

2017

www.ueg.eu/education

Hatalar...

Eozinofilik
özofajit

Alkolik karaciğer
hastalığı

KFT

Akut

PPI

Batın'da BT



H. Pylori

GÖRH'da
tanı

NAYKH

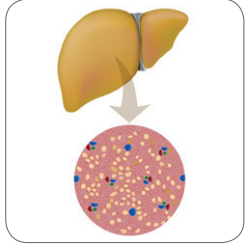
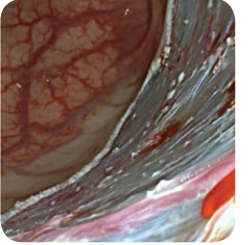
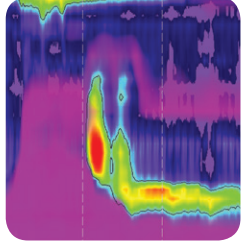
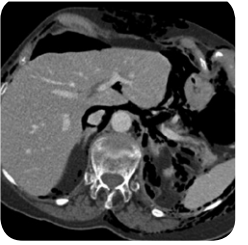
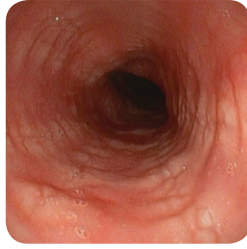
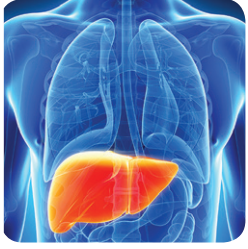
Endoskopik
rezeksiyon

İBH medikal
tedavisi

Doku
örnekleme

Telefon vakaları

İçerik



Vol 17 | 2017

- 1 **Karaciğer fonksiyonu testi anormalliklerinde yapılan hatalar ve bunları önleme yolları**
Frans J.C. Cuperus, Joost P.H. Drenth ve Eric T. Tjwa
- 6 **Eozinofilik özofajitte yapılan hatalar ve bunları önleme yolları**
Javier Molina-Infante ve Alfredo J. Lucendo
- 10 **Alkolik karaciğer hastalığında yapılan hatalar ve bunları önleme yolları**
Pedro Marques da Costa ve Helena Cortez-Pinto
- 15 **PPI'lerin kullanımında yapılan hatalar ve bunları önleme yolları**
Roos E. Pouw ve Albert J. Bredenoord
- 18 **Akut Batın'da BT değerlendirmesinde yapılan hatalar ve bunları önleme yolları**
Hameed Rafiee ve Stuart Taylor
- 24 **GÖRH tanısında yapılan hatalar ve bunları önleme yolları**
Sabine Roman ve François Mion
- 27 **Endoskopik rezeksiyondaki hatalar ve bunları önleme yolları**
Francesco Auriemma ve Alessandro Repici
- 30 **Telefonla danışılan vakalarda yapılan hatalar ve bunları önleme yolları**
Xavier Dray ve Philippe Marteau
- 33 **İBH medikal tedavisinde yapılan hatalar ve bunları önleme yolları**
Tim Raine ve Nik Sheng Ding
- 39 **Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında yapılan hatalar ve bunları önleme yolları**
Sarah A. Townsend ve Philip N. Newsome
- 42 **Helicobacter pylori enfeksiyonunun tedavisinde yapılan hatalar ve bunları önleme yolları**
Anthony O'Connor ve Colm O'Moráin
- 45 **Endoskopide doku örneklemede yapılan hatalar ve bunları önleme yolları**
Inês Pita, Pedro Bastos ve Mário Dinis-Ribeiro

Hatalar...

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY
uegeducation

2017
www.ueg.eu/education

Hatalar...

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, Bjorn Rembacken, Christen Rune Stensvold
E-öğrenim Yönetimi: Ulrike Kapp-Popov
Produksiyon Editörü: Jude Shadwell

UEG Eğitim Komitesi
Başkanı: Heinz Hammer
Komite Üyeleri: Mustapha Adham, Valerie Castro, Catalin Copaescu, Roberto De Giorgio, Dan Dumitrascu, Pierluigi Fracasso, Helmut Friess, Iva Hojsak, Georgina Hold, Tomáš Hucl, Simon Jackson, Johanna Laukkarinen, Tomica Milosavljevic, Charles Murray, Francesco Negro, Jaroslaw Regula, Harald Rosen, Janneke van der Woude

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

Tüm hakları saklıdır. Bu içeriğin kullanımı ueg.eu adresindeki Genel Koşullar ve Gizlilik Poliçesi'nin kabulüne bağlıdır.

Geniş anlamda, hatalar iki temel perspektiften incelenebilir – olumlu ve olumsuz.

Sezgisel olarak tıptaki hataların olumsuz yönlerine yoğunlaşsak da, her hatanın alınması gereken bir dersi temsil ettiğini de kabul etmeliyiz. Bu durum belki de en iyi şekilde Minna Antrim'in bir cümlesiyle açıklanabilir: "Deneyim iyi bir öğretmendir ama faturası ağır olur."

"Hatalar..." serisi klinik uygulamalarda ve araştırmalarda karşılaşılabilecek gizli tuzakları ve onlardan kaçınmanın yollarını siz hekimlere sunuyor. Böylece daha çok kişi, ek hatalar yapmaya gerek kalmadan olaylardan ders alabilir. Antrim'in ifadesine uygun olarak, daha büyük bir sınıfta ve ödenmesi gereken faturalar olmadan aynı, değerli öğretmene sahibiz.

"Hatalar..." serisinde ikinci yılımızı kutlarken son 12 ayda yayımlanan yazıların basılı koleksiyonunu sizlerle paylaşmaktan büyük bir zevk duyuyoruz. Karaciğer fonksiyon testleri sonuçlarının yorumlanması, PPI kullanımı, endoskopik rezeksiyon ve perianal hastalıkların yönetimi gibi konu başlıklarını içeren serinin, kariyerinin başındaki klinisyenler ve araştırmacıların yanı sıra profesyonel gelişiminde ilerlemiş olan hekimlere de yardımcı olacağını umuyoruz.

"Hatalar..." serisi UEG'nin e-öğrenim platformunun bir parçasıdır. Bu platformda online dersler, UEG kitaplığı ve son haberler bulunur. E-öğrenim fırsatları farklı tatlar bulundurur ve UEG, kullanıcılarına konuyu ve formatı seçme ve kişinin özel ilgi alanlarına, beklentilerine ve geçerliliğine göre şekillendirme fırsatı verir.

Hatalarımızdan ders alma potansiyelini ortaya çıkardıkları için UEG'nin Charles Murray (direktör) ve Natalie Wood (baş editör) tarafından yönetilen e-öğrenim ekibine ve başından beri bu çabayı destekleyen UEG yönetimi ve Eğitim Komitesi'ne teşekkür etmek istiyorum. Son teşekkürlerimi ise deneyimlerini, uzmanlıklarını ve bakış açılarını cömertlikle bizimle paylaşan yazarlarımıza ve seriyi benimseyip büyük bir başarıya ulaşmasını sağlayan okuyucularımıza gönderiyorum.

Tomer Adar,

UEG E-öğrenim Web Editörü ve "Hatalar..." Serisi Web Editörü

Çeviri editörü: Prof. Dr. Kadir Bal

Çeviri editör yardımcıları:
Prof. Dr. İbrahim Hatemi
Şilan Çete

Çevirmenler: Doç. Dr. Erdem Akbal
Doç. Dr. Talat Ayyıldız
Uz Dr. Murat Erkut
Doç. Dr. Yusuf Serdar Sakin
Doç. Dr. Suna Yapalı

“Hatalar...” serisinin 2017 yılında yayımlanan 12 başlığını bu bölümde bulacaksınız. Zaman geçmeden sizlere bu bölümü de sunmaktan kıvanç duyuyoruz.

Çeviri sırasında sadece bir kesimin değil gastroenteroloji camiasından büyük küçük herkesin yararlanabileceği ortak bir seri olduğu için zevkle çalıştık. Bu arada bazı bilgilerimiz tekrarlandı, bazıları yenilendi, eh hatalarımızı da gördük.

Öğrenmenin yaşı yoktur. Her dersin bir karşılığı vardır. Önemli olan hatalar zincirine kapılmadan öğrenmektir. Bazı deneyimlerimiz arkasında enteresan olaylar da yatabilir. Eğitimimiz sırasında herkesin yanında çok deneyimli hocalar da olmayabilir.

Bu gerçekleri de düşününce hata yapmadan hatalardan ders almanın ne kadar önemli olduğunu hepimiz takdir edersiniz diye düşünüyoruz.

Bu arada bizler de bu fırsatı vererek sizlere ulaşmasına izin veren UEG yönetimi ve Eğitim Komitesi ile bu seride deneyimlerini, uzmanlıklarını ve bakış açılarını cömertlikle bizimle paylaşan yazarlara da teşekkür ederiz.

Son olarak bu projede yer alıp değerli zamanlarından bize ayırarak bu serinin tercümesini yapan meslektaşlarıma, tercüme hatalarının düzeltilmesinde editör yardımcılığı yapan Sn. Prof. Dr. İbrahim Hatemi ve serinin toparlanmasında ve grafik tasarımında büyük emeği geçen Sn. Şilan Çete'ye teşekkür ederiz.

Prof. Dr. Kadir Bal

Prof. Dr. Serhat Bor

Karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Frans J.C. Cuperus, Joost P.H. Drenth ve Eric T. Tjwa

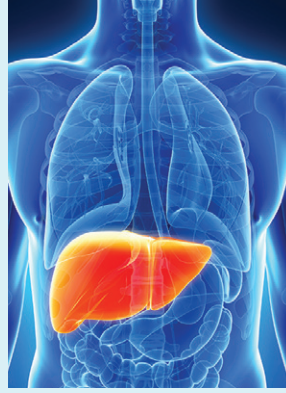
Çeviri: Doç. Dr. Suna Yapalı

Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) rutin olarak karaciğer hastalığının araştırılmasında kullanılırlar. KCFT anormalliklerinin doğru yorumlanması altta yatan hastalığın sebebinin, şiddetinin ve prognozunun değerlendirilmesini sağlar. Tanı konulduktan sonraki karaciğer enzim takibi tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir.

KCFT bozukluğu klinik pratikte sıklıkla karşılaşılan bir durum olduğu gibi, normal popülasyonun % 20'sinden fazla bir kısmında ise en az 1 kere KCFT yüksekliği olabilir.¹ Bununla birlikte, KCFT bozukluğu olan birçok hastada yapısal karaciğer hastalığı yoktur, çünkü bu testler önemli karaciğer hasarına veya karaciğer fonksiyon kaybına bağlı olmayan faktörlerden etkilenebilir. Örneğin, normal gebelik sırasında serum albümin seviyeleri plazma hacim genişlemesine bağlı düşer ve alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri plasental salınımına bağlı yükselir. KCFT yüksekliği karaciğer hastalığı dışında kardiyak ve iskelet kası hasarına bağlı gelişebilir. Diğer taraftan, kronik hepatit ve kompanse karaciğer sirozu gibi ileri karaciğer hastalığında KCFT normal olabilir.

Kısaca, KCFT'nin değerlendirilmesi hekimler için zorluk teşkil edebilir. Yukarıdaki gözlemler, bireysel KCFT'nin doğru bir şekilde anlaşılmasına ve sonuçların klinik bulgular ışığında yorumunun gerektiğini göstermektedir. Bu bakış açısı kendi başına bir amaç değildir; ancak KCFT bozukluklarının yorumlanmasında hataları önlemek için bir şablon görevi görebilir.

Takip eden bölümlerde, KCFT'lerinin yorumlanmasında sıklıkla yapılan bazı hataları ve bunların nasıl önleneceğini tartışacağız. Tartışmaların çoğu kanıta dayalı olmakla birlikte, kanıtın eksik olduğu durumlarda klinik tecrübelerle dayanmaktadır.



© Can Stock Photo Inc./Eraxion.

Hata 1 ALT ve AST'nin karaciğer fonksiyonlarının değil karaciğer hasarının belirteçleri olduğunun farkına varmamak

Karaciğer fonksiyon testi terimi aslında yanlış bir terimdir, çünkü çoğu KCFT karaciğerin fonksiyonunu ölçmez, ancak karaciğer hasarının belirteçleridir. Nitekim çoğu KCFT karaciğer testleri olarak ifade edilmelidir. Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), hepatoselüler hasarın biyokimyasal belirteçleridir. Hepatoselüler hasar sırasında bu enzimler sistemik dolaşıma sızmaktadır. ALT sitozolde, AST hepatositlerin sitozol ve mitokondrilerinde lokalizedir.² AST aynı zamanda iskelet kası, kalp kası ve eritrositler gibi diğer dokularda da bulunabilir. Serum ALT düzeyleri için normalin üst sınırının (NÜS) erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu da vurgulamak gerekir.³ Aminotransferaz yüksekliğinin seviyesi, hepatoselüler hasarın nedeni ile ilgili önemli ipuçları sağlar (Şekil 1)

- Kompanse siroz, kronik viral hepatit (B veya C) veya non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) olan hastalarda AST ve ALT düzeyi normaldir veya hafif yüksektir.^{4, 5} NÜS'inin 5 katının üstündeki düzeyler eşlik eden akut karaciğer hasarını gösterir.
- Alkolik karaciğer hastalığı (AKH)'nda AST düzeyleri $<8 \times$ NÜS ve ALT seviyeleri $<5 \times$ NÜS'dir.⁶
- Sarılığın eşlik ettiği akut viral ve toksik hepatitlerde AST ve ALT düzeyleri $> 25 \times$ NÜS'dir.^{7,8}
- İskemik karaciğer hasarı (şok karaciğeri, iskemik hepatit) sırasında AST ve ALT seviyeleri en yüksek düzeydedir ($>50 \times$ NÜS'ye kadar).⁹

Buna ek olarak, aminotransferaz yüksekliğinin altında yatan sebebi yorumlamak için AST: ALT oranı kullanılabilir. AST: ALT oranı $\geq 2:1$ ise ($\geq 3:1$ daha yüksek olasılıkla), alkolik karaciğer hastalığını

düşündürür.^{6,10,11} Alkolik karaciğer hastalarında ALT düzeyinin nispeten düşük olması, hem AST hem de ALT sentezinde bir koenzim olan piridoksin (vitamin B6) seviyesinin düşüklüğünden kaynaklanır.¹² ALT sentezi AST sentezinden daha fazla etkilendir. Alkol aynı zamanda mitokondriyal AST salınımına neden olan mitokondriyal hasara yol açar. Mitokondriyal AST, ALT veya sitozolik AST ile karşılaştırıldığında daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir (AST:~87 saat, ALT:~47 saat, sitozolik AST:~17 saat), ve bu nedenle alkol alımı kesildikten sonra bile uzun bir süre yüksek kalabilir.⁹ Alkol yoksunluğunda, eşlik eden kronik karaciğer hastalığının olmadığı durumlarda ALT: AST inversiyonu 30-90 gün içinde ortaya çıkar.

Hata 2 GGT ve ALP'nin karaciğer fonksiyonu yerine kolestazın belirteçleri olduğunun farkına varmamak

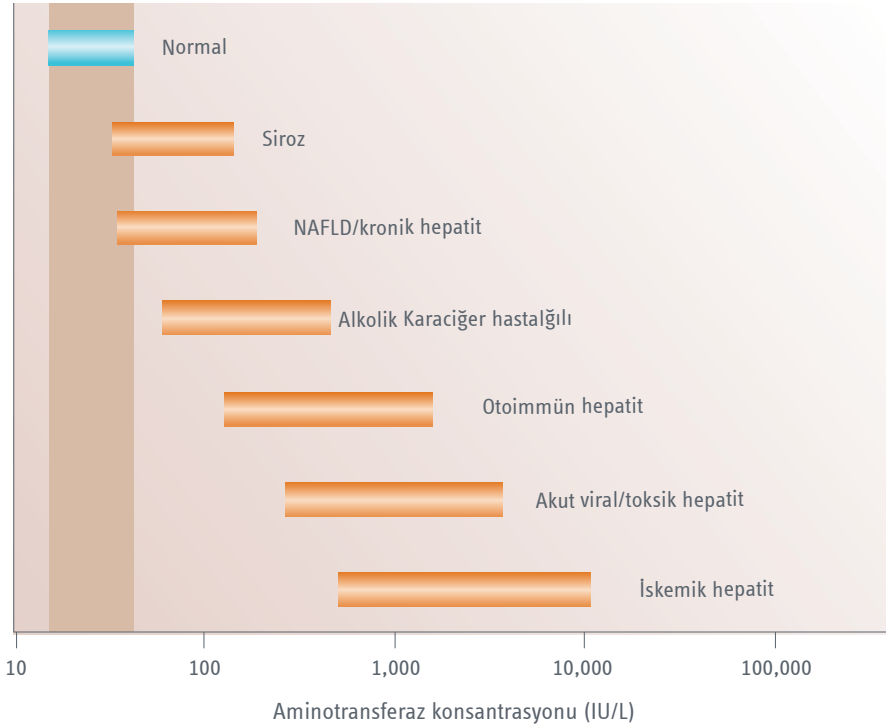
Gama glutamyl transferaz (GGT), karaciğer hastalığı için oldukça duyarlı, ancak spesifik olmayan bir enzimdir. GGT, çeşitli dokuların epitel hücre membranında eksprese edilir.¹³ Karaciğerde, GGT esas olarak biliyer epitel hücrelerinden eksprese edilir. GGT testi esas olarak iki durumda kullanışlıdır:

- AST: ALT oranı $> 2:1$ olduğu durumlarda yüksek GGT seviyesi alkol ile ilişkili karaciğer hastalığını düşündürür ve alkol yoksunluğunu izlemek için kullanılabilir (GGT seviyeleri, 2-6 hafta sonra normale döner).^{6,14}
- ALP seviyelerinin aksine, GGT seviyeleri kemik hastalıklarında yükselmez. ALP ve GGT'nin eş zamanlı olarak artışı böylelikle

© UEG 2017 Cuperus, Drenth and Tjwa. Cite this article as: Cuperus FJC, Drenth JPH and Tjwa ET. Mistakes in liver function test abnormalities and how to avoid them. UEG Education 2017; 17; 1-5.

Frans JC Cuperus, Joost PH Drenth and Eric T Tjwa are at the Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands.

Correspondence to: joostphdrenth@cs.com
Conflicts of interest: The authors declare there are no conflicts of interest.
Published online: January 26, 2017



Şekil 1 | Hepatoselüler hasarda aminotransferaz düzeylerinin yükselmesi. NAYKH, Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı.

serum ALP artışının karaciğere spesifik olduğunu işaret eder.¹³

İzole GGT yüksekliğinin karaciğer hastalığını veya aşırı alkol kullanımını belirlemede spesifitesi olmamakla birlikte, tanısız üstünlüğü hepatobiliyer hastalıklarda negatif prediktif değerinin (NPV) yüksek olmasıdır.¹ Serum GGT düzeyi, intrahepatik kolestaz sırasında nadiren normaldir. Bu kuralın istisnası, familyal intrahepatik kolestaz (PFIC) Tip 1 ve Tip 2 hastalarda görülür, çünkü bu hastalar normal GGT seviyeleri varlığında ciddi kalıtsal kolestatik karaciğer hastalığı bulgularına sahiptir. Bunun aksine, PFIC Tip 3 olan hastalarda GGT düzeylerinde belirgin bir izole yükselme bulunmasına rağmen genellikle hafif bir hastalık fenotipi bulunur.¹⁵

ALP, esas olarak karaciğerde eksprese edilen, ayrıca kemik, barsak ve plasentada bulunan karaciğer hastalığının nonspesifik bir belirleyicisidir. Karaciğer ve kemik hastalıkları, patolojik ALP yüksekliğinin en sık nedenidir. İzole ALP yüksekliğinin (örneğin GGT yükselmesi olmadan), kaynağının karaciğer olup olmadığının belirlenmesi için ALP fraksiyonu tayini gerekebilir.¹⁶ ALP, intrahepatik ve ekstrahepatik safra yolu tıkanıklığını saptamak için faydalıdır, ancak duyarlılığı GGT'den daha azdır.

- İntrahepatik ve ekstrahepatik bilyer tıkanıklıkta ALP genellikle NÜS'nin 4 katından yüksektir. ALP s entezindeki

artıştan kaynaklanır ve 1-2 günde yükselir. Tıkanıklığın düzelmesiyle, ALP yarılanma ömrünün 7 gün olması nedeniyle ALP birkaç günde normale geriler.⁹

- Safra yolu tıkanıklığı yokluğunda persistan ALP yüksekliği, primer biliyer kolanjit (PBK) için spesifitesi yüksek olan anti-mitokondriyal antikorların (AMA) belirlenmesini gerektirir.¹⁷ PBK hastalarında, ALP seviyeleri tedavi yanıtını izlemek için kullanılabilir ve nakilden bağımsız sağkalım ile ilişkilidir.¹⁸

Hata 3 Bilirubin, karaciğer fonksiyonlarının değil, karaciğerin ekskresyon kapasitesinin bir belirteci olduğunun farkına varmamak

Bilirubin, çoğunlukla yaşlanmış eritrositlerin yıkımı sonucunda oluşan hem'in mononükleer fagositik sistemde yıkılması sonucunda meydana gelir.¹⁹ Bilirubin plazma albuminine reversibl olarak bağlanır ve karaciğere taşınır. Karaciğere girdikten sonra, bilirubini daha fazla suda çözünür hale getiren ve böylece safra içine atılımını sağlayan UDP-glukuroniltransferaz enzimi ile konjuge edilir.²⁰ Barsakta, konjuge bilirubin, β -glukuronidaz enzimi ile konjuge olmayan bilirubine hidroliz edilir ve barsak mikroflorası tarafından ürobilinojen ve diğer ürobilinoidlere ayrılır. Bu ürobilinoidler kısmen yeniden emilerek, enterohepatik dolaşımdan sistemik dolaşıma geçebilir.²¹ Normal idrarda

ürobilinojen

bulunur, ancak konjuge bilirubin konjuge hiperbilirubinemi sırasında idrarda saptanır.

- İzole konjuge veya unkonjuge hiperbilirubinemi, genellikle, anlamlı kolestatik veya hepatoselüler karaciğer hasarını yansıtmaz.
- Konjuge hiperbilirubinemi, eşlik eden diğer KCFT bozukluğunda ekstrahepatik kolestaz, hepatoselüler hasar veya infiltratif karaciğer hastalığına bağlı olabilir. Bu nedenle, plazma konjuge bilirubin düzeylerinin bu durumların ayırıcı tanısında anlamlı bir rolü yoktur.
- Konjuge bilirubin seviyeleri, karaciğerin ekskretuar kapasitesinin göstergesi olup ileri karaciğer hastalığında prognoz tahmininde kullanılabilir. Sonuç olarak, plazma bilirubin seviyeleri, MELD ve Child-Pugh skorlarının bir bileşenidir.^{22, 23} MELD skoru, prognozu belirlemek ve karaciğer transplantasyonu için organ dağılım sistemini sağlamak için kullanılırken, Child-Pugh skoru ise, ileri kronik karaciğer hastalığında 1-yıllık ve 2-yıllık sağkalımı öngörür.

Hata 4 Kronik ve akut karaciğer hastalığında albumin düzeylerinin ve protrombin zamanının önemini yanlış yorumlama

Albumin plazma kolloid ozmotik basıncının % 75'inden sorumlu olan, en yüksek oranda bulunan plazma proteindir.²⁴ Albumin sentezi karaciğerde oluşur, albumin kaybı veya dilüsyonu sırasında iki katına çıkarılabilir. Albuminin yarılanma ömrü uzundur (14-20 gün), plazma albumin konsantrasyonu akut karaciğer hastalığında karaciğerin sentez fonksiyonunun bir belirteci değildir.⁹ Buna karşın, plazma albumin konsantrasyonu kronik karaciğer hastalığında (örneğin siroz), karaciğer fonksiyonunun önemli bir belirtecidir ve bu nedenle Child-Pugh skorunun da bir bileşenidir.

Protrombin zamanı, protrombinin ekstrinsik pıhtılaşma yoluyla trombine dönüştürülmesi için gereken zamanı ölçer. Bu yolak karaciğerde üretilen koagülasyon faktörleri II, V, VII ve X'e bağlıdır. Faktör VII sadece 6 saatlik bir plazma yarı ömrüne sahiptir ve protrombin zamanı akut karaciğer hastalığında karaciğerin sentez fonksiyonunun önemli bir göstergesidir. Örneğin, toksik hepatit sırasında masif hepatoselüler nekroz (>% 80), normal plazma albumin seviyeleri varlığında protrombin zamanında uzamaya neden olabilir. Tersine, kompanse sirozda, karaciğer fonksiyonunda belirgin bir azalma ortaya çıkana kadar protrombin zamanı tamamen normal kalabilir. Protrombin zamanı, sirozda düzeyi azalan antikoagülan faktörlerin (örn. protein C, protein S) üretimini

hesaba katmadığından, sirotik hastalarda kanama riskinin güvenilir bir belirteci değildir.²⁵

Laboratuvar analizlerindeki farklılıklar nedeniyle, protrombin zamanı şu anda uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) olarak raporlanmaktadır ve bu da laboratuvarlar arasında standardizasyonu sağlar. Protrombin zamanı hem MELD hem de Child-Pugh skorunun bir bileşenidir. Buna ek olarak, faktör V aktivitesi mortaliteyi öngörmek ve akut karaciğer yetmezliği sırasında karaciğer transplantasyonunun gerekliliğini değerlendirmek için kullanılan Clichy skoruna entegredir (Tablo 1).²⁶

Hata 5 Anormal KCFT sonuçlarının karaciğer dışı sebeplerini gözardı etmek

Bu makalede tartışılan hiçbir KCFT, karaciğere % 100 spesifik değildir. Bu nedenle, KCFT anormalliklerinin hepatik olmayan sebepleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu, özellikle izole KCFT anormallikleri için geçerlidir. ALT, AST'den daha çok karaciğere spesifiktir. Çünkü, AST iskelet ve kalp kası, böbrekler, beyin, akciğerler, pankreas ve alyuvarlarda da bulunabilir.³ Bu nedenle, orantısız veya izole AST yüksekliği, karaciğer dışı sebepleri akla getirmelidir. AST yüksekliğinin nonhepatik nedenleri arasında iskelet veya

kalp kası yaralanması, hipertiroidi veya hipotiroidi, hemoliz ve (nadiren) makro-aspartat aminotransferaz sayılabilir. Makro-aspartat aminotransferaz, AST'nin immünglobülinlere bağlanarak gecikmiş AST temizlenmesi sonucunda gelişir.²⁷

GGT, böbrek, pankreas, dalak, akciğer, kalp ve beyinde eksprese edilir.¹³ Genel olarak, izole GGT yüksekliği karaciğer hastalığının spesifik bir belirteci değildir çünkü diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, miyokard enfarktüsü, pankreas hastalığı veya böbrek yetmezliğinde yükselebilir. GGT düzeyleri, fenobarbital, karbamazepin veya alkol gibi enzim indükleyicileri (CYP2C, CYP3A, CYP1A) kullanan hastalarda da yükselebilir.²⁸

ALP, karaciğerde (izoenzim 1 ve 2), kemikte, barsakta ve plasantada bulunan birkaç izoenzimden oluşur. ALP, kökenini belirlemek için fraksiyonlara ayrılabilir. Kemik kökenli ALP, kemik hastalığında (örneğin Paget hastalığı, primer ve metastatik kemik tümörleri, osteomalazi, raşitizm, hiperparatiroidizm) ve hızlı kemik büyümesine bağlı olarak çocuklarda artar. Barsaktaki ALP, yağlı yemeklerden sonra 0 veya B kan grubuna sahip hastalarda ve ailesel ALP yüksekliği olanlarda artar.⁹ Karaciğer sirozu, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve barsak iskemisinde artmış barsak ALP izoenzim seviyeleri bildirilmiştir.³⁰ Plasental ALP izoenzimi, genellikle üçüncü trimesterde gebe kadınlarda yükselebilir.⁹ Plasental ALP'nin nadir

bir varyantı olan Regan izoenzimi, gonadal, ürolojik veya akciğer gibi kemik ile ilişkili olmayan kanserlerde de yükselebilir.³⁰ Elli yaşından sonra ALP düzeyleri (hem karaciğer hem de kemik) özellikle kadınlarda artma eğilimi gösterir.²⁹

Hipoalbuminemi, albumin sentezinde azalma (malnütrisyon, malabsorbsiyon), albumin dilüsyonu (örn. gebelik), albumin kaybı (örn. nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropati) veya katabolik durumlar (örn. enfeksiyon, travma, malignite) gibi çeşitli nonhepatik nedenlere bağlı olabilir. Karaciğer testi anormalliklerinin eşlik etmediği hypoalbuminemi genellikle karaciğer hastalığı ile ilişkili değildir.

Protrombin zamanı, dissemine intravasküler koagülasyon ve K vitamini fonksiyonunu etkileyen koşullar (intrinsek pıhtılaşma yolunun II, VII ve X pıhtılaşma faktörlerini aktive eden) gibi hepatik hastalığın yokluğunda çeşitli koagülasyon bozukluklarından etkilenebilir. Bunlar, warfarin kullanımı, kolestatik karaciğer hastalığı ve siroz gibi barsakta emilimin azalmasına bağlı olarak vitamin K eksikliğidir.³²

Hata 6 Akut karaciğer yetmezliğinde aminotransferaz düzeylerinin öneminin yanlış yorumlanması

Akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer hastalığının yokluğunda (günler ile haftalar içinde) akut masif karaciğer hasarı (örn. aminotransferaz yükselmesi), sarılık, koagülopati (INR > 1.5) ve ensefalopati gelişimi ile karakterizedir.³³ Bu durum genellikle bir ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılmadığı sürece kötü prognozudur. Doğru tanı ve karaciğer transplantasyonuna olan ihtiyacı belirlemesi son derece önemlidir.³⁴ Karaciğer transplantasyonunun gerekliliğini değerlendirmek için King's College ve Clichy kriterleri gibi çeşitli puanlama sistemleri önerilmiştir.^{26,35}

Akut karaciğer yetmezliğinin tanı ve prognozunda aminotransferaz düzeylerinin önemi sıklıkla yanlış anlaşılmıştır. Aşırı aminotransferaz yüksekliği, akut viral, toksik veya iskemik karaciğer hasarında ortaya çıkar. Ancak, bu düzeyler karaciğer fonksiyon kaybından çok akut hepatoselüler hasarı yansıtmaktadır. Sonuç olarak, sarılık, koagülopati ve ensefalopati yokluğunda belirgin aminotransferaz yükselmeleri akut karaciğer yetmezliği tanısına yol açmamalıdır.³³

Buna ek olarak, plazma aminotransferaz seviyeleri akut karaciğer yetmezliğinin başlangıcında belirgin şekilde artar, bilirubin ve ALP düzeylerinde nispeten ılımlı yükselmeler eşlik eder.

Karaciğer yetmezliği ilerledikçe, aminotransferaz seviyeleri düşer ve hepatoselüler

Skorlama sistemi	Prognostik faktörler
King's College kriterleri (OLT için)	<p>Asetaminofen ilişkili Akut Karaciğer Yetmezliği</p> <ul style="list-style-type: none"> pH < 7.3 veya yeterli sıvı resusitasyonu sonrası arteriyel laktat > 3.0 mmol/L veya Grade 3 ve 4 hepatik ensefalopati hastalarda; INR > 6.5 and serum kreatinin > 300 µmol/L (> 3.4 mg/dL)
King's College kriterleri (OLT için)	<p>Asetaminofen ilişkili olmayan Akut Karaciğer Yetmezliği Ensefalopati varlığı (Derecesinden bağımsız olarak) ve:</p> <ul style="list-style-type: none"> INR > 6.5 veya Aşağıdakilerden herhangi 3'ünün olması: <ul style="list-style-type: none"> Hepatik ensefalopati gelişmeden önce > 7 gün boyunca sarılık olması INR ≥ 3.5; serum bilirubin > 300 µmol/L (> 17.6 mg/dL) Etyoloji non-A, non-B hepatit İdiyosenkratik ilaç reaksiyonu
Clichy kriterleri (OLT için)	<p>Hepatik ensefalopati varlığı ve:</p> <ul style="list-style-type: none"> < 30 yaş hastalarda, Factor V seviyesi normalin < % 20 Grade 3 ve 4 hepatik ensefalopati hastalarda; INR > 6.5 VE serum kreatinin > 300 µmol/L (> 3.4 mg/dL) veya < 30 yaş hastalarda Factor V seviyesi normalin < % 30

Table 1 | Akut karaciğer yetmezliği şiddeti/transplantasyon gerekliliği için skorlama sistemleri. AKY, akut karaciğer yetmezliği, INR, international normalized ratio; OLT, Ortotopik karaciğer nakli.

pattern genellikle mikst veya kolestatik hale gelir. Aminotransferaz düzeylerinde bir azalma spontan düzelmeyi de gösterebilir, ancak hepatoselüler hücre kaybı nedeniyle karaciğer yetmezliğinin kötüleştiğini de gösterebilir. Karaciğer yetmezliğindeki bu ilerlemede tipik olarak bilirubin ve INR düzeyleri yükselir ve kötü prognozudur.²³ Buna karşılık, aminotransferaz düzeylerinde bilirubin ve INR normalleşmesinin eşlik ettiği azalma, karaciğer yetmezliğinin düzeldiğini gösterir.

Hata 7 Alkolik hepatiti aminotransferaz seviyelerinde belirgin yükselmelere dayanarak teşhis etme

Aşırı alkol tüketimi; hepatic steatoz, steatohepatit, fibrozis, siroz ve hepatoselüler karsinom gibi geniş spektrumlu karaciğer bulguları ile ilişkilidir. Alkolik hepatit ve siroz hem alkol bağımlılığının devam ettiği durumlarda anlamlı morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Tanıda güvenilir bir öykü alınması çok önemlidir, ancak bu her zaman mümkün olmayabilir. Aminotransferaz seviyelerinde belirgin yükselmeler (> 8 xNÜS) alkolik karaciğer hastalığı için atiptiktir ve eşzamanlı (örn. iskemik, toksik veya viral) karaciğer hasarı şüphesini de akla getirmelidir.⁶ Alkolik hepatitte en sık görülen laboratuvar anormallığı, plazma bilirubin seviyesinde bir artış olmasıdır. Diğer taraftan, aminotransferaz seviyeleri genelde 300 U/L'nin altında kalır ve nadiren 500 U/L'yi aşar.³⁶ Alkolik hepatitte diğer KCFT anormallikleri, yükselmiş GGT seviyeleri varlığında AST: ALT oranının > 2:1 olması, protrombin zamanının uzamasıdır.

Hata 8 Artan ALT düzeyleri olan hastalarda safra taşı hastalığını gözardı etme

ALT ve AST düzeyleri akut biliyer tıkanıklık sonrası oluşan ilk laboratuvar anormallığı olduğu için akut koledokolitiazis için mükemmel belirteçlerdir. Daha sonra plazma bilirubin, ALP ve GGT artışı ön plana çıkar. Buna ek olarak, artmış ALT düzeylerinin (> 150 IU/L) akut pankreatitin biliyer etiolojisi için pozitif prediktif değeri (PPV) % 95'tir.³⁷

Hata 9 İzole hiperbilirubinemi'de Gilbert sendromu tanısını önemsememek

İzole hiperbilirubinemi ağırlıklı olarak unkonjuge (toplamın >% 80'i) veya konjuge (>% 50) olabilir ve normalde önemli karaciğer hastalığını yansıtmaz. İzole unkonjuge hiperbilirubinemi genellikle, genel popülasyonun ~% 10'unda oluşan UDP-glukuronil transferaz geninin promotör bölgesindeki polimorfizmlerin

neden olduğu bilirubin konjugasyonunda kalıtsal bir defekt olan Gilbert sendromundan kaynaklanır.³⁸ Gilbert sendromlu hastalar; açlık, ağır egzersiz veya hastalık durumlarında hafif, tekrarlayan unkonjuge hiperbilirubinemi yakınları.³⁹ Tedaviye gerek yoktur ve en önemlisi hastalığın tanınması ve benign seyirinin bilinmesidir.⁴⁰

Ankonjuge hiperbilirubinemi sekonder olarak hemolitik hastalık da meydana gelebilir, bu durum aşırı bilirubin üretimiyle sonuçlanır. Hemolitik anemide ankonjuge bilirubin seviyesi genellikle 80 µmol/L'yi aşmaz ancak Gilbert sendromu varsa artabilir.⁴¹ İzole konjuge hiperbilirubinemi Rotor veya Dubin-Johnson sendromu olan hastalarda meydana gelir, ikisi de nadir görülen ve genelde çocuklarda rastlanan hastalıklardır. Bu sendromlar konjuge bilirubinün hepatic alınımlı/depolama (Rotor) ve atılımında (Dubin-Johnson) oluşan genetik bozukluklar sebebiyle meydana gelir.⁴²

Hata 10 İlaça bağlı karaciğer hasarının belirlenememesi

İlaça bağlı karaciğer hasarı (DILI), ilaçlar, fitoterapötikler ve diğer potansiyel toksik maddelerin yol açtığı karaciğer hasarını belirtir. DILI karaciğer hastalığının neredeyse her klinik şeklini taklit edebilir ve toksik maddenin tanımlanması zor olabilir. DILI tanısı üç kritere dayanmaktadır: (1) Sebep olan ilaç ile geçici (kronolojik) ilişki, (2) diğer muhtemel nedenlerin dışlanması ve (3) ilacın hepatotoksik potansiyeli ve özelliklerinin bilinmesi. Yakın zamanda kullanılan ilaçlarla semptomların başlangıcı arasındaki zamansal ilişkinin tanımlanmasında detaylı bir öykü önemlidir. Öyküde, reçeteli ve reçetesiz ilaçlar, vitaminler, diyet takviyeleri ve bitkisel ilaçlar sorgulanmalıdır. Örneğin, AST ve ALT düzeyi > 25 x NÜS olan hastalarda, asetaminofen kullanımının ayrıntılı olarak sorgulanması önemlidir. livertox.nih.gov web sitesi, hepatotoksik potansiyeli olan ilaçlar hakkında önemli bilgiler sağlar ve dolayısıyla DILI şüphesi varsa danışılmalıdır.

Kaynaklar

1. Donnan PT, et al. Development of a decision support tool for primary care management of patients with abnormal liver function tests without clinically apparent liver disease: a record-linkage population cohort study and decision analysis (ALFIE). *Health Technol Assess* 2009; 13: iii-iv-ix-xi-1-134.
2. Rej R. Aspartate aminotransferase activity and isoenzyme proportions in human liver tissues. *Clin Chem* 1978; 24: 1971-1979.
3. Ruhl CE and Everhart JE. Upper limits of normal for alanine aminotransferase activity in the United States population. *Hepatology* 2012; 55: 447-454.
4. Haber MM, et al. Relationship of aminotransferases to liver histological status in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1250-1257.

5. Bacon BR, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994; 107: 1103-1109.
6. Cohen JA and Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio—an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 835-838.
7. Bunchortavakul C and Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 587-607.
8. Rozen P, Korn RJ and Zimmerman HJ. Computer analysis of liver function tests and their interrelationships in 347 cases of viral hepatitis. *Isr J Med Sci* 1970; 6: 67-79.
9. Dufour DR, et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000; 46: 2027-2049.
10. Kazemi-Shirazi L, et al. Differentiation of nonalcoholic from alcoholic steatohepatitis: are routine laboratory markers useful? *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 25-30.
11. Sorbi D, Boynton J and Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1018-1022.
12. Diehl AM, et al. Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1984; 86: 632-636.
13. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38: 263-355. doi:10.1080/20014091084227.
14. Allen JP, et al. The role of biomarkers in alcoholism medication trials. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 1119-1125.
15. Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 (Suppl 1): S26-S35.
16. Fishman WH. Alkaline phosphatase isozymes: recent progress. *Clin Biochem* 1990; 23: 99-104.
17. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-267.
18. Lammers WJ, et al. Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014; 147: 1338-1349.e5.
19. Tenhunen R, Marver HS and Schmid R. Microsomal heme oxygenase. Characterization of the enzyme. *J Biol Chem* 1969; 244: 6388-6394.
20. Schmid R, Hammaker L and Axelrod J. The enzymatic formation of bilirubin glucuronide. *Arch Biochem Biophys* 1957; 70: 285-288.
21. Cuperus FJC, et al. Effective treatment of unconjugated hyperbilirubinemia with oral bile salts in Gunn rats. *Gastroenterology* 2009; 136: 673-82.e1.
22. Desmet VJ, et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520.
23. Kamath PS, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.
24. Rothschild MA, Oratz M and Schreiber SS. Serum albumin. *Hepatology* 1988; 8: 385-401.
25. Northup PG and Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1064-1074.
26. Bernuau J, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986; 6: 648-651.
27. Litin SC, et al. Macroenzyme as a cause of unexplained elevation of aspartate aminotransferase. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 681-687.
28. Rosalki SB, Tarlow D and Rau D. Plasma gamma-glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. *Lancet* 1971; 2: 376-377.

29. Schiele F, et al. Total bone and liver alkaline phosphatases in plasma: biological variations and reference limits. *Clin Chem* 1983; 29: 634–641.
30. McLachlan R, et al. Plasma intestinal alkaline phosphatase isoenzymes in neonates with bowel necrosis. *J Clin Pathol* 1993; 46: 654–659.
31. Fishman WH, et al. A serum alkaline phosphatase isoenzyme of human neoplastic cell origin. *Cancer Res* 1968; 28: 150–154.
32. Van Hooitegem P, Fevery J and Blanckaert N. Serum bilirubins in hepatobiliary disease: comparison with other liver function tests and changes in the postobstructive period. *Hepatology* 1985; 5: 112–117.
33. Lee WM, Stravitz RT and Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases position paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55: 965–967.
34. Lee WM, et al. Acute liver failure: summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47: 1401–1415.
35. O'Grady JG, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439–445.
36. Nguyen-Khac E, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1781–1789.
37. Tenner S, Dubner H and Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1863–1866.
38. Bosma PJ, et al. The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 1171–1175.
39. Felsher BF, Rickard D and Redeker AG. The reciprocal relation between caloric intake and the degree of hyperbilirubinemia in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1970; 283: 170–172.
40. Vitek L, et al. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels. *Atherosclerosis* 2002; 160: 449–456.
41. Kaplan M, et al. Gilbert syndrome and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a dose-dependent genetic interaction crucial to neonatal hyperbilirubinemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 12128–12132.
42. 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.

Your liver function test abnormalities briefing

UEG Week

- 'IBD and abnormal liver tests' presentation at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/ibd-and-abnormal-liver-tests/131342/>].
- 'Deranged liver and pancreatic biochemistry: What to do?' session at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1225&conference=76>].
- 'When do we need to assess liver function?' session at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1132&conference=76>].
- 'Common presentations in liver disease: Abnormal liver tests' presentation at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/document/common-presentations-in-liver-disease-abnormal-liver-tests/103982/>].
- 'Common presentations in liver disease: Abnormal liver tests' syllabus contribution at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/document/abnormal-liver-tests/101738/>].

