

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY

ueg education

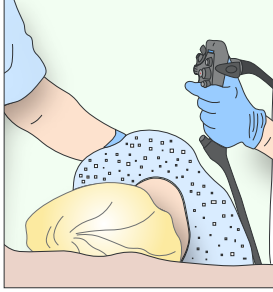
Ekim 2023

Hatalar ...

Sindirim sistemi sağlığının
araştırma, tanı ve tedavisinde
nelerden kaçınılması
gerektiğini öğrenin

ueg.eu/education
sitesinde daha fazlasını keşfedin

İçindekiler



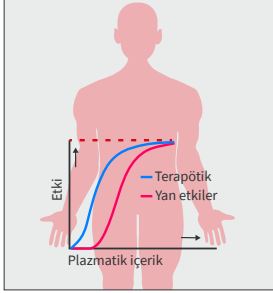
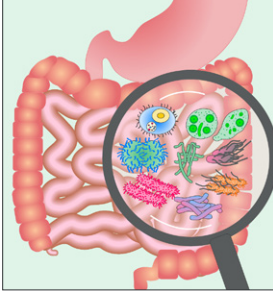
Vol 23 | 2023

1 Fekal inkontinanstaki yapılan hatalar ve önleme yolları

Sade L. Assmann, Stephanie O. Breukink, Daniel Keszthelyi
(Çeviri: Uz. Dr. Tuğçe Eşkazan)

4 Kolonoskopide yapılan hatalar ve önleme yolları

Manmeet Matharoo, Srivathsan Ravindran, Siwan Thomas-Gibson
(Çeviri: Uz. Dr. Uğur Önal)

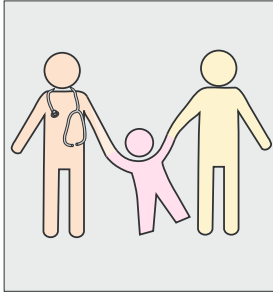
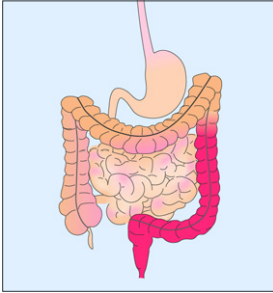


8 İBH biyobelirteçleri ile ilgili hatalar ve önleme yolları

Christopher Palmer-Jones, James C Lee
(Çeviri: Uz. Dr. Oğuz Kağan Bakkaloğlu)

13 İBH'da biyolojiklerin terapötik ilaç takibinde yapılan hatalar ve önleme yolları

Konstantinos Papamichail ve Adam S. Cheifetz
(Çeviri: Uz. Dr. Enes Ali Kurt)



19 Akut Şiddetli Ülseratif Kolitte Yapılan Hatalar ve Önleme Yolları

David Laharie
(Çeviri: Uz. Dr. Selçuk Candan)

22 Çocukların ve genç yetişkinlerin pediatrik bakımdan yetişkin bakıma geçiş sürecinde yapılan hatalar ve önleme yolları

Jorge Amil-Dias, Hans Törnblom, Moriam Mustapha ve Patrizia Burra
(Çeviri: Uz. Dr. Tuğçe Eşkazan)



27 Gastrointestinal Ultrasonografide Yapılan Hatalar ve Önleme Yolları

Andreas J. Gjengstø, Kim Nylund, Hilde L. von Volkmann ve Odd H. Gilja
(Çeviri: Uz. Dr. Melek Balamir)

Bu makalelerin Türkçeye çevrilmesi, basıma hazırlanması ve dağıtımı ile ilgili tüm masraflar TDG tarafından karşılanmış olup başka bir ticari veya ticari olmayan kurumdan destek alınmamıştır. Avrupa Gastroenteroloji Derneği (UEG) ve makalelerin yazarları, çeviriden kaynaklanan hatalarla ilgili hiçbir sorumluluk almamaktadır.

Ön söz



Hatalar...

Editör: Nedra Jouini

Yardımcı Editörler: Rui Castro,
Ignacio Catalán-Serra, Manuele Furnari,
Klaartje Bel Kok ve Spyros Siakavellas
Prodüksiyon Editörü: Jude Shadwell

E-öğretim Yönetimi: Ulrike Kapp-Popov
UEG Eğitim Komitesi

Komite Başkanı: Henriette Heinrich

Komite Üyeleri: Henriette Heinrich,
Foteini Anastasiou, Rui Castro,
Ignacio Catalan-Serra, Zilvinas Dambrauskas,
Enrique de Madaria, Ricard Farré,
Sven Francque, Manuele Furnari,
Michela Guardascione, Istvan Hritz, Peter Irving,
Ilse Broekaert, Klaartje Bel Kok, Zeljko Krznaric,
Alexandra Langers, Roger Leicester,
Monica Millan, Dorin Popa, Christian Schulz,
Spyridon (Spyros) Siakavellas, Paula Sousa,
Davor Stimac, Leonardo Sosa Valencia,
Petr Vanek ve Christoph Zech.

United European Gastroenterology (UEG)

House of European Gastroenterology
Wickenburggasse 1, A-100 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
All rights reserved. Use of this contents
constitutes acceptance of the General
Terms and Privacy Policy on ueg.eu

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

Sonunda geldi: Bu yılın Hatalar... serisi yayında! Uzman ipuçları ve püf noktalarından oluşan envanterimiz artık fekal inkontinans, kabızlık, kolonoskopideki hatalar, hepatik lezyonların görüntülenmesi, İBH'daki biyobelirteçler ve çok daha fazla temel konuyu kapsayacak şekilde genişledi. Hatalar... serisi, UEG'nin en iyi eğitim çalışmalarından biri haline geldi ve bu fırsatı değerlendirerek yazarlarımıza ve içerik yaratıcılarımıza UEG Eğitim'e devam eden katkılarından dolayı teşekkür etmek istiyorum. Gİ bilgilerinizi tazelemek veya geliştirmek isteyen herkesi, genişleyen kaynak havuzumuza girmeye davet ediyorum. 2023 UEG Haftası, Kopenhag'da başarılı hibrit formatını sürdürecektir ve yine ilk kez başkanlık etmekten büyük heyecan duyduğum Hatalar oturumlarını içerecektir. UEG giderek güçlenmeye devam ediyor ve UEG Eğitim Komitesi, eğitim laboratuvarımızda yeni eğitim formatlarını geliştirmek için çalışıyor. Önümüzdeki birkaç yıl içinde bu yolculuğun şekillenmesine yardımcı olabileceğim için çok heyecanlıyım ve umarım 2023 Hatalar... serisinden keyif alırsınız!

Henriette Heinrich, UEG Eğitim Komitesi Başkanı

**Hatalar...**

Çeviri editörü: Prof. Dr. Kadir BAL

Çeviri editör yardımcıları: Prof. Dr. Yusuf ERZİN
Şilan ÇETE

Çevirmenler:

Doç. Dr. Tuğçe EŞKAZAN
Doç. Dr. Uğur ÖNAL
Doç. Dr. Oğuz Kağan BAKKALOĞLU
Doç. Dr. Enes Ali KURT
Doç. Dr. Selçuk CANDAN
Doç. Dr. Melek BALAMİR

Türk Gastroenteroloji Derneği olarak 8'inci kez Türkçe'ye kazandırdığımız "Hatalar..." serisinin son sayısı ile bu yıl da gastroenteroloji özelinde yapılan hatalara sizler için ışık tutmaya çalışıyoruz. 2016'dan bu yana sizlere ulaştırdığımız "Hatalar..." serisinin son versiyonu gastrointestinal ultrasonografiden ülseratif kolite kadar geniş bir yelpazeye dair bilgi dolu makaleleri içeriyor. Avrupa Gastroenteroloji Derneği'nin (UEG) liderliğinde alanında uzman hekimler tarafından kaleme alınan makaleler yine uzman hekimlerimizin yardımıyla Türkçe'ye kazandırıldı.

Dernek olarak yayınına katkıda bulunduğumuz için kıvanç duyduğumuz seriyi siz saygıdeğer hekimlere hem basılı olarak hem de internet sitemiz [<https://tgd.org.tr>] üzerinden sunuyoruz. Seriyi İngilizce olarak okumak isteyen meslektaşlarımız ise [ueg.eu/education/education-resources/mistakes-in]'den ulaşabilir.

Yoğun iş tempolarına rağmen makalelerin çevrilmesine katkı sağlayan meslektaşlarımıza en içten teşekkürlerimizi iletmek isteriz. "Hatalar..." serisinin 2024 versiyonunda yepyeni makalelerle görüşmek üzere...

Prof. Dr. Kadir Bal

Prof. Dr. Mehmet Cindoruk

Fekal inkontinansda yapılan hatalar ve önleme yolları

Sadé L. Assmann, Stephanie O. Breukink ve Daniel Keszthelyi

Çeviri: Uz. Dr. Tuğçe Eşkazan

Fekal inkontinansı (Fİ) olan kişiler, barsak içeriğinin kronik olarak istemsiz kaçırılmasından muzdariptir.¹ Bu nedenle Fİ'li hastalar günlerini mevcut durumlarına göre planlamak, sıklıkla da aktivitelerden tamamen kaçınmak zorunda kalırlar. Sık sık utanç, düşük özsaygı ve/veya depresyon gibi hisler yaşarlar ve bu da yaşam kalitelerini olumsuz etkiler.²⁻⁵ Fekal inkontinansı tedavi etmek için tek bir yöntem yoktur. Genel olarak diyet ve yaşam tarzı düzenlemeleri, pelvik taban kaslarını güçlendirme egzersizleri ve dışkı sertleştirici ajanların kullanımı gibi invaziv olmayan tedavi seçenekleri, sakral nöromodülasyon veya stoma gibi daha invaziv tedavi seçeneklerinden önce denenmelidir.⁶

Günlük klinik pratikte tedavi yaklaşımını belirlemede göz önünde bulundurulacak faktörler, hekimin ve hastanın tercihleri ve deneyimleri, prosedürlerin uygunluğu ve erişilebilirliğidir. Somut kanıtların yetersizliğinden kaynaklanan kavramsal yanlışlar, fekal inkontinans tedavisinde oldukça yaygındır.

Bu makalede, fekal inkontinanslı hastaların tedavi edilmesi sırasında sık yapılan hatalar ve bunlardan nasıl kaçınılacağı tartışılacaktır. Hataların listesi ve takibinde yapılan tartışmalar mümkün olduğunca kanıta dayalıdır ancak kanıt yetersizliği durumunda yazarların klinik deneyimlerinden faydalanılmıştır.



Hata 1 Detaylı bir tıbbi öykü almayı unutmak

Hastaların bilgilendirilmiş bir yönetim planı oluşturmak için gerekli tüm bilgileri kendiliğinden sağlayacaklarını varsaymak bir hatadır. Sıklıkla, fekal inkontinans (Şekil 1), utanç hissi yaratarak bilgi vermede çekinmeye ve bazen profesyonel yardım arayışında bile çekinmeye neden olur.^{7,8} Sonuç olarak, sağlık profesyonellerinin öykü alma sırasında doğru soruları sorması gerekir. Hasta, fekal inkontinansı işaret eden şikâyetlerden bahsediyorsa bu, sağlık profesyonelinin ilgili soruları sorması ve istemsiz dışkı kaçırmanın olup olmadığını belirlemesi için bir fırsattır. Hastada fekal inkontinansın varlığı saptandıktan sonra, durumun özellikleri ve ciddiyeti belirlenmelidir (örneğin, barsak alışkanlığında değişiklikler, barsakları boşaltmak için zorlanma, barsakların

tam olarak boşaltılmaması, tuvalete gitme ihtiyacı hissetme veya hissetmeme, defekasyonu geciktirme yeteneği). Muhtemel katkıda bulunan veya neden olan faktörler belirlenmelidir, bunlardan bazıları Şekil 2'de gösterilmiştir. Ayrıca, kolorektal kanser veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi altta yatan ciddi organik nedenleri işaret edebilecek herhangi bir alarm semptom olup olmadığına dikkat edilmelidir (alarm semptomlara Şekil 3'te yer verilmiştir). Ayrıca, eşzamanlı pelvik taban disfonksiyonunun veya eşlik eden herhangi bir gastrointestinal sorunun varlığı belirlenmelidir. Daha önce denenmiş olan tedavi seçeneklerinin neler olduğu, hastanın varsa özel durumları sorgulanarak hasta için uygun tedavi planlanmalıdır.⁶

Hata 2 Fekal inkontinansı yalnızca istemsiz bir dışkı kaçırma olarak görmek

Fekal inkontinans tedavi edilirken sadece istemsiz dışkı kaçırma epizodlarını azaltmaya odaklanmak sıkça yapılan bir hatadır. Fİ karmaşık, çok katmanlı bir anorektal sorun olarak ele alınmalıdır. Sıklıkla heterojen ve multifaktöriyel olduğu unutulmamalıdır. Aynı zamanda eşlik eden gastrointestinal fonksiyon bozuklukları, pelvik taban disfonksiyonu, psikolojik ve sosyal etkileri göz önünde bulundurulmalı ve mümkünse tedavi edilmelidir.^{6,8}

Fİ'nin tedavisi sırasında diyare, kabızlık, şişkinlik, kramplar, karın ağrısı veya bunların bir kombinasyonu şeklinde ortaya çıkabilen gibi diğer gastrointestinal semptomlar da (Şekil 4) dikkate alınmalıdır.⁹⁻¹¹ Ayrıca obstrüktif defekasyon bozuklukları, pelvik organ prolapsusu, kronik pelvik ağrı, idrar kaçırma ve cinsel işlev bozukluğu gibi pelvik taban problemleri de bu hasta grubunda yaygın olduğu unutulmamalıdır.^{2,8} Fİ ile ilişkili yaygın fiziksel problemlerin diğer örnekleri arasında tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları ve inkontinansla ilişkili dermatit bulunmaktadır.²

Fİ'nin neden olduğu fiziksel sorunların yanı sıra, bu durumun büyük sosyal ve psikolojik etkileri olduğu unutulmamalıdır.

Fekal inkontinans ile ortaya çıkabilen yaygın bozukluklar:

Kolorektal kanser
Kolorektal travma veya cerrahi
İnflamatuvar barsak hastalıkları veya poşit
Çölyak hastalığı
Anormal dışkı kıvamı
Nörolojik hastalıklar
Bilişsel bozukluklar

Şekil 2 | Fekal inkontinans ile birlikte görülebilen bozukluklara örnekler.

ROMA 4 kriterlerine göre fekal inkontinansın (Fİ) tanımı

“En az üç ay boyunca, tekrarlayan kontrolsüz dışkı pasajı”

Şekil 1 | ROMA 4 kriterlerine göre fekal inkontinansın (Fİ) tanımı.

© UEG 2023 Assmann, Breukink and Keszthelyi

Cite this article as: Assmann S L, Breukink S O and Keszthelyi D. Mistakes in faecal incontinence management and how to avoid them. *UEG Education* 2023; 23: 1-3.

Daniel Keszthelyi is a professor in gastroenterology and Head of the Division of Gastroenterology-Hepatology at Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands.

Stephanie Breukink is an associate professor and colorectal surgeon at Maastricht University Medical Centre, P. Debyealaan 25 6229 HX Maastricht, The Netherlands.

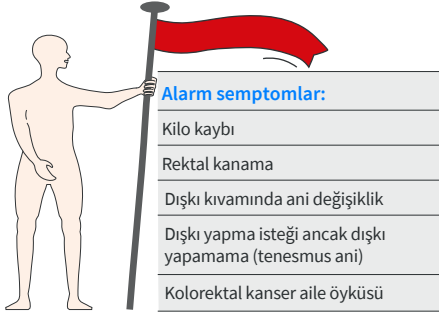
Sadé Assmann is a PhD-candidate at NUTRIM, Maastricht University.

Illustrations: J. Shadwell

Correspondence to: s.assmann@maastrichtuniversity.nl

Conflicts of interest: SLA declares no conflicts of interest in relation to this article. SOB has received research funding from ZonMw, ESCP and UEG. DK has received research funding from Will Pharma, Allergan, Grunenthal, ZonMw, MLDS, UEG, ESCP, Horizon 2020 and the Rome Foundation.

Published online: February 9, 2023.



Şekil 3 | Kolorektal kanser veya inflamatuvar barsak hastalığı gibi temel organik nedenleri işaret edebilecek alarm semptomları

Hata 3 Fekal inkontinansın yaşam kalitesine olan etkisine yeterince odaklanmamak

Fİ tedavisinde sadece fiziksel semptomları azaltmaya odaklanmak bir hatadır. Fİ'li hastalar genellikle tüm hayatlarının semptomları etrafında döndüğünü hisseder, dışkılama ihtiyaçları etrafında günlerini planlama gereği duyarlar. Bu durum birçok 'normal' günlük aktiviteden ve sosyal etkileşimden kaçınarak izolasyona ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açar.^{2,7,8}

Alışveriş yapma, egzersiz yapma, cinsel ilişki, uzun yolculuklar veya tatillere çıkma gibi etkinliklerden kaçınılabılır. Ayrıca, utanma, endişe ve depresyon hisleri sıkça tarif edilir.^{12,13} Bu nedenle, Fİ'nin oluşturduğu diğer problemler de belirlenmelidir. Bunun ışığında hastayla hangi tedavi seçeneklerinin tartışılması gerektiği ve sorunlarla başa çıkma konusunda hangi önerilerin verilebileceğini belirlenmelidir. Yakın çevrede bulunuyor ise, benzer hastaların yer aldığı bir destek grubuna yönlendirme yararlı olabilir.

Hata 4 Dijital rektal muayene yapmama

Fekal inkontinansı düşündürülen şikayetlerle başvuran bir kişide dijital rektal muayene (DRM) yapmamak bir hatadır. Fekal inkontinans tanısı, kapsamlı bir öykü alınarak yapılabilir ancak DRM



Şekil 4 | Fekal inkontinans ile ilişkili durumlar: yatınlık faktörleri, ilgili şikayetler, patofizyolojik mekanizmalar, psikolojik ve sosyal etki.

yapmanın birden fazla yararı olacaktır. Anorektal bölgenin incelenmesi ve dijital muayene, fekal inkontinansın başlangıcına neden olabilecek veya katkıda bulunabilecek diğer anormallikleri kontrol etmek için gereklidir.⁶ Bu anormallikler semptomatik tedaviye başlamadan önce ele alınmalıdır. DRM, anal sfinkterlerin ve/veya puborektalis kasının fonksiyonunu (belirli bir ölçüde) belirlemenizi sağlar ve fekal impaksiyon veya palpabl kitellerin (maligniteler) varlığını kontrol etmenize olanak tanır. Anorektal muayene sırasında perianal abse veya fistüller ve/veya ağrılı bir DRM, temelde bir inflamatuvar barsak hastalığına işaret edebilir. Ayrıca DRM, yardımcı tanı testlerini planlamanıza fayda sağlar. DRM hangi ek testin en uygun olduğuna karar vermede ve bu hastaya hangi tedavi seçeneklerinin en uygun olabileceğini belirlemede oldukça yararlıdır.

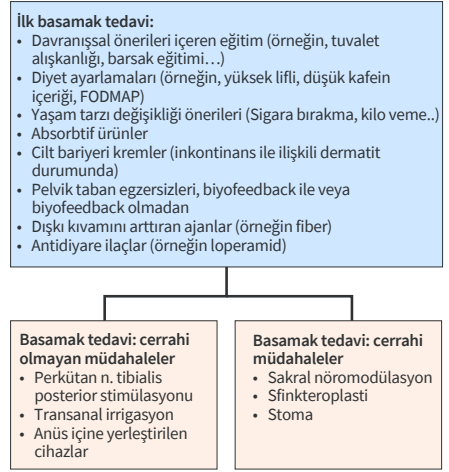
Hata 5 Tedavi başarısı beklentilerini yönetmeyi ihmal etmek

Hastalarla gerçekçi olarak tedaviden beklentilerinin ne olması gerektiğini ve hangi zaman aralığında sonuç alabileceklerini tartışmak için zaman ayırmak genellikle unutulur. Bazı durumlarda, belirli tedavi seçenekleri semptomların tamamen ortadan kalkmasını sağlayabilir, ancak genellikle tedavi seçenekleri sadece şiddetin azalmasına yol açarken tam bir iyileşme sağlamaz.^{6,14} Bu konuda şeffaf olmak, daha sonra yaşanacak hayal kırıklıklarını önleyebilir. Şekil 5'te gösterildiği gibi, semptomların azaltılması yeterli olmadığında daha invaziv tedavilerin seçilebileceği, daha az invaziv tedavi seçenekleriyle başlayarak birçok farklı tedavi seçeneğinin mevcut olduğunu bilmek hastalar için rahatlatıcı olabilir.

Bu şekilde, başlangıç tedavisi hastaların şikâyetlerini gidermeye yeterince yardımcı olmazsa, hastalar diğer mevcut seçenekler hakkında bilgilendirilir ve yeni bir tedavi planlaması yapılabilir. Bir tedavi kısmi semptom azalmasına neden olduysa, başlangıç yaklaşımı ile birlikte ek tedavi seçenekleri denenmelidir. Çoğu zaman, semptomları yönetmek için herhangi bir zamanda birden fazla farklı tedavi seçeneği kullanılır. Alternatif olarak, başlangıç tedavisi hiç yardımcı olmadıysa, tek başına farklı bir tedavi seçeneği denenmelidir.

Hata 6 Fekal inkontinansı olan hastaların tedavi edilmesi için "herkes için uygun olan bir yaklaşım" kullanmak

Fekal inkontinansı tedavi ederken etiyolojisi, patofizyolojisi ve hasta özellikleri açısından heterojen bir yapıya sahip olduğunu hatırlamak önemlidir. Çoğu olguda durumun tek bir nedeni bulunmamakta ve kesin etiyoloji belirsiz kalmaktadır. Fİ, gün içinde farklı zamanlarda ortaya çıkabilen değişken semptomlar ve



Şekil 5 | "Fekal İnkontinans Tanı ve Tedavi Kılavuzu - UEG/ESCP/ESNM/ESPCG İşbirliği"nde tartışılan mevcut tedavi seçeneklerini özetleyen akış şeması.

şikayetlerle ilişkilidir. Etiyoloji ve patofizyoloji genellikle kişiler arasında farklılık gösterdiğinden, hangi spesifik tedavinin başarılı olacağı muhtemelen farklılık gösterecektir. Bu, kapsamlı tıbbi öykü almanın önemini tekrar vurgular. Dışkının sıvı kıvamında olduğunun gösterilmesi psyllium veya loperamid ile tedavinin hasta için yararlı olabileceğine işaret eder. Semptomlar diyet veya ilaç alımında bir değişiklik ile ilişkilendiriliyorsa, bunun değiştirilmesi faydalı olabilir.

Tedavi hedeflerini, hastanın tedavi seçenekleri konusundaki tercihlerini ve her bir durum için uygulanabilir olanları anlamak çok önemlidir. Transanal irrigasyon, günlerini istedikleri gibi planlayabilen yaşlılar için iyi bir seçenek olabilir, ancak sabahları erken işe giden ve daha yoğun bir yaşam tarzına sahip olanlar için uygun olmayabilir. Stoma, çoğu kişi için son çare gibi görünebilir, ancak semptomlarından ciddi şekilde etkilenen ve tedaviye dirençli vakalarda en iyi yaklaşım olabilir. Fİ nedeniyle ertelenmek zorunda kalan ve ideal olarak yeniden başlatılması gereken aktiviteler de insanlar arasında farklılık gösterebilir. Bir kişi, Fİ ile uğraşmadan maraton koşmak isteyebilirken, diğeri evlerinin dışında bir arkadaşı ziyaret etmeyi arzulayabilir. Bu nedenle, hastanın ihtiyaçlarını ve hedeflerini değerlendirmek ve en iyi bireyselleştirilmiş tedavi planını geliştirmek çok önemlidir.

Hata 7 Anormal dışkı kıvamıyla başa çıkmayı ihmal etmek

Anormal dışkı kıvamının ishal, kabızlık veya bunların bir kombinasyonu olarak ortaya çıkabilen durumun, fekal inkontinansa önemli ölçüde katkıda bulunan veya neden olan bir faktör olduğu genel olarak kabul edilmektedir.¹⁵⁻¹⁷ Bunun yönetiminde ilk adım, psyllium lifi veya loperamid gibi ürünler aracılığıyla dışkı kıvamının optimize edilmesidir. Optimal sonuçları sağlamak için

bu ürünleri reçete ederken doğru talimatlar izlenmelidir. Psilyum ideal olarak diyareye neden olabilecek sorbitol gibi tatlandırıcılar olmadan alınmalıdır. Kimyasal yapısı gereği büyük miktarda suyu emebilen bir maddedir. Suda kolayca çözünmediği için, tadını iyileştirmek için yulaf ezmesi, yoğurt veya muhallebi ile alınmalıdır. Tüketimden hemen sonra sıvı alımı sınırlanmalıdır, böylece psilyum kolonda herhangi bir fazla sıvıyı emebilir.

Loperamide ayrıca sıvı dışkı kıvamında olduğu durumlarda dışkıyı katılaştırmak için alınabilir. Dikkatle ve mümkün olan en düşük dozda alınmalıdır, çünkü kolayca kabızlığa neden olabilir.

Hata 8 Hastaya (daha fazla) yardımcı olamadığınızda yönlendirme seçeneğini tercih etmemek

Fekal inkontinans araştırmalarında kesin kanıt eksikliği, hastalığın heterojen ve multifaktöriyel doğası ile birleştiğinde, her bir olguyu en iyi şekilde tedavi etmenin yolunu belirlemek zorlayıcı olabilir. Çoğu sağlık uzmanı, Şekil 5'te açıklandığı gibi birinci basamak tedavi seçeneklerini başlatmaktan rahatlık duyacaktır. Ancak, bu seçeneklerin başarısız olması veya semptomlarda yeterli bir azalma sağlamaması durumunda, multi disiplinler bir yaklaşım tercih edilir. Çevrenizde multi disiplinler veya uzman bir ekip bulunmuyorsa, böyle bir ekibin bulunduğu yeri öğrenmek önemlidir. Bu şekilde, hastanın mevcut durumu tartışılabilir, tedavi seçenekleri değerlendirilebilir ve gerektiğinde hasta yönlendirilebilir. Böylece hastaya mümkün olan en iyi yardım sağlanmış olur.

Hata 8 Sakral nöromodülasyonu kutsal kâse tedavisi olarak görmek

1995 yılında fekal inkontinans tedavisinde bir seçenek olarak tanıtılmasından bu yana, birçok hasta sakral nöromodülasyondan (SNM) faydalanmıştır.^{6,18} SNM ile genellikle Fİ semptomlarında azalma görülür ve bazı olgularda semptomlar tamamen ortadan kalkar. Her iki durumda da bu, yaşam kalitesinde önemli bir iyileşmeye yol açar. Optimal kullanım için, cihazın ayarları deneyimlenen semptomlara bağlı olarak değiştirilmelidir. Artı tarafı, bireylerin cihazlarının kontrolünü elinde tutmasıdır. Ancak, bazıları bunu bir dezavantaj veya zorluk olarak görebilir. SNM birçok kişi için mükemmel bir çözüm olsa da bazı hastalarda kısa bir süre işe yarayabilir veya bazen hiç işe yaramaz. SNM'nin sürdürülen etkinliği genellikle zamanla azalarak % 43,9 ila % 86 arasında değişir.¹⁹⁻²¹

Ayrıca, olası yan etkiler arasında cerrahi riskler ve implanttan kaynaklanan ağrı veya rahatsızlık bulunmaktadır. Ayrıca, kurşunun yer değiştirmesi

ve sonunda pil değişimi yeniden operasyon gerektirdiği için fark edilmelidir.^{6,21} SNM'nin her bireye uygun olup olmadığını değerlendirmek ve olası riskleri hastalarla tartışmak önemlidir. SNM, bazıları için etkili bir tedavi seçeneği olabilirken, diğerleri için etkisiz kalabilmektedir.

Kaynaklar

- Rao SS, Bharucha AE, Chiarioni G, Felt-Bersma R, Knowles C, Malcolm A, et al. Anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150 (6): 1430-42. e4.
- Olsson F, Berterö C. Living with faecal incontinence: trying to control the daily life that is out of control. *Journal of Clinical Nursing*. 2015; 24 (1-2): 141-50.
- Bartlett L, Nowak M, Ho Y-H. Impact of fecal incontinence on quality of life. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009; 15 (26): 3276.
- Deutekom M, Terra M, Dobben A, Dijkgraaf M, Baeten C, Stoker J, et al. Impact of faecal incontinence severity on health domains. *Colorectal Disease*. 2005;7(3):263-9.
- Wilson M. The impact of faecal incontinence on the quality of life. *British Journal of Nursing*. 2007; 16 (4): 204-7.
- Assmann SL, Keszhelyi D, Kleijnen J, Anastasiou F, Bradshaw E, Brannigan AE, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of Faecal Incontinence—A UEG/ESCP/ESNM/ESPCG collaboration. *United European gastroenterology journal*. 2022; 10(3): 251-86.
- Bharucha AE, Zinsmeister AR, Locke GR, Seide BM, McKeon K, Schleck CD, et al. Prevalence and burden of fecal incontinence: a population-based study in women. *Gastroenterology*. 2005; 129(1): 42-9.
- Madoff RD, Parker SC, Varma MG, Lowry AC. Faecal incontinence in adults. *The Lancet*. 2004; 364(9434): 621-32.
- Mowatt G, Glazener CM, Jarrett M. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence and constipation in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007(3).
- Brochard C, Chambaz M, Ropert A, l'Héritier AM, Wallenhorst T, Bouguen G, et al. Quality of life in 1870 patients with constipation and/or fecal incontinence: constipation should not be
- underestimated. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2019; 43(6): 682-7.
- Ng KS, Nassar N, Hamd K, Nagarajah A, Gladman M. Prevalence of functional bowel disorders and faecal incontinence: an Australian primary care survey. *Colorectal Disease*. 2015; 17(2): 150-9.
- Cotterill N, Norton C, Avery KN, Abrams P, Donovan JL. A patient-centered approach to developing a comprehensive symptom and quality of life assessment of anal incontinence. *Diseases of the colon & rectum*. 2008; 51(1): 82-7.
- Maeda Y, Vaizey C, Hollington P, Stern J, Kamm M. Physiological, psychological and behavioural characteristics of men and women with faecal incontinence. *Colorectal Disease*. 2009; 11(9): 927-32.
- Riemsma R, Hagen S, Kirschner-Hermanns R, Norton C, Wijk H, Andersson K-E, et al. Can incontinence be cured? A systematic review of cure rates. *BMC medicine*. 2017; 15(1): 1-11.
- Bharucha AE, Zinsmeister AR, Locke GR, Seide BM, McKeon K, Schleck CD, et al. Risk factors for fecal incontinence: a population-based study in women. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1305-12.
- Whitehead WE, Borrud L, Goode PS, Meikle S, Mueller ER, Tuteja A, et al. Fecal incontinence in US adults: epidemiology and risk factors. *Gastroenterology*. 2009; 137(2): 512-7. e2.
- Rey E, Schleck CD, Zinsmeister AR, Locke III GR, Talley NJ. Onset and risk factors for fecal incontinence in a US community. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(2): 412.
- Matzel K, Stadelmaier U, Gall F, Hohenfellner M. Electrical stimulation of sacral spinal nerves for treatment of faecal incontinence. *The Lancet*. 1995;346(8983):1124-7.
- Brochard C, Mege D, Bridoux V, Meurette G, Damon H, Lambrescak E, et al. Is Sacral nerve modulation a good option for fecal incontinence in men? Neurostimulation: *Technology at the Neural Interface*. 2019; 22(6): 745-50.
- Mellgren A, Wexner SD, Collier JA, Devroede G, Lerer DR, Madoff RD, et al. Long-term efficacy and safety of sacral nerve stimulation for fecal incontinence. *Diseases of the colon & rectum*. 2011; 54(9): 1065-75.
- Janssen PT, Kuiper SZ, Stassen LP, Bouvy ND, Breukink SO, Melenhorst J. Fecal incontinence treated by sacral neuromodulation: long-term follow-up of 325 patients. *Surgery*. 2017; 161(4): 1040-8.

