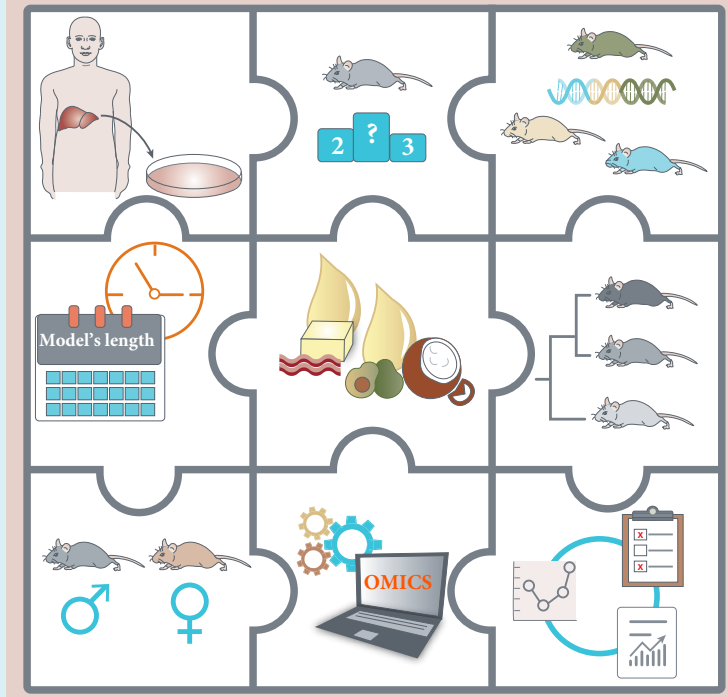
Çeviri: Dr. Enes Ali Kurt

Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), dünyada non-alkolik yağlı karaciğer (NAFL) veya non-alkolik steatohepatit (NASH) olarak ortaya çıkabilen kronik karaciğer hastalığının artan bir nedenidir. NAFL ile karşılaştırıldığında, NASH; ileri karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) için önemli ölçüde artmış bir progresyon riski taşır. Tipik ilaç tedavisinin olmayışı ve karmaşık etiyojisi ile çok faktörlü patolojisi göz önüne alındığında, NAFLD'nin önümüzdeki yıllarda son dönem karaciğer hastalığının önde gelen nedeni olması beklenmektedir. Preklinik çalışmalar, hastalığı oluşturan moleküler mekanizmaları aydınlatmayı ve güvenilir biyobelirteçler ile potansiyel tedavileri tanımlamayı amaçlamaktadır.

Bu çalışmalar son dönemde oldukça önem kazanmıştır. Bazı hayvan modeli çalışmaları, NASH ve fibroz gelişiminden, HCC gelişimine kadar, insan NAFLD'nin her aşamasının histopatolojisini ve patofizyolojisini yansıtmayı amaçlamaktadır. İn vivo çalışmaların çoğu, nispeten düşük maliyetli, kısa ömürlü ve genetik manipülasyon kolaylığı nedeniyle fare modellerini kullanır ve bu, insan çalışmaları ile mümkün olmayan bir deneysel kontrol seviyesine erişmeyi mümkün kılar. Her bir modelin kendine özgü avantajlarından ve dezavantajlarından bağımsız olarak, belirli bir hayvan için NASH modelini seçerken, uygularken veya analiz ederken bir hata yapmak, NASH modeli için

kesin sonuçlar elde etme becerimizi tehlikeye atabilir.

Burada, NASH preklinik araştırmalarında bazı sık yapılan hataları tartışıyoruz. NAFLD çalışması için hayvan modellerini seçerken ortaya çıkan zorlukları ve fırsatları da göz önünde bulunduruyoruz.



© JR Shadwell.

Hata 1 Bir hayvan modelinin kesinlikle gerekli olduğunu düşünmek

NASH çalışması için hayvan modellerinin yadsınamaz değerine rağmen, etik kaygılar, deneyleri in vitro hücre yöntemlerinin kullanımının artmasına zorlamaktadır. Ayrıca, hayvan modelleri tür farklılıkları nedeniyle her zaman dönüşümsel sınırlamaları olsa da, insan in vitro yöntemleri hastalığın biyolojisi ile ilgili gittikçe artan bir şekilde fizyolojik benzerlik kazanmaktadır. Bu nedenle insan in vitro çalışmaları, hayvan modellerine ihtiyaç duymadan hastalığın spesifik yönlerine net ve bağımsız bir odaklanmaya izin verir. Serbest yağ asitleri (FFA'lar) ile inkübe edilmiş insan hepatositlerinin kullanılması, NAFLD bağlamında karaciğer steatozunun temel çalışmalarına olanak verir. Birlikte kültürde hepatositlerin ve parankimal olmayan hücrelerin kullanılması, stellat hücre ve profibrojenik gen aktivasyonunun

çalışılmasına imkan tanır. İnsan karaciğer hücreleri ayrıca yapısal olarak sandviç veya sferoid kültürler halinde düzenlenebilir; buradaki hücre-hücre ve hücre-ekstraselüler matriks etkileşimleri fonksiyonel düşüşü azaltır ve deneysel yaklaşımların genişletilmesini mümkün kılar. İnce kesilmiş karaciğer dilimlerinde de benzer yaklaşımlar sağlanabilir.¹⁻³ Bu oluşturulmuş organotipik karaciğer in vitro sistemler, üç boyutlu (3B) multiselüler mimari ve dinamik bir mikro-ortam sağladığından, doğal insan karaciğerinin karmaşıklığına daha fazla benzemektedir.⁴ Karaciğerin organotipik in vitro sistemleri böylece ilaç güvenliği ya da hepatotoksisite gibi durumların test edilmesinde hayvan deneylerine alternatif oluşturmaktadır. Bu kanıtın klinik yansımalarıyla gelecek vadeden ilaçlar derinlemesine in vivo test edilebilecektir. Örneğin serbest yağ asitleri, glukoz, insülin, inflamatuvar sitokinlerle

© UEG 2018 Castro and Diehl.

Cite this article as: Castro RE and Diehl AM. Mistakes in animal models of nonalcoholic steatohepatitis and how to avoid them. *UEG Education* 2018; 18: 30–34.

Rui E. Castro is Principal Investigator at The Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa) and Assistant Professor at the Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugal. **Anna M. Diehl** is Director of the Duke Liver Center, Duke Clinical Research Institute, Durham, NC, USA.

Correspondence to: ruieduardocastro@ff.ulisboa.pt

Conflicts of interest: Rui E. Castro declares no conflicts of interest. Anna M. Diehl has received funding (research grants/clinical trial funding/consulting fees/lecture honoraria) from: Allergan, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myer Squibb, Cellgene, Conatus, Exalenze, Immuron, Intercept, Galectin, Galmed, Genfit, Gilead, Lumena, Madrigal, Metabolomics, Novartis, NGM Pharmaceuticals, Pfizer, Prometheus and Shire. She is working on a patent application associated with a prospective caspase target for NASH.

Published online: October 18, 2018

muamele edilen insan hepatositleri, stellat ve Kupfer hücrelerinden oluşan mikrosivü sisteminin NASH'te izlenen özel transkriptomik hücre sinyalizasyonu ve artmış de novo lipogenez, glukoneogenez, oksidatif stres, sitokin oluşumu, stellat hücre aktivasyonu gibi patofizyolojik değişiklikler gösterdiği saptanmıştır. Yine yağlı karaciğer potansiyel tedavisi için birçok klinik araştırmada test edilen obetokolik asit de bu mikrosistemde değerlendirilmiş ve yağlanma engelleyici, antiinflamatuvar ve antifibrotik etkileri olduğu görülmüştür ki bu da in vitro sistemlerin NASH tedavi ajanlarının test edilmesindeki önemini vurgulamaktadır.