Society conferences

- 'Common LFTs in pediatric hepatology' presentation as ESPGHAN Pediatric Hepatology Summer School

2014 [<https://www.ueg.eu/education/document/common-lfts-in-pediatric-hepatology/105592/>].

- 'Investigation of patients with raised transaminases' presentation, questions and discussion in the Hepatology session at ASNEMGE 2012 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1010&conference=31>].

Standards and Guidelines

- Kwo PY, Cohen SM and Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 18–35 [<http://www.nature.com/ajg/journal/v112/n1/full/ajg2016517a.html>].
- European Association for the Study of the Liver and Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015; 63: 237–264 [<https://www.ueg.eu/education/document/easl-aleh-clinical-practice-guidelines-non-invasive-tests-for-evaluation-of-liver-disease-severity-and-prognosis/125363/>].

Online resources

- LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [<https://livertox.nlm.nih.gov>].

Eozinofilik Özofajitli (EoE) olgularda yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

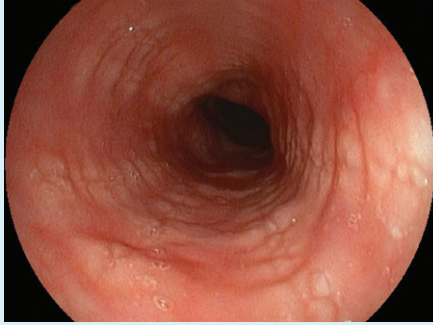
Javier Molina-Infante ve Alfredo J. Lucendo

Çeviri: Uz. Dr. Murat Erkut

Eozinofilik Özofajit (EoE), yemek borusuna hapsolmuş, immün aracılı inflamatuvar kronik bir durumdur. Klinik olarak EoE, özofageal işlev bozukluğu semptomlarıyla ve histolojik olarak eozinofil-predominant inflamasyonla karakterize edilir.^{1,2} Halihazırda EoE, kronik özofajitin gastro-özofajel reflü hastalığından [GÖRH] sonra gelen ikinci en sık rastlanan sebebidir. Disfaji ve çocuklar ile genç yetişkinlerde görülen dişler arasına besin sıkışmasının ise en başta gelen nedenidir.

EoE'nin ilk tanımlanması 1990'lerin ilk yıllarında olmuştur.^{3,4} Ancak o tarihlerde bu durum çoğunlukla önemsiz görülümüş ve GÖRH olarak tedavi edilmiştir. EoE'nin 2003'ten bu yana pediatrik ve yetişkin hastalarda çok daha sık görülmeye başlanmasıyla tanınma oranı da arttı, ama hastalığın tanı kriteri ve tedavisini çevreleyen karışıklık da aynı oranda büyüdü. EoE'nin teşhisi ve hastalığın yönetimi için oluşturulan ilk kılavuzlar 2007 yılında yayımlanmıştır ve EoE'nin farklı, yeni bir durum olarak açığa çıkmasına yardımcı olmuşlardır.⁵

2007'den bu yana EoE'nin tanı kriteri sık sık ve hızla değişmiştir. Özellikle son 5 yıl içinde terapötik etmenler için bulunan yeni kanıtlar artmıştır. Burada, EoE hastalarını tedavi ederken sıklıkla karşılaşılan sorunları tartışacağız. Tartışmamız gerçek kanıtlara dayanmaktadır ve hastalık hakkında en son hazırlanan kılavuzlardaki tavsiyelerle örtüşmektedir.⁶



Resim hakkı J Molina-Infante ve AJ Lucendo'ya aittir.

Hata 1 Özofageal biyopsi örneklerinde her yüksek büyütmeli alanda (HBA) ≥ 15 eozinofil tespit edilen her hastada EoE tanısı olduğunun varsayılması

EoE klinikopatolojik bir hastalıktır ve gerek klinik gerekse patolojik bulgular tek başına yorumlanmamalıdır. Özofagusun skuamoz epitelinde yoğun eozinofilinin tanımlanması tartışmasız anormal bir bulgudur ve altta yatan nedeni saptanmalıdır;^{1,2} bununla birlikte, sadece her HBA' da ≥ 15 eozinofilinin görülmesi EoE'yi tanımlamaz. Özofageal fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilecek semptomlar olmaksızın objektif özofageal eozinofili varlığı (ishalli bir hastada incidental bir bulgu olarak veya Barrett özofaguslu bir olgudan alınan biyopsi örneklerinde) mutlaka takip edilmelidir, ancak yeterli klinik bulgu olmadan EoE tanısı koyulmamalıdır. Ayrıca, farklı klinik ve histolojik özelliklere sahip çeşitli lokal ve sistemik hastalıklarda da özofageal eozinofili görülebilir (eozinofilik gastroenterit, akalazyza, parazitik enfeksiyonlar, hipereozinofilik sendrom, ilaç hipersensitivitesi, vaskülitler, pemfigus, bağ

dokus hastalıkları, graft-versus-host hastalığı) ve bu gruptaki hastalıklar EoE tanısı konmadan önce mutlaka ekarte edilmelidir.^{1,2,6}

Hata 2 EoE'yi ekarte etmek için özofageal pH monitörizasyonu yapılması

EoE için 2007 yılında belirlenen tanı kriterleri, hastalığın klinik ve histolojik özelliklerinin yanında, bir proton pompa inhibitörü (PPI) ile deneme tedavisini ve/veya özofageal pH monitörizasyonunu içermektedir.⁵ Sadece PPI tedavisine yanıt vermeyen veya özofageal pH monitörizasyonu normal olan hastalara EoE tanısı konulabiliyordu. Zıt olarak, PPI tedavisine yanıt veren veya patolojik asit maruziyeti olanlara ise GÖRH tanısı konulmaktaydı. Fakat, GÖRH ve EoE birbirinden spesifik olarak ayrılabilen hastalıklar değildir. Her iki hastalık da ağırlıklı olarak genç erkeklerde ve GÖRH 3 kişiden 1'inde görülmektedir. Bu nedenle, her iki durumun bir arada bulunma ihtimali yüksektir. Literatürdeki birçok seride EoE hastalarının % 30-40'ında GÖRH bulunduğu

bildirilmiştir (midede yanma olması veya patolojik pH monitörizasyonu sonucu ile tanımlanmıştır).⁷

Erişkin EoE hastalarında özofageal pH monitörizasyonunun PPI tedavisine cevabı öngörebilmek amacıyla kullanılmasının hatalı sonuçlar doğurabileceğine ışık tutan ilk prospektif çalışma da 2011'de yayınlanmıştır.⁸ Patolojik asit maruziyeti olan EoE hastalarının % 80'inde elde edilen PPI yanıtı, normal pH monitörizasyonuna sahip olguların % 33'ünde de elde edilmiştir. Bu sonuçlar, hem çocuk hem de erişkin hasta grubunda kısa süre önce yapılan bir meta- analizde de doğrulanmıştır.⁹ pH monitörizasyonu GÖRH'nin varlığını teyit edebilir; ancak EoE'yi ekarte ettirmez, asit maruziyeti için nedensel bir rol oluşturamaz veya PPI yanıtını öngöremez. Özofageal pH monitörizasyonu 2011'de yayınlanan tanı kriterlerinde yer almamaktadır ve teşhis amacıyla kullanılmamalıdır.¹

Hata 3 EoE'yi tetikleyen gıda antijenlerini ayırt etmek için gıda alerjisi testlerinin yapılması

EoE, çoğunlukla (sadece değil) gıda antijenleriyle tetiklenen kronik inflamatuvar bir özofagus hastalığıdır. Bu nedenle, tetikleyici gıdaları tanımlayabilmek için gıda alerjisi testlerinin yapılması mantıklı gibi görünmektedir. Diyetel önerilerin incelendiği bir

© UEG 2017 Molina-Infante and Lucendo.

Cite this article as: Molina-Infante J and Lucendo AJ. Mistakes in eosinophilic oesophagitis and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 17; 6-9.

Javier Molina-Infante is at the Department of Gastroenterology, Hospital Universitario San Pedro de Alcantara, Avda. Pablo Naranjo s/n, 10003, Caceres, Spain, and Centro de Investigación Biomedica En Red de Enfermedades Hepaticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain.

Alfredo J Lucendo is at Centro de Investigación Biomedica En Red de Enfermedades Hepaticas y Digestivas (CIBERehd), Madrid, Spain, and Department of Gastroenterology, Hospital General de Tomelloso, Vereda de Socuellamos s/n, 13700, Tomelloso, Spain.

Correspondence to: xavi_molina@hotmail.com
Conflicts of interest: JM-I and AJL have received research grants/clinical trial funding from Dr Falk Pharma.

Published online: February 23, 2017

meta-analizde, test sonuçları dikkate alınarak önerilen eliminasyon diyetinin ne yazık ki en düşük etkinlik oranına sahip olduğu tespit edilmiştir.¹⁰ Erişkinlerdeki eliminasyon diyeti çalışmalarında sürekli olarak düşük etkinlik saptanmış olup, pediatrik olgularda ise değişken sonuçlar elde edilmiştir.¹⁰

IgE- aracılı gıda allerjisinin aksine, IgE ile ilişkili olmayan gecikmiş hücre aracılı aşırı duyarlılıkla tetiklenen EoE, besin allerjisinin farklı bir şeklidir.¹¹ Cilt üzerinde veya hasta kanı ile yapılan besin allerjisi testlerinin çoğu, IgE aracılı yanıtları saptamaktadır. Gıdalara karşı ortaya çıkan gecikmiş tipteki allerjik reaksiyonları açıklamak için atopi yama testi kullanılabilir, ancak bu test EoE veya gıda allerjisi için standartlaştırılmış veya doğrulanmış değildir. Yetişkin EoE hastalarında allerjiye neden olan gıdaların tespiti için beş farklı cilt ve kan allerji testlerinin doğruluğunun değerlendirildiği çalışma sonuçlarına göre; IgE ve IgE-dışı aşırı duyarlılığı ölçen testlerden hiçbirisi, daha önce uygulanan ampirik 6-gıda eliminasyon diyeti (SFED) sonrası alınan yanıt ile allerjik reaksiyona neden olduğu tespit edilmiş gıdalara doğru bir şekilde tahmin edememiştir.¹² Bu nedenle, bu tanısal stratejinin yetişkinlerde kullanılmasından vazgeçilmelidir. Tek bir merkezde çocuklarda elde edilen en yüksek etkinlik % 53 olarak bildirilmiştir,¹³ ancak bu sonuç pediatrik veya erişkin olgular ile yapılan diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır.⁶

Hata 4 EoE'yi hafif ve ilerleyici olmayan bir hastalık olarak düşünmek

Tedavi edilmeyen EoE sıklıkla persistan özofageal inflamasyon ile ilişkilidir ve olguların çoğunda özofageal yeniden modellenme (remodelling) sonucunda striktür oluşumuna ve fonksiyonel anormalliklere yol açar. 200 İsviçreli erişkin EoE olgusunun incelendiği bir retrospektif seride, teşhisin 2 yıldan erken koyulması ile 20 yıldan geç anlaşılması ile özofagustaki striktür prevalansının % 46,5'ten % 87,5'e yükseldiği tespit edilmiştir.¹⁴ Benzer şekilde, yetişkin EoE hastalarındaki tanısal gecikme ile özofagus çapında daralma olduğu bildirilmiştir; ortalama 14.8 yılda tanı koyulduğunda özofagus çapı < 10 mm iken, 5 yıldan daha erken tanı koyulduğunda ise özofagus çapının \geq 17 mm olduğu tespit edilmiştir.¹⁵ Bu sonuçlar, ABD'de yapılan birkaç seride de desteklenmiş ve fibrostenotik özelliklere sahip olma ihtimalinin hasta yaşındaki her 10 yıllık artış için iki katından fazla arttığı bildirilmiştir.¹⁶

Bütün bu bulgular, tedavi edilmemiş EoE'nin doğal seyirinin inflamatuvar bir hastalıktan fibrostenotik bir hastalığa doğru süreklilik gösterdiğine işaret etmektedir.

Fakat, antiinflamatuvar tedavinin (örneğin PPI, topikal steroidler veya diyet tedavisi) hastalığın doğal seyirini tersine çevirip çeviremeyeceği konusu henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, pediatrik olgularda topikal steroidler ve diyet tedavisinin özofagusta meydana gelebilecek potansiyel fibrotik değişiklikleri engelleme kabiliyetini göstermiştir.^{17,20}

Hata 5 Tedaviye yanıtının sadece semptomatik olarak izlenmesi

Klinik ve histolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi gerekse de çoğu klinisyen tedavi sonrası EoE aktivitesini histolojik bulgular yerine²¹ genellikle semptom temelli olarak değerlendirmekte ve muhtemelen endoskopik prosedürlere olan ihtiyacı azaltmaya çalışmaktadır. Fakat, EoE'li olgularda PPI veya topikal kortikosteroidler ile farmakolojik tedavi sonrasında klinik ve patolojik bulgular arasında uyumsuzluk olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir.^{9,22} Histolojik düzelme olmadan semptomlar iyileşebilir veya fibrotik striktürlü olgularda inflamasyon bulguları düzelse de disfaji ve/veya gıda impaksiyonu devam edebilir. Buna ek olarak, pediatrik olgular semptomlarını ifade etmekte güçlük çekebilir; klinik manifestasyonlar erişkin döneme geçiş aşamasında tipik olarak değişir ve semptoma neden olan gıdalardan kaçınma veya yeme hızının değiştirilmesi gibi davranışsal modifikasyonlarla disfaji bulguları en aza indirilebilir.

Bu alandaki ilerlemelerden biri erişkin EoE hastaları için geçerli bir aktivite indeksinin (EESAI) geliştirilmesidir; EESAI ile, hastalar tarafından farklı gıda maddelerinin yenilmesi esnasında öngörülen güçlükler nicelendirilebilmekte ve aynı gıda maddeleri için diyetel veya davranışsal değişiklikler değerlendirilebilmektedir.²³ Ne yazık ki, son zamanlarda yapılan prospektif çok merkezli bir çalışma sonuçlarına göre, EESAI'nin yetişkin EoE hastalarındaki histolojik veya endoskopik remisyonu öngörebilme kapasitesinin düşük olduğu bildirilmiştir.²⁴ Bu nedenle, klinisyenlerin EoE'nin biyolojik aktivitesi hakkında yalnızca semptomatik olarak varsayımda bulunmalarını ve halen hastalık aktivitesinin doğru bir şekilde izlenebilmesi için özofageal endoskopik biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi gereklidir.

Hata 6 PPI tedavisine yanıt veren kişilerin hepsinde tanı olarak sadece GÖRH düşünmek

2007⁵ ve 2011¹ yıllarında yayınlanan kılavuzlarda açıkça belirtildiği için, birçok kişi

PPI tedavisine verilen yanıtın EoE'yi dışladığını düşünmektedir. Mide içeriğinin kronik reflüsüne bağlı olarak nötrofil ve lenfositlerin katıldığı Th1 inflamatuvar cevabı ve hafif eozinofilik infiltrasyon gelişerek GÖRH'na bağlı semptomlar ve/veya komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Özofagusun endoskopik görünümü GÖRH'de % 80 normal olabilir. Buna karşılık EoE, özofagus mukozasında eozinofilik infiltrasyon ile birlikte besin allerjenlerinin anormal Th2 inflamatuvar yanıtının ortaya çıkmasına neden olduğu kronik immünoallerjik bir hastalıktır. EoE'li olguların % 90'ında tipik endoskopik bulgular (halkalar, oluklar, eksüda, ödem ve striktürler) görülmektedir.

Çoğu erişkin olgulardan elde edilen veriler, EoE'nin klinik ve histolojik özelliklere sahip olan ve PPI tedavisinden fayda gören olguların (eski adıyla PPI-yanıtlı özofageal eozinofili) klinik, endoskopik, histolojik, moleküler düzeyde ve genetik olarak EoE'den ayırt edilemez olduğunu ortaya koymuştur.²⁵ Bu hasta grubunda kullanılan PPI monoterapisi, antienflamatuvar etkilerinin yanı sıra, EoE hastalarında kullanılan topikal steroidlerin etkilerine benzer şekilde, EoE'deki gibi anormal gen ekspresyonunu da tersine çevirir. Diyet veya topikal steroid tedavisine yanıt veren bazı EoE hastalarının PPI tedavisine de yanıt verdikleri gösterilmiştir.^{26, 27} Buna göre, PPI tedavisine yanıt veren olguların fenotipik, moleküler, mekanistik ve terapötik özellikleri güvenilir bir şekilde ayırt edilemediği sürece EoE dışında değerlendirilmesi mantıksız görünmektedir.

EoE'nin son dönemlerdeki tanımlamaya göre vonoprazana yanıt veren kişiler olarak ele alınması, asit reflüsünün hastalığın tetikleyicisi olarak önemini vurgulamaktadır.²⁸ Olgularda klinik yanıt elde edilen ilaç hangisi olursa olsun, PPI tedavisine cevap verenler EoE'nin klinik, endoskopik, histolojik, moleküler ve genetik özelliklerini göstermektedirler (ki bunlar geleneksel GÖRH olgularındakilerden kökten farklıdır). Bu hastalar, GÖRH olarak değil, EoE olarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmemelidir.

Hata 7 Özofagusta topikal steroid tedavisi olarak inhalerlerin kullanılması

Halen piyasada olan topikal steroid formülasyonları özofageal kullanım için tasarlanmadıkları gibi, EoE hastalarında kullanılabilmeleri açısından düzenleyici otoriteler tarafından onaylanmamıştır. İnhaler kullanımı sık olmasına rağmen, nebulize formülasyonlar ilaç verme yöntemi olarak uygun olmayabilir. Yetişkin EoE hastalarında, 8 hafta boyunca, günde iki kez,

1 mg Budesonid'in nebulize yolla ve visköz formunun oral yolla kullanımı randomize bir çalışmada karşılaştırıldı;²⁹ histolojik remisyon, oral yolla kullanımda nebülize formülasyona kıyasla belirgin olarak daha yüksekti ve bu durum özellikle distal özofagusta nükleer sintigrafik olarak ölçülen mukozal temas süresinin uzun olması ile korele idi.

Flutikazon veya Budesonid'in yutulabilen formlarının kullanımı, viskoziteyi artırmak için sukraloz, maltodekstrin veya bal ile karıştırılabilen aerosol formların kullanımına göre daha mantıklı gibi gözükmemektedir. Flutikazon veya Budesonid'in tek kullanımlık dozlar halinde folyo şeridinden kolayca serbest kalarak dil üzerine direkt olarak dökülmesi yoluyla yutulabileceği diskus formu da farklı bir alternatif olarak kullanılabilir. Normal uygulama yolu olmadığı halde, hastaların kendi kendine modifiye ederek kullandıkları bu formülasyonların halen mevcut olan klinik uygulamadaki zorlukları, muhtemelen özofageal uygulama için tasarlanmış topikal kortikosteroidlerin ortaya çıkmasıyla aşılacaktır. Bir faz II çalışma sonuçlarına göre, efervesan tablet veya visköz süspansiyon olarak verilen Budesonid ile sadece 2 haftalık tedavi sonrası iyileşme oranlarının % 100'e yakın olduğu gösterilmiştir.³⁰

Hata 8 Eliminasyon diyetinin farmakolojik tedavi ile kombine edilmesi

İnflamatuvar barsak hastalıklarında beklenen benzer şekilde, EoE için ideal tedavi sonlanma noktası, hastalık nüksünü ve ilgili komplikasyonları önlemek için klinik, endoskopik ve histolojik bulguların tam olarak düzelmesi olacaktır (derin remisyon).^{1,2,6} Bu amaçla, klinik ve histolojik remisyon sağlanan indüksiyon fazını; hastalık nüksünü önlemeyi, kalıcı remisyonu ve yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan bir idame fazı izlemelidir.³¹

Tek bir terapötik müdahale ile yukarıda belirtilen tüm terapötik hedefler sağlanmaya çalışmalıdır. Topikal kortikosteroid kullanmakta olan hastaların diyet kısıtlamalarına ihtiyaç yoktur ve diyetel tedavi seçilen hastalarda topikal steroid tedavisi eklenmemelidir. Kombide tedavi kullanılması ile potansiyel olarak yan etkilerin görülmesi ve yaşam kalitesinin bozulması söz konusu olacaktır, ek olarak hangi tedavinin remisyon sorumlusu olduğu ve iki tedaviden hangisinin idame rejimi olarak sürdürülmesi gerektiği tam olarak belirlenemeyecektir. Aynı zamanda, kombine tedavinin EoE çalışmalarında kullanılması ile sonuçlar yanıltıcı olacaktır ve tekrarlanamayacaktır.³² Zira, herhangi bir tedavi yöntemi (PPI tedavisi veya

SFED¹⁰) kullanılarak hem çocuklarda hem de yetişkinlerde yapılan EoE çalışmalarında tutarlı sonuçlar elde edilmiştir.

Hata 9 Süresiz sıkı diyet kısıtlamalarının tercih edilerek ampirik eliminasyon diyetinin gözardı edilmesi

EoE'nin ampirik eliminasyon diyeti (SFED) ile tedavisi ilk olarak Chicago'da 2006 yılında denenmiştir.³³ Chicago'daki pediatrik popülasyonda, gıda alerjisi ile en çok ilişkili bulunan 6 farklı besin grubu (inek sütü proteini, buğday, yumurta, soya, fıstık-fındık, balık ve deniz ürünleri) 6 hafta boyunca diyetten çıkarılmış ve olguların % 74'ünde klinik ve histolojik remisyon elde edilmiştir.³³ Benzer sonuçlar, 2014'te yayımlanan bir meta-analizde tüm yaş gruplarında elde edilmiştir.¹⁰ SFED'in etkinliğinin tespiti ve bu durumun tekrarlanabilir olduğunun anlaşılması ile sıkı diyet kısıtlamalarına ve çeşitli besin maddelerinin tekrar başlanması sonrası mükerrer endoskopi uygulamalarına olan ihtiyaç ortadan kalmıştır. Bu nedenle, daha az kısıtlayıcı olan ampirik diyetler değerlendirilmektedir.

SFED'e cevap veren olguların dörtte üçünde tetikleyici olarak ancak bir veya iki farklı besin maddesinin bulunabilmesi nedeniyle,³⁴ en yaygın besinsel tetikleyiciler olan süt, buğday, yumurta ve daha az oranda olsa da soya/baklagillerin diyetten çıkarılması ile 4-gıda eliminasyon diyeti (FFED) geliştirilmiştir. Yetişkin hastalarda yapılan ilk prospektif çok merkezli çalışmada, FFED ile % 54'lük bir iyileşme sağlanmış iken,³⁵ pediatrik hasta grubu ile yapılan farklı bir çalışma özetinde, FFED kullanımı ile % 71 oranında iyileşme elde edilmiştir.³⁶ FFED'e yanıt veren olguların arasında bir veya iki farklı gıda tetikleyicisi tespit edilmiştir; en yaygın tetikleyicilerin inek sütü ve buğday olduğu bildirilmiştir.^{35,36} 2-gıda eliminasyon diyeti (inek sütü ve buğday) ile yapılan çalışmaların ilk sonuçlarına göre, çocuk ve erişkin yaş gruplarında % 43 oranında remisyon elde edilebileceği ve olguların % 70'inde tek bir besin maddesinin tetikleyici olduğu tespit edilmiştir.³⁷

Günümüzde çoğunlukla ampirik diyet içerisindeki gıda gruplarının süresiz olarak diyetten uzaklaştırılması gerektiğine inanılmaktadır. Altı haftalık herhangi bir ampirik diyet uygulamasına yanıt verenlerde, her bir gıdanın eklenmesi sonrasında yapılan endoskopik değerlendirme ile tüm besin grupları yeniden verilebilir. Sonuç olarak, asıl hedef, teker teker yeniden verildiğinde özofageal inflamasyonu tetiklediği kanıtlanan gıdaların diyetten uzun süreli uzaklaştırılması ile kişiselleştirilmiş bir idame stratejisinin sağlanmasıdır.

Hata 10 Özofagus perforasyonu riski nedeniyle endoskopik dilatasyon işleminden kaçınma

EoE hastalarında uygulanan özofageal dilatasyon işlemi sonrası elde edilen erken verilere göre, ağırlıklı olarak özofageal perforasyon ve göğüs ağrısı olmak üzere işleme bağlı komplikasyon oranı yüksek bulunmuştur.^{38,39} Ancak, bu bulgular, 525 erişkin EoE hastasında uygulanan 992 endoskopik dilatasyon işlemi içeren literatürdeki ilk sistematik derleme ve meta-analiz sonuçlarına göre doğrulanmamıştır.⁴⁰ Tüm aynı merkezde olmak üzere, 3 özofageal perforasyon (% 0.3) ve sadece 1 hemoraji (% 0.1) olgusu bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre, majör komplikasyon oranları, diğer özofageal hastalıklarda (< % 1) uygulanan endoskopik dilatasyon işlemlerindeki sonuçlar ile benzerdir.

Fibrostenotik anormallikler (özofagus kalibrasyonunda daralma veya özofageal striktür varlığı) ile ilişkili disfaji veya gıda impaksiyonuna sahip olan ve tıbbi ya da diyetel tedavi ile yanıt alınmayan tüm EoE hastalarında endoskopik dilatasyon önerilmelidir.⁶ Yukarıda sözü edilen meta-analiz sonuçlarına göre, endoskopik dilatasyon işlemi sonrasında yüksek etkinlikte elde edilmiş, hastaların % 75'inde klinik düzelmeye sağlanmıştır.⁴⁰ Dilatasyon sonrası oluşan mukozal laserasyonlar, komplikasyon olarak değil, endoskopik prosedürün amaçlanan sonucu olarak düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Liacouras CA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allerg Clin Immunol* 2011; 128: 3-10.
2. Dellon ES, et al. ACG clinical guideline: Evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679-692.
3. Attwood SE, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 109-116.
4. Straumann A, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1419-1429.
5. Furuta GT, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-1363.
6. Lucendo AJ, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J Epub ahead of print 23 January 2017*. DOI: 10.1177/2050640616689525.
7. Molina-Infante J and van Rhijn BD. Interactions between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 749-758.
8. Molina-Infante J, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 110-117.

9. Lucendo AJ, Arias A and Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 13–22.
10. Arias A, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1639–1648.
11. Simon D, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy* 2016; 71: 611–620.
12. Philpott H, et al. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 223–233.
13. Spergel JM, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 461–467.
14. Schoepfer AM, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013; 145: 1230–1236.e2.
15. Lipka S, Kumar A and Richter JE. Impact of diagnostic delay and other risk factors on eosinophilic esophagitis phenotype and esophageal diameter. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 134–140.
16. Dellon ES, et al. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 577–585.
17. Aceves SS, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy* 2010; 65: 109–116.
18. Lieberman JA, et al. Dietary therapy can reverse esophageal subepithelial fibrosis in patients with eosinophilic esophagitis: a historical cohort. *Allergy* 2012; 67: 1299–1307.
19. Kagalwalla AF, et al. Eosinophilic esophagitis: epithelial mesenchymal transition contributes to esophageal remodeling and reverses with treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1387–1396.
20. Rajan J, et al. Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 147–156.
21. Schoepfer AM, et al. How do gastroenterologists assess overall activity of eosinophilic esophagitis in adult patients? *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 402–414.
22. Molina-Infante J and Lucendo AJ. Update on topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 388–397.
23. Schoepfer AM, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014; 147: 1255–1266.
24. Safroneeva E, et al. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2016; 150: 581–590.
25. Molina-Infante J, et al. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016; 65: 524–531.
26. Sodikoff J and Hirano I. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia does not preclude food-responsive eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 631–633.
27. Lucendo AJ, et al. Dual response to dietary/topical steroid and proton pump inhibitor therapy in adult patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 931–934.
28. Ishimura N, Ishihara S and Kinoshita Y. Sustained acid suppression by potassium-competitive acid blocker (P-CAB) may be an attractive treatment candidate for patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1203–1204.
29. Dellon ES, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012; 143: 321–324.
30. Miehlke S, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016; 65: 390–399.
31. Molina-Infante J, et al. Eosinophilic esophagitis: what can we learn from Crohn's disease? *United European Gastroenterol J* Epub ahead of print 29 September 2016. DOI: 10.1177/2050640616672953.
32. Kruszewski PG, et al. Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2016; 29: 377–384.
33. Kagalwalla AF, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1097–1102.
34. Molina-Infante J and Lucendo AJ. Letter: dietary therapy in eosinophilic esophagitis: do not test, just eliminate and reintroduce the most common food triggers. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 904–905.
35. Molina-Infante J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1093–1099.e1.
36. Kagalwalla A, et al. A multicenter study assessing the clinical, endoscopic and histologic response to four food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2015; 148 (Suppl 1): S-30.
37. Molina-Infante J, et al. OP323 Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 study. *United European Gastroenterol J* 2016; 4 (Suppl 1): A126.
38. Kaplan M, et al. Endoscopy in eosinophilic esophagitis: "feline" esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 433–437.
39. Cohen MS, et al. An audit of endoscopic complications in adult eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1149–1153.
40. Moawad FJ, Cheatham JG and DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 713–720.

Your eosinophilic oesophagitis briefing

UEG Week

- 'Oesophageal diseases: What's new in 2016?' session at UEG Week 2016 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1662&conference=144].
- 'Eosinophilic oesophagitis: Overlooked too often or searched for too fanatically?' session at UEG Week 2016. [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1646&conference=144].
- 'Therapy update: Eosinophilic oesophagitis' session at UEG Week 2015 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1431&conference=109].
- 'The immune invaders in GI diseases' session at UEG Week 2015 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1392&conference=109].

Standards and Guidelines

- Lucendo AJ, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* Epub ahead of print 23 January 2017 DOI: 10.1177/2050640616689525 [journal.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050640616689525].
- Liacouras CA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 3–20. [http://www.jacionline.org/article/S0091-6749(11)00373-3/abstract].

Online resources

- 'Eosinophilic esophagitis: The use of fluticasone powder' video by Dr Mark Holbreich on the use of fluticasone powder for the treatment of eosinophilic oesophagitis. [https://www.youtube.com/watch?v=b8tD_jyKLMf].

Alkolik karaciğer hastalığında yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Pedro Marques da Costa ve Helena Cortez-Pinto

Çeviri: Doç. Dr. Yusuf Serdar Sakin

Alkol kullanımı Avrupa'da karaciğer sirozu gelişiminin en yaygın sebebidir ve genel mortalitenin üçüncü önemli risk faktörüdür.^{1,2} Aslında, Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre alkole bağlı karaciğer sirozu dünyada yılda yaklaşık yarım milyon ölüme neden olmaktadır, bu ölümlerin % 50'sinin sebebi sirozdur.³ Alkole bağlı Karaciğer hastalığı (ABKH) çok yönlüdür ve progresyonunda birçok faktör rol alır. Aşırı alkol tüketen bireylerde aynı zamanda viral hepatit B veya C, alfa 1 antitripsin eksikliği veya hemokromatozis gibi genetik hastalıkları olabilir. Alkol tüketimi sıklıkla günlük alınan gram miktarı olarak hesaplanır ve alım miktarının karaciğer hasarı ile direk ilişkisi vardır. Günlük alkol tüketimi erkeklerde 30 g ve bayanlarda 20 g üzeri alkol ilişkili karaciğer hastalığı gelişimi riski için sınır tüketim miktarı olarak kabul edilir.⁴ Alkol miktarının yanı sıra, aşırı epizodik tüketim (AET) olarak tanımlanan, son 30 günde en az bir defa 60 gramdan fazla saf alkol alımı şeklinde tüketim paterni de hastalık gelişiminde önemli bir faktördür. AET ile ilişkili olarak, bu içme paterninde eşik miktar hakkındaki bilgiler kısıtlıdır.⁵ Her ne kadar alkol tüketimi ile ABKH arasındaki ilişki iyi tanımlanmış olsa da, ciddi hastalığın alkolü sadece aşırı miktarda tüketen bireylerde geliştiğini belirtmek gerekmektedir. Yine de, hastalık seyri içme paterinden çok fazla etkilenir, kaçınma veya aşırı içme periyotları açıkça progresyonunu değiştirmektedir.⁵



© Jude Shadwell

ABKH, basit yağlanmadan alkolik hepatitin klinik sendromu veya dekompanse siroz gibi daha ciddi hastalık evresine kadar olan değişik evrelerde gözlenebilir. Hatta bazen karaciğer kanseri ile bile komplike olabilir. Alkolik hepatit varlığında, Maddrey diskriminant fonksiyonu, Glasgow alkolik hepatit skoru ve ABIC gibi skorlar hastalığın ciddiyetini, kısa dönem süvri olasılığını belirleme ve özel tedavi gerekliliğini belirlemek amacıyla kullanılabilir. Daha sonra, 7. günde serum bilirubin seviyelerinde düşmeyi değerlendiren Lille skoru ile bir hafta sonraki prednizolon cevabı değerlendirilerek tedavinin devam edilip kesilmesine karar verilebilir.⁵

Sık bir hastalık olmasına rağmen, AKH'nın değişik şekillerde gözlenmesi hastalığın yönetiminde halen birçok zorluk ve görünmez tehlikeler olduğunu göstermektedir. Bu makalede, AKH'daki sık hataları güncel yönergeler ve bazı paradigmatik gerçek yaşam olgularına dayanarak tartışacağız.

Hata 1 Birden çok karaciğer hastalığı etyolojisi olan hastada alkolik hepatiti tanıyamama

Kronik hepatit C (bir yıl önceki tedavi sonrası viremik olmayan) ve uzun süredir siroz tanısı ile takip edilen erkek hasta acil servise hemodinamik bozukluk olmaksızın hematemez ile başvurmuştur. Beklendiği gibi, varis kanaması saptanmış ve bant ligasyonu ile tedavi edilmiştir. Basit bir vaka, değil mi? Bir sonraki sabah hastaya birazcık daha dikkatli

yaklaştınız. Hastada sarılık görülmüştür (total bilirubin 5.4 mg/dl) ve transaminaz seviyeleri hafif artmıştır (AST: ALT oranı >2) trombositopeni beklediğinizden biraz fazladır (45000/µL) ve lökositoz beklenenden biraz belirgindir (12.400/µL). Takip eden günlerde, bilirubin seviyesi artar (19 mg/dl) ve INR ve kreatinin seviyeleri de bozulur. Hasta şimdi evre III-IV hepatic ensefalopatide. Şimdi düşünmeye başladınız: yanlış giden bir şeyler mi var? Hasta neden akut kronik karaciğer

hastalığında (AKKH)? Enfekte mi? Alkol mü aldı? Aslında, önceki gelişleri alkol kötüye kullanımı ve rehabilitasyon programına birkaç yıl önce yönlendirildiğini göstermekte. Hasta başvuru esnasında alkol kullandığını inkar ediyor, ancak eşi aşırı alkol alıp eve geldiğini doğruluyor. Yani bu alkolik hepatit mi? Alkolik hepatit bir klinik sendromdur. Kinik belirtilerinin çoğu bu hastada mevcut (sarılık, AST: ALT >2 oranında olacak şekilde normalin üst limitinden 2-5 kat artmış ve bir inflamatuvar cevap sendromu var). Klinik tablo sıklıkla kötüleşerek AKKH'na ilerler. Aslında, başlangıç semptomu yukarıda bahsedilen komplikasyonlardan biri de olabilir. Histolojik olarak kanıtlanmış ciddi alkolik hepatit, dekompanse siroz hastalarının % 6'sını ve AKKH'nın dörtte birini oluşturur.⁶ Yüzde 25'e yakın olguda yukarıda bahsedilen klasik klinik kriterlere dayanarak alkolik hepatit tanısı yanlış olarak konmaktadır.^{7,8} Bu nedenle, alkol tüketimi sorusunu sormak çok önemlidir.

CAGE ve AUDIT (alcohol use disorders inventory test) veya kısa versiyonu olan AUDIT-C, zararlı ve tehlikeli miktarda içki içenleri iyi duyarlı ve özgüllükte saptar.^{9,10} İyi bir anamnez her ne kadar tanı için yeterli olsa da, ileride tartışılacağı gibi, karaciğer biyopsisi bazen alkolik hepatit tanısını doğrulamak için değerli bir yöntem olmaktadır.^{4,11} Sonuç olarak, her zaman alkolü düşünün, yoksa meslek yaşamınızda birkaç olgu kaçırabilirsiniz ve ileride göstereceğimiz gibi, hastanın yaşamını direk etkileyen özgül tedavi uygulama şansını kaçırmış olacaksınız.

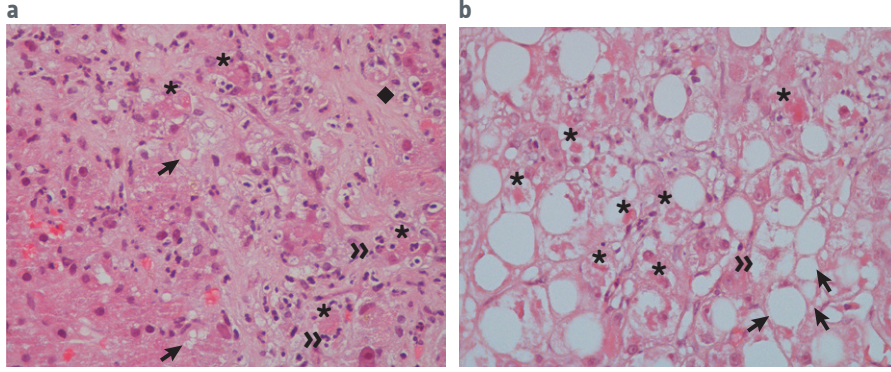
© UEG 2017 Marques da Costa and Cortez-Pinto. Cite this article as: Marques da Costa P and Cortez-Pinto H. Mistakes in alcoholic liver disease and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 17; 10-14.

Pedro Marques da Costa is at Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia - Hospital de Santa Maria, CHLN- EPE, Lisboa, Portugal.

Helena Cortez-Pinto is at Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia - Hospital de Santa Maria, CHLN- EPE, Lisboa, Portugal, Laboratório de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Portugal.

Correspondence to: hlcortezpinto@netcabo.pt
Conflicts of interest: The authors declare there are no conflicts of interest.

Published online: March 23, 2017



Şekil 1 | Alkolik hepatit hastasından alınan biyopsi örneklerinin histopatolojik görüntüleri. Haematoxylin ve eosinle (H&E) boyama. Yıldız işaretleri Mallory cisimciklerini ve oklar steatozu göstermektedir. a | Mallory cisimciklerini saran PMN infiltrasyonu (çift çentik) ve sklerozan hyalozis (dörtgen) görülebilir; steatoz esas olarak mikrovezikülerdir. b | Balonlaşma dejenerasyonu gösteren bir hepatosit (çentik); steatoz esas olarak makroveziküler. Dr Adilia Costa'nın izniyle.

Hata 2 Aktif alkol içen hastalarda siroz/ ciddi fibrozu değerlendirmek için artmış karaciğer sertliği değerleri ve trombositopeninin değerlendirilmesi

Birkaç yıl önce, 38 yaşında bayan hasta aşırı alkol alımı sonrası mental durumda değişiklik ile başvurdu. Karaciğer hastalığı öyküsü yoktu ama uzunca bir süre 80 g/gün alkol kullanımı mevcuttu. Makrositoz varlığı yanında, hafif artmış transaminaz seviyeleri (AST>ALT), artmış bilirubin seviyeleri ile içme paterni alkolik hepatit tanısını desteklemekteydi (Maddrey skoru 23). Hastada aynı zamanda hafif trombositopeni ve abdominal ultrason bulguları (diffüz hiperekojenite, hepatomegali ve hafif asit) mevcuttu, ancak özofagus varisi ve diğer portal hipertansiyon komplikasyonları yoktu. Siroz tanısı kesin değildi ve Fibroscan® (ECHOSENS, Fransa) kullanılarak elastografi yapıldı. 47 kPa eş etkinliğinde, sirozun varlığını kuvvetle destekleyen yüksek değer elde edildi. Ancak, taburcu sonrası ve alkolden uzak durarak geçirdiği birkaç ay sonrası, karaciğer sertliği değeri 8 kPa'a düştü ve sirozun hiçbir belirtisi saptanmadı. Ek olarak, başvuru esnasında düşük olan trombosit (102000/ mcl) alkolü bıraktıktan 3 hafta sonra normale döndü.

Alkol alımı artmış karaciğer sertliği ile ilişkilidir ve alkol alımı bırakıldığında % 10 azalma gösterir.^{12,13} Bu nedenle, karaciğer fibrozisi karaciğer sertliği değerlerine göre yaklaşık % 27 kadar fazla hesaplanır.¹⁴ Ancak son zamanlarda, Thiele ve arkadaşları alkolün indüklediği fibrozis ve siroz değerlendirmesi için iki elastografi tekniğini (Fibroscan® ve Aixplorer® [SuperSonic Imagine, France]) karşılaştıran prospektif bir makale yayınladılar.¹⁵ Her iki teknikte yüksek negatif prediktif (NPV) ve orta pozitif prediktif değerle (PPV) birlikte belirgin fibrozis için 9.6 kPa ve 10.2 kPa ve siroz için 19.7 ve 16.4 kPa

değerlerini arak yüksek oranda doğrulukla (>0.92) saptadıklarını göstermişlerdir. Bu çalışmada, aktif alkol alımı karaciğer sertliğini etkilememiştir. Diğer taraftan, alkolik hepatitte bulunan belirgin inflamasyon ve konjesyon alkolik hastalarda artmış karaciğer sertliğini açıklayabilir.^{16,17} Fernandez ve arkadaşları AST ve karaciğer sertliği seviyelerinde fibrozisin ileri evrelerinde daha belirgin olan bir pozitif korelasyon saptamışlardır.^{16,18} Alkolik hepatit karaciğerinde oluşan inflamatuvar sürecin diğer olası sonucu ise, sinüzoidal direnç ve akımda artma sonucu, hastalarda siroz olmasa bile, portal hipertansiyon oluşmasıdır.¹⁹ Bu hem TNF α aşırı üretimi ile oluşan fonksiyonel düzenlemeler, hem de sinüzoidal kapillarizasyon ve perisinüzoidal fibrozis gibi yapısal değişiklikler ile açıklanabilir.^{20,22}

Alkolün diğer iyi bilinen toksik etkisi ise direk (ancak geri dönebilir) kemik iliği süpresyonudur. Muhtemelen artmış reaktif aldelitler hematopoetik sistem üzerinde etki ederek, ineffektif megakaryopoez, platelet yaşam döngüsünde azalma ile trombositopenide kötüleşmeye neden olmaktadır.^{23,24} Toparlarsak karaciğer sertlik değeri ve trombositopeni aktif alkol alanlarda, özellikle belirgin fibrozis/siroz ile uyumlu saptanıyorsa, dikkatli değerlendirilmelidir. Bahsedilen nedenlerden dolayı, alkol kullanımının kesilmesi ve varsayılan inflamasyonun azalması sonrası ölçümlerin tekrarlanması en iyi yöntemdir.