Your faecal incontinence management briefing

UEG Week

- 'Faecal incontinence' session at UEG Week 2022 [https://ueg.eu/library/faecal-incontinence/252689]
- 'Faecal microbiota transplant: An essential tool to explore microbiome host interactions' session at UEG Week 2022 [https://ueg.eu/library/rising-star-faecal-microbiota-transplant-an-essential-tool-to-explore-microbiome-host-interactions/252903]
- 'Faecal transplantation in IBS: Does it help?' session at UEG Week 2022 [https://ueg.eu/library/faecal-transplantation-in-ibs-does-it-help/252854]

Standards and Guidelines

- "NICE Quality Standard Irritable bowel syndrome in adults (QS114)" [https://ueg.eu/library/nice-quality-standard-irritable-bowel-syndrome-in-adults/141817]
- Assmann SL, Keszhelyi D, Kleijnen J, Anastasiou F, Bradshaw E, Brannigan AE, et al. Guideline for the

diagnosis and treatment of Faecal Incontinence—A UEG/ESCP/ESNM/ESPCG collaboration. *United European Gastroenterology Journal* 2022;10(3):251-86. [https://ueg.eu/library/guideline-for-the-diagnosis-and-treatment-of-faecal-incontinence-a-ueg-escp-esnm-espcg-collaboration/248750]

- Savarino E, Zingone F, Barberio B, Marasco G, Akyuz F, Akinar H, et al. Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United European Gastroenterology Journal* 2022;10(6):556-84. [https://ueg.eu/library/functional-bowel-disorders-with-diarrhoea-clinical-guidelines-of-the-united-european-gastroenterology-and-european-society-for-neurogastroenterology-and-motility/248752]

Kolonoskopide yapılan hatalar ve önleme yolları

Manmeet Matharoo, Srivathsan Ravindran ve Siwan Thomas-Gibson

Çeviri: Uz. Dr. Uğur Önal

Kolonoskopi, hem teknik hem de teknik olmayan beceriler gerektiren karmaşık bir işlemdir. Kolonoskopi yapmak ayrıca manuel ve görsel-mekansal beceriler, patolojinin yorumlanması, hasta ile iletişim ve geniş bir yelpazede ileri düzey terapötik teknolojiler gerektirir.

Kolonoskopinin klinik amacı bireyselleştirilmeli ve işlemin invaziv doğası ve ilişkili riskler göz önünde bulundurularak tanısal ve/veya terapötik amaç mantıklı bir şekilde belirlenmelidir. Ayrıca, her kolonoskopi hasta faktörleri, sedasyon stratejisi, anatomik yapı, teknik zorluklar ve endoskopist becerileri nedeniyle farklılık gösterir. Bu nedenle, endoskopistler hasta güvenliğini yönetmek için etkili bir şekilde çalışırken geniş bir uzmanlık yelpazesi göstermelidir.

Dolayısıyla, kolonoskopide hataların meydana gelebileceği şaşırtıcı değildir. Bu makale, kolonoskopide kaçınılabilir altı yaygın hataya odaklanarak işlemin güvenliğini artırmayı ve yüksek kaliteli bir işlem sunmayı amaçlamaktadır. Bu da sırasıyla, kolonoskopi sonrası kolorektal kanser (PCCRC) oranlarını azaltabilir ve hasta deneyimini ve kolonoskopi gözetim programlarına uyumu iyileştirebilir.

Bu makale, endoskopi hataları ve hasta güvenliği konusundaki kolektif klinik ve araştırma deneyimimizle birlikte kanıtlara dayanmaktadır.

Hata 1 Kolonoskopi ihtiyacı olmayan hastaya kolonoskopi yapmak

Kolonoskopi, kolorektal hastalıkların araştırılmasının temel bir yönüdür. Araştırma yolundaki doğru hastaya doğru zamanda kolonoskopinin dikkatli ve seçici bir şekilde kullanılması hayati öneme sahiptir. Birincil ve ikincil bakım ortamlarında birçok uzmanlık alanı, hastaları kolonoskopi için yönlendirebilir. Kolonoskopinin klinik soruyu yanıtlamaya yardımcı olup olmayacağını belirlemek için sağlanan endikasyon ve yönlendirme bilgilerini dikkate almak kritiktir. Erken dönemde bir endoskopist ile yapılan görüşme,

Kolonoskopide hasta seçiminde endoskopistin dikkat etmesi gerekenler

Endikasyon ve Değerlendirme	<ul style="list-style-type: none"> Endikasyonun uygunluğu Yönlendirmenin eksiksizliği Çoklu Disiplinli Takım (MDT) kararları/yaklaşımı
Hasta faktörleri	<ul style="list-style-type: none"> Komorbiditeler Egzersiz toleransı ASA derecelendirmesi
Bağırsak hazırlığı	<ul style="list-style-type: none"> İşlem için uygun hazırlık Hasta uyumu
Alternatif araştırmalar	<ul style="list-style-type: none"> Dışkı testleri (Kalprotektin, FIT) CT kolonografi Fleksibl sigmoidoskopi

MDT = Multidisipliner Takım; ASA = Amerikan Anestezyologlar Derneği

Tablo 1 | Kolonoskopide hasta seçimi için endoskopistin dikkate aldığı hususlar.

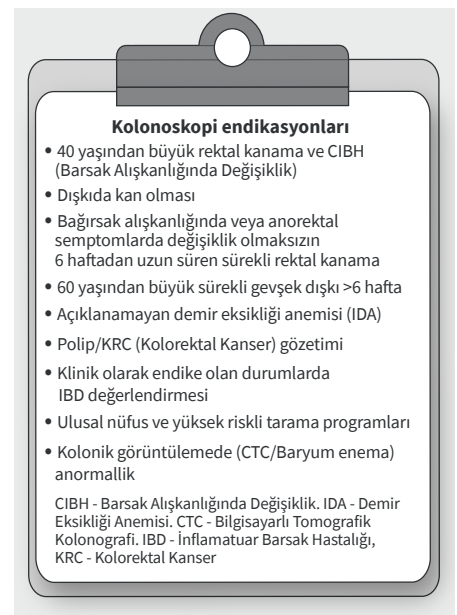
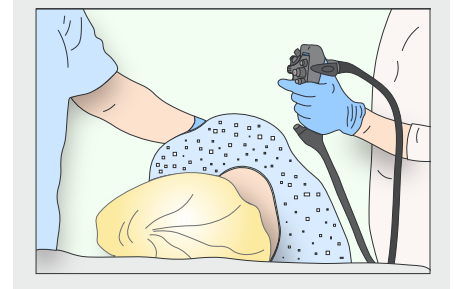
gri alanlarda bunu açıklığa kavuşturacak ve uygun alternatif araştırmaların düşünülmesine olanak sağlayacaktır. Bunlar arasında hastanın kolonoskopiyi tolere edemediği ve kolon ve kolon dışı bulguların ilgili olduğu durumlarda BT kolonografinin yanı sıra ağırlıklı olarak anorektal semptomlar için fleksibl sigmoidoskopi yer alır. Hasta seçimiyle ilgili faktörler aşağıda özetlenmiştir (Tablo 1)

Bilgili ve deneyimli hemşirelerle (tercihen endoskopi alanında deneyime sahip) sağlam bir ön değerlendirme süreci, hastanın kolonoskopi için uygunluğunu belirlemede son derece değerlidir. Eşlik eden hastalıklar, egzersiz toleransı, sedasyon sorunları ve barsak hazırlığına uyum sağlama gibi faktörler detaylı olarak tartışılabilir.¹

İşlemin invaziv doğası ve hastaları gereksiz bir kolonoskopi deneyiminden korumanın yanı sıra, tamamen endike olmayan bir işlemde kaynaklanan herhangi bir komplikasyon, ne kadar 'önemsiz' olursa olsun, savunulması daha zor olacaktır.

Ayrıca, sınırlı endoskopi kaynaklarıyla geniş endoskopi birikiminin yönetilmesine ilişkin covid-19 sonrası dönemde seçicilik kritik öneme sahiptir. Bu, endoskopi karbon ayak izimizin en etkili ölçümünün klinik olarak uygunsuz bir işlemi yapmamak olduğunun açık olduğu yeşil endoskopi gündemiyle de desteklenmektedir.²

Kolonoskopi endikasyonları, tanısal, terapötik ve gözetim prosedürleri olarak ayrılabilir. Klinik değerlendirme her zaman gereklidir ancak BSG



Şekil 1 | Kolonoskopi endikasyonları

pozisyon bildirisinde³ ayrıntılı bir endikasyon listesi bulunmaktadır ve bu bilgi kutusunda özetlenmiştir (Şekil 1):

Hata 2 Ekip brifingine ve endoskopi güvenlik kontrol listesine katılmamak ve ilgilenmemek

Planlama ve hazırlık, endoskopik olmayan teknik beceriler (ENTS) açısından kritiktir.⁴

Teknik becerileri güvenli ve etkili bir şekilde gerçekleştirmede endoskopik olmayan teknik beceriler bilişsel, kişiler arası ve sosyal becerilerle bütünleşir. Yukarıda belirtildiği gibi, yönlendirme anında önemlidir, ancak işlem gününde de önemlidir. Cerrahi ve endoskopi alanında ekip brifingleri ve ön işlem kontrol listelerinin önemi konusunda artan kanıtlar bulunmaktadır.⁵⁻⁸ Bu, farklı derecelerde baş endoskopist tarafından gerçekleştirilen nispeten yeni bir uygulama değişimidir. Ekip brifingi, kolonoskopi ekibi ile vakaların listesindeki ilgili detayları belirlemek ve listenin sorunsuz çalışmasını, kolonoskopinin güvenliği ve kalitesini etkileyebilecek herhangi bir sorunu proaktif olarak ele almak için kritik bir fırsattır. Hastanın eşlik eden hastalıklarına ve antikoagülasyona ilişkin özel durumlar ekip üyelerine vurgulanabilir ve hasta deneyimini (örneğin, sedasyon planı, gözetim prosedürü veya ileri tedavi) göz önünde bulundurulabilir. Önemli olan ekip brifingi, belirli ekipmanın zamanında hazırlanabilmesi için gerekli olduğunu netleştirir. Endoskopi ekibini dahil etmenin ve uyum sağlamanın önemi abartılamaz. Brifing süreci, endoskopistin yeni, kritik veya değişen bilgilere açık olmasını 'Plan B'yi belirlemesini ve iletişimi artırarak ekip hiyerarşisini düzeltmesini sağlar.

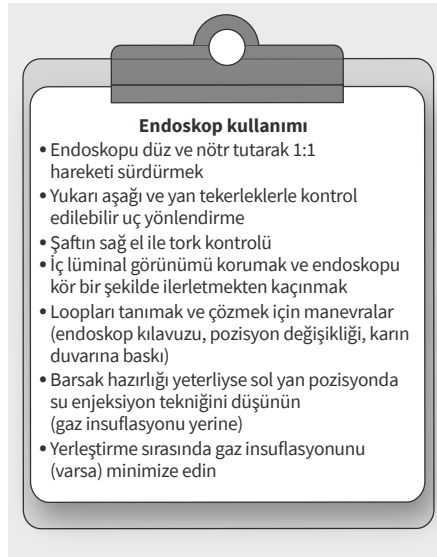
Ekip brifingi tamamlandıktan sonra, son güvenlik ağı ön işlem öncesi endoskopi güvenlik kontrol listesidir, özellikle hastanın bulunduğu durumlarda. Bu, başlamadan önce hastanın onayını yeniden teyit etme ve hasta beklentilerini yönetme açısından son fırsatını sağlar.⁹

Bu araçlar bir araya geldiğinde etkili bir şekilde kullanılırsa, önlenemez hataları önleyebilir ve yüksek düzeyde takım çalışmasına olumlu etki edebilir. Döngüyü tamamlamak için, bir liste veya hatta karmaşık bir vakit sonunda takım değerlendirmesi, sonraki vakalara devam etmeden önce herhangi bir sorunun düzeltilmesine olanak sağlar.

Hata 3 Entübasyon sırasında acele etmek ve aşırı güç kullanmak

Entübasyonun doğru yapılması, özellikle sedasyon olmadığında, hasta açısından ve herhangi bir sonraki terapi için işlem tonunu belirlemek açısından hayati önem taşır. Bu, hastanın endişesi ve güven ve işbirliği kurma fırsatının zirvede olabileceği yerdir. Kolonoskopi, anorektal patolojinin belirlenebileceği detaylı bir dijital rektal muayene ile başlar. Bu alan, gastroenterologlar tarafından tarihsel olarak kötü bir şekilde gerçekleştirilmiş olup, örneğin perianal Crohn hastalığı ve anal kanser gibi durumlar dikkate alınmalıdır.

Entübasyon aynı zamanda endoskopistin kolonik fenotipi (atonik ve kıvrık mı, yoksa açılı ve dar mı), barsak hazırlığının yeterliliği, hasta toleransı ve gerekli adaptasyonları (endoskop veya yerleştirme tekniği değişikliği) belirlemesine



Şekil 2 | Endoskop kullanımı

olanak tanır. Endoskopist, prosedürü proaktif olarak terk edebilir ve hasta güvenliğini sağlamak için ek barsak hazırlığı, alternatif sedasyon stratejisi veya CTC veya Çift Balon Endoskopi (DBE) gibi alternatif bir testle yeniden düzenleyebilir.

Rektal retrofleksiyon işlemin başlangıcında veya sonunda gerçekleştirilebilir. Bu, PCCRC'yi inceleyen çalışmalardan elde edilen kanıtlar göz önüne alındığında, rektal kanser için önemli bir kalite ölçütüdür.¹⁰ Rektal retrofleksiyonun yerleştirme sırasında tamamlanmasının başlıca avantajı, önemli patolojilerin hemen teşhis edilmesidir. Bu, endoskopistin daha proksimal kolonik bulguları uygun şekilde bağlamasını ve gerektiğinde herhangi bir terapiyi planlamasını sağlar. Ayrıca, rektal retrofleksiyonun entübasyonun sonuna kadar bırakılması, sedasyonun azalması ve hastada olası rahatsızlıklara sebep olabilir.

Karbon dioksit yerine su enjeksiyonunun erdemlerini öven yeterli kanıt bulunmaktadır ve buna bağlı olarak hasta konforu, lup önlenmesi ve mukozal temizlik için sağlanan faydalar vardır.^{11,12} Benzer şekilde, lup önleme, tanıma ve çözme, ustalaşılması gereken hayati teknik becerilerdir. Yerleştirme tekniğini optimize etmek, eğitimde vurgulanması gereken kritik bir teknik beceridir ve önemli noktalar şekil 2'de özetlenmiştir.¹³ Etkili entübasyon, endoskopistin entübasyon sırasında kolonik mukozayı inceleme ve terapiyi hedefleme konusunda orantılı olarak daha fazla zaman geçirmesine olanak tanır. Ancak, bu, hastanın konforunun önünde olmamalıdır. Entübasyon, endoskopistin tedavi planlamasına başlamasını sağlar, bu her zaman klinik soruyu cevaplama ile birlikte düşünülmelidir. Örneğin, yüksek riskli bir hasta popülasyonunda sürveyans için barsak hazırlığı yeterli mi, yoksa komorbid bir hastada önemli patolojiyi dışlamak mı gerekiyor?

Hata 4 Çekuma ulaşıldıktan sonra işlemi sonlandırmak

Çekuma ulaşmak açık bir amaç ve kolonoskopinin anahtar performans göstergesi (APG) dir. Çekum intübasyon oranlarının ölçülmesi, kaliteyi artırmış ve eksik kolonoskopi oranlarıyla ilişkilendirilmiştir.¹⁴ Bununla birlikte, işlemdeki ana odak noktası bu noktada başlar, çünkü ana amaç yüksek kaliteli bir kolonik çekilmedir. Değerlendirmenin geri çekilme sırasında yüksek kalitede olması, sağlam kalitede barsak hazırlığı ile yakından ilişkilidir ve PCCRC verileri endoskopistleri yetersiz barsak hazırlığını tolere etmemeye karşı uyarır.¹⁰

Adenom tespit oranları, ekstübasyon tekniğine bağlı olan diğer önemli bir APG'dir.^{15,16} Ekstübasyonu optimize etmek için geniş bir yardımcı araç yelpazesini kullanmak önemlidir. Bunlar arasında mukozal yıkama, manşetler ve kapaklar gibi yardımcılar, proaktif hasta pozisyon değişikliği, 360° dönüşlü lüminal muayene ve çift ekstübasyon ile fleksuralar gibi yüksek riskli bölgelere dikkat etmek bulunmaktadır. Ayrıca, kolonik spazmları en aza indirmek için hyoscine gibi antispazmitik ajanların kullanımı ve Dar Bant Görüntüleme (NBI), Bağlantılı Renk Görüntüleme (LCI) ve Doku ve Renk Geliştirme Görüntüleme (TXI) gibi görüntüleme iyileştirmelerinin kullanımı, ekstübasyonda patolojinin tespitini ve karakterizasyonunu artırmak için değerli araçlardır.¹⁷ Ayrıca, lezyon tespiti ve tanıma Yapay Zeka'nın (AI) artan kanıtları bulunmaktadır ve önmüzdeki birkaç yılda önemli bir yardımcı olabilir.^{18,19} Hem lezyon tespiti hem de karakterizasyonu için AI'nın doğruluğuyla ilgili artan literatür, endoskopist yorgunluğu gibi sorunlara karşı yardımcı olabilir.

Ekstübasyon zaman ve odak gerektirir, bu nedenle minimum 6 dakikalık bir çekilme süresi önerilmektedir.¹⁵ Ayrıca, diğer deneyimli ekip üyeleri endoskopistin yanında odada bulunduğundan, ekstübasyon sırasında klinik soruyu ekibin yeniden devreye sokması, patolojiyi tespit etmede yardımcı olabilir. Son olarak, kromo-endoskopi gibi teknik yönlerle dikkatin dağılması önemlidir, çünkü bu, endoskopistin 'bakıyor ama görmüyor' durumuna neden olabilir. Yüksek kaliteli bir kolonoskopi (özellikle başlangıç vakası), yüksek kaliteli ekstübasyona odaklanmış olmak, polipleri tanımlamak ve çıkarmak, kolorektal kanseri önlemek ve gereksiz sonraki kolonoskopi sayısını azaltmak için hayati öneme sahiptir.

Hata 5 Patolojik bulgular ve komplikasyonlarla ilgili iletişim hataları

Gelişmiş endoskopik prosedürlerin geliştirilmesiyle, komplikasyonlara olan dikkatimiz ve yönetimimiz hasta sonuçlarıyla ilişkilidir. İletişim hataları, mediko-hukuki



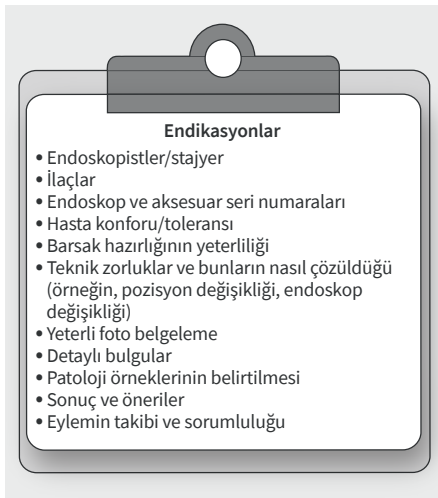
Şekil 3 | Kapalı döngü iletişimi.

şikayetlerin önemli bir bileşeni olup, güçlü bir onam sürecinin önemini vurgular.

Hasta ve endoskopi ekibiyle iletişim, hatta "rutin" bir prosedürde bile, eğitilebilen ve değerlendirilebilen kritik bir endoskopik olmayan teknik beceridir. ^{4,21} Eğitimde endoskopistlerin odaklandığı genellikle teknik yetenek olsa da, uzman endoskopistlerin deneyimlerini uygulamaya koyduğu genellikle endoskopik olmayan becerilerdir. Bunlar, etkili iletişim, takım çalışması, durumsal farkındalık, değerlendirme ve karar verme becerilerini içerir. Klinik karar çok önemlidir ve özellikle hastanın çıkarına olacaksa devam etmemeye karar verirken önemlidir.

Bir güvenlik olayı veya komplikasyon yönetirken yüksek bilişsel yük olduğu kabul edilmiştir ki bu durum teknik performansı olumsuz etkileyebilir. Tünel görüntüsüne neden olabilir ve acil bir durum sırasında ekip arasında net, sözlü iletişimin azalmasına ve istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Bu durumdan insan faktörlerinin önemini tanımak ve erken yardım çağırmak esastır. Yönlendirilmiş kısa işaretlerin kullanımı, kapalı döngü iletişimi (şekil 3'e bakınız) ve ekip üyeleri arasında açık diyalogla 'paylaşılan farkındalık' geliştirme, bu tür durumlarda ekibi etkili bir şekilde yönetmek için esastır. ^{22,23}

Bunun yanı sıra, hasta ile iletişim bireyselleştirilmeli ve hasta güvenliğini



Şekil 4 | Endoskopi raporlarının kritik yönleri.

önceliklendirirken hedeflenmiş ve özel iletişim sağlanmalıdır.

Hata 6 Klinik soruyu ele alan kapsamlı bir endoskopi raporu yazmamak

Endoskopi raporlama yazılımlarındaki farklılıklara rağmen, çoğu genellikle zorunlu otomatik alanlarla birlikte gelen serbest metin seçeneklerini kullanır. Rapor yazma işlemi, vakayı sonlandırıldığında tamamlanan önemli bir aşamadır. Hastayı işlem odasından transfer etme ve bir sonraki hastayı içeri almak gibi birden fazla potansiyel dikkat dağıtıcı bulunmaktadır. Bu genellikle endoskopistin aynı anda birçok görevle uğraşması (ikili görev müdahalesi) ve zorlu bir vakadan sonra endoskopist yorgunluğu ile birleşir. Hataların nasıl giderilebileceği açıkça görülebilir. Endoskopi raporuna yüksek kaliteli veri girişi, hasta sonuçlarını doğru bir şekilde ölçmemize ve güvenlik ve kalite önlemlerini desteklememize olanak tanır. ²⁴ Endoskopi raporlamanın önemli yönleri bilgi kutusunda (şekil 4) özetlenmiştir.

Ayrıca, endoskopi raporu önemli bir tıbbi belge ve işlemin kalitesinin bir göstergesidir. Etkili bir endoskopi raporunu oluşturmanın belirlenmiş rehberlikleri mevcuttur ve önemli noktaların ve patolojinin yüksek kaliteli foto ile belgelenmesi esastır. ¹⁵⁻²⁵ Bu özellikle kolonoskopi kalitesinin incelendiği PCCRC gibi durumlarda ayrıca önemlidir. Bir lezyonun kolonoskopiye 'kaçırılıp' kaçırılmadığını veya aralıklı kanserleri açıklayabilecek hızlandırılmış kanser yollarının olup olmadığını belirlemek önemlidir.

Endoskopi raporu, hastanın toleransını, sedasyon stratejisini, kolonoskop alt türünü ve eklerini, karşılaşılan teknik zorlukları ve bunların nasıl üstesinden geldiğini de içerecek şekilde, vakayı doğru bir şekilde yansıtmalıdır – tüm bunlar herhangi bir sonraki kolonoskopiye bilgilendirebilir. Hedef kitle düşünülmeli ve rapor, hastanın, birinci basamak doktorunun ve başvuran klinisyenin alacağı şekilde uygun hale getirilmelidir.

Endoskopist, endoskopi raporunun sadece teknik bir rapor olmadığından emin olmalı ve raporun o hastanın klinik sorusuna yanıt verdiğiinden emin olmalıdır. Bu amaçla, klinik bir tanı, histoloji sonuçları, antikoagülan ajanların yönetimi, bir sonraki adımların belirtilmesi ve mümkün olduğunda herhangi bir sonraki gözetim işlemi hakkında açıklık sağlanmalıdır.

En önemlisi, rapor klinik endikasyonları, ilgili komorbid hastalıkları, endoskopik tanıları ve sonraki yönetimi şeffaf bir şekilde içerecek şekilde, klinik endikasyonlar, ilgili komorbid hastalıklar, endoskopik tanıları ve sonraki yönetimi gibi bağımsız bir belge olarak okunmalıdır, böylece hasta bir başka birimde bir işlem sonrası komplikasyonla başvurduğunda, tüm bilgiler endoskopi raporundan kolayca elde edilebilir. Ayrıca, raporun mediko-hukuki vakalarda başvurulması gerekebileceği unutulmamalıdır.

Raporun klinik bölümünde, tüm bulguları ve sınırlamaları yansıttığından emin olmak için özen gösterilmelidir.

Özetle, kolonoskopi karmaşık bir işlemdir ve endoskopide hatalar meydana gelebilir. Teknik ve teknik olmayan becerilerin odaklı bir şekilde ele alınması, kaçınılabilir hataların insidansını azaltabilir ve kolonoskopi hastası güvenliği ve kalitesini olumlu yönde etkileyebilir.

Kaynaklar

1. Rees, C.J., et al., British Society of Gastroenterology position statement on patient experience of GI endoscopy. *Gut*, 2019: gutjnl-2019-319207.
2. Maurice, J.B., et al., Green endoscopy: using quality improvement to develop sustainable practice. *Frontline Gastroenterology*, 2021: flgastro-2021-101874.
3. British Society of Gastroenterology (BSG), Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI), and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS) GUIDANCE ON THE INDICATIONS FOR DIAGNOSTIC UPPER GI ENDOSCOPY, FLEXIBLE SIGMOIDOSCOPY AND COLONOSCOPY. 2013.
4. Ravindran, S., et al., Development and impact of an endoscopic non-technical skills (ENTS) behavioural marker system. *BMJ Simulation and Technology Enhanced Learning*, 2021. 7(1): 17-25.
5. Hicks, C.W., et al., Improving Safety and Quality of Care With Enhanced Teamwork Through Operating Room Briefings. *JAMA Surgery*, 2014. 149(8): 863-868.
6. Matharoo, M., et al., Implementation of an endoscopy safety checklist. *Frontline Gastroenterology*, 2014. 5(4): 260-265.
7. Gralnek, I.M., et al., Guidance for the implementation of a safety checklist for gastrointestinal endoscopic procedures: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates (ESGENA) Position Statement. *Endoscopy*, 2022. 54(2): 206-210.
8. Ching, H.-L., et al., Performance measures for the SACRED team-centered approach to advanced gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*, 2022. 54(07): 712-722.
9. Everett, S.M., et al., Guideline for obtaining valid consent for gastrointestinal endoscopy procedures. *Gut*, 2016. 65(10): 1585.
10. Anderson, R., N.E. Burr, and R. Valori, Causes of Post-Colonoscopy Colorectal Cancers Based on World Endoscopy Organization System of Analysis. *Gastroenterology*, 2020. 158(5): 1287-1299.e2.
11. Cadoni, S., et al., Water Exchange Is the Least Painful Colonoscopy Insertion Technique and Increases Completion of Unsedated Colonoscopy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2015. 13(11): 1972-1980.e3.
12. Fuccio, L., et al., Water exchange colonoscopy increases adenoma detection rate: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled studies. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2018. 88(4): 589-597.e11.
13. Choy, M.C., M. Matharoo, and S. Thomas-Gibson, Diagnostic ileocolonoscopy: getting the basics right. *Frontline Gastroenterology*, 2020. 11(6): 484.
14. Gavin, D.R., et al., The national colonoscopy audit: a nationwide assessment of the quality and safety of colonoscopy in the UK. *Gut*, 2013. 62(2): 242.
15. Kaminski, M.F., et al., Performance measures for lower gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) quality improvement initiative. *United European Gastroenterology Journal*, 2017. 5(3): 309-334.
16. Kaminski, M.F., et al., Increased Rate of Adenoma Detection Associates With Reduced Risk of Colorectal

- Cancer and Death. *Gastroenterology*, 2017. 153(1): 98-105.
17. Manfredi, M.A., et al., Electronic chromoendoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2015. 81(2): 249-261.
 18. Repici, A., et al., Artificial intelligence and colonoscopy experience: lessons from two randomised trials. *Gut*, 2022. 71(4): 757.
 19. Kröner, P.T., et al., Artificial intelligence in gastroenterology: A state-of-the-art review. *World journal of gastroenterology*, 2021. 27(40): 6794-6824.
 20. Messmann, H., et al., Expected value of artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*, 2022. 54(12): 1211-1231.
 21. Siau, K., et al., Direct observation of procedural skills (DOPS) assessment in diagnostic gastroscopy: nationwide evidence of validity and competency development during training. *Surgical endoscopy*, 2020. 34(1): 105-114.
 22. Ravindran, S., et al., Teamworking in endoscopy: a human factors toolkit for the COVID-19 era. *Endoscopy*, 2020. 52(10): 879-883.
 23. Ravindran, S., et al., Development of the "Teamwork in Endoscopy Assessment Module for Endoscopic Non-Technical Skills" (TEAM-ENTS) behavioral marker system. *Endoscopy*, 2022(EFirst).
 24. Lee, T.J., et al., Development of a national automated endoscopy database: The United Kingdom National Endoscopy Database (NED). *United European gastroenterology journal*, 2019. 7(6): 798-806.
 25. Rey, J.F., R. Lambert, and E.Q.A.C. and the, ESGE Recommendations for Quality Control in Gastrointestinal Endoscopy: Guidelines for Image Documentation in Upper and Lower GI Endoscopy. *Endoscopy*, 2001. 33(10): 901-903.

Your colonoscopy briefing

UEG Week

- 'Artificial intelligence – aided colonoscopy does not increase adenoma detection rate in routine clinical practice' session at UEG Week 2022 [<https://ueg.eu/library/artificial-intelligence-aided-colonoscopy-does-not-increase-adenoma-detection-rate-in-routine-clinical-practice/252643>]
- 'When and how do we do surveillance colonoscopy?' session at UEG Week 2022 [<https://ueg.eu/library/when-and-how-do-we-do-surveillance-colonoscopy/252427>]
- 'Role of AI in colonoscopy detection of advanced lesions' session at UEG Week 2022 [<https://ueg.eu/library/role-of-artificial-intelligence-in-colonoscopy-detection-of-advanced-lesions/253021>]
- 'Interruption of anti-thrombotic therapies and risk of post-colonoscopy thromboembolic events: a real-world cohort study' session at UEG Week 2022 [<https://ueg.eu/library/interruption-of-anti-thrombotic-therapies-and-risk-of-post-colonoscopy-thromboembolic-events-a-real-world-cohort-study/252859>]
- 'Systemic review and meta-analysis: the global three-year post-colonoscopy colorectal cancer rate as per the world endoscopy organization methodology' session at UEG Week 2022 [<https://ueg.eu/library/systematic-review-and-meta-analysis-the-global-three-year-post-colonoscopy-colorectal-cancer-rates-as-per-the-world-endoscopy-organization-methodology/252521>]

Standards and Guidelines

- Hassan, C., East, J., Radaelli, F., Spada, C., Benamouzig, R., Bisschops, R., Bretthauer, M., Dekker, E., Dinis-Ribeiro, M., Ferlitsch, M., Fuccio, L., Awadie, H., Gralnek, I., Jover, R., Kaminski, M. F., Pellisé, M., Triantafyllou, K., Vanella, G., Mangas-Sanjuan, C., Frazzoni, L., ... Dumonceau, J. M.

