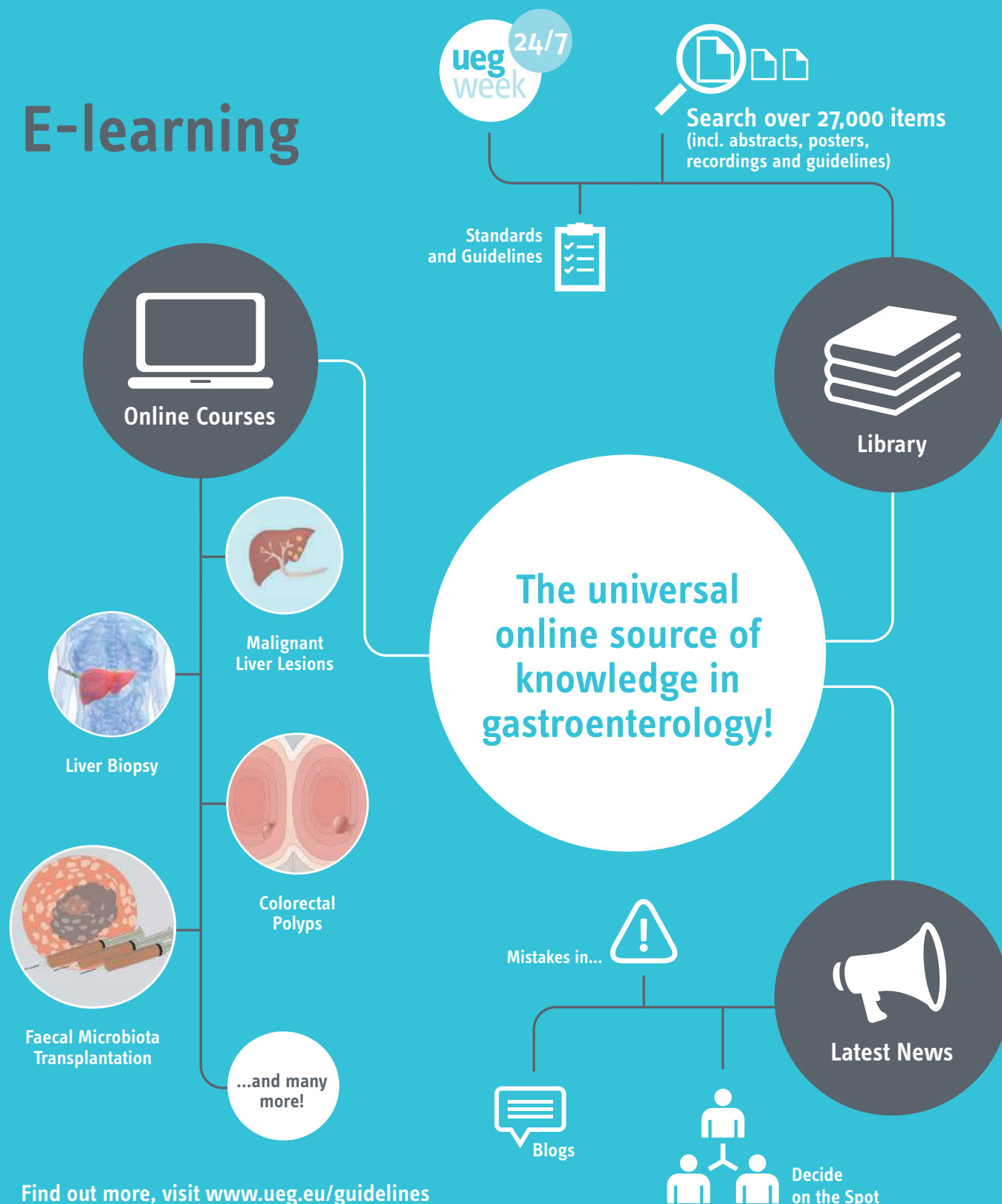


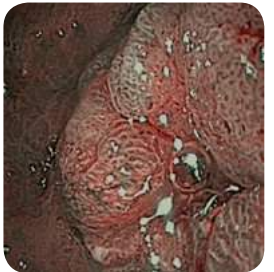
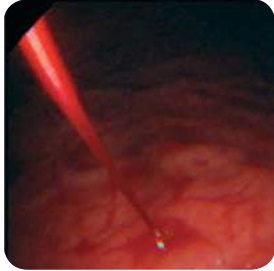
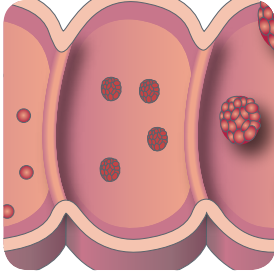
Hatalar...



E-learning



İçerik



- 1 Çölyak hastalığı tanısında yapılan **hatalar** ve bunları önleme yolları
Umberto Volta, Giacomo Caio ve Roberto De Giorgio
- 4 Dispepsi tanısında yapılan **hatalar** ve bunları önleme yolları
Mark Fox
- 7 Kolorektal kanser tanısında yapılan **hatalar** ve bunları önleme yolları
Francesc Balaguer ve Antoni Castells
- 11 İBH fare modellerinde yapılan **hatalar** ve bunları önleme yolları
Pim J. Koelink ve Anje A. te Velde
- 15 Üst gastrointestinal kanamalarında yapılan **hatalar** ve bunları önleme yolları
Bjorn J. Rembacken
- 20 İnflamatuvar barsak hastalığı ve üreme konu sundaki **hatalar** ve bunları önleme yolları
Shannon L. Kanis ve C. Janneke van der Woude
- 24 Endoskopik retrograd kolanjiopankreato grafide **hatalar** ve bunları önleme yolları
Mathieu Pioche, Jérôme Rivory ve Thierry Ponchon
- 27 Akut pankreatit yönetiminde yapılan **hatalar** ve bunları önleme yolları
Georg Beyer, Peter Simon, Julia Mayerle ve Markus M. Lerch
- 31 İrritabl barsak sendromunda yapılan **hatalar** ve bunları önleme yolları
Robin Spiller
- 34 Pediatrik fonksiyonel kabızlıkta tanı ve tedavideki **hatalar** ve bunları önleme yolları
Marc A. Benninga ve Daniel R. Hoekman
- 34 Endoskopide yapılan **hatalar** ve bunları önleme yolları
Arnaud Lemmers ve Jacques Devière
- 43 Perianal hastalıkların yönetiminde yapılan **hatalar** ve bunları önleme yolları
Phil Tozer ve John T. Jenkins

Bu makalenin Türkçeye çevirilmesi, basıma hazırlanması ve dağıtımı ile ilgili tüm masraflar TGD 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.

Improving Clinical Standards and Services

Reducing health inequalities
across Europe



Standards & Guidelines Repository

Standards & guidelines from
European gastroenterological
societies centrally available
on the UEG website



Gap Analysis

Showing areas where
standards & guidelines
are still needed



Activity Grants

Support for development
and dissemination of
standards & guidelines

Find out more, visit www.ueg.eu/guidelines

Hatalar...



Kapak resmi Jude Shadwell tarafından yapılmıştır.

UEG E-öğrenim direktörü: Charles Murray
Baş Web Editörü: Natalie Wood
Seriler Web Editörü: Tomer Adar
Web Editörleri: Rui Castro,
Bjorn Rembacken, Christen Rune Stensvold

E-öğrenim Yönetimi: Ulrike Kapp-Popov
Prodüksiyon Editörü: Jude Shadwell

UEG Eğitim Komitesi
Başkanı: Heinz Hammer

Komite Üyeleri: Mustapha Adham,
Valerie Castro, Catalin Copaescu,
Roberto De Giorgio, Mário Dinis Ribeiro,
Mark Fox, Helmut Friess, Simon Jackson,
Johanna Laukkanen, Peter Malfertheiner,
Tomica Milosavljevic, Jean Muris,
Charles Murray, Francesco Negro,
Harald Rosen, Hakan Senturk,
Janneke van der Woude,
Jean-Luc Van Laethem, Gábor Veres

United European Gastroenterology GmbH
House of European Gastroenterology
Wickenburggasse 1 A-1080 Vienna, Austria
office@ueg.eu
www.ueg.eu

Tüm hakları saklıdır. Bu içeriğin kullanımı
Kullanıcı Anlaşması, Genel Koşullar ve
Şartlar ve Bilgi Koruma Beyanı'nın
kabulüne bağlıdır.

UEG e-öğrenim ekibinin çalışmalarından biri de bilgilendirmek ve eğitmek için yeni yollar bulmaktır. “Hatalar...” eğitim serisinin temeli web editörü Tomer Adar’ın hekimlere, genellikle ders kitaplarında bulunan bilgilerin ötesinde bir destek verme amacına dayanıyor. Bu tavsiyeler uzmanların görüşleri alınarak ve UEG Eğitim Komitesi’nin desteğiyle oluşturuldu ve ilk kez Ocak 2016 tarihinde yayımlandı. Serideki makaleler sık yapılan hatalara dikkat çekerken bir yandan da sık yapılmayan ancak büyük bir klinik etkisi olan yanlışlara da yer veriyor.