Hata 2 İnsan NASH'inin tüm özelliklerini özetlemek için tek bir model belirlemek ve sadece karaciğere odaklanmak

Şu anda, hiçbir diyet veya genetik hayvan modeli, insan NASH'inin tüm patolojik özelliklerini özetlememektedir. Bu nedenle, araştırmacılar hastalığın belirli yönlerine odaklanmalı ve buna göre en uygun modeli seçmelidir. Sadece hepatik histopatolojiyi değil aynı zamanda insan NASH'inin genel metabolik karışıklığını yansıtan modeller daha anlamlıdır. Bu, hayvan modelinin biraz bir şekilde karaciğer steatozunu, intralobüler inflamasyonu, hepatoselüler balonlaşmayı ve perisinüzoidal fibrozu göstermesi gerekmekte bununla birlikte birtakım metabolik bozuklukları da kapsamına alması gerekmektedir. Bunlar; obezite (kilo alımı ve yağ kitlesi), vücut yağ dağılımı, insülin direnci (kan şekeri ve insülin seviyeleri), açlık hiperglisemisi, dislipidemi ve değiştirilmiş bir adipokin profili de ideal olarak modelde mevcut olmalıdır.^{8,9} İnsan davranışlarının ve biyolojisinin karmaşasına daha derinlemesine inerken, iştah ve besin seçimlerinin, fiziksel aktivitenin, vücut kompozisyonunun genetik ve humoral belirleyicilerinin yanı sıra, ekstrahepatik dokularda, özellikle adipoz dokulardaki metabolik regülasyon ve inflamasyonun NASH patogenezindeki rolü dikkate alınmalıdır. Önemli olan, eğer mümkünse, bu özelliklerin araştırılması ve raporlanmasıdır. Ek olarak, potansiyel anti-NASH ilaçların prelinik çalışmalarını için, biri obezite oluşturmak üzere kurgulanmış, öteki de histolojik olarak kanıtlanmış karaciğer fibrozlu birbirini tamamlayacak en az iki modele ihtiyaç duyulmaktadır.¹⁰

Hata 3 Genetik hayvan modellerinin bir kenara bırakılması

Diyetli hayvan modelleri, insan NAFLD ile en yüksek bağlılığı olan modeldir. Bununla birlikte, genetik hayvan modellerinin,

NASH gelişimi sırasında belirli yolların önemini aydınlatılmasında son derece yararlı olabileceği belirtilmelidir. Örneğin, adaptif bağışıklığın NASH'de ve HCC'ye ilerlemesinde kritik bir rolü olduğunu kanıtlamak için T-hücresi çıkarılmış fare dizilimleri kullanıldı.¹¹ Ayrıca, transgenik hayvan modelleri de NASH üzerindeki genetik arka planın etkisini açıklamak için elverişlidir. Belirli tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'lerin), en belirgin şekilde PNPLA3 ve TM6SF2 varyantlarının NASH ile ilişkili olduğu, özel monojenik koşulların ciddi NAFLD gelişimine yol açtığı iyi bilinmektedir.^{12,13} Bununla birlikte, çoğu genetik NASH fare modeli, hastalarda yaygın olarak değiştirilmeyen gen mutasyonlarını içerir (örneğin; ob/ob, db/db, foz/foz fareleri ve diğerleri). Bu durumda, bu modellerin değeri, metabolik homeostaza dahil olan izole edilmiş yolları ve ayrıca bunların düzenleme bozukluğunun sonuçlarını inceleme yeteneğinde yatmaktadır. Genetik modelleme ile modifiye edilmiş diyet modellerinin birlikte kullanılması NASH'deki inflamasyon ve fibrozise gidişi gösterebilmektedir.^{13,14} Geleneksel diyet modelleriyle karşılaştırıldığında, bu "karma" modeller genellikle daha kısa sürede daha ciddi bir hastalık fenotipi sergiler, böylelikle pratik ve/veya ekonomik açıdan cazibesini artırmaktadır.

Hata 4 Bir hayvan modelinin kısaltılmış bir zaman diliminde çalışmasını beklemek

NASH'li çoğu hayvan modelinin belirli bir fenotipi elde etmek için uzun bir süreye ihtiyacı vardır. Örneğin, modele bağlı olarak, önemli nekroinflamatuvar değişiklikleri olan veya olmayan farklı evrelerdeki steatoz derecelerinin elde edilmesi 4 ay kadar sürebilir. Fibrozisin gelişimi için genellikle ek süre gerekmektedir ve eğer fibrozis saptanmışsa da, genelde hafiftir. Son olarak, HCC gelişimine kadar doğal hastalık seyrini göstermeye çalışan çoğu model, ortalama olarak 12 aylık deneysel bir süreye ihtiyaç duyar. Uygulamada, uzun bir deneysel süreye ihtiyaç duyan hayvan modelleri, özellikle prelinik bir yol test edilirken, oldukça maliyetli olabilir. Bu nedenle, modelin süresini kısaltmak yararlı olacaktır. Ne yazık ki, bu neredeyse hiçbir zaman iyi bir seçenek değildir -NAFLD hastalık spektrumunun aşırı çeşitliliği, NASH'in hayvan modellerinin de doğal olarak değişken olduğu ve histopatolojik özelliklerin her zaman tutarlı olmadığı anlamına gelir. Örneğin, NASH'nin HCC'ye

ilerleyen çoğu hayvan modelinde, neoplastik nodül sayıları, büyüklük ve malignite derecesi hayvandan hayvana değişir ve genellikle öngörülemezdir. Bir hayvan modelinin belirli fenotipi göstermesi için gereken süreyi azaltmaya çalışmak, yalnızca fenotipik değişkenliği arttırmaya yarar ve istenen fenotipin elde edilmesini dahi önleyebilir. Tabii ki, bir kanserojen eklenmesi veya neoplastik nodüllerin ortaya çıkması için gereken süreyi kısaltmak için bazı modifiye diyetlerin kullanılması mümkün olsa da, sonuçlar yorumlanırken ele alınması gereken ekstra bir karmaşıklık nedeni olacaktır.