(2019). Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy*, 51(8), 775–794. <https://doi.org/10.1055/a-0959-0505> [<https://ueg.eu/library/bowel-preparation-for-colonoscopy-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-guideline-update-2019/231355>]

- Hassan, C., Antonelli, G., Dumonceau, J. M., Regula, J., Bretthauer, M., Chaussade, S., Dekker, E., Ferlitsch, M., Gimeno-Garcia, A., Jover, R., Kalager, M., Pellisé, M., Pox, C., Ricciardiello, L., Rutter, M., Helsingen, L. M., Bleijenberg, A., Senore, C., van Hooft, J. E., Dinis-Ribeiro, M., ... Quintero, E. (2020). Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*, 52(8), 687–700. <https://doi.org/10.1055/a-1185-3109> [<https://ueg.eu/library/post-polypectomy-colonoscopy-surveillance-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-guideline-update-2020/234068>]
- Hassan, C., Wysocki, P. T., Fuccio, L., Seufferlein, T., Dinis-Ribeiro, M., Brandão, C., Regula, J., Frazzoni, L., Pellise, M., Alfieri, S., Dekker, E., Jover, R., Rosati, G., Senore, C., Spada, C., Gralnek, I., Dumonceau, J. M., van Hooft, J. E., van Cutsem, E., and Ponchon, T. (2019). Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy*, 51(3), 266–277. <https://doi.org/10.1055/a-0831-2522> [<https://ueg.eu/library/endoscopic-surveillance-after-surgical-or-endoscopic-resection-for-colorectal-cancer-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-and-european-society-of-digestive-oncology-esdo-guideline/203039>]

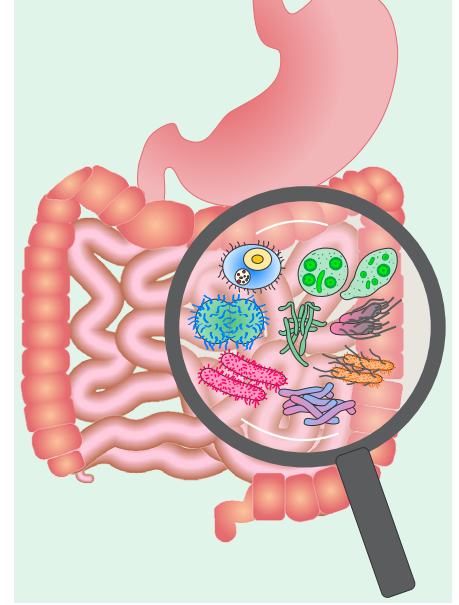
İBH biyobelirteçleri ile ilgili hatalar ve önleme yolları

Christopher Palmer-Jones ve James C. Lee

Çeviri: Uz. Dr. Oğuz Kağan Bakkaloğlu

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) yönetimindeki karmaşıklık, büyük oranda Crohn hastalığı ve ülseratif kolitin heterojen klinikleriyle açıklanabilir.¹ Hastalık dağılımı ve/veya davranışındaki belirgin farklılıkların ötesinde, İBH'nin birçok yönünün hastalar arasında dramatik – ve genellikle beklenmedik – şekilde farklılaştığı bilinmektedir. Bu, hastalığın klinik seyri ve komplikasyonların gelişiminin^{2,3} yanı sıra tedavilerin etkinliği, tolere edilebilirliği ve toksisitesini de içerir.⁴ Her hastanın doğru tedaviyi doğru zamanda almasını sağlamak bu nedenle umulduğu kadar kolay değildir. Gerçekten de, mevcut tedavi stratejilerinin çoğu hala – bir ölçüde – “deneme-yanılma” yaklaşımına dayanmaktadır ve güncel klinik yaklaşımdaki gelişmeler, çoğunlukla bireyselleştirilmiş tedaviden ziyade daha yakın takibe (örneğin “hedefe yönelik tedavi”) dayanmaktadır.⁵ Diğer medikal alanlarda, özellikle onkolojide, biyobelirteçler kişiselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımını kolaylaştırmaya başlamıştır.^{6,7} Bir kişinin İBH tanısı aldığı anda, erken agresif tedavi gerektirip gerektirmeyeceğini ve eğer gerekecekse, hangi tedavinin en iyi olacağını öngörebilmek büyük bir ilerlemeye işaret edecektir.⁸ Bu nedenle, hem hastalığın heterojenliğini aşabilecek hem de güvenilir, prognostik (hastalık seyri) ve prediktif (tedavi yanıtı/yan etkileri) biyobelirteçlerin geliştirilmesine büyük çaba harcanmaktadır.⁹

Bu makale, İBH' da biyobelirteçlerin geliştirilmesi, yorumlanması ve uygulanmasında yapılan yaygın hataları vurgulamaktadır. Tartışma, diğer alanlardaki biyobelirteç çalışmalarından kötü tecrübe ile öğrenilen dersler de dahil olmak üzere kanıta dayalıdır. Kanıtın yetersiz olduğu durumlarda, İBH'da biyobelirteçlerin geliştirilmesi, değerlendirilmesi ve uygulanması konusundaki deneyimimize dayalı tartışma yapılmaktadır.



Hata 1 Klinik Parametrelerin Yeterli Olduğunu Düşünmek

İBH'da hastalık seyrini öngörmeye yönelik ilk girişimler büyük ölçüde klinik parametrelere odaklanmıştır. Crohn hastalığında, erken steroid ihtiyacı, genç tanı yaşı, üst GI (gastrointestinal) tutulum ve perianal hastalık gibi özelliklerin kötü prognozu öngördüğü bildirilmiştir.¹⁰⁻¹³ Buna karşılık, rektal tutulumun olmaması, yüksek eğitim düzeyi ve ileri tanı yaşı gibi özelliklerin hafif bir hastalık seyrini öngördüğü bildirilmiştir.¹⁴ Benzer, ancak daha az sayıda çalışma, ülseratif kolit (UK) için de yapılmıştır ve kadın cinsiyet ve sigara içmenin kolektomi riskini azalttığı, geniş tutulum alanı olan hastalık ve steroid / hastaneye yatış ihtiyacının ise bu riski artırdığı bildirilmiştir.¹⁵⁻¹⁷

Dikkat çekici bir şekilde, bu özelliklerin birçoğu hala mevcut hasta sınıflandırma kararlarının temelini oluşturmaktadır, ancak uzun zamandır öngörü performanslarının zayıf olduğu bilinmektedir.⁸ Aslında, bu ilişkileri ilk tanımlayan çalışmalar da, prognozu öngörme açısından kötü duyarlılık ve özgüllüklerini sıkça belgelemiştir¹² – bu durum biyobelirteç ortaya konmasına yönelik daha sonraki çabaları büyük ölçüde motive eden bir durum olmuştur.

Başka bir deyişle, klinik özellikler hastalık seyrini güvenilir bir şekilde öngörebilseydi ve dolayısıyla kişiselleştirilmiş tedaviye imkân sağlayabilseydi, diğer prognostik biyobelirteçlere hiç ihtiyaç duyulmazdı. Klinik özelliklerin sınıflandırma aracı olarak kullanılmaya devam edilmesi, alternatiflerin kısıtlılığının bir sonucudur. Sadece bu özelliklere dayanmanın, klinik kararı güvenilir bir şekilde yönlendirmek için yeterli olmadığını kabul etmek önemlidir.

Hata 2 Tahminin Ne Anlama Geldiğini Unutmak!

“Tahmin” kelimesinin sözlük tanımı, “gelecekte olacak veya olabilecek bir şeyin öngörüsü”dür. Potansiyel biyobelirteçleri eleştirel olarak değerlendirirken hatırlamaya değer olan önemli bir nokta, tahminin henüz gerçekleşmemiş bir şeyle ilgili olduğu gerçeğidir. Pek çok çalışmada, önceki şiddetli hastalığı yansıtan prediktif ve prognostik biyobelirteçler tanımlanmıştır. Örneğin, bazı çalışmalar, önceki barsak ameliyatları, önceki biyolojik tedavi ihtiyacı veya önceki komplike hastalık gibi özelliklerin daha agresif Crohn hastalığı veya azalmış tedavi yanıt oranlarını öngördüğünü bildirmiştir.¹⁸⁻²⁰ Ne yazık

ki, bu mecazi olarak, hali hazırda yanmakta olan bir şeyin yanıcı olduğunu öngörmeye benzer! Gerçekten de, bu tür hastalar komplikasyonlar nedeniyle ameliyat ve biyolojik tedavilere ihtiyaç duyduğunda, daha agresif ve dirençli bir hastalığa sahip oldukları son derece açıktır ve bunu tahmin edecek hiçbir “öngörücü”ye de gerek yoktur.

Hata 3 İlişkili olmayı Tahminle Karıştırmak

Biyobelirteç çalışmalarında yaygın bir diğer hata, belirli bir fenotip ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin aynı zamanda iyi de bir öngörücü olduğunu varsaymaktır. Ne yazık ki, bu doğru değildir – hiçbir öngörü değeri olmayan, ancak istatistiksel olarak güçlü bir ilişkiye sahip olan birçok çalışma da bunu kanıtlamaktadır.¹ Bu durumun neden böyle olduğunu – ve yerine ne aramız gerektiğini – anlamak için tıbbi olmayan bir örneği düşünmek faydalı olabilir. Sevdiğiniz spor dalındaki millî takımı düşündüğünüzde, muhtemelen maçlarının çoğunu belirli bir renkte forma ile oynayacaklardır. Sonuç olarak, o takımı desteklemek ile o renk formaya sahip olmak arasında güçlü bir ilişki olması muhtemeldir (örneğin, İngiltere futbol taraftarlarının İngiltere'yi desteklemeyenlere göre

© UEG 2023 Palmer-Jones and Lee

Cite this article as: Palmer-Jones C. and Lee J. C. Mistakes in biomarkers for IBD and how to avoid them. *UEG Education* 2023; 23: 8-11.

Christopher Palmer-Jones is a Senior Fellow in Gastroenterology and IBD at the Royal Free Hospital, Pond St, London, UK.

James Lee is a Clinician Scientist Group Leader at the Francis Crick Institute, 1 Midland Rd, London, UK where he leads the Genetic Mechanisms of Disease laboratory, and an Honorary Consultant Gastroenterologist at the Royal Free Hospital.

Illustrations: J. Shadwell

Correspondence to: james.lee@crick.ac.uk

Conflicts of interest: CPJ has no conflicts of interest. JCL reports financial support for research from GSK, consultancy fees from Abbvie, AgPlus Diagnostics, PredictImmune and C4X Discovery, and is a co-inventor on a patent, “Biomarkers for inflammatory bowel disease”.

Published online: April 6, 2023.

beyaz futbol formalarına sahip olma olasılığı istatistiksel olarak daha yüksek olacaktır). Ancak, bunu tersine çevirdiğimizde, beyaz bir futbol formasına sahip olmak İngiltere'yi desteklemenin iyi bir öngörücüsü olur mu? Cevap büyük olasılıkla "hayır" olacaktır, çünkü ilişki kesinlikle var olsa da, bu duyarlı değildir (pek çok İngiltere taraftarının beyaz bir futbol forması olmayacaktır) ve özellikle öngül de değildir (diğer birçok takım da beyaz formayla oynar, örneğin Almanya ve Real Madrid sadece iki örnektir). Peki, bu durum İBH biyobelirteçlerine nasıl uygulanır? Basitçe söylemek gerekirse, P değerinin ötesine bakmalı ve bir biyobelirtecin yararlı olup olmayacağını anlamak için duyarlılık, özgüllük ve özellikle negatif ve pozitif prediktif değerleri (NPD / PPD) gibi daha pratik ölçütleri göz önünde bulundurmalıyız.²¹ Eğer bunu yaparsak, çok güçlü istatistiksel ilişkilerin bile öngörücü olmayabileceğini hızlıca fark ederiz. Bu durum, GWAS (genom çapında ilişki çalışmaları) ilişkilerinin bireysel olarak öngörücü olarak kullanışlı olmamasının²² ve klinik parametrelerin genellikle etkisiz olmasının nedenidir. Şu anda, tüm bu ölçütler için mükemmel (ve doğrulanmış) performansa sahip olan İBH biyobelirteçleri mevcut değildir (NPD, PPD, özgüllük ve duyarlılık). Ancak, bu çok da önemli olmayabilir, çünkü bu ölçütlerin göreceli önemi klinik duruma bağlı olarak değişir. Örneğin, daha agresif tedaviye ihtiyaç duyabilecek hastaları kaçırmama hedefleniyorsa NPD ve duyarlılığın prognostik bir biyobelirteç için daha önemli olduğu kabul edilmektedir.²⁴ Yüksek bir NPD ve duyarlılık, daha düşük bir PPD / özgüllüğe rağmen, düşük hastalık progresyonu riski nedeniyle adım adım bir yaklaşımla güvenli bir şekilde yönetilebilecek hastaları etkili bir şekilde belirleyebilecek bir biyobelirtecin olduğunu gösterir. Bu tür biyobelirteçlere iyi örnekler vardır – örneğin, PredictSURE İBH'nin (PredictImmune Ltd) Crohn hastalığında ve UC'de birden fazla tedavi artışına ihtiyaç duyma gerekliliğini öngörme için NPD'si, (ilgili doğrulama kohortlarında) sırasıyla % 91 ve % 100'dür²³ ve RISK kohortunda geliştirilen modelin Crohn hastalığı komplikasyonlarını öngörme için NPD'si % 95'tir.²⁴

Hata 4 Retrospektif Çalışmalarda Neden ve Sonucu Karıştırmak

Biyobelirteç tanımlamak için retrospektif çalışmalar kullanmanın çekiciliği ortadadır – hasta kohortlarını toplamak genellikle daha kolaydır, genellikle hasta sayısı fazladır ve uzun süreli hastalık süreci hemen değerlendirilebilir, yıllarca beklemeyi gerektirmez. Ancak, retrospektif çalışmaların getirdiği içsel riskleri tanımak önemlidir, özellikle de yakın zamanda elde edilen örneklerden elde edilen verileri önceki olayları “öngörmek” için kullanırken. Bu durumda, ana endişe ters nedenselliklerdir, yani bir sonucun diğer bir sonucu öngördüğünü varsaymak, oysa

gerçekte sonucun bir neden olmasıdır. Örneğin, uzun zamandır sigara içmenin depresyona neden olabileceği tartışılmaktadır çünkü ağır sigara içenler depresyonda olma olasılığı daha yüksektir. Ancak, depresyondaki insanlar düşük ruh hallerini hafifletmek için sigara içiyorsa ne olur? Bu, neden-sonuç ilişkisini tersine çevirir ve ağır sigara içmenin depresyonun bir sonucu olma olasılığının daha yüksek olduğuna dair kanıtlar vardır.²⁵ Crohn hastalığında, çeşitli mikrobiyal antijenlere karşı seropozitiflik, komplike hastalık ve cerrahi ihtiyacını öngörmek için tekrarlı olarak ortaya konmuştur.²⁶⁻²⁸ Az sayıda hastada İBH teşhisinden önce antikor geliştiği bilirse de^{29,30} hastalık seyrini öngörmeye yönelik kanıtların neredeyse tamamı retrospektif çalışmalardan gelmektedir; bu çalışmalarda serolojik testler hastalık başladıktan yıllar sonra toplanan örnekler üzerinde yapılmıştır. Dolayısıyla, bu çalışmaların aslında gösterdiği şey, agresif bir hastalık fenotipi yaşamış olan hastaların seropozitif olma olasılığının daha yüksek olduğudur. Ters nedensellik riski bu nedenle yüksektir, çünkü antikorlar yalnızca hedef antijenlere maruz kaldıktan sonra üretilir.

Bu olasılığı destekleyecek şekilde olarak, birkaç çalışma şimdi seropozitifliğin hastalık süresi ile arttığını ve sadece az sayıda hastanın teşhis sırasında seropozitif olduğunu ortaya koymuştur.^{26,31} Prospektif bir çalışma, seropozitiflik ile gelecekteki komplike hastalık arasında bir korelasyon tanımlamıştır³² ancak öngörü performansı zayıf olup, bu ilişki sonraki bir çalışmada tekrarlanamamıştır.³⁰ Dolayısıyla, ters nedenselliğin görünen öngörücü etkinin çoğunu açıklayabileceği, çoğu serolojik pozitifliğinin komplike hastalığın sonucu olarak geliştiği ve önceden ortaya çıkmadığı görülmektedir. Anti-mikrobiyal antikorların prognostik bir biyobelirteç olarak herhangi bir faydası olup olmadığını prospektif olarak belirlemek için yeni tanı alan hastalarda daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hata 5 Uygun Bağımsız Doğrulama Yapmamak

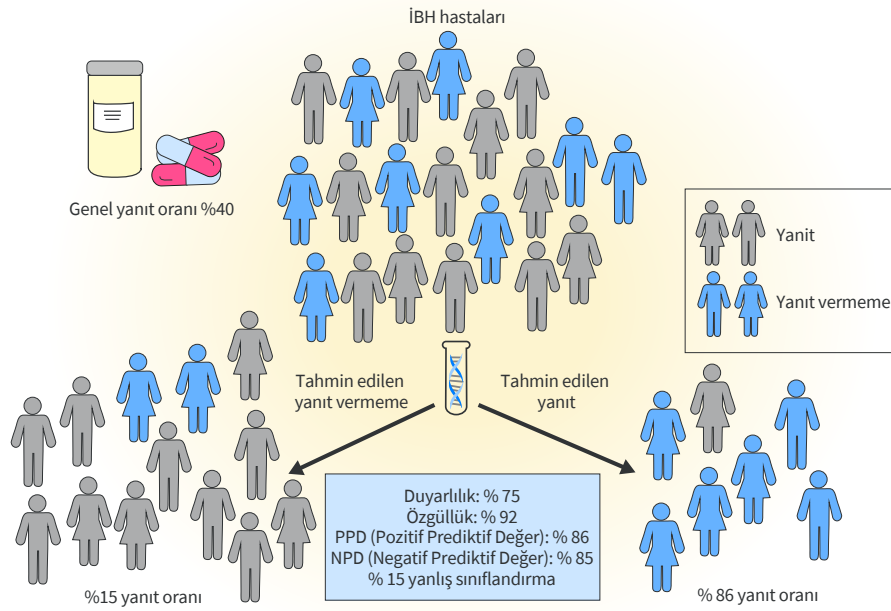
Mevcut biyobelirteç çalışmalarında belki de en yaygın hata, uygun doğrulamaların yapılmamasıdır. Bu, özellikle birden fazla 'omik' teknolojiyi birleştiren çalışmalarda önemlidir çünkü bu tür yaklaşımlar genellikle milyonlarca veriyi belirli bir sonuçla bireysel ilişkileri açısından değerlendirir. Bu doğal olarak sorunludur çünkü yeterince değişken ile ister gerçek ister sahte olsun, güçlü ilişkilerin saptanması neredeyse kaçınılmazdır.³³ Bu nedenle, gerçek ilişkileri şans eseri ortaya çıkan ilişkilerden ayırt etmek kritik öneme sahiptir ve büyük ölçüde bağımsız doğrulamaya dayanır.³⁴ Gerçekten de, uygun doğrulamaların eksikliği diğer alanlarda, özellikle onkolojide biyobelirteç başarısızlığının bir nedeni olarak defalarca ortaya konmuştur.³⁵

Neden bağımsız dış doğrulama yapılan çalışmalar bu kadar nadirdir? Kısmen bu, biyobelirteç testi için yeni hasta kohortlarının toplanmasıyla ilgili zaman ve maliyetten kaynaklanır, ancak muhtemelen doğrulama sürecinin içsel zorluklarından da kaynaklanır. Birçok umut verici biyobelirteç bağımsız kohortlarda doğrulanmaz veya doğrulansa bile performansları genellikle başlangıç kohortundakine göre daha az etkileyicidir. Bu, "Kazananın laneti" olarak bilinir ve yeni keşfedilen etkilerin genellikle abartılma olasılığını, sonraki tekrarlamaya girişimlerinin daha mütevazı sonuçlar üretme durumunu yansıtır. Ancak, bu bağımsız doğrulamaların neden bu kadar önemli olduğunu vurgulayan bir durumdur ve sevindirici bir şekilde, giderek artan sayıda çalışma iyi yapılmış doğrulamayı içermektedir. Örneğin, iki hastalık aktivite skorunun – biri kan değerlerine ve biri barsak biyopsilerine dayanan – son değerlendirmesi, iki kesitsel kohortta doğrulamayı içermiştir.³⁶ Bu nedenle, bir biyobelirteç tanımlandığı kohortta aynı zamanda prediktif performansı da değerlendiriliyorsa sorgulanmalıdır – özellikle bu tanımlama hipotez odaklı bir karşılaştırma (örneğin, bir tedaviye yanıt verme veya vermeme) ile yapılmışsa daha da önemlidir.³⁴ Vurgulanması gereken bir nokta, doğrulama eksikliği durumunda bir biyobelirtecin geçerli olmadığı otomatik olarak gösterilmez, yalnızca ek çalışmalar olmadan gerçek prediktif değerinin bilinmediğini ortaya koyar.

Tersine, doğrulama çalışmalarının sorumlu ve uygun bir şekilde yapılmasını, biyobelirteç tanımlama çalışmalarında kullanılanlara eşdeğer şekilde yapılmasını sağlamak da kritiktir.³⁴ Örneğin, biyobelirteçleri doğrulama girişimlerinin beklenen etkiyi tespit edecek kadar güçlü olması gerekir – aksi takdirde yetersiz güç nedeniyle olumsuz bir sonuç ile biyobelirteç işe yaramadığı için ortaya çıkan olumsuz sonucu ayırt etmek neredeyse imkansızdır.³⁷ Benzer şekilde, özellikle biyobelirtecin kendisi kohortlar arasındaki biyolojik farklılıklardan etkilenebiliyorsa, doğrulama çalışmalarındaki popülasyon, biyobelirtecin tanımlandığı popülasyonla benzer olmalıdır.³⁶ Daha karmaşık omik biyobelirteçler için, veri analizinin dikkatlice yapıldığından ve veri işleme hatalarının istemsiz olumlu veya olumsuz bir sonuca katkıda bulunmadığından emin olmak da çok önemlidir.³⁸

Hata 6 Bir Biyobelirtecin Ne İfade Ettiğini Anlamamak

Prediktif ve prognostik biyobelirteçleri klinik uygulamaya koymak kolay değildir. Tanımlama ve doğrulama ile ilgili zorlukların yanı sıra, bu testler klinisyenlerin alışık olduğu türden daha farklı bir bilgi sağlayacaktır. Bunun nedeni, standart kan testlerinin sağladığı gibi mevcut fizyolojinin değerlendirmesini sağlamaktan ziyade gelecekte bir şeyin olma olasılığına dair bir gösterge



Şekil 1 | Biyobelirteç Performansını Anlama. Yeni bir İBH tedavisinin genel yanıt oranı % 40'tır. Bir biyobelirteç kullanarak, hastaların bu tedaviye yanıt verip vermeyeceğini tahmin etmek mümkündür. Tahmin edilen yanıt verenlerin % 86'sı yanıt verirken, tahmin edilen yanıt vermeyenlerin % 15'i yanıt vermektedir. Bu biyobelirtecin performans özellikleri bu nedenle mükemmeldir (kutuda ayrıntılı olarak verilmiştir), ancak her 20 hastadan 2'sinin yanlış negatif ve 1'inin yanlış pozitif olacağını (yanlış sınıflandırma oranı % 15) unutmamak önemlidir. Biorender.com ile oluşturulmuştur.

sunmasıdır. Herhangi bir tahmin gibi, bu tahmin % 100 kesin olmayacak ve bir hastanın belirli bir klinik sonuca yönelik göreceli riskinin bir tahminini içerecektir.¹ Bu, iyi bir biyobelirtecin yine de bazı bireylerde "yanlış" görünmesi anlamına gelir (Şekil 1) – risk tanımının doğası gereği, öngörülen herhangi bir sonucun, ne kadar olası olursa olsun, kaçınılmaz olmadığı anlamına gelir. Risk, genellikle kötü anlaşılabilir ve daha da az iyi açıklanan bir kavramdır, ancak birkaç faydalı rehber yayınlanmıştır.^{39,40} – Şekil 2'de özetlenmiştir. Biyobelirteçlerin klinik uygulamaya girebilmesi için hem onları anlamamız hem de sonuçlarını hastalarımıza ve ailelerine açık bir şekilde ifade edebilmemiz gerekecektir – ve daha da önemlisi, bu sonuçların ne anlama geldiğini net bir şekilde ifade etmemiz gerekecektir.

Hata 7 Altta Yatan Biyolojiyi Dikkate Almamak

Teknolojik ilerlemeler sayesinde, İBH için biyobelirteç tanımlamak – geliştirmek için daha iyi bir zaman hiç olmamıştı. Bu, esas olarak, sadece birkaç gen/protein/metabolit vb. ölçülebilen küçük ölçekli deneylerle sınırlı olmaktan ziyade, binlerce potansiyel hedefin önyargısız taramalarını gerçekleştirebilmemiz nedeniyle böyledir.⁴⁰ Bu önemli bir ilerlemedir çünkü genellikle en iyi öngörücüler belirgin hedefler değil, hipotez odaklı çalışmalar için asla düşünülmeyecek olan "bilinmeyen bilinmeyenler"dir. Ancak, bu yaklaşımın bir dezavantajı, yeterince değişkenle, yanlış ilişkilerden kaçınmanın neredeyse imkansız olmasıdır.⁴² Bu nokta, [https://www.tylerveng.com/spurious-correlations] adresinde eğlenceli, ancak net bir şekilde açıklanmaktadır – bu site, yeterince veri noktası ile ortaya çıkabilecek tamamen yanlış ilişkileri vurgular (örneğin, 2000 ve 2009 yılları arasında Maine'deki boşanma oranları ile ABD kişi başına margarin tüketimi arasındaki % 99,3'lük korelasyon var!). Önemli olan, bu örnekleri yanlış olarak kolayca

com/spurious-correlations] adresinde eğlenceli, ancak net bir şekilde açıklanmaktadır – bu site, yeterince veri noktası ile ortaya çıkabilecek tamamen yanlış ilişkileri vurgular (örneğin, 2000 ve 2009 yılları arasında Maine'deki boşanma oranları ile ABD kişi başına margarin tüketimi arasındaki % 99,3'lük korelasyon var!). Önemli olan, bu örnekleri yanlış olarak kolayca

tanımlayabiliriz çünkü her bir değişkenin ne olduğunu anlıyoruz ve bu nedenle nedensel bir ilişkinin olanaksız olduğuna hızlıca karar verebiliriz. Ancak, örneğin, bir tedavi yanıtı ile belirli bir serum metabolitinin seviyeleri arasındaki yanlış bir ilişkiyi, altta yatan biyoloji hakkında bazı bilgiler olmadan tespit etmek çok daha zor olacaktır. Bu nedenle, potansiyel bir biyobelirtecin bağımsız olarak doğrulanması gerektiğinin yanı sıra biyolojik makuliyeti olup olmadığını düşünmek (bkz. Hata 5) önemlidir. Bu süreç aynı zamanda hastalık biyolojisi hakkında da yararlı içgörüler sağlayabilir. Örneğin, daha önce İBH hastalarında teşhis anında mevcut olan ve sonraki hastalık seyri ile korele olan bir CD8 T hücre transkripsiyon işareti keşfetmiştik.⁴³ Bu işaretin, antijen spesifik T hücrelerinin etkili işlevlerini giderek kaybettiği süreç olan T hücre tükenmişliği ile ilgili farklılıkları yansıttığını ortaya koymak, sadece bulgu için makul bir açıklama sağlamakla kalmadı, aynı zamanda İBH'deki prognoz biyolojisi hakkında içgörüler ve potansiyel bir tedavi hedefi sundu.⁴⁴ Önemli bir nokta; bu tür bir kontrol her zaman net cevaplar sağlamayabilir – özellikle birçok genin biyolojik rolleri bilinmediğinden dolayı – ancak makul görünmeyen herhangi bir ilişkinin dikkatli bir şekilde incelenmesini her zaman teşvik etmelidir.

Hata 8 Tek Bir Biyobelirtecin Yeterli Olacağını Düşünmek

Bir biyobelirtecin başarısından veya başarısızlığından bağımsız olarak, İBH'de kişiselleştirilmiş tıbbın potansiyelini tam



Şekil 2 | Riski İfade Etmek İçin En İyi İpuçları.

anlamıyla gerçekleştirmek için bir biyobelirteçler paneline ihtiyacımız olacağı giderek daha net hale gelmektedir – özellikle genişleyen tedavi yelpazesi ile birlikte.⁹ Örneğin, bir hastanın ciddi bir yan etki geliştirip geliştirmeyeceğini güvenilir bir şekilde öngörmek, bir hastanın tedaviye yanıt verip vermeyeceğini bilmek kadar önemlidir. Benzer şekilde, hastalık seyirinin öngörülmesi ile tedavi yanıtının öngörülmesinin birleştirilmesi, sadece daha güçlü tedavi gerektiren hastaları belirlememizi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda onlar için en uygun tedaviyi seçebilmemizi sağlar. Ayrıca, bazı biyobelirteçlerin klinik özelliklerle veya hatta diğer biyobelirteçlerle birleştirildiğinde, tek başına sağladıklarından daha fazla bilgi sağlayabileceği düşünülebilir. Bu olasılıklar, hastaların doğru zamanda doğru tedaviyi alma şansını en iyi şekilde sağlamak için resmi olarak test edilebilir ve edilmelidir.

Kaynaklar

- Verstockt, B., Parkes, M. & Lee, J. C. How Do We Predict a Patient's Disease Course and Whether They Will Respond to Specific Treatments? *Gastroenterology* 2022; 162 (5): 1383-1395.
- Jess, T. et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13 (4): 481-489.
- Solberg, I. C. et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (12): 1430-1438.
- Alsoud, D., Verstockt, B., Fiocchi, C. & Vermeire, S. Breaking the therapeutic ceiling in drug development in ulcerative colitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021; 6 (7): 589-595.
- Colombel, J. F., D'Haens, G., Lee, W. J., Petersson, J. & Panaccione, R. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis* 2020; 14 (2): 254-266.
- Sparano, J. A. et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379 (2): 111-121.
- Cardoso, F. et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (8): 717-729.
- Hart, A. L. et al. What Are the Top 10 Research Questions in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease? A Priority Setting Partnership with the James Lind Alliance. *J Crohns Colitis* 11, 204-211, doi:10.1093/ecco-jcc/jjw144 (2017).
- Noor, N. M., Verstockt, B., Parkes, M. & Lee, J. C. Personalised medicine in Crohn's disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (1): 80-92.
- Wolters, F. L. et al. Phenotype at diagnosis predicts recurrence rates in Crohn's disease. *Gut* 2006; 55 (8): 1124-1130.
- Beaugerie, L., Seksik, P., Nion-Larmurier, I., Gendre, J. P. & Cosnes, J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130 (3): 650-656.
- Loly, C., Belaiche, J. & Louis, E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43 (8): 948-954 (2008).
- Torres, J. et al. Predicting Outcomes to Optimize Disease Management in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* 2016; 10 (12): 1385-1394.
- Cosnes, J. et al. Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012; 61(8): 1140-1145.
- Solberg, I. C. et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (4): 431-440.
- Ananthakrishnan, A. N. et al. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15 (2): 176-181.
- Targownik, L. E., Singh, H., Nugent, Z. & Bernstein, C. N. The epidemiology of colectomy in ulcerative colitis: results from a population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2012; 107 (8): 1228-1235.
- Dulai, P. S. et al. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Vedolizumab Treatment in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018; 155 (3): 687-695 e10.
- Molnar, T. et al. Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37 (2): 225-233.
- Billiet, T. et al. A Matrix-based Model Predicts Primary Response to Infliximab in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (12): 1120-1126.
- Gibson, G. Going to the negative: genomics for optimized medical prescription. *Nat Rev Genet* 2019; 20 (8): 1-2.
- Lee, J. C. et al. Genome-wide association study identifies distinct genetic contributions to prognosis and susceptibility in Crohn's disease. *Nat Genet* 2017; 49 (2): 262-268.
- Biasci, D. et al. A blood-based prognostic biomarker in IBD. *Gut* 2019; 68 (8): 1386-1395.
- Kugathasan, S. et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet* 2017; 389 (10080): 1710-1718.
- Taylor, A. E. et al. Investigating the possible causal association of smoking with depression and anxiety using Mendelian randomisation meta-analysis: the CARTA consortium. *BMJ Open* 2014; 4 (10): e006141.
- Ferrante, M. et al. New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 2007; 56 (10): 1394-1403.
- Amre, D. K., Lu, S. E., Costea, F. & Seidman, E. G. Utility of serological markers in predicting the early occurrence of complications and surgery in pediatric Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (3): 645-652.
- Seow, C. H. et al. Novel anti-glycan antibodies related to inflammatory bowel disease diagnosis and phenotype. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (6): 1426-1434.
- Israeli, E. et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic antibodies as predictors of inflammatory bowel disease. *Gut* 2005; 54 (9): 1232-1236.
- Bodecker-Zingmark, L., Widbom, L., Hultdin, J., Eriksson, C. & Karlung, P. Anti-Saccharomyces cerevisiae Antibodies Are Only Modestly More Common in Subjects Later Developing Crohn's Disease. *Dig Dis Sci* 2023; 68 (3): 608-615.
- Arnott, I. D. et al. Sero-reactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with disease severity and progression, but not NOD2/CARD15 genotype. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (12): 2376-2384.
- Choung, R. S. et al. Serologic microbial associated markers can predict Crohn's disease behaviour years before disease diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43 (12): 1300-1310.
- Subramanian, J. & Simon, R. Overfitting in prediction models - is it a problem only in high dimensions? *Contemp Clin Trials* 2013; 36 (2): 636-641.
- Ransohoff, D. F. Rules of evidence for cancer molecular-marker discovery and validation. *Nat Rev Cancer* 2004; 4 (4): 309-314.
- Kern, S. E. Why your new cancer biomarker may never work: recurrent patterns and remarkable diversity in biomarker failures. *Cancer Res* 2012; 72 (23): 6097-6101.
- Argmann, C. et al. Biopsy and blood-based molecular biomarker of inflammation in IBD. *Gut* 2022; doi:10.1136/gutjnl-2021-326451.
- Duffy, M. J. et al. Validation of new cancer biomarkers: a position statement from the European group on tumor markers. *Clin Chem* 2015; 61 (6): 809-820.
- Lee, J. C., Lyons, P. A. & McKinney, E. F. Analytical Mistakes Confound Attempted Validation: A Response to "Transcription and DNA Methylation Patterns of Blood-Derived CD8+ T Cells Are Associated With Age and Inflammatory Bowel Disease But Do Not Predict Prognosis". *Gastroenterology* 2021; 160 (6): 2210-2211.
- Fagerlin, A., Zikmund-Fisher, B. J. & Ubel, P. A. Helping patients decide: ten steps to better risk communication. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103 (19): 1436-1443.
- Paling, J. Strategies to help patients understand risks. *BMJ* 2003; 327 (7417): 745-748.
- Kumar, M., Garand, M. & Al Khodor, S. Integrating omics for a better understanding of Inflammatory Bowel Disease: a step towards personalized medicine. *J Transl Med* 2019; 17 (1): 419.
- Fan, J., Han, F. & Liu, H. Challenges of Big Data Analysis. *Natl Sci Rev* 2014; 1 (2): 293-314.
- Lee, J. C. et al. Gene expression profiling of CD8+ T cells predicts prognosis in patients with Crohn disease and ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2011; 121 (10): 4170-4179.
- McKinney, E. F., Lee, J. C., Jayne, D. R., Lyons, P. A. & Smith, K. G. T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection. *Nature* 2015; 523 (7562): 612-616.
- Lemaitre, M. et al. Association Between Use of Thiopurines or Tumor Necrosis Factor Antagonists Alone or in Combination and Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *JAMA* 2017; 318 (17): 1679-1686.
- Tottrup, A., Erichsen, R., Svaerke, C., Laurberg, S. & Srensen, H. T. Thirty-day mortality after elective and emergency total colectomy in Danish patients with inflammatory bowel disease: a population-based nationwide cohort study. *BMJ Open* 2012; 2 (3): e000823.