“Hatalar...” serisi şimdiden büyük bir popülerite kazandı. Sizlerle, UEG haftası için hazırlanan bu ilk 12 makaleyi paylaşmaktan keyif duyuyoruz. Katılımcılarımızın uzmanlıkları sayesinde şimdiden, çölyak hastalığının teşhisi, hazımsızlık, kolorektal kanser, inflamatuvar barsak hastalığının fare modelleri, üst sindirim sistemi kanamaları, inflamatuvar barsak hastalığı, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, akut pankreatit yönetimi, irritabl barsak sendromu ve pediatrik kabızlık gibi konularda ayrıntılı bilgilere yer verdik.

Umuyoruz ki bu seriyi okumaktan keyif alacaksınız ve her zamanki gibi geri dönüşlerinizi almayı bekliyoruz. Daha fazla bilgi için UEG web sitesini ziyaret edebilirsiniz.

Charles Murray
E-Öğrenim Direktörü

Çeviri editörü: Prof. Dr. Kadir Bal

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

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

Hatalar hem hastaların hem de onlarla ilgilenen hekimlerin en az karşılaşmayı arzu ettikleri hayat gerçekleri. “ Hatalar...” serisi de bu hayat gerçeğinden hepimizi mümkün olduğu kadar uzak tutmayı ve güncel bilgilerle donatmayı hedefliyor.

Bu seride günlük pratikte sık yapılan hatalar dışında daha seyrek yapılmasına rağmen daha önemli sonuçlar doğurabilecek hatalara da yer verilmiş bulunuyor.

UEG tarafından Avrupa’da yayımlanan “Hatalar...” serisi bundan önce İngilizce dışında hiçbir dile çevirilmemiş olup böyle bir durum bir ilktir. Sık yapılan hataları barındıran bu seride bazı çeviri hataları olabilir. Lütfen bunları doğrulayarak biz uzmanlara bildiriniz ki gerekli düzeltmeleri yapabilelim. 2016 yılına ait 12 makaleden oluşan bu seriyi derneğimizin web sitesinde de bulabileceksiniz.

Yönetime geldiğimiz tarihten beri meslektaşlarımızın eğitimi ve mevcut standartlarının yükseltilmesi öncelikli amaçlarımız arasında olmuştur. Bunun için maddi ve manevi hiçbir çabadan kaçınmadık ve kaçınmayacağız.

Türk Gastroenteroloji Derneği yönetimi olarak, United European Gastroenterology (UEG) Derneği tarafından oluşturulan bu eğitim serisinin tercümesiyle, değerli meslektaşlarımızı güncel bilgi akışından haberdar etmeyi ve eğitimlerine bir nebze de olsa pratik bir şekilde katkıda bulunmayı arzulamaktayız.

Prof. Dr. Kadir Bal

Prof. Dr. Serhat Bor

Çölyak hastalığı tanısında yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Umberto Volta, Giacomo Caio ve Roberto De Giorgio

Çeviri: Doç. Dr. Talat Ayyıldız

Çölyak hastalığı gluten ile tetiklenen bir otoimmün bozukluk olarak kabul ediliyor. Bu hastalıkta gluten, genetik olarak yatkın kişilerde, doku transglutaminaz (transglutaminaz 2; TG2) otoantijeni ile immün yanıtı harekete geçirir. Çölyak hastalığına genetik yatkınlık, majör doku uyum kompleksi (MHC) sınıf II insan lökosit antijeni (HLA) DQ2 ve DQ8 haplotipleriyle yakın ilişkisi sayesinde kanıtlanmıştır.

Çölyak hastalığına özgü biyomarkerlerin (örn. endomisyal antikorlar [EmA] ve TG2'ye özgü antikorların [anti-TG2]) keşfi çölyak hastalığının epidemiyolojisini değiştirmiş, nadir görülen bir hastalık olmaktan çıkıp dünyada prevalansı % 1 olduğu düşünülen yaygın bir hastalığa dönüşmüştür.¹ Bununla birlikte, çölyak hastalığı olan hastaların büyük kısmına halen tanı konmamakta ve çölyak "buzdağının" büyük kısmı hala su altında kalmaya devam etmektedir. Çölyak hastalığını teşhis etmek zor olabilir çünkü semptomlar hastadan hastaya farklılık gösterir. Aslında, klinik belirtilerin heterojenliği ve başvuru semptomlarından pek çoğunun nonspesifik olması, uzmanların bile çölyak hastalığı tanısında güçlük yaşayabilecekleri anlamına gelir. Tablonun ortaya çıkış şeklinde kayda değer farklara ve yeni tanı araçlarının kullanıma girmesine rağmen, mukoza hasarının farklı derecelerini ortaya koyan ince barsak biyopsisi çölyak hastalığı tanısında altın standart olmaya devam etmektedir. Yaşlılarda çölyak hastalığı tanısında gecikme, refrakter çölyak hastalığı, ülseratif jejunoileit, kollajenöz sprue, ince barsak karsinomu ve enteropati ile ilişkili T hücreli lenfomayı (EITL) içeren komplikasyonlar için bir risk faktörü olarak kabul edilebilir. Komplike çölyak hastalığı çok yaygın değildir ve çölyak hastalığının yalnızca yaklaşık % 1-2'sinde görülür, ancak komplike olduğunda prognoz çok kötüdür ve 5 yıldan sonraki sağ kalım oranı düşüktür.²

Burada çölyak hastalığı tanısında yapılan önemli hataları ve bunların nasıl önlenebileceğini ele almaktayız. Hataların listesi ve onu izleyen tartışma kanıta dayalıdır ve bizim bu alandaki 30 yılı aşkın klinik deneyimimizin ürünüdür.



© Can Stock Photo Inc./scorpp

bir kriter olmadığı aşikardır ve genel pratisyenlerin hastaları kapsamlı testlere tabi tutmadan (serolojik tarama ve histopatolojik inceleme) onlara GİD'e başlamalarını tavsiye etmemeleri gerektiği vurgulanmalıdır. Eğer çölyak hastalığı tanısı uygun tetkiklerle dışlanmışsa, gluten alımıyla tetiklenen barsak ve barsak dışı semptomların devam etmesi çölyak dışı gluten (veya buğday) duyarlılığını düşündürülebilir. Bu, klinisyenlerin giderek daha fazla dikkatini çeken bir durumdur.

Hata 3 Yetersiz sayıda duodenal mukoza biyopsi örneği almak ve biyopside oryantasyon yokluğu

Çölyaka dair konsensus konferansları alınması gereken duodenal mukoza biyopsi örneklerinin sayısının dörtten az olmaması gerektiğini açıkça ortaya koymuştur (hatta şu sıralar çoğu uzman 6'ya kadar örnek önermektedir): duodenumun ikinci/üçüncü kısmından (sıklıkla distal duodenum olarak adlandırılır) iki örnek ve bulbustan iki örnek.⁴ Farklı bölgelerden çok sayıda biyopsi örneğinin alınma nedeni, bazı çölyak hastalığı vakalarında 'yamalı atrofinin' görülebilmesidir. Biyopside yön kaybı yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir (villus atrofinin hatalı olarak çölyak hastalığı tanısına götürmesi). Bu kritik bir sorundur ve biyopsi örneklerinin uygun cihazlar kullanılarak (selüloz asetat filtre) uzunlamasına doğru yönde alınmasıyla (villusların uzunluğu boyunca) önlenabilir.

Hata 1 Çölyak hastalarının gluten içermeyen diyetle başladıktan sonra değerlendirilmesi

Klinik pratikte, kendi başlarına gluten içermeyen diyetle (GİD) başladıktan sonra çölyak hastalığı yönünden değerlendirilmek üzere (klinik bulgulara dayanarak) sevk edilen hastaları görmek sıradışı bir durum değildir. Böyle bir durumda değerlendirmeye girişmek ne yazık ki klasik bir hatadır ve yalancı negatif sonuca götürecektir.

GİD'e başlamalarından sonra hastaların çölyak hastalığı yönünden değerlendirilmesi duodenal biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde negatif sonuca yol açabilir. Benzer şekilde, seroloji testleri de GİD'den etkilenebilir ve anti-TG2 ve EmA IgA'nın yanısıra deamide gliadin peptid (DGP) IgG

antikorları da (daha yakın bir tarihte kullanıma giren bir biyomarker) kaybolur. Bu vakalarda mukoza örnekleri alınmadan ve seroloji testleri yapılmadan 2-8 hafta önce hastalara tıbbi gözetim altında tekrar gluten vermek zorunludur.³

Hata 2 Gluten içermeyen diyetle başladıktan sonra semptomların ortadan kalkmasına dayanarak pozitif çölyak hastalığı tanısı koymak

Birinci basamak tedavide yapılabilecek muhtemel bir hata çölyak hastalığı tanısını yalnızca GİD'e başlayan hastaların pozitif semptomatik yanıtına göre koymaktır. Bu tip iyileşmenin hastada çölyak hastalığı bulunduğunu kanıtlamak için kabul edilen

Hata 4 Çölyak hastalığı tanısının minimal histopatolojik bulgulara dayanarak konması

Villus atrofi olmaksızın, intra-epitelyal lenfositlerin artmış sayısı (her bir büyütme sahasında [hpf]>25 İEL/ 100 epitel hücresi) (Marsh-Oberhuber sınıflamasına göre derece I lezyon)

© UEG 2016 Volta et al.