Hata 5 Tüm yağların aynı şekilde oluştuğunu farz etmek

NASH'in hayvan modelleri için diyet bileşimi, literatürde belirgin şekilde değişiklik gösterir, yağ kaynakları; domuz yağı, tereyağı veya hindistan cevizi, zeytin, mısır ve soya fasulyesi yağdır.¹⁵ Bu farklı yağ kaynakları, yağ asitleri (poliansatüre [PUFA], monoansatüre [MUFA], satüre/doymuş [SFA] ve trans [TFA]) bakımından farklı bileşimlere sahiptir. Bu asitler farklı metabolik işlemlerden geçmekte ve böylece karaciğerde değişken miktarlarda lipid birikimine yol açmaktadır.¹⁶ Genel olarak konuşursak, farklı SFA türlerinin değişik etkileri olmasına rağmen, tüm diyetsel SFA'lar ve TFA'lar karaciğer fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler.^{15,16} Bir çalışma, orta boy yağ asitlerinin uzun zincirli yağ asitlerine oranını artırmak için diyetle domuz yağını, hindistan cevizi yağı ile değiştirmenin farelerde yüksek-yagli diyet (HFD) kaynaklı NASH'ı hafiflettiğini göstermiştir.¹⁷ İnsülin direnci de diyetdeki lipid içeriğinden etkilenir ve SFA ile MUFA açısından zengin diyetlerle ortaya çıkması daha olasıdır. Buna karşılık, PUFA'ların tüketimi ile insülin direnci en aza indirilebilir.¹⁵ Diyetle dahil edilen yağ miktarı (yağ cinsinden bağımsız olarak), standart olmamakla birlikte, genellikle enerji içeriğinin % 30-60'ı arasında değişen orandadır. Bu türlü değişim de deneysel sonuçları önemli ölçüde etkileyebilir. Farklı yağ kaynaklı diyetlerin, kemirgen karaciğeri biyoenerjitiği ve oksidatif denge üzerindeki değişik etkilerine genel bir bakış 2016 yılında Kakimoto ve Kowaltowski tarafından yayınlanmıştır.¹⁵ Genel olarak, bir NASH diyetinde hangi tipte ve miktarda yağ olursa olsun gelecekteki yinelenebilirliği artırmak adına, HFD ve kontrol diyetinin bileşimi ideal olarak eşleştirilmelidir. Burada tek önemli değişiklik yağ içeriğinin kendisidir. Diyet içeriğinin hem kontrol hem de HFD grupları için, özellikle diyet yağının kaynağı ve türü açısından, yayınlarda açıkça belirtilmesi önerilir.

Hata 6 Fare suşunun dikkate alınmaması

Bir diyetin makrobesin ve yağ bileşiğine paralel olarak, beslenme süresinin yanı sıra kullanılan fare suşunun genetik arka planı/ türü de hastalığın şiddetini belirler. Çoğu modelde C57BL/6 fareleri kullanılmasına rağmen, doğal rekombinant ve diğer suşların NASH gelişimine daha fazla veya daha az duyarlı olabileceğinin bilmesi gerekir. Fare alt zincirleri bile herhangi bir deneyden önce dikkatlice seçilmelidir, çünkü temel farklılıklar olabilir. C57BL/6J fareleri, C57BL/6N farelerine kıyasla daha insüline dirençlidir.¹³ Şaşırtıcı bir şekilde, Jackson Laboratuvarı'ndan alınan C57BL/6J farelerinin nikotinamid nükleotid transhidrojenaz geninde (NNT), mitokondriyal fonksiyonu ve dolayısıyla NASH gelişimini etkileyebilecek, ancak diğer tedarikçilerden alınan C57BL/6J farelerini ve C57BL/6N farelerini etkilemeyen bir spontan mutasyon taşıdığı bildirildi.¹⁵ Bunlar bize, herhangi bir fare suşu tedarikçisini seçerken farkındalık gerektiğini göstermektedir. Başka bir örnek olarak, hem Alstrom sendromlu 1 (ALMS1)- yetersiz foz/foz C57BL/6J hem de foz/foz BALB/c farelerinin, YYD'de (yüksek yağlı diyet) kilo aldıkları, ancak NAFLD ile ilişkili karaciğer fibrozunun C57BL/6J suşunda daha şiddetli olduğu gösterilmiştir.^{13,18,19} Daha yakın bir zamanda Asgharpour ve arkadaşları, C57BL/6J ve 129S1/SvImJ tiplerinden elde edilen yeni bir izojenik B6/129 fare suşu yarattı. % 0.1 kolesterol+fruktoz/sükroz bakımından zenginleştirilmiş içme suyu içeren bir YYD ile, B6/129 fareleri, fibrozlu NASH geliştirmiş ve 32. haftadan itibaren karaciğer tümörlerinin oluşumu gözlenmiştir. Not olarak, bu farelerde NAFLD aktivitesi ve karaciğer fibrozu her iki ebeveyn suşuyla karşılaştırıldığında daha belirgindi ve yalnızca 129S1/SvImJ farelerinde karaciğer tümörleri geliştiği bildirilmiştir.²⁰

Hata 7 Cinsiyet farklılıklarını takdir etmemek (dikkate almamak)

Erkekler ve kadınlar, NAFLD duyarlılığı ve ciddiyetinde büyük farklılıklar gösterir ve insanlardaki duruma benzer şekilde, erkek kemirgenler, NASH'in gelişimine dişilerden daha duyarlı görünmektedir. Büyük ölçüde bu sebeple, in vivo çalışmalarda yalnızca erkek hayvanlar kullanılmaktadır. NASH'in farklı diyet modellerinde, erkek kemirgenlerin daha belirgin steatoz gösterdiği ve dişilere göre daha yüksek serum alanin aminotransferaz, kolesterol, TG ve leptin seviyeleri izlendiği gösterilmiştir.^{21,22} Östrojen veya henüz bilinmeyen diğer faktörlerin koruyucu rolü olduğunu öne sürerek, Fujii ve ark. sadece

erkek STAM farelerinin, ardışık olarak steatohepatit, fibroz ve karsinom geliştirdiğini benzer şekilde tespit etmiştir.²³ Gerçekten de, başka bir çalışmada miyeloid IKKβ eksikliğinin, Batı diyetiyle indüklenen obezite ve visseral adipoziteyi sadece kadınlarda önlediğini göstermiştir.²⁴ Östrojen, NASH duyarlılığı ve şiddetindeki cinsiyet farklılığından dolayı kaynaklanan önemli bir faktör olarak görünmektedir. NAFLD prevalansı 55 yaş ve üzeri kadınlarda daha yüksektir²⁵ ve menopoz öncesi kadın hastalarda hastalık şiddeti azalmıştır.²⁶ Postmenopozal kadınlar, visseral obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi NAFLD'nin ekstra hepatik komplikasyonlarını geliştirmeye daha eğilimlidir²⁷ ve östrojen tedavisi bu komplikasyonları hafifletir.²⁸

Kadınlardaki bu farklı duyarlılık hesaba alınmalı, belirli risk faktörlerini ve patofizyolojik moleküler ve hücresele devreleri inceleme fırsatı kaçırılmamalıdır. Bu nedenle, NASH'in dişi fare modelleri merakla beklenmektedir. Ayrıca, erkek fare çalışmaları eşlik ettiği zaman, NASH için yeni ve daha kesin yönlendirilmiş tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabilirler.