Your biomarkers in IBD briefing

UEG Week

- 'Neo-epitope protein fragment of calprotectin derived from human neutrophil elastase (CPA9-HNE) is a novel serum calprotectin biomarker of inflammation and disease activity' session at UEG Week Virtual 2021 [https://ueg.eu/library/neo-epitope-protein-fragment-of-calprotectin-derived-from-human-neutrophil-elastase-cpa9-hne-is-a-novel-serum-calprotectin-biomarker-of-inflammation-and-disease-activity-for-ibd/247982]
- 'Circulating MIR-21 and prevalence of IBD in PSC patients' session at UEG Week 2022 [https://ueg.eu/library/circulating-mir-21-and-prevalence-of-ibd-in-psc-patients/252664]
- Peripheral blood DNA methylation profiles predict response to ustekinumab and show stability during both induction and maintenance treatment in Crohn's disease' session at UEG Week Virtual 2021 [https://ueg.eu/library/peripheral-blood-dna-methylation-profiles-predict-response-to-usteki-

numab-and-show-stability-during-both-induction-and-maintenance-treatment-in-crohns-disease/247984]

- Increased expression of serpin E1, a potential new activity marker, reflects endoscopic activity and therapeutic non-response in inflammatory bowel disease' session at UEG Week Virtual 2021 [https://ueg.eu/library/increased-expression-of-serpin-e1-a-potential-new-activity-marker-reflects-endoscopic-activity-and-therapeutic-non-response-in-inflammatory-bowel-disease/247985]

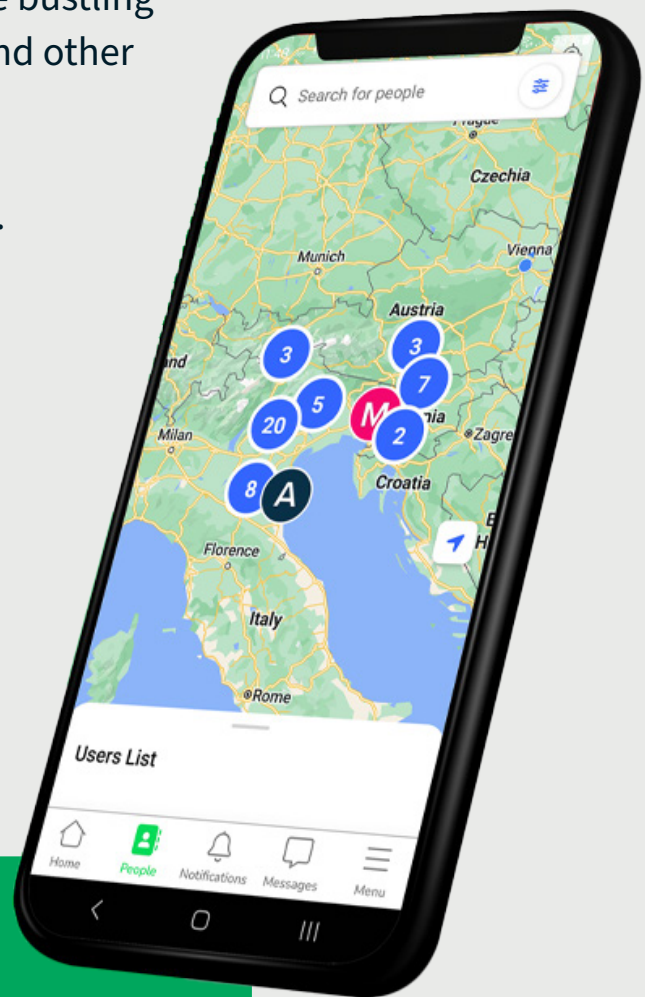
Standards and Guidelines

- Bischoff, S. C., Escher, J., Hébuterne, X., Klęk, S., Krznanic, Z., Schneider, S., Shamir, R., Stadelova, K., Wierdsma, N., Wiskin, A. E., & Forbes, A. (2020). ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition*, 39(3), 632-653. [https://ueg.eu/library/espens-guideline-clinical-nutrition-in-inflammatory-bowel-disease/173892]

Joined My Connect yet?

Connect with UEG's international digestive health community. **Find Peers**, check out the bustling **Live Feed**, diverse **Interest Groups**, and other opportunities for collaboration.

What makes My Connect great, is **you**.



my.ueg.eu/my-connect



Network.
Collaborate.
Inspire.

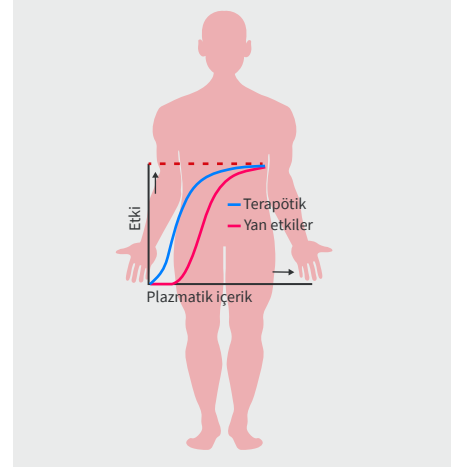
İBH'da biyolojiklerin terapötik ilaç takibinde yapılan hatalar ve önleme yolları

Konstantinos Papamichail ve Adam S. Cheifetz

Çeviri: Uz. Dr. Enes Ali Kurt

Biyolojik terapi, orta ve şiddetli inflamatuvar barsak hastalığının (İBH) tedavisinde devrim yaratmıştır. Bununla birlikte, İBH hastalarının üçte biri kadarı primer yanıt vermeyenler olup, yarısından fazlası da zaman içinde yanıtını kaybedebilir.¹ Bu istenmeyen sonuçlar farmakodinamik (mekanistik başarısızlık) veya farmakokinetik (FK) nedenlerle açıklanır. Anti-ilaç antikorlarının (ADA- anti drug antibodies) oluşmasıyla gelişen başarısızlığa immünojenisite denir.¹ Primer yanıtızsızlık (PNR-Primer Non Response) veya sekonder yanıt kaybı (SLR – Secondary Loss of Response) ortamında ilaç konsantrasyonlarının ve anti-ilaç antikor (ADA) seviyelerinin ölçümü olarak tanımlanan reaktif terapötik ilaç izleme (TDM – Therapeutic Drug Monitoring), sorunu anlamaya yardımcı olabilir. Ancak proaktif TDM olarak adlandırılan, hedeflenen terapötik ilaç konsantrasyonunu elde etmek ve sürdürmek için ilaç konsantrasyonları ile birlikte ADA'yı rutin olarak ölçerek PNR ve SLR'yi önlemeye çalışmak daha mantıklı olacaktır.

İBH hastalarında biyolojik ilaçların TDM'sini yaparken kaçınılması gereken bazı yaygın hataları ve önemli problemleri bu metinde tartışacağız. Bu tartışma, mümkün olduğu ölçüde kanıt ve alandaki klinik deneyimize dayanmaktadır.



Hata 1 Biyolojik tedaviye primer yanıt vermeyen veya sekonder yanıt kaybı olan hastalarda yalnızca ampirik doz artırımı yapmak ve reaktif TDM'yi uygulamamak

Reaktif TDM, olumsuz sonuçların altında yatan mekanizmaları tanımlayarak PNR veya SLR'nin yönetimini rasyonel hale getirmiştir. Reaktif TDM, tedavinin bireyselleştirilmesine yardımcı olabilir; örneğin subteröpatik ilaç konsantrasyonuna sahip veya düşük titreli ADA'sı olan hastalarda ilaç dozunun artırılması gibi. İlaç konsantrasyonlarının ölçümü ve birlikte ADA için test yapılması, mekanik problemi olan ve yeterli ilaç konsantrasyonuna sahip bir hastaya aynı ilacın daha fazla verilmesini önerir. Sonrasında bu ilacın sınıfını değiştirmek gerekecektir.^{2,3} Reaktif TDM, ampirik tedavi optimizasyonuna kıyasla endoskopik remisyon oranlarını artırır ve hastaneye yatışları azaltır.⁴ Ayrıca reaktif TDM, yalnızca klinik semptomlara dayalı ampirik ilaç optimizasyonundan daha uygun maliyetlidir.⁵ Aktif hastalığın, C-reaktif protein (CRP) ve fekal kalprotektin gibi biyobelirteçler ile histolojik değerlendirmeli endoskopik işlem dahil olmak üzere objektif

inflamasyon ölçümleriyle her zaman doğrulanması gerekir.

Hata 2 Yenisine geçmeden önce mevcut biyolojik ilacı yeterince optimize edememek

Reaktif TDM kullanılırken yaygın bir hata, tedaviyi optimize etmeden tedaviyi bırakmaktır. Sonraki biyolojik tedaviler genellikle daha az etkinlik gösterdiğinden bu önemlidir. Perianal fistülizan crohn ve akut ciddi ülseratif kolit gibi bazı spesifik İBH fenotipleri için sınırlı sayıda farmakolojik seçenekler mevcuttur. Reaktif TDM, anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF) tedavisi, özellikle de infliksimab (IFX) kullanımında çok önemlidir. Yeterli ilaç konsantrasyonuna rağmen bir anti-TNF'den vazgeçmek, sadece o ajanda değil tüm anti-TNF'lerde mekanik bir başarısızlık olduğunu gösterir. Bu nedenle, en az 10-15 µg/ml'lik bir infliksimab veya adalimumab konsantrasyonu elde edilene kadar tedavinin kesilmesinin düşünülmemesi önerilir.⁶ Bununla birlikte, çok yüksek ilaç klerensi ve doz artırımını sınırlayan finansal sorunlar da dahil olmak üzere çeşitli nedenlerle bu ilaç konsantrasyonlarına ulaşılamayabilir.

Hata 3 Anti-TNF tedavisinin optimizasyonu için proaktif TDM kullanmayı yalnızca reaktif TDM yapmak

Kümülatif kanıtlar, anti-TNF tedavisinin proaktif TDM'sinin ampirik tedavi optimizasyonunun reaktif TDM'den daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Retrospektif çalışmaları ve randomize kontrollü çalışmaları (RKÇ'ler) içeren yeni bir meta-analiz, anti-TNF tedavisinin proaktif TDM'sinin, standart bakıma veya reaktif TDM'ye göre daha düşük tedavi başarısızlık oranları ile ilişkili olduğunu buldu. Üstelik proaktif tedaviyi, standart bakıma göre daha yüksek endoskopik remisyon oranlarıyla ilişkilendirildi.⁷ Pediatrik crohn popülasyonu ilgili yeni bir RKÇ'ye göre; infliksimab ile indüksiyon tedavisine yanıt veren, biyolojik naif hasta grubunda, proaktif TDM'yi, klinik bazlı dozlamaya kıyasla, kortikosteroid içermeyen sürdürülebilir klinik remisyon ve endoskopik iyileşme oranları açısından daha üstün olduğu gösterildi.⁸ Proaktif TDM'nin kullanılmasını gerektiren bir diğer senaryo, yan etki nedeni ile immunomodülatör kullanılmayan ve sadece IFX monoterapisi alan hasta grubunda, biyolojik tedavinin dozunu azaltma ve kesmenin planlamasına olanak sağlamasıdır. İlaç

© UEG 2023 Papamichail and Cheifetz

Cite this article as: Konstantinos Papamichail and Adam S. Cheifetz. Mistakes in therapeutic drug monitoring of biologics in IBD and how to avoid them. *UEG Education* 2023; 23: 13-18.

Konstantinos Papamichail is a Physician Scientist at the Center of Inflammatory Bowel Disease at Beth Israel Deaconess Medical Center and an Assistant Professor of Medicine at Harvard Medical School. Adam S. Cheifetz is the Director of the Center of

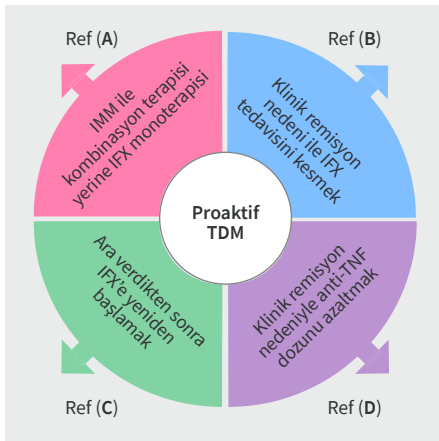
Inflammatory Bowel Disease at Beth Israel Deaconess Medical Center, 330 Brookline Ave, Boston, MA 02215, US, and an Assistant Professor of Medicine at Harvard Medical School. Illustrations: J. Shadwell

Correspondence to: kpapamic@bidmc.harvard.edu

Conflicts of interest: KP received lecture/speaker fees from Physicians Education Resource LLC and Grifols; scientific advisory board fees from ProCiseDx Inc and Scipher Medicine

Corporation; and serves as a consultant for Prometheus Laboratories Inc. ASC served as a consultant and or advisory board member for Janssen, Abbvie, Protagonist, Spherix, Artizan, Food is Good, Clario, Pfizer, Fresenius Kabi, Artugen, ProCiseDx, Prometheus, Equillium, Samsung, Arena, Grifols, Bacainn, Bristol Myers Squibb, Takeda; unbranded speaker for BMS and Abbvie

Published online: 22 June, 2023.

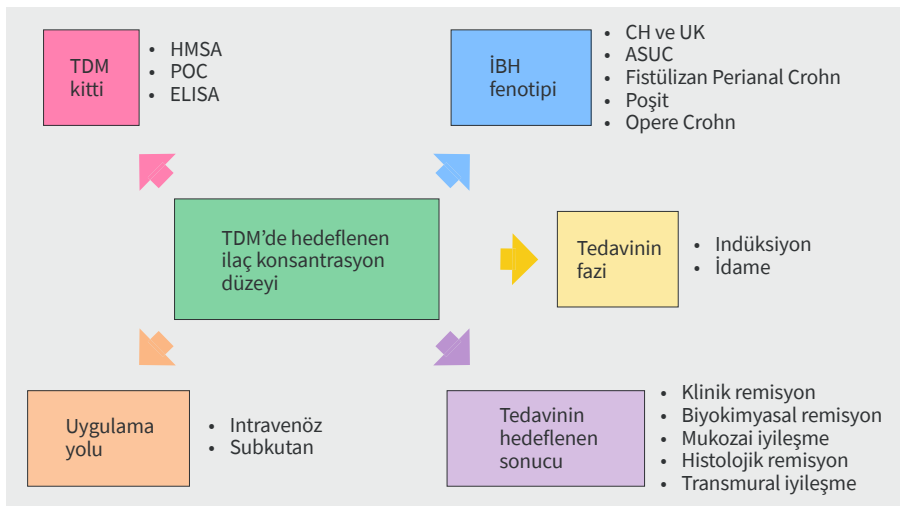


Şekil 1 | Klinik pratikte proaktif terapötik ilaç izlemenin potansiyel uygulamaları. TDM: terapötik ilacın izlenmesi; IFX: infliximab; TNF: tümör nekroz faktörü; IMM: immüno-modülatörler. Ref (A) 31, 56 ve 60-62, Ref (B) 63-67, Ref (C) 68-71 ve Ref (D) 72-79.

kesilmesinin ardından yeniden IFX başlanacak hastalarda yine proaktif TDM önerilmektedir (Şekil 1).

Hata 4 Tüm hastalara aynı ilaç konsantrasyonu aralığını hedeflemek

Hedefe yönelik biyolojik ilaç konsantrasyonları, tedavi fazına, İBH fenotipine, kullanılan kite ve ilaç uygulama yoluna göre değişebilir (Şekil 2). Çoğu çalışma, endoskopik ve histolojik iyileşme de dahil olmak üzere daha sıkı terapötik sonuçlara ulaşmak için daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulduğunu ileri sürmektedir. Son veriler, infliximab ve vedolizumabın intravenöz uygulamayla karşılaştırıldığında subkutan uygulanmasının, farmakokinetik farklılıklarından dolayı serumda birkaç kat daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaştığını göstermektedir.^{9,10}



Şekil 2 | Terapötik ilaç izlemede hedeflenen biyolojik ilaç konsantrasyon aralığı ilişkili faktörler. TDM: therapeutic drug monitoring (terapötik ilaç izleme); HMSA: homogenous mobility shift assay (homojen hareketlilik değişim analizi); POC: point-of-care (klinik bakım noktası); ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay (Enzim bağlı immünosorbent analiz); İBH: inflammatuar barsak hastalığı; CH: crohn hastalığı; UK: ülseratif kolit, ASUC: akut şiddetli ülseratif kolit.

Ek olarak, enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (ELISA), homojen hareket kayma testi (HMSA) ve hasta başı tahlilleri gibi çeşitli tahliller arasında biyolojik ilaç konsantrasyonlarını ölçerken farklılıklar olabilir.¹¹⁻¹⁴ Daha da önemlisi, indüksiyon aşamasında idame aşamasına kıyasla daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına ihtiyaç vardır. Son olarak, perianal fistülize CH gibi daha karmaşık fenotipe sahip hastalar için muhtemelen daha yüksek ilaç konsantrasyonlarına gerek vardır.¹⁵ Sonuç olarak, biyolojik maddeleri optimize etmek için TDM gerçekleştirirken "herkese uyan tek çözüm" konseptini uygulamak bir hatadır. Daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşıma ihtiyaç mevcuttur.

Hata 5 İlaç karşıtı antikor (ADA) titrelerinin yanlış yorumlanması nedeniyle immünojenite ile mücadele edilememesi

ADA titrelerinin yanlış yorumlanması yaygın bir hatadır, çünkü titreler genellikle çeşitli analizlerde farklı birimlerde tanımlanır ve bu sonuçlar doğrudan karşılaştırılmaz (Tablo 1). ATI (antibodies to infliximab) ölçümü için piyasada bulunan üç ELISA'yı değerlendiren bir çalışma, LISA-TRACKER testi (Theradiag) ile değerlendirildiğinde, daha önce tedavi optimizasyonuna yanıt eksikliğiyle ilişkilendirilen eşğin 200 ng/mL olduğunu gösterdi.¹⁶ RIDASCREEN testinde (r-biopharm) yaklaşık 60 ng/mL'ye eşdeğerdir ve Promonitör testinde (Grifols) 22,9 ile 41 AU/mL arasındadır.¹⁷ Durumu daha da karmaşık hale getiren de bu ADA titrelerinin ilaca toleranslı ve ayrıca ilaca duyarlı bir tahlil ortamında değerlendirilmesi gerekir; bunlardan ikincisi yalnızca ilaç konsantrasyonları saptanamadığında ADA'yı ölçebilir. Sonuç olarak hekimler ADA titresinin yüksek olmasını yanlış yorumlayıp ilaç değiştirebilirler. Doğru yorumlanırsa, doz

optimizasyonu ve/veya IMM eklenmesi yoluyla immünojenitenin üstesinden gelme girişiminde bulunulabilir. Kit üreticisinin, hangi yüksek seviyeli antikor ölçtüğünün bilinmesi kritik öneme sahiptir. Antikoru, farklı analizlerle değerlendirilen infliximab titreleriyle İBH'deki terapötik sonuçlar arasındaki ilişkisi Tablo 1'de açıklanmaktadır.

Hata 6 Klinik remisyon nedeniyle anti-TNF'nin azaltılması düşünüldüğünde, proaktif TDM'nin ihmal edilmesi

Artan veriler, proaktif TDM'nin, klinik remisyon nedeniyle İBH hastalarında anti-TNF tedavisinin azaltılması düşünüldüğünde; doz aralıklarının uzatılması, dozun azaltılması ve kombinasyon tedavisi durumunda IMM'nin durdurulması dahil olmak üzere farklı klinik kararlara etkili bir şekilde rehberlik edebileceğini göstermektedir. TAXIT RCT, infliximabın dip konsantrasyonları (c-trough, yeni dozdan hemen önceki en alt seviye) 7 µg/mL'den yüksek olan İBH hastalarında doz azaltımının güvenli (alevlenmenin veya inflammatuar belirteçlerde artışın olmadığı durumda) ve maliyet etkin olduğunu gösterdi.¹⁸ Fransa'da yapılan bir çalışma, klinik remisyonu olan hastalarda TDM bazlı infliximab azaltımının (ilaç konsantrasyonları 7 µg/ml'den yüksek), sadece semptomlara dayalı ampirik doz azaltımına kıyasla daha az nüks ile ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁹ Aynı grup, infliximabın dozunun azaltılmasından sonra yeterli bir dip konsantrasyonun sürdürülmesi için proaktif TDM'nin önemli olduğunu gösterdi.²⁰ Drobne ve meslektaşları tarafından yapılan bir araştırma, Crohn hastalarında IMM'nin kesildiği sırada ≥5 µg/ml olan infliximab konsantrasyonlarının, sonra uzun vadeli yanıtla ilişkili olduğunu buldu.²¹ Adalimumabda ise 12,2 µg/mL'den yüksek konsantrasyonlar, İBH hastalarında başarılı bir doz azaltımı ile ilişkilendirilmiştir.²² Tedavinin hafifletilmesi için proaktif TDM kullanıldığında 'herkese uyan tek çözüm' yaklaşımının da uygulanmaması gerektiğini belirtmek isteriz. Perianal fistülize CD gibi daha karmaşık İBH fenotipine sahip hastalar için daha yüksek ilaç konsantrasyonu eşikleri gerekli olabilir. PRECISION RCT'de, supratherapötik ilaç konsantrasyonlarının >3 µg/ml olduğunu varsayarak, proaktif TDM'ye dayalı infliximabın dozunun düşürülmesi sonrasında üç hastada perianal fistül nüks ettiği görüldü. Daha önce gösterildiği gibi, bu İBH popülasyonu için supratherapötik infliximab konsantrasyonları muhtemelen 15-20 µg/ml'den yüksektir.¹⁵ Özellikle hastalar, farklı ilaç konsantrasyonu eşik değerlerine ihtiyaç duyabilirler.

Hata 7 İndüksiyon tedavisi sırasında TDM'nin faydalı olmayacağını sanmak

Hastalarda tipik olarak aktif hastalık (düşük albümin ve yüksek CRP seviyeleri ile birlikte)

TDM kiti	ATI units	Kitin tipi	ATI titer	Terapötik sonuçlar	Ref
ELISA	ng/ml	RIDASCREEN (r-biopharm)	<282	Tedavinin optimizasyonu ile yüksek oranda başarı	40
			>222	İmmünajenesitenin üstesinden gelememe	41
	U/ml	LISA-TRACKER (Theradiag)	>200	Tedavinin optimizasyonuna yanıtızlık	42
			IDKMonitor (Immundiagnostik)	<10	Klinik remisyonun yeniden yakalanması
		Prometheus Laboratories	>30	Doz optimizasyonuna yanıtızlık	44
			>8	Daha kısa klinik yanıt	45
	µg/ml	Janssen (in house)	>4.9	İkincil yanıt kaybı	46
		Anti-human lambda chain antibody (in house)	≥4	Tedaviyi kesme	47
			>9	Anti-TNF ajanı değişiminin, doz arttırımına tercih edilmesi	48
		>4.3 ^a	14. Haftada primer yanıtızlık	49	
		>2.5 ^b			
HMSA	U/ml	Anser IFX (Prometheus Laboratories)	<3.1	Biyokimyasal remisyon (CRP≤5 mg/L)	50
			≥10	Adalimumab için immünojenite	51
			<8.8	İlaç retansiyonu	52
			>9.1	SLR sonrası doz arttırımına yanıt alınamaması	53
			>12	Cerrahi için yüksek risk	54
			<3.3	Ayralama sonrası endoskopik remisyon	55
			>9.1	İlacın kesilmesi/infüzyon reaksiyonu	56
			≤8.5	İlaç konsantrasyonu ≥ 5µg/ml ve ATI yok	57
			>10	Yanıtızlık	58
ECLIA	ng/ml	DoseASSURE IFX (Esoterix-Labcorp)	<197	ATI geri çevrimi	59
			>23	İlaç klirensinin artması	

^a2.hafta; ^b6.hafta, ATI: İnfliksımab karşıtı antikor, ELISA: Enzim ilişkili immünabsorbent kit; HMSA: Homojen mobility shift kiti; IMM: İmmunomodülatör; CRP: C-reaktif protein; SLR: sekonder yanıt kaybı

Table 1 | Association of antibody to infliximab titers evaluated with different assays with therapeutic outcomes in patients with IBD.

olduğundan ve bir anti-TNF başlatıldığında artan ilaç klirensine sahip olduğundan, indüksiyon sırasındaki TDM, idame fazına göre daha kritik olabilir. İlaç klirensinin hızlanması, erken ADA oluşumu açısından hastaları daha yüksek riske sokar.²³ ÜK'de yapılan prospektif bir çalışma, orta ila şiddetli ÜK'li hastalarda indüksiyon tedavisi sırasında ATI'nin 18. gün gibi erken bir zamanda gelişebileceğini ve bu durumun tedavi başarısızlığına yol açabileceğini gösterdi.²⁴ Çok sayıda çalışma, indüksiyon tedavisi sırasında ve sonrasındaki erken dönemde daha yüksek biyolojik ilaç konsantrasyonlarının, daha yüksek oranda olumlu terapötik sonuçlarla ilişkili olduğunu bulmuştur.²⁵ Üçüncü, özellikle de dördüncü infliximab infüzyonu için farmakokinetik kontrol panelinin tahminlerine bağlı kalınmasının, daha yüksek tedavi yanıtı ve ADA oluşumunun

azalmasıyla ilişkili olduğu dikkate değerdir.²⁶ Yakın zamanda pediatrik popülasyonu içeren İBH'lilerde yapılan bir çalışmada, standart indüksiyonlu infliximab tedavisiyle karşılaştırıldığında, proaktif TDM'ye dayanan erken tedavi optimizasyonunun, 52. haftada daha yüksek kombine kortikosteroid içermeyen klinik ve biyobelirteç remisyonuyla (CRP < 5 mg/L) ilişkili olduğunu gösterdi (sırasıyla % 83 vs % 40, p<0,001).²⁷

Hata 8 İlaç karşıtı antikor geliştirmeye yatkın hastalarda immünojeniteyi önlemek için gerekli terapötik stratejilerin uygulanmaması

ADA geliştirmeye eğilimli hastaların belirlenmesi (Şekil 3) hayati öneme sahiptir. Çünkü immünojenite, tedavinin başarısızlığı

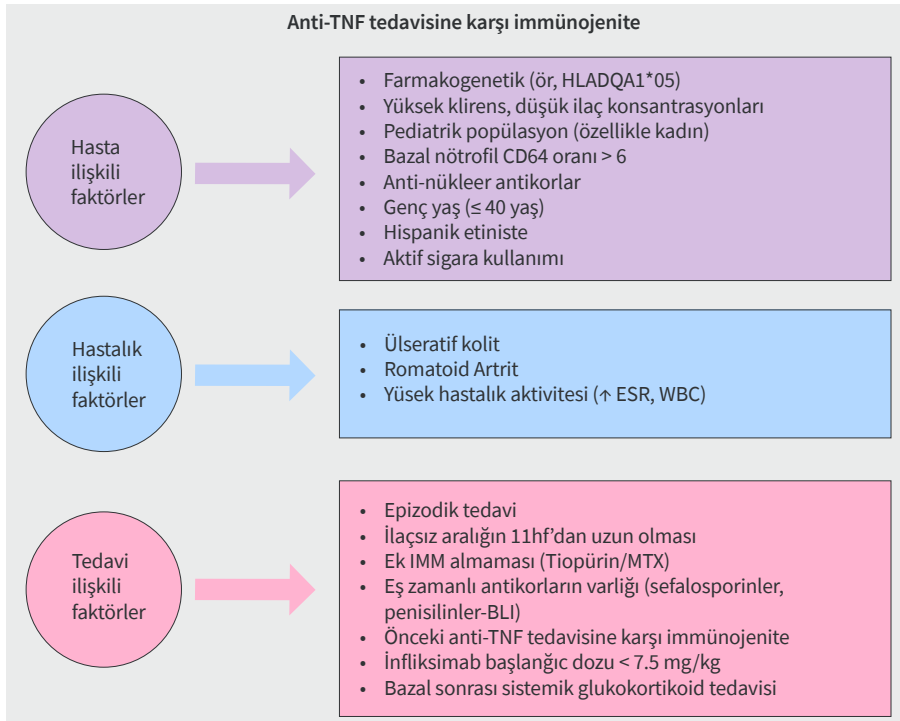
ve ilacın kesilmesiyle ilişkilendirilmektedir.²⁸ Bu durumlarda immünojeniteden korumak için bir IMM, IMM'nin kullanılmadığı özellikli durumlarda ise proaktif bir TDM gereklidir.^{29,30} Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, HLA-DQA1*05 varyantı olan ve anti-TNF tedavisi alan hastalarda, artan immünojenite ve SLR riski ile ilişkili olduğunu gösterdi.³⁰ Ancak proaktif TDM yapıldığında immünojenite ve SLR riskinin azaldığı görülmektedir.³¹⁻³³

Hata 9 TDM'yi uygularken farmokokinetik panel kullanmamak

Kümülatif kanıtlar, İBH tipi, ilacın türü, cinsiyet, CRP, albümin, ağırlık, eşzamanlı IMM kullanımı, önceki ilaç konsantrasyonları ve bireysel dozajı belirlemek için anti-ilaç antikorları gibi faktörleri içeren FK panel kullanımının, terapötik sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir.³⁴ PRECISION çalışması, FK kontrol paneli kullanılan proaktif TDM'nin, bir yıllık takip sonrasında geleneksel dozlamaya kıyasla daha yüksek oranda kalıcı klinik remisyonla yol açabildiğini gösterdi (sırasıyla % 88 vs % 64, p=0,017).³⁵ Ayrıca proaktif TDM grubundaki hastaların fekal kalprotektin düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla 47 mg/g vs 144 mg/g, p=0,031).³⁵ Juncosa ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, infliximab ile tedavi edilen İBH hastalarında FK kontrol paneli rehberliğinde doz ayarlamaları uygulandıktan sonra klinik remisyon oranı % 65,7'den % 80,4'e yükseldi.³⁶ Dubinsky ve ark. bir başka gerçek yaşam kohortunda, FK panel eşliğinde infliximab dozlaması yapılmamasının, immünojenite ve tedavinin sonlandırılması açısından bir risk faktörü olduğunu gösterdi.²⁶

Hata 10 Aynı hastada TDM yapılırken farklı testlerin kullanılması

Ön veriler, serum ilaç konsantrasyonlarını değerlendirirken, daha önce infliximab, adalimumab ve ustekinumab için ELISA ve HMSA arasında gösterildiği gibi, farklı testler arasında niceliksel ve niteliksel tutarsızlıklar olabileceğini düşündürmektedir.^{12,13,14} Bu aynı ölçüm yöntemi kullanan farklı ticari kitleler için de geçerli olabilir. Örneğin, hem infliximab 37 hem de golimumab için farklı ELISA ticari kitleleri arasında önemli farklılıklar bulundu.¹¹ Dahası ELISA, HMSA ve elektrokemilüminesans immünoassay (ECLIA) gibi farklı testlerde titreler genellikle farklı birimlerle ifade edildiğinden (Tablo 1) ADA'ların doğru bir şekilde yorumlanması kolay değildir. Leuven'in yaptığı bir çalışma, birinci nesil ELISA ile değerlendirilen 8 µg/ml infliximab ADA titresinin, ikinci nesil ELISA ile ölçülen 374 ng/ml titresini ve kullanıma hazır ELISA kiti ile ölçülen 119 ng/ml titresinin benzer bir etkiye sahip olduğunu gösterdi.³⁸ Sonuç olarak, ADA seviyeleri testler arasında doğrudan karşılaştırılmaz. Düşük veya yüksek titrelere ilişkin eşikler yeterince



Şekil 3 | IBD ve diğer immün aracı inflamatuvar bozukluklarda anti-TNF tedavisinin immünojenitesine katkıda bulunan faktörler. BLI: β-laktamaz inhibitörleri; TNF: tümör nekroz faktörü; ADA: ilaç karşıtı antikorlar; ESR: eritrosit sedimentasyon hızı; IMM: immünomodülatörler; WBC: beyaz kan sayımı; MTX: metotreksat. Ref 28, 31, 33, 47 ve 80-94..

tanımlanamaz. Testler arasındaki tutarsızlıklar, genellikle hedefe yönelik ilaç konsantrasyonu eşik değerlerine ve aşılması mümkün olan ADA titresi eşik değerlerine bağlı olduğundan uygunsuz klinik kararlara yol açabilir. En azından testlerin ve ölçüm birimlerinin birbirine dönüştürülmesi-uyumu mümkün olana kadar her bir hastanın takibi için aynı testin kullanılması mantıklı olacaktır.³⁹ Hekimlerin seçtikleri test ile birlikte ADA'yı rahatlıkla yorumlayabileceğine inanıyoruz.