Cite this article as: Volta U, Caio G and De Giorgio R. Mistakes in coeliac disease diagnosis and how to avoid them. UEG Education 2016; 16: 1-3.

Umberto Volta, Giacomo Caio and Roberto De Giorgio are at the Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy.

Correspondence to: roberto.degiorgio@unibo.it
Published online: 27 January 2016

tek başına, çölyak hastalığını spesifik olarak gösteren histopatolojik bir bulgu değildir. Gerçekten, enfeksiyonlar (örn., Giardia lamblia, Helicobacter pylori veya çeşitli virüslerden kaynaklanan), otoimmün bozukluklar (örn., tiroitit, tip I diabetes mellitus ve diğerleri), ilaçlar (nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar), gıda intoleransı (örn., laktoz) ve aşırı duyarlılık (örn., gluten duyarlılığı) gibi çeşitli durumlar I. derece lezyonu tetikleyebilir.⁵ İlginç biçimde, belirli immünolojik yetmezlikler de nonspesifik, çölyak benzeri mukoza değişikliklerine yol açabilir. Dolayısıyla, hatalı çölyak hastalığı tanısından kaçınmak için, İEL artışıyla karakterize vakalara serolojik olarak çölyak hastalığı taraması yapılmalıdır (yani anti-TG2 ve EmA IgA); eğer sonuçlar pozitif çıkarsa, altta yatan potansiyel çölyak hastalığını (derece I lezyonlu hastaların sadece % 10'unda görülür) saptamak için genetik testler yapılmalıdır.⁶ Duodenum mukozasında anti-TG2 IgA birikimlerinin tespit edilmesi İEL artışı olan hastalarda potansiyel çölyak hastalığını destekler.⁷

Hata 5 Çölyak hastalığı tanısının negatif seroloji varlığında histopatolojik bulgulara dayanarak konması (villus atrofi)

Seroloji bulguları negatif olan semptomatik hastalarda histopatolojiyle saptanan villus atrofi (şiddetli veya kısmi; yani derece 3C veya 3B) klinisyenler açısından zorluk oluşturur. Bu tip bir durumda, genetik test (HLA-DQ2/DQ8 için) zorunludur: pozitif bir sonuç çölyak hastalığı tanısını destekler; negatif sonuç ise çölyak hastalığına karşıt bir bulgudur ve klinisyenleri villus atrofinin diğer nedenlerini dikkate almaya yöneltmelidir (yani otoimmün enteropati, yaygın değişken immün nenteropati, yaygın değişken immün yetmezlik, Giardiyazis, eozinofilik enterit, ilaca bağlı enteropati [örn., olmesartan/valsartan veya nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlardan kaynaklanan]).^{8,9} Villus atrofi, negatif serolojik markerleri ve pozitif genetik bulguları olan az sayıdaki çölyak hastalarında, tanının kesin doğrulaması yeni alınan biyopsi örneğinde 12 ay devam edilen GİD'den sonra villus yapısının normalizasyonunun gösterilmesini gerektirir.¹⁰

Hata 6 Duodenal mukoza biyopsi örneklerinin histopatolojik analizi olmaksızın, negatif serolojik semptomatik hastalarda çölyak hastalığının dışlanması

Belirgin malabsorpsiyonu ve negatif serolojik bulguları olup, destekleyici histopatolojik verileri mevcut olmayan hastalarda çölyak hastalığı tanısının dışlanması klinik bir hatadır.

Anti-TG2 ve EmA IgA'nın çölyak hastalığının yüksek düzeyde duyarlı (% 98'e kadar) markerleri olduğu biliniyorsa da, çölyak hastalarının yaklaşık % 2'si seroloji negatiftir.¹¹ Bu nedenle, çölyak hastalığı serolojisinden bağımsız olarak, bariz barsak malabsorpsiyonu bulguları gösteren herhangi bir hastadan biyopsi örneklerinin alınması gereklidir.^{3,6} İmmüno globulin eksikliği de göz önüne alınmalıdır (aşağıda ele alınmaktadır).

Hata 7 Çölyak hastalığı tanısının yalnızca HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 pozitifliğine dayanarak konması

Tek başına HLA-DQ2 ve/veya HLA-DQ8 pozitifliğini esas alarak çölyak hastalığı tanısı koymak günlük klinik pratikte sık yapılan bir hatadır. HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 pozitifliği çölyak hastalığının gelişiminde bir ön koşul olsa da, genel popülasyonda sağlıklı insanların yaklaşık % 30-40'ında bu genetik marker testlerinin pozitif sonuç verdiği vurgulanmalıdır. Bu nedenle, HLA-DQ2 veya HLA-DQ8 için izole HLA pozitifliği çölyak hastalığı tanısını desteklemez. Çölyak hastalığı tanısının yalnızca iki tanısalmihenk taşı (pozitif seroloji ve duodenal histopatolojide görülen mukoza değişiklikleri) için pozitif bulgular mevcut olduğunda konması gerektiği kavramını benimsediğimizi ifade ediyoruz. Buna karşılık, HLA-DQ2 ve HLA-DQ8 için negatif olan bir hastada zaman içinde çölyak hastalığı gelişme olasılığı son derece düşüktür (negatif prediktif değer ~% 100).¹²

Hata 8 Çölyak hastalığından kuşkuyla bir hastada IgA eksikliğinin atlanması

IgA eksikliği (serum IgA düzeyleri <5 mg/dL) olan hastaların yaklaşık % 7'sinde çölyak hastalığı mevcuttur.¹³ IgA eksikliği olan hastalarda hem anti-TG2 hem de EmA IgA yalancı negatif sonuçlar verir; dolayısıyla da hekimleri hatalı olarak çölyak hastalığı tanısını dışlamaya yöneltir. Uluslararası kılavuzlar anti-TG2 ve EmA IgA negatifliğine dayanarak çölyak hastalığını dışlamadan önce total IgA düzeylerinin ölçülmesini önermektedir. IgA eksikliği durumunda IgG antikorları test edilmelidir; bu bağlamda DGP ve anti-TG2 IgG EmA IgG'den daha duyarlıdır.¹⁴ Öte yandan, IgG'ye dayalı serolojik markerler (DGP IgG hariç) serum IgA düzeyleri normal olan hastalarda çölyak hastalığı tanısında fayda sağlamaz. Hastalarda çölyak hastalığına zemin hazırlamasının yanı sıra, IgA eksikliği barsak ve solunum yolu bariyerinin bozulması nedeniyle mukoza enfeksiyonlarına elverişli koşullar oluşturur

Hata 9 Yararsız testlere dayanan hatalı tanı (doğal IgA ve IgG gliadin antikorları)

Tutarlı kanıtlar IgA ve IgG gliadin antikorlarının (AGA) spesifikliğini ve duyarlılığının EmA ve anti-TG2 IgA ile DGP IgG'den anlamlı olarak daha düşük olduğunu, dolayısıyla da çölyak hastalığı için düşük prediktif değere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Gerçekten, AGA pozitifliği çölyak hastalığı dışında pek çok hastalıkta (örn. karaciğer bozuklukları, otoimmün hastalıklar ve irritabl barsak sendromu) ve hatta sağlıklı kişilerin % 2-12'sinde saptanabilmektedir.^{15,16} Bunun sonucunda, IgA ve IgG AGA artık klinik pratikte kullanılmamaktadır. AGA IgA ve IgG yönünden pozitif olan nadir hastalarda en ileri düzeydeki serolojik markerlere bakılmalıdır.

Hata 10 Gluten içermeyen diyetle rağmen semptomları devam eden hastalarda refrakter çölyak hastalığının olması gerekenden daha yüksek tespiti

Refrakter çölyak en az 12 ay devam edilen katı gluten içermeyen diyetten (GİD) sonra hem klinik yanıtsızlık hem de villus atrofinin devam etmesiyle karakterizedir.¹⁷ Çölyakın doğru tanısı kritik önem taşır, çünkü bu durum EATL, ülseratif jejunoileit ve kollajenöz sprue gibi daha ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Semptomları GİD'e rağmen devam eden yüksek sayıda hastanın "refrakter" olarak damgalanması gibi yaygın bir hata nedeniyle uzun yıllardır refrakter çölyak hastalığı sıklığı olduğundan daha yüksek hesaplanmaktadır. Bu açıdan çölyakın tipik özellikleri bulunan nadir vakaların (1 yıl katı GİD'e devam ettikten sonra klinik yanıtsızlık ve düz mukoza; çölyak hastalığı vakalarının ~% 1'i) yaygın klinik durum olan yanıtsız çölyak hastalığından (inatçı semptomlar ve mukozanın yeniden gelişimi) ayırt edilmesi şarttır.