Hata 8 | Omik teknolojilerinden yeterince yararlanmamak

Hayvan modelleri ile NASH'in ne olduğunun tanımlaması hala belirsizliğini koruyor. Çok sayıda NASH hayvan modelinin böylesine karmaşık çok faktörlü bir hastalığı modellemek için sınırlı uygulanabilirliğine ek olarak, hayvan modellerinde NASH'in ayrıntılı bir tanımının olmayışı, etkin tedavi stratejilerinin doğru bir şekilde belirlenmesindeki zorluğu daha da artırıyor. Bu açığı azaltmak için, birçok araştırmacı şu anda insanlardan ve hayvan modellerinden elde edilen omik verilerden faydalıyor, burada klinik fenotip, genomik heterojenite, transkriptomik ve metabolomik değişiklikler belirli bir bilimsel soru veya belirli bir ilacı test etmek için ideal NAFLD hayvan modelini tanımlamak üzere birleştirildi.^{29,30} Açıkçası, farklı hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda gen ekspresyon profillerine bakılıp, insan NAFLD ile kıyaslandığında farklı derecelerde çakışma gösterecektir. Ancak, genel olarak ve şimdiye kadar, YYD ile beslenen farelerin karaciğerlerindeki gen ekspresyon paternleri, diğer modellerle karşılaştırıldığında insan NAFLD'sine daha çok benziyor gibi görünmektedir.³¹ Diyetteki izojenik B6/129 fare modelinde, 52 haftalık periyottaki hepatik gen ekspresyonu, insan karaciğer sirozuna benzer bir nitelikteydi ve spesifik insan moleküler alt sınıflarında gözlenen HCC'ye dönüştüren gen ekspresyonu ile uyumluydu.²⁰ Daha yakın zamanda, Tsuchida ve ark. hızlı seyirli,

ekstansif fibrozisli HCC oluşturan bir NASH fare modelini tarif etmiştir.³² Global transkriptom profili oluşturulmuştur. Bu profil için; kendi oluşturdukları HCC'li fare modelinden ve ayrıca iki insan NASH kohortundan ve daha önce yayınlanmış diyet, kimyasal/genetik NASH'li fare modellerlerinden faydalanılmıştır. Hayvan modellerinin, erken evredeki insan NASH'inkilere benzer şekilde düzensiz moleküler yollara sahip olduğu gösterilmiştir. Daha sonraki dönemde tümör geliştiren hayvanlar da insan HCC moleküler alt sınıflarına benzer bir transkriptomik yola sahipti.^{32,33} Bu çalışma, insan hastalığının ilerleyişine benzeyen daha anlamlı hayvan modellerinin izah edilmesi için omiklerin gücünü vurgulamaktadır.

Hata 9 Kritik sorunları veya "kötü" sonuçları yayınlamamak

Hayvan araştırması sonuçlarının yalnızca kabul edilmiş uluslararası standartlara uyduklarında; ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) yayınlanabilirler.³⁴ Temel hayvan deney standartlarının yanı sıra (Değiştirme, Azaltma ve Rafinaj) politikalarına da dikkat edilmeli, insani ve sağlıklı koşullarda araştırma yapılmalıdır. ARRIVE önerileri ayrıca, suş/genetik aslına uygunluğu, yavrulamanın takibi ve diyet/besin öğelerinin özellikleri gibi kullanılan hayvanların genişletilmiş ayrıntılarının da rapor edilmesini içerir. Daha önce belirttiği gibi, bunlar NASH hayvan modellerinde çok önemli faktörleri temsil etmektedir. Bununla birlikte, beklenmeyen/olumsuz sonuçların rapor edilmemesi veya yayınlanmaması sorunlar oluşturmada, özellikle yeni bir in vivo NASH modelini tarif ederken, hayvan verilerinin yetersiz yorumlanmasına neden olmaktadır. İnsan NASH'in karmaşık etiyojisi ve patolojisi nedeni ile tüm bileşenlerini içeren tek bir hayvan modelinin bulunmaması (ve mevcut her modelin kendine göre güçlü ve zayıf yanlarına sahip olması) göz önüne alındığında, yanlış pozitiflerin, yanlış negatiflerin oluşması ve sonuçların hatalı olması muhtemeldir. Buna tipik bir örnek, belirli bir modelin bildirilen fenotipini elde edememek ve bu bulguları yayınlamamaya karar vermektir. Eğer ARRIVE tavsiyelerine uyulursa, sonuçların uzman dergiler veya çevrimiçi bir veri seti yoluyla ulaşılabilir olması gerekmektedir ki bu bilgi araştırmacılar için hayati önem taşımaktadır. Bu veriler özellikle ilaç geliştirme çalışmaları ile ilgilidir; bu veri setleri olmadan preklinik sonuçlar eksik kalmaktadır. Kritik bilgilere dayanmadan da yeni klinik denemelere ilerlenemez.