Kaynaklar

1. Fine S, Papamichael K, Cheifetz AS, et al. Etiology and management of lack or loss of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* (N Y) 2019; 15: 656-665.
2. Roblin X, Rinaudo M, Tedesco E, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1250-1256.
3. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 522-530.
4. Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, et al. Therapeutic drug monitoring to guide infliximab dose adjustment is associated with better endoscopic outcomes than clinical decision making alone in active inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1202-1209.
5. Marquez-Megias S, Nalda-Molina R, Sanz-Valero J, et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring of anti-tnf therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Pharmaceutics* 2022; 14: 1009.
6. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2021; 116: 2014-2025.
7. Sethi S, Dias S, Kumar A, et al. Meta-analysis: the efficacy of therapeutic drug monitoring of anti-TNF-therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2022. Online ahead of print. <http://doi.org/10.1111/apt.17313>.
8. Kang B, J S Moon, Y J Lee, et al. Proactive dosing is superior to clinically based dosing in terms of endoscopic healing in paediatric patients with Crohn's disease receiving maintenance infliximab: A randomized controlled trial. *J Crohn's Colitis* 2023; 17(Supplement_1): i159.
9. Bergqvist V, Holmgren J, Klintman D, Marsal J. Real-world data on switching from intravenous to subcutaneous vedolizumab treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55:1389-1401.
10. Little RD, Ward MG, Wright E, et al. Therapeutic drug monitoring of subcutaneous infliximab in inflammatory bowel disease-understanding pharmacokinetics and exposure response relationships in a new era of subcutaneous biologics. *J Clin Med* 2022;11:6173.
11. Berger AE, Duru G, de Vries A, et al. Comparison of immunoassays for measuring serum levels of golimumab and antibodies against golimumab in ulcerative colitis: a retrospective observational Study. *Ther Drug Monit* 2019; 41: 459-66.
12. Papamichael K, Clarke WT, Vande Castele N, et al. Comparison of assays for therapeutic monitoring of infliximab and adalimumab in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 839-841.
13. Verdon C, Vande Castele N, Heron V, Germain P, Afif W. Comparison of serum concentrations of ustekinumab obtained by three commercial assays in patients with Crohn's disease. *J Can Assoc Gastroenterol* 2020; 4: 73-77.
14. Cherry M, Dutzer D, Nasser Y, et al. Point-of-care assays could be useful for therapeutic drug monitoring of IBD patients in a proactive strategy with adalimumab. *J Clin Med* 2020; 9: 2739
15. Yarus AJ, Kanagala V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 933-940.
16. Paul S, Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2568-76.
17. West TA, Sam M, Toong C. Comparison of three commercially available ELISA assays for anti-infliximab antibodies. *Pathology* 2021; 53: 508-514.
18. Vande Castele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1320-9.
19. Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, et al. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: The value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 147-54.
20. Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, et al. Pharmacokinetic parameters of infliximab influence the rate of relapse after de-escalation in adults with inflammatory bowel diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106: 605-15.
21. Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 514-521.
22. Aguas Peris M, Bosó V, Navarro B, et al. Serum Adalimumab Levels Predict Successful Remission and Safe Deintensification in Inflammatory Bowel Disease Patients in Clinical Practice. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1454-1460.
23. Brandse JF, Mould D, Smeeke O, et al. A real-life population pharmacokinetic study reveals factors associated with clearance and immunogenicity of infliximab in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 650-60.
24. Brandse JF, Mathot RA, van der Kleij D, et al. Pharmacokinetic features and presence of anti-drug antibodies associate with response to infliximab induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 251-8.
25. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics during induction to prevent primary non-response. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 542-556.
26. Dubinsky MC, Mendiola ML, Phan BL, et al. Dashboard-driven accelerated infliximab induction dosing increases infliximab durability and reduces immunogenicity. *Inflamm Bowel Dis* 2022; 28: 1375-1385.
27. Lawrence S, Faytrouni F, Harris RE, et al. Optimized Infliximab Induction Predicts Better Long-Term Clinical and Biomarker Outcomes Compared to Standard Induction Dosing. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75: 601-607.
28. Bots SJ, Parker CE, Brandse JF, et al. Anti-drug antibody formation against biologic agents in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *BioDrugs* 2021; 35: 715-733.
29. Fousekis FS, Papamichael K, Kourits G, et al. The efficacy of immunomodulators in the prevention and suppression of anti-drug antibodies to anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2022; 35: 1-7.
30. Solitano V, Facciorusso A, McGovern DPB, et al. HLA-DQA1*05 genotype and immunogenicity to tumor necrosis factor-α antagonists: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023 Apr 13:S1542-3565 (23) 00270-7. <http://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.03.044>. Online ahead of print.
31. Spencer EA, Dubinsky MC, Dervieux T, et al. Failure to achieve target drug concentrations during induction and not HLA-DQA105 carriage is associated with anti-drug antibody formation in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2022 May;162(6): 1746-1748.e3. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.01.009>.
32. Fuentes-Valenzuela E, García-Alonso FJ, Maroto-Martín C, et al. Influence of HLADQA1*05 genotype in adults with inflammatory bowel disease and anti-TNF treatment with proactive therapeutic drug monitoring: a retrospective cohort study. *Inflamm*

- Bowel Dis* 2023 Jan 7;izac259. <http://doi.org/10.1093/ibd/izac259>. Online ahead of print.
33. Colman RJ, Xiong Y, Mizuno T, et al. Antibodies-to-infliximab accelerate clearance while dose intensification reverses immunogenicity and recaptures clinical response in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 55: 593-603.
 34. Papamichael K, Cheifetz AS. Optimizing therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: a focus on therapeutic monoclonal antibodies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021; 17: 1423-1431.
 35. Strik AS, Löwenberg M, Mould DR, et al. Efficacy of dashboard driven dosing of infliximab in inflammatory bowel disease patients; a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2021; 56:145-154.
 36. Santacana Juncosa E, Rodríguez-Alonso L, Padullés Zamora A, et al. Bayes-based dosing of infliximab in inflammatory bowel diseases: Short-term efficacy. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 494-505.
 37. Schmitz EMH, van de Kerkhof D, Hamann D, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab: performance evaluation of three commercial ELISA kits. *Clin Chem Lab Med* 2016;54: 1211-9.
 38. Imbrechts M, Van Stappen T, Compennolle G, Tops S, Gils A. Anti-infliximab antibodies: how to compare old and new data? *J Pharm Biomed Anal* 2020; 177: 112842.
 39. Papamichael K, Afif W, Drobne D, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 171-185.
 40. Dreesen E, Van Stappen T, Ballet V, et al. Anti-infliximab antibody concentrations can guide treatment intensification in patients with Crohn's disease who lose clinical response. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(3): 346-355. <https://doi.org/10.1111/apt.14452>
 41. Van Stappen T, Vande Castele N., Van Assche G., et al. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial. *Gut* 2018; 67(5): 818-826. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313071>
 42. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(12): 2568-2576. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182a77b41>
 43. Tun GSZ, Robinson K, Marshall L, et al. The effect of infliximab dose escalation in inflammatory bowel disease patients with antibodies to infliximab. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2022; 34(3), 295-301. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002289>
 44. Kim ES, Kwon Y, Choe YH, Kim MJ. Free antibodies-to-infliximab are biomarker for predicting the effect of dose intensification in pediatric Crohn's disease patients with secondary loss of response. *Therap Adv Gastroenterol* 2023;16. <https://doi.org/10.1177/17562848231170948>
 45. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348(7), 601-608. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020888>
 46. Koga A, Matsui T, Takatsu N, et al. Trough level of infliximab is useful for assessing mucosal healing in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Intest Res* 2018; 16 (2), 223. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.2.223>
 47. Tournier Q, Paul S, Williet N, et al. Early detection of anti-drug antibodies during initiation of anti-tumour necrosis factor therapy predicts treatment discontinuation in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 53 (11), 1190-1200. <https://doi.org/10.1111/apt.16333>
 48. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(3), 522-530.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.029>
 49. Bar-Yoseph H, Levhar N, Selinger L, et al. Early drug and anti-infliximab antibody levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47: 212-218. <https://doi.org/10.1111/apt.14410>
 50. Vande Castele N, Khanna R, Levesque BG, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut* 2015; 64(10), 1539-1545. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307883>
 51. Vande Castele N, Sandborn WJ, Feagan, BG, et al. Real-world multicentre observational study including population pharmacokinetic modelling to evaluate the exposure-response relationship of vedolizumab in inflammatory bowel disease: ERELATE Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022; 56: 463-476. <https://doi.org/10.1111/apt.16937>
 52. Papamichael K, Vajravelu RK, Osterman MT, and Cheifetz, AS. Long-Term Outcome of Infliximab Optimization for Overcoming Immunogenicity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digest Dis Sci* 2018; 63 (3), 761-767. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-4917-7>
 53. Vande Castele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(6), 962-971. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.12>
 54. Zitomersky NL, Atkinson BJ, Fournier K, et al. Antibodies to infliximab are associated with lower infliximab levels and increased likelihood of surgery in pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21 (2):307-314. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000284>
 55. Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, et al. Therapeutic Drug Monitoring to Guide Infliximab Dose Adjustment is Associated with Better Endoscopic Outcomes than Clinical Decision Making Alone in Active Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23 (7), 1202-1209. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001126>
 56. Lega S, Phan BL, Rosenthal CJ, et al. Proactively Optimized Infliximab Monotherapy Is as Effective as Combination Therapy in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25 (1), 134-141. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy203>
 57. Battat R, Lukin D, Scherl EJ, et al. Immunogenicity of Tumor Necrosis Factor Antagonists and Effect of Dose Escalation on Anti-Drug Antibodies and Serum Drug Concentrations in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27(9), 1443-1451. <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa313>
 58. Cohen RZ, Schoen BT, Kugathasan S, and Sauer CG. Management of Anti-drug Antibodies to Biologic Medications in Children With Inflammatory Bowel Disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2019; 69 (5), 551-556. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002440>
 59. Colman RJ, Mizuno T, Fukushima K, et al. Real world population pharmacokinetic study in children and young adults with inflammatory bowel disease discovers novel blood and stool microbial predictors of vedolizumab clearance. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 57: 524-539. <https://doi.org/10.1111/apt.17277>
 60. Drobne D, Kurent T, Golob S, et al. Optimised infliximab monotherapy is as effective as optimised combination therapy, but is associated with higher drug consumption in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49 (7):880-889.
 61. Colombel J-F, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Improves Infliximab Pharmacokinetic Features and Efficacy: A Post Hoc Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 1525-1532.
 62. Solitano V, Faccirosso A, Dermot P B McGovern DPB, et al. HLA-DQA1-05 Genotype and Immunogenicity to Tumor Necrosis Factor- α Antagonists: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023 Apr 13;S1542-3565 (23) 00270-7. doi: 10.1016/j.cgh.2023.03.044. Online ahead of print.
 63. Louis E, Mary J-Y, Vernier-Massouille G, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; 142: 63-70.
 64. Papamichael K, Castele NV, Ann Gils A, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who discontinued infliximab therapy upon clinical remission *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1103-1110.
 65. Ben-horin S, Chowers SY, Ungar B, et al. Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 356-364.
 66. Bots SJ, Kuin S, Ponsioen CY, et al. Relapse rates and predictors for relapse in a real-life cohort of IBD patients after discontinuation of anti-TNF therapy. *Scand J Gastroenterol* 2019; 54 281-288.
 67. Kang B, Choi SY, Choi YO, et al. Subtherapeutic Infliximab Trough Levels and Complete Mucosal Healing Are Associated With Sustained Clinical Remission After Infliximab Cessation in Paediatric-onset Crohn's Disease Patients Treated With Combined Immunosuppressive Therapy. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 644-652.
 68. Baert F, Drobne D, Gils A, et al. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12: 1474-81.
 69. Boschetti G, Nachury M, Laharie D, et al. Efficacy and Safety of Infliximab Retreatment in Crohn's Disease: A Multicentre, Prospective, Observational Cohort (REGAIN) Study from the GETAID. *Am J Gastroenterol* 2022; 117: 1482-1490.
 70. Normatov I, Fluxa D, Wang JD, et al. Real-World Experience With Proactive Therapeutic Drug Monitoring During Infliximab Reintroduction. *Crohns Colitis* 360 2021; 3 (3): otab048.
 71. Noor NM, Sousa P, Bettenworth D, et al. ECCO Topical Review on Biological Treatment Cycles in Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2023; Jan 10;jjad001. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad001. Online ahead of print.
 72. Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 514-521.
 73. Vande Castele NV, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1320-1329.
 74. Amiot A, Hulin A, Belhassan M, et al. Therapeutic drug monitoring is predictive of loss of response after de-escalation of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016; 40: 90-98.
 75. Aguas Peris M, Bosó V, Navarro B, et al. Serum Adalimumab Levels Predict Successful Remission and Safe Deintensification in Inflammatory Bowel Disease Patients in Clinical Practice. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1454-1460
 76. Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, et al. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49: 147-154.
 77. Petitcollin A, Brochard C, Siproudhis L, et al. Pharmacokinetic Parameters of Infliximab Influence the Rate of Relapse After De-Escalation in Adults With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106: 605-615.
 78. Allegretti JR, Canakis A, McClure E, et al. Infliximab De-escalation in Patients With Crohn's Disease in Clinical Remission Is Safe and Well-tolerated *Inflamm Bowel Dis* 2021; 27: 2031-2033.
 79. Santacana Juncosa E, Rodríguez-Alonso L, Padullés Zamora A, et al. Bayes-based dosing of infliximab in inflammatory bowel diseases: Short-term efficacy. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 494-505
 80. Kim, JY, Lee, Y, Choe, B-H, et al. Factors Associated with the Immunogenicity of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver* 2021; 15: 588-598.
 81. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, et al. HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2019; 158: 189-199.
 82. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis

- factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 32–39.
- 83 Veisman I, Yablecovitch D, Kopylov U, et al. Predictors of Immunogenicity to Infliximab among Patients with Inflammatory Bowel Disease: Does Ethnicity Matter? *Isr Med Assoc J* 2021; 23: 788–793.
- 84 Trotta MC, Alfano R, Cuomo G, et al. Comparison of Timing to Develop Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab Between Adult and Pediatric Age Groups, Males and Females. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2022; 27: 63–71.
- 85 Brun MK, Goll GL, Jørgensen KK, et al. Risk factors for anti-drug antibody formation to infliximab: Secondary analyses of a randomised controlled trial. *J Intern Med* 2022; 292: 477–491.
- 86 Kim ES, Kim SK, Park D-II, et al. Comparison of the Pharmacokinetics of CT-P13 Between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol* 2022; Apr 26 <http://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001715> Online ahead of print.
- 87 Zhu K, Ding X, Chen Z, et al. Association between genetic variants and development of antibodies to infliximab: A cross-sectional study in Chinese patients with Crohn's disease. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1096816
- 88 Vande Casteele N, Abreu MT, Flier S, et al. Patients With Low Drug Levels or Antibodies to a Prior Anti-Tumor Necrosis Factor Are More Likely to Develop Antibodies to a Subsequent Anti-Tumor Necrosis Factor. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 465–467.
- 89 Brun MK, Bjørlykke H, Viken MK, et al. HLA-DQ2 is associated with anti-drug antibody formation to infliximab in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *J Intern Med* 2023; 293: 648–655.
- 90 Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 542–553.
- 91 Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut* 2014; 63: 1258–1264.
- 92 Gorelik Y, Freilich S, Gerassy-Vainberg S, et al. Antibiotic use differentially affects the risk of anti-drug antibody formation during anti-TNF α therapy in inflammatory bowel disease patients: a report from the epi-IIRN. *Gut* 2022; 71: 287–295.
- 93 Roblin X, Williet N, Boschetti G, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. *Gut* 2020; 69: 1206–1212.
- 94 Ungar B, Haj-Natour O, Kopylov U, et al. Ashkenazi Jewish Origin Protects Against Formation of Antibodies to Infliximab and Therapy Failure. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e673.

Your therapeutic drug monitoring of biologics in IBD briefing

UEG week

- 'Mercaptopurine treatment using therapeutic drug monitoring is effective in Ulcerative Colitis: A placebo-controlled randomized trial' session at UEG Week 2022 [<https://ueg.eu/library/mercaptopurine-treatment-using-therapeutic-drug-monitoring-is-effective-in-ulcerative-colitis-a-placebo-controlled-randomized-trial/8d4a3616-9363-11ed-8769-0242ac140004>]
- 'Ultraproactive therapeutic drug monitoring based on point-of-care testing of infliximab is not superior to reactive drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease: 1 year results of a pragmatic clinical trial' session at UEG Week virtual 2020 [<https://ueg.eu/library/ultraproactive-therapeutic-drug-monitoring-based-on-point-of-care-testing-of-infliximab-is-not-superior-to-reactive-drug-monitoring-in-patients-with-inflammatory-bowel-disease-1-year-results-of-a-pragmatic-clinical-trial/1e4779e2-9361-11ed-a0ef-0242ac140004>]
- 'Clinically adjusted versus therapeutic drug monitoring dosing regimens with adalimumab in patients with

moderately to severely active Crohn's disease: results from the SERENE-CD maintenance study' session at UEG Week virtual 2020 [<https://ueg.eu/library/clinically-adjusted-versus-therapeutic-drug-monitoring-dosing-regimens-with-adalimumab-in-patients-with-moderately-to-severely-active-crohns-disease-results-from-the-serene-cd-maintenance-study/199019cc-9361-11ed-a264-0242ac140004>]

- 'Proactive therapeutic drug monitoring is superior to standard treatment during maintenance therapy with infliximab; the randomized nor-drum part B clinical trial' session at UEG Week virtual 2021 [<https://ueg.eu/library/proactive-therapeutic-drug-monitoring-is-superior-to-standard-treatment-during-maintenance-therapy-with-infliximab-the-randomized-nor-drum-part-b-clinical-trial/7ff836ee-9362-11ed-8a3d-0242ac140004>]

Standards and Guidelines

- van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis* 2020 Oct 7; [jjaa161](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161). [<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa161>]. Online ahead of print.

- Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14:4-22. [<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>].
- Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:1655-1668. [<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.037>]
- Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:2014-2025. [<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001396>]
- Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16:2-17. [<https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab178>].

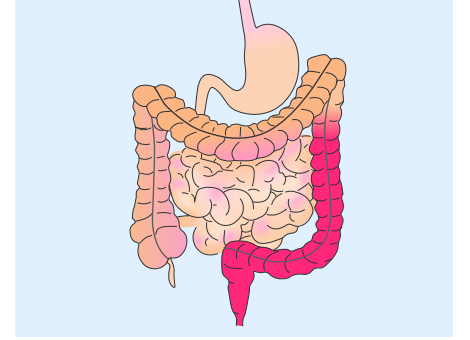
Akut şiddetli ülseratif kolitte yapılan hatalar ve önleme yolları

David Laharie

Çeviri: Uz. Dr. Selçuk Candan

Ülseratif kolit (ÜK), değişen alevlenme ve iyileşme dönemleriyle karakterize, kökeni bilinmeyen, yaşam boyu süren bir inflamatuvar barsak hastalığıdır (İBH). Akut şiddetli ÜK (AŞÜK) olarak adlandırılan akut şiddetli bir atak, hastaların yaklaşık dörtte birinde yaşamları boyunca meydana gelebilir.¹ Özellikle, AŞÜK epizodlarının % 25'inden fazlası hastalığın indeks sunumuna karşılık gelmektedir.² AŞÜK'lü hastalar, en son uluslararası kılavuzların³ önerdiği değiştirilmiş Truelove ve Witts kriterlerine göre derhal belirlenmeli ve hızla bir gastroenteroloji ünitesine yatırılmalıdır. Aslına bakılırsa AŞÜK, Batı ülkelerinde hâlâ % 1'lik ölüm oranıyla, yaşamı tehdit eden bir durumdur.⁴

Bu makalede, AŞÜK epizodu için kabul edilen hastaların yönetiminde en sık yapılan ve/veya ilgili hataları ve bunlardan nasıl kaçınılabileceğini tartışacağız. Makale, kanıt bulunmadığında mevcut kanıtlara ve uzman görüşüne dayanmaktadır.



Hata 1 Tüm hastaları aynı amaç doğrultusunda tedavi etmek

Ellili yıllardan bu yana, kısa bir intravenöz steroid tedavisi ve ardından dirençlilik durumunda erken kurtarma kolektomisi, günümüzde AŞÜK mortalitesini dramatik bir şekilde üçte birden % 1'e düşürmüştür. Ancak bazı hastalar hala AŞÜK nedeniyle ölmektedir. 2008 ve 2010'da⁵ gerçekleştirilen bir Britanya ulusal denetiminde AŞÜK mortalitesi doğrudan yaş ve eşlik eden hastalıklarla ilişkiliydi: 60 yaşın altındaki hastalarda neredeyse sıfır olan ancak 80 yaş ve üzeri hastalarda % 10'un üzerine çıkan bir ölüm oranına sahiptir. Ek hastalığı olmayanlarda bu oranlar % 0,4, olanlarda ise % 2,4-4,7'tir.

Uygulamada, AŞÜK'ün birincil terapötik hedefi yaşa ve eşlik eden hastalıklara göre kişiselleştirilmelidir: yaşlı ve/veya hassas hastalarda hayat kurtarmak diğerlerinde kolonu kurtarmak. Daha da önemlisi, AŞÜK hastalarından oluşan kohortlarda gözlemlenen ölümlerin çoğu kolektomi⁶ sonrasında, özellikle de ameliyattan önce uzun süre hastanede kalma durumunda meydana gelmiştir (bu nokta aşağıda geliştirilmiştir).^{7,8}

Hata 2 Başvuru sırasında süperenfeksiyonun dışlanmaması

AŞÜK epizodu için kabul edilen hastalar barsak mikroorganizmaları tarafından süperenfekte olabilir. Aslında AŞÜK hastalarının % 10-30'unda başvuru sırasında sitomegalovirüs (CMV) veya Clostridioides difficile bulunur.^{9,10} Bu ajanlar, barsak mikrobiyotasının bakteriyel çeşitliliğinin kaybıyla birlikte ÜK hastalarında akut barsak

iltihabını tetikleyebilir. Önemli olarak, AŞÜK hastalarında CMV veya Clostridioides difficile'ye karşı spesifik antimikrobiyal tedaviler kolektomi oranını iyileştirmemektedir; bu durum, bir mikroorganizma enfeksiyonu tarafından başlatıldığında bile AŞÜK'teki akut kolonik inflamasyonun esas olarak hastalıkla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.¹¹

Uygulamada, başvuru sırasında dışkıda patojenlerin ve Clostridioides difficile toksinlerinin araştırılmasıyla bağırsak süper enfeksiyonlarının dışlanması gerekir.³ Başvuru sırasında zaten immüno modülatör tedavisi gören ve enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda, CMV koliti tanısı için barsak biyopsileri ve sistemik viral replikasyon değerlendirilmelidir.

Hata 3 Venöz tromboembolizmin (VTE) önlenmesini unutmak

Aktif İBH'si olan yatan hastalarda, İBH olmayanlara göre 2-3 kat daha yüksek olduğu tahmin edilen VTE riski mevcuttur.¹² Düzeltildiğinde VTE, 2,5'lik bir olasılık oranıyla (% 95 güven aralığı (CI): 1,83 ± 3,43) İBH hastaları arasında daha anlamlı mortaliteyle ilişkiliydi.¹³ Bu nedenle, intestinal kanama alevlenme riskini artırmadan, özellikle AŞÜK için başvuran tüm İBH hastalarına profilaktik subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin verilmelidir.

Hata 4 Kurtarma kolektomisi gerektiren bir komplikasyonun gözden kaçırılması

AŞÜK perforasyon, masif kanama veya toksik megakolon nedeniyle komplike olabilir. Genellikle sistemik semptomlarla ilişkili ve 6 cm'den büyük

kolon dilatasyonu olarak tanımlanan toksik megakolon, yüksek perforasyon riski taşır.¹⁴ Komplike AŞÜK olan hastalar tıbbi tedavi yerine acil kolektomiye yönlendirilmelidir. Komplikasyon şüphesi yüksek olan hastalar, tıbbi tedaviye başlamadan önce mümkünse başvuru sırasında derhal taranmalı, rutin kan testleri ve batin görüntülemesi (batin röntgeni yerine BT taraması) ile komplikasyonlar açısından derhal taranmalıdır.

Hata 5 Şiddetli endoskopik lezyonların öneminin abartılması

AŞÜK tanımlaması basit klinik ve biyolojik şiddet kriterlerine dayanmaktadır. Sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak eritrosit sedimentasyon hızının C-reaktif protein (CRP) ile değiştirilmesiyle oluşturulan orijinal Truelove-Witts kriterleri, ASUC tanısına yönelik uluslararası kılavuzlar tarafından hala önerilmektedir (Tablo 1).

Bu nedenle endoskopik kriterler AŞÜK tanısının bir parçası değildir. AŞÜK kabul edilen hastalarda CMV için biyopsilerle birlikte sigmoidoskopi ile endoskopik değerlendirme gereklidir. Ülseratif Kolit Endoskopik Şiddet İndeksi (UCEIS) erozyon/ülserasyon alt skoru 3'e karşılık gelen derin ülserasyonlar gözlemlenebilir (Şekil 1).¹⁵ Bu ciddi endoskopik lezyonların önemi hala tartışma konusudur. AŞÜK ile ilgili retrospektif hasta serilerinde derin ülserasyonların belirlenmesi, daha yüksek tedavi başarısızlığı ve kolektomi riskiyle ilişkilidir.¹⁶⁻¹⁸ Ancak kolektomi kararı endoskopik bulgulara dayanılarak verildiyse bu sonuçlar kafa karıştırıcı olabilir.

a	Değer	Skor
	CRP \geq 100 mg/L	1 Puan
	Albumin \leq 25 g/L	1 Puan
	UCEİS \geq 4	1 Puan
	UCEİS \geq 7	2 Puan
b	ADMMIT-ASC Skoru	Steroid Yanıt Oranı
	0	100%
	1	69.6%
	2	40.7%
	3	17.5%
	4	0%
	CRP: C Reaktif Protein	UCEIS: Ülsaratif Kolit Şiddet İndeksi

Tablo 1 | ADMIT-ASC Skoru a Girişte ADMIT-ASC puan hesaplaması b ADMIT-ASC skoruna göre tüm kohortta intravenöz steroidlere yanıt oranları.