Yanıtsız çölyak (tüm çölyak vakalarının % 7-30'unu oluşturur) esas olarak fonksiyonel gastrointestinal semptomlarla karakterizedir. Sıklıkla bu semptomlar irritabl barsak sendromu, gastroözofageal reflü hastalığı, ince barsakta aşırı bakteri üremesi ve primer laktoz intoleransı gibi başka hastalıkların da mevcut olmasından kaynaklanır. Primer laktaz intoleransının tedavi uygulamayan çölyak hastalarında mukoza hasarına sekonder oluşan laktoz intoleransından ayırt edilmesi gerekir.¹⁸ Ayrıca, bazı vakalarda semptomların devam etmesi, glutene bilerek veya bilmeden (kontaminasyon yoluyla) maruz kalmaktan veya villus atrofinin glutenle alakası olmayan diğer nedenleri mevcut olduğunda başlangıçta yanlış çölyak tanısı konulmasından kaynaklanır.

Menfaat beyanı: Yazarlar menfaat çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Ludvigsson JF, Card TR, Kaukinen K, et al. Screening for celiac disease in the general population and in high-risk groups. *United European Gastroenterol J* 2015; 3: 106–120.
2. Biagi F, Gobbi P, Marchese A, et al. Low incidence but poor prognosis of complicated coeliac disease: a retrospective multicentre study. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 227–230.
3. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210–1228.
4. Villanacci V, Ceppa P, Tavani E, et al. Coeliac disease: the histology report. *Dig Liver Dis* 2011; 43 (Suppl 4): S385–S395.
5. Brown I, Mino-Kenudson M, Deshpande V, et al. Intraepithelial lymphocytosis in architecturally preserved proximal small intestinal mucosa: an increasing diagnostic problem with a wide differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1020–1025.
6. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. American College of Gastroenterology ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 656–676.
7. Salmi TT, Collin P, Järvinen O, et al. Immunoglobulin A autoantibodies against transglutaminase 2 in the small intestinal mucosa predict forthcoming coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 541–552.
8. Murray JA and Rubio-Tapia A. Diarrhoea due to small bowel diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 581–600.
9. Scialom S, Malamut G, Meresse B, et al. Gastrointestinal disorder associated with olmesartan mimics autoimmune enteropathy. *PLoS One* 2015 23; 10: e0125024.
10. Volta U, Caio G, Stanghellini V, et al. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998–2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 194.
11. Volta U, Fabbri A, Parisi C, et al. Old and new serological tests for celiac disease screening. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 31–35.
12. Wolters VM and Wijmenga C. Genetic background of celiac disease and its clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 190–195.
13. Ludvigsson JF, Neovius M and Hammarström L. Association between IgA deficiency and other autoimmune conditions: a population-based matched cohort study. *J Clin Immunol* 2014; 34: 444–451.
14. Villalta D, Tonutti E, Prause C, et al. IgG antibodies against deamidated gliadin peptides for diagnosis of celiac disease in patients with IgA deficiency. *Clin Chem* 2010; 56: 464–468.
15. Volta U, Granito A, Fiorini E, et al. Usefulness of antibodies to deamidated gliadin peptides in celiac disease diagnosis and follow-up. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1582–1588.
16. Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, et al. Gluten sensitivity: from gut to brain. *Lancet Neurol* 2010; 9: 318–330.
17. van Gils T, Nijeboer P, van Wanrooij RL, et al. Mechanisms and management of refractory coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 572–579.
18. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, et al. Etiologies and predictors of diagnosis in nonresponsive celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 445–450.

Your coeliac disease briefing

Online courses

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

UEG Week sessions

- 'Update on coeliac disease' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1376&conference=109>].
- 'Coeliac disease: What's new in 2015?' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1446&conference=109>].
- 'Challenges in coeliac disease and gluten-related disorders' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1192&conference=76>].
- 'Coeliac disease, wheat allergy and wheat sensitivity: Still the tip of the iceberg' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1120&conference=76>].
- 'New challenges in gluten sensitivity: From bench to bedside' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1165&conference=76>].

- 'Coeliac disease: state of the art in 2013' at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=629&conference=48>].

Society conference sessions

- 'Celiac Disease' at ESGE/ECCO Quality in Endoscopy 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=947&conference=52>].

European guidelines

- Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210–1228 [<http://gut.bmj.com/content/63/8/1210.abstract>].
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136–160 [http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2012/01000/European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology_28.aspx].

Dispepsi tanısında yapılan hatalar ve önleme yolları

Mark Fox

Çeviri: Uz. Dr. Murat Erkut

Dispepsi üst gastrointestinal sistemde meydana gelerek üst abdominal bölgede rahatsızlık yaratır. Semptomlar arasında epigastrik ağrı ve rahatsızlık, karında şişkinlik, yemeklerden sonra aşırı doyumluk hissi, tekrarlayan geğirme ve kusma, bulantı ve mide ekşimesi bulunur.¹ Dispepsi semptomları spesifik değildir ancak genellikle altta yatan dört hastalıktan birinin sonucudur. Bunlar, fonksiyonel (nonulcer) dispepsi, gastro özofajel reflü hastalığı, (GORD; % 10-20 erozif ezofajit), peptik ülser hastalığı (% 5-15) ve kötü huylu tümördür (~% 1).² Dispeptik semptomlar, ilaç intoleransı, pankreatit, biliyer sistem hastalığı veya motilite rahatsızlıkları (örn. Gastroparezi veya gastrik dumping) gibi sorunlar sonucunda meydana gelebilir.



Resim M. Fox'e aittir.

Klinik rehberlere göre tanı için endoskopi her zaman şart değildir. Sadece alarm semptomlarının (aşağıda görülen)^{3,4} yokluğunda klinik semptomlara dayanarak reflü ve fonksiyonel dispepsi tanısı konabilir. Çoğu vakada semptomlar öğün tüketildikten sonra artar (postprandial distress sendromu), bu durum iç organların midedeki genişlemeye karşı aşırı duyarlı olması sonucunda gerçekleşir.⁵ Bazı hastalar, yiyecek tüketimi ve gastrointestinal fonksiyonun yarattığı rahatsızlığa bağlı olmadan da epigastrik ağrı sendromu yaşayabilir.⁶ Fonksiyonel dispepsi, diğer fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar (örn. Irritabl barsak sendromu) ve kronik ağrı sendromları (örn. Fibromiyalji).⁷ ile önemli noktalarda çakışır. Psikolojik hastalıklar (örn. Anksiyete veya somatizasyon rahatsızlığı) ve/veya psikososyal stres de tıbbi yardım alan hastaların önemli kısmında görülür.^{8,9} Yayımlanan incelemeler ve rehberlerin sunduğu yapıcı tavsiyelerle beraber, hastalığın kesin olmayan sebebi, psikososyal sorunlar ve spesifik tedavilerin azlığı dispepsinin yönetimini zor kılıyor. Ben burada, dispeptik semptomlar gösteren hastaların teşhisi ve tedavisinde, beşi hastalığa bağlı, beşi tedaviye bağlı olmak üzere yapılan ¹⁰ sık görülen hatadan bahsedeceğim.

Hata 1 Alarm semptomları varlığında endoskopik inceleme yapılmaması

Dispepsili olguların değerlendirilmesinde karşılaşılan en önemli zorluklardan biri, özofago-gastro-duodenoskopi endikasyonunun doğru olarak belirlenmesidir. Disfaji, kilo kaybı, abdominal kitle ve lenfadenopati, gastrointestinal kan kaybı veya demir eksikliği anemisi, tekrarlayan kusmalar ve 45-55 yaş üzerindeki olgularda (lokal kılavuzlara göre değişebilir) yeni ortaya çıkan dispeptik semptomların varlığı veya barsak alışkanlıklarında değişikliklerin görülmesi alarm semptomları olarak değerlendirilmelidir. Prospektif çalışmaların ve meta-analizlerin sonuçlarına göre, alarm semptomları varlığında ciddi hastalık riski % 5-10 iken, alarm semptomu olmayan olgulardaki riskin ise % 1-2 olduğu tespit edilmiştir.^{2,10} Fonksiyonel dispepsili olguların % 20-40'ının

ilk değerlendirmesinde % 5'in üzerinde anlamlı kilo kaybı görülebilmektedir. Bu gruptaki hastalarda, hayatı tehdit edici bir patolojik durumu ekarte edebilmek için erken endoskopi gereklidir. Ayrıca, alarm semptomları ortaya çıkan fonksiyonel dispepsili olgularda, medikal tedaviye cevap vermeyen veya takip sürecinde karakter değiştiren semptomlar söz konusu ise endoskopi gereklidir.^{3,4} Endoskopi uygulandığında, endoskopik görünüm normal olsa bile, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu test etmek ve çölyak hastalığını ekarte etmek için mide ve duodenumdan biyopsiler alınmalıdır.