Hata 10 Çalışmanın verilerini yorumlarken uç değerlerin ihmal edilmesi

Klinik öncesi hayvan çalışmalarının keşif niteliği göz önüne alındığında, çalışma verileri yorumlanırken aykırı değerler genellikle ihmal edilir, ancak ideal olan her zaman rapor edilmesidir. Potansiyel yanlışlıkların önüne geçmek için, dahil edilme ve dışlama kriterleri önceden belirlenmeli, kör ve randomize şekilde deneyler tasarlanmalıdır. Böylesi yanlış çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşma olasılığını, uygun şekilde tasarlanmış çalışmalarla karşılaştırıldığında üç kattan daha fazla artırdığı gösterilmiştir.³⁵ Uygun şekilde tasarlanmış çalışmalar için bile, aykırı (uç) değerler beklenir, özellikle normal dağılıma sahip ve büyük örneklemli verilerde kabaca 22 gözlemden 1'inde ortalama standart sapmanın iki katı veya daha fazla aykırılık gözlenir. Durum ne olursa olsun, NAFLD patolojisinin (veya tedavisinin) uç spektrumlarını gerçekten yansıtıp yansıtmadıklarını ortaya koymak için, aykırı değerler her zaman dikkatlice incelenmelidir.³⁶ Ayrıca, aykırı noktaları özellikle (yani, beklenen sonuçları destekleyip desteklemediğine bakılmaksızın) hariç tutmak, yanlış pozitifler ve yorumlama açısından çarpık sonuçlar doğurabilir. Son olarak, herhangi bir nedenle çalışma dışı bırakılan hayvanlar da her zaman rapor edilmelidir. Klinik araştırmalarda, Konsolide Raporlama Çalışmaları Standartları (CONSORT) ve Epidemiyolojide Gözlemsel Çalışmaların Raporlanması Güçlendirilmesi (STROBE) kılavuzları gibi raporlama standartları, belirli bir klinik çalışmada tüm düşünülen vakaların raporlanması gerektirir. Buna karşılık, birçok hayvan araştırması bu sayıyı bildirmekte zayıf not almıştır. Uç değerler dışarıda bırakıldığında sonuçlar 4 kat daha anlamlı çıkabilir ve böylelikle tedavinin etkinliğini % 200 oranında abartılı şekilde aktarılabilir.³⁷ Özet olarak, araştırmacılar tarafından kullanılan birçok farklı NASH hayvan modeli göz önüne alındığında, aykırı değerler ihmal edilmemelidir. Aykırı değerler, modelin kendine özgü özellikleri hakkında veya ilaç geliştirmede incelenen bileşiğin kendine has özellikleri hakkında önemli bilgiler sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Ijssennagger N, et al. Gene expression profiling in human precision cut liver slices in response to the FXR agonist obeticholic acid. *J Hepatol* 2016; 64: 1158–1166.
2. Oseini AM, et al. Translating scientific discovery: the need for preclinical models of nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Int* 2018; 12: 6–16.
3. Willebrords J, et al. Strategies, models and biomarkers in experimental non-alcoholic fatty liver disease research. *Prog Lipid Res* 2015; 59: 106–125.
4. Nakagawa S, et al. Molecular liver cancer prevention in cirrhosis by organ transcriptome analysis and lysophosphatidic acid pathway inhibition. *Cancer Cell* 2016; 30: 879–890.
5. Feaver RE, et al. Development of an in vitro human liver system for interrogating nonalcoholic steatohepatitis. *JCI Insight* 2016; 1: e90954.
6. Friedman SL, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018; 24: 908–922.
7. Boeckmans J, et al. Human-based systems: Mechanistic NASH modelling just around the corner? *Pharmacol Res* 2018; 134: 257–267.
8. Haas JT, Francque S and Staelens B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol* 2016; 78: 181–205.
9. Haczevni F, et al. Mouse models of non-alcoholic steatohepatitis: A reflection on recent literature. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 1312–1320.
10. Hansen HH, et al. Mouse models of nonalcoholic steatohepatitis in preclinical drug development. *Drug Discov Today* 2017; 22: 1707–1718.
11. Wolf MJ, et al. Metabolic activation of intrahepatic CD8+ T cells and NKT cells causes nonalcoholic steatohepatitis and liver cancer via cross-talk with hepatocytes. *Cancer Cell* 2014; 26: 549–564.
12. Mann JP, Semple RK and Armstrong MJ. How useful are monogenic rodent models for the study of human non-alcoholic fatty liver disease? *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7: 145.
13. Santhekadur PK, Kumar DP and Sanyal AJ. Preclinical models of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018; 68: 230–237.
14. Ibrahim SH, et al. Animal models of nonalcoholic steatohepatitis: eat, delete, and inflame. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 1325–1336.
15. Kakimoto PA and Kowaltowski AJ. Effects of high fat diets on rodent liver bioenergetics and oxidative imbalance. *Redox Biol* 2016; 8: 216–225.
16. Riordan JD and Nadeau JH. Modeling progressive non-alcoholic fatty liver disease in the laboratory mouse. *Mamm Genome* 2014; 25: 473–486.
17. Wang ME, et al. Increasing dietary medium-chain fatty acid ratio mitigates high-fat diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by regulating autophagy. *Sci Rep* 2017; 7: 13999.
18. Arsov T, et al. Adaptive failure to high-fat diet characterizes steatohepatitis in Alms1 mutant mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342: 1152–1159.
19. Bell-Anderson KS, et al. Coordinated improvement in glucose tolerance, liver steatosis and obesity-associated inflammation by cannabinoid 1 receptor antagonism in fat Aussie mice. *Int J Obes (Lond)* 2011; 35: 1539–1548.
20. Asgharpour A, et al. A diet-induced animal model of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular cancer. *J Hepatol* 2016; 65: 579–588.
21. Ganz M, Csak T and Szabo G. High fat diet feeding results in gender specific steatohepatitis and inflammome activation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8525–8534.
22. Stoppeler S, et al. Gender and strain-specific differences in the development of steatosis in rats. *Lab Anim* 2013; 47: 43–52.
23. Fujii M, et al. A murine model for non-alcoholic steatohepatitis showing evidence of association between diabetes and hepatocellular carcinoma. *Med Mol Morphol* 2013; 46: 141–152.
24. Matsushita N, et al. Gender difference in NASH susceptibility: Roles of hepatocyte Ikkbeta and Sult1e1. *PLoS One* 2017; 12: e0181052.
25. Yatsuji S, et al. Influence of age and gender in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2007; 37: 1034–1043.
26. de Ledingen V, et al. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J Hepatol* 2006; 45: 592–599.
27. Louet JF, LeMay C and Mauvais-Jarvis F. Antidiabetic actions of estrogen: insight from human and genetic mouse models. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 180–185.
28. Saglam K, et al. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on insulin resistance. *Endocrine* 2002; 18: 211–214.
29. Wooden B, et al. Using big data to discover diagnostics and therapeutics for gastrointestinal and liver diseases. *Gastroenterology* 2017; 152: 53–67.e3.
30. Goossens N and Jornayvaz FR. Translational aspects of diet and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2017; 9: E1077.
31. Teufel A, et al. Comparison of gene expression patterns between mouse models of nonalcoholic fatty liver disease and liver tissues from patients. *Gastroenterology* 2016; 151: 513–525.e0.
32. Tsuchida T, et al. A simple diet- and chemical-induced murine NASH model with rapid progression of steatohepatitis, fibrosis and liver cancer. *J Hepatol* 2018; 69: 385–395.
33. Castro RE and Diehl AM. Towards a definite mouse model of NAFLD. *J Hepatol* 2018; 69: 272–274.
34. Omary MB, et al. Not all mice are the same: Standardization of animal research data presentation. *Hepatology* 2016; 63: 1752–1754.
35. Beberta V, Luyten D and Heard K. Emergency medicine animal research: does use of randomization and blinding affect the results? *Acad Emerg Med* 2003; 10: 684–687.
36. Kuper CF, et al. Integrated analysis of toxicity data of two pharmaceutical immunosuppressants and two environmental pollutants with immunomodulating properties to improve the understanding of side effects—A toxicopathologist's view. *Eur J Pharmacol* 2015; 759: 343–355.
37. Holman C, et al. Where have all the rodents gone? The effects of attrition in experimental research on cancer and stroke. *PLoS Biol* 2016; 14: e1002331. ▶

Your NASH briefing

Mistakes in ...

- Townsend SA and Newsome PN. Mistakes in nonalcoholic fatty liver disease and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 39–41.
- Cuperus FJC, Drenth JPH and Tjwa ET. Mistakes in liver function test abnormalities and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 1–5.

EASL resources

- The LiverTree™ [<http://www.easl.eu/research/training-the-liver-study/easl-educational-tools/livertree>].

UEG Basic Science Course

- UEG Basic Science Course 2011 [<https://www.ueg.eu/education/conference-files/?conference=8>].

UEG Week

- “Fatty liver disease: Update 2017” session at 25th UEG Week 2017 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1840&conference=149>].
- “Co-administration of probiotic with omega-3 fatty acids in NAFLD management: evidence from animals to randomized clinical studies” presentation at 25th UEG Week 2017 [<https://www.ueg.eu/education/document/co-administration-of-probiotic-with-omega-3-fatty-acids-in-nafl-d-management-evidence-from-animals-to-randomized-clinical-studies/156126/>].
- “NAFLD-NASH: Where are we going?” session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1643&conference=144>].
- “Obesity, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and liver cancer” presentation at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/document/obesity-non-alcoholic-fatty-liver-disease-nafl-d-and-liver-cancer/116443/>].
- “Update on non-alcoholic steatohepatitis (NASH)” session at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1453&conference=109>].
- ‘New hope for fatty liver disease’ presentation at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/document/new-hope-for-fatty-liver-disease/116127/>].
- ‘The role of microbiota in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)’ session at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1274&conference=76>].

Standards & Guidelines

- European Association for the Study of the Liver (EASL),

European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388–1402 [<https://www.ueg.eu/education/document/easl-easd-easo-clinical-practice-guidelines-for-the-management-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease/125959/>].

- Chalasani N, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328–357. [<https://www.aasld.org/sites/default/files/NAFLD%20Guidance%202018.pdf>]
- Vajro P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: Position Paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Ped Gastroenterol Hepatol* 2012; 54: 700–713 [<https://www.ueg.eu/education/document/diagnosis-of-nonalcoholic-fatty-liver-disease-in-children-and-adolescents-position-paper-of-the-espghan-hepatology-committee/125980/>].
- Nobili V, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Ped Gastroenterol Hepatol* 2015; 60: 550–561 [<https://www.ueg.eu/education/document/indications-and-limitations-of-bariatric-intervention-in-severely-obese-children-and-adolescents-with-and-without-nonalcoholic-steatohepatitis-espghan-hepatology-committee-position-statement/150754/>].
- Byrne C, et al. NICE guideline NG49. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management. National Institute for Health and Care Excellence 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/non-alcoholic-fatty-liver-disease-nafl-d-assessment-and-management/141800/>].
- Further relevant articles can be found by navigating to the ‘hepatobiliary’ category in the UEG ‘Standards & Guidelines’ repository [<https://www.ueg.eu/guidelines/>] and via the EASL Clinical Practice Guidelines webpage [<http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines>].