Hata 3 Aktif olarak alkol tüketen hastalarda artmış demir parametrelerini olası hemokromatoz olarak yorumlamak

Uzmanlığımın ilk yıllarında, Angola'dan hepatic ensefalopatinin değerlendirilmesi için bir hasta geldi. Asit ve evre II ensefalopati bulguları gösteren aşikar siroza neden olmuş

alkol kötüye kullanımı vardı. Aynı zamanda transferrin saturasyonu % 55 ve ferritin seviyesi 352 ng/ml idi, bu nedenle ben bu hastanın alkolik sirozun yanı sıra hemokromatoz olabileceğini düşündüm. Açıkçası hatalıydım ve çok ucuz olmayan HFE gen testi negatif sonuç verdi. Hemokromatozun genetik temelli tespit edilebilmesi, AKH'da siderozun yüksek oranda varlığının neden olduğu karışıklığa biraz açıklama getirmiştir.²⁵ Ferritin ve transferrin gibi demir metabolizma göstergelerinin AKH hastalarının üçte birinde arttığı gösterilmiştir.^{25,26} Bu demir aşırı yüklenme durumunun en azından bir kısmının sebebi hepsidin negatif düzenlenmesi ile açıklanabilir.^{27,28} Aslında, yabanıl (wild) tip allele için homozigot olan AKH hastaları ile karşılaştırıldığında, HFE geninde C282Y heterozigot mutasyonu olan AKH hastalarında artmış hepatic demir depoları olduğu gösterilememiştir.^{25,29} Aynı durum H63D mutasyonu taşıyan hastalarda da mevcuttur.³⁰ Tam tersine, hemokromatozis hastalarının yoğun içki tüketmeleri bulgusu, alkolün etkili bir kofaktör olarak siroz gelişiminde rol aldığı şeklinde açıklanabilir. Aslında, C282Y homozigot hemokromatoz hastalarında yapılan bir seride <60 g/gün alkol alanlarda % 7,1 siroz gelişirken, >60 g/gün alanlarda % 61 siroz gelişmiştir. Bu nedenle, her ne kadar hemokromatoz ile alkol kullanımı arasında ilişki olduğunu söylesek de, bu sebep ve sonuç değil, ileri karaciğer hastalığı hastalarında yer alan kofaktörlerin toplanmasıdır. Klinik açıdan bakıldığında, AKH'larında ferritin artışı (10-500 mcg/L) homozigot hemokromatoz hastalarına (500-10000 mcg/L) kıyasla belirgin olarak azdır.²⁵ Aynı durum transferrin saturasyonu için de geçerlidir: AKH (% 20-60) ve homozigot hemokromatoz (% 60-100).²⁵ Eğer bu farkı dikkate alırsak, transferrin saturasyonu % 62'nin üzerinde (PPV % 41) ve ferritin seviyeleri >1000 μ g/L olduğunda (PPV % 50), her iki bulgunun da AKH açısından yüksek NP değeri vardır (% 98-99).²⁶ Sonuç olarak, AKH hastalarında sınır değerlerini daha yüksek almamız ve diğer klinik ipuçları (örn. etnik kimlik, aktif veya inaktif alkol kullanımı) toplamamız. Eğer yapılabiliirse demir parametrelerini alkol kesilmesinden birkaç hafta sonra değerlendirmek iyi bir strateji olabilir.

Hata 4 Diğer etyolojilerin (bilinen veya bilinmeyen) klinik durumdan kısmen sorumlu olabileceği durumlarda karaciğer biyopsisi yapmama

2016 yılında, daha önceden kronik hepatit B tanısı olan 45 yaşında Afrikalı erkek hastanemize başvurdu. Geçen hafta takımının

şampiyon olması sonrası daha da artan şekilde alkol kötüye kullanımı öyküsü vardı. Alkol tüketiminin klinik ve laboratuvar belirtileri (paratiroid bez hipertrofi, palmar eritem, makrositoz, normalin iki katına yükselmiş aminotransferaz seviyeleri, AST:ALT oranı 2:1 ve gamma-glutamilttransferaz (GGT) artışı) vardı, ancak herhangi bir sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) yoktu ve total bilirubin 9.5 seviyeleri 9.5 mg/dl idi. Bu bulgular bizde hastanın tablosunda anahtar rolün alkol tüketiminin olduğu hakkında veya HBV gibi diğer tabloların sorumlu olabileceği konusunda şüphe uyandırdı. Karaciğer biyopsisi fibrozan kolestatik hepatitin bulgularını gösterirken, alkolik steatohepatit belirtileri yoktu ve HBV DNA seviyesi 3,486 IU/ml idi. Hastaya tenofovir başlandı, iyileşme gözlemlendi.

Son yıllarda bazıları önerilen birçok non-invaziv teknik klinik kullanım alanında yer almaya başlamıştır ve bazı olgularda karaciğer biyopsisine ihtiyacı ortadan kaldırmıştır. AKH varlığında, yönergeler ciddi vakalarda veya eşlik eden etyoloji klinik tabloyu açıklasa bile her ne durumda olursa olsun biyopsiyi savunmaktadır.⁵ Şekil 1 alkolik hepatitin klasik histopatolojik bulgularını göstermektedir. Ancak ciddi alkolik hepatitli hastalarda ciddi koagülopati bulguları olduğundan sıklıkla transjuguler yol gerekmektedir. Karaciğer biyopsisi için gönderilen AKH'larının retrospektif kohort değerlendirilmesinde, bu hastaların % 5-25'inde, özellikle klinik şüphe varlığında, AKH'nın histolojik görünümünün gözlenmediği bulunmuştur, ancak neredeyse hiçbiri başka bir tanı almamışlardır.^{7,8} Bu nedenle, karaciğer biyopsisi hastaların dörtte üçünü kapsayan klinik olarak şüpheli tablolarda değerli olacaktır. Geri kalandaki, ileri tanısız testlerle biyopsi ihtiyacını belirlemek gerekmektedir, gerçi bazı olgularda hastalık sürecini değiştiren tanı koymayı sağlayabilir.

Maddrey'in diskriminan g fonksiyonu (MDF)>32 olan hastalara karaciğer biyopsisi yapılan bir çalışmada, hastaların % 25'inde alkolik hepatit ile uyumlu bir kanıt olmadan siroz olduğu saptanmıştır.⁸ Bu hesaplama ile hastaların ayrımı kortikosteroidlerle veya klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayalı tedavilerin planlanması için önemli olabilir. Daha da önemlisi, lütfen karaciğer biyopsisinin prognostik önemi olduğunu dikkate alın. Alkolik hepatit histolojik skoru (AHHS) fibrozis derecesi, nötrofil infiltrasyonu, bilirubinostazis tipi ve metemitokondri varlığını hesaba katarak yapılan bir değerlendirmedir ve 90 günlük mortalite ile bağımsız olarak koreledir.^{11,32} Düşük AHHS (<3 puan) olan hastalarda mortalite % 3 iken, yüksek skoru (>6 puan) olan hastalarda % 51'dir.¹¹ Bu nedenle, şablonların dışında düşünmeye ihtiyacınız olabilir ve

şüphenez olduğunda, karaciğer biyopsisinin (sıklıkla transjuguler yol) iyi bir seçenek olduğunu hatırlayın.

Hata 5 Başlangıç değerlendirmesinde enfeksiyon tanısına dayanarak alkolik hepatitli hastanın kortikosteroid tedavisi için uygun olmadığına karar verme

52 yaşındaki hasta alkolik hepatitin açık klinik görüntüsü ile 2016 yılında başvurdu, hastanın karaciğer hastalığı ile ilk başvurusuydu. MDF 92, Glasgow skoru 9 ve MELD skoru 22 idi. Enfeksiyon varlığı için başlangıç değerlendirmesi yapıldı ve göğüs filmine ve pozitif idrar pnömokok antijen değerine dayanarak pulmoner enfeksiyon tanısı kondu. Bu noktada süregelen enfeksiyon varlığı nedeniyle kortikosteroid başlamama kararı alındı. Takip eden günlerde bütün karaciğer fonksiyon parametrelerinde belirgin kötüleşme oldu. Günler geçti ve enfeksiyon kontrolü sağlandı, ancak kontrol edilemeyen sepsis korkusu ile kortikosteroid başlanmadı. Bilirubin seviyeleri 25 mg/dl'ye ve ensefalopati evre III-IV'e yükseldi. Hasta tüm hepatoloji ekibi ile tekrar değerlendirildi ve 40 mg/gün dozunda prednizolon başlandı. Belirgin iyileşme sağlandı ve Lille skoru 1. haftada 0.15 idi, bu nedenle tedavi aynı dozda 4 hafta devam edildi, takip eden 2 haftada azaltarak kesildi. Hasta taburcu edildiğinde bilirubin seviyesi 2 mg/dl idi.

Ciddi alkolik hepatit için kortikosteroid tedavi en iyi kanıta dayalı tedavi olarak durmaktadır. Birçok çalışmada prednizolonun 28 günlük mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.^{33,38} Birçok ciddi alkolik hepatitli hastada, yüksek MDF (>32 puan) veya eşlik eden hepatik ensefalopati varsa, bu hastalar kortikosteroid tedavisinden en fazla fayda sağlayabilecek hastalardır. Bu grup daha sonra yedinci günde tedaviye cevap veren hastalar (Lille skoru ile <0.45 olanlar) ayrılarak sınıflandırılabilir.^{37,39}

Yakınlarda yapılan STOPAH çalışmasında kortikosteroidlerin orta dönem (90 gün) ve uzun dönem (1 yıl) mortaliteyi artırmadığı gösterilmiştir.⁴⁰ Bu demektir ki, organ desteği ve genel yaklaşımların yanı sıra, kortikosteroid tedavi günümüzde ciddi alkolik hepatit hastalarında önerebileceğimiz tek etkili tedavidir, çünkü pentoksifilin hastalarda faydalı bulunmamıştır.⁴⁰ Ana sorun, artmış enfeksiyon riski ile birlikte eşlik eden gastro-intestinal kanama ve hepatorenal sendrom gibi komplikasyonların ilaç etkinliğini azaltmasıdır.⁴⁰ Bu nedenle, kortikosteroid tedavisi için adayın değerlendirilmesinde, tam ve derinlemesine sepsis incelemesi yapılmalıdır.⁵ Eğer sepsis incelemesi negatifse artmış inflamatuvar belirtilere dayanarak

tedavi ertelenmemelidir, çünkü alkolik hepatitte bu belirtiler SIRS göstergeleridir ve her zaman gizli enfeksiyon demek değildir.

Değişik bir konu da kortikosteroid tedavisi kullanımından caydıran aktif enfeksiyonla karşılaşmamızdır. Ancak, Louvet ve arkadaşları tedavi öncesi değerlendirmesinde enfeksiyon saptanan ve başarıyla enfeksiyon tedavi edilen hastalarda mortaliteyi artırmadan kortikosteroid verilebileceğini göstermişlerdir.⁴¹ Enteresan olarak, tedavi esasında enfeksiyon geliştiğinde yüksek mortalite ile birlikte, ancak bu sadece tedaviye cevap veren grupta anlamlı olarak saptanmıştır.⁴¹ Sonuç olarak, hastalarda detaylı sepsis incelemesi yapılmalı ve uygun olan hastalara (MDF>32 puan veya eşlik eden hepatik ensefalopati) kortikosteroid tedavi verilmelidir.

Hata 6 Alkol tüketimi ve sonrasında hastayı alkol rehabilitasyon programına yönlendirmeme

2002 yılında, 38 yaşında erkek hasta ciddi alkolik hepatit klinik bulguları ile başvurdu. Hasta 14 yaşında içki içmeye başlamıştı ve o zamandan beri bazı dönemler yoğun olmak üzere günde 200 gram alkol tüketiyordu. Hasta işsizdi, boşanmıştı ve sosyal desteği azdı. İki yıl önce, buna benzer bir atak geçirmiş ve kortikosteroid kullanımı ve alkol alımını bırakması ile tedavi olmuş. Ancak kullanmama dönemi kısa sürmüştü ve hasta büyük olasılıkla başvuru epizodundaki durumun sebebi olacak şekilde aşırı alkol tüketmeye başlamış. Hasta tekrar destek tedavisi ve alkolü bırakma ile düzeldi. Ancak bu defa, hasta bir alkol rehabilitasyon kliniğine yönlendirildi ve 4 hafta tedavi gördü. Bu dönem çok etkili oldu; hasta içkiyi bırakmayı başardı ve halen kullanmamaktadır. Hasta aynı zamanda iş sahibi oldu, evlendi, ekstra 10 kilo aldı ve takiplerinde karaciğer kontür düzensizliği ve heterojenite dışında halen siroz göstergesi yok. Elastografi değerleri 7.2 ile 9.9 kPa arasında seyrediyor.

Bu olguda yapılan hata, hastanın uygun şekilde ilk epizod sonrası yönlendirilmesidir. Ancak, alkolik hastalar sıklıkla yönlendirilmeyi reddederler ve kendi başlarına içki kullanmayacaklarını belirtirler. Yardım istememeleri ile birlikte kontrole gelmeme, özellikle bağımlılığın kanıtları da varsa, tek başına kötü prognostik göstergedir. Bu durum, alkol tüketiminin standart üniteler kullanılarak hesaplanmasının ve CAGE ve AUDIT gibi anketlerle kötüye kullanım ve bağımlılığın belirlenmesinin neden önemli olduğunu gösteren sebeplerden biridir. Eğer hastaya AKH tanısı konduysa, primer steatoz, kompense siroz veya ciddi alkolik hepatit tanı ayırımından bağımsız olarak hastanın aktif

olarak yönlendirilmesi yapılmalıdır.

İçkiden uzak durmaya zorlama son-
raki basamaktır. İçkiden uzak durma,
bütün yönergelerde belirtildiği üzere, AKH
hastalarında ana tedavi hedefidir, çünkü
bütün hastalık spektrumunda morbidite ve
mortalitede azalma sağlar^{45,46}. Her ne kadar
alkol bağımlılığı durumunda ilaç tedavisinin
multidisipliner bir ekip tarafından üstlenilmesi
gerekse de, bazı kanıtlar kısa motivasyonel
müdahalelerin hem primer bakım hem de
hastane ortamında alkol kullanımını azalt-
mada etkili olduğunu desteklemektedir.^{43,46}
Bu motivasyonel müdahaleler hastanın
doktorunun elindedir ve alkol rehabilitasyon
programına uygun şekilde yönlendirildiğinde,
hastanın kavrama ve istekliliği de gözlenebilir.

Hata 7 Transplantasyonun sadece uzamış içki kullanmayı bırakma sağlanana kadar engellenmesi

Birkaç yıl önce, uzun süre başka bir klinikte
ayaktan takip edilen 59 yaşında siroz erkek
hasta spontan bakteriyel peritonit, hepatik
ensefalopati ve refrakter asit ile başvurdu. Siroz
incelemeler sonrası kriptojenik siroz olarak
tanımlanmıştı. Bu olguda şüpheliler alkol
(sadece orta derecede aktif alkol tüketimi) ve
alkole bağlı olmayan steatohepatit (NASH;
uzun süreli ve kontrolsüz diyabet ve metabolik
sendrom) idi. Bununla beraber, karaciğer
fonksiyonu hızlı artan MELD skoru (13'ten
21 puana) ile gösterilebilecek şekilde hızlıca
bozuldu. Sirozun neye bağlı olduğu hakkındaki
belirsizliklere ve hala alkol kullanımı olup
olmadığını bilmememize rağmen, hasta
karaciğer nakline yönlendirildi. Süreç
düzenlenirken, etyoloji için de öyle...
Aslına bakarsanız daha sonra eksplantan
aldığımız histopatoloji sonucu hepatik
schistosomiazis idi.

Eski dekatlarda, transplantasyon
yapılabilmesi için 6 aylık bir alkolden uzak
durma isteniyordu ve birçok solid organ
transplantasyon programında standart koşul
olarak belirtiliyordu.⁴⁷ Bu uzamış içkiden
uzak durma kriteri, hasta ne kadar uzun
süre alkolden uzak durursa, transplantas-
yon sonrası o kadar düşük relaps riski olur
düşüncesine dayanmaktadır.^{48,49} Pretransplant
alkol kullanımının olmadığı her ay için post-
transplant tekrarlamaya riskinin % 5 azaldığı
hesaplanmıştır.⁵⁰ Ayrıca, 6 aylık içkiden uzak
durma periyodu sonrası bazı hastalarda
karaciğer fonksiyonları o kadar iyi düzelmiştir
ki, karaciğer transplantasyonuna ihtiyaç
kalmamıştır.⁴⁸

Her ne kadar 6 ay kuralı yaygın olarak
kullanılsa da, bazı gruplar buna meydan oku-
yarak bu kuralın uygulanmadığı hastalarda

iyi veya en azından eşit sonuçlar aldıklarını
gösterdiler.⁵¹ Daha da ötesi, transplantasyon
sonrası hastalarda alkol kullanımı karaciğer
hastalığı etyolojisinden bağımsız gibi görün-
mektedir ve bazı kohortlarda yaşam süresini
etkilememektedir.^{51,52} Ek olarak, her ne kadar
içkiden uzak durma periyodunun (örnek <6
ay) kısa olması ile relaps oranının artmasının
ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar olsa da,
sosyal destek, depresyon ve aile hikayesi gibi
diğer faktörler de relapsta önemli rol oynar-
lar.⁵³ Karaciğer dekompanseasyonu şiddeti
arttıkça (ör. MELD skoru ile değerlendirilen)
uzamış içkiden uzak durma periyoduna
ulaşabilmenin (veya ulaşabilme şansı)
daha düşük olduğu aşıkardır ve bu
nedenle hastaya karaciğer transplantasyonu ile
yaşama şansı verilmelidir.⁵⁴ Bu nokta 2016'da
yayımlanan uluslararası yönergelerde 6 ay
kuralının vazgeçilmez bir koşul olmasından
çıkarılmasına yol açtı ve erken pretransplant
ve posttransplant döneminde devam edilen
multidisipliner alkol tedavisine zorlama
gerekliği belirtildi.⁵⁵ Yine de, birçok trans-
plantasyonu yönetmesi ve nakil merkezlerinin
alışkanlığı halen bu değişikliği uygulamaktan
çok uzaktadır. Bu nedenle eve götürülecek
mesaj şudur: içki kullanmayı bırakma çok
önemli ve istenilen bir durumdur ve şüphesiz
hasta ne kadar uzak duruyorsa o kadar iyidir,
bıraktıktan sonra bazı olgularda transplan-
tasyon ihtiyacı kalmayabilir, ancak
transplantasyon sonrası alkol kullanımına
tekrar başlama sebebi multifaktöriyeldir ve
alkol kullanımının bu hastalarda yaşam süre-
cine etkisi bilinmemektedir. AKH hastasının
karaciğer transplantasyonuna uygunluğunu
belirlerken, bazı hastaların içki kullanmayı
bırakacak ve devam ettirecek kadar zamanları
olmadığını lütfen aklınızda bulundurun.

Kaynaklar

- Blachier M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593-608.
- Mathurin P and Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2015; 62: S38-S46.
- WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014, <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (2014, accessed 2 March 2016).
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 399-420.
- Katoonzadeh A, et al. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut* 2010; 59: 1561-1569.
- Elphick DA, et al. Spectrum of liver histology in presumed decompensated alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 780-788.
- Hardy T, et al. White cell count and platelet count associate with histological alcoholic hepatitis in jaundiced harmful drinkers. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 55.
- Malet L, et al. Validity of the CAGE questionnaire in hospital. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 484-489.
- Gache P, et al. The alcohol use disorders identification test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. *Alcohol Clin Exp Res* 2005; 29: 2001-2007.
- Altamirano J, et al. A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1231-1239.e6.
- Mueller S, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 966-972.
- Trabut JB, et al. Rapid decline of liver stiffness following alcohol withdrawal in heavy drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36: 1407-1411.
- Mueller S, Seitz HK and Rausch V. Non-invasive diagnosis of alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 14626-14641.
- Thiele M, et al. Transient and 2-dimensional shear-wave elastography provide comparable assessment of alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Gastroenterology* 2016; 150: 123-133.
- Fernandez M, et al. Transient elastography using Fibroscan is the most reliable noninvasive method for the diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in alcoholic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 1074-1079.
- Chin JL, Chan G and Ryan JD. Noninvasive assessment of liver fibrosis and cirrhosis with ultrasound-based elastography in alcohol-related liver disease. *Gastroenterology* 2016; 150: 1251-1252.
- Mueller S, et al. Inflammation-adapted liver stiffness values for improved fibrosis staging in patients with hepatitis C virus and alcoholic liver disease. *Liver Int* 2015; 35: 2514-2521.
- Lebrech D and Benhamou JP. Noncirrhotic intrahepatic portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 332-340.
- Munoz J, et al. Factors mediating the hemodynamic effects of tumor necrosis factor-alpha in portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999; 276: G687-G693.
- Mookerjee RP, et al. Tumour necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut* 2003; 52: 1182-1187.
- Li J, et al. Pathological mechanisms of alcohol-induced hepatic portal hypertension in early stage fibrosis rat model. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6483-6488.
- Lindenbaum J and Lieber CS. Hematologic effects of alcohol in man in the absence of nutritional deficiency. *New Engl J Med* 1969; 281: 333-338.
- Smith C, et al. The effects of alcohol and aldehyde dehydrogenases on disorders of hematopoiesis. *Adv Exp Med Biol* 2015; 815: 349-359.
- Fletcher LM, Halliday JW and Powell LW. Interrelationships of alcohol and iron in liver disease with particular reference to the iron-binding proteins, ferritin and transferrin. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 202-214.
- Bell H, et al. Serum ferritin and transferrin saturation in patients with chronic alcoholic and non-alcoholic liver diseases. *J Int Med* 1994; 236: 315-322.
- Costa-Matos L, et al. Liver hepcidin mRNA expression is inappropriately low in alcoholic patients compared with healthy controls. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24: 1158-1165.
- Ohtake T, et al. Hepsidin is down-regulated in alcohol loading. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: S2-S8.
- Grove J, et al. Heterozygotes for HFE mutations have no increased risk of advanced alcoholic liver disease. *Gut* 1998; 43: 262-266.

30. Machado MV, et al. Iron homeostasis and H63D mutations in alcoholics with and without liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 106–111.
31. Fletcher LM, et al. Excess alcohol greatly increases the prevalence of cirrhosis in hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 2002; 122: 281–289.
32. Andrade P, et al. Alcoholic hepatitis histological score has high accuracy to predict 90-day mortality and response to steroids. *Dig Liver Dis* 2016; 48: 656–660.
33. Park SH, et al. Pentoxifylline vs. corticosteroid to treat severe alcoholic hepatitis: a randomised, non-inferiority, open trial. *J Hepatol* 2014; 61:792–798.
34. Mathurin P, et al. Prednisolone with vs without pentoxifylline and survival of patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 1033–1041.
35. Depew W, et al. Double-blind controlled trial of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology* 1980; 78: 524–529.
36. Ramond MJ, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *New Engl J Med* 1992; 326: 507–512.
37. Mathurin P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011; 60: 255–260.
38. Carithers RL Jr, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685–90.
39. Louvet A, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007; 45: 1348–1354.
40. Thursz MR, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *New Engl J Med* 2015; 372: 1619–1628.
41. Louvet A, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009; 137: 541–548.
42. O'Shea RS, Dasarathy S and McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307–328.
43. Schmidt CS, et al. Meta-analysis on the effectiveness of alcohol screening with brief interventions for patients in emergency care settings. *Addiction* 2016; 111: 783–794.
44. Mdege ND, et al. Interventions for reducing alcohol consumption among general hospital inpatient heavy alcohol users: a systematic review. *Drug Alcohol Depend* 2013; 131: 1–22.
45. Holloway AS, et al. The effect of brief interventions on alcohol consumption among heavy drinkers in a general hospital setting. *Addiction* 2007; 102: 1762–1770.
46. Joseph J and Basu D. Efficacy of brief interventions in reducing hazardous or harmful alcohol use in middle-income countries: systematic review of randomized controlled trials. *Alcohol Alcohol* 2017; 52: 56–64.
47. Lucey MR, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Transplantation* 1998; 66: 956–962.
48. Veldt BJ, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002; 36: 93–98.
49. Gedaly R, et al. Predictors of relapse to alcohol and illicit drugs after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation* 2008; 86: 1090–1095.
50. Tandon P, et al. A shorter duration of pre-transplant abstinence predicts problem drinking after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1700–1706.
51. Kollmann D, et al. Good outcome after liver transplantation for ALD without a 6 months abstinence rule prior to transplantation including post-transplant CDT monitoring for alcohol relapse assessment – a retrospective study. *Transplant Int* 2016; 29: 559–567.
52. Russ KB, et al. Alcohol use after liver transplantation is independent of liver disease etiology. *Alcohol Alcohol* 2016; 51: 698–701.
53. Dew MA, et al. Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver Transpl* 2008; 14: 159–172.
54. Testino G, et al. Alcohol and liver transplantation: the 6-month abstinence rule is not a dogma. *Transpl Int* 2016; 29: 953–954.
55. Addolorato G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation* 2016; 100: 981–987.

Your alcoholic liver disease briefing

UEG Week

- 'Alcohol-related liver disease: Treatment and prevention' session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1552&conference=144>].
- 'Update on alcoholic liver disease' session at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1458&conference=109>].
- 'How to treat acute alcoholic hepatitis' session at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1404&conference=109>].

Standards and Guidelines

- Addolorato G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transplantation* 2016; 100: 981–987 [<http://journals.lww.com/transplantjournal/pages/articleviewer.aspx?year=2016&issue=05000&article=00012&type=abstract>].

- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57: 399–420 [<https://www.ueg.eu/education/document/easl-clinical-practical-guidelines-management-of-alcoholic-liver-disease/125493/>].
- National Institute of Clinical Excellence. NICE Quality Standard 11: Alcohol-use disorders: diagnosis and management. August 2011 [<https://www.ueg.eu/education/document/nice-quality-standard-alcohol-use-disorders-diagnosis-and-management/141831/>].
- National Institute of Clinical Excellence. NICE Quality Standard 83: Alcohol: preventing harmful use in the community. March 2015 [<https://www.ueg.eu/education/document/nice-quality-standard-alcohol-preventing-harmful-use-in-the-community/141823/>].

PPİ'lerin kullanımında yapılan hatalar ve önleme yolları

Roos E. Pouw ve Albert J. Bredenoord

Çeviri: Doç. Dr. Talat Ayyıldız

Proton pompa inhibitörleri (PPİ'ler) gastrik hidrojen potasyum ATPazı (H-K-ATPaz) bloke ederek mide asidi salgılanmasını inhibe ederler. İlk PPİ olan ve 1988'de kullanıma giren omeprazolün H₂ antagonistlerinden daha etkili olduğu kısa süre sonra anlaşılmış ve PPİ'ler tüm dünyada en fazla reçetelenen ilaç sınıflarından biri haline gelmiştir.¹

PPİ'lerin gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve gastroduodenal ülserlerin yönetiminde ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarının tedavisinde yüksek düzeyde etkili oldukları kanıtlanmıştır. Ancak, PPİ'ler mide asidinin alta yatan patofizyolojik faktör olduğu konusunda hiçbir kanıtın bulunmadığı kronik dispepsi ve üst abdominal rahatsızlık şikayetlerinde de yaygın biçimde reçetelenmektedir. Son zamanlarda uzun süreli PPİ kullanımının güvenliliği tartışma konusu olmuştur, çünkü PPİ'lerin kronik kullanımı vitamin ve mineral malabsorpsiyonu, pnömöni, gastrointestinal enfeksiyonlar ve demans gibi pek çok komplikasyonla ilişkilendirilmektedir.²

Gastroenteroloji alanında çalışan herkes için, bu alanda en fazla reçetelenen ilaçlardan biri hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir. Bu nedenle burada, PPİ'lerin kullanımı söz konusu olduğunda yapılan dokuz yaygın hatayı ele almakta ve PPİ kullanımıyla ilgili yanlış kanıları çürütmeyi ümit etmekteyiz.



© CanStock/urfigus.

Hata 1 Kullanımı hakkında yeterli bilgilendirme yapmadan bir PPİ reçetelemek

Asidin parietal hücrelerden mide lümenine H-K-ATPaz–proton pompası–tarafından atılması mide asidi sekresyonunda son basamaktır. PPİ'ler parietal hücrenin sekretuar kanalığında birikir ve burada H-K-ATPazı geri dönüşüze inhibe eden tiyofilik sulfonamide katalizlenirler; bunun sonucunda mide asidi salgılanması spesifik ve uzun süreli olarak bozulur. Dolayısıyla PPİ'ler parietal hücrelerde H-K-ATPaz konsantrasyonu en yüksek olduğunda, örneğin uzun süren açlıktan sonra kahvaltı öncesinde en fazla etki gösterirler. Ayrıca, sadece aktifleşmiş H-K-ATPaz inhibe edilebilir ve aktivasyon gıda alımıyla uyarılır. Bu nedenlerden ötürü hastalara kahvaltıdan en az 30 dakika önce PPİ ilaçlarını almalarının söylenmesi, H-K-ATPaz aktive edilmeden önce parietal hücrelerde ilacın yeterli konsantrasyonuna ulaşılmasını garantilemek açısından çok önemlidir.³ Semptomlar ağırlıklı olarak akşamları ortaya çıktığında da aynı tavsiye geçerlidir, çünkü etki 24 saatten uzun sürer.

Bir öğün sırasında parietal hücrelerin tümü aktive olmaz ve H-K-ATPaz moleküllerinin tümü tek bir doz PPİ'den sonra bloke olmaz. Bir PPİ 5 gün boyunca günde bir kez alındıktan sonra,

maksimum asit üretimi yaklaşık % 66 oranında inhibe olur.^{3,4} Bu akılda tutularak, bir PPİ'nin zaman zaman ortaya çıkan reflü şikayetleri için "gereksinim olduğunda" alınabileceğine dair sıklıkla ileri sürülen görüş ne mantıklıdır ne de işe yarar.

Hata2 Hiçbir GÖRH bulgusu olmadığında inatçı mide yanması için PPİ dozunun artırılması

Asit reflü hastalığıyla uyumlu şikayetleri (örn., mide yanması, asit regürjitasyonu, göğüs ağrısı) olan hastalara genellikle bir PPİ 2–4 haftalık deneme sürecinde günde bir kez alınmak üzere reçetelenir ve semptomlar azalırsa uygulama süresi uzatılır. Hastaların yaklaşık % 40'ında ise semptomlar tedaviye sadece kısmen cevap verir veya hiç vermez. Günde iki kez PPİ tedavisine geçmek makul ise de, sonraki artışlar otomatik olarak yapılmamalı ve diğer tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

Reflü semptomları olan ancak günde bir kez veya iki kez uygulanan PPİ'lere cevap vermeyen veya kısmen cevap veren hastalarda, şikayetlerin gerçekten reflüyle ilişkili olup olmadığını değerlendirmek daha iyidir; bu hastaların pek çoğunda GÖRH bulunmaz ve

dolayısıyla herhangi bir dozda asit inhibisyonu etkili olmayacaktır. Reflü hastalığı mevcut olan hastalarda üst GIS endoskopi reflü özofajit veya Barrett özofagusunu ortaya koyabilir. Bununla birlikte, GÖRH'li hastalarda üst GIS endoskopi normal olabilir ve bu durum non-erozif reflü hastalığı (NERH) olarak tanımlanır. Dolayısıyla, endoskopik anormalliklerin yokluğunda da, semptomların gerçekten (patolojik) asit reflüyle bağlantılı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla 24 saatlik pH veya pH-impedans takibi yapılmalıdır. pH takibinden önce hastaya tercihen özofageal manometri yapılmalıdır. Bu incelemeler fonksiyonel mide yanması, akalazyza, özofagus spazmı, fonksiyonel göğüs ağrısı ve dispepsisi olan hastaların tespit edilmesine imkan verir.⁵ Fonksiyonel gastrointestinal bozukluklara ilişkin Roma IV kriterlerine göre, fonksiyonel mide yanması tanısı, hastadaki mide yanmasının nedeninin reflü olduğuna dair hiçbir emare olmadığı zaman konur: endoskopik incelemede erozyonlar mevcut değil, asit supresyonuna cevap yok, normal asit maruz kalımı ve pH takibi sırasında reflü ile semptomlar arasında zamansal bir ilişki saptanmıyorsa, bu hasta kategorisi herhangi bir dozda PPİ tedavisinden fayda görmeyecek ve farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirecektir.

Hata 3 GÖRH tanısı için PPİ testinin kesinlikle doğru olduğunu düşünmek

PPİ testi birinci basamak tedavide genellikle üst gastrointestinal semptomların mide asidi reflüsüne bağlı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla bir "tanı" testi olarak kullanılır. PPİ testinde hastalara 2 hafta boyunca standart bir PPİ dozu günde bir kez alınmak üzere reçetelenir. Eğer semptomlarda % 50 azalma

© UEG 2017 Pouw and Bredenoord.

Cite this article as: Pouw R.E. and Bredenoord A.J. Mistakes in the use of PPIs and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 17: 15–17.

Roos E. Pouw and Albert J. Bredenoord are at the Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands.

Correspondence to: r.e.pouw@amc.nl

Conflicts of interest: R.E. Pouw declares no conflicts of interest. A.J. Bredenoord has received speaker's fees and research support from AstraZeneca, MMS and Medtronic.

Published online: April 27, 2017

olursa, test sonucu pozitif kabul edilir. Bununla birlikte, pozitif bir test sonucunun GÖRH için spesifik olmadığını anlamak önemlidir, çünkü gastroduodenal ülser hastalığından kaynaklanan şikayetler de PPI tedavisiyle iyileşecektir ve fonksiyonel dispepsi semptomları üzerinde plasebo etkisi olabilir. Öte yandan, negatif bir PPI test sonucu GÖRH'yi dışlamaz ve tedaviye uyumsuzluğu veya asit dışı reflü varlığıyla açıklanabilir.

Bytzer ve ark.'nın bir çalışması sık sık üst gastrointestinal semptomlar yaşayan 308 birinci basamak hastayı tarif etmiştir.⁶ Hastalar endoskopi, pH ölçümü ve semptom ilişki takibiyle değerlendirilmiş ve 197 hastada GÖRH saptanmıştır. Tüm hastalara PPI testi yapılmıştır: test sonucu GÖRH hastalarının yalnızca % 69'unda ve GÖRH'si olmayan hastaların % 51'inde pozitif.⁶ Dolayısıyla, PPI testi hastaları daha ileri testler için seçmek amacıyla kullanılan pragmatik bir araç olarak işlev görse de, kısıtlılıkları akılda tutulmalıdır. Ayrıca, fikrimize göre, PPI testinin sonuçlarına karşın, yüksek düzeyde GÖRH kuşkusunu taşıyan hastalar tercihen pH impedans takibi gibi mevcut standart testler kullanılarak değerlendirilmelidir.

Hata 4 Komplikasyonlardan duyulan korku nedeniyle PPI tedavisi uygulamamak

Esasen gözlemsel olmak üzere, pek çok çalışma çoğunlukla artmış osteoporoz, pnömone ve enterik enfeksiyon riski açısından PPI kullanımının güvenliliğine dair endişeleri gündeme getirmiştir.^{2,7} Ancak heterojen çalışmaların ve büyük çalışmaların sonuçları tutarsızdır ve büyük çalışmalar PPI kullanımı ile pnömone veya osteoporoz arasında çoğunlukla hiçbir ilişki göstermemektedir. Ayrıca, PPI kullanımı ile ona bağlı olduğu iddia edilen komplikasyonlar arasında hiçbir doz-yanıt ilişkisi veya zamansal ilişki tarif edilmemiştir.⁷ Ek olarak, tarif edilen ilişkiler çoğunlukla zayıftır (olasılık oranı [OR]<2) ve yanlışlık ve karıştırıcı faktörlerin rolü olup olmadığını sorgulamak gerekir.

PPI kullanımının olası komplikasyonlarına dair pek çok meta-analizin en iyi kanıtları PPI kullanımı ve enterik enfeksiyonlar, özellikle de *Clostridium difficile* enfeksiyonları (OR 1.74-3.33) için mevcuttur. Bu tip bir ilişkinin ardındaki hipotez, mide pH'ı 4'ün üzerine çıktığında mide asidinin bakterisit etkisinin anlamlı derecede azaldığı ve PPI kullanımının barsak mikroflorasında değişikliklere yol açarak hastaları enterik enfeksiyonlara eğilimli hale getirdiğidir. Enterik enfeksiyon için başka risk faktörleri bulunan yaşlı hospitalize edilmiş hastalarda, *C. difficile* enfeksiyonu riskini

azaltmak için PPI tedavisinin geçici olarak kesilmesini düşünmenin faydalı olabileceğine inanıyoruz. Enterik enfeksiyonların endemik olduğu ülkelere seyahat eden bağımsızlığı bozulmuş hastalarla ilgili görüşümüz PPI'lere geçici olarak ara verilmesinin de önerilebileceği yönündedir. Bununla birlikte, PPI tedavisinin yararlarının potansiyel risklerden daha fazla olduğuna dair iyi kanıtlar varsa, o zaman hastalar etkili tedaviden yoksun bırakılmamalıdır.

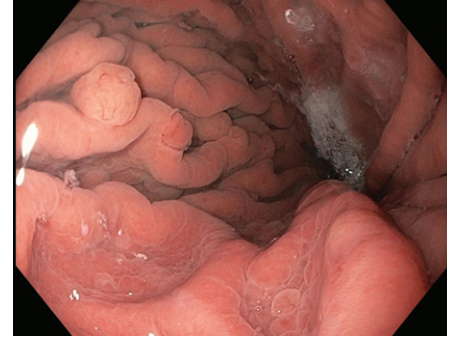
Hata 5 Bir PPI alan hastalarda hipomagnezeminin ciddiye alınmaması

PPI kullanımının nadir (<% 0.01) fakat önemli bir komplikasyonu hastayı kas güçsüzlüğü, baş dönmesi, psikoz, nöbetler, ataksi, tetani ve kalp aritmisi riskine maruz bırakan şiddetli hipomagnezeminin (<0.5 mmol/L) ortaya çıkmasıdır. PPI kullanımı ile hipomagnezemi arasındaki ilişki birçok gözlem çalışmasında ve vaka raporunda gösterilmiştir.⁸ Ancak bu ilişkinin mekanizması ve nedenselliği henüz açık değildir; barsaktan magnezyum emiliminin azalması ve böbreklerden atımının artmasına dair hipotezler mevcuttur. PPI'ye bağlı gerçek hipomagnezemide, eksiklik yalnızca PPI durdurulduktan sonra iyileşecektir ve PPI yeniden başladığında nüksedebilir. PPI kullanımı hipomagnezeminin tespit edilebilen bir nedeni ise, hastalar bir H₂ antagonistine geçişten fayda görebilirler. Ayrıca, kötü beslenen ve diüretik alan hastalarda da hipomagnezemi riskinin arttığını bilmek önemlidir.⁸

Hata 6 Fundus gland polipleri nedeniyle bir PPI'nin kesilmesi

Fundus gland polipleri en sık saptanan gastrik poliplerdir ve genel popülasyonun yaklaşık % 2'sinde teşhis edilirler (Şekil 1).^{9,10} Fundus gland polipleri polipozis riskiyle ilişkili olabilir de, çoğu sporadiktir. Fundus gland poliplerinin gelişme riski uzun süre (en az 1 yıl) PPI tedavisi alan hastalarda 4 kat artmaktadır.¹⁰ Bu ilişkinin altında yatan mekanizma tam anlamıyla bilinmemektedir. Bir hipoteze göre, glandular sekresyonların akışında azalma nedeniyle mukus fundus bezlerini tıkar. Ancak fundus bezinin tıkanması, PPI'ye bağlı olarak sekresyonun inhibe olması sonucunda parietal hücrelerde hidroklorik asidin birikmesiyle parietal hücrelerin protrüzyonuyla (şişme ve çıkıntı yapması) da açıklanabilir. Bloke olan fundus bezlerinde kistler ve en sonunda da fundus gland polipleri gelişebilir.¹¹

PPI kullanımıyla ilişkili fundus gland poliplerinin malign progresyon riski ihmal edilebilir düzeydedir ve nadiren displazi sergilerler.¹⁰ Bu nedenle rutin takip önerilmez ve tedavi için iyi bir endikasyon varsa PPI'nin



Şekil 1 | Barrett özofagusu nedeniyle uzun süreli PPI tedavisi alan bir hastanın mide korpusunda fundus gland polipleri. Resim hakkı R. Pouw ve A. J. Bredenoord'a aittir.

kesilmesi de önerilmez. Kuşkuyla görünen herhangi bir fundus gland polipi (yani izole polip >1 cm veya ülser lezyonlar) histolojik doğrulama için rezeke edilebilir.

Hata 7 Antiagregan tedavisi alan yüksek riskli hastalarda gastrointestinal kanama riskini azaltmak için PPI reçetelememek

Antitrombotik tedavi artmış gastrointestinal kanama riskiyle ilişkilidir ve çalışmalar bir PPI'nin eş zamanlı kullanımının bu riski anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir. Maliyet etkinliği nedenleriyle ve gereksiz reçetelemelerden kaçınmak amacıyla, profilaktik PPI'ler yalnızca gastrointestinal kanama için ilave risk faktörleri olan ve antitrombotik tedavi alan hastalara önerilir. Bu risk faktörleri ikili antitrombotik tedavi, eş zamanlı antikoagülan tedavi ve gastrointestinal kanama veya gastroduodenal ülser öyküsünü içerir. Eğer bir hastada ülser hastalığı öyküsü varsa, hastaya *H. pylori* testi yapılmalı ve sonuç pozitif çıkarsa enfeksiyon ortadan kaldırılmalıdır. Bu ana risk faktörleri mevcut değilse, PPI profilaksisi ancak aşağıdaki ilave risk faktörlerinden ikisi hastada varsa düşünülmelidir: bunlar yaş >60, kortikosteroid kullanımı, dispepsi veya GÖRH semptomlarıdır.¹²

İn vitro çalışmalara dayanarak, farklı PPI'ler ile birlikte kullanıldığında klopidogrel antitrombotik etkisinin azaldığı ileri sürülmüştür. Ancak gözlem çalışmalarının ve bir randomize çalışmanın sonuçlarına göre, klopidogrel ile PPI'ler arasında klinik yönden önemli herhangi bir etkileşime dair çok az kanıt vardır.^{12,13}

Hata 8 PPI'lerin kesilmesinden sonra ortaya çıkabilecek rebound semptomlar konusunda hastanın uyarılmaması

PPI tedavisi kesildikten sonra rebound asit hipersekresyonu meydana gelir.¹⁴ Bu olay mide asidi salgısının geçici olarak tedavi öncesi düzeylerin üzerine çıkmasıyla karakterizedir ve

PPİ tedavisi sırasında görülen hipergastrinemiyle ilişkilidir. Bu etki PPİ'leri en az 2 ay kullanan hastalarda en bariz şekilde görülür ve semptomlarda bağlantılı artış sıklıkla PPİ tedavisi kesildikten sonra 2 hafta içinde gözlenir.¹⁴ Eğer uzun süreli PPİ kullanımı için iyi bir endikasyon yoksa ve tedavinin durdurulması yönünde karar verilirse, PPİ'ye gereksiz yere devam edilmesini veya tekrar başlanmasını önlemek için hem hasta hem de hekim rebound semptomların ortaya çıkabileceğinin farkında olmalıdır.¹⁴ Bizim görüşümüze göre, hastalara kısa etkili H₂-blokerleri veya bir antasit almaları, en önemlisi de uyarmak ve içlerini rahatlatmaktır.