Prospektif kohortlarda derin ülserasyonların belirlenmesi steroid başarısızlığının göstergesiydi. UCEIS, eşik değeri 4 ve 7 olan, Akut Şiddetli Kolitte Tedavinin Yoğunlaştırılması Kabul Modeli (ADMIT-ASC) indeksinin bileşenlerinden biridir ve başvuru sırasında intra venöz steroidlere yanıt tahmin etmek için yakın zamanda geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. İkinci basamak tıbbi tedavi ile tedavi edilen steroid dirençli hastalarda, şiddetli endoskopik lezyonların prognostik değeri kontrollü çalışmalarda doğrulanmamıştır. Ciddi endoskopik lezyonu olan veya olmayan hastalarda siklosporin veya infliximaba yanıt oranları farklı değildir.^{19,20}

Hata 6 3-5 gün kullanıldıktan sonra etkisiz olan intravenöz steroid tedavisinden sonra tedaviyi arttırmamak

Intravenöz steroidler AŞÜK'TE birinci basamak tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir.³ Ancak etkinliği hastaların % 60-70'i ile sınırlıdır. ÜK'de postoperatif morbidite ve mortalite, yatıştan itibaren geçen preoperatif gün sayısı ile doğrudan ilişkili olduğundan, steroid yetmezliği öngörülmesi ve hızla değerlendirilmelidir.²¹

Başlangıçta en az yedi gün intravenöz steroid alan AŞÜK hastalarında intravenöz siklosporini değerlendiren Lichtiger ve arkadaşlarının çığır açan plasebo kontrollü çalışmasında, steroid kullanmaya devam eden plasebo kolunda randomize edilenlerin hiçbiri yanıt vermemiştir.²² Steroide dirençli hastaları bir haftadan daha erken tespit etmek için steroid yetmezliğini tahmin indeksleri geliştirilmiştir. ECCO kılavuzlarının son güncellemesinde steroid başarısızlığının öngörülmesi için üç günlük intravenöz steroid tedavisinden sonra barsak hareketlerinin sayısının CRP düzeyleriyle değerlendirilmesi önerilmektedir.^{3,14} Genel olarak, hastaneye yatıştan üç ila maksimum beş gün sonra intravenöz steroidlere yanıt alınmadığında ikinci basamak tıbbi tedaviye veya kurtarma kolektomisine başlanmalıdır.³

Oxford grubu yakın zamanda steroid başarısızlığını tahmin etmek için başvuru sırasında UCEIS, CRP ve albümin düzeylerini birleştiren ADMIT-ASC indeksini geliştirdi ve

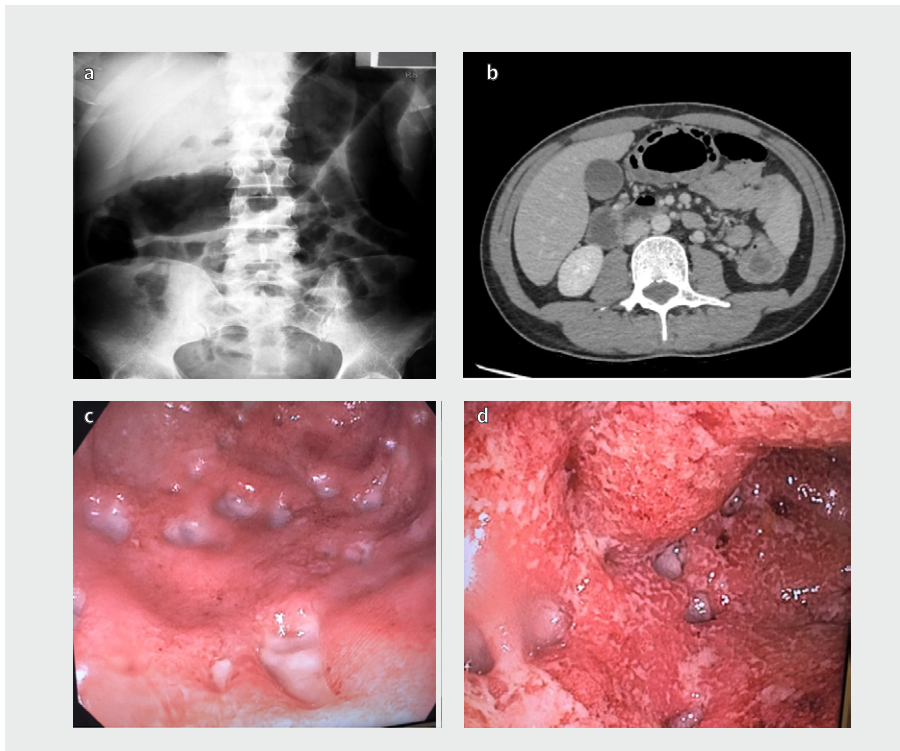
doğruladı.² CRP \geq 100 mg/l, UCEIS \geq 7 ve albümin \leq 25 g/l olanlara karşılık gelen en yüksek ADMIT-ASC indeksi ile başvuran hastaların % 100'ünde intravenöz steroid tedavisinin başarısız olması beklenmektedir (Tablo 1). Başvuru sırasında en kötü ADMIT-ASC skoruna sahip AŞÜK hastalarında intravenöz steroid tedavisinin kısıtılıp kısıtılmayacağını veya atlanabileceğini belirlemek için önümüzdeki yıllarda çalışmalar beklenmektedir.

Hata 7 AŞÜK hastasını, etkisi hızlı olmayan bir ilaçla tedavi etmek

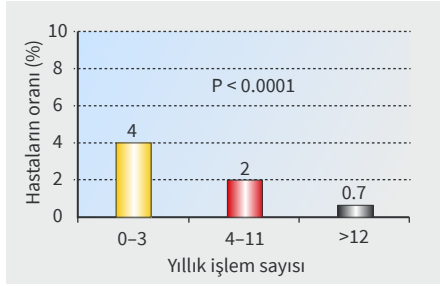
Son yıllarda geliştirilen pek çok molekül, orta-şiddetli ÜK'li ayakta tedavi gören hastalar da dahil olmak üzere, faz 3 denemelerinde etkinliklerini göstermiştir. Özellikle, bu çalışmalara başlangıçta AŞÜK kriterlerini karşılayan hastalar dahil edilmemiştir. Bu nedenle, sonuçlar AŞÜK için kabul edilen ve tedaviden sonraki birkaç gün içinde ilaç yanıtına ihtiyaç duyan yatan hastalar için tahmin edilemez. Buna göre subkutan anti-TNF (infliximab, adalimumab ve golimumab), anti-integrin veya anti-interlökin 12/23 ve 23 antikoları, uygulama şekli veya etki şekline bağlı olarak ilerleyici etkinlikleri nedeniyle AŞÜK hastalarına tercih edilmez. Intravenöz infliximab, bu spesifik ortamda etkinliğini kanıtlamış tek monoklonal antikor olmaya devam etmektedir.^{19,20} Janus-kinaz (JAK) inhibitörleri, ÜK semptomlarını anında etkileyen ve tedavinin ilk haftasında hastaları iyileştiren küçük oral moleküllerdir.²³ Bu başlangıç hızı ve hızlı plazma klirensi nedeniyle JAK inhibitörleri, önceden anti-TNF başarısızlığı olan hastalarda AŞÜK epizodlarının tedavisi için uygun adaylardır. Yakın zamanda yapılan bir incelemeye göre, kohort çalışmaları AŞÜK'te tofasitinibin % 77'lik kolektomiden kurtarma oranıyla klinik faydalarını göstermiştir.²⁴ Bazı çalışmalar yüksek dozları (günde 30 mg) bir indüksiyon rejimi olarak araştırmış ve normal dozlara kıyasla etkinliğin arttığını göstermiştir.²⁵ Bu kritik popülasyondaki olası güvenlik endişeleri göz önüne alındığında, yüksek tofasitinib dozlarının daha yüksek etkinliğinin daha fazla araştırılması gerekmektedir. Tofasitinib veya diğer JAK inhibitörlerinin kullanılması ve AŞÜK hastaları için optimal dozajın tanımlanması şu anda araştırma düzeyindedir.

Hata 8 Pnömositoz enfeksiyonu için uygun profilaksi uygulanmadan birden fazla immünomodülatörün uygulanması

İBH hastaları sıklıkla steroidler, konvansiyonel immünsüpresanlar (tiyopurinler, metotreksat, kalsinörin inhibitörleri), biyolojikler ve JAK inhibitörleri gibi çoklu immünomodülatörlere maruz kalır. Bu ajanlar, esas olarak fırsatçı mikroorganizmalarla ilişkili enfeksiyon riskinin artmasıyla ilişkilidir.²⁶ Bu risk, özellikle yetersiz beslenme, ileri yaş ve eşlik eden hastalıkların



Şekil 1 | Akut şiddetli ülseratif kolit nedeniyle başvuran hastaların resimleri: a | Karın grafisi, b | BT Kesiti c ve d | Ciddi endoskopik lezyonlar.



Şekil 2 | Merkez hacmine göre kolektomi mortalitesi.⁷

eşlik ettiği durumlarda artar.²⁷ Bu nedenle AŞÜK, İBH hastalarında fırsatçı enfeksiyon riskinin en yüksek olduğu klinik senaryo olarak karşımıza çıkmaktadır.

İmmünoomodülatör kullanan AŞÜK hastalarında bazı ölümcül *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonu vakaları gözlemlenmiştir.²⁸ Buna göre, steroidler, immünosupresanlar, biyolojik ilaçlar ve kalsinörin inhibitörleri dahil olmak üzere üç immünoomodülatöre aynı anda maruz kalan hastalarda trimetoprim sülfametoksazol ile standart profilaksi kuvvetle düşünülmelidir.²⁶ İBH'deki enfeksiyonlara ilişkin ECCO kılavuzlarının son güncellemesi, yüksek doz kortikosteroid ve/veya JAK inhibitörlerinin kullanıldığı ve düşük lenfosit sayısının gözlemlendiği her durumda daha düşük kanıt düzeyine sahip olsa da, *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonu için profilaksi önermektedir.

Hata 9 Hastaları özel bir birime çok geç yönlendirmek

Daha önce de belirtildiği gibi AŞÜK'lü bir hastayı yönetmek 'zamana karşı bir yarıştır'. Ameliyat öncesi tıbbi tedavi ne kadar uzun sürerse ameliyat sonrası komplikasyon ve ölüm riski de o kadar yüksek olur. Ameliyat sonrası ölüm oranı da merkezin deneyimiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir.⁷

ABD Ülke Çapında Yatan Hasta veri tabanına göre, kolektomilerdeki hastane deneyimi, hastane içi mortalitenin önemli bir belirleyicisiydi. Mortalite, düşük hacimli merkezlerde (yılda 3 veya daha az kolektomi yapılan) önemli ölçüde daha yüksekti; mortalite için düzeltilmiş OR 2,42 (%95 GA: 1,26-4,63) ve orta hacimli hastanelerde (yılda 4-11 kolektomi) yüksek hacimle (yılda 12 veya daha fazla kolektomi) karşılaştırıldığında düzeltilmiş OR 2,02 (%95 GA: 1,02-4,01) (Şekil 2). Merkezin deneyimi aynı zamanda laparoskopik cerrahi oranını ve restoratif cerrahi prosedürlerin tipini de önemli ölçüde etkilemektedir. Uzman bir merkezde yapıldığında diğerlerine göre iki ila üç kat daha fazla kese ameliyatı gerçekleştirilmiştir.^{7,29} Uygulamada, AŞÜK'ün birinci basamak tıbbi tedaviye dirençli hale geldiği veya karmaşık hale geldiği durumlarda, hastaların mümkün olan en kısa sürede deneyimli bir merkeze yönlendirilmesi önerilmektedir.

Kaynaklar

- Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohns Colitis* 2010; 4: 431-7.
- Adams A, Gupta V, Mohsen W, et al. Early management of acute severe UC in the biologics era: development and international validation of a prognostic clinical index to predict steroid response. *Gut* 2023; 72: 433-442.
- Spinelli A, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 179-89.
- Dong C, Metzger M, Holsbø E, et al. Systematic review with meta-analysis: mortality in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51: 8-33.
- Lynch RW, Lowe D, Protheroe A, et al. Outcomes of rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: data from the United Kingdom inflammatory bowel disease audit. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 935-45.
- Ordás I, Domènech E, Mañosa M, et al. Post-operative morbidity and mortality of a cohort of steroid refractory acute severe ulcerative colitis: Nationwide multicenter study of the GETECCU ENEIDA Registry. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1009-16.
- Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, et al. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 680-7.
- Justiniano CF, Aquina CT, Becerra AZ, et al. Postoperative Mortality After Nonelective Surgery for Inflammatory Bowel Disease Patients in the Era of Biologics. *Ann Surg* 2019; 269: 686-91.
- Lee H-S, Park SH, Kim S-H, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Cytomegalovirus Colitis in Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 912-8.
- Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A National Survey of the Prevalence and Impact of *Clostridium difficile* Infection Among Hospitalized Inflammatory Bowel Disease Patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1443-50.
- Negrón ME, Rezaie A, Barkema HW, et al. Ulcerative Colitis Patients With *Clostridium difficile* are at Increased Risk of Death, Colectomy and Postoperative Complications: A Population-Based Inception Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 691-704.
- Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010; 375: 657-63.
- Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2272-80.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38:905-10.
- Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012;61:535-42.
- Carbannel F, Lavergne A, Lémann M, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1550-7.
- Cachoux W, Seksik P, Lemann M, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 637-42.
- Corte C, Fernandopulle N, Catuneanu AM, et al. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;9:376-81.
- Jarnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
- Laharie D, Bourrille A, Branche J, et al. Cyclosporine versus infliximab in acute severe colitis refractory to intravenous steroids: a randomized study. *Lancet* 2012; 380: 1909-15.
- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to Corticosteroids in Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review of the Literature and a Meta-Regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:103-10.
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
- Hanauer S, Panaccione R, Danese S, et al. Tofacitinib Induction Therapy Reduces Symptoms Within 3 Days for Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17: 139-47.
- Gisbert JP, García MJ, Chaparro M. Rescue therapies for steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: A review. *J Crohns Colitis*. 2023 Jan 18. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjad004. Online ahead of print.
- Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, et al. Tofacitinib for Biologic-Experienced Hospitalized Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Case-Control Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 2112-20.
- Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, et al. ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021 22; 15: 879-913.
- Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009; 3: 47-91.
- Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:760-5.
- Parc Y, Reboul-Marty J, Lefevre JH, et al. Restorative Proctocolectomy and Ileal Pouch-anal Anastomosis. *Ann Surg*. 2015; 262: 849-53.

Your acute severe ulcerative colitis briefing

UEG week

- 'Early predictors of surgery in patients with acute severe ulcerative colitis: result of an international cohort study' session at UEG Week Virtual 2021 [https://ueg.eu/library/early-predictors-of-surgery-in-patients-with-acute-severe-ulcerative-colitis-results-of-an-international-cohort-study/54f1c794-9362-11ed-a8dd-0242ac140004]
- 'Medical management of acute severe ulcerative colitis' session at UEG Week Virtual 2020 [https://ueg.eu/library/medical-management-of-acute-severe-ulcerative-colitis/b297de84-9361-11ed-8d41-0242ac140004]
- 'Surgical management of severe acute colitis' session at UEG Week Virtual 2020 [https://ueg.eu/library/surgical-management-of-severe-acute-colitis/b2b9b702-9361-11ed-8452-0242ac140004]
- 'Acute severe colitis refractory to steroids: Infliximab and purine' session at UEG Week

Postgraduate Teaching Program Virtual 2021 [https://ueg.eu/library/acute-severe-colitis-refractory-to-steroids-infliximab-and-purine/ad21d940-9362-11ed-a6a1-0242ac140004]

Standards and Guidelines

- Turner, D, Ruemmele, FM, Orlanski-Meyer, E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67 (2), 292-310. [https://ueg.eu/library/management-of-paediatric-ulcerative-colitis-part-2-acute-severe-colitis-an-evidence-based-consensus-guideline-from-the-european-crohns-and-colitis-organization-and-the-european-society-of-paediatric-gastroenterology-hepatology-and-nutrition/e568858a-9360-11ed-b023-0242ac140004]

Çocukların ve genç yetişkinlerin pediatrik bakımdan yetişkin bakıma geçiş sürecinde yapılan hatalar ve önleme yolları

Jorge Amil-Dias, Hans Törnblom, Moriam Mustapha ve Patrizia Burra

Çeviri: Uz. Dr. Tuğçe Eşkazan

Kronik hastalık teşhisi konulan ve yaşam boyu takip ve tedavi gerektirebilecek çocuklar ve adolesanlar, günlük yaşamlarını ve ailelerinin yaşamlarını etkileyebilecek özel ihtiyaçlara sahiptir. Pediatrik hastalıkların teşhisi ve tedavi planlaması sırasında sıklıkla ebeveynler tedavi seçeneklerini, risklerini ve faydalarını tartışmada merkezi bir rol oynamakta ve bu hasta gruplarının tedavileri özelleşmiş merkezlerde sürdürülmektedir. Ancak, çocukların erişkin polikliniklerine sevkini gerekeceği bir zaman gelecektir ve bu zaman yönergeler ve sağlık kuruluşları özelinde farklılık gösterebilmektedir. Pediatrik hastaların yönetiminde yetişkin sağlık ortamına geçişin farkındalığı uzun yıllardır önemli bir süreç olarak kabul edilmektedir. Bu, "kronik tıbbi durumları olan ergenlerin çocuk merkezli bakımdan yetişkin odaklı sağlık bakımına kasıtlı, planlı hareketi" olarak tanımlanabilir.¹ Pediatrik hastaların erişkin bakıma geçiş zamanlamasında yaş sınırı hakkında farklı kurallar vardır, ancak belirli gereksinimlere göre bir geçiş programı uygulanabilir. Bazı durumlar (örneğin intestinal yetmezlik) nadirdir ve konuda uzman pediatrik bakım merkezleri yetişkin bakım merkezlerinden daha fazla sayıda ve daha kolay ulaşılabilir olabilir. Hastaların yetişkinliğe ulaştıklarında doğru referans merkezini bulmak zor olabilir. Bu nedenle, ideal olarak aynı kurumda olması gereken geçiş süreci, genç yetişkinlerin sık sık yaşadığı yeri değiştirmesini gerektiren eğitim gibi durumları nedeniyle göz önüne alındığında, merkezler arasında veya hatta ülkeler arasında iş birliği gerektirebilir.

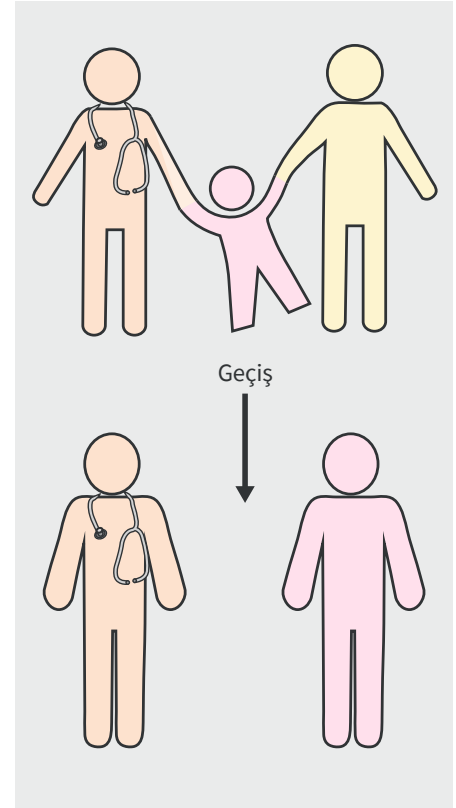
Pediatrik sağlık hizmetlerinden yetişkin sağlık hizmetlerine geçiş aşamasının; takip kaybı, tedavi veya izlem sürecinin askıya alınması ve gereksiz komplikasyonlar veya hastalık nüksü gibi riskleri de beraberinde getirdiği gösterilmiştir.²⁻⁴ Belirli tıbbi yönetimin ötesinde, birçok faktör kronik hastalıkların uzun vadeli prognozunu ve sonucunu önemli ölçüde etkileyebilir. Bu nedenle, uygun bir geçiş programının organize edilmesi çok önemlidir. Birçok hastanede çeşitli modeller uygulanmış olup, memnuniyet, hastalığın kontrolü ve takip sürecine uyum açısından değişen sonuçlar elde edilmiştir.^{4,7-9} Bu süreçte bazı düzenlemelere ihtiyaç vardır.¹⁰ Burada, pediatrik bakımdan yetişkin bakıma geçiş sırasında yapılan sekiz hata, mümkün olduğunca literatürden ve profesyonel deneyimlerden kanıtlarla birlikte sunulmaktadır.

Hata 1 Geçiş sürecine çok geç başlamak

Geçiş sürecinin başlangıç yaşı, sağlık hizmeti ortamına ve yönetilecek hastalığa bağlı olarak değişiklik gösterir. Ancak, genel bir ilke olarak pediatrik bakımdan yetişkin bakıma geçişin erken başlaması ve daha geniş bir multidisipliner ekibin dahil edilmesi gerektiği kabul edilmelidir. 18 yaşında ani bir transfer hem hasta hem ebeveynler hem de sağlık profesyonelleri arasında memnuniyetsizlik ve hayal kırıklığına yol açabilir.¹¹ Bu nedenle, sağlık profesyonellerinin, ebeveynleri ve hastaları bu süreçte hazırlanmaları konusunda destek vermeleri ve bu sürecin

farkında olmalarını sağlamaları çok önemlidir.

Yetişkin sağlık hizmetlerinde, hastalığı esas olarak ebeveynler tarafından yönetilen ve kendisine sorumluluk verilmemiş olan genç hastalarla görüşmek oldukça sıktır. Bu durumun devam etmesine izin vermek, pasif bir hasta tutumunun sürmesine yol açarken hastalar ile ebeveynlerin, çocuklarının sürekli bakımında hayati bir rol oynadıkları algısını sürdürmelerine neden olur. Geçiş öncesinde plan hakkında açık bir tartışma yapmak, hastaya ve aileye multidisipliner sağlık ekibinin süreci yöneteceğini ve hastanın sürece aşamalı olarak dahil edilmesinin teşvik edileceği konusunda güven



sağlar. Geçiş sürecini planlamak, yeni sağlık ekibinin beklentileri karşılayabileceği konusunda hastaların ve ailelerinin uyum sağlamasına ve güven duymasına yardımcı olacaktır.^{8,12} Burada aynı zamanda geçiş koordinatörünün de önemli bir rolü bulunmaktadır.

Zaman zaman anne babaların sınırlı süreli katılımları ile yapılan görüşmeler, hastaya kendi tedavilerinin takip sorumluluğunu alma fırsatı sunar. Ayrıca, hastanın kendi hastalığı ve hastalığının yaşamı üzerindeki etkileri ile ilgili gizli endişelerini veya korkularını konuşmaya başlaması için bir fırsattır. Bu randevular, hastanın alkol, sigara ve doğum kontrol yöntemleri gibi

© UEG 2023 Amil-Dias, Törnblom, Mustapha and Burra

Cite this article as: Jorge Amil-Dias, Hans Törnblom, Moriam Mustapha and Patrizia Burra. Mistakes in transitional care for children and young adults and how to avoid them. *UEG Education* 2023; 23: 22-25.

Jorge Amil-Dias is a pediatrician and pediatric gastroenterologist and consultant at the Hospital Lusíadas, Porto, Portugal.

Hans Törnblom is an associate professor of gastroenterology at the Department of Molecular and Clinical Medicine, Institute of

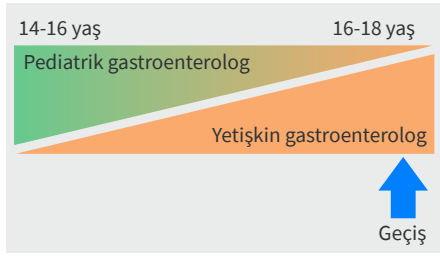
Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden. **Moriam Mustapha** is a registered dietician at Evelina London, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, UK. **Patrizia Burra** is a professor of gastroenterology and Head of the Multivisceral Transplant Unit, Department of Surgery, Oncology and Gastroenterology, Padua University Hospital, Italy

Illustrations: J. Shadwell

Correspondence to: jorge.amil@outlook.pt

Conflicts of interest: JA-D Served as member of advisory board:

Adacolumn, Danone. Receipt of payment/honorarium for lectures: Danone. Receipt of payment/honorarium for consultation: Bristol-Meyers Squibb. HT has served as an advisory board member/consultant and/or speaker for Biocodex, Cinclus Pharma, Dr Falk Pharma GmbH, Medifactia, Takeda, Tillotts, VIPUN Medical. PB has served as an advisory board member/consultant and/or speaker for Biotest; Kedrion; Astellas; Gilead; Sandoz; Chiesi Farmaceutici. MM has no conflict of interest
Published online: 31 August, 2023.



Şekil 1 | Pediatrik sağlık ekiplerinden yetişkin sağlık ekiplerine kademeli ve sorunsuz bir geçiş süreci konsepti.

cesaret edemediği soruları sorması için de bir fırsat sunar. Diyetlere uyum, ilaç kullanımı ve cinsel konular bu ilk randevular sırasında tartışılabilir, bu da hastanın tüm ilgili konuları gündeme getirmesine olanak tanır. Bu noktada diğer sağlık profesyonellerinin ek katılımı gerekiyorsa, uygun bir danışmanlık veya özel bir yönlendirme üzerinde anlaşma sağlanabilir.

Transferle ilgili konular, ergen hastaya kademeli olarak özerklik sağlamak amacıyla 14-16 yaşlarında ele alınabilir (Şekil 1).

Hata 2 Geçiş sürecinin yeterince iyi koordine edilmemesi

Hastanın ve ebeveynlerin, geçiş sürecinde ortaya çıkan sorunları çözmek için ulaşabileceği bir sağlık profesyonelinin belirlenmesi, iletişim ve koordinasyonda ortaya çıkabilecek sorunların

çözülmesine yardımcı olabilir. Hastaları yöneten hekimlerin, hastalığın klinik gidişine ve iyi kontrol altında tutulması için alınacak kararlara odaklanması gerekmektedir. Bu durum, geçiş sürecinin diğer yönlerinin gözden kaçmasına yol açabilir ve bu noktada geçiş koordinatörünün rolü önem kazanır. Dellon ve arkadaşlarının¹³ önerdiği gibi, geçiş koordinatörünün görevleri, geçiş tamamlanmadan çok önce başlar (Şekil 2). Bu süreçte, yetişkin sağlık hizmetlerinde yeni ortama uyumun kademeli olarak gerçekleşmesi gereklidir. Geçiş koordinatörünün bu süreçte hastayı ve ebeveynleri geçiş hazırlama ve onların hazır olup olmadığını değerlendirmesi gereklidir. Geçiş koordinatörünün rolü genellikle bir hemşireye veya yardımcı sağlık profesyoneline uygun olup, sadece randevu ajandasını yönetmekten daha fazlasını içerir. Geçiş koordinatörü, hastanın ve ebeveynlerin yetişkin sağlık hizmetlerine sorunsuz bir şekilde yönlendirilmesi ve özel eylem gerektiren engellerin izlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.¹⁴

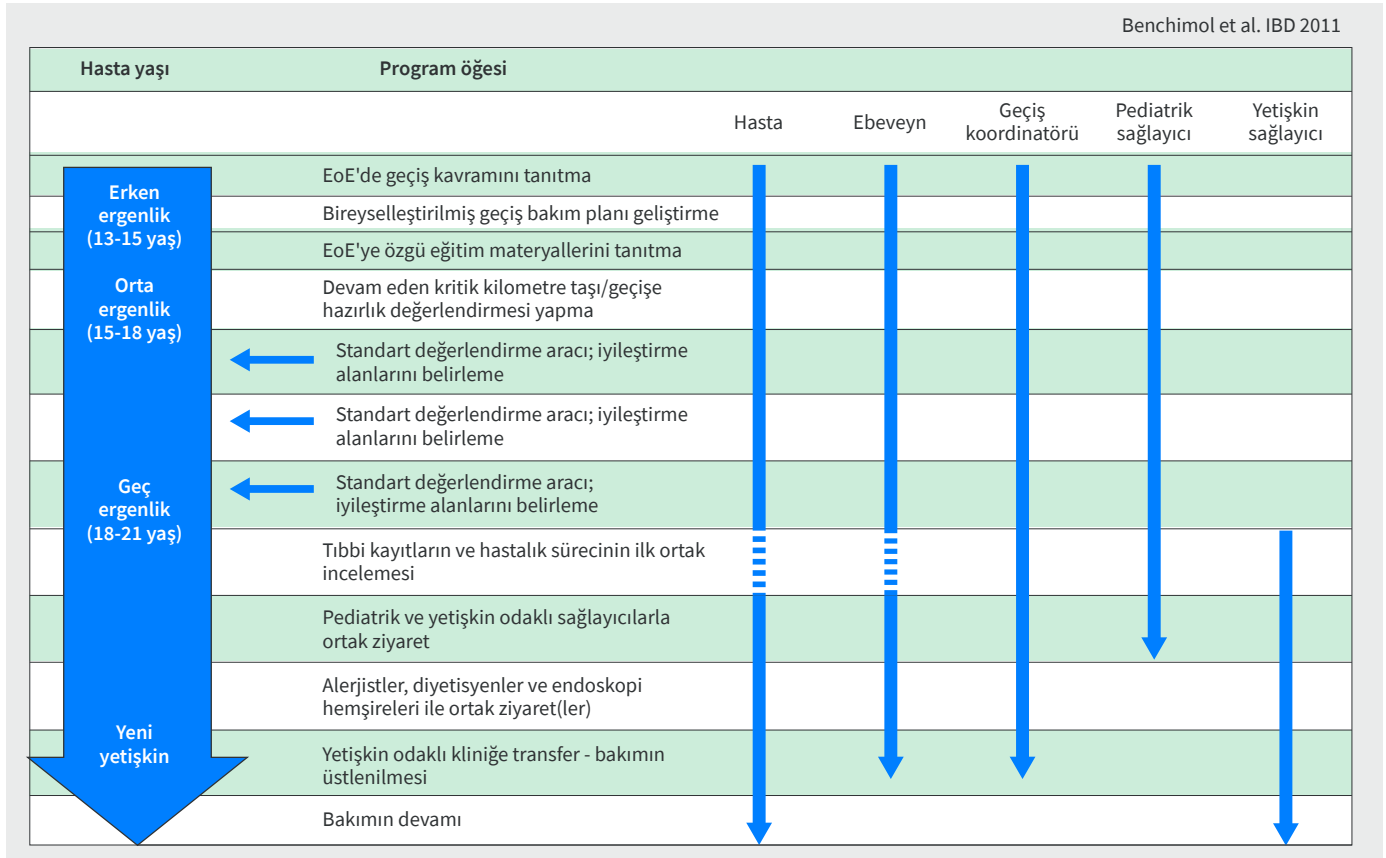
Hata 3 Yetişkin sağlık profesyonelleriyle çok geç tanışmaya alışmak

Kuruluşlarda veya ülkelerde çok farklı uygulamalar olabilmekle birlikte yetişkin multidisipliner ekipin sürece dahil edilmesi ihtiyacı genellikle transfere yakın bir zamanda ortaya çıkar. Her durumda,

sürecin yöneyimi için ortak randevular yapmak uygun olacaktır. Bu, yeni birinin hastalığı yönetmesinde bağ kurmayı kolaylaştırabilir ve güveni artırabilir. Ebeveynler genellikle çocuk doktorunu kendileri seçer veya onaylar, ancak yetişkin sağlık hizmetlerindeki yeni doktoru genellikle çocuk doktorları belirler. Bu nedenle, bu süreçte aşamalı bir yaklaşım arzu edilir.

Çocuk doktorları sıklıkla rutin pratikte hastalığın gidişatını ve tedavi planlarını hastayı dahil etmeden hastanın ebeveynleriyle tartışmaktadır. Hastanın hastalığı hakkında tartışmaya katılımı sağlamak ve endişelerini ve itirazlarını dinlemek, aşamalı ve arzu edilen ideal transfer için hayati önem taşır. Yetişkin hekimleri, hastalarıyla daha sık ve yakın akrabalarıyla daha az etkileşimde buldukları için bu riskin daha fazla farkında olabilirler. Ortak randevularda, bu aşamada ebeveyn desteği ve endişeleri hala hoş karşılanırsa bile, diyalogun hastaya kaydırılması gerektiğini açıkça belirtilmelidir.

Hastalar sadece bir doktordan diğerine değil, hemşire ekipleri ve diğer sağlık profesyonelleri arasında da geçiş yaparlar. Kapasite sorunları nedeniyle, genç yetişkinler genellikle yetişkin ortamında hemşireler ve sağlık profesyonelleriyle daha fazla temas halindedir. Yetişkin bakım tarafındaki hastalık türlerine uygun bir ekibe sahip olmak, hastaya güven sağlar ve yeni ortama uyum sağlamasını kolaylaştırır.



Şekil 2 | Geçiş sürecindeki çeşitli sağlık ekibi üyelerinin zaman çizelgesine ve belirli rollerine ilişkin akış şeması.