Pankreasın kistik neoplazilerinde yapılan hatalar ve önleme yolları

J. Enrique Domínguez-Muñoz ve Marco Del Chiaro

Çeviri: Dr. Oğuz Bakkaloğlu

Pankreasın kistik neoplazileri (PKN) sık karşılaşılan ve klinik olarak zorlayıcı olabilen durumlardır. PKN'nin prevalansı yaşla beraber artar ve yapılan çalışmalara göre toplumdaki tahmini sıklığı % 2-45 arasındadır.^{1,2} PKN'lerin çeşidine göre biyolojik davranışı da değişiklik göstermektedir (iyi huyludan kötü huyluya kadar) ve bu çeşitlilik takibin ve tedavi yaklaşımlarının



Resim hakkı J.E. Domínguez-Muñoz'a aittir.

farklı olmasını gerektirir. Bu sebeple PKN'lerin doğru yönetilmesi, kansere ilerlemeyi önlemek ve aynı zamanda gereksiz uzun dönem yakın takipten ya da gereksiz girişimsel tanısal işlemlerden ve aşırı tedaviden kaçınılması için kritiktir. Bu makalede PKN'nin tanısı takibi ve yönetilmesi ile ilgili sık karşılaşılan hataları irdeleyip, bu hatalardan kaçınılması için stratejiler önerdik. Bu öneriler geniş ölçüde yakın dönemde yayınlanan PKN ile ilgili kanıt dayalı Avrupa kılavuzlarına dayanmaktadır.³

yöntemlerine ve kistik lezyonun sitolojik özelliklerine tamamlayıcı olarak dikkate alınmalıdır.

Hata 3 Her kistik lezyonda sitoloji için EUS ve İİAB yapılması

EUS-İİAB (ince iğne aspirasyon biyopsisi) sadece BT ve MR görüntülemeleri müphemken ve İİAB sonucunun kliniğin yönetimini değiştirmesi bekleniyorsa yapılmalıdır.³ Kist sıvısı incelemelerinde amilaz, lipaz, CEA düzeyleri ve sitoloji olmalıdır. Sadece EUS ile karşılaştırıldığında EUS-İİAB ve sonrasında yapılan kist sıvısı sitolojisi; müsinoz/non-müsinoz veya iyi huylu/kötü huylu PKN ayırımının daha yüksek doğrulukla yapılmasını sağlar; buna rağmen sitoloji bu durumda oldukça özgül olmasına rağmen duyarlılığı düşüktür.^{11,12,18}

Hata 4 Her PKN hastasının uzun dönem takip edilmesi

PKN'nin takibi kansere ilerleme riskine göre belirlenir. Seröz PKN tanısı alan hastaların bu lezyonların iyi huylu doğası sebebiyle takibine gerek yoktur.^{19,20} Aksine müsinoz PKN'lerin –hem MKN'nin hem de IPMN'nin– zamanla yüksek dereceli displaziye ve kansere ilerleme riski vardır. Bu sebeple eğer cerrahi endikasyonu yoksa MKN'si veya IPMN'si olan hastalar uzun dönem takip edilmelidir. Böyle olmakla beraber, MKN'si veya IPMN'si olan hastalar eğer komorbiditeleri sebebiyle cerrahi için uygun değilse uzun dönem takip edilmeleri de gerekli değildir.²¹⁻²⁴

Hata 1 Her kistik pankreatik lezyonun, lezyon türünün kesin tanımlanması için değerlendirilmesi

Bilgisayarlı Tomografi (BT) taraması, Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesi ve kolanjiopankreatografi (MR/MRCP) PKN'lerin gösterilmesinde uygun yöntemlerdir ve en sık MR/MRCP kullanılmaktadır. Fakat PKN'lerin kesin türünü tanımlamakta bu görüntüleme yöntemlerinin doğruluğu oldukça düşük kalmaktadır.⁴⁻⁹ Kesitsel görüntüleme ile kesin tanı konamadıysa; sonuçların klinik sürecin yönetimini değiştirmeyeceği durumlarda ileri tetkik yapılmamalıdır. (örn: cerrahi için kesin bir endikasyonun veya kontraendikasyonun olduğu ya da cerrahi endikasyonu olmayan küçük kistlerin olduğu vakalar).³

Hata 2 PKN'lerin kesin türünün tanısını koymak için kist sıvı incelemesine güvenmek

Kist sıvısında bakılan amilaz, lipaz ve karsinoembriyonikantijen (CEA) müsinoz ve non-müsinoz PKN'leri ayırt etmekte endosonografik ultrasonun (EUS) gücünü artırmasına rağmen bu biyomarkırların tanısal doğruluğu, kesin PKN türünü tespit etmek için çok düşüktür.¹⁰⁻¹⁶ Ayrıca kist sıvısında bakılan CEA ne müsinoz kistik neoplazi (MCN) ile Intraduktal papiller müsinoz neoplazinin (IPMN) ayırımında ne de iyi huylu müsinoz kistlerin yüksek dereceli displazi veya kanserden ayırımında yararlıdır.¹⁷ Bu sebeple kist sıvısında bakılan CEA PKN tipinin kesin tanısı için güvenilir değildir, CEA düzeyi görüntüleme

Pankreasın kistik neoplazileri	Malign potansiyeli
Müsinoz	
Intraduktal papiller müsinoz neoplazi (IPMN)	Düşükten yükseğe
Müsinoz kistik neoplazi (MCN)	Ortadan yükseğe
Nonmüsinoz	
Seröz kistik neoplazi (SCN)	Yok
Solid psödopapiller neoplazi (SPN)	Orta
Kistik pankreatit endokrin neoplazi (CPEN)	Orta

Tablo 1 | Pankreasın kistik neoplazileri tipleri ve malign potansiyelleri.

© UEG 2018 Domínguez-Muñoz and Del Chiaro.

Cite this article as: Domínguez-Muñoz J.E. and Del Chiaro M. Mistakes in pancreatic cystic neoplasms and how to avoid them. *UEG Education* 2018; 18: 35-37.

J. Enrique Domínguez-Muñoz is Director of the Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Spain. Marco Del Chiaro is Chief of Surgical Oncology, Director of the Hepato-Pancreato-Biliary Program, Department of Surgery, University of Colorado Anschutz Medical Campus, USA.

Correspondence to: juan.enrique.dominguez.munoz@sergas.es

Conflicts of interest: The authors declare they have no conflicts of interest in relation to this article.

Published online: November 29, 2018.