Hata 9 Belirli testlerden önce PPİ'nin kesilmemesi

Belirli testlerde PPİ'lerin sonuçları etkileyebileceğini bilmek önemlidir. Birincisi, GÖRH hastalığından şüphelenilen ve özofagusta anormal asit maruziyeti, reflü sıklığı ve reflü semptom birlikteliğini gösterebilmek için ambulator pH metri randevusu verilen hastalarda PPİ'lerin yedi gün önce kesilmesi gerekmektedir. Bu sonuca, PPİ kesilerek bu test yapıldığında kullananlara oranla daha yüksek tanılma oranı saptanan Hemming ve ark.nın çalışması ışığında varmaktayız. Öyle ki, gerçek bir tanı aracı ve özellikle non-eroziv reflü hastalarının cerrahi değerlendirmesinde American College Of Gastroenterology rehberleri bu testin PPİ kesilerek yapılmasını önermektedir. Refrakter reflü semptomları olan hastalarda, bu testin PPİ altında ya da PPİ kesilerek yapılması tartışma konusudur.¹⁶

İnatçı reflü semptomları olan ve daha önce PPİ kullanırken reflüsü gösterilmiş olan hastalarda PH monitorizasyonun impedans incelenmesi ile beraber yapılması, PPİ'lerin etkinliği, düzenli ilaç kullanımı ve şikayetlerin non-asid reflü ile ilişkisini göstermek açısından faydalı olabilir. İkincisi, PPİ'ler *H. pylori* üzerinde baskılayıcı etki gösterirler ve bir PPİ alınırken *H. pylori* testi yapılması yalancı negatif sonuç verebilir. Seroloji hariç, aynı durum dışkı antijen testi, üre soluk testi, hızlı üreaz testi, histoloji ve kültür için de geçerlidir. Bu testlerde, *H. pylori*'ye midede tekrar üreme fırsatı tanımak ve pozitif test sonucu şansını arttırmak için PPİ tedavisinin testten en az 2 hafta önce kesilmesi önerilir.¹⁷

Üçüncüsü, gastrinoması olduğundan kuşku edilen hastalarda gastrin ve kromografin A düzeyleri ölçülürken PPİ'lerin test sonuçlarını etkileyebileceğini bilmek önemlidir. Ancak muhtemel Zollinger–Ellison sendromu olan hastalarda PPİ'lerin kesilmesi ciddi komplikasyonlara yol açabildiğinden ve PPİ'nin durdurulması her zaman gerekmediğinden,

ilacı kesme kararı bireysel temelde verilmelidir.¹⁸ Bir PPİ almakta olan ve ilacı 1 veya 2 hafta süreyle kesmeleri gereken hastalar için genel tavsiye geçici olarak H₂ antagonistlerine veya antasitlere geçmeleridir.

Kaynaklar

1. Klinkenberg-Knol EC, et al. Double-blind multicentre comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Lancet* 1987; 1: 349–351.
2. Freedberg DE, et al. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017; 152: 706–715.
3. Wolfe MM and Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* 2000; 118: S9–S31.
4. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 22–37.
5. Herregods TV, et al. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1267–1273.
6. Bytzer P, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1360–1366.
7. Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 443–454.
8. William JH and Danziger J. Magnesium deficiency and proton-pump inhibitor use: a clinical review. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 660–668.

9. Oberhuber G and Stolte M. Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. *Virchows Arch* 2000; 437: 581–590.
10. Jalving M, et al. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1341–1348.
11. Cats A, et al. Parietal cell protrusions and fundic gland cysts during omeprazole maintenance treatment. *Hum Pathol* 2000; 31: 684–690.
12. Bhatt DL, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1502–1517.
13. Vaduganathan M, et al. Efficacy and Safety of proton-pump inhibitors in high-risk cardiovascular subsets of the COGENT trial. *Am J Med* 2016; 129: 1002–1005.
14. Reimer C, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137: 80–87.
15. Hemmink GJ, et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2446–2453.
16. Katz PO, et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308–328.
17. Malfertheiner P, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence consensus report. *Gut* 2012 May; 61: 646–664.
18. Metz DC. Diagnosis of the Zollinger–Ellison syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 126–130.

Your proton pump inhibitor briefing

UEG Week

- 'PPIs: Lifetime treatment for all?' Session at UEG Week 2015 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1420&conference=109].
- 'PPI use and Clostridium difficile: Do we need to warn our healthcare systems?' presentation at UEG Week 2015 [https://www.ueg.eu/education/document/ppi-use-and-clostridium-difficile-do-we-need-to-warn-our-healthcare-systems/116536/].
- 'Start with a PPI' presentation in the 'First-line approach to dyspepsia' session at UEG Week 2015 [https://www.ueg.eu/education/document/start-with-a-ppi/116417/].

Standards and Guidelines

- Molina-Infante J, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal* Epub ahead of print January 23 2017 DOI: 10.1177/2050640616689525 [https://www.ueg.eu/education/document/guidelines-on-eosinophilic-esophagitis-evidence-based-statements-and-recommendations-for-diagnosis-and-management-in-children-and-adults/147391/].
- Gralenk I, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage:

European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guidelines. *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/].
- Davis I, et al. NICE Guideline 1. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people. January 2015. [https://www.ueg.eu/education/document/gastro-oesophageal-reflux-disease-in-children-and-young-people-diagnosis-and-management/141804/].
- 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/].
- Fuchs KH, et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2014; 28: 1753–1773 [https://www.ueg.eu/education/document/eaes-recommendations-for-the-management-of-gastroesophageal-reflux-disease/144426/].
- Further relevant articles can be found by navigating to the 'Oesophagus' category in the "Standards & Guidelines" repository [https://www.ueg.eu/education/standards-guidelines/].

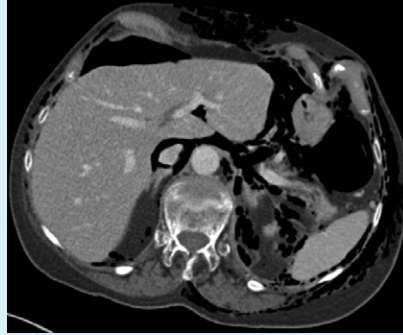
Akut Batın'da BT değerlendirmesinde yanlışlar ve bunları önleme yolları

Hameed Rafiee ve Stuart Taylor

Çeviri: Doç. Dr. Suna Yapalı

Abdominal BT (Bilgisayarlı tomografi) akut abdominal patolojilerin araştırılmasında en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri arasındadır. Klinisyenlerin ve radyologların bu tetkikleri isterken ve yorumlarken dikkat etmeleri gereken birçok tuzak bulunmaktadır.

Bu makale gastrointestinal sistem ve hepatobilyer patolojilerin değerlendirilmesinde abdominal BT ile ilgili 10 hatayı kapsamaktadır. Bu hatalar ve tartışmaları mevcut literatüre ve klinik deneyimlerimize dayanmaktadır.

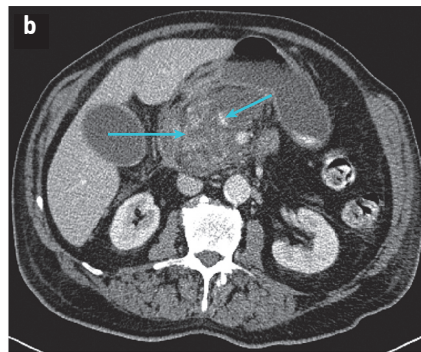
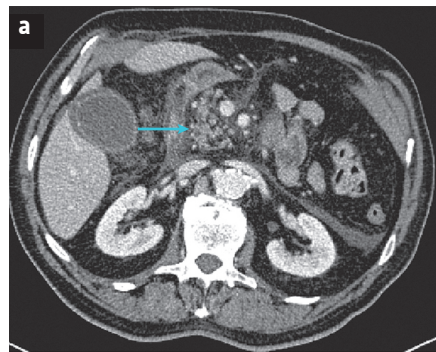


Hata 1 Akut pankreatitli hastalarda çok erken BT istemek

Akut pankreatit genellikle klinik özellikler ve biyokimyasal belirteçler ile tanınabilmektedir. Başvurunun ilk 72 saati içerisinde yapılan BT'nin normal olması ya da daha düşük pankreatik nekroz derecesi göstermesi önemli bir risktir (Şekil 1), bu nedenle şiddetli erken komplikasyon riski şüphesinin olmadığı durumlarda erken görüntülemeye kaçınılmalıdır.¹ Başvurudan 72 saat sonra yapılan BT görüntülemesi şiddetli akut pankreatitli olgularda nekroz derecesinin ve komplikasyonların (örneğin, pankreatik kanal rüptürü, psödoanevrizma oluşumu, venöz tromboz, yağ nekrozu, peripankreatik koleksiyonlar, barsak fistülü/iskemisi) tanınmasında oldukça faydalıdır. BT'nin safra taşlarını

saptamada suboptimal duyarlılığı olsa da, nadiren koledokta tıkanıklığa yol açan taşlar da görülebilir. BT görüntülemesi pankreatik nekroz ve ilişkili vasküler komplikasyonların saptanması için intravenöz kontrastlı ve ideal olarak çift fazlı-geç arteriyel (35s) ve portal venöz faz (70s)- yapılmalıdır. Serbest sıvı ve koleksiyonların derecesini tam olarak belirleyebilmek için alt abdomen ve pelvis de görüntülemeye dahil edilmelidir. MR (Magnetik rezonans görüntülemesi) eğer merkezinde mevcutsa; BT'ye geçerli bir alternatiftir, pankreatitin hafif değişikliklerini göstermede daha duyarlıdır.

MRCP (Magnetik rezonans kolanjiyo pankreatografi) sekansı da eş zamanlı olarak alınarak pankreas kanalı değişikliklerinin saptanması ve koledok taşlarının ekarte



Şekil 1 | Akut pankreatitli bir hastada BT görüntülemesi, a Başvuru gününde çekilen BT'de çevresinde aşırı yağ ve serbest sıvı ile yağlı pankreas başı görünümü, nekroz bulgusu yok. b 13 gün sonra BT, pankreas başında yaygın nekroz (uzun ok) ve peripankreatik sıvıda anlamlı artış ve superior mezenterik vene bası bulgusu (kısa ok).

edilmesini sağlayabilir. MR ayrıca peripankreatik koleksiyonların yoğunluğunu (sıvı veya nekrotik doku) belirleyerek, hastalığın yönetiminde de yol gösterici olabilir.

Hata 2 Akut gastrointestinal kanamada klinik stabil iken BT görüntülemesi istemek

Akut gastrointestinal kanamalarda BT görüntülemesi özellikle üst gastrointestinal endoskopi ile ulaşılamayan ince barsak ya da kolon kaynaklı kanama odağının saptanmasında faydalıdır. Ancak; BT 0.3-0.5 mL/dk'nin üzerindeki aktif kanamaları saptayabilir, bu nedenle hemodinamisi stabil olmayan hastalarda en kullanışlıdır (ancak BT'nin hasta için tehlikeli olabileceği aşırı hemodinamik instabilite olmamalıdır).² Ayrıca bu hastalara radyolojiye transfer edilirken medikal ekip eşlik etmelidir. Hemodinamisi stabil hastalarda görüntüleme yanlış negatif sonuç riskini artırdığından kaçınılmalıdır.

Ek olarak, şüpheli gastrointestinal kanamada görüntüleme protokolü 3 fazlı (kontrastsız, arteriyel ve portal venöz fazlar) teknik ile optimize edilmelidir. Kontrastsız faz, post kontrast fazlarda kontrast ekstravazasyonuna benzeyen yoğun lüminal içeriğin saptanmasında kullanılır. Kontrastsız faz, ayrıca intraluminal kan pıhtılarının ve intramural kanamanın saptanmasında faydalıdır. Arteriyel faz, barsak lümenine aktif kontrast ekstravazasyonunu saptar, portal venöz faz ekstravazasyon için daha uzun zaman sağlayarak duyarlılığını artırır (Şekil 2). Portal venöz faz, ayrıca aktif kanama ile psödoanevrizma ayırımını da sağlar, aktif kanamada arteriyel ve portal venöz fazlarda morfoloji değişir, ancak psödoanevrizmada

© UEG 2017 Rafiee and Taylor.

Cite this article as: Rafiee H and Taylor S. Mistakes in acute abdominal CT and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 17: 18-23.

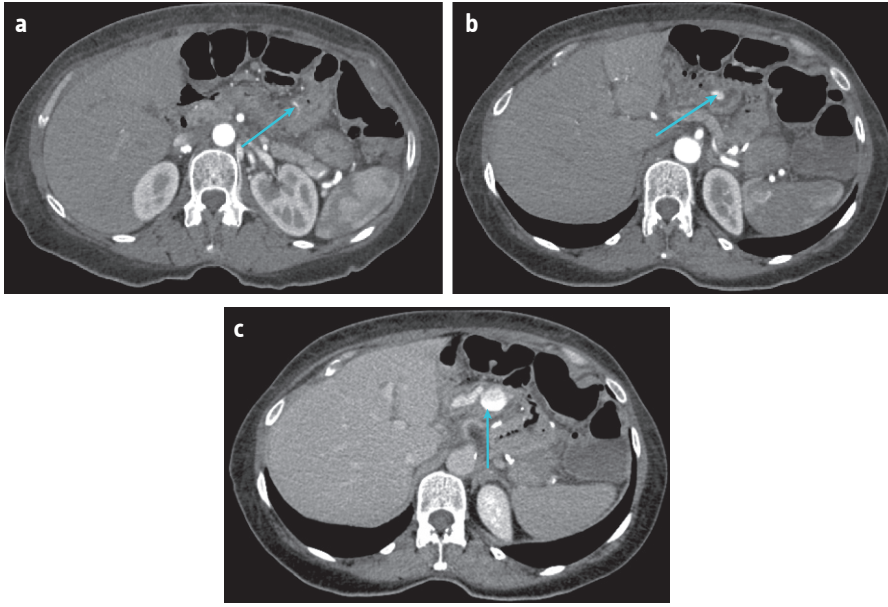
Hameed Rafiee is at the Norfolk & Norwich University Hospital, UK. Stuart Taylor is at University College Hospital, London, UK.

All images courtesy of: H Rafiee and S Taylor.

Correspondence to: hameed.rafiiee@nnuh.nhs.uk

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

Published online: May 25, 2017



Şekil 2 | Transvers kolonda divertikül olan olguda aktif kanama. a Arteriyel fazda BT transvers kolonda divertikülden aktif kanamayı göstermekte. b Arteriyel faz BT kontrast ektravazasyonunun aktif fişkırmasını ve transvers kolon proksimaline uzanımını göstermekte. c Portal venöz faz BT , transvers kolonda kontrast boyutunun anlamlı derecede arttığı aktif kanamayı göstermekte.

şekli korunur, sadece yoğunluk değişir. Kanama yeri saptandığında; alta yatan bir sebep (örn. tümör, ülserasyon, divertikül, iskemi, inflamasyon, varis, arterioenterik fistül, anjiodisplazi veya vasküler malformasyon) açısından o bölge dikkatlice değerlendirilmelidir.

Hata 3 Kolon cerrahisi sonrası çok erken BT görüntüleme

Barsak obstruksiyonu ve anastomoz kaçacağı gibi postoperatif komplikasyonlar oldukça yaygındır. BT sıklıkla tercih edilen tetkik yöntemidir ancak erken postoperatif dönemde bu görüntülemelerin yorumlanması oldukça zordur. Paralitik ileus ilk 48 saatte ince barsak obstruksiyonuna benzeyebilir³, özellikle ileostomisi olan olgularda stoma yeri bir geçiş noktası gibi görünebilir. Postoperatif ilk 2-3 günde aşırı miktarda serbest intraperitoneal gazın persiste etmesi anastomoz kaçaklarının



Şekil 3 | Kolesistektomi sonrası safra kesesi fossasında absorbable hemostatik materyal, abseye benzer görünüm.

saptanmasını zorlaştırabilir. Postoperatif koleksiyonlar normal postoperatif sıvının absorbe olduğu ve enfekte koleksiyonların enkapsüle olduğu 7. günden sonra en iyi değerlendirilir. Enkapsülasyon gerçekleşmeden, normal serbest sıvı cebini enfekte koleksiyondan ayırmak zor olabilir. Absorbable hemostatik materyaller (intraoperatif kanamayı durdurmak için kullanılır) yanlışlıkla abse ile karıştırılmamalıdır, çünkü her ikisi de benzer görünümdedir (Şekil 3). Şüphe varlığında cerrahi ile konsülte edilmelidir.

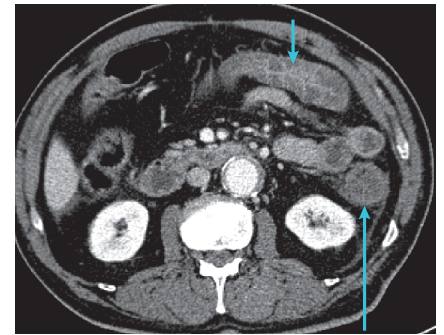
Hata 4 İskemik barsağı tanıyamamak

Barsak iskemisi tanınmadığında genellikle ölümcüldür ve teşhisi zordur. Bunu BT'de değerlendirirken vasküler açıklık ve barsak duvarını değerlendirmek için IV kontrastlı hem arteriyel hem de portal venöz fazda çekim yapılması önerilir. Kontrast öncesi alınan çekim, post-kontrast görüntülerde mural tutulumu taklit edebilen intramural hemorajiyi tanımlamada yardımcı olabilir, ancak post-kontrast çekimler genellikle tanıyı gösterecek olduğundan her zaman şart değildir. Oral kontrast verilmesi özellikle akut batin vakalarında barsak iskemisinin gözden kaçmasına yol açabileceğinden her zaman gerekli değildir. Bazı olgularda, BT bulguları oldukça iyi tanımlanmıştır (örn. barsak duvar ödemi, presence of gas in the portal system). Duvarda zayıf kontrast tutulumu, intramural gaz, serbest sıvı ve ilişkili vasküler dolun defekti +/- portal sisteminde gaz varlığı).

Alta yatan nedene bağlı olarak radyolojik özellikler değişkenlik gösterebilir, venöz oklüzyonda mural ödem ve mezenterik konjesyona neden olurken; arteriyel oklüzyonda mural kontrast tutulumu erken fazlarda düşüktür ve daha erken transmural enfarkta neden olur.⁴ Mezenterik arterler ve venler emboli (arterlerde) veya trombus (arter ve venlerde) varlığı açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Mezenterik arterlerde, tromboz genellikle superior mezenterik arterin (SMA)/inferior mezenterik arterin (IMA) orijininde bulunurken, emboli dallanma noktalarında görülür.⁵ Bazen arteriyel emboli vakalarında, dalak veya böbreklerde küçük enfarktlar görülebilir, nadiren de olsa sol atriyal apendiksde embolinin orijini olabilir.

Venöz tromboz; trombofili, miyeloproliferatif bozukluklar, malignite, inflamasyon, geçirilmiş cerrahi/travma, portal hipertansiyon ve oral kontraseptif gibi birçok farklı nedene bağlı gelişir.⁶ Görünür bir arteriyel/venöz oklüzyon olmaksızın iskeminin tipik özelliklerini görmek nadir değildir; bu vakalarda ayırıcı tanıda ayrıca vaskülit (örn. Poliarteritis nodosa, Henoch-Schönlein purpurası, sistemik lupus eritematozus ve Behçet sendromu), barsağın aşırı distansiyonu (örneğin, barsak obstruksiyonu, fekal tıkaç veya paralitik ileus) ve azalmış kan akımına bağlı (örn. hipovolemik şok, kalp yetmezliği veya ilaca bağlı splanknik vazokonstriksiyon) düşünülebilir. Azalmış kan akımına bağlı oluşan iskemi genellikle damarlar arasında kanlanmanın azaldığı alanlarda (örneğin splenik fleksurada, rektosigmoid bileşkede ve nadiren çekumda) meydana gelir.

Bazı vakalarda barsak iskemisinin BT özelliklerinin ayrımı zordur belirgin bir geçiş noktası olmadan barsak dilatasyonu gelişimi iskeminin tek işareti olabilir. Ayrıca, hiperemi ve/veya kollateraller yoluyla reperfüzyona bağlı olarak, azalmış kontrast tutulumu yerine



Şekil 4 | Kolonik iskemi, açık abdominal aort anevrizması onarımı sırasında inferior mezenterik arterin hasarına bağlı. Azalmış transmural kontrast tutulumu, inen kolonda ilerlemiş iskemiyi (uzun ok) gösterir. Buna karşılık, transvers kolondaki mukozal kontrast tutulumu daha az şiddetli bir iskemiyi gösterir (kısa ok). H. Rafiee ve S. Taylor'ın izniyle.

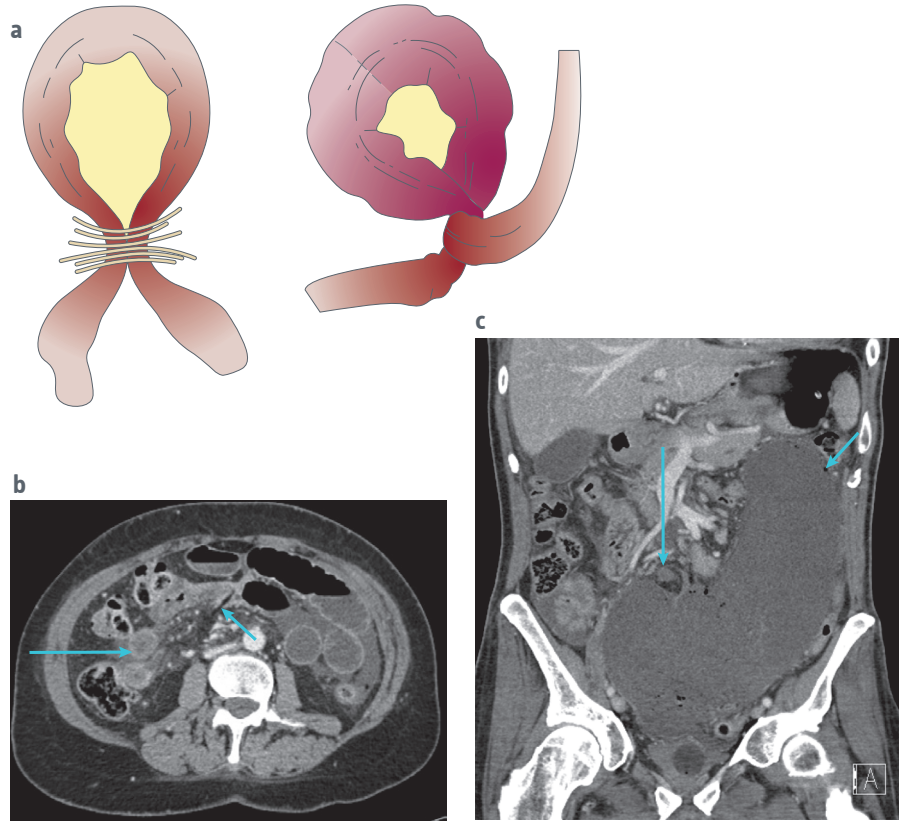
barsak duvarının paradoksik olarak artmış kontrast tutulumu olabilir (Şekil 4). Intramural ve portal sistemde gaz görülmesi, barsak iskemisi varlığında, transmural enfarktüsü işaret eder. Bununla birlikte, intramural gaz her zaman iske mi anlamına gelmez ve benign pnömatoziste de görülür. Bu vakalarda hastalar genellikle asemptomatiktir ve iskeminin diğer özellikleri yoktur.

Hata 5 Kapalı loop ince barsak obstrüksiyonunu tanınamak

BT, ince barsak obstrüksiyonunu araştırırken seçilecek görüntüleme yöntemidir. En önemli hususlardan biri, kapalı bir loop obstrüksiyonunun mevcut olup olmadığıdır (yani, her iki uçtan tıkalı bir barsak loop'u oluşturan tek bir lokasyonda iki geçiş noktası (Şekil 5a). Çoğu durumda, adhezif bir bant (genellikle geçirilmiş cerrahiye bağlı) barsağın bir loop'unu çaprazlayarak afferent ve efferent kolları tıkamaktadır (Şekil 5b). Bununla birlikte, volvulus ve herniler (internal ve eksternal) de sorumlu olabilir. Kapalı loop obstrüksiyonu, obstrüksiyon noktasında strangülasyon riski nedeniyle mezenterik venöz oklüzyona ve ardından venöz iske mi ve enfarktüse neden olduğu için acil cerrahi müdahale gerektirir (Şekil 5c). Venöz iske minin özellikleri mevcut olduğunda, ödematöz dilate barsak ve konjesyone mezenter, dilate ince duvarlı barsağın geri kalanından ayrıldığı için, kapalı loop obstrüksiyonunu BT'de teşhis etmek genellikle kolaydır.

Bant yapışıklıklarına sekonder vakalarda, obstrüksiyon noktası belirlenmesi zor olabilir çünkü adezyonlar genellikle görünür değildir (çoğunlukla küçük bir yağ dokusunun bantın içine sıkıştığı nadir durumlar dışında) (Şekil 5b). Eğer mevcutsa; ince barsakta dışkı işareti (ince barsak lümeninde yarı katı içerik) obstrüksiyon seviyesini belirlemeye yardımcı olabilir. Kapalı loop obstrüksiyonunun temel bulguları, obstrüksiyon noktasında birbirine yakın 2 barsak loop'unda angulasyon ve gaga şeklinde incelleme, obstrüksiyon seviyesinde konverjans (birleşme), mezenterik venlerde obstrüksiyon seviyesinden geçerken fokal daralma/obliterasyonu ve kapalı loop içerisinde venöz göllenme ve obstrüksiyon seviyesinde mezenterik içinde 'girdap' (whirl) işaretidir. 'Girdap' işareti kapalı loop obstrüksiyonunun tüm sebeplerinde görülebilir, ancak volvulus vakalarında özellikle belirgindir. İnce barsak volvuluslu hastalarda sıklıkla predispozan konjenital intestinal malrotasyon vardır.

İnternal herniler kapalı loop obstrüksiyonunun seyrek bir nedeni olup, konjenital veya kazanılmış (örn, Retrokolik



Şekil 5 | Kapalı loop ince barsak obstrüksiyonu. a | Kapalı loop ince barsak obstrüksiyonu çoğunlukla adhezif bir bantın barsak loop'unu çaprazlayarak afferent ve efferent bacakları tıkaması sonucu oluşur, ancak barsak loop'unun kendi etrafında dönmesi sonucu oluşan volvulusa bağlı da gelişebilir. b | Kapalı loop ince barsak obstrüksiyonunda kapalı loopta venöz iske mi (uzun ok), mural ve mezenterik ödemi, azalmış mural kontrast tutulumu ve serbest sıvı. Adhezif bantın içerisindeki yağ dokusuna bağlı görünen ince barsağı çaprazlayan adhezif bant (kısa ok) c | İki bitişik geçiş noktası olan ileri seviyede kapalı loop obstrüksiyonu (uzun ok) ve kapalı loop'ta görülebilen mural kontrast tutulumu olmayışı. Kapalı loop'ta az miktarda intramural gaz (kısa ok) infarkt ile uyumlu. Resim hakkı H. Rafiee ve S. Taylor'a aittir.

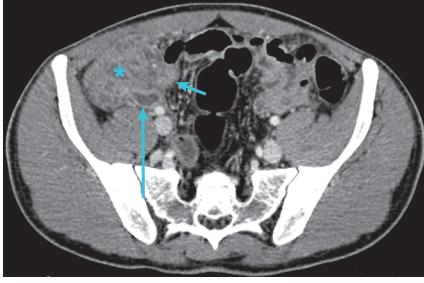
Roux-en-Y anastomozu olan hastada transvers mezokolonda Petersen defekti) olabilen peritoneal defektler, foraminaller ve girintilerden (recess) (örn, Winslow foramen, paraduodenal/pericekal fossa, perirektal/supravezikal girintiler (recess) ve transomenta/transmesenterik/broad ligaman defekti) oluşur.

Hata 6 Crohn hastalığını taklit eden durumları tanıyamamak

Crohn hastalığı sıklıkla akut karın ile prezente olur, aktif Crohn hastalığının tedavisi (steroid ve diğer immunosupresifler) Crohn hastalığı benzeri durumları kötüleştirinceğinden ayırımı yapmak çok önemlidir. Aktif Crohn hastalığında terminal ileum inflamasyonun en sık tutulum yeridir ve BT'de duvar kalınlaşması ve kontrast tutulumu, +/-darlık, +/- inflamatuvar flegmon ya da abse, +/- komşu barsak ansları ya da mesane ile fistülizasyon olarak görülür. Ancak, terminal ileumda duvar kalınlık artışı diğer akut durumlarda da görülebilir, sıklıkla akut apandisitte terminal ileumun sekonder

ödemine bağlı ya da Crohn absesine benzer görünümde olan apandiks absesine bağlı görülebilir (Şekil 6). Apendiksin lokalizasyonu ve inflamasyon bulguları varlığı dikkatlice değerlendirilmelidir. Bazı olgularda, apandiks çekintiye uğrar ya da abse ile tıkanır ve saptanamayabilir, bu durumda apandisit Crohn hastalığından ayırt etmek daha zordur. İnce ve kalın barsağın diğer kısımlarının değerlendirilmesi, sağ iliak fossadaki inflamasyon sahası dışındaki atlamalı lezyonları saptayarak tanıyı Crohn hastalığına yöneltebilir.

Gastrointestinal sistemin sıklıkla ileoçekal bölgesini tutan tüberküloz da Crohn hastalığına benzer önemli durumdur. BT ile ayırımı zor olabilir, ancak tanıda yardımcı ayırt edici özellikler vardır. Tüberküloz çekumu Crohn hastalığından daha sık tutar ve sıklıkla kontraksiyon ve fibrozis oluşturarak çekuma konik bir görünüm verir.⁷ Merkezi hipoatenu (nekrotik) büyük mezenterik lenf bezlerinin varlığı, peritonda kalınlaşma/ nodülarite ve asit tanıyı tüberküloza yönlendirir.



Şekil 6 | Crohn hastalığını taklit eden durumlar. Akut apandisit (uzun ok), küçük abse (yıldız işareti) ve terminal ileumda hafif reaktif kalınlaşma (kısa ok).

İleoçekal bölgeyi etkileyen diğer infeksiyonlar *Yersinia*, *Salmonella* ve *Campylobacter* cinsleri tarafından oluşur, klinik özellikler ve dışkı incelemesi ile Crohn hastalığından ayırmak genellikle kolaydır. BT görüntülemesinde, atlamalı lezyon, fistülizasyon veya flegmon/abse formasyonu olmaksızın barsak duvar kalınlaşması/ödemi görülür. İmmün kompromize hastalarda, ince barsaktan çok kolon tutulumu da olsa, nötropenik kolit ve CMV koliti de akla getirilmeli. Anisakiasis ve histoplasmoz görüntülemesinde Crohn hastalığını nadir de olsa taklit edebilir, ancak dikkatli bir öykü alma genellikle ayırt edecektir. Aktinomikoz barsağı ilgilendiren nadir bir enfeksiyondur ve yumuşak doku boyunca kolayca yayılan infiltratif yumuşak doku kitlelerine neden olur. Görünüm, inflamatuvar flegmonu taklit edebilir, ancak genellikle anlamlı bir barsak duvarı ödemi ve asit yoktur.

İnce barsakta multifokal darlıkları olan hastalarda; Crohn hastalığı dışında radyasyon enteriti (genellikle pelvik ince barsak segmentlerini tutar) ve NSAIL (nonsteroid antiinflamatuar ilaç) enteropatisi (genellikle çok kısa shelf-like [diafram] darlıklara yol açar) de göz önünde bulundurulmalıdır. Lenfoma, eozinofilik gastroenterit, sarkoidoz, amiloidoz, sistemik mastositoz ve endometriyozis Crohn hastalığını taklit eden ancak daha az sıklıkla görülen durumlardır.⁸

Hata 7 İnce barsak divertikülozunun atlanması

İnce barsak divertikülleri sıklıkla BT görüntülemelerinde gözden kaçırılır, çünkü ince barsağın diğer alanlarından ayırımı zor olabilir, özellikle de ince barsağın bir araya toplandığı zayıf hastalarda. Divertiküller; divertikülit, perforasyon (Şekil 7), enterolit oluşumu (ince barsak obstrüksiyonu sonucunda), intussusepsiyon, gastrointestinal kanama, veya bakteriyel aşırı çoğalmaya bağlı malabsorbsiyon nedeniyle çeşitli semptomlara yol açabilir. İnce barsak divertiküllerinin saptanması, özellikle akut

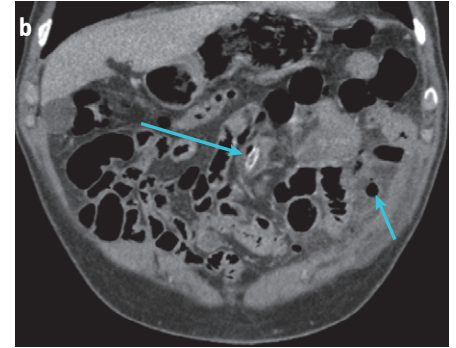
prezentasyonlu hastalarda doğru tanı ve uygun hasta yönetimine yardımcı olur. İnce barsak divertikülleri jejunumda ileumdan daha sık ve daha büyüktür. Genellikle mezenterik damarların barsak duvarına penetre olduğu mezenterik sınırdaki bulunurlar ve muskularis propriada fokal zayıflığa neden olarak mukoza ve submukozanın herniasyonuna izin verirler. Aksiyel, koronal ve sagittal planlarda BT görüntülemelerinin dikkatle değerlendirilmesi genellikle divertiküllerin tanınmasını sağlar. Divertiküllerin diğer bir özelliği, normal barsak anslarında farklılaşmaya yardımcı olan valvulae conniventes'in (mukozal katlantılar) olmamasıdır. Bir diğer tip ince barsak divertikülü, omfalomesenterik kanalın embriyolojik dönemde tam kapanmamasından kaynaklanan konjenital bir malformasyon olan Meckel divertikülüdür. Meckel divertikülü, distal ileumun antimezenterik sınırından kaynaklanır ve 2'ler kuralı ile açıklanmaktadır – Popülasyonun % 2'sinde görülür, 2 inç uzunluğundadır, ileoçekal valften 2 feet uzaklıktadır, 2/3'ü ektopik mukoza (genellikle gastrik) bulundurulur, % 2'si semptomatik olur (genellikle erkekler). En sık semptom gastrointestinal kanamadır, inflamasyon, perforasyon ve ince barsak obstrüksiyonu (yapışıklıklar, enterolit oluşumu, volvulus, intussusepsiyon veya kalıcı omfalomesenterik kanal ile ilişkili internal herni nedeniyle) da görülebilir.

Akut komplikasyonları olan hastalarda, Meckel divertikülünün saptanması genellikle kolaydır, ancak kronik semptomları olan (örneğin aralıklı gastrointestinal kanama) poliklinik hastalarında Meckel divertikülünün BT'de görülmesi zor olabilir. BT enterografi, ince barsak anslarını sıvı ile genişleterek takibini sağladığından duyarlılığı daha yüksektir ve Meckel divertikülü için yüksek bir klinik şüphe varsa düşünülmelidir. Technetium-99m perteknetat sintigrafisi, ektopik gastrik mukozayı ihtiva eden divertikülleri tespit edebilir, ancak sensitivitesi % 60 ve sınırlıdır.⁹

Hata 8 Perfore kolon karsinomunun perfore divertikülit sanılması

Kolonda divertikülit ve karsinom hem barsak perforasyonuna neden olabilir, hem de BT'de ayırt etmek zor olabilir – her ikisi de kalın duvarlı darlıklar olarak görünür – ve perforasyon varlığı kaçınılmaz olarak her iki durumda da çevreleyen yağ dokusunda çizgilenme oluştururlar. Özellikle endoskopik olarak geçilemeyen bir darlık varsa, endoskopik olarak tanı zor olabilir. Bununla birlikte, ikisini de ayırt etmeye yardımcı olabilecek birkaç BT özelliği vardır (Şekil 8).

Malign darlıklar, divertiküler darlıklardan daha kısa olma eğilimindedir ve genellikle

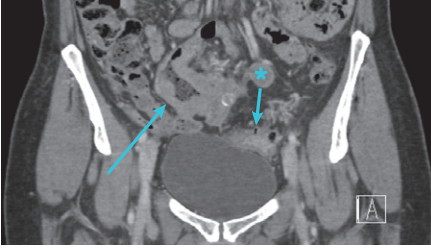


Şekil 7 | İnce barsak divertikülleri. a Birkaç ince barsak divertikülünü gösteren aksiyel görüntü, birisi (uzun ok) inflamasyona bağlı çevre yağ dokusunda çizgilenme ve duvar kalınlığı artışı. b Aynı hastanın koronal görüntüsünde, aksiyel görüntüde görülen inflame jejunal divertikül ile ilişkili serbest gaz kabarcığı (kısa ok). Perforasyonun nedeni BT'nin çekildiği zamana kadar barsak distaline ilerlemiş yutulmuş bir kemikti (uzun ok).

kalın duvarlı segmentin düzleşmesine bağlı omuzlu kenarlara sahiptir.¹⁰ Mezenterik lenf nodları sıklıkla daha büyüktür ve maligniteyi düşündürülen hipoattenüasyon odakları (müsin veya nekrozu gösterir) içerebilirler. Malign darlıkların kolonda obstrüksiyon yapması daha olasıdır. Divertiküler darlıklar, daha uzun olma eğilimindedir, kenarları sivridir ve normal kolonik kurvatur korunmuştur. Kalın duvarlı barsak segmentinde gaz dolu divertikül varlığı, malignite yerine divertiküler darlığı işaret eder. Kalınlaşmış kolon duvarı segmentinde stratifiye (çok katlı) kontrast tutulumu benign inflamasyonu düşündürürken, tümörler genellikle daha homojen bir tutulum göstermektedir (heterojen olarak hipovasküler görünebilen musinöz tümörler hariç). Birçok olguda kesin tanı zordur, bu nedenle altta yatan bir tümörü dışlamak için endoskopi tekrarı ya da takip görüntülemesi gerekebilir (eğer perforasyon nedeniyle cerrahi yapılmadıysa).

Hata 9 Yağ nekrozunu tanınamamak

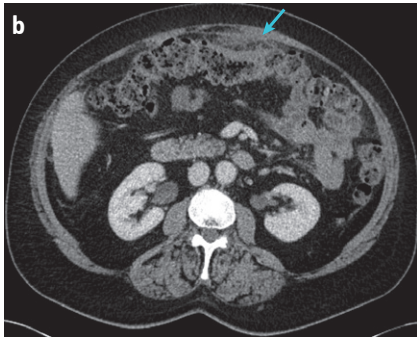
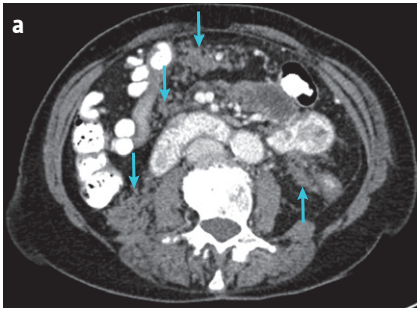
Yağ nekrozu çeşitli durumlarda ortaya çıkabilir ve BT'de diğer patolojilerle karıştırılabilir. Akut pankreatitli hastalarda mezenterik ve retroperitoneal yağ dokusu



Şekil 8 | Divertiküler darlık vs kolon kanseri. Düzensiz duvar kalınlaşması, duvarda stratifikasyon (tabakalaşma) kaybı, barsak anslarının düzleşmesi ve mürin içeriğine bağlı düşük atenuasyon ve kalsifikasyon odakları gösteren sigmoid tümör (uzun ok). Belirgin genişlemiş mezenterik lenf nodu (yıldız). Tümörün yakınında divertiküler hastalık segmenti (kısa ok), duvarda stratifikasyonun (tabakalaşmanın) korunduğu hafif duvar kalınlaşması ve kalınlaşmış segmentte içi gaz dolu küçük divertikül.

boyunca yaygın nodüler görünümde yaygın yağ nekrozu olabilir (Şekil 9a), bu görünüm yayılmış maligniteyi taklit eder.¹¹ Yağ nekrozu, takip eden günler ile haftalarda yapılan BT incelemelerinde kaybolacaktır, ancak malignite ilerleyecektir.

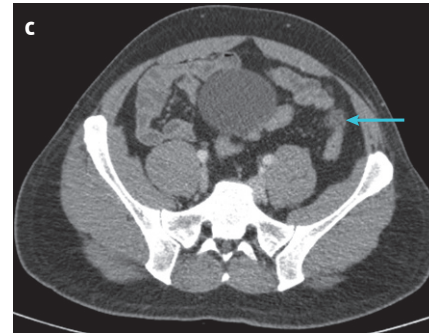
Sıklıkla çıkan kolon komşuluğundaki omentum majusun sağ lateral sınırı en zayıf kan akımına sahip olduğundan, meydana gelen omental infarkt, barsak ansları üzerinde yağ çizgilenmeleri gösteren kabarık enkapsüle yağ kitlesi (genellikle >5cm) olarak görünür. Komşuluğundaki yağ çizgilenmeleri sebebiyle kolit ile karışabilir, çünkü inflame omentum komşuluğundaki kolon sekonder olarak inflame ve/veya ödemli olabilir;



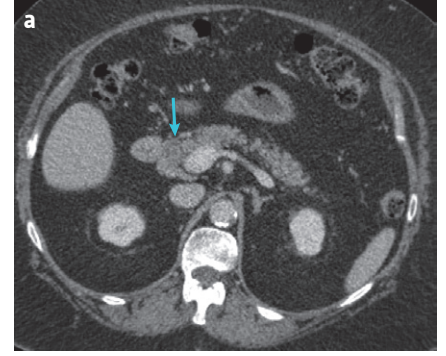
ancak dikkatli bir değerlendirme barsak duvar kalınlaşması ve komşuluğundaki yağ çizgilenmelerinin kolit için çok eksantrik olduğunu ortaya koyar (Şekil 9b). Bazen inflame omentum kitle benzeri gibi görünebilir ve liposarkom veya omental kek görünümünü taklit eder, ancak bunları BT'de ayırmak genellikle mümkündür, herhangi bir şüphe varsa, takip incelemeler omental infarktın gerilediğini gösterecektir. Cerrahi prosedürlerde kullanılan (örn., Abdominoperineal rezeksiyon) omental flepler ayrıca enfarktüse uğrayabilir ve lokal tümör rekürrensini taklit edebilir, ancak bu fenomenin farkındalığı bu tuzağa düşmeyi önleyecektir.