Hata 2 Fonksiyonel dispepsili olguların gereğinden fazla tetkik edilmesi

Genç hastalarda görülen kronik karın ağrısı, erken doyma, şişkinlik ve bulantı fonksiyonel

dispepsi için karakteristik semptomlar olup, alarm semptomu değildir ve kapsamlı bir araştırmaya gerek yoktur. Güncel kılavuzlara göre ilk başvuruda yapılması önerilen standart laboratuvar testleri; tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kalsiyum, tiroid fonksiyon testleri ve çölyak serolojisidir (Avrupa dışı etnik kökenli olgularda bu testlerin tümü gerekli olmayabilir). Ayrıca, *H. pylori* enfeksiyonunda "test et-tedavi et" stratejisi için serolojik testler istenmeli veya üre nefes testi yapılmalıdır.^{3,4}

Safra kesesi taşlarını ve diğer abdominal patolojileri ekarte edebilmek için batin ultrasonografinin istenmesi, birçok Avrupa ülkesinde rutin değerlendirmenin bir parçasıdır; fakat spesifik hastalıklar için klinik şüphe yok ise tanısal katkısı sınırlıdır.^{11,12} Başta genç kadın hastalar olmak üzere, radyasyona gereksiz maruziyete neden olmamak için, bilgisayarlı tomografi rutin olarak istenmemelidir.

Dispepsili olguların % 40'a varan kısmında sintigrafi¹³ veya ¹³C nefes testi ile mide boşalma zamanı yavaş (gastroparezi) veya hızlı (dumping) olarak dökümanite edilebilir.¹³ Bu bulguların tedavi kararı üzerine etkisi sınırlı olsa da objektif olarak kanıtlanmış gastro-parezi söz konusu ise, antidepresan ilaçlara cevabın kötü olacağının bir öngörücüsü olabilir.¹⁴ Bunun yanında, düşük miktardaki bir sıvı besleyici içeceğin (< 400 ml, ~1 kcal/ml) oral alımını takiben tipik semptomların ortaya çıkması ('drink test'), fonksiyonel dispepsi tanısını destekler.¹⁵ Semptomları devam eden olgularda, net bir endikasyon olmaksızın endoskopik veya diğer tanısal testlerin tekrar edilmesine gerek yoktur. Fonksiyonel gastrointestinal hastalığı olan hastalarda tekrarlanan testlerin tedavi üzerindeki etkisi az olduğu gibi, hasta zihninde sağladığı güven hissi de azdır.¹⁶

© UEG 2016 Fox.

Cite this article as: Fox M. Mistakes in dyspepsia and how to avoid them. UEG Education 2016; 16: 4-6.

Mark Fox is at the Abdominal Center: Gastroenterology, St. Claraspital, CH-4016 Basel, Switzerland, and leads the Zürich Neurogastroenterology and Motility Research Group, Department of Gastroenterology, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland. He is Chair of the International Working Group for GI Motility and Function.

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

Published online: 18 February 2016

Hata 3 Psikiyatrik semptomların ve sosyal stres durumunun sorgulanmaması

Dispeptik semptomlar toplumda sık görüldüğü halde, bu semptomlara sahip olguların çoğu tıbbi yardım istememektedir. Psikiyatrik komorbidite söz konusu ise (örneğin anksiyete veya somatizasyon bozuklukları)^{17,18} ve iş kaynaklı veya sosyal baskı gibi dış faktörler varsa, dispeptik semptomlar nedeniyle doktora başvurular artmaktadır.^{8,9} Ayrıca, hastalarda kanser korkusu gibi olumsuz algı oluşmasına neden olur, subjektif semptom şiddetinde, işten izin alma sıklığında ve hastanın standart tedaviye cevap vermeme ihtimalinde artış görülür.¹⁸ Değerlendirme öncesinde yapılan kısa süreli anketler ile bu bilgilerin toplanması kolaylaşmaktadır (örneğin Hospital Anxiety and Depression Score [HADS], Patient Health Questionnaire [PHQ15; Somatization Score]). Bu faktörlerin farkındalığı hastalığın nedenlerini açıklığa kavuşturabilir ve hekimi daha bütünsel ve etkili bir yönetim stratejisine yönlendirir. Genel olarak, bu gruptaki olgular bilişsel davranışçı terapiye yönlendirilmelidir.¹⁷

Hata 4 Yeme bozukluklarının ayırıcı tanıda düşünülmemesi

Dispeptik semptomlar anoreksiya nervozalı olguların % 90 kadarında görülmektedir. Bu durum, yiyecek reddinin mazur görmesine ve dikkatin yeme bozukluğundan uzaklaşmasına neden olabilmektedir.¹⁹ Yeme bozukluğu olasılığı aklıdan çıkarılmamalıdır. Yeme bozuklukları için risk faktörleri; kadın cinsiyeti, genç erişkin yaş grubu, ailede yeme bozukluğu öyküsü, uygunsuz vücut imgesi (düşük kilolu olmaya rağmen şişman hissetme veya şişmanlama korkusu), sürekli diyet yapma, uygunsuz diyetssel inançlar ya da davranışlar, aşırı fiziksel aktivite ve psikososyal strestir.

Hata 5 Kusmanın regürjitasyon veya ruminasyon ile karıştırılması

Hastaların çoğu ağzına gıdaların geri gelmesini kusma olarak tanımlamaktadır, ancak bu durum detaylı bir sorgulama ile açıklığa kavuşturabilir. Kusma öncesinde çoğunlukla bulantı ve ağızda sulanma söz konusudur, sindirilmiş gastrik içerik eforla çıkartılır ve büyük hacimlidir (> 100 ml). Regürjitasyon ise, özofagustan veya mideden küçük miktarlarda (< 100 ml) taze veya yarı sindirilmiş yiyeceklerin geri dönüşüdür. Dispeptik hastalarda, reflü veya ruminasyon nedeniyle regürjitasyon ortaya çıkabilir. Reflü hastalığı olanlarda, yemeklerden sonra nadiren bir veya ikiden fazla regürjitasyon görülür, ancak gece uykusu sırasında da ortaya çıkabilir. Ruminasyon sendromunda ise, genellikle dispeptik

yakınmalar nedeniyle yemek sonrasında, bilinçsiz olmasına rağmen istemli.²⁰ Klinik değerlendirme net değilse, kesin tanı için yüksek çözünürlüklü manometri yapılmalı, test yemeği esnasında mevcut semptom gözlemlenmelidir.²⁰

Hata 6 Proton pompa inhibitörlerinin uygunsuz uzun dönem kullanılması

Güncel kılavuzlar, dispepsili olguların başlangıç tedavisinde proton pompa inhibitörlerinin (PPI) denenmesini önermektedir.^{3,4} Bu durum, aynı zamanda bir Cochrane derlemesi tarafından özetlenmiş olup yayınlanmış çalışmaların meta-analizleri tarafından desteklenmektedir.²¹ Aljinat bazlı ilaçlar (örn., Gaviscon preparatları) da yarar sağlayabilir.²² Aynı zamanda, *H. pylori* enfeksiyonuna karşı test et-tedavi et yaklaşımı da önerilmektedir.²³ İyi tasarlanmış denemelerde etkili olduğu söylenece de aljinat tedavisinin ve test et- tedavi et yaklaşımının mutlak yararı sınırlıdır. Bir şekilde abdominal duvar kaslarının kasılmasını takiben birden çok kez regürjitasyon görülür. Reflü hastalığının medikal veya cerrahi gereksiniminin doğru olarak belirlenebilmesi için ayırıcı tanı çok önemlidir. Zira, ruminasyon sendromu fizyoterapiye iyi cevap verir (her iki strateji için de plaseboya göre üstünlük % 10 kadardır).²⁴ Başlangıçtaki PPI tedavisi (örneğin 2 hafta süreyle günde iki kez omeprazol 20 mg) etkili değilse, farklı bir preparat veya daha yüksek doza çıkılması denenebilir. Eğer bu yöntem de etkili olmazsa, gastrointestinal enfeksiyon, osteoporoz, uzun süreli kullanımla ilişkili diğer yan etkilere ait riskler ve maliyet artışı dikkate alınarak PPI kesilmelidir. Visseral duyarlılığı artmış fonksiyonel dispepsi hastalarında, PPI kesilmesi ile reflü semptomlarına yol açan rebound hiperasidite gelişebilir.²⁵ Aynı sorun, *H. pylori* eradikasyon tedavisinden sonra da ortaya çıkabilir (Not: Başarılı *H. pylori* eradikasyonunun kendisi, kısa-orta vadede reflü semptomlarının ortaya çıkma riskini artırmaz).²⁶ Her iki durumda da, hastalar rebound reflü semptomlarının ortaya çıkma olasılığı konusunda bilgilendirilmeli, geçici olduğu ve semptomları hafifletmek için antiasit veya aljinat kullanılabileceği söylenmelidir.²⁷

Hata 7 İlaç intoleransı konusunda farkındalık eksikliği

Fonksiyonel dispepsili hastalarda medical tedavi, hastalar tarafından bildirilen 'ilaç alerjisi' oranının yüksek olması nedeniyle karmaşıktır. Gerçek alerjik reaksiyonlar nadir görüldüğü için hastaların ifadeleri iyi sorgulanmalıdır. Çoğu istenmeyen reaksiyonlar, uyarılara karşı aşırı duyarlı hastalar tarafından ilaca atfedilen fakat

gerçekte ilaça ilgisi olmayan (nocebo) etkilerdir veya ilaca karşı intolerans söz konusudur. Bu durum, tehlikeli olmamasına rağmen, fonksiyonel dispepsili hastalarda potansiyel olarak yararlı ilaçların kullanımını sınırlandırabilir (örneğin, antiemetik veya antidepresan ilaçlar). Hastalar, gerçek ilaç alerjilerinin aksine, ilaç intoleransının tehlikeli olmadığı ve düşük dozlarda tedaviye başlanarak hafifletilebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Antidepresan ilaçları reçete ederken bu genellikle gereklidir. Uyuşukluk ve antikolinergik etkileri önlemek için, antidepresan ilaçlar çok düşük dozlarda başlanmalıdır (örn., 10–20 mg amitriptilin) ve her 1–2 haftada bir yavaşça artırılmalıdır. En uygun doz, hastanın tolere ettiği maksimum dozdur (çoğunlukla psikiyatride kullanılan dozun çok altındadır). Bu ilaçların dispeptik hastalardaki etkinliği, ilacın mutlak dozu ile ilişkili görünmemektedir.