Hata 5 PKN'si olan hastaların takibinde BT taramasının kullanılması

PKN'nin tanımlanması için çok fazla pankreas protokollü BT taraması oldukça yüksek doğruluğa sahiptir. Çok fazla pankreas protokollü BT tanımı ancak pankretik parankimal fazda alınan ince kesitleri (<2.5 mm) olan incelemeleri kapsar. Yine de uzun dönem takipte tekrarlayan radyasyon maruziyetini önlemek için MR/MRCP tercih edilir. Ayrıca MR/MRCP mural nodül (yüksek dereceli displazi veya kanser için yüksek risk oluşturur), kist içi septasyonlar (PKN'nin kesin tanısına yardımcı olabilir) ve çoklu kistler (çoklu yandal IPMN tanısını destekler) gibi PKN özelliklerinin tanımlanmasında BT taramasına göre daha duyarlıdır.^{7,25-27}

Hata 6 Cerrahi için uygun endikasyonu olan IPMN'li hastaların takibe alınması

Cerrahi kaldırabilecek durumda olan IPMN'li hastalar için birkaç mutlak cerrahi endikasyonu vardır: sarılığın olması (tümör kaynaklı), yüksek dereceli displazi veya kanser için müspet sitoloji, kitle lezyon olması veya kontrast tutan ≥ 5 mm mural nodül varlığı, ana pankreatik kanalda ≥ 10 mm genişleme olması (Şekil 1).³ Cerrahi kaldırabilecek olan IPMN'li hastalarda takip ancak cerrahi endikasyonun olmadığı durumda uygundur.²¹ Cerrahi için bir göreceli endikasyonu (≥ 5 mm/yıl büyüme hızı, sarılık olmadan serum CA19.9 seviyesinde yükseklik, 5-9.9 mm arası ana pankreatik kanal çapı, ≥ 40 mm kist, yeni tanı diabetes mellitus, IPMN kaynaklı akut

Kesin endikasyonlar

- Tümöre bağlı sarılık
- Yüksek dereceli displazi ya da kanser ile uyumlu sitoloji
- Solid kitle ya da kontrast tutan mural nodül ≥ 5 mm
- Ana pankreatik kanal dilatasyonu ≥ 10 mm

Rölatif endikasyonlar

- Büyüme hızı ≥ 5 mm/yıl
- Sarılık olmadan yüksek serum Ca19.9 düzeyi
- Ana pankreatik kanal çapı = 5-9.9 mm
- Kist çapı ≥ 40 mm
- Yeni başlangıçlı diyabet
- IPMN sekonder AP
- Kontrast tutan mural nodül <5 mm

Şekil 1 | Cerrahiye tolere edebilecek IPMN hastalarında cerrahi endikasyonları

pankreatit, (<5 mm kontrast tutan mural nodül) olan hastalar ciddi komorbidite varlığında veya beklenen sağ-kalımın kısa olması durumunda takip edilebilir. Fakat iki veya daha fazla göreceli cerrahi endikasyonu olan hastalarda ya da ciddi komorbiditesi olmayan hastalarda takip uygun değildir.³ Belirtilmelidir ki, cerrahi için endikasyon ne kadar fazla ise lezyonun malign çıkma ihtimali de o derecede yüksektir.^{28,29}

Hata 7 3-5 yıl değişiklik göstermeyen IPMN'si veya MKN'si olan hastaların takibine ara verilmesi

IPMN'nin veya MKN'nin yüksek dereceli displazi veya kansere ilerleme riski zamanla arttığı gibi cerrahi gerektirecek endikasyonların (gerek klinik gerek görüntülemeye dayalı) ortaya çıkma ihtimali de zamanla artar. Cerrahi endikasyonu olmayan IPMN'si veya MKN'si olan hastaların takibine 3-5 yıl süresince anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş olsa bile cerrahi kaldırabilecekleri sürece ara verilmelidir.^{3,21-23,30}

Hata 8 IPMN'si olan hastaların çok erken ya da çok geç opere edilmesi

Cerrahi için mutlak veya göreceli endikasyonu olan hastaların IPMN ile ilişkili kanser riski yüksek olduğundan bu hastalarda IPMN'nin rezeksiyonu geciktirilmemelidir. Kötü huylu olma ihtimali cerrahi materyalin histolojik incelemesi olmadan kesin olarak dışlanamasa da; risk faktörlerinin olmadığı durumlarda IPMN'li hastalarda yüksek dereceli displazi veya kanser olma ihtimali düşüktür.²¹ Bu bağlamda ve genel kural olarak cerrahi rezeksiyon endikasyonu olmayan hastalar (kötü huyluluk risk faktörü taşımayan küçük kistler) takiplerinde cerrahi endikasyonu gelişene kadar ameliyat edilmemelidirler. Beklenen sağ kalım, hastanın uyumu, isteği ve cerrahinin riskleri bu çerçevede uygun klinik kararı vermek için önemlidir.

Hata 9 Cerrahi endikasyonu olan IPMN'li hastalarda parankim koruyucu pankreatektomi yapılması

Parankim koruyucu pankreatektomi, onkolojik pankreas rezeksiyonu ile kıyaslanabilecek kadar hatta daha da fazla morbiditesi olabilen, onkolojiye yönelik olmayan bir yöntemdir.^{31,32} Yüksek dereceli displazi veya kanser riski olan IPMN

nedeniyle cerrahi endikasyonu olan hastalara bu yöntem uygulanmamalıdır. IPMN'ye yönelik cerrahi yaklaşım standart lenfadenektomi ve onkolojik rezeksiyon olmalıdır.^{3,31,32}

Hata 10 Tipi belirlenmemiş kistleri olan hastaların uzun dönem takibine önem gösterilmemesi

Uygun tanı koyma sürecinin sonunda küçük kistlerin tipi belirlenemeyebilir. Buna rağmen tipi belirlenmemiş kist müsinoz olabilir ve zamanla kötü huylu dönüşüm riski artabilir. Bu sebeple tipi belirlenmemiş kistlerin cerrahi rezeksiyonu veya takibi için yan dal IPMN için kullanılan kurallar uygulanabilir. Yine de tipi belirlenmemiş küçük kistler sıkı ve kötü huyluluk için risk faktörleri yokken hastanın sağ kalımında etkileri yoktur.³³ Bu bağlamda, Avrupa Pankreasın Kistik Tümörleri Çalışma Grubu; kötü huyluluk için risk faktörünün olmadığı durumda tipi belirlenmemiş <15 mm kistlerin yıllık olarak tekrar değerlendirilmesini önerir, 3 yıl değişmez ise, hasta cerrahi yapılabilecek sağlıkta olduğu sürece, takip aralığı 2 yıla kadar uzatılabilir.^{3,34} Kötü huyluluk için risk faktörü olmayan tipi belirlenmemiş ≥ 15 mm kistler; ilk yıl 6 ayda bir, sonrasında yıllık takibe alınmalıdır.^{3,21}

Kaynaklar

1. de Jong K, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 806-811.
2. Girometti R, et al. Incidental pancreatic cysts on 3D turbo spin echo magnetic resonance cholangiopancreatography: prevalence and relation with clinical and imaging features. *Abdom Imaging* 2011; 36: 196-205.
3. European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018; 67: 789-804.
4. Del Chiaro M, et al. Comparison of preoperative conference-based diagnosis with histology of cystic tumors of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 1539-1544.
5. Jang DK, et al. Preoperative diagnosis of pancreatic cystic lesions: The accuracy of endoscopic ultrasound and cross-sectional imaging. *Pancreas* 2015; 44: 1329-1333.
6. Lee H-J, et al. Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. *Clin Radiol* 2011; 66: 315-321.
7. Sainani NI, et al. Comparative performance of MDCT and MRI with MR cholangiopancreatography in characterizing small pancreatic cysts. *Am J Roentgenol* 2009; 193: 722-731.
8. Visser BC, et al. Diagnostic evaluation of cystic pancreatic lesions. *HPB* 2008;10: 63-69.
9. Song SJ, et al. Differentiation of intraductal papillary mucinous neoplasms from other pancreatic cystic masses: comparison of multirow-detector CT and MR imaging using ROC analysis. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 86-93.