Epiplöik apandisit (kolonun epiplöik uzantısının torsiyonu ya da santral damarlarında tıkanıklığa bağlı enfarkt), çekumdan rektosigmoid bileşkeye kadar herhangi bir yerde kolon komşuluğunda yer alan, bazen santral bir yağ çizgilenmesi gösteren küçük (<5 cm) halo olarak görünür, bazen santral bir noktası bulunur (Şekil 9c). Genellikle karakteristik görünümü vardır, ancak bazen anlaşılması oldukça zor olabilir, komşuluğundaki kolon sıklıkla inflame değildir.

Enkapsüle yağ nekrozu, vücudun herhangi bir yerinde görülen ve travma ile ilişkili olduğu düşünülen nadir bir durumdur. Kapsülde kontrast tutulumunun olduğu, belirgin enkapsüle yağ kitlesi olarak görülür, bazen yağ-sıvı seviyesi içerebilir. Bu tür nekroz bir liposarkomu taklit edebilir, ancak takip görüntüleme progresyon yerine gerilemeyi gösterecektir. Yağ nekrozunun pek çok formu kendini sınırlandırır ve konservatif yönetim



Şekil 9 | Yağ nekrozu. a Akut pankreatitli olguda omentum, mezenter ve retroperitonu tutan yaygın nodüler yağ nekrozu: nekroz takip BT görüntülemelerinde yavaşça düzelmıştır. b Omentum majus içinde yağ çizgilenmesi gösteren geniş odak, omental infarkt ile uyumlu. Not: Transvers kolon komşuluğunda eşlik eden eksantrik duvar kalınlaşması kolit ile karıştırılmamalı, c İnen kolon distali komşuluğunda yağ çizgilenmesi gösteren küçük odak, epiplöik apandisit ile uyumlu.



Şekil 10 | Saptanması zor bir safra taşı. A Koledokta hafif atenuasyon gösteren saptanması zor bir safra taşı. b | Aynı hastanın koronal görüntüsü, distal koledok taşını gösteriyor.

ile düzelir, bu nedenle gereksiz girişimsel prosedürlerden kaçınmak için tanınması önemlidir.

Hata 10 Safra taşlarını atlamak

Safra kesesi ve safra patolojisinin değerlendirilmesinde ultrasonografi primer görüntüleme yöntemidir ve safra taşlarının saptanmasında BT'den çok daha güvenilirdir. Duktal taşları barsak gazı nedeniyle ultrasonografide görmek zor olabilir ve tanı için sıklıkla kesitsel görüntüleme gereklidir, BT'den daha duyarlı olduğu için genellikle MRCP önerilir. Bazen, tanısı net olmayan olgularda (örneğin akut pankreatit olgularında) yapılan BT görüntülemelerinde ya da diğer nedenlerle yapılan BT'lerde tesadüfi olarak safra taşları saptanabilir.

Safra taşlarının yaklaşık % 80'i BT'de görülebilir.¹² Bazıları kalsifiye, diğerleri gaz içerebilir, ancak birçok safra taşı periferinde artmış dansiteye bağlı bir halkaya sahip olması nedeniyle görülebilir (Şekil 10). Akut pankreatit veya BT'de açıklanamayan safra yolu genişlemesi olan olgularda, koledok dikkatle incelenmelidir, çünkü bu taşlar BT'de tanımlanabiliyorsa, MRCP'ye ihtiyaç kalmayacaktır. Safra taşlarının görünürlüğünü artırmak için kontrastsız bir BT incelemesi yardımcı olabilir.

Kolesistektomi sonrası tekrarlayan karın ağrısı ile başlayan hastalarda postoperatif

koleksiyonların dışlanması için BT yapılabilir. İçeride kalan safra yolu taşlarının dikkatle incelenmesinin yanı sıra karın boşluğu (özellikle perihepatik alan) düşmüş safra taşı ile uyumlu olabilecek herhangi bir yuvarlak lezyon açısından değerlendirilmelidir; çünkü bunlar post-kolesistektomi ağrının önemli bir nedeni olup, tekrarlayan abse oluşumu için bir odak olabilirler, hatta bazen kolesistektomiden yıllar sonra bile görülebilir. Bazen, düşmüş safra taşları retroperiton, karın duvarı, barsaklar, genitoüriner traktus, plevral boşluk ve hatta bronş ağacı gibi ender yerlere migre olabilir.¹³ Düşmüş bir safra taşının tanınması oldukça önemlidir, çünkü kesin tedavi perkütan drenaj yerine cerrahidir.

Kaynaklar

1. Busireddy KK, et al. Pancreatitis—imaging approach. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 252–270.
2. Artigas JM, et al. Multidetector CT angiography for acute gastrointestinal bleeding: technique and findings. *Radiographics* 2013; 33: 1453–1470.
3. Weinstein S, et al. Multidetector CT of the postoperative colon: review of normal appearances and common complications. *Radiographics* 2013; 33: 515–532.
4. Moschetta M, et al. Multi-detector CT features of acute intestinal ischemia and their prognostic correlations. *World J Radiol* 2014; 6: 130–138.
5. Furukawa A, et al. CT diagnosis of acute mesenteric ischaemia from various causes. *AJR* 2009; 192: 408–416.
6. Duran R, et al. Multidetector CT features of mesenteric vein thrombosis. *Radiographics* 2012; 32: 1503–1522.
7. Sharma R, et al. Intestinal tuberculosis versus Crohn's disease: clinical and radiological recommendations. *Indian J Radiol Imaging* 2016; 26: 161–172.
8. DiLauro S and Crum-Cianflone NF. Ileitis: when it is not Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 249–258.
9. Elsayes KM, et al. Imaging manifestations of Meckel's diverticulum. *AJR* 2007; 189: 81–88.
10. Lips LM, et al. Sigmoid cancer versus chronic diverticular disease: differentiating features at CT colonography. *Radiology* 2015; 275: 127–135.
11. Kamaya A, et al. Imaging manifestations of abdominal fat necrosis and its mimics. *Radiographics* 2011; 31: 2021–2034.
12. Barakos JA, et al. Cholelithiasis: evaluation with CT. *Radiology* 1987; 162: 415–418.
13. Ramamurthy NK, et al. Out of sight but kept in mind: complications and imitations of dropped gallstones. *AJR* 2013; 200: 1244–1253.

Your imaging the acute abdomen briefing

UEG Week

- "MRI and CT: What's new?" Presentation at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/mri-and-ct-what-s-new/131292/>].
- "MRI" Presentation at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/mri/129067/>].
- "Acute abdomen in the elderly" Presentation at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/document/acute-abdomen-in-the-elderly/116539/>].
- "Imaging of the acute abdomen" Presentation at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/document/imaging-of-the-acute-abdomen/108823/>].
- "The role of imaging in acute pancreatitis" Presentation at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/document/the-role-of-imaging-in-acute-pancreatitis-ce-ct/109381/>].

- "Role of imaging in the diagnosis of IBD" Presentation at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/document/role-of-imaging-in-the-diagnosis-of-ibd/104103/>].

Standards and Guidelines

- Taylor S, et al. The first joint ESGAR/ ESPR consensus statement on the technical performance of cross-sectional small bowel and colonic imaging. *Eur Radiol* Epub ahead of print 18 Oct 2016. DOI: 10.1007/s00330-016-4615-9 [<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/>].
- Further relevant articles can be found by navigating to the 'Radiology and imaging' category in the "Standards & Guidelines" repository. [<https://www.ueg.eu/education/standards-guidelines/>].

GÖRH tanısında yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

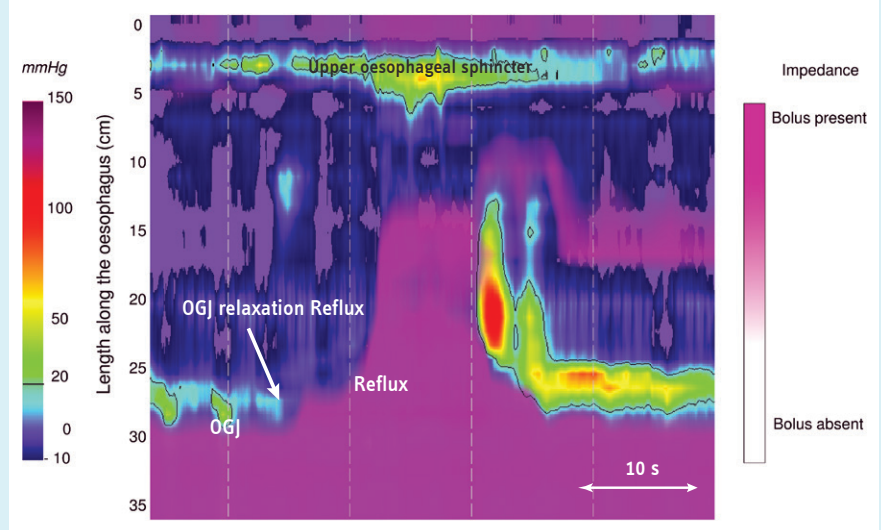
Sabine Roman ve François Mion

Çeviri: Uz. Dr. Murat Erkut

Montreal tanımına göre “gastro-özofageal reflü hastalığı (GÖRH) mide içeriğinin özofagusa gelmesiyle bazı belirti ve/veya komplikasyonlara yol açan bir durumdur.”¹ GÖRH hayat kalitesi üzerinde olumsuz etki yaratır ve klinik pratikte sıklıkla karşılaşılr. Avrupa’da görülme oranı yüzde 24 civarındadır.² ABD’de GÖRH bağlantılı sağlık hizmeti harcamaları yılda 9 milyar dolar civarındadır.³ Göğüste yanma ve regürjitasyon GÖRH’nin tipik semptomları arasındadır. Göğüs ağrısı, öksürük ve boğaz ağrısı ise atipik semptomlardır. Ancak hiçbir patognomonik değildir. Genç bir hastada GÖRH olması durumunda, alarm işaretleri yoksa (örn. kanama, disfaji, kilo kaybı) inceleme yapmadan GÖRH tedavi edilebilir. Diğer vakalarda, üst gastrointestinal endoskopi hastanın ilk görülmesinde yapılabilir.

Bu durum, GÖRH’nin pozitif teşhisinden ziyade mukozal komplikasyonları bertaraf etmek için kullanılır. Eroziif özofajitin varlığı GÖRH için spesifik olmasına rağmen, klinik olarak GÖRH şüphesi olan çoğu hastada endoskopik bulgular normaldir. Bu durumda, ambulator reflü izlenmesi (ya pH ya da pH-impedans izlenmesi), reflü epizodlarını tanımlamak, bunları semptomların meydana geliş sıklıklarıyla ilişkilendirmek ve daha sonra GÖRH’nin klinik teşhisini doğrulamak için gerekli olabilir. Bir başka en sık görülen durum ise GÖRH semptomları taşıyan hastanın proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisine rağmen iyileşmemesidir. GÖRH semptomları taşıyan hastaların yüzde 20-60’ı PPI tedavisinden memnun değildir.^{4,5} Devam eden GÖRH’den dolayı tedaviye direnç varsa hastaların tedavilerine uyumu değerlendirildikten sonra GÖRH’nin yanlış tanısı veya reflü hipersensitivitesini sorgulamak için tamamlayıcı muayene gerekebilir.

Burada, klinisyenlerin hatalı bir GÖRH tanısında bulunmalarını için bilmeleri gereken 10 durumu anlatıyoruz. Tartışma, yayımlanmış veriler ve klinik deneyimlerin bir kombinasyonuna dayanmaktadır.



Resim hakkı S. Roman ve F. Mion’a aittir..

Hata 1 Nokturnal regürjitasyonlu olgularda akalazyaya tanısının düşünülmemesi

Akalazyaya, yutma esnasında özofagogastrik bileşkenin tam olarak gevşememesi ve normal özofageal peristaltizmin yokluğu ile karakterize nadir görülen bir özofageal motilite bozukluğudur.⁶ Disfaji ve göğüs ağrısı akalazyanın en sık semptomlarıdır ve yetersiz özofagus klirensinin bir sonucu olarak regürjitasyon ortaya çıkabilir.⁶ Nokturnal regürjitasyon, akalazyalı olguların bazılarındaki tek klinik bulgu olabilir.⁷ Akalazyalı olgulardaki semptomlar reflü semptomlarını taklit edebildiğinden, PPI tedavisine dirençli ve reflü semptomları olan hastalarda ve antireflü cerrahi öncesi akalazyayı ekarte etmek için özofageal manometri yapılması önerilmektedir.⁸

Hata 2 Preprandial ve postprandiyal regürjitasyonlu olgularda ruminasyon sendromu tanısının gözden kaçırılması

Ruminasyon sendromu, gıdaların mideden ağız boşluğuna kadar öğürme olmaksızın regürjitasyonu ile karakterize bir fonksiyonel gastrointestinal bozukluk olup, ağıza gelen gıdanın tekrar yutulması veya tükürülmesi ile sonuçlanır. Ruminasyon sendromlu hastalarda sıklıkla reflü semptomları da görülmektedir.⁹ Ruminasyon sendromu tanısının düşünülmesi için hastalardan ayrıntılı öykü alınması çok önemlidir. Belirtiler genellikle bir öğün bittikten sonraki 10 dakika içinde başlar ve reflü materyali asidik hale geldiğinde sona erer; hasta uyurken görülmez.⁹ Antireflü veya bulantı ilaçları ile semptomatik iyileşme ya çok azdır ya da hiç görülmez.⁹ Ruminasyon sendromunun doğru tanısı genellikle geç

koyulur (prezentasyondan 21-27 ay sonra) ve hastalar tanıyı kabul etmek konusunda dirençlidir. Objektif testler (özofageal manometri +/- impedans) tanı için gerekli olmasa da mevcut fonksiyonel bozukluğun hastaya açıklanmasına yardımcı olması açısından faydalı olabilir.

© UEG 2017 Roman and Mion.

Cite this article as: Roman S and Mion F. Mistakes in gastro-oesophageal reflux disease and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 17: 24-26.

Sabine Roman and François Mion are at the Department of Digestive Physiology, Hospices Civils de Lyon and Lyon I University, Lyon, France.

Correspondence to: sabine.roman@chu-lyon.fr

Conflicts of interest: SR has served as consultant for Sandhill Scientific and Medtronic. FM has served as consultant for Medtronic.

Published online: June 22, 2017

Hata 3 İzole boğaz ağrısı ve faringeal ağrının GÖRH ile ilişkili olduğunun varsayılması

GÖRH'nin kulak-burun-boğaz (KBB) ilişkili semptomlardaki rolünü tespit etmek zordur. Eritem, vokal fold ödemi, diffüz laringeal ödem, posterior komissür hipertrofisi, granülom, endolaringeal mukus kalınlaşması, psödo s ulkus vokalis (vokal foldların üzerinde mukus membran görülmesi) ve ventriküler oblitereasyon gibi bazı laringoskopik bulgular GÖRH ile ilişkili olabilir. Fakat, bunların GÖRH için özgüllüğü zayıftır ve bu bulguların bazıları asemptomatik kişilerin % 70'inde görülebilmektedir.¹⁰ Dolayısıyla, KBB ilişkili semptomların varlığı endoskopik laringeal bulgular olsa bile GÖRH'nin teşhisi için yeterli değildir. Buna ek olarak, bu hasta grubunda yaygın görülen plasebo etkisi nedeniyle, PPI tedavisine yanıt olması da güvenilir değildir.¹⁰ Bu nedenle, KBB ilişkili semptomları olan hastalarda GÖRH tanısını doğrulamak için pH veya pH-impedans monitörizasyonu önerilmelidir.

Hata 4 Sadece PPI tedavisine yanıt alınmasını GÖRH tanısı için yeterli görmek

PPI testinin yapılması, GÖRH tanısına pragmatik bir yaklaşımdır. Üst gastrointestinal sistem semptomlarının sık görüldüğü birinci basamak sağlık kuruluşlarına başvuran, sistematik bir anket ile klinik semptomlara dayalı tanı koyulan ve ambulatuvar reflü testi uygulanan hastalar alınarak yapılan çok uluslu bir araştırma olan Diamond çalışmasında, 2 haftalık PPI tedavisine GÖRH'li hastalarda % 69 ve GÖRH olmayanlarda ise % 51 yanıt alınmıştır. Dolayısıyla, PPI testi GÖRH'nin teşhisi için güvenilir değildir.¹¹ PPI tedavisinin ampirik olarak başlanması yaygın olmakla birlikte, PPI tedavisine cevap alınması, hastanın mutlaka patolojik GÖRH tanısına sahip olduğu anlamına gelmez (fonksiyonel dispepsi, ruminasyon, akalazyza, ...v.b gibi başka tanılar da söz konusu olabilir).

Hata 5 PPI tedavisine dirençli reflü semptomları olan tüm hastaları antireflü cerrahi için referetmek

Reflü semptomları olan olguların % 60'ı PPI tedavisinden memnun değildir.^{4,5} Hastalarda görülen bu memnuniyetsizlik; medikal tedaviye rağmen persistan anormal özofageal aside maruziyeti, reflü hipersensitivitesi ya da fonksiyonel semptomlar ile ilişkili olabilir. PPI tedavisine yanıt vermeyen hastaların en az üçte birinde fonksiyonel belirtiler vardır ki bu hastalar antireflü cerrahi için sevk edilmemelidir.^{4,5} Tanıyı kesinleştirmek için GÖRH düşündür

semptomları olan hastalarda ambulatuvar pH monitorizasyonu önerilmelidir. Tek başına ya da impedans ile kombine edilen pH monitorizasyonu, daha önce kanıtlanmış GÖRH öyküsü olmayan hastalarda (özofajit veya Barrett mukozası yok) PPI tedavisi kesilerek off PPI gerçekleştirilmelidir.⁸ Buna karşın, daha önce ispatlanmış GÖRH tanılı hastalarda (grade C-D özofajit, Barrett mukozası >1 cm, off-PPI pH monitörizasyonunda patolojik özofageal asit maruziyeti) ise, PPI tedavisi altında (on-PPI) pH-impedans monitörizasyonu tercih edilmelidir.⁸

Hata 6 PPI tedavisi almayan olgularda yapılan pH monitörizasyonunda özofageal asit maruziyeti tespit edilmemesi nedeniyle GÖRH tanısının gözden kaçırılması

Ambulatuvar özofageal pH monitörizasyonu, özofagusa transnazal yolla yerleştirilmiş bir kateter veya distal özofagusa endoskopi yardımıyla yerleştirilen bir kapsül (kablosuz pH monitörizasyonu) ile özofageal pH'nın ölçülmesidir. Özofageal pH'nın 4'ün altına inmesi reflü atağı olarak tanımlanmaktadır. Reflü varlığı fizyolojik de olabileceği için, patolojik GÖRH bulunmayan bir hastada bile özofageal pH'nın 4'ün altında olduğu bir periyodun olmaması olası değildir. Dolayısıyla, özofageal pH'nın sürekli olarak 4'ün üzerinde olması; asit inhibisyonuna (örn. PPI tedavisi), asit sekresyonunun yokluğuna (örn. Biermer hastalığı [pernisyöz anemi], otoimmün gastrit)¹² veya pH probunun yanlış yerleştirilmesine ikincil olabilir. Bazı hastalar, test esnasında transnazal kateter varlığı nedeniyle ciddi rahatsızlık yaşadıklarını ve günlük rutinlerini önemli ölçüde azalttıklarını ifade etmektedirler, dolayısıyla test sonucunun yanlış negatif çıkmasına neden olmaktadır. Bu durumlarda, pH izleminin tekrarlanması veya diğer tamamlayıcı testlerin yapılması (örn. gastrik biyopsi alınması) yararlı olabilir.⁸

Hata 7 Anlamli reflü tespit edilmeyen olgularda reflü-semptom ilişkisi test sonuçlarının dikkatlice değerlendirilmemesi

Ambulatuvar reflü monitörizasyonu uygulanan hastalardan genellikle veri kaydedicidedeki bir düğmeye basarak semptomlarını kaydetmeleri istenir. En sık kullanılan semptom-reflü ilişkilendirme parametreleri, semptom indeksi [SI] (reflü atakları ile ilişkili semptomların yüzdesidir; % 50'den daha sık ise patolojiktir) ve semptom ilişki olasılığı [SAP] (semptomlar ile reflü arasındaki ilişkinin gücünü belirleyen

Fisher'in kesin t esti'nin kullanıldığı bir istatistiksel parametredir; % 95'ten daha büyük ise patolojiktir).⁸ Genel olarak, reflü ataklarının yaklaşık % 10 kadarlık az bir kısmı hasta tarafından semptomatik olarak algılanmaktadır.¹³ Bildirilen semptomların sayısı fazla veya az olması, her iki test arasındaki uyumsuzluk potansiyelini artıracaktır. Bu nedenle, SI veya SAP pozitif olsa bile, reflü hipersensitivitesi tanısını koymak yerine olguların semptomlarının fonksiyonel nedenlerle olduğu düşünülebilir.

Hata 8 Aşırı geçirmenin olası bir nedeni olarak supragastrik geçirmenin ihmal edilmesi

Aşırı geçirme genellikle GÖRH semptomları veya dispepsi ile ilişkilidir. Aşırı geçirmenin iki farklı mekanizma ile ortaya çıkabileceği bilinmektedir-gastrik geçirme (gastric belch) veya supragastrik geçirme.¹⁴ Gastrik geçirme, özofagogastrik bileşkenin gevşetilerek midedeki havanın dışarı çıkarılması ile sonuçlanan bir refleksten kaynaklanır. Yutulmuş havanın mideye ulaşmadan hemen önce yemek borusundan tekrar dışarı çıkarılması şeklinde olan supragastrik geçirmenin ise davranışsal bir bileşeni mevcuttur. Aşırı geçirmesi olan hastaların çoğunda supragastrik geçirme görülmektedir ve GÖRH yoktur. Supragastrik geçirme fenomeni hastanın ağzı açık olduğunda (örneğin bir kalemi ısırırken) ortadan kalkmaktadır; oldukça basit olan bu test, tanısız şüphe var ise, polikliniğe ilk başvuru anında kolaylıkla uygulanabilir. Supragastrik geçirme tanısı, pH-impedans monitörizasyonu ile konfirme edilebilir. Supragastrik geçirmenin tipik özelliği, proksimalden distal özofagusa doğru ilerleyen hızlı bir impedans artışı; distalden proksimal özofagusa doğru ilerleyen hızlı bir impedans düşüşünün takip etmesidir.¹⁴

Hata 9 GÖRH ve eozinofilik özofajit ayırıcı tanısının PPI tedavi cevabına dayandırılması

Eozinofilik özofajit (EoE) özofagus mukozasında eozinofilik infiltrasyon ile karakterize olan bir hastalıktır.^{15,16} EoE'nin erişkinlerdeki en sık klinik prezentasyonu disfaji ve gıda impaksiyonudur.^{15,16} Bununla birlikte, bazı olgularda regurjitasyon ve mide ekşimesi de görülebilmektedir.^{15,16} Bu nedenle, GÖRH ve EoE benzer bir klinik prezentasyon gösterebilir. Ayrıca, GÖRH'ye sahip hastaların özofagus mukozasında da eozinofiller görülebilir. Klinik veriler, PPI tedavisinin GÖRH eşlik etmesine bile EoE'li olgularda etkili olabileceğini göstermiştir.^{15,16} Bu özelliğe PPI'ya duyarlı eozinofili denir ve EoE'nin bir alt grubunu

temsil edebilir. Dolayısıyla, PPI tedavisine cevap alınması, GÖRH'yi EoE'den ayırt etmek için güvenilir bir yol değildir.

Hata 10 Özofagogastrik cerrahiden sonra ortaya çıkan reflü semptomlarının bir nedeni olarak obstrüksiyon ihtimalini düşünmemek

Reflü semptomları antireflü veya bariatrik cerrahi sonrası ortaya çıkabilir.¹⁷ Bu, özofago-gastrik bileşke seviyesinde veya anastomoz hattındaki bir tıkanıklığa ikincil olabilir. Tıkanıklık durumunda, yutulan gıdalar tıkanıklığın proksimalinde kalabilir ve özofagusa reflü olmasına neden olabilir. Postoperatif reflü semptomları olan hastalarda, endoskopi ile mukozal bir lezyon veya darlık ekarte edildikten sonra, obstrüksiyonu ve obstrüksiyon seviyesinin üzerindeki reflü varlığını göstermek açısından yüksek çözünürlüklü impedans manometri yararlı olabilir. Daha önce sleeve-gastrektomi operasyonu geçirmiş hastalarda reflü görülmesi, sıklıkla intragastrik basınç artışı ile ilişkilidir.¹⁶

Kaynaklar

1. Vakil N, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920.
2. Ronkainen J and Agreus L. Epidemiology of reflux symptoms and GORD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 325-337.
3. Peery AF, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012; 143: 1179-1187.e1-3.
4. Gatta L, et al. Meta-analysis: the efficacy of proton pump inhibitors for laryngeal symptoms attributed to gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 385-392.
5. Herregods TV, et al. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1267-1273.
6. Boeckxstaens GE, Zaninotto G and Richter JE. Achalasia. *Lancet* 2014; 383: 83-93.
7. Kessing BF, Bredenoord AJ and Smout AJ. Erroneous diagnosis of gastroesophageal reflux disease in achalasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1020-1024.
8. Roman S, et al. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group.

- Neurogastroenterol Motil* Epub ahead of print 31 March 2017. DOI: 10.1111/nmo.13067.
9. Absah I, et al. Rumination syndrome: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurogastroenterol Motil* 2017; 29: e12954
 10. Zerbib F and Stoll D. Management of laryngopharyngeal reflux: an unmet medical need. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 109-112.
 11. Bytzer P, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1360-1366.
 12. Tenca A, et al. Gastro-oesophageal reflux and antisecretory drugs use among patients with chronic autoimmune atrophic gastritis: a study with pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 28: 274-280.
 13. Roman S, et al. Majority of symptoms in esophageal reflux PPI non-responders are not

- related to reflux. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1667-1674.
14. Kessing BF, Bredenoord AJ and Smout AJ. The pathophysiology, diagnosis and treatment of excessive belching symptoms. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1199-1203.
 15. Molina-Infante J, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016; 65: 524-531.
 16. Lucendo AJ, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 335-358.
 17. Mion F, et al. High-resolution impedance manometry after sleeve gastrectomy: increased intragastric pressure and reflux are frequent events. *Obes Surg* 2016; 26: 2449-2456.

Your GORD briefing

Online courses

- 'Gastro-Oesophageal Reflux Disease' from ESPCG [<https://www.ueg.eu/education/online-courses/gastro-oesophageal-reflux/>].

UEG Week

- 'Does my patient really have GORD?' session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1614&conference=144>].
- 'GORD' presentation in the 'Oesophageal diseases: What's new in 2016?' session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1662&conference=144>].
- 'Dilemmas in GORD' session at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1450&conference=109>].
- 'Challenges in GORD' session at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1255&conference=76>].
- 'New options in gastro-oesophageal reflux disease' session at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1127&conference=76>].
- 'Therapy Update: GORD' session at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1188&conference=76>].
- 'Mechanisms of refractory GORD symptoms' session at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/document/non-compliance-with-medical-therapy-in-gastro-oesophageal-reflux-disease/104109/>].

Society conferences

- 'Translational developments in gastroesophageal reflux disease (GERD)' session at NeuroGASTRO Meeting 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1683&conference=105>].

Standards & Guidelines

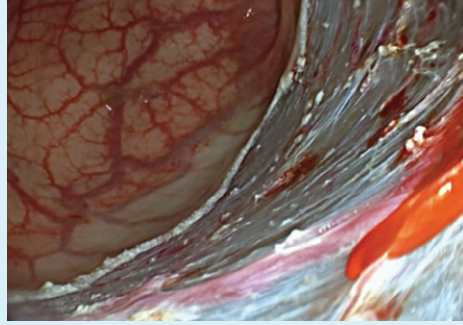
- Bishop D, et al. NICE Quality Standard 112: Gastro-oesophageal reflux in children and young people. January 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/nice-quality-standards-gastro-oesophageal-reflux-in-children-and-young-people/141818/>].
- Bishop D, et al. NICE Quality Standard 96: Dyspepsia and gastro-oesophageal reflux disease in adults. July 2015 [<https://www.ueg.eu/education/document/nice-quality-standard-dyspepsia-and-gastro-oesophageal-reflux-disease-in-adults/141821/>].
- Fuchs KH, et al. EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc* 2014; 28: 1753-1773 [<https://www.ueg.eu/education/document/eaes-recommendations-for-the-management-of-gastroesophageal-reflux-disease/144426/>].
- Vandenplas Y, et al. Pediatric gastroesophageal reflux standards and guidelines: joint recommendations of the NASPGHAN and the ESPGHAN. *JPGN* 2009;49: 498-547 [<https://www.ueg.eu/education/document-detail/pediatric-gastroesophageal-re%EF%AC%82ux-standards-and-guidelines-joint-recommendations-of-the-naspgghan-and-the-espgghan/125369/>].

Endoskopik rezeksiyondaki hatalar ve bunları önleme yolları

Francesco Auriemma ve Alessandro Repici

Çeviri: Doç. Dr. Erdem Akbal

Endoskopik rezeksiyon, gastro-intestinal sistemdeki yüzeysel lezyonların çıkartılmasında yaygın olarak kullanılan ileri endoskopik bir tekniktir. Özofagus, mide duodenum, ince barsak ve hepsinden önce kolon gibi gastrointestinal sistemin tüm bölümlerinde görülen lezyonlar, endoskopik rezeksiyonla çıkartılabilir. Lezyonun tespiti, karakterizasyonu uygun rezeksiyon cihazlarının ve metotlarının seçimi ve malign poliplerin yönetimi; eğitim, deneyim, uzmanlık ve multidisipliner yaklaşımı gerektiren çok basamaklı bir sürecin önemli parçalarıdır.



Bu yazıda endoskopik deneyimlerimize dayanarak tanı ve tedavi hatalarını tartışacağız. Pratikte endoskopik rezeksiyonda sık görülen ve hastalar için önemli sonuçlar doğuran en önemli hataları sunuyoruz. Deneyimlerimizden yola çıkarak, bu hataları önlemeye yönelik basit bir yaklaşım önermekteyiz.

Hata 1 Sadece polibe odaklanıp, hastayı unutmak

Sadece polibin kendisi hakkında düşünme. Endoskopik rezeksiyon yaparken dikkat edilmesi gereken birçok konu vardır. Hasta, lezyon, planlanan endoskopik teknik, potansiyel tedavi alternatifleri, standart polipektomi ve endoskopik mukoza rezeksiyon (EMR) arasındaki farklardan haberdar edilmelidir. Ayrıca hastanın işlem için tam onay vermesini sağlamak da önemlidir. İlaç listesini de içeren hastanın tıbbi öyküsü gözden geçirilmeli ve herhangi

bir komorbidite karar alma sürecine dahil edilmelidir. Kolonik polip durumunda, işlemin planlanan zamanı ve daha önceki barsak temizliğine uygun olarak barsak hazırlığına da dikkat edilmelidir.

Endoskopist işlemin ilerlemesinde hazırlıklı ve organize olmalıdır. Cihazların ve skopların özel bir listesi el altında hazır olarak bulundurulmalıdır ve gerekli tüm ekipmanlar endoskopi ünitesinde bulunmalıdır. Hem doktorun hem de hemşirenin ekipmanı nasıl kullanacağını bilmesi gerekmektedir.

Hata 2 Tedavi edilecek lezyonu değerlendirmek için yeterli zaman ayırmamak

Çok kısa süre bakmayın, tedavi edilecek lezyonu değerlendirdiğinizden emin olun. Lezyonun vasküler ve granüler paternini ve Paris sınıflandırmasına göre lezyonun morfolojisini değerlendirmek için yeterli zaman ayırdığınızdan emin olun. Bu bir zaman kaybı değildir, aslında lezyona yaklaşmanın en iyi yolunu seçerek zaman kazanacaksınız! Lezyonun sınırlarına dikkat edin, çünkü bunlar foldların ilerisine uzanabilirler. Lezyonu high-definition white light ve chromoendoscopy yada 'virtual chromoendoscopy' ile inceleyin (Şekil 1).

Kapsamlı bir değerlendirme ile submukoza invazyon şüphesi olan lezyonlar tanınabilir. EMR ile en-blok çıkartılmayan submukoza

© UEG 2017 Auriemma and Repici.
Cite this article as: Auriemma F and Repici A. Mistakes in endoscopic resection and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 17: 27–29.

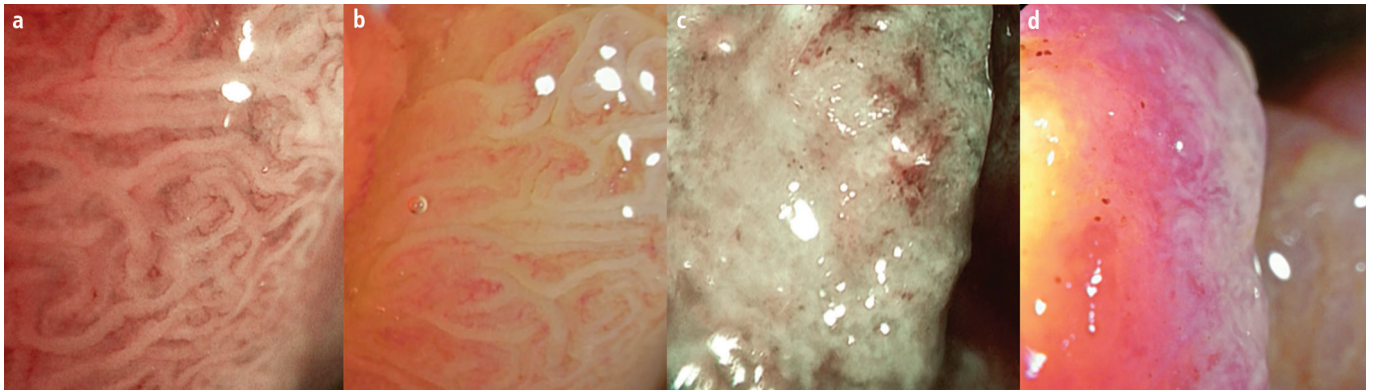
Francesco Auriemma and Alessandro Repici are at the Digestive Endoscopy Unit, Humanitas Research Hospital, Milan, Italy. Alessandro Repici is also at the Humanitas University, Rozzano, MI, Italy.

All images courtesy of: F. Auriemma and A. Repici.

Correspondence to: francesco.auriemma@humanitas.it

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

Published online: July 27, 2017



Şekil 1 | Blue light görüntüleme (BLG) ve linked colour görüntüleme (LCG) ile adenomatöz polipin erken ve ilerlemiş glandüler ve vasküler paterninin değerlendirilmesi. a ve b | BLG ve LCG ile düzenli glandüler patern (tübüler ve dendritik) değerlendirilmesi. c ve d | İlerlemiş ve hasarlı vasküler ve glandüler patern.

invazyon olan süperfasial lezyonlu hastalar endoskopik submukozal diseksiyon'dan (ESD) yararlanacaktır. Gerçek depresyon gözlenen non granüler lezyonlar yüksek kanser riski taşıyor ve eğer mümkünse ESD daha garantilidir. Bu lezyonları tedavi etmek için piecemeal EMR de kullanılabilir, ancak eğer submukozal invazyon varsa, invazyon derinliğine bakılmaksızın hasta cerrahi için refere edilebilir.^{1,2}

Hata 3 Lezyon pozisyonunun önemini küçümsemeyin

Lezyonun pozisyonunun önemini hafife almayın. Endoskopik rezeksiyon yaparken erişiminizin güvenli olduğundan emin olun. Kısaltılmış, düz ve gevşek olacak şekilde bir skop ile iyi bir endoskopik pozisyona gelin. Lezyonun pozisyonunu endoskopik alanda saat 5-6 konumuna getirin. Cihaz ve skop ellerin, parmakların ve handılların hareketlerine birebir cevap vermelidir. En iyi pozisyonda çalışma, riski en aza indirmek ve rezeksiyon sonucunu artırmak için son derece yararlıdır. Eğer sertliği değiştirilebilir skop kullanılıyorsa, retrofleksiyon için bu potansiyel avantajından faydalanın. Hastayı, herhangi bir sıvı ya da rezeke edilen parçaların lezyondan uzaklaşmasını sağlayacak

şekilde yerleştirin. Böylece çalışma alanı temiz tutulur ve komplikasyon durumunda optimal görüntü elde edilir.^{3,4}

Hata 4 Çok fazla snaring ve çok daha fazla skar

Polibin büyüklüğüne ve morfolojisine bağlı olarak en uygun snare seçmek işlemin başarısı dolayısıyla sonuçları için bir fark yaratabilir. Küçük (10-20 mm) ya da büyük (25-33 mm) örgülü tele sahip olan sert snareler piecemeal ve en-blok rezeksiyonda sırasıyla tercih edilmektedir. Küçük ince örgülü (monofilament) snareler, kötü yükselen lezyonlarda dokuyu yakalamak için daha iyi olabilir (Örneğin EMR'den sonraki rekürrenslerde veya daha önce rezeksiyon denenmiş olan lezyonlarda). Granüler ve mix tip büyük nodüllü, lateral spreading lezyonların olması durumunda, lezyonu düzgün bir şekilde rezeke etmek için farklı büyüklükte snareler kullanabilirsiniz. Cihazı elinizin uzantısı gibi barsak duvarına paralel olarak kullanın. Kesmeyi lezyonun düzlemine uygun olarak, parça parça yapın. Snare ile barsak duvarı arasında ne kadar açı yaparsanız muskularis propiayı tutma ihtimaliniz de o kadar çok artacaktır. Rezeksiyondan

önce snare'in sapını sıkıca kapatın (Şekil 2). Daha önce alınan biyopsi örnekleri, rezeksiyon girişimleri ve non granüler flat lezyonlardan kaynaklanan submukozal fibrozisin farkında olun; snaring bunların varlığında engellenebilir, bu nedenle lezyonun çıkartılması için alternatif ve yardımcı teknikleri düşünmeye hazır olun.^{3,4}

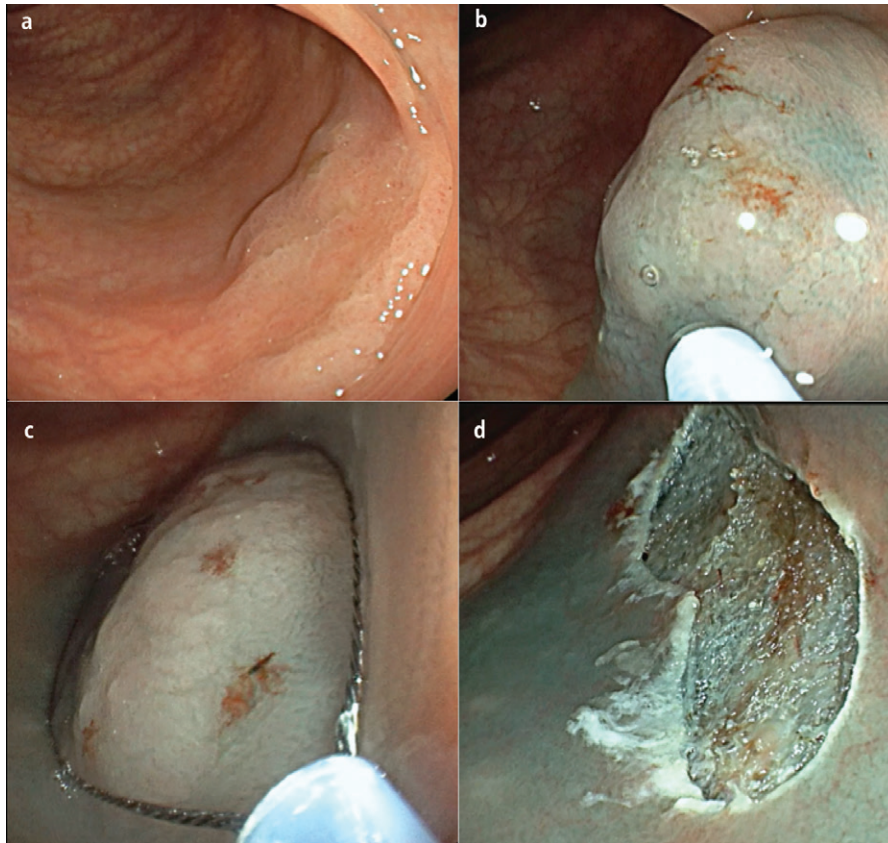
Hata 5 İşlem sırasında kanama durumunda panik yapma

İşlem sırasında kanama (İSK) geliştiğinde panik yapmayın, sadece bir kanama. Her ne kadar İSK ile karşılaştığınızda yalnızca hand-on deneyim sizi güvende tutabilirse de, başka herhangi bir endoskopik işlemde yaptığınız gibi, ona da sistematik ve rasyonel olarak yaklaşmaya hazır olmalısınız. İşleme başlamadan önce endoskopi ünitesinin tam donanımlı ve her türlü İSK ile mücadele edeceğinden emin olmalısınız. Panik yapmadan elinizden gelen her şeyi bilinçli olarak kullanın. Hedef dokudaki kanı temizlemek için yıkama pompasını kullanın ve müdahale etmenizi gereken noktayı temizleyin (Şekil 3; Online Video 1). Küçük vasküler açıklıklarda (yaklaşık 2 mm'ye kadar), snarin ucuyla elektrik güç ünitesinde yumuşak koagülasyon moduyla (Snare tip koagülasyon) vasküler yapıyı koagüle edebilirsiniz. Vasküler yapının 2 mm'den büyük olduğunu düşünüyorsanız, asistandan elektrikli koagülasyon forsepsini isteyin.