Hata 8 Abdominal cerrahi için uygunsuz hasta sevgi

Normal bir safra kesesindeki safra taşı varlığı, cerrahi kolesistektomi için rutin bir endikasyon olarak düşünülmemelidir. Benzer şekilde, fonksiyonel dispepsi olmayan hastalarda, apandektomi veya diğer abdominal prosedürler (örn. ovarian kistektomi) için net bir cerrahi endikasyon gereklidir.^{28–30} Kesin bir cerrahi patolojik kanıt olmaksızın operasyon yapılırsa, başarı şansı çok düşüktür ve sıklıkla fonksiyonel gastrointestinal semptomların cerrahi sonrası alevlenmesi daha şiddetlidir.³¹

Hata 9 Multidisipliner değerlendirme gerekliliğinin dikkate alınmaması

Dispepsinin birçok nedeni vardır ve hastaların dispeptik semptomlarının diyet değişikliği, fiziksel ve alternatif tedaviler (örn., Yoga veya akupunktur) gibi farklı tedavi yöntemlerine yanıtı da farklılık gösterir.³² Eğer mümkünse, multidisipliner yaklaşımın hastaların bireysel gereksinimlerini ve isteklerini karşılayabilmek açısından birçok avantajı vardır. Diyetisyenler tarafından beslenme gereksinimlerini karşılayabilecek olan etkili bir dışlama diyeti (örn., FODMAP diyeti) uygulanır. Birçok hasta semptomlarını tetikleyen gıdaları belirlemede zorlandığı için çok faydalıdır.³³ Benzer şekilde, fizyoterapistler de fonksiyonel şişkinlik ve ruminasyon sendromunun tedavisinde etkili olan abdominal solunum egzersizlerini ve relaksasyon tekniklerini öğretebilir.^{20,34} Dispeptik semptomlarla prezente olabilen majör depresyon, anksiyete bozukluğu veya yeme bozukluğu olan hastalar için psikiyatrik konsültasyon uygundur.^{17,18}

Hata 10 Doktor-hasta arası iletişim eksikliği

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların başarılı bir şekilde yönetilebilmesi için etkin ve güvenli bir doktor-hasta ilişkisi çok önemlidir. Böyle bir ilişki mevcut olduğunda, hastanın tanısı net olarak koyulabilecek, semptomların nedeni açıklanabilecek ve bu durumun kendiliğinden nasıl idare edilebileceğine ilişkin basit tavsiyelerde bulunulabilecektir. Fonksiyonel kalp dışı göğüs ağrısı olan hastalar söz konusu olduğunda, iyi bilgilendirilmiş olguların daha memnun oldukları, semptomlarla daha iyi baş edebildikleri ve daha az sıklıkta tıbbi yardım ihtiyacı gösterdikleri bildirilmiştir.³⁵ Bu bulgular, nihai tanı ve hastalık şiddetinden bağımsızdır.³⁵ Buna karşın, kapsamlı bir araştırmanın bu hasta grubunda uzun süreli güven sağladığına dair kanıtlar çok azdır. İyi iletişim, herhangi bir tedavi planının vazgeçilmez bir parçasıdır!

Teşekkür: Yazar, Werner Schwizer ile diğer Zürih Nörogastroenteroloji ve Motilite Araştırma Grubu'nun üyeleri, fonksiyonel dispepsi hastalarının yönetimindeki deneyimlerini paylaştıkları ve kendi uygulamalarında yapılan hataları gösterdikleri için minnettardır!

Menfaat beyanı: Yazar menfaat çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Tack J and Talley N. Functional dyspepsia: symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 134–141.
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 830–837.e2.
- NICE Clinical Guideline 184. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. September 2014.
- Talley N and Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2324–2337.
- Farré R, Vanheel H, Vanuytsel T, et al. In functional dyspepsia, hypersensitivity to postprandial distention correlates with meal-related symptom severity. *Gastroenterology* 2013; 145: 566–573.
- Vanheel H, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, et al. Postprandial symptoms originating from the stomach in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 911–e703.
- Ford AC, Marwaha A, Lim A, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of irritable bowel syndrome in individuals with dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 401–409.
- Hungin AP, Hill C and Raghunath A. Systematic review: frequency and reasons for consultation for gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 331–342.
- Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Initial poor quality of life and new onset of dyspepsia: results from a longitudinal 10-year follow-up study. *Gut* 2007; 56: 321–327.
- Kapoor N, Bassi A, Sturgess R, et al. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut* 2005; 54: 40–45.
- Horowitz N, Moshkowitz M, Leshno M, et al. Clinical trial: evaluation of a clinical decision-support model for upper abdominal complaints in primary-care practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1277–1283.
- Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, et al. Etiology of dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 519–523.
- Stanghellini V and Tack J. Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut* 2014; 63: 1972–1978.
- Talley NJ, Locke GR, Saito Y, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: A multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015; 149: 340–349.e2.
- Boeckstaens GE, Hirsch DP, Van Den Elzen BDJ, et al. Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: relationship with proximal stomach function. *Gastroenterology* 2001; 121: 1054–1063.
- Spiegel BM, Gralnek IM, Bolus R, et al. Is a negative colonoscopy associated with reassurance or improved health-related quality of life in irritable bowel syndrome? *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 892–899.
- Soo S, Forman D, Delaney BC, et al. A systematic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1817–1822.
- Drossman DA, Whitehead WE, Toner BB, et al. What determines severity among patients with painful functional bowel disorders? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 974–980.
- Santonicola A, Siniscalchi M, Capone P, et al. Prevalence of functional dyspepsia and its subgroups in patients with eating disorders. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4379–4385.
- Tucker E, Knowles K, Wright J, et al. Rumination variations: aetiology and classification of abnormal behavioural responses to digestive symptoms based on high-resolution manometry studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 263–274.
- Delaney B, Ford AC, Forman D, et al. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD001961.
- Thomas E, Wade A, Crawford G, et al. Randomised clinical trial: relief of upper gastrointestinal symptoms by an acid pocket-targeting alginate-antacid (Gaviscon Double Action)—a double-blind, placebo-controlled, pilot study in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 595–602.
- Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, et al. *Helicobacter pylori* test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ* 2008; 336: 651–654.
- Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 178–185.
- Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137: p. 80–87.
- Schwizer W, Menne D, Schütze K, et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection and eradication in patients with gastroesophageal reflux disease: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled multicenter study. *United European Gastroenterology Journal* 2013; 1: 226–235.
- Fox M and Forgacs I. Gastro-oesophageal reflux disease. *BMJ* 2006; 332: 88–93.
- Mertens MC, De Vries J, Scholtes VP, et al. Prospective 6 weeks follow-up post-cholecystectomy: the predictive value of pre-operative symptoms. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 304–311.
- Luman W, Adams WH, Nixon SN, et al. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study. *Gut* 1996; 39: 863–866.
- Fenster LF, Lonborg R, Thirlby RC, et al. What symptoms does cholecystectomy cure? Insights from an outcomes measurement project and review of the literature. *Am J Surg* 1995; 169: 533–538.
- Sperber AD, Morris CB, Greemberg L, et al. Development of abdominal pain and IBS following gynecological surgery: a prospective, controlled study. *Gastroenterology* 2008; 134: 75–84.
- Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, et al. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 170–177.
- Böhn L, Störsrud S, Törnblom H, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 634–641.
- Barba E, Burri E, Accarino A, et al. Abdominothoracic mechanisms of functional abdominal distension and correction by biofeedback. *Gastroenterology* 2015; 148: 732–739.
- Ward BW, Wu WC, Richter JE, et al. Long-term follow-up of symptomatic status of patients with noncardiac chest pain: is diagnosis of esophageal etiology helpful? *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 215–218.

Your dyspepsia briefing**Online courses**

- 'Dyspepsia' from UEG [<https://www.ueg.eu/education/courses/online-courses/dyspepsia/>].

UEG Week sessions

- 'First-line approach to dyspepsia' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1428&conference=109>].
- 'New thoughts on functional dyspepsia' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1159&conference=76>].
- 'Progress in dyspepsia and gastroparesis' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1128&conference=76>].
- 'Dyspepsia: What's new in 2014?' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1285&conference=76>].
- 'Pathophysiology and investigation' UEG Postgraduate Teaching 2013 at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1023&conference=33>].
- 'Primary care perspective: Initial management of dyspepsia' UEG Postgraduate Teaching 2013 at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/>].

document/primary-care-perspective-initial-management-of-dyspepsia/100746/].