10. Al-Haddad M, et al. Performance characteristics of molecular (DNA) analysis for the diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 79–87.
11. Brugge WR, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1330–1336.
12. Cizginer S, et al. Cyst fluid carcinoembryonic antigen is an accurate diagnostic marker of pancreatic mucinous cysts. *Pancreas* 2011; 40: 1024–1028.
13. Gaddam S, et al. Suboptimal accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiation of mucinous and nonmucinous pancreatic cysts: results of a large multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 1060–1069.
14. Kadayifci A, et al. The value of KRAS mutation testing with CEA for the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Endosc Int Open* 2016; 4: E391–E396.
15. Khalid A, et al. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1095–1102.
16. Winner M, et al. The role of molecular analysis in the diagnosis and surveillance of pancreatic cystic neoplasms. *JOP* 2015; 16: 143–149.
17. Ngamruengphong S, et al. Cyst carcinoembryonic antigen in differentiating pancreatic cysts: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 920–926.
18. Sedlack R, Affi A, et al. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 543–547.
19. Jais B, et al. Serous cystic neoplasm of the pancreas: a multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatologists and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut* 2016; 65: 305–312.
20. Reid MD, et al. Serous neoplasms of the pancreas: A clinicopathologic analysis of 193 cases and literature review with new insights on macrocystic and solid variants and critical reappraisal of so-called 'serous cystadenocarcinoma'. *Am J Surg Pathol* 2015; 39: 1597–1610.
21. Del Chiaro M, et al. Survival analysis and risk for progression of intraductal papillary mucinous neoplasia of the pancreas (IPMN) under surveillance: A single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2017; 24: 1120–1126.
22. Crippa S, et al. Active surveillance beyond 5 years is required for presumed branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms undergoing non-operative management. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1153–1161.
23. Lawrence SA, et al. Should patients with cystic lesions of the pancreas undergo long-term radiographic surveillance?: Results of 3024 patients evaluated at a single institution. *Ann Surg* 2017; 266: 536–544.
24. Sahara K, et al. Effects of comorbidities on outcomes of patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1816–1823.
25. Sahani DV, et al. Diagnosis and management of cystic pancreatic lesions. *Am J Roentgenol* 2013; 200: 343–354.
26. Waters JA, et al. CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 101–109.

27. Pilleul F, et al. Preoperative evaluation of intraductal papillary mucinous tumors performed by pancreatic magnetic resonance imaging and correlated with surgical and histopathologic findings. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21: 237–244.
28. Goh BKP. International guidelines for the management of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9833–9837.
29. Sugiyama M, et al. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2003; 90: 1244–1249.
30. Nilsson LN, et al. Nature and management of pancreatic mucinous cystic neoplasm (MCN):

A systematic review of the literature. *Pancreatology* 2016; 16: 1028–1036.

31. Faitot F, et al. Reappraisal of pancreatic enucleations: A single-center experience of 126 procedures. *Surgery* 2015; 158: 201–210.
32. Goudard Y, et al. Reappraisal of central pancreatotomy a 12-year single-center experience. *JAMA Surg* 2014; 149: 356–363.
33. Kromrey M-L, et al. Prospective study on the incidence, prevalence and 5-year pancreatic-related mortality of pancreatic cysts in a population-based study. *Gut* 2018; 67: 138–145.
34. Das A, et al. Incidental cystic neoplasms of pancreas: what is the optimal interval of imaging surveillance? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1657–1662.

Your pancreatic cystic neoplasms briefing

UEG Week

- 'Cystic pancreatic lesions' session at UEG Week 2018 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1954&conference=153>].
- 'From guidelines to clinical practice: Cystic pancreatic lesions - differential diagnosis and management' session at UEG Week 2018 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=2051&conference=153>].
- 'New insights in the diagnosis of cystic pancreatic lesions' session at UEG Week 2018 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=2058&conference=153>].
- 'Pancreatic cystic tumours' presentation at 25th UEG week 2017 [<https://www.ueg.eu/education/document/pancreatic-cystic-tumours/155803/>] also available translated into Spanish [<https://www.ueg.eu/education/document/pancreatic-cystic-tumours-spanish-translation/171514/>].
- 'Rising Star: Pancreatic cystic neoplasias: Diagnostic approach and when to resect?' presentation at 25th UEG Week 2017 [<https://www.ueg.eu/education/document/rising-star-pancreatic-cystic-neoplasias-diagnostic-approach-and-when-to-resect/155667/>].

Society Conferences

- 'Management of cystic lesions of the pancreas' presentation at 11th EDS Postgraduate Course, Budapest 2017 [<https://www.ueg.eu/education/document/management-of-cystic-lesion-of-the-pancreas/148608/>].
- 'Pancreatic cystic lesions: When to sample them? How to follow them?' presentation from EFISDS & EPC Postgraduate Course 2015 [<https://www.ueg.eu/education/document/pancreatic-cystic-lesions-when-to-sample-them-how-to-follow-them/121062/>].
- 'IPMN - what have we learnt from the Guidelines?' presentation at EFISDS & EPC Postgraduate Course

2015 [<https://www.ueg.eu/education/document/ipmn-what-have-we-learned-from-the-guidelines/121064/>].

Standards and Guidelines

- European Study Group on Cystic Tumours of the Pancreas. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018; 67: 789–804 [<https://www.ueg.eu/education/document/european-evidence-based-guidelines-on-pancreatic-cystic-neoplasms/176627/>].
- Adsay V, et al. Pathologic evaluation and reporting of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and other tumoral intraepithelial neoplasms of pancreatobiliary tract - Recommendations of Verona consensus meeting. *Ann Surg* 2016; 263: 162–177 [<https://www.ueg.eu/education/document/pathologic-evaluation-and-reporting-of-intraductal-papillary-mucinous-neoplasms-of-the-pancreas-and-other-tumoral-intraepithelial-neoplasms-of-pancreatobiliary-tract-recommendations-of-verona-consensus-meeting/141791/>].
- Tringali A, et al. Intraductal biliopancreatic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) technology review. *Endoscopy* 2015; 47: 738–753 [<https://www.ueg.eu/education/document/intraductal-biliopancreatic-imaging-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-technology-review/125506/>].
- Buscarini E, et al. Italian consensus guidelines for the diagnostic work-up and follow-up of cystic pancreatic neoplasms. *Dig Liv Dis* 2014; 46: 479–493 [<https://www.ueg.eu/education/document/italian-consensus-guidelines-for-the-diagnostic-work-up-and-follow-up-of-cystic-pancreatic-neoplasms/126261/>].
- Del Chiaro M, et al. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas. *Dig Liv Dis* 2013; 45: 703–711 [<https://www.ueg.eu/education/document/european-experts-consensus-statement-on-cystic-tumours-of-the-pancreas/126249/>].

Barrett's
oesophagus

capsule
endoscopy

acute jaundice

small
bowel
bleeding

H. pylori
infection

paediatric
IBD

mouse
models
of NASH

tissue sampling
during
endoscopy

investigation
of GI motility
& function

short bowel