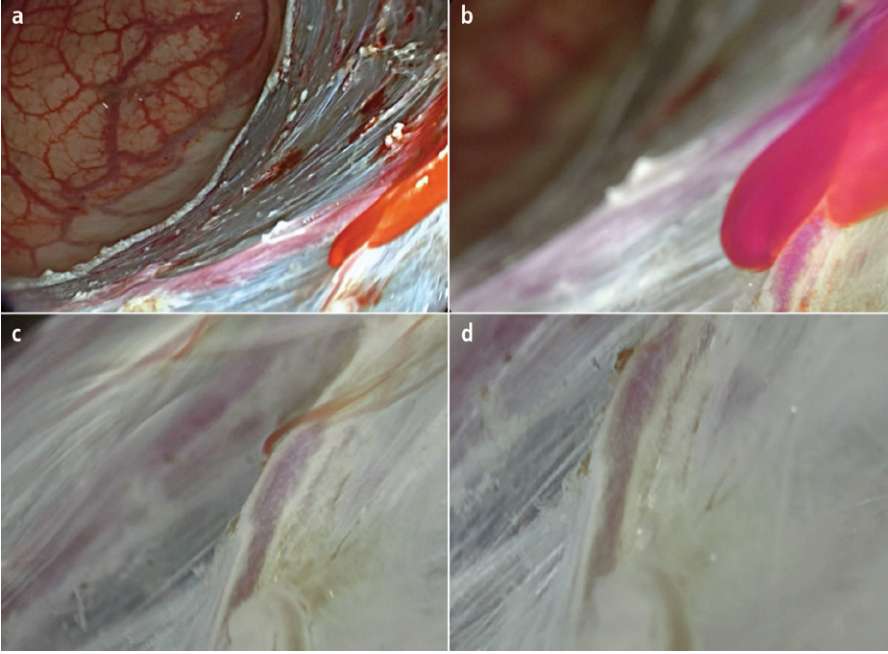
Bu arada koagülatörü işlem kanalından geçirirken, endoskopun ucunda distal bir ek yada cap varsa onu parmak gibi kullanın ve damarın üzerine basın. Cihazla birlikte hazır olduğunuzda, alanı temizlemek için su pompasını tekrar kullanın. Snare tip soft koagülasyon yapıyorsanız, cihazın kılıfının yeterince görüş dışında olması ve snare ucunun ≤ 2 mm'den dışı çıktığından emin olunuz. Şimdi cihazdan çok, skop ile kontrol ediniz, eliniz ile ayağınızı koordine olmalı ve harcadığınız zaman da! Koagülasyon için elektrikli forseps kullanıyorsanız kanamanın akış yönüne karşı damarı yeterince yakalamalısınız ve koagülasyondan önce onu kendinize doğru getirip ve duvardan uzaklaşmalısınız. EMR sırasında Argon plazma koagülasyon (APC) kullanımı özellikle rezeksiyon tamamlanamazsa en aza indirilmelidir. Her şeyi denemenize rağmen kanama devam ediyorsa hemostatik klipsler kullanılmalıdır. Kanama, klipsleri yerleştirmenizden daha fazla korkutur.⁵

Hata 6 Rezeke edilen duodenal polibin kaybolması

Duodenal endoskopik rezeksiyonda, ya lateral görünümlü ya da frontal kapsamda



Şekil 2 | Sesil serrated adenomun endoskopik parçalı mukozal rezeksiyonu (EMR). a | İnen kolonda serrated lezyon. b | Dilüe epinefrinin iğne ile enjeksiyonu. c | 15 mmlik snare. d | Snare tip koagülasyondan sonra sınırların son görünümü.



Şekil 3 | İşlem sırasında hafif kanamaya (ISK) water-jet hemostazı. a | Rektumda büyük boyutlu EMR sonrası hafif ISK. b–d | ISK'nın water-jet hemostazıyla durdurulması. (optical zoom 4 x and LCI. ELUXEOTM [PU]JIFILM Europe, Germany)). Eşlik eden video dosyasını (Online Video 1) görmek için lütfen bu makalenin çevrimiçi versiyonuna bakınız.

endoskopi yapılması durumunda peristaltizm ve yerçekimini unutmayın, poliplerinizin uzaklaşmasına izin vermeyin. Bir doku parçasını rezeke ettikten hemen sonra, ampulloma ya da bir lateral spreading lezyon, en-blok yada piecemeal rezeksiyon olup olmadığına bakılmaksızın ilk görev barsak hareketleri ile uzaklaştırılmadan önce snare ile lezyonu yeniden yakalamaktır. Eğer kestiğiniz tabandan endişe duyarsanız, onu yakalayın, sapı lensin dışına çıkartın ve mukozal defekte bakın. Skopu çıkartırken bir sonraki adımınızı düşünün.

Hata 7 Hastayı takip etmeyi unutmak

Endoskopist hastaların gözlem için geri dönmelerini sağlamaktan sorumludur, bu nedenle takip etmeyi unutmayın. Kolonda büyük EMR yapıldığında, ilk kontrol kolonoskopisi displazinin derecesine göre index kolonoskopiden 3–6 ay sonra residual/rekürrens için dokuda skar alanını değerlendirmek için yapılmalıdır.³ Skar dikkatli bir şekilde hem high-definition white light hem de chromoendoscopy veya 'virtual chromoendoscopy ile incelenir. Uzun, orta ve yakın mesafede rekürrens kontrol edilmelidir. Lümen ve foldlardaki deformasyon için uzun mesafede, skar için orta mesafede ve muhtemel herhangi

bir residual adenom için yakın mesafede değerlendirme yapılır. Skar içerisindeki herhangi şüpheli bir alandan biyopsi

Your endoscopic resection briefing

Online courses

- 'Clinical introduction to colorectal polyps' from UEG [<https://www.ueg.eu/education/online-courses/clinical-introduction-to-colorectal-polyps/>].

UEG Week

- 'Therapy update: Transluminal endoscopy in the upper GI tract – from bench to clinical practice' session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1596&conference=144/>].
- 'Surgery meets endoscopy in the colon' session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1653&conference=144/>].
- 'Resection and ablation of early neoplastic Barrett's: What's the best approach?' session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1633&conference=144/>].
- 'Therapeutic endoscopy: What's new in 2015?' session at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1452&conference=109/>].
- Further relevant presentations can be found by searching the UEG Library [<https://www.ueg.eu/education/library/>].

örnekleri alınmalıdır. Hot snare rezeksiyon ya da soğuk koparmayı takiben yapılan termal ablyasyon residual/rekürrens doku tedavisindeki seçeneklerdir. İkinci gözlem kolonoskopisi kolorektal kanser taramasında ve önlenmesinde post polipektomi için güncel tavsiyeler doğrultusunda, 12 ay ve daha sonra yapılmalıdır.^{3,6}

Kaynaklar

1. Moss A, et al. Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. *Gastroenterology* 2011; 140: 1909–1918.
2. Rex DK, Hassan C and Bourke MJ. The colonoscopist's guide to the vocabulary of colorectal neoplasia: histology, morphology, and management. *Gastrointest Endosc* Epub ahead of print 7 April 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2017.03.1546>.
3. Klein A and Bourke MJ. How to perform high-quality endoscopic mucosal resection during colonoscopy. *Gastroenterology* 2017; 152: 466–471.
4. Fahrash-Bahin F et al. Snare tip soft coagulation achieves effective and safe endoscopic hemostasis during wide-field endoscopic resection of large colonic lesions (with videos). *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 158–163.
5. Burgess NG et al. Risk factors for intraprocedural and clinically significant delayed bleeding after wide-field endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 651–661.e3.
6. Hassan C, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 842–851.

Standards & Guidelines

- Ferlitsch M, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE). *Endoscopy* 2017; 49: 270–297 [<https://www.ueg.eu/education/document-detail/colorectal-polypectomy-and-endoscopic-mucosal-resection-emr-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge/147697/>].
- Everett SM, et al. Guideline for obtaining valid consent for gastrointestinal endoscopy procedures. *Gut* 2016; 65: 1585–1601 [<https://www.ueg.eu/education/document/guideline-for-obtaining-valid-consent-for-gastrointestinal-endoscopy-procedures/141802/>].
- Hassan C, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 842–851 [<https://www.ueg.eu/education/document/post-polypectomy-colonoscopy-surveillance-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-guideline/125377/>].
- Further relevant articles can be found by navigating to the 'Endoscopy' category in the 'Standards & Guidelines' repository. [<https://www.ueg.eu/education/standards-guidelines/>].

Telefonla danışılan vakalarda yapılan hatalar ve önleme yolları

Xavier Dray ve Philippe Marteau

Çeviri: Uz. Dr. İlkey Gültürk

Akut ve hayatı tehdit edici durumlarda, hastaların değerlendirilmesi ve yönetilmesi zor bir görev ve büyük bir sorumluluktur. Telefonda danışılan hastalarda yüksek bakım standartları yakalamak çok daha kompleks bir durumdur. Aslında, gastroenterologlar ve hepatologlar, GİS-karaciğer ve pankreas acillerini kapsayan çok sayıda hasta ile yüzleşebilir. Telefondaki vakalar için karar verme süreci esas olarak



© CanStock Photo/Bialasiewicz.

telefonla, tıbbi bilgi ve klinik tecrübe üzerine alınan bilgilere dayanmaktadır. Telefonda verilen bilgilerin güven derecesi değişebildiğinden, çok sayıda sağlık personeli ile iletilen (hemşire, acil doktoru, cerrahlar, radyologlar gibi), öne sürülen ve sonuçta karar verilen şeyi kesin zamanlama ile belgelemek çok büyük önem taşır. Burada, telefonda sıklıkla karşılaşılan 10 hatayı tartışacağız. Önerilerin çoğu tıbbi kayıtlara dayanmaktadır, ancak diğerleri kendi klinik tecrübelerimizden oluşmaktadır.

Hata 1 Acil olarak yapılan üst GİS endoskopilerde genel anestezinin ve üst solunum yolu korunmasının gözden kaçırılması

Acil olmayan çoğu vakada üst GİS endoskopisi sedasyonlu veya sedasyonsuz, hava yolu korunulmadan yapılabilir. Hastaların aspirasyon riskini azaltmak için başları hafifçe aşağı doğru alınarak sol taraflarına yatırılmalıdır. Acil durumlarda, tedavisel işlem uygulamalarında veya aspirasyon riski olduğunda hava yolu açıklığını sağlamak için genel anestezieye ihtiyaç duyulur. ESGE tavsiyesine göre (zayıf tavsiye, düşük kanıt düzeyi) hematemezi olup, ajite veya ensefalopatiye olan hastalarda, üst GİS kanaması için endoskopi yapılacaklarda işlem öncesi endotrakeal entübasyon ile genel anestezie verilmelidir.¹ Genel anestezie ve hava yolu açıklığı; yabancı cisim çıkartılırken, hasta toleransının zayıf olduğu durumlarda ve özellikle ufak çocuklarda ve/veya keskin, çok sayıda yabancı cisim çıkartılırken de düşünülmelidir. Dolu midesi olan hastalarda (bir şeyler yemiş olanlar, aktif kanayanlar, yabancı cisim yutanlarda) hızlı sıra induksiyon tekniği ile endotrakeal entübasyon önerilir.² Sonuç olarak, acil durumlarda hava yolu açıklığını korumak için genel anestezie ile endotrakeal entübasyon

çoğu üst GİS endoskopi vakaları için yeterli olmaktadır ve bu yüzden telefondaki vakalarda dikkatli olmalıdır.

Hata 2 Sadece acil olarak yapılan üst GİS endoskopiyi baz alarak özofagogastrik kostik yaralanmalarda cerrahiye karar vermek

Erişkinlerde, kostik ajanların yutulması genelde intihar amaçlı olmaktadır.³ Hafif lezyonlu hastaların çoğu sekelsiz iyileşmekte, fakat bazı hastaların uzun dönemde özofageal stenoz riski bulunmakta ve diğerlerinin de yüksek mortalite oranı ile erken dönemde yaygın veya transmural nekroz ihtimali vardır. Bu durumlarda perforasyonun klinik durumuna veya başvurudan 3-6 saat sonra yapılan acil üst GİS endoskopide saptanılan transmural nekrozun endoskopik belirtilerine (G 3b Zargar sınıflandırmasına göre) dayanılarak tedavisel yaklaşım belirleniyordu.⁴ Yine de endoskopik G 2b gastro-özofageal kostik lezyonları olan 120 hastanın olduğu bir seride, endoskopik bulguları baz alınarak özofajektomiye karar verilen hastaların % 16'sında cerrahi kesitlerinde transmural nekroz görülmedi.⁵

Çoğu hastada kontrastlı BT'de özofagus duvarında ve çevre yağ dokusunun bütünlüğünde bozulma ve kirlenme, ayrıca özofagus duvarında kontrast tutulumunun olmaması görülerek transmural nekroz gelişimi öngörülebildi. CT taramasında yapılan yanlış kararları üst GİS endoskopisi değiştirmede. Sonuç olarak, CT scan taramasının kostik özofageal hasarlanmalarında transmural nekrozu saptamak için mükemmel negatif prediktif değeri bulunmaktadır ve kostik ajan içenlerde acil cerrahi kararını verme açısından endoskopiden daha üstündür. Dahası, CT scan daha kolay ulaşılabilir ve endoskopiye göre daha az invaziv bir işlemdir.

Pratiğimizde, kostik ajan yutulması durumlarında yalnız CT scan ile değerlendirme ana protokolümüzde yer alıyor. Kendi yaklaşım tecrübemize göre acil endoskopi CT scan yorumlanmasının zor olduğu durumda yer alıyor. Özogastrik kostik yaralanmalarda cerrahi karar verilmesinde endoskopi tek başına baz alınmamalıdır. Eğer CT taramasına ek olarak endoskopi endikasyonu da konuluyorsa kostik alımı sonrası 12-24 saat içerisinde yapılması gerekir.

Hata 3 Paketlenip yutulmuş yasa dışı ilaçlar için endoskopik yapmak

Bu yabancı paketlerin endoskopik girişim ile çıkartılması kontrendikedir, çünkü bir paket yırtılırsa veya sızıntı şeklinde kaçacağı olursa sonuçları ölümcül olabilir. Bu paketler barsakta durduğu zaman (intestinal obstrüksiyon semptomları veya radyografik görüntülemelerde paketin takılması) veya sızıntı şüphesi durumunda cerrahi işlem yapılmalıdır.⁶

© UEG 2017 Dray and Marteau.

Cite this article as: Dray X and Marteau P. Mistakes in cases on call and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 17: 30-32.

Xavier Dray and Philippe Marteau are in the Department of Digestive Diseases at Sorbonne University & APHP Saint-Antoine Hospital, Paris, France.

Correspondence to: xavier.drays@aphp.fr

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

Published online: August 31, 2017

Hata 4 Yemek batmalarının endoskopik çıkarılmalarını 12-24 saat ertelemek

Çoğu yemek özofagusta takılır ve Batı dünyasında çoğu vakada da işe kırmızı et sorumludur.⁷ Tükürük salgısında artış acil endoskopik müdahaleyi gerektiren komplet özofagus tıkanıklığına işaret eder. Diğer vakalarda yemek batmaları 24 saat içerisinde endoskopik çıkarılmalıdır.⁶ Fakat, bizim tecrübelerimize göre; fistül ve perforasyon riskinden dolayı ayrıca hasta rahatlığı ve taburculuğu açısından 6 saat içerisinde müdahale edilmesini öneriyoruz.⁷ Kemik içermeyen radyotransparan yemek batmalarının tanısını koymada ve yerini belirlemede radyolojik incelemelerin yardımı çok az olmaktadır. Komplikasyonun klinik belirtileri olmadığı vakalarda radyolojik değerlendirmenin tanıda ve tedavide çok az yeri olmaktadır, çoğu vakada gerekli değildir ve endoskopik girişimi erteletmemelidir.^{6,7}

Endoskopik girişimi beklerken yemek batmaları için farmakolojik tedavi denenebilir, fakat bu tedaviler acil ya da yarı acil endoskopiyi erteletmemelidir. Yemeğin mideye pasajını kolaylaştırmaya açısından glukagonun (1 mg, İV olarak tek başına veya benzodiazepin veya nitrogliserin kombinasyonu ile) etkisi tartışmalıdır. Glukagon uygulanan iki büyük seride sırasıyla 125 hastanın % 33'ünde ve 440 hastanın % 39.5'inde batmış yemeğin geçtiğini göstermiştir; fakat, ikinci seride hastaların 16.8'inde spontan geçiş olmuştur.^{8,9} Glukagonun benzodiazepin kombinasyonu plaseboyu kıyaslayan randomize kontrollü bir çalışmada glukagonun faydası gösterilememiştir, fakat çalışmanın istatistiksel gücü zayıf kalmıştır.¹⁰ Şu ana kadar boscopanin klinik etkisini gösteren bir çalışma olmamıştır. Sonuç olarak ASGE rehberleri glukagonun güvenli ve uygulanabilir farmakolojik seçenek olduğu fikrini, endoskopik girişimi önerilen sürelerin dışına erteletmediği sürece desteklemektedir.¹¹

Hata 5 Sivri uçlu veya keskin objelerin endoskopik çıkartılmasını ertelemek

Açık nedenlerden dolayı, keskin veya sivri uçlu yabancı cisimlerin çıkartılması ertelenmemelidir. Daha önce bahsettiğimiz gibi yeni yenilmiş yemek acil endoskopik girişim açısından kontrendikedir. Bu şekilde dolu mideli hastalara akciğerlere aspirasyon riskini düşürmek açısından genel anestezi eşliğinde endotrakeal entübasyon uygulanmalıdır. Radyolojik görüntüleme bu durumda zorunlu değildir ve keskin-sivri uçlu cismin çıkartılması için uygulanacak acil endoskopik girişimi erteletmemelidir. Radyolojik görüntülemenin zorunlu olduğu durumlarda iki yönlü boyun,

göğüs veya abdominal görüntüler radyoopak yabancı cisimlerin sayısını, yerini, büyüklüğünü ve şeklini saptamada sıklıkla yeterli olmaktadır.^{6,7} Perforasyon veya obstrüksiyon olduğu durumlarda, veya nonradyoopak nesnelere varlığını ve sayısını saptamada BT taramasına ihtiyaç duyulabilir. X-ray kontrastlı grafler birçok nedenden dolayı uygulanmamalıdır.^{11,12} İlk olarak, böyle bir çalışma endoskopik girişimi erteleyebilir. İkincisi, kullanılan vizköz ajanlar endoskopik görüntüyü etkileyebilirler. Üçüncü olarak, hipertonic solüsyonlar aspire edildiğinde akciğer ödeme neden olabilirler ve perforasyon şüphesi olduğunda baryum kontrendikedir.

Hata 6 Rektal yabancı cisim çıkartmak için acil alt GİS endoskopisini planlamak

Rektal yabancı cisimlerin çoğu anal kanal boyunca direkt görüntülenerek cerrahlar tarafından manuel olarak geri çıkartılır, komplikasyon varlığında ise laparotomi uygulanır. Büyük rektal yabancı cisimlerin çıkartılmasında alt GİS endoskopisinin çok az faydası olur, fakat çıkartılacak cismin keskinliği konusunda cerraha bilgi sağlayabilir. Endoskopinin BT tarama ile, yabancı cisim çıkartıldıktan sonra komplikasyon ihtimali olan hastalarda rolü olabilir. Paketlenmiş yasa dışı ilaçların rektumdan endoskopik olarak çıkartılmaya çalışılması ise kontrendikedir.¹³

Hata 7 Sindirim sistemi dışında akut, ciddi karın ağrısı nedenlerini gözden kaçırmak

Akut, ciddi karın ağrısı sıklıkla GİS traktının veya biliyer ağacın akut patolojilerinden kaynaklanır ve cerrahi aciller düşünülmelidir. Fakat, sindirim sistemi dışında da acil tanı ve tedavi yapılması gereken ciddi, akut karın ağrıları da vardır. Telefondaki doktor bunları unutmamalıdır. Ektopik gebelik çocuk doğurma yaşındaki her kadında düşünülmelidir. MI ve perikardit tanısı için kardiyak muayene, EKG ve kanda troponin değerleri değerlendirilmelidir. Pnömoni tanısı genellikle oskültasyon ile konulurken, bazen tanı koymak açısından X-ray'e ihtiyaç duyulabilir. Sıtma, orak hücre krizi, hepatit, opiat yoksunluk sendromu, diabetik ketoasidoz, akut intermittant porfirya ve feokromasitoma tanıları da gözden kaçırılmamalıdır.¹⁴

Hata 8 Akut abdomen vakalarında mezenter iskemiyi düşünmemek

Mezenter iskemisi, hayatı tehdit eden sindirim sistemi ve vasküler acillerden biridir.

İntestinal lezyonlar hala reversibl dönem-deyken tanısını hızlı şekilde koymak önemlidir. İntestinal lezyonların infarktüse ilerlemesi yüksek mortalite oranlarına neden olur (veya yaşayan hastalarda kısa barsak sendromuna).¹⁵ Mezenter iskemisi özellikle yaşlı, ve/veya aritmileri olan ve/veya vasküler komorbiditeleri olan insanlarda özellikle şüphelenilmelidir. Artmış laktat seviyeleri tanıyı desteklerken, erken evredeki normal laktat seviyeleri mezenter iskemiyi dışlamamaktadır.¹⁶ Tanısı, intestinal iskemiyi, vasküler oklüzyonu gösteren abdominal BT-angiografi ile konulmaktadır.¹⁶

Hata 9 Akut kolitin şiddetini saptayamamak ve doğru tedavi algoritmasını uygulayamamak

Şiddetli akut kolit hayatı tehdit edici bir durumdur ve belirlenmiş tedavi algoritması uygulanmalıdır. Hastalığın ciddiyeti gözden kaçırılmamalıdır, ideali bu konuda uzmanlaşmış medikal ve cerrahi uzmanlara yönlendirilmeli ve hızlı, yoğun şekilde tedavisine başlanmalıdır. Ciddi kolitin tanı koydurucu kriterleri; >6 kanlı dışkı/gün ve sistemik toksisite bulgularıdır (nabız >90, ateş >37.8, Hgb <10.5, sedimentasyon >30 veya CRP >30). 60 yaşın üzeri ve komorbiditeleri olan hastalar mortalite açısından yüksek risklidir.¹⁷

Ciddi koliti olan tüm hastaların tromboemboli açısından profilaksi olması gerektiğine inanıyoruz.¹⁷ IV steroide yanıt en iyi olarak tedavinin 3. gününde değerlendirilmelidir. Yanıt olmayan vakalarda; siklosporin, infliximab, takrolimus ve cerrahi tedavi seçenekleri arasında yer alır. Peritoneal semptomları olan vakalarda ise kolektomi önerilir.¹⁷

Hata 10 Akut fulminan karaciğer yetmezliği olan hastanın tanısını koyamamak

Akut fulminan karaciğer yetmezliği altında kronik karaciğer hastalığı olmayan hastalarda görülen nadir sendromdur. Özel tedavi yaklaşımı gerektiren hayatı tehdit eden bir durumdur. Akut karaciğer yetmezliği rehberleri yeni güncellendi¹⁸ ve etyolojiyi belirlemek için uygulanacak metotları, bakımın standardizasyonunu ve özelleşmiş ünitelere yapılacak sevk kriterlerini tarif etmiştir. Bu durum, daha sık görülen fakat tedavisi tamamiyle farklı olan karaciğer siroz komplikasyonları ile karıştırılmamalıdır. Doğru tanıyı koymak açısından hastanın tıbbi geçmişi ve kronik karaciğer hastalığını düşündürcek semptomların varlığı veya yokluğu önem taşır. Bir istisna olarak, kronik otoimmün hepatitli akut prezentasyonlu, Wilson veya

Budd-Chiari sendromu olanlarda ensefalopatileri, hatta kronik karaciğer hastalığı belirtileri bile olsa akut karaciğer yetmezliği olarak düşünülmelidir.¹⁸

Kaynaklar

1. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1–46.
2. Chauvin A, Viala J, Marteau P, et al. Management and endoscopic techniques for digestive foreign body and food bolus impaction. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 529–542.
3. Célrier M. Management of caustic esophagitis in adults. *Ann Chir* 1996; 50: 449–455.
4. Zargar SA, Kochhar R, Mehta S, et al. The role of fiberoptic endoscopy in the management of corrosive ingestion and modified endoscopic classification of burns. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 165–169.
5. Chirica M, Resche-Rigon M, Zagdanski AM, et al. Computed tomography evaluation of esophagogastric necrosis after caustic ingestion. *Ann Surg* 2016; 264: 107–113.
6. Birk M, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; 48: 1–8.
7. Dray X and Cattani P. Foreign bodies and caustic lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013; 27: 679–689.
8. Thimmapuram J, Oosterveen S and Grim R. Use of glucagon in relieving esophageal food bolus impaction in the era of eosinophilic esophageal infiltration. *Dysphagia* 2013; 28: 212–216.
9. Haas J, Leo J and Wakil N. Glucagon is a safe and inexpensive initial strategy in esophageal food bolus impaction. *Dig Dis Sci* 2016; 61: 841–845.
10. Bodkin RP, et al. Effectiveness of glucagon in relieving esophageal foreign body impaction: a multicenter study. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 1049–1052.
11. ASGE Standards of Practice Committee, Ikenberry SO, Jue TL, et al. Management of ingested foreign bodies and food impactions. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1085–1091.
12. Mosca S, Manes G, Martino R, et al. Endoscopic management of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract: report on a series of 414 adult patients. *Endoscopy* 2001; 33: 692–696.
13. Gajjar RA and Gupta PB. Foreign body in the rectum: A challenge for the emergency physician. *J Family Med Prim Care* 2016; 5: 495–497.
14. Pearigen PD, et al. Unusual causes of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am.* 1996; 14: 593–613.
15. Blauw JT, et al. Mesenteric vascular treatment 2016: from open surgical repair to endovascular revascularization. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017; 31: 75–84.
16. Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2016; 42: 253–270.
17. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769–784.
18. 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.

Your cases on call briefing

Online courses

- 'Emergency Upper Gastrointestinal Bleeding' from UEG [https://www.ueg.eu/education/online-courses/emergency-upper-gastrointestinal-bleeding/].

UEG Week

- 'Non-bleeding emergencies of the oesophagus' session at UEG Week 2016 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1600&conference=144].
- 'Fulminant hepatitis and liver transplantation' session at UEG Week 2016 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1571&conference=144].
- 'Acute liver failure and acute-on-chronic liver failure: Difficult conditions to treat' session at UEG Week 2015 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1407&conference=109].
- 'Management of acute severe colitis' session at UEG Week 2015 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1505&conference=109].
- 'Acute lower GI bleeding: Diagnosis and therapy' session at UEG Week 2015 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1347&conference=109].

- 'Management of GI and liver emergencies' session at UEG Week 2012 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=405&conference=30].

Society conferences

- 'Live endoscopy day with lectures on therapeutic endoscopy' session at ESPGHAN Summer School Sheffield 2015 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1500&conference=137].
- 'Upper GI Endoscopy: Indications, technique and reporting' session at ESDO/ESGE Quality in Endoscopy 2013 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1058&conference=44].
- GI Acute Surgery Course 2012 [https://www.ueg.eu/education/conference-files/?conference=15].

Standards & Guidelines

- Birk M, et al. Removal of foreign bodies in the upper gastrointestinal tract in adults: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2016; 48: 1–8 [https://www.ueg.eu/education/document/removal-of-foreign-bodies-in-the-upper-gastrointestinal-tract-in-adults-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-clinical-guideline/125964/].

İBH medikal tedavisinde yapılan yanlışlar ve önleme yolları

Tim Raine ve Nik Sheng Ding

Çeviri: Uz. Dr. İlkay Gültürk

İnflamatuar barsak hastalığının (İBH) sıklığı yaklaşık 0.5-1'dir ve giderek artmaktadır.¹ Birçok sağlık sistemi içinde, sadece birinci basamak hekimliği tarafından yönetilen İBH sıklığı çok nadirdir, ancak genel gastroenterologların sorumluluk alanına girmeye yetecek kadar da yaygındır. Hastalık nispeten sessiz bir seyir izliyor olsa da, bazı hastalar yıllar sonra ciddi, baş edilemeyen problemlere karşılaşılabiliyorlar. İBH'nin nispeten tahmin edilemeyen prognozu, ekstraintestinal belirtilerinin çoklu organ sistemlerini etkilemesi ile birleşince, hasta yönetimine hızlı ve bireysel bir yaklaşımı gerektirir.



Resim T. Raine'e aittir..

Gerçekten de, tedavi eden klinisyen; hemşirelik, cerrahi, radyoloji, histopatoloji ve sayısız diğer tıbbi uzmanlık alanlarını içeren disiplinlerden meslektaşlarıyla yakın ilişki içinde olmalıdır. Crohn ve ülseratif kolit hastalıklarının patogenezi ve tanı yöntemleri, terapötik seçenekler ve cerrahi teknikler konusundaki ilerlemeler, son yirmi yılda İBH yönetimini kökten değiştirmiştir. İBH'yi tedavi eden hekimlerin karşılaştığı zorluk, potansiyel tuzaklardan kaçınarak hasta sonuçlarını iyileştirmek için bu değişikliklerden faydalanmaktır. Burada, klinisyenin karşısına çıkabilecek tuzaklardan bazılarını, muhtemel kanıtlar ve klinik tecrübelerimizle tartışacağız.

Hata 1 Crohn hastalığının remisyonunun sürdürülmesinde 5-ASA'ların kullanılması

Crohn hastalığında bu oral aminosalisilatların (aktif madde 5-aminosalisilik asit [5-ASA]) idame tedavide etkili bir seçenek olmadığı gösterilmiştir. Bazıları, kolonik Crohn hastalığında remisyon sağlamak için 5-ASA kullanımını savunuyor olsa da bunu desteklemek için, kolonik Crohn çalışmalarından ya da var olan bakım çalışmalarının alt grup analizi ya da meta-analizinden yeterli kanıt sunulamamıştır. Tıbbi olarak indüklenen remisyonun sürdürülmesinde 5-ASA ilaçlarını kullanan çalışmaların yakın tarihli bir Cochrane meta-analizi, bu alandaki ilave randomize kontrol denemelerinin haklı gösterilemeyeceği sonucuna varmıştır.² Bununla birlikte, böyle bir meta-analizin yapılmasa bile, tek bir randomize kontrollü çalışmanın Crohn hastalığı için idame tedavisinde 5-ASA'nın istatistiksel olarak önemli bir yararı olduğunu göstermediği dikkat çekicidir. Cerrahi rezeksiyon sonrası ince barsak Crohn hastalığının remisyonunun sürdürülmesi bakımından

bir miktar fayda sağlamakla birlikte, etki boyutları son derece küçüktür.³ Uzman görüş rehberi, Crohn hastalığında 5-ASA kullanımını önermemektedir.^{4,5} Kanıtlara rağmen, Crohn hastalarının yaklaşık üçte birinin yönetimi için 5-ASA ilaçları yaygın olarak kullanılmakta olup, bu durum büyük klinik deney merkezlerinde daha iyi bir halde değildir.⁷ Bu, hafif Crohn hastalığı için ucuz, toksik olmayan tedavilerin yokluğunun yanı sıra, ilk geliştirildiklerinde 5-ASA formülasyonları hakkında çelişkili bilgilerin mirasını yansıtır olabilir. Her şeye rağmen, tedavilerin ve etkinlik hakkında bilgi gelişiminin eksikliği uygunsuz bir reçetelemeyi haklı çıkarmaz.

Hata 2 Cerrahi tedavi yanısızlığının bir sonucu olarak görmek

Tüm veriler, hem Crohn hastalığı hem de ülseratif kolit için cerrahi oranların düşmekte olduğunu gösterebilir; ancak ameliyat, tüm İBH hastaları için gerçek bir olasılık olarak kalmaya devam etmektedir.^{8,9} Nedenselliğe ilişkin kesin veriler eksik olsa da, İBH'nin

medikal tedavisindeki gelişmeler en azından ameliyattaki düşüş ile ilişkilidir (Şekil 1).

LIRIC çalışması, erken cerrahi müdahalenin potansiyel rolü ile ilgili olarak, cerrahiye yönelik tutumlara yönelik önemli bir eğilimi sürdürüyor. LIRIC çalışması, daha önce cerrahi veya biyolojik tedavi geçmişi olmayan steroide ve tiopürine dirençli, nonstriktüre, non-penetre, ileal hastalığı olan hastaları biyolojik tedavi basamağına geçirerek çalışmaya katmıştır. Gerçekten de, bu tıbbi tedavi paradigmasının köklü doğası, çalışmanın başlamasının niçin yavaş olduğunu açıklayabilir. Katılımcılar randomize olarak infliximab tedavisine veya laparoskopik ileal rezeksiyona ayrıldı. Bu temel çalışmadan elde edilen ilk 1 yıllık takip verileri, medikal tedavi ile karşılaştırıldığında ameliyatın güvenilir, etkili ve uygun maliyetli olduğu ve benzer kalite skorlarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir.¹⁰ Bu çalışmadan elde edilen uzun vadeli sonuç verileri ve alt grup analizi çok hevesle beklenmektedir.

Cerrahi müdahale düşünülmesi kararı, mevcut hastalık yükü ve tıbbi seçeneklerin yanı sıra hastanın tercihi ve psikososyal faktörleri, ayrıca beslenme durumunu da içermelidir. Bu faktörlerin hepsi bireysel olarak değerlendirilmelidir, ancak ameliyat sonrası iyileşme üzerinde olumsuz bir etkiden kaçınmak için cerrahi bir yaklaşım gerektiğinde duraklatılmaması da önemlidir. Bir hasta gerçekten de operasyon adayıysa, başarılı bir sonuç, radyologlar, patoloğlar, İBH hemşireleri, diyetisyenler, stoma terapistleri

© UEG 2017 Raine and Ding.

Cite this article as: Raine T and Ding NS. Mistakes in the medical management of IBD and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 17: 33-38.

Tim Raine is at the Department of Gastroenterology, Addenbrooke's Hospital, Cambridge University Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK. **Nik Ding** is at the Department of Gastroenterology, St Vincent's Hospital Melbourne, University of Melbourne, Melbourne, Australia.

Correspondence to: tim.raine@addenbrookes.nhs.uk

Conflicts of interest: Tim Raine has received honoraria or consultation fees from Abbvie, Astellas, Dr Falk, Hospira, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer and Takeda. Nik Ding has received honoraria or consultation fees from Abbvie, Dr Falk, Pfizer and Shire.

Published online: September 28, 2017

- Perianal crohn hastalığı¹¹
- Akut ciddi ülseratif kolit¹²
- Striktüre veya penetre crohn hastalığı
- Tüm medikal seçeneklere dirençli veya intolerans aktif hastalık
- Kronik steroid bağımlılığı
- Biyopsi örneklerinde adenokarsinom, yüksek dereceli displazi veya multifokal düşük dereceli displazi saptanılması
- Çocuklarda tedavi başarısızlığı

Şekil 1 | Cerrahi konsültasyonunu gerektiren spesifik senaryolar

ve diğerlerinin yanı sıra çalışan cerrahların ve gastroenterologların uzmanlığını gerektirdiği için, vakalarının erken tanınması ve multidisipliner bir toplantıda tartışılması önemlidir.

Hata 3 Ülseratif kolit tedavisinde cerrahinin bir kür olarak görülmesi

G. Gavin Miller'in dediği gibi; "Burada total kolektominin ülseratif kolit tedavisinde son söz olduğunu göstermek için hiçbir girişimde bulunulmadığı gibi, bu hastalıktan muzdarip hastaların çoğunluğu için de doğru tedavi olduğunu ima etmek mümkün değildir. Fakat, bir gemi batarken, memnun olunmasa da bir can kurtaran tek umut olabilir".¹³ Total kolektomi, şiddetli ülseratif kolit için bir tedavi olarak 1940'ların sonlarında Miller tarafından ön plana çıkarıldı. O dönemde etkin tıbbi tedavilerin azlığı göz önüne alındığında, çağdaş stoma cihazlarının kabalığına rağmen, cerrahi yaklaşımların giderek yaygınlaştığı şartırtıcı değildir. Günümüz hastaları, perioperatif tedavide, intraoperatif tekniklerle ve stoma cihazlarında büyük gelişmelerin avantajına sahiptir. Birçoğu laparoskopik olarak artan şekilde ileoanal kese ameliyatını tercih edecektir. Belki de bu orta dereceli/şiddetli hastalığın tıbbi tedavisi için seçenekler sınırlı olduğundan cerrahi, ülseratif kolit için kesin tedavi olarak algılanmasına neden olmuştur. Gerçekten de, medikal tedavide son yıllarda kaydedilen ilerlemelere rağmen, ülseratif kolit için elektif kolektomi oranları, son yirmi yılda beklenen hızda azalmamıştır.⁹

Bazı hastalar için belirtilerden kurtulma arzusu, daha ileri tıbbi tedaviyi düşünme isteğine hâkim olsa da cerrahi sonrası durum hakkında uygun danışmanlık almasını sağlamak önemlidir. En müsait zamanda, 'normal' poş işlevi, poş iltihabı ve poş revizyon cerrahisi ihtiyacı açıkça belirtilmelidir. Ameliyatın cinsel aktivite ve doğurganlık üzerindeki etkisi de dikkate alınmalı ve tartışılmalıdır. (bkz. Hata 7)

İlgili işlemler, büyük oranda yara izi bırakan ve geri döndürülemez olduğu için, hastalar

dikkatlice seçilmeli, uygun şekilde görüşülmeli ve psikolojik olarak hazırlanmalıdır. Çoğu için, denenilmemiş bile olsa, tüm alternatiflerin dikkate alındığını bilmek önemlidir. Bu güvence hastalar açısından, tıbbi ve cerrahi ekipler arasındaki yakın işbirliği belirgin olduğu merkezlerde daha kuvvetli hissedilecektir ve medikal yanıtızlığın ardından tek çare olmaktan ziyade, cerrahi ekiple daha erken görüşüp onlara karar verme açısından yeterli zaman bırakılmalıdır. (bkz. Hata 2)

Bir stoma hemşiresi ve kolektomi yapılan hastalarla deneyimleri ve beklentileri tartışabilmek cerrahiye düşünen hastalar için de yararlı olabilir. Cerrahiye olan ihtiyacı azaltacak veya erteleyecek tıbbi tedaviler bazı hastalarda, özellikle hastalığın etkisini absorbe etmek için yeterli zamanı olmayan yeni tanı koyulan hastalar veya daha genç insanlarda öne çıkabilir. Bir sonraki tıbbi tedaviyi planlarken bile ameliyat ihtimali hakkında hassas ama dürüst tartışmalar, hastalara bu seçenekleri düşünme ve hazırlanma fırsatı sunacaktır.

Hata 4 Klinik uygulamada yanlış sonuçların kullanılması

Crohn hastalığı aktivite indeksi (CHAI) veya Harvey-Bradshaw indeksi (HBI) gibi semptom bazlı puanlama endekslerinin kullanımı hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak gerçek inflamatuvar yükün yanlış bir şekilde değerlendirilmesine neden olduğunu göstermiştir.^{14,15} Yine de, ulusal reçetelendirme yönergeleri sıklıkla biyolojik tedaviye fon sağlanmasını belirlemek için bu indekslerin kullanılmasını zorunlu kılmıştır.

Klinik çalışmaların sonlanım noktaları tedavi yanıtını değerlendirmek için biyokimyasal, endoskopik ve histolojik parametrelerin kullanım önemini yansıtacak şekilde değişti, sonuçta bu parametrelere dayanılarak tedavi yanıtı alınan hastaların uzun vadeli sonuçlarının iyileştiği aşikardır.¹⁶ Aynı zamanda, klinik, endoskopik ve biyokimyasal parametreler ile zamanında değerlendirilen hastanın uygun tedavi düzenlenerek daha iyi sonuçlar elde ettiğini gösteren randomize

kontrollü çalışmalar mevcuttur.¹⁷⁻¹⁹ Crohn hastalığı olup erken endoskopik yanıt alınamayan hastalarda erken tedavi düzenlenmesinin hastayla ilgili orta/uzun vadeli sonuçları etkileyip etkileyemeyeceği önemli bir sorudur ve devam eden REACT2 çalışmasının konusudur. (clinicaltrials.gov/NCT01698307, henüz sonuçlanmadı). Dahası, rutin klinik uygulamalarda hangi sonuçların en anlamlı olduğu belirsizdir.²³

Bu noktalar üzerinde mutlak netlik eksikliği, pragmatik olarak izlenebilecek değişkenlere daha fazla dikkat etmeye yönelik bir kaymayı engellemelidir, CRP düzeylerinin normalleşmesi, fekal kalprotektinin düşmesi ve endoskopik, histolojik ve radyolojik bilgilerin dikkate alınması gibi. CALM çalışması, tek başına klinik indekslere dayanan tedavi ile karşılaştırıldığında, klinik indekslerin yanı sıra biyokimyasal parametrelerdeki tedavide artışa dayanan kompozit bir yaklaşımın 48 haftada Crohn hastalığında endoskopik yanıtların belirgin şekilde ilerlemesine yol açtığını göstermiştir.²²

Hata 5 Hatalı basamak tedavisi

Günümüzde tedavi edilemeyen hastalık riski yüksek hastaların güvenilir bir şekilde tanımlanması için doğrulanmış biyolojik belirteç bulunmadığından, çağdaş tedavi algoritmaları, tedaviye yanıt vermeyen kişilerin objektif önlemleri kullanarak erken belirlenmesine yönelik artan bir vurguya rağmen, "basamak tedavisi" yaklaşımı benimsemeye devam etmektedir.^{4,5} Basamak tedavisi modeli bağlamında, durumlarını kontrol etmekte başarısız, uygun olmayan ilaçları çok uzun süre tüketen hastalardan kaçınmak için tedavilerin zamanında yükseltilmesinin esas olduğu yaygın bir şekilde bilinmektedir.

Tedavi öncesinde, mevcut tedavinin optimal bir şekilde kullanıldığından ve hastanın şu anki semptomlarının aktif İBH'yi yansıtan semptomlar olduğunu saptamak çok önemlidir. İlk uyarı, tedaviye uyduğunun değerlendirilmesini ve mevcut tedavilerin değerini maksimize etmeye yardımcı olabilecek uygun doz optimizasyonu ve tedavisel ilaç izlemesini gerektirir. İkinci bir nokta, İBH hastasında mevcut olabilecek tüm alternatif teşhislerin dikkate alınmasını gerektirir; bunlara, İBH hastalarının yaklaşık üçte birinde mevcut olan fonksiyonel semptomlar da dahildir.²⁴ İBH'si olan bir hastada gastrointestinal semptomların kötüleşmesinin diğer önemli nedenleri arasında enfeksiyonlar (örn., *Clostridium difficile* ve CMV), NSAID kullanımı, ince barsak bakterisi üretmesi ve safra tuzu malabsorpsiyonu yer alır (son iki hastalık daha çok

ileoçekal rezeksiyon geçirenlerde görülür). Bu yaklaşım, herhangi bir tedavi değişikliğinden önce uygun klinik, endoskopik, biyokimyasal, mikrobiyolojik ve radyolojik değerlendirmeyi zorunlu kılmaktadır. Dışkı kalprotektin testinin artan kullanılabilirliği şüphesiz bu konuda yardımcı olmuştur (bkz. Hata 4) ve klinik semptomlar görülmeden bir İBH alevlenmesini öngörebilir.²⁵

Testlerin İBH hastalarında ve farklı kolonik tutulumu olan İBH subgruplarında farklı sonuçlar vermesi neticesinde, önerilen kestirim değerlerinin sınırları ile ilgili kafa karıştırıcı değerler ortaya atılması genellikle post-hoc ve retrospektif analizlerin sonucudur. Dışkı kalprotektinin bu bağlamda en iyi şekilde kullanılmasının, remisyon süresince seri değerlendirmeyi içerebileceğine inanıyoruz, önemli bir gidişin incelenmesini hızlandırarak bir araştırmacının yapılabileceği bir taban çizgisi oluşturmak istiyoruz.