- 'What is dyspepsia? What is bloating? Definitions and differential' UEG Postgraduate Teaching 2013 at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/document/what-is-dyspepsia-what-is-bloating-definitions-and-differential/100739/>].
- 'Ulcers and tumours: "organic" causes of dyspepsia and bloating' UEG Postgraduate Teaching 2013 at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/document/ulcers-and-tumours-organic-causes-of-dyspepsia-and-bloating/100741/>].
- 'Functional causes of dyspepsia and bloating' UEG Postgraduate Teaching 2013 at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/document/functional-causes-of-dyspepsia-and-bloating/100742/>].
- 'Dyspepsia in the community' at UEG Week 2012 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=499&conference=30>].

European guidelines

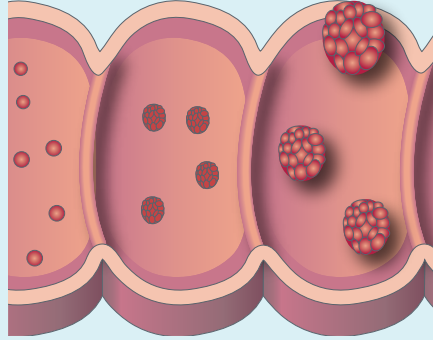
- NICE Clinical Guideline 184. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. September 2014 [<http://www.nice.org.uk/guidance/cg184>].

Kolorektal kanser tanısında yapılan hatalar ve önleme yolları

Francesc Balaguer ve Antoni Castells

Çeviri: Doç. Dr. Suna Yapalı

Kolorektal kanser (KRK), sık görülen malignitelerdendir ve gelişmiş ülkelerde her iki cinsiyette kansere bağlı ölümlerin ikinci nedenidir. Son 30 yılda, kolorektal karsinogenezden tanı, önlenmesi ve tedaviye kadar hastalığın anlaşılmasında büyük ilerleme kaydedildi. KRK'lerin çoğunluğu çevresel faktörlerle ilişkili olmasına rağmen, vakaların % 25'ine kadarı ailesel komponent ve potansiyel bir genetik temele sahiptir ve oldukça penetran olan monogenik germline mutasyonları, tüm KRK vakalarının % 5'inde saptanabilir.¹ Bu kalıtsal hastalıkların tanımlanması ve karakterizasyonu, yüksek riskli hastalarda morbidite ve mortalitede önemli bir azalma ile hastalığın doğal seyrinin değişmesine yol açmıştır.¹ Yine de KRK riski yüksek hastaların çoğunluğu hastalıktan şüphelenilmemesi nedeniyle tanı almamaktadır. Öte yandan, son 2 dekaddaki çalışmalar, adenomların yanı sıra, serrated poliplerin de KRK'in öncülüğünü yaptığını ve tüm malignitelerin % 15-30'undan sorumlu olduğunu göstermektedir.² Çeşitli çalışmalar, serrated poliplerin, klinik yönetimlerinin zor olması nedeniyle kolonoskopi interval kanserlerinin (tam bir kolonoskopiden sonra süreyans aralığı içerisinde tanı konulan kanserler) sık rastlanılan öncüleri olduğunu göstermiştir.² Son olarak, kolonoskopi KRK tarama stratejilerinin ayrılmaz bir parçası olmak şartıyla KRK önleme stratejilerinin KRK insidansı ve mortalitesini azaltmada etkin olduğu gösterilmiştir. Kolonoskopi taramasının asıl amacı premalign lezyonların veya erken KRK'in saptanması ve çıkarılmasıdır.³ Ancak kolonoskopi mükemmel değildir ve bazı lezyonlar gözden kaçabilir. Kolonoskopi kalitesi yeni ortaya çıkan bir konsepttir ve KRK gelişim intervali ile doğrudan ilişkili bazı kalite göstergeleri tanımlanmıştır.³ Burada, gastroenterologların KRK tanısı, önlenmesi ve tedavisi konusunda yaptığı başlıca hataları ve bunların nasıl önleneceğini tartışacağız. Hataların listesi ve takip eden tartışma kanıta dayalıdır ve uzun süredir devam eden klinik tecrübemizle entegre edilmiştir.



© J. Shadwell

Hata 1 Aile hikayesi olmayan KRK hastalarında herediter KRK sendromlarının test edilmemesi

Lynch sendromu, DNA mismatch repair (MMR) genlerinde (örn. *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* ve *PMS2*) germline mutasyonların neden olduğu otozomal dominant bir bozukluktur ve kolon tümörlerinin % 1-3'ünü oluşturan herediter KRK'in en yaygın formudur.¹ Familial adenomatöz polipozis (FAP), *APC* geninde germline mutasyonların neden olduğu bir başka otozomal dominant hastalıktır ve polipozis sendromunun en sık nedenidir.⁴ Lynch sendromu veya FAP pozitif bir aile öyküsü olması risk durumunda bu hastalıkların dışlanmasını gerektirmesine rağmen, de novo olguların önemli bir kısmının da özellikle FAP vakaların da meydana geldiğinin farkında olmak önemlidir.⁵ Bu nedenle, KRK tanısı alan herhangi bir hastada aile öyküsüne bakılmaksızın Lynch

sendromunu dışlamak için; üniversal tümör MMR testinin (immüno histokimya ve / veya mikrosatellite instabilite testi ile) yapılması şiddetle önerilir. *APC* veya *MUTYH* genlerindeki germline mutasyonların test edilmesi, multiple (örn. >10) adenomatöz polip saptanarlarda göz önünde bulundurulmalıdır.^{1,7}

Hata 2 *APC* ve *MUTYH* genlerinde germline mutasyona sahip olmayan hastalarda familial adenomatöz polipozis tanısını dışlamak

FAP, kolorektumda multiple adenom gelişimi, yüksek KRK riski ve ekstra-kolonik bulguların varlığı ile karakterizedir. Otozomal dominant geçiş gösteren FAP'a neden olan germline *APC* mutasyonları ilk kez 1991'de tanımlanmıştır. O zamandan beri patofizyoloji, genetik, klinik fenotip ve önlenmesi dahil olmak

üzere FAP konusunda geniş kanıtlar ortaya çıkmıştır. 2002'de, biallelik mutasyonlarının otozomal resesif kalıtıma neden olduğu *MUTYH* geni saptanarak, *MUTYH*-ilişkili polipozis (MAP) tanımlanmıştır.⁹ Klasik FAP, kolon ve rektumda yüzlerce – binlerce adenomatöz polip varlığı ile karakterize edilir ve neredeyse % 100 KRK riski vardır. Attenüe FAP (AFAP), hafif hastalık seyrine sahip FAP varyantıdır ve daha az polip sayısı (10-100), daha geç başlangıç yaşı, çoğunlukla sağ taraflı polip dağılımı ve daha düşük bir KRK riski (% 70'e kadar) ile karakterizedir.¹⁰ Büyük, kesitsel bir çalışmada, *APC* mutasyonları, 1000'den fazla adenomu olan hastaların % 80'inde (% 95 CI, 71-87), 100-999 adenomu olanların % 56'sında (% 95 CI, % 54-59), 20-99 adenomu olanların % 10'unda (% 95 CI, % 9-11) ve 10-19 adenomu olanların % 5'inde (% 95 CI, % 4-7) bulundu.¹¹ Bi allelik *MUTYH* mutasyonları, 1000'den fazla adenomu olan hastaların % 2'sinde (% 95 CI, % 0.2-6), 100-999 adenomu olanların % 7'sinde (% 95 CI, % 6-8), 20-99 adenomu olanların % 7'sinde (% 95 CI, % 6-8) ve 10-19 adenomu olanların % 4'ünde (% 95 CI, % 3-5) bulundu.¹¹ Buna göre, FAP hastalarının önemli bir kısmı, özellikle AFAP olanlar ne *MUTYH* ne de *APC* germline mutasyonunu taşımaktadır. Palles et al. aile geçmişinde birçok adenom ve CRC olan bireylerin *POLE* ve *POLD1* genlerindeki heterozigot germline değişkenlerini tanımladı ancak *APC* ve *MUTYH*'de mutasyon tespit edilmedi.¹²

Hata 3 Serrated lezyonların artmış KRK riski ile ilişkili olmadığı varsayımı

Tarihsel olarak, adenomların malign potansiyeli olan tek polip olarak adlandırılmaktadır.¹³ Ancak, son yirmi yılda yapılan çalışmalar, serrated lezyonların KRK'in öncüsü olduğunu ve tüm malignitelerin % 15-30'undan

© UEG 2016 Balaguer and Castells.

Cite this article as: Balaguer F and Castells A. Mistakes in colorectal cancer and how to avoid them. UEG Education 2016; 16: 7-10.

Francesc Balaguer and Antoni Castells are at the Gastroenterology Department, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERehd, Barcelona, Catalonia, Spain.