Hata 4 Yaşa bağıli faktörlerin belirlenememesi, düşük uyum riskini artırır

Ergenlik ve erken yetişkinlik, yetişkin sosyal ve çalışma hayatına hazırlık dönemleridir. Kronik hastalığı olan ergenlerde kötü uyumla ilişkili bazı tıbbi ve tıbbi olmayan faktörler belirlenmiştir.^{15,16} Bu faktörler arasında hastalığa bağıli komplikasyonlar veya ilişkili hastalıklar, eğitim başarısızlığı veya madde bağımlılığı yer alır. Geçiş sürecinde ergen hastanın yakından izlenmesi, uyumu etkileyebilecek önemli unsurların belirlenmesine yardımcı olabilir.⁶

Geçiş koordinatörünün önemli bir role sahip olduğu multidisipliner ekip, her hastada ilerleyici özerklik ve hastalığın kontrolüne uyumunu sınırlayabilecek belirli sorunların farkında olmalıdır. İlgili faktörlerin gözden kaçırılması, genç yetişkinin yaşam kalitesi ve

sağlığı üzerinde dramatik bir etkiye sahip olabilir. Çalışmalar ve iş ile ilgili planlar hakkında açık bir tartışma da önemlidir, çünkü bu, kısa veya uzun vadede yeni bir coğrafi konumu da içerebilir. Hastanın daha sonra farklı bir yere taşınması ve çocuk ve yetişkin hekimleri arasındaki ortak temasın kesilmesi riskinin olacağı bir durumda, sağlık profesyonelleri arasında ilk temasın sağlanacağı ve ilgili verileri içeren ayrıntılı bir raporun sunulacağı konusunda hastaya güvence verilmelidir.⁸

Bazı sağlık hizmeti sağlayıcıları, "Sağlık Pasaportu" benzeri araçlar kullanır (Şekil 3), bu geçmiş ve gelecekteki sağlık hizmeti sağlayıcıları arasındaki iletişimde oluşabilecek zorlukları hafifletebilecek kullanışlı bir araç olabilir.¹⁷

Yukarıda belirtildiği gibi, sürekli tıbbi tedavi gerektiren bazı kronik hastalıkların duygusal etkisi, uzun vadeli prognozu dramatik bir şekilde

etkileyebilir.^{6,15,18} Benzer durumlara sahip hasta destek gruplarına entegrasyonu desteklemek ve bazı fiziksel kısıtlamalara rağmen günlük hayata daha iyimser bir bakış açısı sunmak, hastaların hastalıklarıyla başa çıkmalarına yardımcı olabilir.¹⁹ Benzer sorunları olan diğer hastalardan alınan destek, günlük aktiviteleri ve akranlarla etkileşimi etkileyen sağlık sorunlarıyla büyümenin ayrılmaz bir parçasıdır. Hasta organizasyonlarının ve özel sosyal medyanın rolü, sosyal entegrasyonu destekleyebilir ve yalnızlık hissini önleyerek, bir topluluğun parçası olma duygusunu güçlendirebilir. Bu derneklerin birçoğu, kendine güven sağlayan ve ergenlerin ihtiyaç duyduğu etkileşimi teşvik eden açık hava etkinlikleri düzenlemektedir. Bu dernekler hakkında bilgi sahibi olmak ve hasta ile ebeveynlere bilgi sağlamak uygun olacaktır. Sürecin yönetiminde multidisipliner ekibin bir parçası olarak psikoloji ile ilgili profesyonellerin dahil edilmesi oldukça önemlidir.

Hata 5 Başarısız randevuların aktif yönetiminin olmaması

Hastanın sağlık ekibiyle iletişimde kalmasını sağlamak ve kronik hastalığın nüksetme veya kötüleşme riskleri konusunda bilgilendirmek için etkili araçlar sağlamak önemlidir. Eski tarz iletişim yöntemleri, takip kaybı riskini artırabilir. Sağlık hizmeti sağlayıcılarına hızla ulaşmayı kolaylaştıracak akıllı telefon uygulamaları, web tabanlı çözümler, telefon ve benzeri teknolojiler gibi yöntemler gereklidir. Sağlık ekibi içinde bir geçiş koordinatörünün rolü, genç hastaların randevularına gelmemesiyle ilgili sorunları fark etmek ve ekibi uygun planlama için bilgilendirmek açısından oldukça önemlidir.

Pediyatrik takipler sırasında plansız temaslar daha tolere edilebilir durumdadır. Genç yetişkinler için geçici bir hoşgörü veya özel bir erişilebilirlik hoş karşılanabilir. Bu bağlamda, geçiş koordinatörü, yeni birimin kurallarına uyum sağlamaya ve yetişkin ekibine beklenmeyen temasların önceden bildirilmesine yardımcı olabilir.

Hata 6 Pediyatrik ve yetişkin multidisipliner ekipler arasında karşılıklı olarak anlaşılmalı yönetmelerin eksikliği

Tedavi yönergeleri, pediyatrik ve yetişkin sağlık hizmeti ortamlarında farklılık gösterebilir. Örneğin, farklı hastalık şiddetine sahip popülasyonlardaki tedavi hedefleri veya önerilen tedavilerin farklı farmakodinamik özelliklere sahip olması gibi. Ayrıca, yeni ilaçlar genellikle yetişkin sağlık hizmetlerinde çocuklarda aynı durum için onaylanmadan çok önce uygulanmaktadır. Bu nedenle, pediyatrik ve yetişkin sağlık hizmetlerinin benzer koşulları tedavi ederken farklı yaklaşımlar benimsemesi şarttır değildir. Ancak, "yeni doktor" tarafından yapılan ani tedavi değişiklikleri

Örnek Sağlık Pasaportum

İsim	Örnek Sağlık Pasaportum
Doğum Tarihi	2 Ocak, 1983
Tanı	Crohn hastalığı
Tutulmuş alanı	Özofagus, terminal ileum, sağ kolon
Perianal hastalık varlığı	Skin tag ve fistüller
Ekstraintestinal bulgular	Pyoderma Gangrenosum, Artrit
Soygeçmiş	Ailede kronik hastalık ve İBH yok
Özgeçmiş	Astım
Hastane yatışı	2 kez, Ocak 2010
Kullandığı ilaçlar	MTX
Kullandığı vitaminler	Multivitamin, Kalsiyum, D Vitamini
Özel durum ve uyarı	BU KİŞİ BAĞIŞIKLIK BASKILAYICI İLAÇ KULLANIYOR. ATEŞLE GELİRSE, LÜTFEN DOKTORUNU ARAYIN
İlaç Alerjileri	Penisilin
Aşılama	Tüm rutin aşılarım yapıldı.
Su Çiçeği	Su çiçeği geçirdim
Tüberküloz öyküsü	Negatif, 2008
Boy	172 cm, boy uzamasında gecikmesi
Kilo	72 kg
Endoskopi	Gastroskopi, Kolonoskopi 1 kez, 1 Ocak 2010
Görüntüleme	İnce barsak görüntülemesi, 1 Ocak 2010, ileal cobble stone bulgusu mevcut
Rutin tetkikler	2 ayda bir kez
Sigorta	Sigorta şirketi ismi
Pediyatrist	Dr Smith - (000)555-1111
Aile Hekimi	Dr Jones - (000)555-1112
Pediyatrik Gastroenterolog	Dr Singh - (000)555-1113
Eczane	Eczane - (000)555-1114
ICE	Anne - (000)555-1115
Oluşturma Tarihi	5/10/2010 www.sickkids.ca/MyHealthPassport

Şekil 3 | İlgili hasta verilerini yetişkin sağlık ekibine iletmek için kullanılacak ayrıntılı bilgileri içeren sağlık pasaportu örneği.

hastalarda ve ebeveynlerde endişe ve şüpheler yaratabilir. Bu bağlamda, geçiş ekibindeki her iki doktorun da yeni tedavi protokollerine başlamadan önce benzer rejimler üzerinde anlaşmaları önerilir. Farklı yaklaşımlar söz konusu olduğunda, değişikliklerin dikkatlice uygulanması ve yıllarca farklı yönergelerle bağlı kaldıktan sonra yeni sağlık ekibine olan güvenin sarsılmasını önlemek için ayrıntılı bilgilendirme sürecin yönetimine yardımcı olacaktır.

Hata 7 Belirli durumların ayrıntılarının tam olarak farkında olmamak

Bazı hastalıklar pediatrik grupta bazıları da yetişkin hastalar arasında daha sık görülebilir veya farklı davranış paternine sahip olabilir. Bu durum da multidisipliner ekiplerin süreci farklı şekillerde yönetmesine yol açar. Bunun tipik bir örneği, yakın zamana kadar yetişkin yaşlara ulaşamayan barsak yetmezliği veya metabolik hastalıkların tedavisidir. Yetişkin hastalarda barsak yetmezliği genellikle akut bir olaydan (travma, vasküler hastalık, kanser) sonra ortaya çıkar ve operasyon gerektirir, ardından yeni duruma uyum sağlanır. Ancak, çoğu pediatrik hasta, erken yaşta meydana gelen olaylar nedeniyle barsaklarının büyük bir kısmının cerrahi olarak çıkarılmasını gerektiren veya gastrointestinal sistemin konjenital disfonksiyonu nedeniyle yıllarca parenteral beslenme ile yaşar. Bu hastalar, çoğunlukla veya tamamen parenteral beslenmeye bağımlıdır ve yaşamlarını, eğitimlerini ve büyümelerini hastalıklarının koşullarına göre ayarlamak zorundadır.

Bu hastalar, mevcut durumları konusunda tecrübeli, tanı, tedavi ve komplikasyonları yönetebilecek multidisipliner bir ekibe (gastroenterolog, diyetisyen, uzman hemşire, girişimsel radyolog, cerrah, stoma uzmanı,

eczacı) ihtiyaç duyar. Yetişkin polikliniklerinde bu hastaları takibe alacak ekibin hasta grubunun özel ihtiyaçları ve sorunları hakkında bilgi sahibi olması gereklidir.²⁰ Yetişkin sağlık profesyonellerinin pediatri polikliniklerinde bulunması, bu hastalıkların genellikle kendi rutin uygulamalarından oldukça farklı olan özellikleriyle tanışmalarına yardımcı olabilir.

İnflamatuvar barsak hastalığı gibi bazı hastalıklarda, hastalar farklı tedavi denemeleri veya bazen de gelecekteki tedavi seçeneklerini sınırlayan cerrahi işlemlerden sonra yetişkin yaşlarına ulaşabilir. Bu hastaların bakımını üstlenen yetişkin hekimleri, genç yetişkinlik döneminde bile bu hastaların takip ve tedavi stratejilerini belirleyebilecek bilgi ve tecrübeye sahip olmalıdır.

Barsak yetmezliği, çölyak hastalığı, eozinofilik özofajit veya inflamatuvar barsak hastalıkları gibi bazı kronik durumlar, genellikle pediatrik ortamlarda yer alan multidisipliner yaklaşımlar gerektirir. Benzer düzenlemeler yetişkin hastalar için de uygun olacaktır.

Hata 8 Alevlenen bir hastalığı olan hastanın devredilmesi, yeni hekime uyum sağlama sürecinde acil tedavi değişikliği gerektirebilir

Hastalığın alevlenmesi genellikle potansiyel yan etkiler veya komplikasyonları da beraberinde getirebilecek olan ile tedavi değişimleri gerektirir. Bu süreçte bir dokordan diğeriye geçiş ideal olmayabilir.²¹ Hastalığın nüksünü remisyona soktuktan sonra nihai geçişi planlamak daha istikrarlı bir süreç sağlar. Hastalık alevlenir ve tedavi değişikliği gerektirirse, bu süreç hastayı en iyi tanıyan doktor tarafından yönetilmeli ve tedavi planı yapılmalıdır. Elbette bu durum hastalıkta remisyon sağlanana dek geçiş sürecinde bir gecikmeye yol açacaktır. Eğer bu zor bir durumsa,

hem hastanın hem de ailenin, her iki doktorun da tedavi protokolü konusunda anlaşma sağladığını bilmesi, rahatsızlık riskini azaltacaktır.

Kaynaklar

- Blum RW, Garell D, Hodgman CH, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 1993; 14 (7): 570-6.
- Davidson LF, Doyle MH Health-care Transition: A Vital Part of Care, Growth, and Change for Pediatric Patients. *Pediatr Rev* 2021; 42 (12) : 684-93.
- Leung Y, Heyman MB, Mahadevan U Transitioning the adolescent inflammatory bowel disease patient: guidelines for the adult and pediatric gastroenterologist. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17 (10): 2169-73.
- Ludvigsson JF, Agreus L, Ciacci C, et al. Transition from childhood to adulthood in coeliac disease: the Prague consensus report. *Gut* 2016; 65 (8): 1242-51.
- Mandato C, Vajro P Insights on Transition of Care-Related Deaths of Young Adults Who Were Recipients of Pediatric Liver Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75 (5): 551-52.
- Stevens JP, Gillespie S, Hall L, et al. Education and Psychosocial Factors Predict Odds of Death After Transfer to Adult Health Care in Pediatric Liver Transplant Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022; 75 (5): 623-28.
- Peixoto A, Reis EMA, Trindade E, et al. Protocol for the transition of pediatrics for adult medicine in celiac disease: a proposal approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31 (6) : 729-30.
- White P, Schmidt A, Shorr J, et al. Integrating Young Adults into Adult Health Care – The Six Core Elements of Health Care Transition (TM) 3.0. Washington, DC; 2020.
- Vittorio J, Kosmach-Park B, King LY, et al. Health Care Transition for Adolescents and Young Adults With Pediatric-Onset Liver Disease and Transplantation: A Position Paper by the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2023; 76 (1): 84-101.
- Hait EJ, Barendse RM, Arnold JH, et al. Transition of adolescents with inflammatory bowel disease from pediatric to adult care: a survey of adult gastroenterologists. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48 (1): 61-65.
- Escher JC Transition from pediatric to adult health care in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009; 27 (3): 382-386.
- Philpott JR Transitional care in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2011; 7 (1): 26-32.
- Dellon ES, Jones PD, Martin NB, et al. Health-care transition from pediatric to adult-focused gastroenterology in patients with eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2013; 26 (1): 7-13.
- Gray WN, Holbrook E, Dykes D, et al. Improving IBD Transition, Self-management, and Disease Outcomes With an In-clinic Transition Coordinator. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019; 69 (2): 194-99.
- Ferrarese A, Germani G, Lazzaro S, et al. Short-term outcomes of paediatric liver transplant recipients after transition to Adult Healthcare Service. *Liver Int* 2018; 38 (7): 1316-21.
- Hames A, Matcham F, Joshi D, et al. Liver transplantation and adolescence: The role of mental health. *Liver Transpl* 2016; 22 (11): 1544-53.
- Benchimol EI, Walters TD, Kaufman M, et al. Assessment of knowledge in adolescents with inflammatory bowel disease using a novel transition tool. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17 (5): 1131-7.
- Ödling M, Jonsson M, Janson C, et al. Lost in the transition from pediatric to adult healthcare? Experiences of young adults with severe asthma. *J Asthma* 2020; 57 (10): 1119-27.
- Van Staa A. On Your Own Feet – three research projects. [https://www.rotterdamuas.com/research/projects-and-publications/innovations-in-care/selfmanagement-and-participation/on-your-own-feet/the-project]. Accessed 23 March 2023.
- Kinberg S, Verma T, Kaura D, et al. Optimizing transition from pediatric to adult care in short bowel syndrome and intestinal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2023. doi: 10.1002/jpen.2499. Online ahead of print.
- van Rhee PF, Aloï M, Biron IA, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2017; 11 (9): 1032-38.

Your transitional care in children and young adults briefing

UEG week

- 'Benefits of paediatric to adult transition program in inflammatory bowel disease: the butterfly study of Geteccu' session at UEG Week 2022 [https://ueg.eu/library/benefits-of-paediatric-to-adult-transition-program-in-inflammatory-bowel-disease-the-butterfly-study-of-geteccu/564775d4-9363-11ed-a912-0242ac140004]

Standards and Guidelines

- Turner, D, Ruenmelle, FM, Orlanski-Meyer, E, et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care – An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67(2): 257-291, [https://ueg.eu/library/management-of-paediatric-ulcerative-colitis-part-1-ambulatory-care-evidence-based-guideline-from-european-crohns-and-colitis-organization-and-european-society-of-paediatric-gastroenterology-hepatology-and-nutrition/e55c765a-9360-11ed-b1ae-0242ac140004]

- van Rhee PF, Aloï M, Avni-Biron, I, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Transitional Care in Inflammatory Bowel Disease, *J Crohns Colitis*. 2017; 11 (9): 1032-1038 [https://ueg.eu/library/european-crohns-and-colitis-organisation-topical-review-on-transitional-care-in-inflammatory-bowel-disease/e23c18ea-9360-11ed-9638-0242ac140004]
- Vajro, P, Fischler, B, Burra, P, et al. The Health Care Transition of Youth With Liver Disease Into the Adult Health System: Position Paper From ESPGHAN and EASL. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 66(6): 976-990. [https://ueg.eu/library/the-health-care-transition-of-youth-with-liver-disease-into-the-adult-health-system-position-paper-from-espghan-and-easl/e5511c56-9360-11ed-b8a2-0242ac140004]
- Brooks, AJ, Smith, PJ, Cohen, R, et al. UK guideline on transition of adolescent and young persons with chronic digestive diseases from paediatric to adult care. *Gut* 2017; 66 (6): 988-1000. [https://ueg.eu/library/uk-guideline-on-transition-of-adolescent-and-young-persons-with-chronic-digestive-diseases-from-paediatric-to-adult-care/e185aeed-9360-11ed-a035-0242ac140004]

Gastrointestinal ultrasonografide yapılan hatalar ve önleme yolları

Andreas J. Gjengstø, Kim Nylund, Hilde L. von Volkmann ve Odd H. Gilja

Çeviri: Uz. Dr. Melek Balamir

Ultrason, dünya genelinde gastroenteroloji bölümlerinde yaygın olarak kullanılan rutin bir teşhis prosedürüdür ve gastrointestinal ultrasonografi (GIUS), gastrointestinal bozuklukların teşhisinde ve takibinde giderek daha önemli hale gelmiştir.¹⁻⁴ Gerçek zamanlı bir görüntüleme yöntemi olan ultrason, CT ve MRI gibi statik görüntüleme yöntemlerine kıyasla bazı avantajlara sahiptir ve muayene sürecinde çeşitli teknikleri ve yöntemleri kullanarak görüntü kalitesini artırma imkanı sunar. GIUS, temel ultrason deneyiminden daha fazlasını gerektirir ve doğru yorum için iyi görüntüler elde etmek, deneyimli bir klinisyen için bile zorlayıcı olabilir. Bu nedenle, klinisyenlerin farkında olmaları gereken birkaç tuzak bulunmaktadır. Klinik deneyimimize dayanarak ve kanıta dayalı bir yaklaşım ile, gastrointestinal ultrasonda yapılan en yaygın on hata ve bunlardan nasıl kaçınılacağı hakkında bilgi sunuyoruz.



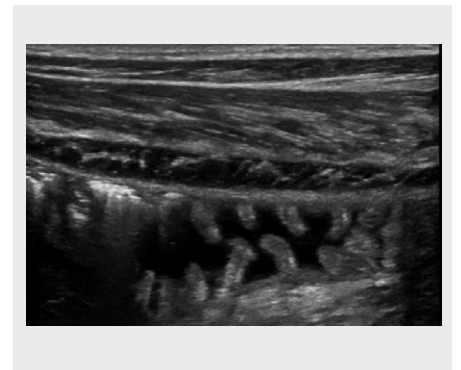
Hata 1 Yanlış ultrason ekipmanının kullanılması

Ultrason teknolojisi büyük ölçüde ilerledi ve farklı uygulamalara sahip birçok türde ultrason cihazı bulunmaktadır. Tarayıcılar, düşük maliyetli taşınabilir el cihazlarından, yüksek düzeyde gelişmiş fonksiyonlara sahip yüksek kaliteli makinelerine kadar geniş bir yelpazeye sahiptir. Taşınabilir el cihazları, klinikte ultrasonun kullanımını devrim niteliğinde değiştirmiştir ve yatak başı ultrason (POCUS) incelemeleri için uygundur. Ancak, daha düşük çözünürlükte görüntülere ve daha küçük ekranlara sahiptirler ve cihazı kullanırken uygun bir pozisyon bulmak zor olabilir.⁵ İntestinal traktı suboptimal görüntü kalitesiyle incelemek, oldukça rahatsız edici olabilir; bu nedenle doğru ultrason ekipmanını kullanmak çok önemlidir. GIUS için, yüksek çözünürlüklü görüntülere ve geniş ekran boyutuna sahip, orta düzeyden yüksek kaliteli bir makine kullanımı önerilir.

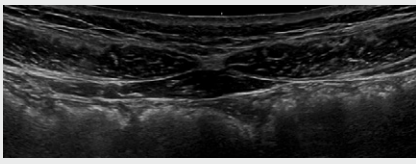
Ayrıca, tarayıcının barsak segmentlerinin vasküleritesini değerlendirmek için Doppler modlarıyla donatılmış olması ve barsak duvar kalınlığını değerlendirmek için temel ölçüm araçlarına sahip olması gereklidir. Belgeleme ve diğer klinisyenlerle paylaşım için, tarayıcının görüntüleri ve videoları etiketleyebilmesi ve depolayabilmesi önemlidir. "Konveks prob, lineer probdan daha uzun dalga boyları kullanır (2-5 MHz) ve daha iyi penetrasyona sahiptir, bu nedenle karın anatomisinin genel değerlendirmesi için konveks prob kullanılmasını öneririz. Ancak, barsak segmentlerinin ve duvar katmanlarının detaylı bir şekilde incelenmesi için 7-12 MHz frekans aralığına sahip lineer prob kullanılmasını tavsiye ediyoruz. İncelemeyi yapan kişinin barsak duvar tabakalarını görsel olarak ayırt edebilmesi son derece önemlidir, ki bu da lineer probun sağladığı bir özelliktir. Bu nedenle, optimal ultrason probu ve frekansı uyumlu uygun bir tarayıcı kullanımı oldukça önemlidir.

barsaktaki mukozal kıvrımların boyutu ve sayısı, ileumun distal kısmına doğru önemli ölçüde azalır. Bu özellik, jejunumu ileumdan ayırt etmek için kullanılabilir.² (Şekil 2)

Genel bir anatomik rehber olarak, duodenum epigastriumda bulunur ve özellikle duodenal bulbus, piloru antrumdan tarayarak tanımlanabilir. Jejunum genellikle sol üst kadranda görülürken, ileum sağ alt kadranda bulunur. Bununla birlikte, bireysel varyasyonlar nedeniyle ileum ve jejunum tüm kadrantlarda bulunabilir, terminal ileum ise sağ iliak fossada görülebilir. Çıkan ve inen kolon, sabit pozisyonlarda bulunur ve abdominal flank bölgelerindedir. Transvers kolon karın duvarına sıkıca bağlı değildir, bu nedenle epigastrik veya periumbilikal bölgede konumlanabilir. Diğer taraftan, sigmoid kolon sol iliak fossada, rektum ise mesane arkasındaki suprapubik bölgededir.



Şekil 2 | Yüksek frekansta (15 MHz) bir ultrason probu ile gösterilen jejunumun plika sirkularisleri.



Şekil 1 | Ön tarafta rektus kasları ve linea alba ile birlikte yer alan, belirgin haustasyonlara sahip olan transvers kolon. Hava ve fekal içerik sebebiyle sadece kolonun ön tarafı görülmektedir.

Hata 2 İnceleme sırasında kalın ve ince barsak arasındaki farkı ayırt edememe

Kalın ve ince barsağın anatomik ve fizyolojik farklılıklarını avantaj haline getirebiliriz. Fizyolojik olarak kolon hava ve yavaş hareket eden dışkı içeriği ile doludur, kolon duvarında motilite azdır ve haustasyonlar belirgindir (Şekil 1). Aksine, ince barsaklarda kasılmalar sıkça görülür, mukozal kıvrımlar (plika sirkularis) belirgindir ve yumuşakça hareket eden içerik gözlemlenir. İnce

© UEG 2023 Gjengstø, Nylund, von Volkmann and Gilja
Cite this article as: Gjengstø AJ, Nylund K, von Volkmann HL and Gilja OH. Mistakes in gastrointestinal ultrasound and how to avoid them. *UEG Education* 2023; 23: 27-32.
Andreas J. Gjengstø is a Consultant at Department of Medicine, Haukeland University Hospital, Haukelandsbakken 22, 5021 Bergen, Norway and currently working on his Ph.D at the University of Bergen, Norway. **Kim Nylund** is an Associate Professor at the Department of Clinical Medicine, University of Bergen and a

Consultant and Clinical Researcher, Department of Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway. **Hilde L. von Volkmann** is a Consultant gastroenterologist, Head of the IBD-group Section of Gastroenterology, Department of Medicine, Haukeland University Hospital, Norway. **Odd H. Gilja** is a Professor at the Department of Clinical Medicine, University of Bergen; Senior Consultant and Director at National Centre for Ultrasound in Gastroenterology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway.
Illustrations: J. Shadwell

Correspondence to: andreas.jessen.gjengsto@helse-bergen.no
Conflicts of interest: OHG has received speaker honoraria from the following companies: AbbVie, Bracco, Almirall, GE Healthcare, Takeda AS, Meda AS, Ferring AS, Allergan, and Janssen-Cilag. He has served as consultant for Bracco, GE Healthcare, Takeda and Samsung. KN and HLvV has received lecture fees from Takeda and Janssen. AJG has no conflict of interest.

Published online: 9 November, 2023.

Hata 3 Optimal görüntü için uygun hazırlık veya teknikleri kullanmama

Görüntü birçok faktöre bağlıdır; klinisyen, uygun teknikle bunlardan bazılarını iyileştirebilir. Genellikle GIUS herhangi bir hazırlık gerektirmez.² Sıvı alımı, laksatif ve gaz giderici preparatların sonuçlar üzerinde belirgin etkisi yoktur.^{6,7} İnce barsaktaki yiyecek ve hava miktarını azaltmak için dört saatlik bir açlık dönemi önerilir. Ancak, bu sadece bazı durumlarda görüntü netliğini belirgin bir şekilde artırabilir.^{8,9}

Tarama tekniği, incelemek istediğiniz barsak segmentine bağlıdır. Araştırmacının lineer prob ile barsakların genel taraması için sistematik bir stratejiye sahip olması gerekmektedir. 'Çimen biçme' stratejisi, yeterli prob baskısı uygulayarak, probu paralel ve örtüşen şeritler halinde sağdan sola ve kaudalden kraniale doğru hareket ettirerek ince barsakları incelemenizi sağlar. Karın üst kısmındaki ince barsak genellikle solunumla birlikte hareket eder, bu nedenle hastadan derin bir nefes almasını ve tutmasını istemek patolojinin daha iyi tanımlanmasına olanak tanır. Ayrıca, dolu bir mesane de avantajlıdır, çünkü ince barsağı karına itererek tarama için daha erişilebilir hale getirir. Patolojiyi dışlamada konusunda araştırmacıların güvenini artırmak için, mümkünse abdominal kavitenin dorsal duvarını tanımlamaya dikkat edilmelidir. Barsak gazı, gazın distalinde görünürlüğü azaltır ancak barsak duvarını lümeninden ayırt etmeye yardımcı olur. Eğer hava, barsak içeriği veya intraabdominal yağ görülmüyorsa, ultrason probu ile yapılan kademeli basınç, görüntü kalitesini ve barsak duvarının

değerlendirmesini iyileştirebilir. Diğer durumlarda, intraluminal gaz karın duvarına göre oblik bir görüntüleme açısı kullanılarak önenebilir.

Kolona yönelik farklı bir yaklaşım önerilir. Kademeli basınç uygulama, klinisyenin kolonun iç yapısını görmesine olanak tanıyabilir; ancak sol fleksura ve distal sigmoid gibi daha derin segmentlerde bu zor ve imkansız olabilir. Kolonu tanımlamak için, uzunlamasına tarama yaparak hausta çizgisini belirlemek önerilir. Çıkan ve inen kolon longitudinal bir kesitle probu her iki taraftan başlayarak mediale doğru, transvers kolon ise epigastrium seviyesinde yatay bir kesitle kaudale doğru hareket ettirilerek bulunabilir. Proksimal sigmoid kolon, sol fossada bir yatay kesitle, iliopsoas kasının üzerinden başlayarak kranial yönde hareket ettirilerek bulunabilir. Dolu bir mesane akustik bir pencere görevi görerek ve mesanenin ötesindeki görünürlüğü artırarak rektumu suprapubik bölgede incelemeye yardımcı olur. Apendiksi bulmaya çalışırken, iliopsoas kasını ve ileumu tanımlamak, temel bir strateji olmalıdır. Apendiks, bu iki yapı arası taranarak bulunabilir. Çekumun pelvisin derinliklerinde veya apendiksin retroçekal yerleşimli olduğu durumlar karmaşıktır. Ancak, çekum genellikle sağ alt kadranda, iliopsoasın hemen üzerinde bulunur. Bu durumda yavaşça ve kademeli basınç kullanarak apendiks 3-4 mm çapında küçük bir tüp yapı olarak tanımlanabilir.

Hata 4 Görüntüleme netliği zayıf olduğunda stratejiyi değiştirmeme

İstenilen görüntüleri elde edememek sıkıntılı olabilir, bu nedenle görüntü net olmadığında

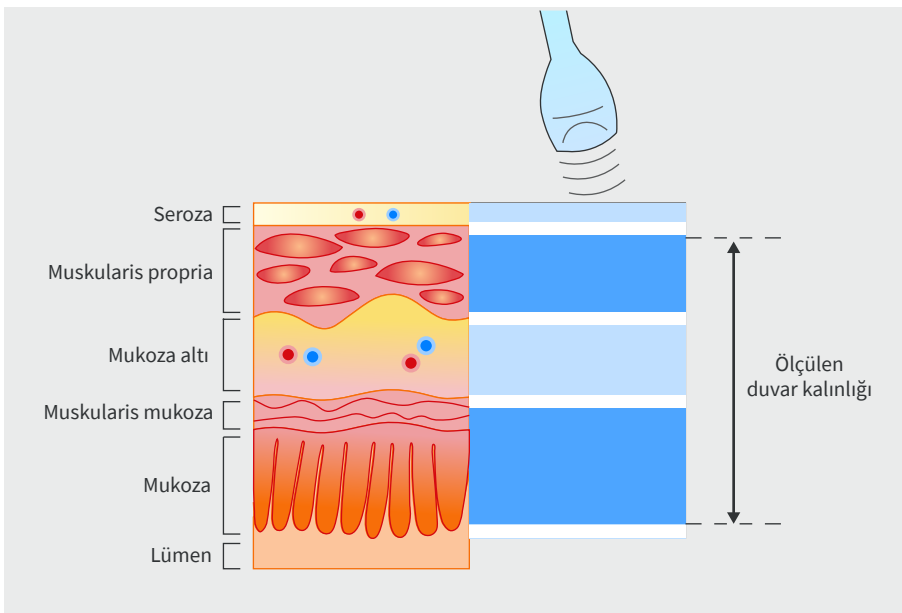
muayene sona ermeden önce bir stratejinin olması önemlidir. İlk olarak, yakın veya uzak belirli bir referans noktasına geri dönün ve bu yapıyı mümkün olduğunca incelemek istediğiniz alana kadar takip edin. Terminal ileumun sağ iliopsoas kasını geçtiği nokta, yanlardaki çıkan ve inen kolon segmentleri, proksimal sigmoid kolonun sol iliopsoas kasını geçtiği noktalar referans noktası olarak kullanımı kolay segmentlerdir.² Ancak gastrointestinal cerrahi geçirmiş olan hastaların anatomilerindeki değişikliklere dikkat etmek önemlidir. Klinisyen gastrointestinal cerrahinin ana tiplerini ve bununla ilişkili anatomik değişiklikleri temel olarak bilmelidir. Bazen incelenmek istenen bölge tam olarak değerlendirilemeyebilir. Bu doğrultuda, araştırmacı tüm teknik çeşitlerini kullanmalı ve bulguları birleştirerek klinik bir değerlendirme yapmalıdır.

Hata 5 İntestinal duvar kalınlığının yanlış ölçümü

Barsak duvar kalınlığı ölçümü, GIUS uygulamalarında sıkça kullanılan önemli bir parametredir. Artmış duvar kalınlığı inflamatuvar barsak hastalığı veya gastrointestinal enfeksiyonlarda olduğu gibi, inflamasyon veya ödem belirtisi olabilir. Genel olarak kalınlık hafif bir basınç altında, lümen içindeki hava-mukoza ara yüzünden muskularis propria tabakasının üst sınırına kadar ölçülmelidir.¹⁰ Ancak, barsak dinamik bir yapı olduğundan, doğru bir ölçüm gerçekleştirmek zorlu olabilir.

Barsaklarda mukozal yüzey boyunca uzanan ve lümen içerisinde yüzen gaz dolu kabarcıklar, ölçüm konusunda yardımcı olacaktır. Ultrasonda, bu parlak beyaz gaz kabarcıkları lümen ile mukozanın sınırını oluşturur. Barsak duvarının kalınlığını ölçmek için ilk imleç, bu geçiş bölgesine yerleştirilir. Muskularis propria ve seroza arasındaki geçiş zonu da parlak beyazdır ve barsak duvarının dış sınırını oluşturur. Bu noktaya ikinci imleç yerleştirilir. Doğru ölçümü, bu iki imleç arasındaki mesafeyi ölçerek elde edersiniz (Şekil 3). Yanlış bir ölçüm genellikle barsak duvar kalınlığını olduğundan fazla göstermeye neden olabilir.