Hata 6 Kortikosteroidlerin gereksiz kullanılması

Kortikosteroidler hem Crohn hastalığında hem de ülseratif kolitte remisyonun indüksiyonu için etkilidir, ancak geleneksel formda veya budesonid olarak idamede etkili değillerdir.^{26,27} Buna ek olarak, kortikosteroidlerin artmış enfeksiyon riski, avasküler kemik nekrozu, duyu durum bozukluğu, hipotalamik-pitüiter-adrenal eksen baskılanması, osteoporoz, Cushingoid görünüm ve hipertansiyon gibi iyi belgelenmiş yan etkileri vardır.²⁸ İmmünomodülatörler ve biyolojik tedavilerle karşılaştırıldığında, İBH hastalarında artan morbidite ve mortalite için kortikosteroidlerin uzun süre kullanımı en büyük risk faktörü olmayı sürdürmektedir.²⁹ Tedavi alanındaki ilerlemelere rağmen, 1994–2008 yılları arasındaki tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde İBH hastaları için steroid maruziyetine ilişkin göreceli risk % 50'dir.³⁰

'Steroidsiz remisyon' başarısı, profesyoneller ve hastalar tarafından bir tedavi hedefi olarak kabul edilmektedir.^{31,32} Avrupa Crohn ve Kolit Örgütü (ECCO) rehberleri, uzatılmış veya tekrarlayan kortikosteroid kullanımasından kaçınılmasını vurgular ve kortikosteroid bağımlısı hastaların veya bir yılda birden fazla steroid alan hastaların tedavisinde up-regulasyon yapılmasını önermektedir.^{5,33} Bununla birlikte, kortikosteroid bağımlılığı ve tekrarlayan kortikosteroid reçeteleme oranları yüksek kalmaya devam etmektedir ve zaman içerisinde çok az değişiklik olmuştur.³⁴ İngiltere genelinde İBH kliniğine gelen 1,176 seçilmemiş ayakta tedavi gören hasta bir kohortta kortikosteroid bağımlılığı veya fazlalığı üzerine yapılan bir çalışmada, steroid bağımlılığı oranları % 14.9'dan fazla; bu

hastalardan alınan tabloların uzman incelemesine göre aşırı doz reçetelemeyi önlemeye yönelik alınan tedbirlerin vakaların yaklaşık yarısında uygunsuz veya yetersiz olduğunu ortaya koydu.³⁵ Belirlenen özel problemler arasında, doktorundan habersiz kendi başına steroid kullanan hastaların yanı sıra, reçete edilmiş yetersiz doz veya yetersiz süre steroid kullanan hastalar vardı.

Son olarak, perianal Crohn hastalığı olan hastalarda fistüllerin tedavisinde kortikosteroidlerin rol oynamadığını hatırlatmak önemlidir ve kullanımları apse ve sepsis riski ile ilişkilidir.³⁶ Birlikte ele alındığında, bu bilgiler, iyi konfigüre edilmiş ve yanıt veren İBH takibinin bir parçası olarak hastalardaki steroid kullanımını belirlemek ve izlemek için artan bir ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Hata 7 Cinsellik hakkında konuşmamak

Şaşırtıcı derecede yaygın bir yanlış anlayış, kronik hastalığı olan hastaların cinsel olarak aktif olmadığı, cinsel aktiviteyi önemli saymadığı ve hamile kalamayacağıdır. Aslında, İBH'li hastalardaki cinsel aktivite, hasta değerlendirmelerine dayalı olarak geliştirilen ve geçerliliği onaylanmış hastalığa özgü yaşam kalitesi (QOL) skorlarının bir parçasını oluşturur.^{37,38} Bununla birlikte, aktif hastalığı olanlar beden-imajından memnuniyetsizlik ve cinsel tatmin sorunları yaşarlar.³⁹ Cerrahi geçirmemiş ülseratif kolit hastalarındaki fertilitate normal, Crohn hastası olan kadınlarda ise sadece alevlenmelerde daha düşük fertilitate görülmektedir.⁴⁰ Bununla birlikte, doğumların gerçek oranlarıyla ölçülen İBH hastalarında doğurganlık, genel popülasyondan çok daha düşük gibi görünmektedir⁴¹; bu da "gönüllü çocuksuzluk" kavramına yol açmaktadır. Bu muhtemelen yanlış bir isimdir, çünkü İBH hastalarında gönüllü çocuksuzluk oranları ile gebelikte İBH etrafındaki bazı temel gerçeklerle ilgili bilgi seviyeleri arasında doğrudan, ters korelasyon gösterilmiştir.⁴² Genel olarak, bu temel bilgi testlerindeki hasta skorları düşüktür ve gebelik sırasında İBH tedavilerinin güvenliği konusunda yaygın olarak yanlış anlamalarda bulunmuştur.^{43,44} Bu gözlemleri toparlamak gerekirse, bizim önerilerimiz:

- İBH'nin etkisinin değerlendirilmesi dışkı sıklığı, rektal kanama ve karın ağrısı ile ilgili basit araştırmaların ötesine geçerek cinsel işlevleri de içeren bir hastanın hayatının diğer alanlarını kapsar. Bu QOL ölçümleri giderek klinik araştırma verilerine dahil edilmektedir ve bu alanlardaki potansiyel yeni tedavilerin etkilerine dikkat edilmelidir.
- Üreme yaşındaki hem erkek hem de kadın İBH hastalarının İBH'nin ve ilişkili

tedavilerin doğurganlık üzerindeki etkileri konusundaki danışmanlığı, prekonsepsiyon aşamasında başlamalıdır. Bu tartışmaya başlamadan önce bir hastanın veya eşin hamile kalmasını beklemek, hastaları sınırlı sıklıkla hatalı bilgilere dayanan önemli yaşam kararları vermeye bırakma riskiyle karşı karşıya bırakır.

- Gebeliği düşünen kadın hastalar için, kullandığı tüm ilaçların gözden geçirilmesi, güvenliklerinin gözden geçirilmesi, hastaya ilaç bırakmasının gebeyken atak geçirme riskini artırabileceğini ve bu atakların gebeliğe olumsuz etki edebileceğini belirten bir ön hazırlık yapılması önemlidir.

İBH'yi ve üreme ile ilgili konuları daha detaylı bir şekilde tartışma, Kanis ve van der Woude'in, "İnflamatuvar barsak hastalıklarında üreme ile ilgili hatalar ve bunları önleme yolları" adlı diğer makalede bulunabilir.⁴⁵

Hata 8 Başarılı abse drenajı ile perianal Crohn hastalığında biyolojik tedavinin geciktirilmesi

Crohn hastalığında perianal komplikasyonların gelişimi, cerrahi rezeksiyon ve anti-TNF tedavisine cevap vermeyen hastalarda daha kötü bir prognoza işaret etmektedir.^{46,47} Tüm Crohn hastalarının yaklaşık % 35'i hastalık seyrince en az bir kez fistül rahatsızlığı yaşamaktadır, bunların % 54'ü perianaldır ve hastalık yükü ile yakın ilişkilidir. Kombine cerrahi ve medikal tedavi, hastalar için daha iyi sonuç vermektedir. Burada kanıtlara rağmen esas sorun, sepsisin ilk cerrahi kontrolü sonrasında biyolojik tedavinin başlanması gecikme yaşanması ve bunun da tıbbi tedavinin yetersiz kalmasına ve iyileşmenin gecikmesine neden olmasıdır. 2016 yılında Üç büyük Birleşik Krallık eğitim hastanesinde yapılan araştırmada, ortaya çıkıştan anti-TNF tedavisine kadar geçen ortalama gecikme 204 gündü ve bunlara ilk cerrahi konsültasyondan sonraki gecikmeler dahildi. Kuşkusuz, ilk tedavide uzman olmayan ekiplerin katılımı da dahil olmak üzere, gecikmeye katkıda bulunan birkaç faktör vardır; ancak, cerrahi meslektaşlar ile devam eden iletişim ve uygun antibiyotik tedavisiyle, drene edilmemiş sepsisle ilgili endişeler nedeniyle anti-TNF tedavisinde herhangi bir gecikme ortadan kalkabilir.⁴⁹

Hata 9 İBH'li hastalarda uygun olmayan endoskopik takip

Uzun süredir koliti olan hastalarda displazi gelişim riski nedeniyle endoskopik takip yapılması gerekmektedir. Bu tür hastalarda, ECCO klavuzları, semptom başlangıcından yaklaşık 8 yıl sonra başlayan kromoendoskopi

veya beyaz ışık endoskopisi ile mukozanın kapsamlı ve eksiksiz endoskopik gözetim gereksinimini vurgular.⁵⁰ Aynı kılavuzlara göre, başlangıç tarama kolonoskopisinde sessiz kolit ve hastalık histolojik aktivitesi bulunmayan, kolorektal kanser yönünden önemli bir aile öyküsü olmayan veya primer sklerozan kolanjit (PSC) tanısı olmayanlarda, izlem kolonoskopisi 5 yıl içerisinde yapılmalıdır. Aksine, ABD kılavuzları dahil olmak üzere diğer kılavuzlar, yukarıda açıklananlar gibi düşük riskli hastalarda bile yılda bir kez daha sık gözetim yapılmasını önerir.⁵¹ En son veriler, düzenli gözetim ihtiyacını belirleyen inflamatuar yük olduğunu ortaya koymaktadır.⁵² Risk değerlendirilirken göz önüne alınması gereken diğer önemli faktörler arasında hastalık yaygınlığı, hastalık süresi, PSC, aile öyküsü olan sporadik kolorektal kanser, displazi ve endoskopik ve histolojik inflamasyon şiddeti vardır. Riskin kişiselleştirilmesi, ECCO'nun önerdiği yaklaşımın temelini oluşturur (Tablo 1) ve daha düşük riskli kişilerde uygunsuz ve gereksiz endoskopinin azaltılmasına yardımcı olabilir.

Hata 10 Venöz tromboembolik hastalar için yetersiz antikoagülasyon profilaksisi

Genel venöz tromboemboli insidensi (VTE), İBH'si olan hastalarda genel popülasyondan iki kat daha fazladır ve ülseratif kolit ile Crohn hastalığı arasında fark yoktur.⁵³ VTE, İBH'li hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli ve önlenebilir bir nedenini temsil eder.⁵⁴ VTE riski, alta yatan hastalık aktivitesiyle ilişkilidir ve hastane yatış dönemlerinde büyük oranda artmaktadır⁵⁵ ve hastalarda profilaktik antikoagülasyon, örn. düşük molekül ağırlıklı heparin verilmelidir.^{56,57} Kanamanın şiddetli olduğu durumlar haricinde, bu tedavi hastalığa bağlı gastrointestinal kanamalarda da verilmelidir. Çoğu VTE, son zamanlarda hastaneye yatırılması gibi risk faktörlerine

sahip hastalarda ayakta tedavi ortamında ortaya çıkmasına rağmen⁵⁸, kabul sırasında uygun antikoagülasyon sonrası ayaktan hasta VTE riskini azaltmaktadır.⁵⁹ Aktif hastalığı olan ayaktan hastalarda rutin tromboprofilaksiyi destekleyecek hiçbir kanıt bulunmamasına rağmen, daha önce VTE atağı gibi risk faktörleri taşıyanlarda aktif hastalık sırasında profilaksi düşünülmelidir.⁵⁷ Birkaç büyük popülasyona dayalı çalışmada gösterildiği gibi, artmış VTE riski, miyokard enfarktüsü ve inme dahil olmak üzere arteriyel tromboemboli ile ilişkili hastalık riskinde ılımlı bir artış ile paraleldir.⁶⁰ Alta yatan hastalık aktivitesinin kontrol altına alınmasının bu riskleri azaltabileceğine dair sınırlı kanıt bulunmaktadır ve hastalara, sigara içimi de dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalık için değiştirilebilir risk faktörlerinin önemi konusunda danışmanlık verilmelidir.⁵⁶

Kaynaklar

- Molodecky NA, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46–54.e42.
- Akobeng AK, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD003715.
- Gordon M, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD008414.
- Terdiman JP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 1459–1463.
- Gomollon F, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 3–25.
- Siegel CA, et al. DOP060 Real-world treatment pathway visualizations show low use of biologic therapies in Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *J Crohns Colitis* 2017; 11 (Suppl 1) : S61–S62.
- Feagan BG, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1946–1960.
- Bernstein CN, et al. Hospitalisations and surgery in Crohn's disease. *Gut* 2012; 61: 622–629.

- Kaplan GG, et al. Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis: a population-based time trend study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1879–1887.
- de Groof J, et al. OP015 Cost-effectiveness of laparoscopic ileocecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIRIC TRIAL. *J Crohns Colitis* 2017; 11 (Suppl 1): S9–S10.
- Yassin NA, et al. Systematic review: The combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 741–749.
- Travis SP, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905–910.
- Gardner C and Miller GG. Total colectomy for ulcerative colitis. *AMA Arch Surg* 1951; 63: 370–372.
- Ricanek P, et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 1081–1091.
- Jones J, et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1218–1224.
- Peyrin-Biroulet L, et al. Defining Disease severity in inflammatory bowel diseases: Current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 348–354.e17.
- Baert F, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 463–468.
- Neurath MF and Travis SP. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Gut* 2012; 61: 1619–1635.
- Shah SC, et al. Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1245–1255.e8.
- Khanna R, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): A cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1825–1834.
- De Cruz P, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet* 2015; 385: 1406–1417.
- Colombel JF, et al. Abstract 718 Superior endoscopic and deep remission outcomes in adults with moderate to severe Crohn's disease managed with treat to target approach versus clinical symptoms: Data from CALM. *Gastroenterology* 2017; 152 (Suppl 1): S155.
- Dai C, Jiang M and Sun MJ. Letter: Mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1346.
- Tuerel C, Garrido E and Mesonero F. Diagnosis and management of functional symptoms in inflammatory bowel disease in remission. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 78–90.
- Mao R, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1894–1899.
- Steinhart AH, et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000301.
- Kuenzig ME, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD002913.
- Irving PM, et al. Review article: Appropriate use of corticosteroids in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 313–329.
- Lichtenstein GR, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: More than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1409–1422.

Risk grubu	Özellikler	Takip
Yüksek	PSK Son 5 sene içerisinde striktür/displazi Ciddi aktif inflamasyonla beraber extensive kolit >50 yaş birinci derece akrabalarda kolorektal kanser öyküsü	Yıllık
Orta	Hafif/orta inflamasyonla beraber extensive kolit Post- inflamatuvar polipler >50 yaş birinci derece akrabalarda kolorektal kanser öyküsü	2-3 yılda bir
Düşük	Diğer grup kriterlerini karşılamayanlar	5 yılda bir
Özgeçmiş	Proktit veya Crohn kolitinde sadece bir kolon/rektum segmenti	Gerekmiyor

Tablo 1 | Kolitli hastalarda tarama kolonoskopi sıklığı için ECCO önerileri.⁵⁰ İlk tarama kolonoskopisi, semptom başlangıcından 8 yıl sonra yüksek/orta/düşük riskli hastalarda yapılmalıdır. Sonraki tarama sıklığı, ilk tarama kolonoskopisinin bulguları ile belirlenmelidir.

30. Targownik LE, et al. Prevalence of and outcomes associated with corticosteroid prescription in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 622–630.
31. Melmed GY and Siegel CA. Quality improvement in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 9: 286–292.
32. Westwood N and Travis SP. Review article: What do patients with inflammatory bowel disease want for their clinical management? *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27 (Suppl 1): 1–8.
33. Magro F, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649–670.
34. Chhaya V, et al. Steroid dependency and trends in prescribing for inflammatory bowel disease—a 20-year national population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 482–494.
35. Selinger CP, et al. A multi-centre audit of excess steroid use in 1176 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* Epub ahead of print 26 September 2017. DOI: 10.1111/apt.14334.
36. Gece KB, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut* 2014; 63: 1381–1392.
37. Alrubaiy L, et al. Development of a short questionnaire to assess the quality of life in Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 66–76.
38. Guyatt G, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 804–810.
39. McDermott E, et al. Body image dissatisfaction: Clinical features, and psychosocial disability in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 353–360.
40. Martin J, Kane SV and Feagins LA. Fertility and contraception in women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 12: 101–109.
41. Marri SR, Ahn C and Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 591–599.
42. Selinger CP, Ghorayeb J and Madill A. What factors might drive voluntary childlessness (vc) in women with IBD? Does IBD-specific pregnancy-related knowledge matter? *J Crohns Colitis* 2016; 10: 1151–1158.
43. Selinger CP, et al. Patients' knowledge of pregnancy-related issues in inflammatory bowel disease and validation of a novel assessment tool ('CCPKnow'). *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 57–63.
44. Selinger CP, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: Lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e206–e213.
45. Kanis S and van der Woude CJ. Mistakes in inflammatory bowel disease and reproduction and how to avoid them. *UEG Education* 2016; 16: 20–23.
46. Schwartz DA, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875–880.
47. Ingle SB and Loftus EV, Jr. The natural history of perianal Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 963–969.
48. Lee MJ, et al. Complex fistula, complex pathway—how long is the treatment pathway for Crohn's anal fistula? *East Midlands Surgical Society*. 2016.
49. Molendijk I, et al. Improving the outcome of fistulising Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 505–518.
50. Annese V, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 982–1018.
51. Levin B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: A joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570–1595.
52. Choi CH, et al. Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: An updated overview. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1022–1034.
53. Yuhara H, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 953–962.
54. Nguyen GC and Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2272–2280.
55. Grainge MJ, West J and Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010; 375: 657–663.
56. Harbord M, et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 239–254.
57. Nguyen GC, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014; 146: 835–848.e6.
58. Scoville EA, et al. Venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases: a case-control study of risk factors. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 631–636.
59. Ananthakrishnan AN, et al. Thromboprophylaxis is associated with reduced post-hospitalization venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1905–1910.
60. Singh S, et al. Epidemiology, risk factors and management of cardiovascular diseases in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 26–35.

Teşekkürler: Yazarlar bu makalenin eleştirel okuması için Arthur Kaser'a minnettardır. ▶

Your IBD briefing

Mistakes in...

- Koelink PJ and te Velde AA. Mistakes in mouse models of IBD and how to avoid them. *UEG Education* 2016; 16: 11–14 [<https://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/mistakes-in-mouse-models-of-ibd-and-how-to-avoid-them/>].
- Kanis SL and van der Woude CJ. Mistakes in inflammatory bowel disease and reproduction and how to avoid them. *UEG Education* 2016; 16: 20–23 [<https://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/mistakes-in-inflammatory-bowel-disease-and-reproduction-and-how-to-avoid-them/>].

Online courses

- ECCO e-Courses [<https://e-learning.ecco-ibd.eu/course/view.php?id=23>].

Algorithms

- ECCO e-Guide [<http://www.e-guide.ecco-ibd.eu>].

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

- 'Established and new drugs in IBD' session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1587&conference=144>].
- 'Management of refractory Crohn's disease' session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1629&conference=144>].
- 'What can we learn from animal models of inflammatory bowel disease?' presentation at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/what-can-we-learn-from-animal-models-of-inflammatory-bowel-disease/129102/>].
- 'Therapy update: IBD' session at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1433&conference=109>].
- 'Inflammatory bowel disease: Not all in the genes?' session at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1424&conference=109>].

Society conferences

- ECCO Congress [<https://www.ecco-ibd.eu/index.php/congresses-events.html>].

- 'IBD + Colorectal cancer management' session at the 11th EDS Postgraduate Course, Budapest 2017 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1697&conference=146>].

Standards and Guidelines

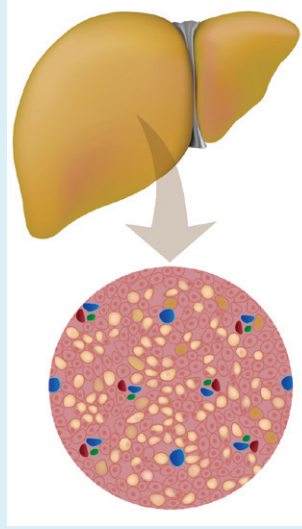
- Magro F, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and Management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649–670 [<https://www.ueg.eu/education/document/third-european-evidence-based-consensus-on-diagnosis-and-management-of-ulcerative-colitis-part-1-definitions-diagnosis-extra-intestinal-manifestations-pregnancy-cancer-surveillance-surgery-and-ileo-anal-pouch-disorders/150756/>].
- Harbord M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 769–784 [<https://www.ueg.eu/education/document/third-european-evidence-based-consensus-on-diagnosis-and-management-of-ulcerative-colitis-part-2-current-management/150757/>].
- Gomollon F, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 3–25 [<https://www.ueg.eu/education/document/3rd-european-evidence-based-consensus-on-the-diagnosis-and-management-of-crohn-s-disease-2016-part-1-diagnosis-and-medical-management/144435/>].
- Gionchetti P, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 135–149 [<https://www.ueg.eu/education/document/3rd-european-evidence-based-consensus-on-the-diagnosis-and-management-of-crohn-s-disease-2016-part-2-surgical-management-and-special-situations/144436/>].
- 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>].

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Sarah A. Townsend ve Philip N. Newsome

Çeviri: Uz. Dr. İlkyay Gültürk

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH); aşırı alkol tüketiminin olmadığı durumlarda karaciğerde fazla yağların (trigliseridlerin) birikimi olarak tanımlanır. Hastalığın şiddeti basit bir yağlanmadan (non-alkolik yağlı karaciğer), non-alkolik steato-hepatite (NASH), fibrozise, siroza ve potansiyel hepatoselüler karsinom veya karaciğer nakline kadar çeşitlilik gösterebilir. NAYKH'nın Batı toplumunun % 25'ini etkilediği düşünülmektedir¹ ve tüm dünyada karaciğer naklinin en çok artan endikasyonu olmaktadır.² Etkilediği hastaların % 70'i obez³ ve metabolik sendrom ile güçlü bağlantısı vardır. NAYKH yönetimi bu yüzden multi disiplinler bir yaklaşım gerektirmektedir. Sadece progresif karaciğer hastalığı riski olan hastaları belirlemek değil aynı zamanda uzun dönemde karaciğer ve kalp hastalıklarının mortalite-morbiditesinin azaltılmasına katkı sağlar. Biz de NAYKH yönetiminde hekimler tarafından yapılan ana yanlışlıkları vurguluyoruz ve bu durumların yönetiminde kanıta dayalı veya tecrübeye dayalı bir yaklaşım sunuyoruz.



© Can Stock Photo/alila.

Hata 1 Normal alanin amino transferaz değeri, önemli karaciğer hastalığı yok demektir.

Anormal karaciğer enzim yüksekliği, bir hastanın NAYKH kliniğine yönlendirilmesinin muhtemelen en sık nedenidir. Fakat, çoğu çalışmanın da gösterdiği gibi hastaların % 30'unda ALT seviyeleri normal olabilir⁴. ALT seviyesi <30 IU/L'nin altında olanlarda, 30-75 IU/L olanlara göre daha az yağlanma görülmesine rağmen; fibrozisin tüm spektrumu siroza dahil olmak üzere ALT seviyesi <30 IU/L altında olanlarda görülebilir.⁵ Bu nedenle USG de yağlı karaciğer saptanılması, ALT seviyeleri normal olsa bile ileri araştırmayı gerektirir.

Hata 2 NAYKH için risk faktörleri taşıyan hastalarda, karaciğer hastalığının diğer potansiyel nedenlerini kontrol etmemek

Hasta metabolik sendromun tüm özelliklerini de taşısa, karaciğer semptomlarına eşlik eden diğer etyolojilerin de yol açabileceğini hatırlamak önemlidir. Detaylı alkol anamnezi gereklidir; genel olarak ulusal kıl avuzlarının altındaki alkol alımı alkole bağlı karaciğer

hastalığını dışlamada yardımcı olur. Alternatif etyolojiler tedavi edilebilir olabilir (örn. HCV enfeksiyonu) ve bu yüzden düşünülmeli ve dışlanmalıdır. Eğer yapılan tetkikler NAYKH kliniğini tam olarak karşılamıyorsa, tanıyı karaciğer biyopsisi ile doğrulamak gerekebilir.

Hata 3 Eğer non-invaziv testler normalsa fibrozis olmaması, yükselmişlerse siroz olması gerektiğine inanılması

NAYKH hastalarında fibrozisi belirlemede altın standart karaciğer biyopsisi olmasına rağmen, tüm hastalar biyopsi doku örneği alınmasına razı olmuyor. Non-invazif metotlar karaciğer biyopsisi yerine kullanılarak hem değerlendirmeyi kolaylaştırıp hem de biyopsiye bağlı istenmeyen riskleri önlemiş oluyor. Transient elastografi veya Fibroscan >7.9 kPa cut-off 9 kPa değeri kullanıp % 91 sensitivite ve % 75 spesifite ile önemli (F3) fibrozisi saptayarak bu konuda fayda sağlamaktadır.⁶ Ancak, transient elastografinin sonuçları her zaman doğru olmayabilir ve klinik tablo ile dikkatli bir şekilde korele edilmesi gerekmektedir. Eğer non-invazif testlerin sonuçları klinik tablo ile

uyumsuz gelirse, hastalığın evresini belirleyici biyopsi düşünülmelidir.

Hata 4 NAYKH için farmakolojik tedavinin olmadığına ve uzmanına yönlendirmenin fayda sağlamayacağına inanmak

Şu anda NAYKH için onaylanmış bir farmakoterapi olmamasına rağmen, bu hastaların tedavi edilmeyeceği manasına gelmemektedir. Fibrozis evresi, karaciğer ilişkili morbiditenin en önemli göstergesidir⁷, ve bu hastalar doğru şekilde evrelendirilerek siroza ve HCC riski yüksek olanlar belirlenmeli ve doğru yönetilmelidir. Ek olarak, NAYKH olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar mortalitenin birincil nedenidir, tahmini % 40'ında⁸, metabolik sendromun özelliklerinin proaktif yönetimi (örn. Tansiyon ve kolesterol düzeylerini düşürmek, kilo kaybı) fibrozisin progresyon ve uzun dönem kardiyovasküler mortalite riskini düşürmektedir.

Kilo almak, fibrozis progresyonunun en iyi belirteçlerindedir.⁹ Bunun tersine, >% 7 kilo kaybının fibrozisi geriletmediği gösterilmiştir¹⁰, BMI >% 30 hastaların kilo yönetim uzmanlarına başvurmaları teşvik edilmektedir.¹¹ Ayrıca, elafibranor ve obetolikolik asit gibi ilaçlar faz 3 çalışmalarında umut vadetmektedir ve hastaların klinik çalışmalara katılımından fayda görebileceği düşünülmektedir.

Hata 5 HIV pozitif hastalarda anormal karaciğer test sonuçlarının tamamıyla antiretroviral ilaçlara bağlı olduğuna inanılması

Antiretroviral ilaçların serum transaminaz düzeylerini yükselttiği bilinmesine rağmen¹²,

© UEG 2017 Townsend and Newsome.

Cite this article as: Townsend SA and Newsome PN. Mistakes in nonalcoholic fatty liver disease and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 17: 39-41.

Sarah A. Townsend and Philip N. Newsome are at the Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, Centre for Liver Research, Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, Birmingham, UK.

Correspondence to: p.n.newsone@bham.ac.uk

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

Published online: October 19, 2017

HIV enfekte bireylerde NAYKH prevalansı % 35, fibrozisin ise % 22 civarında olduğu tahmin edilmektedir.¹³ Bu sebepten, HIV enfekte popülasyonda NAYKH gözden kaçırılmamalıdır. HIV'li bireylerde NAYKH sıklığının nedenleri tam olarak anlaşılammıştır ve çok faktörlü olabileceği düşünülmektedir. En sık iki neden; birincisi, ART tedavisinin başarısı yaşlı ve obez popülasyonun artışı neden olması¹⁴ ve ikinci olarak metabolik sendromun sıklığının HIV enfekte bireylerde yüksek olmasıdır (sağlıklı kontrol grubuna göre tahmini iki kat daha fazla).¹⁵

HIV enfeksiyonu ve/veya antiretroviral tedavi, artmış iç organ yağlanması, karaciğerde trigliserid birikimi¹⁶, mitokondriyal hasar, endotelial stres, ve bakteriyel translokasyona sebep olarak insülin direnci ve metabolik sendromda artışa neden oluyor. Bu değişiklikler viral yük veya CD4 sayısından bağımsızdır; fakat zidovudine, stavudine veya didanosine gibi nükleozid revers transkriptaz inhibitörlerinin ve indinavir, ritonavir gibi proteaz inhibitörlerinin kullanımını artmış NASH riski ile ilişkilidir.¹⁷ Yeni jenerasyon ART'lerin daha iyi metabolik profile sahip olduklarına inanılmaktadır ve HIV ilişkili NAYKH hastalarının tedavilerinde düşünülmelidir.

Hata 6 F2 fibrozisli bireyin progresse olacağına, diğerlerinin sadece benign hastalık olduğuna inanılması

Bazal fibrozisin siroza gidişte önemli bir gösterge olduğuna inanılmaktadır, ama çeşitli faktörler fibrozisin progresyonuna etki etmektedir ve bireylerin % 30'unda fibrozis regresyonu görülmektedir.^{18,19} Hastalığın regresyonuna etki ettiği gösterilmiş risk faktörleri BMI ve diyabetir.^{18,20,21} Bundan dolayı; 35 yaşında obez, diyabeti ve evre 1-2 fibrozisi olan ve kilo almaya devam eden bireyin, 70 yaşında evre 3 fibrozisi olana göre daha fazla endişe duyması gerekmektedir. Tabii ki, steatozisin derecesi ile fibrozisin progresyonu ve NASH histolojik tanısı arasında korelasyon gösterilmemiştir.

Hata 7 Hastanın karaciğer nakli veya bariatrik cerrahi için çok yaşlı, obez veya yüksek riskli olduğuna inanmak

İleri yaşa ve obezite gibi komorbiditelere rağmen, NAYKH için yapılan karaciğer naklinin sonuçları, diğer endikasyonlar için yapılan nakillerle benzer sonuçları göstermektedir.²² Bu sebepten dolayı, potansiyel transplant adayları yaşları ve obeziteyi nedeniyle gözden kaçırılmamalıdır. Kısa dönem (30 gün) ve orta

dönem (5 yıl) BMI >40 olanlarda karaciğer nakli sonrası mortalite oranının artma ihtimali olmasına rağmen, ki bu sebepten dolayı dikkatli değerlendirme yapılması lazımdır. Nakil listesi için, sistemik rewiev ve metaanaliz bu durumu desteklemektedir.²³ Obeziteli ve NAYKH'li hasta seçiminde ve post-op bakımda edindiğimiz tecrübeler nedeniyle mortalite oranlarımız yakın gelecekte daha iyi duruma gelecektir. Aynı şekilde, bariatrik cerrahi riski, dekompanse siroz ya da portal hipertansiyon hastalarında daha yüksek olmasına rağmen²⁴, birçok çalışma laparoskopik bariatrik ameliyatı geçiren kompanse sirozlu hastalar için mükemmel sonuçlar bildirmiştir.^{11,25,26} Bu nedenle, ciddi karaciğer hastalığı olanlar bile kilo verme prosedürlerinden dışlanılmamalıdır. Her iki durumda da, hastalar bu alandaki tecrübeli merkezlere sevk edilmelidir, böylece faydaları ve zararları dikkatlice değerlendirilebilir.

Hata 8 Sirozu olan hastanın sonunda kilo kaybı olacağına emin olmak

Siroza ilerleyen hastalarda kilo kontrolü, siroz olmayanlara göre çok daha zor olmaktadır. Çoğu hasta, hastalık ilerlemesi sırasında kilo vermeyi arzu ederken, sirozlu hastalarda kilo kaybı sarkopeninin başlangıcını ve protein kalori malnütrisyonunu işaret edebilir. Bu durumda karaciğer dışı kanserler ve HCC gelişimi düşünülmelidir. Karaciğer transplantasyonu, son dönem karaciğer hastalığı olan hastalar için endike olabilirken; diyabetin potansiyel komplikasyonu ile birlikte sarkopenik obezite olanlarda beslenme durumunu optimize etmek için deneyimli bir diyetisyenden bilgi alınması önerilir.

Hata 9 NAYKH için karaciğer transplantasyonu yapılan hastaların takibe veya tedaviye ihtiyaç duymayacağını düşünmek

NASH için yapılan karaciğer transplantasyonunun klinik sonuçları, diğer endikasyonlar için yapılan nakillerle benzer bulunmuştur,^{22,27} 5 yıllık yaşam şansı ise yaklaşık % 76'dır.²⁸ Bununla birlikte, nakil sonrası hastalarda kardiyovasküler hastalıktan ölüm riski yüksek kalmaya devam etmektedir²⁹, bu yüzden klinisyenler kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaları tedavi ederken uyanık olmalıdır.²³ Ayrıca nakil sonrası popülasyonda NAYKH rekürrensi sık görülmektedir; tekrarlayan NASH, hastaların % 40'ında görülmekte ve hastaların % 20.6'sında fibroz köprüsü oluşturmaktadır.^{30,31} Bu nedenle, bazı uzmanlar transplantasyon sırasında bariatrik cerrahi savunurlar.^{32,33}

Hata 10 NASH'i olan hastalarda anti diyabetik seçimini yaparken dikkat etmemek

Diyabeti olan NAYKH hastalarında glisemik kontrolü sağlarken, kiloyu etkilemeyen ilaçların, hatta kilo vermeyi teşvik eden ilaçların kullanılması tercih edilir. Sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri üriner glukoz atılımını kolaylaştırır ve hem plazma glukoz seviyelerini iyileştirmek hem de kilo vermeyi sağlamak açısından tip 2 diabetes mellitus (T2DM) olan hastalarda kullanılırlar.³⁴ NAYKH'li fare modellerinde, SGLT2 inhibitörlerinin ayrıca, steatozu, inflamasyonu ve fibrozisi iyileştirerek yararlı olduğu gösterilmiştir.³⁵⁻³⁸ T2DM'li hastalarda çalışmalar ipragliflozin ve canagliflozinin ALT düzeylerini düzelttiği göstermiştir.^{39,40}

İnsülinin sekresyonunu uyaran bir barsak kaynaklı hormon analogu olan glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1), glukagon salınımını azaltır, iştahı bastırır ve gastrik boşalmayı geciktirir.⁴¹ Diyabetli hastalarda glisemik kontrolün iyileştirilmesi ve kilo vermenin yanı sıra, klinik bir araştırmada liraglutidin NASH'nin rezolüsyonunu artırdığını göstermiştir.⁴² NASH ve fibrozlu hastalarda semaglutidin kullanımı şu anda faz 2 çalışmasında araştırılmaktadır. Ek olarak, hem SGLT2 hem de GLP-1 ilaç sınıflarının kardiyovasküler mortaliteyi iyileştirme potansiyeli olduğu gösterilmiştir.^{43,46}

Kaynaklar

1. Younossi ZM, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84.
2. Wong RJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015; 148: 547–555.
3. Smits MM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as an independent manifestation of the metabolic syndrome: results of a US national survey in three ethnic groups. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 664–670.
4. Amarapurkar DN and Patel ND. Clinical spectrum and natural history of non-alcoholic steatohepatitis with normal alanine aminotransferase values. *Trop Gastroenterol* 2004; 25: 130–134.
5. Mofrad P, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286–1292.
6. Wong VW, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 454–462.
7. Angulo PK, et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389–397.e10.
8. Ekstedt M, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547–1554.
9. Pais R, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013; 59: 550–556.

10. Musso G, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885-904.
11. Shimizu H, et al. Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9: 1-6.
12. Sulkowski MS, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004; 18: 2277-2284.
13. Maurice JB, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS* 2017; 31: 1621-1632.
14. Crum-Cianflone NF. Nonalcoholic fatty liver disease: an increasingly common cause of liver disease among HIV-infected persons? *AIDS Read* 2007; 17: 513-518.
15. Bonfanti P, et al. HIV and metabolic syndrome: a comparison with the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 426-431.
16. Grunfeld C. Insulin resistance in HIV infection: drugs, host responses, or restoration to health? *Top HIV Med* 2008; 16: 89-93.
17. Crum-Cianflone N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 464-473.
18. Adams LA, et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; 42: 132-138.
19. Singh S, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 643-654.e1-9.
20. Wong VW, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver diseases: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010; 59: 969-974.
21. McPherson S, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015; 62: 1148-1155.
22. Charlton MR, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249-1253.
23. Khan RS and Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and liver transplantation. *Metabolism* 2016; 65: 1208-1223.
24. Mosko JD and Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 897-901.
25. Dallal RM, et al. Results of laparoscopic gastric bypass in patients with cirrhosis. *Obes Surg* 2004; 14: 47-53.
26. Cobb WS, et al. Cirrhosis is not a contraindication to laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2005; 19: 418-423.
27. Yalamanchili K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010; 16: 431-439.
28. Afzali A, Berry K and Ioannou GN. Excellent posttransplant survival for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Liver Transpl* 2012; 18: 29-37.
29. Wang X, et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 394-402.e1.
30. Kappus M and Abdelmalek M. De Novo and recurrence of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 321-335.
31. Dureja P, et al. NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation* 2011; 91: 684-649.
32. Newsome PN, et al. Guidelines for liver transplantation for patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2012; 61: 484-500.
33. Shouhed D, et al. The role of bariatric surgery in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 11: 797-811.
34. Nair S and Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 34-42.
35. Qiang S, et al. Treatment with the SGLT2 inhibitor luseogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 104.
36. Honda Y, et al. The selective SGLT2 inhibitor ipragliflozin has a therapeutic effect on nonalcoholic steatohepatitis in mice. *PLoS One* 2016; 11: e0146337.
37. Komiya C, et al. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. *PLoS One* 2016; 11: e0151511.
38. Hayashizaki-Someya Y, et al. Ipragliflozin, an SGLT2 inhibitor, exhibits a prophylactic effect on hepatic steatosis and fibrosis induced by choline-deficient l-amino acid-defined diet in rats. *Eur J Pharmacol* 2015; 754: 19-24.
39. Seko Y, et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res* 2017; 47: 1072-1078.
40. Leiter LA, et al. Effect of canagliflozin on liver function tests in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2016; 42: 25-32.
41. Baggio LL and Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132: 2131-2157.
42. Armstrong MJ, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387: 679-690.
43. Fitchett D, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 1526-1534.
44. Saad M, et al. Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Int J Cardiol* 2017; 228: 352-358.
45. Marso SP, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844.
46. Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322.

Your NAFLD briefing

Mistakes in

- 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 Week

- 'NAFLD-NASH: Where are we going?' session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1643&conference=144>].
- 'Update on non-alcoholic steatohepatitis (NASH)' session at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1453&conference=109>].
- '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-and-liver-cancer/116443/>].
- '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/>].

- 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-non-alcoholic-fatty-liver-disease-in-children-and-adolescents-position-paper-of-the-esphgan-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-non-alcoholic-steatohepatitis-esphgan-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-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>].

Helicobacter pylori enfeksiyonunun tedavisinde yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Anthony O'Connor ve Colm O'Moráin

Çeviri: Uz. Dr. İlkyay Gültürk

Grup 1 karsinojen olarak bilinen *H. pylori* enfeksiyonu, dünya genelinde önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Milyarlarca insan, *H. pylori* ile enfektir; fakat, Avrupa'nın pek çok bölgesinde, *H. pylori* enfeksiyonunun insidansı azalmaktadır. Hollanda'da yapılan bir çalışma, 1935 ve 1946 yılları arasında doğan kişilerde görülen % 48 oranındaki seroprevalansın, 1977 ve 1987 yılları arasında doğan kişilerde % 16 oranında görülerek azaldığını göstermektedir.¹ Bununla birlikte son yıllarda, enfeksiyonların tedavisinin yetersiz yapıldığı toplumlarda çok sayıda hasta olması sebebiyle, *H. pylori* tedavisi eradikasyon oranları düşmektedir. Eradikasyon tedavisinin başarı oranında azalmaya sebep olan sorunların çoğu, uluslararası kılavuzlar tarafından sağlanan güçlü çati ile desteklenmiş titiz çalışma ile üstesinden kolayca gelinebilecek sorunlardır. Titiz çalışma kavramı; dispepsinin doğru şekilde tedavisini, *H. pylori* tanı testlerinin uygun olarak kullanımını ve tüm vakalarda eradikasyon başarısının garanti altında olup olmadığının uygun bir şekilde takip edilmesine ve yüksek hasta uyumuna olanak veren, etkili ve makul bir tedaviyi kapsar. Burada, *H. pylori* ile enfekte olmuş hastaların tedavisinde yapılan yanlışları tartışacağız. Tartışmanın büyük kısmı, kanıta dayalı olacak; ancak, kanıtların yetersiz olduğu durumlarda, alanlarında 30 yıldan fazla süre ile deneyim sahibi olan otorilerin klinik deneyimlerinden yararlanılacaktır.



© Can Stock Photo/iLexx.