Lümen içeriği olmayan, kollabe veya kontraksiyon halindeki bir barsak segmenti daha kalın görünebilir. Bu nedenle, kasılmakta olan bölgeden veya hausta ve mukozal kıvrımların üzerinden ölçüm yapmaktan kaçınılmalıdır. Ancak, kollabe olan barsak segmentlerinde ölçüm yapmak bazen kaçınılmazdır. Bu durumlarda, duvar tabakaları genellikle karıştığı için mukozal kıvrımları duvardan ayırmak zor olabilir. Klinisyen barsağı düzelterek yanlış ölçüm riskini azaltabilir (Şekil 4). Bu segmentlerde renkli Doppler sinyal yokluğu klinik değerlendirmeye yardımcı olabilir, ancak muayenenin daha sonra tekrarı da bu sorunu çözebilir.



Şekil 3 | Barsak duvarının histolojik kesitiyle ilgili bir gösterim (solda) ve buna karşılık gelen ultrason katmanları (sağda). Aralarındaki parlak beyaz katmanlar, bir duvar tabakasından diğerine geçişi gösteren ara yüz ekolarıdır. Anterior GI duvar kalınlığı, mukularis propriaya karşılık gelen hipoekoik tabakanın başlangıcından mukozaya karşılık gelen hipoekoik alanın sonuna kadar ölçülür. Anterior duvar kalınlığı, seroza ile mukularis propria arasındaki arayüz ölçüme dahil edilmediğinden histolojiye kıyasla hafifçe azalmıştır.



Şekil 4 | Ülseratif kolitli bir hastanın sigmoid kolonunda kalınlaşmış duvar. Duvar tabakalarının kısmi kaybına (stratifikasyonun kısmi kaybına) ve doğru ölçüm için imleçlerin konumuna dikkat edin.

Klinisyen oblik kesit alındığında barsak duvarının daha kalın görüneceğini bilmelidir. Bu nedenle, görüntüleme düzlemi bağırsağın yüzeyine dik olmalıdır.

Normal duvar kalınlıkları midede 3-5 mm, ince barsakta 1-3 mm, kolonda ise 0.5-2 mm arasındadır.¹¹

Endoskopiye ek olarak barsak duvar kalınlığını ölçmek faydalı olabilir. Bazı iltihaplı barsak hastalığına sahip hastalara, teknik veya hastaya bağlı faktörler nedeniyle tam bir ileokolonoskopi yapılamayabilir. Bu hastalarda inflamasyonun şiddeti ve yayılımını belirlemede geri kalan alanlar ultrasonla incelenebilir.

Hata 6 Renkli Doppler tekniğinin yetersiz kullanımı

Renkli Doppler (ve Power Doppler) ultrason, barsaklara yakın mezenter vaskülaritenin ve barsak duvarındaki küçük damarların ölçümünü

sağlar. Doppler teknolojisindeki gelişmeler nedeniyle, Renkli Doppler baskın hale gelmiştir. Renkli Doppler, inflamasyon durumunda sinyal artışı göstererek veya fibrozis durumunda sinyalde azalma veya sinyal yokluğunu göstererek patolojik bir barsak segmentin inflame olup olmadığını belirlemede yardımcı olabilir. Renkli Doppler alanı, incelenen barsak bölgesine uyarlanmalı ve yanındaki mezenteri içermelidir. Solunum Doppler sonuçlarını da etkileyebileceğinden hastanın Doppler sinyali ölçülürken nefesini tutması gerekmektedir. Damar duvarı hareketleri ile ilişkili düşük frekansları ortadan kaldırmak için 100-200 kHz aralığında bir yüksek geçiş filtresi kullanılmalı ve flaş artefaktları kaybolana kadar Doppler kazanç ayarı düşürülmelidir.^{12,13} (Şekil 5) Doğru Doppler kazanç ayarını yapmak için pratik bir öneri, safra kesesini referans olarak kullanmaktır. Renkli Doppler bölgesi safra kesesini kapsayacak şekilde ayarlandığında, Doppler kazancı maksimuma getirilmeli ve ardından safra kesesi içinde Doppler artefaktı yok olana kadar azaltılmalıdır. Bu, doğru kazanç seviyesini doğrulamaktadır.

Renkli Doppler, gözlem süresince sinyal devam ettiğinde veya aynı lokasyonda tekrarlandığında mevcut kabul edilir. Diyelim ki patolojik olarak kalınlaşmış bir barsak duvarında Doppler sinyali tespit edilmeme durumu, ekipmanın duyarsızlığından, yetersiz Doppler parametrelerinden, yüksek vücut kitle indeksinden veya ciltten barsağa olan derinliğin >40 mm olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu durumlar duyarlılık kaybına yol açar. Barsak duvarındaki vaskülarite, tespit edilen damar sayısına göre sınıflandırılır ve bu bulguları nicelendirmek için çeşitli skorlama sistemleri bulunmaktadır.¹⁴⁻¹⁷

Hata 7 Barsak motilitesinin değerlendirilmemesi

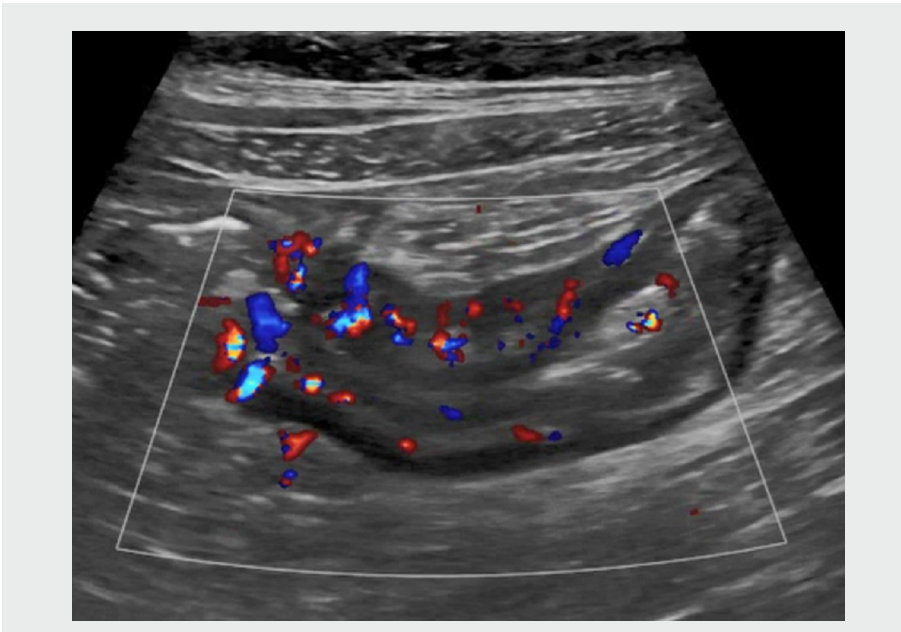
Barsak motilitesini değerlendirme yeteneği, gerçek zamanlı ultrasonun avantajlarından biridir. Ancak, genellikle göz ardı edilir ve nadiren belgelenir. Bunun birçok nedeni vardır ve ultrasonda normal barsak motilitesinin tanımlanması konusunda daha fazla uzlaşmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Motilite, peristaltik kasılmaların dökümantasyonu yoluyla doğrudan veya transit sürelerin incelenmesi yoluyla dolaylı olarak çalışılabilir. Peristaltik kasılmalar, oklüziv/nonoklüziv ve yayılan/yayılmayan kasılmalar olmak üzere iki gruba ayrılır. Oklüziv kasılmalar sırasında barsak lümeni tamamen kapanırken, nonoklüziv kasılmalar sırasında kapanmaz. Yayılan kasılmalar sırasında barsak duvarı boyunca A noktasından B noktasına kasılmalar ilerlemekteyken, yayılmayan kasılmalar sırasında kasılmalar sabit kalır. Bu bulguların etkileri tam olarak anlaşılmamış olsa da, motilitedeki belirgin değişikliklerin tespit edilmesinde faydalı olabilir. Motilitesi azalmış veya kaybolmuş, kalınlaşmış, sert bir barsak duvarı, <1 cm'den dar bir lümen, darlık proksimalinin >2,5 cm olması ve prestenotik bölgede hiperperistaltizm varlığı stenoza açısından karakteristiktir (Şekil 6).^{18,19} Ayrıca aktif peristaltizm ile açlık durumunda barsak sıvısında anormal bir artışın olduğu bazı çölyak hastalarında hiperperistaltizm görülebilir. Bu durum, yavaş hareket eden lümen havası ve kimusun hızla ileri geri dömesine neden olur (çamaşır makinesi fenomeni).²⁰ Mekanik obstrüksiyon hipo ve hiperperistaltizmle prezente olabilir. Akut ince barsak obstrüksiyonunda hiperperistaltizm yaygındır, ancak bu durum daha sonra hipoperistaltizme dönüşebilir.²¹

Hata 8 Barsak dışını incelememe

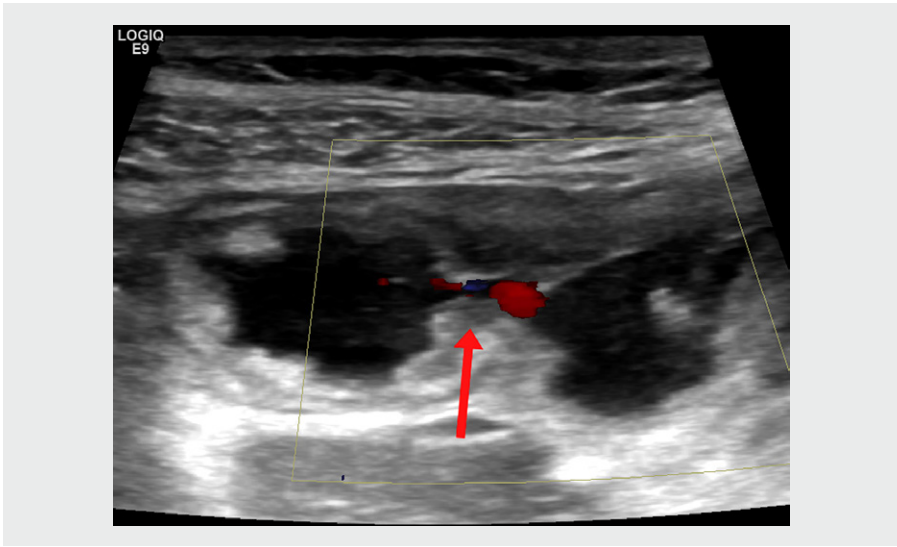
Barsak dışında patolojik ultrasonografi bulguları genellikle barsak patolojisine eşlik eder. Bu nedenle, bu bölgeleri değerlendirmek de GIUS'un önemli bir parçasıdır.

Patolojik olarak büyümüş mezenter lenf nodları, kısa eksenli çapı>5 mm olan hipoekoik oval yapılar olarak tanımlanmaktadır.²² Genellikle bölgesel olup barsak patolojisinin yanında bulunurlar ve birçok barsak hastalığında görülürler.²³ Renkli Doppler, aynı zamanda bir kan damarı ile lenf nodunu birbirinden ayırt edebilir (Şekil 7).

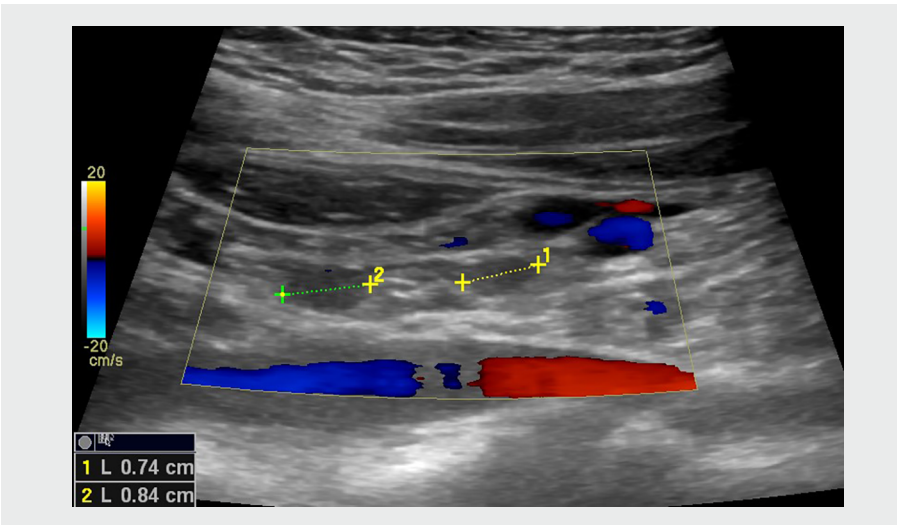
Mezenterik yağ hipertrofisi (katmansal yağlanma), transmural inflamasyon, fibrozis, kas hipertrofisi ve darlıklarla ilişkilendirilen başka bir ekstra-intestinal bulgudur ve ultrasonda etkilenen barsağı saran hiperekoik bir kütle olarak görülür (Şekil 8).^{24,25} Mezenterik yağ hipertrofisi, Crohn hastalığında klinik ve biyokimyasal hastalık aktivitesi ile ilişkilidir ve medikal tedaviye yanıt veren hastalarda düzelmeye görülebilir.^{26,27}



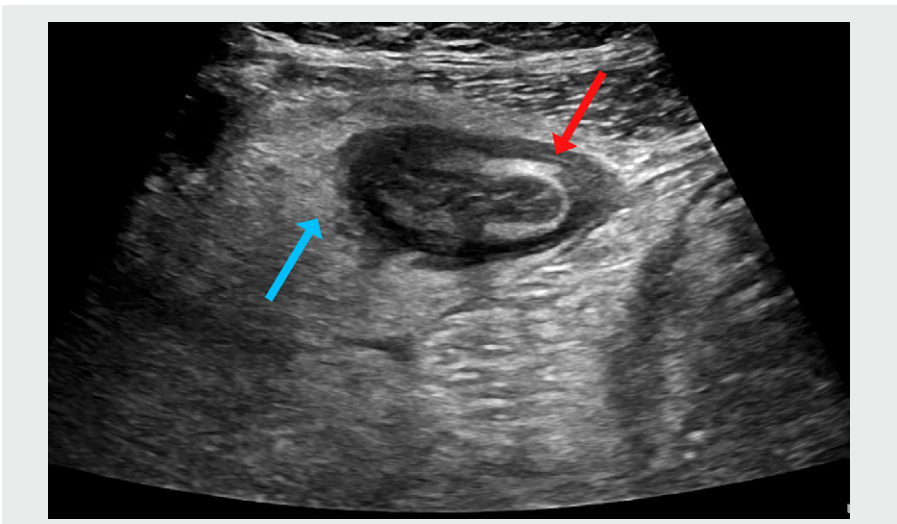
Şekil 5 | Ön ve arka duvarda artmış Doppler sinyalleri ile ileal duvar kalınlaşmasının renkli Doppler görüntüsü.



Şekil 6 | Akışı zayıflatan kısa bir darlık alanı (<math><1\text{ cm}</math>) (kırmızı ok) ve daha az inflamatuvar aktivite ve artmış fibrozi gösteren duvar içi Doppler sinyali yoksuluğu.



Şekil 7 | Crohn hastalığı olan bir hastanın mezenterinde işaretlenmiş iki lenf nodu (1 ve 2). Renkli Doppler, lenf nodlarını kan damarlarından ayırt etmek için uygulanmıştır.



Şekil 8 | Crohn hastalığında kalınlaşmış barsak duvarı transmural aktivite (kırmızı ok) ve katmansal yağlanma (mavi ok) ile hedef lezyon benzeri bir görünüm oluşturmaktadır.

Apseler, sıvı ve bazen de gazlı artefaktlar içeren, posterior kontrastlanma gösteren hipo/ anekoik lezyonlar olarak karakterize edilen, püyü dolu kaviteasyonlardır.¹ (Şekil 9). Bu lezyonlar, derin pelvik yerleşimde ultrasonla gözden kaçabilir ya da inflamatuvar kitleler veya flegmonlarla karıştırılabilir. Ultrason fistül ve sinüs traktlarını görme konusunda da yardımcıdır. Tanı kriterleri zaman zaman barsak duvarındaki görünür bir defektten kaynaklanan, içerisinde gaz olan ve olmayan hipoekoik alanlar veya traktlarla benzerdir. Ultrason ile bu traktlar izlenebilir ve sonlandıkları yerde ara sıra apseler veya inflamatuvar kitleler tespit edilebilir.^{12,28}

Ayrıca, hastaların şikayet sebepleri GIUS sırasında tespit edilemediğinde klinisyen ekstraintestinal patolojileri araştırmalıdır. İshal gibi gastrointestinal semptomları sebebiyle değerlendirilen hastalarda pankreas görüntülenmesi önemlidir. Ancak, ağrının baskın semptom olduğu durumlarda safra kesesi, böbrek veya overlere kısa bir bakış, patolojiyi ortaya koyabilir.

Hata 9 Görüntüyü yanlış yorumlama

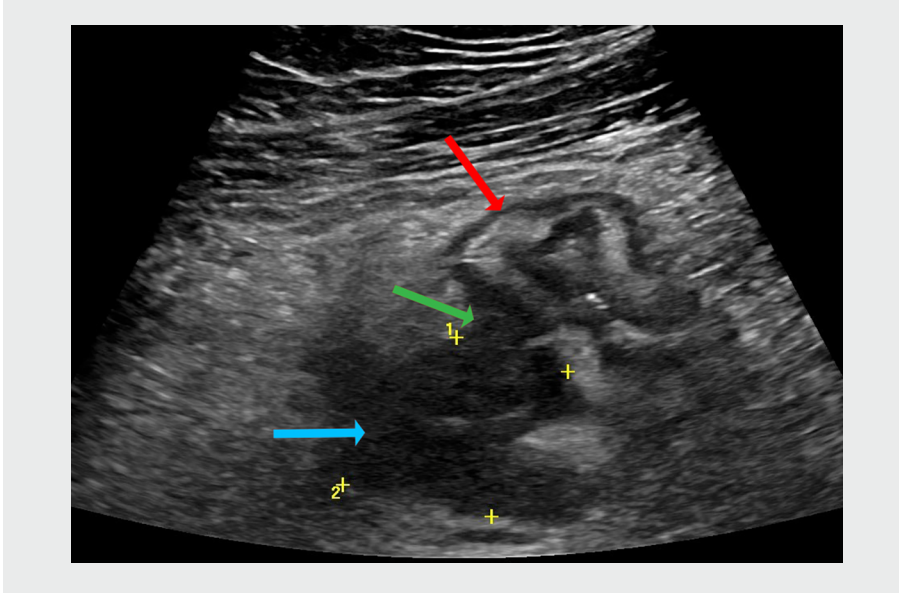
Hem hasta hem de operatör ilişkili faktörler görüntü yorumlamayı etkileyebilir. Hastayla ilgili bazı faktörler yukarıda belirtilmiştir. Sonografi alanında yanlış yorumlamalara yol açabilen bazı uygulamayı ilişkili hatalar ise şunlardır:^{29,30}

- Özensizlik ve hatalı muhakeme: Aşırı okuma ve yanlış yorumlama hataları. Bir bulgu tespit edilmiş olsa da, bulgunun yanlış bir nedene veya hatalı bir sınıflandırmaya atfedildiği durumlar.
- Bilgi eksikliği: Bulgu fark edilir ancak gözlemcinin bilgi eksikliği nedeniyle yanlış bir nedene atfedilir.
- Yetersiz okuma: Bulgu gözden kaçır.

Ultrason, operatör bağımlı olduğundan, yayınlanan kılavuzlara uygun teşhis güvenilirliğini elde etmek için gereken becerileri ve bilgiyi sürekli olarak geliştirmek önemlidir.³¹ Ayrıca, kapsamlı bir muayene yapmak, gerektiğinde görüntüleri ikinci bir uzmanla yorumlamak ve gözden geçirmek için yeterli zamanın olması da önemlidir. Aynı zamanda, ekipmanın optimal teşhis güvenilirliği için kabul edilen üretici standartlarını karşılamak üzere düzenli bakımı gerekmektedir.

Hata 10 Muayeneyi belgelemede yetersizlik

Belgeleme uygun yapılmadığında o bilgi üzerinden tıbben ve hukuki olarak hareket etmek zordur. Muayene belgeleri, sadece yazılı bir rapor değil, aynı zamanda ilgili ölçümler ve açıklamaları da içeren görüntü ve video kayıtlarından oluşmalıdır. Barsağın farklı bölümleri birbirine benzer görünebileceğinden, söz konusu segmentlere



Şekil 9 | Crohn hastalığında inflame ve kalın barsak segmentine bitişik peri-intestinal apse (mavi ok). Apsede, hipoekoik bir yapıya sahiptir ve barsak duvarı ile olan ilişkisi hipoekoik bir sinüs traktüsü olarak değerlendirilebilir (yeşil ok).

isim verilmelidir. Medya dosyalarına probun yönlendirmesini eklemek, özellikle zorlu muayenelerde yardımcı olabilir.

Muayenenin genel kalitesini ve bulguların hassasiyet ve özgüllüğünü göstereceğinden, görüntülerin netlik derecesini belgelemek önemlidir. Görüntülenemeyen yapılar da aynı şekilde belirtilmelidir. Barsak duvar kalınlığını, uzunluğunu ve kalınlaşmanın dağılımını belgelemek, aynı zamanda duvar tabakalarının korunumunu değerlendirmek önemlidir.² Lenfadenopati ve serbest sıvı gibi inflamasyonu işaret eden bulguların yanı sıra, mezenterik yağ hipertrofinin özellikle Crohn hastalığında görülen bir bulgu olduğu ve bu şekilde raporlanması gerektiği belirtilmelidir. İnflamatuar barsak hastalığının fistül, apse, striktür ve barsak dilatasyonu gibi komplikasyonları, hastalığın şiddetini belirleyen ve belgelenmesi gereken önemli bulgulardır. Hastalıklar için uygun skorlama sistemlerini kullanmak, alınan ölçümleri standartlaştırmada da yardımcı olabilir. Ultrason cihazları, gelecekteki başvurularda kaydedilen görüntülere hasta dosyası üzerinden erişebilmek ve güvenliği korumak adına tercihen dijital bir medya arşivine bağlanmalıdır. Rapor yazımı için, deneyimlerimize göre, saptanan bulgulara bağlı olarak değişiklikler yapılabilen standart bir ultrason şablonu kullanmak hem yardımcı hem de etkili olmaktadır.

Kaynaklar

1. Maconi G, Nylund K, Ripolles T, Calabrese E, Dirks K, Dietrich CF, et al. EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases. *Ultraschall Med* 2018; 39 (3): 304-317.
2. Nylund K, Maconi G, Hollerweger A, Ripolles T, Pallotta N, Higginson A, et al. EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound. *Ultraschall Med* 2017; 38 (3):273-284.
3. Maconi G, Hausken T, Dietrich CF, Pallotta N, Sporea I, Nurnberg D, et al. Gastrointestinal Ultrasound in Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract – EFSUMB Consensus Statement. *Ultrasound Int Open* 2021; 7 (1): E14-E24.
4. Dirks K, Calabrese E, Dietrich CF, Gilja OH, Hausken T, Higginson A, et al. EFSUMB Position Paper: Recommendations for Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) in Acute Appendicitis and Diverticulitis. *Ultraschall Med* 2019; 40 (2): 163-175.
5. Nielsen MB, Cantisani V, Sidhu PS, Badea R, Batko T, Carlsen J, et al. The Use of Handheld Ultrasound Devices – An EFSUMB Position Paper. *Ultraschall Med* 2019;40(1):30-39.
6. Heldwein W, Sommerlatte T, Hasford J, Lehnert P, Littig G, Müller-Lissner S. Evaluation of the usefulness of dimethicone and/or senna extract in improving the visualization of abdominal organs. *J Clin Ultrasound* 1987; 15 (7): 455-458.
7. Pinto PN, Chojniak R, Cohen MP, Yu LS, Queiroz-Andrade M, Bitencourt AG. Comparison of three types of preparations for abdominal sonography. *J Clin Ultrasound* 2011; 39 (4): 203-208.
8. Sinan T, Leven H, Sheikh M. Is fasting a necessary preparation for abdominal ultrasound? *BMC Med Imaging* 2003; 3(1):1.
9. Ehrenstein BP, Froh S, Schlottmann K, Scholmerich J, Schacherer D. To eat or not to eat? Effect of fasting prior to abdominal sonography examinations on the quality of imaging under routine conditions: A randomized, examiner-blinded trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44 (9): 1048-1054.
10. Hirche TO, Russler J, Schroder O, Schuessler G, Kappeser P, Caspary WF, et al. The value of routinely performed ultrasonography in patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37 (10): 1178-1183.
11. Nylund K, Hausken T, Ødegaard S, Eide GE, Gilja OH. Gastrointestinal wall thickness measured with transabdominal ultrasonography and its relationship to demographic factors in healthy subjects. *Ultraschall Med* 2012; 33 (7): E225-e232.
12. Nylund K, Hausken T, Gilja OH. Ultrasound and inflammatory bowel disease. *Ultrasound Q* 2010; 26 (1): 3-15.
13. van Oostayen JA, Wasser MN, Griffioen G, van Hogeand RA, Lamers CB, de Roos A. Activity of Crohn's disease assessed by measurement of superior mesenteric artery flow with Doppler ultrasound. *Neth J Med* 1998; 53 (6):S3-S8.
14. Neye H, Voderholzer W, Rickes S, Weber J, Wermke W, Lochs H. Evaluation of criteria for the activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Dig Dis* 2004; 22 (1): 67-72.
15. Spalinger J, Patriquin H, Miron MC, Marx G, Herzog D, Dubois J, et al. Doppler US in patients with crohn disease: vessel density in the diseased bowel reflects disease activity. *Radiology* 2000; 217 (3): 787-791.
16. Limberg B. [Diagnosis of chronic inflammatory bowel disease by ultrasonography]. *Z Gastroenterol* 1999; 37 (6): 495-508.
17. Janssen C, Tuma J, Möller K, Cui XW, Kinkel H, Uebel S, et al. [Ultrasound artifacts and their diagnostic significance in internal medicine and gastroenterology – part 2: color and spectral Doppler artifacts]. *Z Gastroenterol* 2016; 54 (6): 569-578.
18. Calabrese E, Zorzi F, Onali S, Stasi E, Fiori R, Principe S, et al. Accuracy of small-intestine contrast ultrasonography, compared with computed tomography enteroclysis, in characterizing lesions in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (8): 950-955.
19. Castiglione F, Mainenti PP, De Palma GD, Testa A, Bucci L, Pesce G, et al. Noninvasive diagnosis of small bowel Crohn's disease: direct comparison of bowel sonography and magnetic resonance enterography. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19 (5): 991-998.
20. Dietrich CF, Brunner V, Seifert H, Schreiber-Dietrich D, Caspary WF, Lembcke B. [Intestinal B-mode sonography in patients with endemic sprue. Intestinal sonography in endemic sprue]. *Ultraschall Med* 1999; 20(6): 242-247.
21. Hollerweger A, Maconi G, Ripolles T, Nylund K, Higginson A, Serra C, et al. Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) in Intestinal Emergencies – An EFSUMB Position Paper. *Ultraschall Med* 2020; 41 (6): 646-657.
22. Maconi G, Di Sabatino A, Ardizzone S, Greco S, Colombo E, Russo A, et al. Prevalence and clinical significance of sonographic detection of enlarged regional lymph nodes in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40 (11): 1328-33.
23. Dietrich CF, Hollerweger A, Dirks K, Higginson A, Serra C, Calabrese E, et al. EFSUMB Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) Task Force Group: Celiac sprue and other rare gastrointestinal diseases ultrasound features. *Med Ultrason* 2019; 21 (3): 299-315.
24. Saevik F, Eriksen R, Eide GE, Gilja OH, Nylund K. Development and Validation of a Simple Ultrasound Activity Score for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2021; 15 (1): 115-124.
25. Peyrin-Biroulet L, Chamailard M, Gonzalez F, Beclin E, Decourcelle C, Antunes L, et al. Mesenteric fat in Crohn's disease: a pathogenetic hallmark or an innocent bystander? *Gut* 2007; 56 (4): 577-583.
26. Kucharzik T, Wittig BM, Helwig U, Borner N, Rossler A, Rath S, et al. Use of Intestinal Ultrasound to Monitor Crohn's Disease Activity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15 (4): 535-542 e2.
27. Maconi G, Greco S, Duca P, Ardizzone S, Massari A, Cassinotti A, et al. Prevalence and clinical significance of sonographic evidence of mesenteric fat alterations in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14 (11): 1555-1561.
28. Di Mizio R, Maconi G, Romano S, D'Amario F, Bianchi Porro G, Grassi R. Small bowel Crohn disease: sonographic features. *Abdom Imaging* 2004; 29 (1): 23-35.
29. Renfrew DL, Franken EA, Jr., Berbaum KS, Weigelt FH, Abu-Yousef MM. Error in radiology: classification and lessons in 182 cases presented at a problem case conference. *Radiology* 1992; 183 (1):145-150.
30. Smereczynski A, Kotaczyk K. Pitfalls in ultrasound imaging of the stomach and the intestines. *J Ultrasound* 2018; 18 (74): 207-211.
31. Wüstner M, Radzina M, Calliada F, Cantisani V, Havre RF, Jenderka KV, et al. Professional Standards in Medical Ultrasound – EFSUMB Position Paper (Long Version) – General Aspects. *Ultraschall Med* 2022; 43 (5): e36-e48.

Your gastrointestinal ultrasound briefing

UEG week

- 'Intestinal Ultrasound at IBD diagnosis predicts major disease events – A Copenhagen IBD cohort study' session at UEG Week 2022 [<https://ueg.eu/library/intestinal-ultrasound-at-ibd-diagnosis-predicts-major-disease-events-a-copenhagen-ibd-cohort-study/65733a70-9363-11ed-9eff-0242ac140004>]
- 'Prognostic value of intestinal ultrasound parameters for long-term outcomes in IBD patients – One year interim results of the TRUST BEYOND study' session at UEG Week Virtual 2021 [<https://ueg.eu/library/prognostic-value-of-intestinal-ultrasound-parameters-for-long-term-outcomes-in-ibd-patients-one-year-interim-results-of-the-trust-beyond-study/093732a8-9362-11ed-be47-0242ac140004>]
- 'Intestinal ultrasound response and transmural healing after 48 weeks of treatment with ustekinumab in Crohn's disease: STARDUST trial substudy' session at UEG Week Virtual 2020 [<https://ueg.eu/library/intestinal-ultrasound-response-and-transmural-healing-after-48-weeks-of-treatment-with-ustekinumab-in-crohns-disease-stardust-trial-substudy/dbb08320-9361-11ed-9084-0242ac140004>]

Standards and Guidelines

- Dietrich CF, et al. EFSUMB Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) Task Force Group: Celiac sprue and other rare gastrointestinal diseases ultrasound features. *Med Ultrason* 2019; 21 (3), 299–315. [<https://doi.org/10.11152/mu-2162>] [<https://ueg.eu/library/efsumb-recommendations-and-guidelines-for-gastrointestinal-ultrasound-part-5-efsumb-gastrointestinal-ultrasound-gius-task-force-group-celiac-sprue-and-other-rare-gastrointestinal-diseases-ultrasound-features/e9361934-9360-11ed-acdb-0242ac140004>]
- Maconi G, et al. Gastrointestinal ultrasound in functional Disorders of the gastrointestinal Tract - EFSUMB Consensus Statement. *Ultrasound Int Open* 07(01), E14–E24. 2021; (1): E14-E24. doi: 10.1055/a-1474-8013. Epub 2021 May 28. PMID: 34104853; PMCID: PMC8163523
- Hollerweger A, et al. Gastrointestinal Ultrasound (GIUS) in Intestinal Emergencies – An EFSUMB Position Paper. *Ultraschall Med* 2020; 41 (06), 646–657. <https://doi.org/10.1055/a-1147-1295> [<https://ueg.eu/library/efsumb-recommendations-and-guidelines-for-gastrointestinal-ultrasound-part-6-efsumb-guidelines-gius-intestinal-emergencies-position-paper/e9416faa-9360-11ed-b764-0242ac140004>]

UNITED EUROPEAN
GASTROENTEROLOGY

ueg week

United European Gastroenterology Week **Berlin**

Messe Berlin and Online

October 4–7, 2025

ueg.eu/week

Öğren İlerle Mükemmel ol
Fark yaratan tıp eğitimi sunuyoruz



#UEGEdu
ueg.eu/education