Hata 1 Dispepsiyi, 'test et ve tedavi et' veya 'endoskopi yap ve tedavi et' yollarını kullanarak uygun şekilde araştırmamak
Dispepsi, üst karın ağrısından mide yanması, bulantı, şişkinlik ve retrosternal ağrıya kadar geniş bir yelpazede üst gastrointestinal belirtileri tanımlamak için literatürde tutarsız olarak kullanılan bir terimdir. Maastricht ilkeleri, dispepsisi olan 45 yaş altı hastalar için 'test et ve tedavi et' politikasını önermiştir.² 'Test et ve tedavi et' politikası, *H. pylori* enfeksiyonu tanısı için noninvasif test yapılması ve eğer enfeksiyon varsa, takiben eradikasyon tedavisi verilmesinden oluşur. *H. pylori* enfeksiyonu tanısı için güvenli bir yöntem olan üre nefes testi (ÜNT), yaygın bir yöntem olup, hastalar için kabul edilebilir ve kolay uygulanır. Laboratuvar bazlı monoklonal testlerle uygulanan dışkı antijen testi, üre nefes testi ile eşdeğerdir; ancak bazı hastalar tarafından daha az kabul edilmektedir. Seroloji, 'test et ve tedavi et' yaklaşımının bir parçası olarak, rutin kullanılmamalıdır; ancak, hastaların testten önceki 4 hafta içerisinde antimikrobiyal ilaç veya 2 hafta içerisinde anti sekretuar ilaç kullandıkları biliniyorsa ya da ülser kanaması, atrofi ya da gastrik malignite var ve mevcut

tedavinin kesilmesi pek arzu edilmiyorsa, seroloji, kullanışlı olabilir. Kilo kaybı, disfaji, aşikar gastrointestinal kanama, demir eksikliği anemisi özellikleri olan hastalar veya malignite riskinin yüksek olduğu, 45 yaşın üzerindeki hastalar için, 'endoskopi yap ve tedavi et' yaklaşımı önerilmektedir. (Resim 1)

Hata 2 Hasta, PPI veya antibiyotik kullanırken *H. pylori* enfeksiyonunun test edilmesi

Proton pompası inhibitörleri (PPI'ler) çok sayıda ülkede reçetesiz olarak temin edilebilir ve birkaç PPI'nin jenerik versiyonları da mevcuttur. Bu durum, bu ilaçları, yaygın bir şekilde kullanılabilir hale getirir. Buna ek olarak, PPI'lerin göğüste yanma hissi ve mide ekşimesi tedavisindeki etkinliği, dispepsi semptomlarını tedavi etmek için sık kullanılmasını sağlar. Sonuç olarak, bir hastanın dispeptik semptomlara başvurduğunda, PPI tedavisi alıyor olması muhtemeldir. Bir PPI, mide pH'sını artırarak, bakteri yükünün azalmasına ve bakterilerin antrumdan korpusa göçüne neden olur ve bu da, *H. pylori* enfeksiyonu için tanı testlerinin

doğruluğunu engeller. Vakaların % 10 ila 40'ında yanlış negatif sonuçlara neden olur. Hiçbir çalışma, uzun süreli PPI tedavisinden ne kadar sonra testin yapılabileceğini belirtmese de, konsensüs kılavuzları, testten önce 2 hafta boyunca PPI'nin bırakılmasını önermektedir.²

Hata 3 Yetersiz süreli eradikasyon tedavilerinin reçete edilmesi

H. pylori eradikasyon tedavileri için düşen başarı oranlarında önemli bir faktör 7 günlük üçlü rejimler veya 10 günlük dördümlü rejimlerin kullanılmasıdır. 14 günlük tedavi rejiminin üstün etkinliği kanıtlanmıştır ve 10 günlük tedavinin eşit etkinlik gösterdiği durumlar haricinde tüm hastalarda 14 günlük tedavi rejimini öneren Maastricht V kılavuzları dahil olmak üzere, tüm kılavuzlar, 14 günlük tedavi rejimini benimsemiştir.² Buna rağmen, 7 günlük tedavi rejimleri, büyük olasılıkla eski olan birçok yerel protokole, hâlâ kullanılmaktadır. Standart üçlü tedavi ile ilgili yapılan meta analizler, sürekli biçimde, 7 günlük veya 10 günlük tedavilere kıyasla 14 günlük tedavilerin iyileşme oranlarını artırdığını ve yan etki oranlarının farklı olmadığını göstermiştir.⁴ Bizmut olmayan dördümlü tedavilerin OPRICON çalışması 14 günlük tedavinin, 7 veya 10 günlük tedaviden çok daha yüksek eradikasyon oranlarına ulaştığını gösterdi.⁵ Bizmut temelli dördümlü tedavilerin diğer büyük denemeleri, 10-14 günlük tedaviler için benzer etkinlik söz konusu olduğunu; ancak, metronidazol direnci yüksek olan bölgelerde daha uzun süreli tedavilerin daha üstün etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar, daha uzun tedavi sürelerinin daha yüksek eradikasyon oranlarını sağladığını gösterse de uzun tedavi süresinin hastanın

© UEG 2017 O'Connor and O'Moráin.

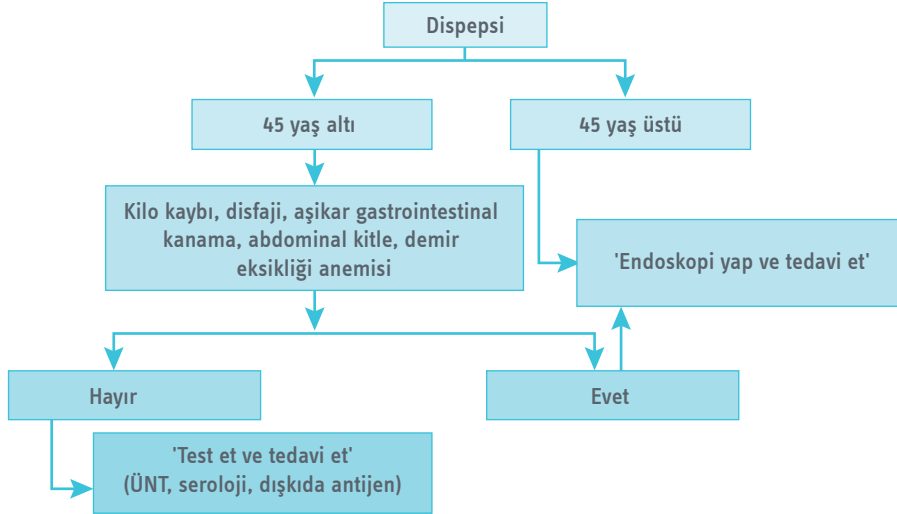
Cite this article as: O'Connor A and O'Moráin C. Mistakes in the management of *Helicobacter pylori* infection and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 17: 42-44.

Anthony O'Connor and Colm O'Moráin are at Tallaght Hospital/Trinity College Dublin, Belgard Road, Tallaght, Dublin, Ireland.

Correspondence to: Anthony.oconnor@amnch.ie

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

Published online: November 30, 2017



Şekil 1 | Dispepsi yönetiminde kullanılan 'test et ve tedavi et' yöntemi ile 'endoskopi yap ve tedavi et' yöntemlerinin kullanımı. ÜNT, üre nefes testi. A. O'Connor'ın izniyle.

tedaviye devam etme olasılığını azalttığını ortaya koymuştur.

Hata 4 Gastroözofageal reflünün kötüleşmesi korkusu nedeniyle *H. pylori* enfeksiyonunu tedavi etmemek

GÖRH'nın dünyadaki prevalansı muhtemelen yükselen obezite oranları nedeniyle artış göstermektedir ve gastro-özofageal reflü hastalığının, Barrett özofagusu ve özofagus adenokarsinomu gibi ciddi sonuçları bilinmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu (özellikle CagA⁺ suşları ile oluşan enfeksiyon), GÖRH ve onun sonuçları ile negatif bir ilişkiye sahip gibi gözükmektedir. Nitekim, 26 çalışmanın yeniden değerlendirmesinde, GÖRH hastalarında % 39 oranında *H. pylori* enfeksiyonu görülürken, kontrol gruplarında % 50 oranında görüldüğü gösterilmiştir.⁶ Görünen bu negatif ilişki, bir popülasyondaki *H. pylori* enfeksiyonunun GÖRH'na karşı koruyucu olup olmadığı ve Avrupa'daki Barrett özofagusundan gelişen kanser oranlarının artışının, düşük *H. pylori* oranıyla bağlantılı olup olmadığı sorgulanmasına yol açtı. Bu konudaki bir meta-analiz, serolojik *H. pylori* pozitifliği ile Barrett özofagusu ve özofagus adenokarsinomu arasında, bazı hekimlerin 'test et ve tedavi et' yaklaşımından kaçınmasına neden olan, istatistiksel olarak anlamlı bir ters ilişki olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, İngiltere'de yürütülen, toplum düzeyindeki tarama ve tedavinin randomize kontrollü çalışmaların hiçbirinde, GÖRH semptomlarında herhangi bir artış olduğuna dair kanıt bulunmamıştır.^{7,8} Buna ek olarak, Moayyedi ve ark. çalışmasında 2 yılda reflü semptomları, eradikasyon tedavisi yapılanlarda yapılmayanlara göre daha az sıklıkta izlendi (% 22.6'ya karşı % 27.4, P = 0.02).⁶ Aynı bir

meta-analizde, dispeptik hastaların popülasyonunda *H. pylori* eradikasyonu yeni GÖRH vakalarının gelişimi arasında herhangi bir ilişki bulunamamasına karşın, peptik ülser hastalığının bir alt grubunda iki kat artan bir risk olduğu belirtildi.⁹ Mevcut kanıtlar göz önünde bulundurulduğunda ve *H. pylori* enfeksiyonunun gastrik kanser için Grup 1 kanserojen olduğu göz önüne alındığında, Barrett özofagusu ile ilişkili kanser riski endişesi nedeniyle 'test et ve tedavi et' uygulamasını bırakmak haklı görülemez.

Hata 5 Mide kanseri insidansını azaltmak amacıyla *H. pylori* enfeksiyonuna karşı halk sağlığı kontrollerini yürürlüğe koymada başarısız olunması

Kanser kontrol altına almak için halk sağlığı önlemlerinin çoğunun temelinde karsinojenlerin yok edilmesi ve premalign durumların saptanması ve gözlemlenmesi yer alır. Mide kanserinin, *H. pylori* enfeksiyonu biçiminde tanınmış ve kolaylıkla tedavi edilebilen bir kanserojeni ve belirlenebilir premalign bir şartlar serisini içeren bir türü olduğu gerçeğine ve hastalığın insidans açısından beşinci en sık rastlanılan kanser olmasına, dünya genelinde kanser ölümünün üçüncü en yaygın nedeni ve yıllık bir milyon ölümün neredeyse dörtte üçünden sorumlu olmasına rağmen, halk sağlığı makamlarının çoğu tarafından büyük bir yatırım ya da vurgu yapılmaması, ilginç bir anormallik olarak kalmaya devam etmektedir.¹⁰ Toplum taraması ve *H. pylori*'nin toplumsal olarak eradikasyonu, yüksek risk altında olan kişilerde gastrik kanser insidansını önemli ölçüde azaltmak için uygulanabilir, etkili ve maliyet-etkin bir araçtır. Ek olarak, *H. pylori* eradikasyonu, muhtemelen, peptik ülser hastalığının insidansını ve dispepsinin

toplum üzerindeki ekonomik yükünü azaltmak gibi, diğer halk sağlığı yararlarını sunar. Saha uygulayıcıları, *H. pylori* enfeksiyonuna karşı alınacak toplum sağlığı önlemlerine daha fazla dikkat edilmesi için destek vererek, bu konuda yardımcı olabilirler.

Hata 6 *H. pylori* enfeksiyonunun ve eradikasyon tedavisine olan ihtiyacı hastaya (özellikle bir endoskopi ünitesinde) yeterli olarak açıklanamaması ve tedaviye hasta uyumunun desteklenmemesi

Tedaviye uyum, tedavi başarısızlığı ve ardından antibiyotik direncinin gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. *H. pylori* eradikasyon tedavisi reçete edilen hastaların % 10'u, ilaçlarının % 60'ını bile almayı başaramamıştır ve giderek azalan tedavi uyumu seviyeleri daha düşük eradikasyon oranları ile anlamlı olarak ilişkilidir.¹¹ Bir çalışmada, reçete edilen ilaçların % 60'ını veya daha fazlasını alan hastalarda, % 96'lık eradikasyon seviyeleri; reçete edilen ilaçların % 60'ından daha azını alanlarda ise, % 69'luk eradikasyon seviyeleri gözlenmiştir.¹² Tedavi süresi, reçete yazan hekimin motivasyonu, hastaya verilen bilgilerin kalitesi, tedavinin etkinliği ve tedaviyle ilgili yan etkiler gibi faktörlerin tümü tedaviye uyumu etkiler. Endoskopi ünitesindeki hastalara sıklıkla henüz sedatize edilmiş halde iken reçeteleri düzenleniyor olabilir ve bu hastalar eradikasyon tedavisine olan ihtiyacı tam olarak anlayamayabilirler. Eradikasyon tedavisine uyma gereksinimini açıklamak için, hasta ile *H. pylori* enfeksiyonunun ve antibiyotik direncinin tehlikeleri ile ilişkili olabilecek komplikasyonları vurgulayan, samimi ve derin görüşmeler yapılmalıdır.

Hata 7 *H. pylori*'nin karsinojenik özellikleri hakkında bilgi sahibi olmamak

Gastrik kanserojenitez için geçerli kabul edilen model, ilk kez Correa ve ark. tarafından 1975 yılında yayımlanan bir derlemedir.¹³ Bu model, gastrik karsinomun, yaşamın erken döneminde bilinmeyen çevresel bir tetikleyici ile başlayan bir dizi mutasyonun nihai sonucu olduğunu öne sürmektedir. Bu çevresel tetikleyicinin, bugün; yüzeysel gastrit, kronik nonatrofik gastrit ve devamında gastrik atrofi ve aklorhidriye sebep olan *H. pylori* enfeksiyonu olduğu bilinmektedir. Daha sonra, gastrik intestinal metaplazi, önce giderek daha ilkel formlar oluşturarak ortaya çıkar ve en son aşamada, displazi ve en sonunda karsinom gelişimiyle birlikte olan hücre dönüşümü meydana gelir. Bu model, gastrik kanser açısından farklı riskleri olan topluluklardan gelen bireylerin bir çalışmasından elde edilen kanıtlarla desteklenmektedir; en yüksek

riskli bölgedeki 25 yaş ve altındaki bireylerin % 25'ten azının gastrik mukozası, tamamen normaldir. Gastrik mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması, extranodal hastalığın % 12-18'ini oluşturan nadir bir Hodgkin dışı lenfoma türüdür ve yılda 100 bin nüfus başına 1 insidansına sahiptir. Gastrik MALT lenfoma hastalarının çoğu, *H. pylori* ile enfektir ve hastalık, sıklıkla, bakterilerin eradike edilmesiyle tedavi edilebilir. *H. pylori* enfeksiyonu ve gastrik MALT lenfoma arasındaki bu ilişkinin hekimler arasındaki bilgisini en iyi ihtimalle kısmi olarak mevcuttur ve bu durum, patojenin tedavisinin ve yok edilmesinin öneminin vurgulanamamasına neden olmuştur. Gizli *H. pylori* enfeksiyonunun sonuçlarının önemi her zaman idrak edilememiştir.

Hata 8 *H. pylori* eradikasyonunun yeniden tetkik edilmemesi

Üre Nefes Testi, tedavi sonrası *H. pylori* eradikasyonunu değerlendirmek için geçerli ve güvenilir bir testtir ve *H. pylori* eradikasyonu tedavisinin tamamlanmasından en az 4-8 hafta sonra, tedavi başarısının teyit edilmesi için test yapılmalıdır. Tedavi sonrası eradikasyon teyidi, konuya ilişkin yayımlanmış tüm yönergelerde önerilir. Bu öneriye rağmen, eradikasyon teyidine yönelik uyum zayıftır; bir çalışmada, ikinci basamak sağlık kuruluşlarında teşhis konan hastaların % 62.9'unun ve birinci basamak sağlık kuruluşlarında teşhis konan hastaların % 53.1'inin yeniden test edildiği gözlenmiştir.¹⁴ Eradikasyon oranlarının çok sayıda çalışmada düştüğü gösterildiğinden, eradikasyonun kontrol edilmesi ve gerektiğinde ikinci basamak tedavinin verilmesi zorunludur.

Hata 9 Direnç oranlarının ölçülmemesi ve izlenmemesi

Daha önce, *H. pylori* enfeksiyonu için altın standart tedavi, klaritromisine ek olarak amoksisilin veya metronidazolden biri ve PPI'den oluşan, 1 haftalık PPI üçlü tedavi rejimi olarak kabul edilmişti. Bununla birlikte son 5-10 yıllık dönemde, 1 haftalık PPI üçlü tedavisiyle elde edilen eradikasyon oranları, özellikle de klaritromisin için artmakta olan antibiyotik direnci sorununun neden olduğu, kabul edilemeyecek kadar düşük seviyelere geriledi. Sonuç olarak, eradikasyon oranlarını iyileştirmeye yönelik güncel öneriler yerel klaritromisin direnç oranları hakkında bilgi gerektirir. Direnç oranı % 20'nin altında ise, PPI üçlü tedavisi kullanılabilir; ancak, tedavi, 2 haftaya kadar uzatılmalıdır.² Bununla birlikte, direnç oranının

% 20 veya daha fazla olduğu bölgelerde, bir PPI ve iki antibiyotik (genellikle metronidazol ve tetrasiklin) ile birlikte bizmuttan oluşan dördümlü tedavi rejimi tercih edilmelidir. Gerçekten birkaç merkez antibiyotik direnç oranları hakkında veri bulundurmaktadır. Antibiyotik direnç oranları hakkında güncel verileri koruyabilen, malignite ve premalign koşullarla ilgili verileri izleyebilen ve uluslararası araştırma işbirlikleri için odak noktaları olarak hareket edebilen, *H. pylori* üzerine yapılan araştırmalara ilişkin ulusal mükemmeliyet merkezlerinin geliştirilmesi arzulanır.¹⁵

Hata 10 Endoskopi esnasında *H. pylori* enfeksiyonunun yetersiz değerlendirilmesi

Gastroskopi, biyopsi örnekleri alınmadığı sürece eksik bir işlem olarak kalır ve her endoskopide, *H. pylori* enfeksiyonu aranmalıdır. Hızlı üreaz testi (HÜT), tedavinin, bakım noktasında (örn. endoskopi ünitesinde) reçete edilmesini sağlayan, *H. pylori* enfeksiyonunu saptamanın ucuz ve hızlı bir yöntemidir (duyarlılık ve özgüllük > % 90).¹⁶ Midenin antrumundan ve korpusundan biyopsi örnekleri alınması ve her iki dokunun da aynı HÜT setine yerleştirilmesi, tanı verimini artırır.¹⁷ Yalancı negatif testler; PPI kullanımı, antibiyotik kullanımı, bizmut kullanımı veya akut gastrointestinal kanama durumlarında nadir değildir. Yüksek ön test ihtimali ve *H. pylori* enfeksiyonu şüphesi bulunan duodenum ülseri gibi durumlarda, *H. pylori* enfeksiyonunu dışlamak için negatif bir HÜT sonucu kullanılmamalı ve gastrik dokunun histolojik değerlendirmesi, kültür ve antibiyotik rapiyeye duyarlılık testi gibi alternatif yöntemler düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. van Blankestein M, van Vuuren AJ, Looman CW, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 794-800.

Your *H. pylori* briefing

UEG Week

- "Is mass eradication of *H. pylori* rational?" session at UEG Week 2016 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1578&conference=144].
- "From guidelines to clinical practice: *H. pylori*" session at UEG Week 2016 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1635&conference=144].
- "*H. pylori*-associated gastric carcinogenesis" session at UEG Week 2014 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1206&conference=76].
- "*H. pylori*: Have we solved all problems?" session at UEG Week 2014 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1133&conference=76].
- "National Societies Symposia: *H. pylori* across Europe" at UEG Week 2014 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1229&conference=76].

Society conferences

- EHMSG / ESPGHAN Postgraduate Course 2015 [https://www.ueg.eu/education/conference-files/?conference=134].

2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017; 66: 6-30.
3. Gisbert JP and Pajares JM. 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—a critical review. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1001-1017.
4. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD008337.
5. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angeuira T, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPRTRON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 581-589.
6. O'Connor HJ. Review article: *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease—clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 117-127.
7. Moayyedi P, Feltbower R, Brown J, et al. Effect of population screening and treatment for *Helicobacter pylori* on dyspepsia and quality of life in the community: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1665-1669.
8. Harvey RF, Lane JA, Murray LJ, et al. Randomised controlled trial of effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on heartburn and gastro-oesophageal reflux: Bristol Helicobacter project. *BMJ* 2004; 328: 1417-1420.
9. Yaghoobi M, Farrokhfar F, Yuan Y, et al. Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1007-1013.
10. Fitzmaurice C, Allen C, Barber R, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* 2017; 4: 524-548.
11. Lee M, Kemp JA, Canning A, et al. A randomised controlled trial of an enhanced patient compliance program for *Helicobacter pylori* therapy. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2312-2316.
12. Graham D, Lew G, Malaty H, et al. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102: 493-496.
13. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60.
14. O'Connor A, O'Morain NR, Dobson M, et al. 182 Test, treat and retest. Who is best at checking for *Helicobacter pylori* eradication after a positive urea breath test (UBT), family physicians or gastroenterologists? *Gastroenterology* 2010; 138 (Suppl 1): S-33, DOI: 10.1016/S0016-5085(10)60153-9.
15. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013; 62: 34-42.
16. Weston AP, Campbell DR, Hassanein RS, et al. Prospective, multivariate evaluation of CLOtest performance. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1310-1315.
17. Moon SW, Kim TH, Kim HS, et al. United rapid urease test is superior than separate test in detecting *Helicobacter pylori* at the gastric antrum and body specimens. *Clin Endosc* 2012; 45: 392-396.

Standards and Guidelines

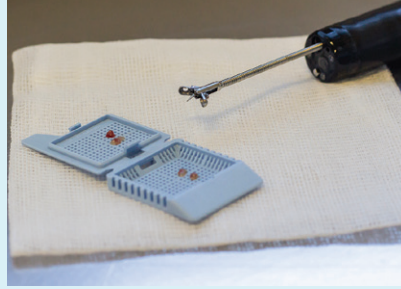
- Malfertheiner P, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [https://www.ueg.eu/education/document/management-of-helicobacter-pylori-infection-the-maastricht-v-florence-consensus-report/148511/].
- Fischbach W, et al. S2k-Guideline *Helicobacter pylori* and gastroduodenal ulcer disease. *Z Gastroenterol* 2017; 54: 167-206 [https://www.ueg.eu/education/document/s2k-guideline-helicobacter-pylori-and-gastroduodenal-ulcer-disease/147694/].
- Koletzko S, et al. Evidence-based Guidelines From ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* Infection in Children. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 230-243 [https://www.ueg.eu/education/document/evidence-based-guidelines-from-espghan-and-naspgghan-for-helicobacter-pylori-infection-in-children/125368/].

Endoskopide doku örneklemede yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Inês Pita, Pedro Bastos ve Mário Dinis-Ribeiro

Çeviri: Uz. Dr. İlkay Gültürk

Doku örnekleme endoskopik işlemler sırasında yaptığımız en sık uygulamadır ve çoğu sindirim sistemi rahatsızlığımızın araştırılmasında histolojik değerlendirme de yer almaktadır. Bu nedenle hata olasılığı yaygın olup, endoskopi sırasında doku örnekleme için kullanılan endikasyonların ve tekniklerin yeterliliği ile potansiyel sonuçları her gastroenterolog için vazgeçilmez bir bilgidir. Bu yüzden endoskopi sırasında her doku örneği almadan önce sorulması gereken bazı sorular vardır. Neden? Nasıl? Ne için? Kaç tane? (Şekil 1)



© Resim hakkı I. Pita, P. Bastos ve M. Dinis-Ribeiro'ya aittir.

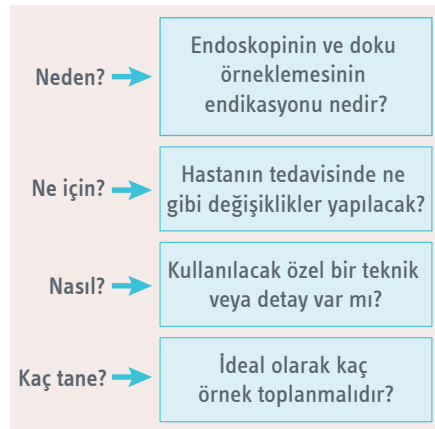
Bu el yazısı sorular akılda tutulmak üzere düzenlenmiştir. Endoskopi ile doku edinimi sırasında sıklıkla yapılan ve düzeltilebilir sekiz hata için toplu örnekler yaptık. Buna ek olarak, bu makalede yapılan tavsiyelerin çoğu varolan kılavuzlar ve kanıtlar tarafından desteklenirken birkaçı da yalnızca yazarların deneyimlerine dayanmaktadır.

Hata 1 Hemorajik komplikasyonların korkusundan dolayı biyopsi örnekleri almamak (veya biyopsi örnekleri almak için antitrombotik ilaçların alımını durdurmak)

Diagnostik yapılan üst GİS endoskopisi ve kolonoskopi işlemleri, mukozal biyopsi örnekleme de dahil, düşük kanama riskli işlemler olarak düşünülmektedir (<1%). Aspirin ya da klopidogrel monoterapisi alan, hatta terapötik aralıkta varfarin (antikoagülan) alan hastalarda bile mukozal biyopsi örnekleme güvenli sayılır.^{1,2} Güncel kılavuzlara göre düşük riskli endoskopik işlemlerde antitrombotik ilaçları kesmek önerilmemektedir.^{3,4} ve ESGE kılavuzları işlemden bir hafta önce INR kontrolü

yapılması ve varfarin doz ayarlaması yapılmasını önermektedir.

Doğrudan etkili antikoagülanların güvenlik profiline ilişkin kanıt daha az olduğundan ve antikoagülan yoğunluğunu ölçmek mümkün olmadığından, ESGE kılavuzları işlem gününün sabahki dozunu atlamayı önermektedir. Antitrombotik tedavi nedeniyle hastadan mukozal biyopsi örnekleri almamak doğru değildir ve hastaya fazladan ek muayeneler çıkartır. Gereksiz antitrombotik kesmenin tromboz riski yüksek hastalarda ciddi sonuçlar doğurabileceğini kabul etmek de önemlidir; ancak hemorajik komplikasyonlar genellikle endoskopik olarak kontrol edilebilir ve nadiren ölümcüldür.



Şekil 1 | Endoskopi sırasında doku örnekleme yapılmadan önce sorulması gereken sorular.

Hata 2 Klinik bilginin tamamını dikkate almamak

Genel bir öneri olsa da, doku örnekleri edinip edinmeyeceğinize ve nasıl edineceğinize karar verirken klinik bilginin ve hastanın öyküsünün önemini vurgulamanız büyük önem taşımaktadır. Örneğin, kronik ishalin araştırılması sırasında, normal görünen kolon mukozasının örnekleme, mikroskobik kolit tanısında kullanılabilen tek yöntemdir ve ASGE'ye göre kolonoskopideki önemli bulguların biridir.⁵ Benzer olarak, hastanın endoskopik olarak mukozası normal bile olsa, disfaji tarifleyen hastaların distal ve proksimal özofaguslarından doku örnekleme yapılarak

eozinofilik özofajit yönünden incelenmeleri gerekir.⁶ Klinik veya serolojik olarak çölyak hastalığından şüphelenildiğinde, hasta gluten içeren diyet alırken, bulbus ve distal duodenumdan doku biyopsileri alınmalıdır.⁷ Üst gastrointestinal endoskopi esnasında *H. pylori* testi için gastrik biyopsi örnekleri alma fırsatı varken almamak, dispepsi hastalarında veya ailede mide kanseri öyküsü olan hastada bir hatadır. *H. pylori* eradikasyonu fonksiyonel dispepsi semptomlarını sürekli olarak iyileştirir⁸ ve mide kanseri olgularında da önerilir.

Ortak yapılan hatalardan biri de inflamatuvar barsak hastalığında kolonoskopi endikasyonunun belirtilmemesidir. İşlemin amacı uzun süreli Crohn veya ülseratif kolit hastalarında displazi takibi ise, kromoendoskopi ile işaretlenmiş veya randomize 10 cm aralıklı dört kadran biyopsi örnekleri alınmalıdır.

Bu örnekler, klinik geçmişin dikkate alınmamasının, kaçırılmış teşhislere ve tekrarlanan muayenelere neden olabileceğini göstermektedir. Endoskopistin muayene için endikasyonu bilmesi ve buna göre davranması zorunludur.

Hata 3 Tüm doku örneklerini aynı şişeye koymak

Birkaç hastalık süreci patolojik muayene ve hastanın izlemine rehberlik etmek için doku numunelerinin bölgeye göre ayrılmasını gerektirir. Atrofik veya metaplastik gastrit evrelendirilmesi şu anda hem antrum hem de korpusa bu değişikliklerin histolojik olarak doğrulanmasına dayanmaktadır.

Yaygın bir atrofik veya metaplastik fenotip daha yüksek mide kanseri riski ile ilişkilidir ve endoskopik takip önerilir.⁹ Antrum ve korpusdan

© UEG 2017 Pita, Bastos and Dinis-Ribeiro.

Cite this article as: Pita I, Bastos P and Dinis-Ribeiro M. Mistakes in tissue acquisition during endoscopy and how to avoid them. *UEG Education* 2017; 17: 45-47.

Inês Pita, Pedro Bastos and Mário Dinis-Ribeiro are at the Department of Gastroenterology, Portuguese Oncology Institute of Porto, Portugal.

Correspondence to: mndinisribeiro@gmail.com

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

Published online: December 21, 2017

alınan doku biyopsi örnekleri farklı şişelerde tutulmalıdır, çünkü atrofi veya metaplazi patoloğun güvenilir şekilde iki mide bölümü arasındaki farkı görmesini zorlaştırabilir.

İdeal olarak her kolonik lezyon örneği ayrı bir kapta patoloji bölümüne gönderilmelidir. Pratikte, aynı bölgede bulunan çok sayıda diminitif polipler, hastaya ekstra masraflar ve patoloğun iş yükü ile ilgili kaygılar nedeniyle sıklıkla aynı şişede toplanır. Benign görünümü ve polipektomi ile kolaylıkla çıkartılan diminitif poliplerin (≤ 5 mm) beraber gruplandırılması önerilir ve kolon segmentine göre her zaman ayrılmalıdır ki endoskopik takibi ve/veya ilerlemiş vakalarda cerrahi planı belirlemede yardımcı olur.

Hata 4 Hastanın takip/tedavi sürecini değiştirmeyecek biyopsi örnekleri almak

Bazı durumlarda alınan doku biyopsi örnekleri hastanın takip/tedavi sürecini değiştirmeyecektir. Geniş atrofik veya metaplastik gastrit teşhisi konduktan sonra, daha fazla biyopsi örnekleri almak hasta yönetimini değiştirmeyecektir ve gerekli değildir. Herhangi bir müdahalenin fenotipi değiştireceğine dair bir kanıt bulunmadığından, takip şüpheli lezyonlar için hedef biyopsi örneklerinin alındığı düzenli üst GİS endoskopisini içermelidir.⁹

Barrett özofagusu artık gastroözofageal hattın >1 cm üzerinde uzanan kolumnar epitel hattı olarak tanımlanmaktadır.^{10,11} Kolumnar epitelin daha kısa segmentleri, gözlemciler arası değişkenlik nedeniyle Barrett özofagusu olarak sınıflandırılmaktadır ve 'düzensiz Z çizgileri' olarak tanımlanmalıdır.¹⁰ Bu düzensiz Z çizgilerinde barsak metaplazisi bulunması, daha sonra Barrett özofagusu, özofageal adenokarsinom veya gastrik adenokarsinom riskinin artmasına yol açmaz.¹² Bu nedenle, biyopsi örnekleri alınması, gereksiz maliyetler yüklemesi ve hiçbir fayda sağlamadan endişeye sebep olması nedeniyle önerilmez. Aktif inflamasyon, displazinin histopatolojik tanısını zorlaştırdığından Barrett özofagusu kılavuzları, takip biyopsisi örnekleri almak için eroziv özofajitin varlığını rölatif kontrendikasyon olarak listelenmektedir. Mümkün olduğunca, antisekretuar tedavi ve eroziv özofajitin iyileşmesinden sonra takip biyopsisi örnekleri alınmalıdır.¹¹

Bu nedenle, gereksiz biyopsi numunelerinin alınması hastalar için bir risk oluşturduğundan (asgaride ancak önemsiz değildir) kaçınılmalıdır, muayene süresini uzatır ve gereksiz iş yükü ve maliyetler ekler.

Hata 5 Malign lezyonlardan çok az biyopsi örneği almak

Geleneksel olarak, malignite açısından yüksek riskli lezyonlardan alınması gereken biyopsi örneği sayısı altı ile sekiz arasındadır.¹³⁻¹⁵ Bununla birlikte, kanıtların birçoğu sadece birkaç dekat öncesine dayanmaktadır ve sadece üst gastrointestinal neoplazmalar ile ilgilidir. Son zamanlarda, daha kaliteli görüntüler üreten ve biyopsi numunelerinin daha iyi hedeflenmesine olanak tanıyan yeni endoskopların, daha az örnekle tanısal doğruluğa izin verebileceği düşünülmektedir.

59 gastrik ve 32 kolorektal malignitenin dahil edildiği bir çalışmada, dördüncü biyopsi örneğinde kümülatif bir tanı verimi % 98.3 elde edildi ve ek örneklerle tanısal verimin başka bir artışı yoktu.¹⁶ 180 gastrik kanserin dahil edildiği başka bir çalışmada ülser veya polipoid lezyonlardan alınan 4 biyopsi örneğinden sonra kümülatif tanı oranı % 99'un üzerinde bulundu, sadece infiltratif lezyonlardan alınan 5'inci örneğin faydası gösterildi. 5'inci örnekle, morfolojiye bakılmaksızın, malignitelerin % 100'ü teşhis edildi.¹⁷

Daha az biyopsi örneği elde etmek için yapılan tartışmalar kanama riskinin azalması, daha kısa tetkikler, endoskopist ve patolog için iş yükünün azalması ve maliyetlerin düşürülmesidir. Bununla birlikte, malign lezyonlardan alınan minimum mukoza örneği sayısı dört, infiltratif gastrik lezyonlar için beş ila altıyı gerektirir. Yetersiz sayıda numune almanın sonuçları gecikmeli tedavi, ek tetkikler veya kaçırılmış bir tanı olabilir.¹⁸

Hata 6 Endoskopik rezeksiyona muhtemelen daha uygun lezyonlardan daha fazla biyopsi alınması

Geniş bir kolonik polip veya düz lezyonun başka bir zaman dilimi veya endoskopiste yönlendirilmesi için düşünülmesi durumunda, submukozal fibrozis riski nedeniyle minimal veya hatta hiçbir biyopsi örneği alınmamalıdır. Kapsamlı biyopsi örnekleri veya kısmi rezeksiyon lezyon yükselmesini engeller ve endoskopik mukozal rezeksiyonla komple rezeksiyonu zorlaştırır veya önler (EMR).¹⁹ Paris tip 0-IIa morfolojisine sahip granüler lateral yayılan lezyonlar, biyopsi örnekleri alınmadan rezeksiyona sevk edilebilir ve en az submukozal invazyon riski taşır ve EMR ile komple ekzizyon olasılığı yüksektir.

Buna karşın, derin submukozal invazyon riski daha yüksek olan NICE 3 özellikli non-granüler yanal yayılan lezyonlar veya polipler için, daha fazla depresif alandan veya yüksek riskli özelliklere sahip alanlardan bir veya iki biyopsi örneği alınmalıdır. Bunu yapmanın nedeni, invaziv karsinom tanısı ile endoskopik

rezeksiyon tekniğini değiştirebilir ve cerrahi sevk için eşiği düşürebilir. Aynı potansiyel risk, endoskopik rezeksiyonda sonraki girişimleri zorlaştırmaktan kaçınmak için özofagus ve midenin yüzeysel lezyonları için minimal (bir veya iki) ve hedeflenen biyopsi örneğinin edinilmesi anlamına gelmektedir.

Hata 7 İnce iğne aspirasyonu ile biyopsi örnekleri alınırken yeterli miktarda iğne geçişi yapılmaması

Endoskopik ultrason kılavuzluğunda ince iğne aspirasyonu (EUS-FNA) barsak duvarı veya yakınındaki lezyonlarından doku edinimi için güvenli ve kullanışlı bir yöntem olarak kabul edilir. Başarılı örnek almak, birçok faktöre bağlı olmakla beraber bunlardan biri lezyona iğne ile kaç kez girildiğidir.

Hızlı yerinde değerlendirme (ROSE) kullanırken, geçiş sayısı mevcut sitoloj/sitoteknisyen tarafından belirlenir. Sıklıkla ROSE mümkün değildir ve endoskopistin kaç kez iğne ile girdiğine karar vermesi gerekmektedir. Pankreas kistleri ile yapılan önceki çalışmaların gösterdiğine göre sensitivite iğne giriş sayıları ile beraber artmaktadır. Bu yüzden ROSE yapılamadığı durumlarda en az yedi iğne girişi uygulanmalıdır.²⁰ Bununla birlikte, daha yeni prospektif çalışmalar, pankreas lezyonlarında dört iğne girişi ve malign lenfadenopati için üç girişin mükemmel bir tanı oranı olduğunu göstermiştir.^{21,22} Bu nedenle, EUS-FNA gerçekleştirilirken, pankreas kitlelerini örnek alırken en az üç ila dört ve lenfadenopatiler için iki ila üç giriş yapılmalıdır. Toplanan numunenin görsel kontrolü, geçiş sayısını belirlemek için kullanılmamalıdır.

Hata 8 Kullandığınız araçlardan habersiz olmak

Endoskopide doku edinimi için en sık kullanılan araçlar biyopsi forsepsidir. Çoğu durumda özel forsepslere ihtiyaç olmamasına rağmen aralarındaki farklılıkları bilmek önemlidir.

Ağzının ortasında iğne bulunan double-bite (çifte ısıruk) forsepsleri gittikçe daha yaygın kullanım alanı bulmakta ve aksesuar kanaldan tek geçişte iki parça alınmasına olanak sağlamaktadır. Forseps tasarımı, oynar başlı ya da döndürülebilir forseps gibi bazı değişiklikler, zor bölgelerdeki lezyonlar için yararlı olabilir. Jumbo biyopsi forsepsinin büyük doku numunelerinin edinilmesine izin veren daha büyük ağız varken Pelikan biyopsi forseps, çalışma kanalından tek bir geçişte altı örneği alabilir, bu forsepslerin her biri, birkaç doku örneği alındığında inceleme süresini azaltabilir.^{23,24}

Forsepslerin hepsi aksesuar kanal çapları ve uzunlukları nedeniyle tüm endoskoplarla uyumlu değildir. Örneğin, çok ince endoskoplar kullanılırken, forsepsler küçük olduğu için toplanan mukozal numuneler de küçük olacaktır. Piyasada ve her endoskopi merkezinde bulunan farklı enstrümanları bilmek daha iyi planlama ve daha etkin doku edinimi sağlar.

Kaynaklar

- Ono S, et al. Evaluation of safety of endoscopic biopsy without cessation of antithrombotic agents in Japan. *J Gastroenterol* 2012; 47: 770-774.
- Whitson MJ, et al. Is gastroduodenal biopsy safe in patients receiving aspirin and clopidogrel?: a prospective, randomized study involving 630 biopsies. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 228-233.
- Veitch AM, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy* 2016; 48: 385-402.
- Committee ASoP, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016; 83: 3-16.
- Rex DK, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2015; 81: 31-53.
- Dellon ES, et al. ACG clinical guideline: Evidence-based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679-692.
- Ludvigsson JF, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210-1228.
- Moayyedi P, et al. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2621-2626.
- Dinis-Ribeiro M, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012; 44: 74-94.
- Weusten B, et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy* 2017; 49: 191-198.
- Shaheen NJ, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 30-50.
- Jung KW, et al. Epidemiology and natural history of intestinal metaplasia of the gastroesophageal junction and Barrett's esophagus: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1447-1455.
- Sancho-Poch FJ, et al. An evaluation of gastric biopsy in the diagnosis of gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 1978; 24: 281-282.
- Misumi A, et al. Evaluation of fibergastroscopic biopsy in the diagnosis of gastric cancer: a study of 339 cases. *Gastroenterologia Japonica* 1978; 13: 255-263.
- Lal N, et al. Optimal number of biopsy specimens in the diagnosis of carcinoma of the oesophagus. *Gut* 1992; 33: 724-726.
- Choi Y, et al. Optimal number of endoscopic biopsies in diagnosis of advanced gastric and colorectal cancer. *J Korean Med Sci* 2012; 27: 36-39.
- Kwack WG, et al. Understanding the diagnostic yield of current endoscopic biopsy for gastric neoplasm: A prospective single-center analysis based on tumor characteristics stratified by biopsy number and site. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4196.
- Pimenta-Melo AR, et al. Missing rate for gastric cancer during upper gastrointestinal endoscopy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 1041-1049.
- Han KS, et al. Prolongation of the period between biopsy and EMR can influence the nonlifting sign in endoscopically resectable colorectal cancers. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 97-102.
- LeBlanc JK, et al. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 475-481.
- Suzuki R, et al. Prospective evaluation of the optimal number of 25-gauge needle passes for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of solid pancreatic lesions in the absence of an onsite cytopathologist. *Dig Endosc* 2012; 24: 452-456.
- Wallace MB, et al. Randomized controlled trial of EUS-guided fine needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 441-447.
- Technology Assessment C, et al. Update on endoscopic tissue sampling devices. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 741-745.
- Zaidman JS, et al. Comparison of Pelican single-use multibite biopsy forceps and traditional double-bite forceps: evaluation in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 582-588.

Your tissue acquisition during endoscopy briefing

Online courses

- 'Coeliac disease' from ESPGHAN [<https://www.ueg.eu/education/online-courses/coeliac-disease/>].
- 'Irritable bowel syndrome' from UEG [<https://www.ueg.eu/education/online-courses/irritable-bowel-syndrome/>].

Mistakes in...

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

Society conferences

- ESGE & ESDO Quality in Endoscopy 2016—Upper GI Endoscopy & Neoplasia [<https://www.ueg.eu/education/conference-files/?conference=143>].
- ESGE / ESDO Quality In Endoscopy 2015—Colonoscopy & Colonic Neoplasms [<https://www.ueg.eu/education/conference-files/?conference=110>].

UEG Week

- 'Quality in endoscopy: How to use and interpret performance measures?' session at 25th UEG Week 2017 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1913&conference=149>].

- 'Advanced diagnostic endoscopy' session at 25th UEG Week 2017 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1818&conference=149>].
- 'What's new in endoscopy in 2017?' presentation at 25th UEG Week 2017 [<https://www.ueg.eu/education/document/what-s-new-in-endoscopy-in-2017/155533/>].
- 'Diagnosis of coeliac disease: Clinical, serology, HLA, biopsy' presentation at 25th UEG Week 2017 [<https://www.ueg.eu/education/document/diagnosis-of-coeliac-disease-clinical-serology-hla-biopsy/153992/>].
- 'Eosinophilic oesophagitis: Overlooked too often or searched for too fanatically?' session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/in-the-absence-of-dysphagia-and-endoscopic-abnormalities-biopsies-should-not-be-taken/131595/>].
- 'Does my patient really have GORD?' session at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1614&conference=144>].

Standards and Guidelines

- To discover numerous relevant standards and guidelines visit the Standards & Guidelines Repository and filter by category [<https://www.ueg.eu/guidelines/>].
- Dumonceau J-M, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology:

- European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline—Updated January 2017. *Endoscopy* 2017; 49: 695-714 [<https://www.ueg.eu/education/document/indications-results-and-clinical-impact-of-endoscopic-ultrasound-eus-guided-sampling-in-gastroenterology-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-clinical-guideline-updated-january-2017/150760/>].
- Malfertheiner P, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66: 6-30 [<https://www.ueg.eu/education/document/management-of-helicobacter-pylori-infection-the-maastricht-v-florence-consensus-report/148511/>].
- Weusten B, 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/>].
- Kaminski MF, et al. Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *United European Gastroenterol J* 2017; 5: 309-334 [<https://www.ueg.eu/education/document/performance-measures-for-lower-gastrointestinal-endoscopy-a-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-quality-improvement-initiative/147696/>].