Correspondence to: CASTELLS@clinic.cat / FPRUNES@clinic.cat

Published online: 23 March 2016

sorumlu olduğunu ileri sürmektedir.^{14,15} Bu KRK'ler otonom serrated neoplazi yolağı ile oluşmaktadır.¹⁶ Dünya Sağlık Örgütü, serrated lezyonları, hiperplastik polipler, displazili ya da displazisiz sessile serrated adenom/polip (SSA/P) ve traditional serrated adenoma (TSA) olarak sınıflandırmıştır.¹⁷ Bu sınıflandırma sistemi klinik olarak önemlidir, çünkü tüm alt tipler benzer KRK riskine sahip değildir.^{2,18} Gerçekten de SSA/P'ler KRK'in ana öncülleri olarak tanımlanmıştır, ancak hiperplastik poliplerin (özellikle rektosigmoid kolonda yerleşen dimunitif polipler) klinik önemi genellikle daha azdır. TSA'lar premalign olarak kabul edilir, ancak bu lezyonların prevalansı düşüktür. Serrated lezyonların KRK öncülleri olduğunun saptanması korunma stratejilerini de değiştirmiştir.¹⁹ Mevcut durum kanıtları göz önüne alındığında, farklı kılavuzlar bazı farklılıklarla takip önerilerinde bulunmuştur.^{18,20} Bu anlamda, SSA/P > 10 mm, SSA/P (displazi ile birlikte) veya TSA'lı hastaların 3 yıllık takip önerisinde bir konsensus vardır. 10 mm altında distal hiperplastik poliplere 10 yılda bir kolonoskopik takip önerilir. Kalan durumlar için (yani > 3 serrated polip, rektosigmoid kolon yakınında serrated polipler) 5 yılda bir takip önerilir. Bu önerilerin uygunluğunu değerlendirmek için gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hata 4 Batı ülkelerinde serrated lezyonların seyrek olduğu varsayımı

Serrated lezyonlar – hiperplastik polipler, SSA/P ve traditional serrated adenomlar¹⁷ – genellikle düzdür (flat) ve yüzeyi mukus ile kaplıdır. Bu lezyonların kolonoskopi sırasında saptanması güçtür ve prevalansı olduğundan daha düşük bildirilmiştir, özellikle de proksimal kolonda.²¹ Gerçekten de proksimal serrated lezyonların saptanması oldukça değişkendir ve endoskopiste bağımlıdır.²² Bu tür lezyonların atlanma riskini en aza indirmek için, yüksek kalitede kolonoskopi yapılması gereklidir.²³ Yeni bir çalışmada, beş Avrupa ülkesinden yedi kolonoskopi kohortunda farklı serrated lezyon alt tiplerinin prevalansı araştırılmıştır.²⁴ Herhangi bir serrated lezyon prevalansı % 14.1-27.2 (median % 19.5), displazi olmayan SSA / P % 2.2-8.2 (median % 4.1) ve displazi olan SSA/P'lerin oranı % 0.2-1.5 (median % 0.5)'tir.²⁵

Hata 5 Takip kolonoskopisinin kolorektal polipleri olan hastalarda, KRK insidansı ve mortalitesini azalttığına dair güçlü kanıtlara inanmak

Mevcut kılavuzlar, kolorektal poliplerin çıkarılmasından sonra bu hastalar için daha sık takip kolonoskopisi önermektedir.^{20,26,27}

Ancak, araştırmaların eksikliği nedeniyle bu önerilerin etkinliği konusunda belirsizlik vardır. Gerçekten de, bazı çalışmalar adenomlu hastalar için kolonoskopinin koruyucu bir etkisinin olduğunu ileri sürse de, polipektomi sonrası takibin KRK insidansını veya mortaliteyi azalttığı ikna edici çalışmalar ile ispatlanmamıştır.^{28,29} Bu anlamda, son zamanlarda yapılan büyük çaplı, ulusal bir çalışmada, düşük riskli adenomların çıkarılmasından sonra KRK riskinin artmadığı, ancak yüksek riskli adenomların çıkarılmasından sonra az miktarda riskin arttığı gösterilmiştir.³⁰ Dolayısıyla takip kolonoskopisi önerilmesine rağmen, polip rezeksiyonu sonrası uygun takip aralıkları ile takibin ne kadar kullanışlı olduğunu gösteren yeni ve güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır.³¹

Hata 6 Her 10 yılda bir tarama kolonoskopisinin, KRK- spesifik mortalitenin azaltılmasında yıllık veya iki yıllık fekal immünokimyasal test yapılmasından daha üstün olduğuna inanmak

Ortalama riskli popülasyon için KRK tarama stratejileri (ailede KRK öyküsü bulunmayan, asemptomatik 50 yaş üstü bireyler) iki geniş kategoriye ayrılır: dışkıda gizli kan veya eksofor DNA'nın saptanmasını içeren dışkı testleri ve sigmoidoskopi, kolonoskopi ve CT- kolonografi gibi yapısal incelemeler.³² Bu teknikler arasında guaiac testi ve son zamanlarda dışkı immünokimyasal testi (FIT) kullanılarak dışkıda gizli kan bulunması ağırlıklı olarak KRK tarama programlarının olduğu Avrupa'da³ ve Avustralya'da uygulanmaktadır. Buna karşılık, Amerika Birleşik Devletleri ve Almanya'da kolonoskopi egemen tarama modalitesidir.³² Kolonoskopinin KRK mortalitesi üzerindeki etkisini değerlendiren randomize çalışmalar olmamakla beraber, gözlemsel çalışmalara dayanarak kolonoskopi birinci basamak tarama modalitesi olarak önerilmektedir.³³ Son 10 yılda, FIT taramasının diğer stratejilere göre daha etkili ve daha düşük maliyetli olduğu^{34,35}, kolonoskopiden daha iyi kabul edildiği ileri sürülmüştür.³⁶ Bu veriler, KRK-spesifik mortalitenin azaltılması açısından kolonoskopinin FIT ile karşılaştırması için rasyoneli ortaya koymaktadır ve araştırmalar devam etmektedir.³⁷

Hata 7 Kolonoskopi kalitesinin yalnızca endoskopistin deneyimlerine bağlı olduğunu varsaymak

KRK taraması hastalığının mortalitesi ve insidansının azaltılmasında etkindir.³⁸⁻⁴⁰ Kolonoskopi poliplerin saptanmasını sağlar ve

endoskopik polipektomi KRK gelişimini etkin olarak önleyebilir.⁴¹ Yine de kolonoskopinin bazı limitasyonları vardır ve değişken oranlarda lezyonlar atlanabilir.⁴² ADR, kolonoskopi kalitesinin en önemli göstergesi haline gelmiştir çünkü interval kanser gibi temel sonuç göstergeleriyle doğrudan ilişkilidir.⁴³ ADR, hazırlık kalitesi, tam kolonoskopi oranı, skopun geri çekilme süresi, endoskopistin özveri ve deneyimi gibi diğer kalite göstergelerini indirekt olarak yansıtır. Bununla birlikte, endoskopistin performansının yanı sıra kalite göstergeleri 3 ayrı kategoriye ayrılmıştır; prosedür öncesi (örn. endikasyon, bilgilendirilmiş onam formu, antitrombotik tedavinin yönetimi), prosedür esnasında (örn. hazırlık kalitesi, çekumun değerlendirilmesi, ADR, skopun geri çekilme süresi, kronik diyarede yeterli biyopsi örnekleme), işlem sonrası (örn. tamamlanmış işlem raporu, advers olayların yönetimi).

Hata 8 Tüm malign poliplerin cerrahi tedaviye yönlendirilmesi

Malign polipler muskularis mukozada (submukozayla sınırlı) adenokarsinom invazyonu ile tanımlanır (pT1). Bu polipler, polipektomi serilerinde poliplerin % 12'sine tekabül eder ve görülme sıklığı daha yaygın tarama programlarıyla artmaktadır.⁴⁴ Yaklaşık % 80-90'ında adenom çapı <1 cm'dir ve bu nedenle konvansiyonel snare polipektomi ile kolaylıkla eksize edilir. Bununla birlikte, daha büyük lezyonların tedavisi daha zor olabilir ve uzmanlaşmış merkezlerde giderek yaygınlaşan endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR) veya endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) gibi daha ileri teknikleri gerektirir. EMR ve ESD, parçalı eksize yerine tam eksize için olanak sağlar. Bu, malign poliplerin yönetiminde kritik bir ilk adımdır, çünkü tam eksize daha kapsamlı histolojik incelemeyi kolaylaştırır. Ne yazık ki, bu rutin klinik uygulamada olağan prezentasyon değildir. Tipik olarak, endoskopide benign görünen ve rezeke edilen polipin nihai patolojik incelemesinde invazif adenokarsinom odakları saptanabilir. Sonra zor olan reziduel veya rekürren hastalık riskini ve lenf nodu metastazi riskini değerlendirmektir. Buna göre malign poliplerin yönetimi zorlu olabilir ve genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tekniğine bakılmaksızın, başarılı bir polipektomiden sonra malign olarak kabul edilen bu poliplere uygun karar analizi uygulanmalıdır. Endoskopi veya rezeksiyon sırasında malignite riski yüksek polipler (pozitif veya belirsiz rezeksiyon sınırı, sınır <1 mm, lenfovasküler invazyon, kötü diferansiyasyon, submukozal invazyon

[sm3] veya tümör tomurcuklanması [budding]) medikal olarak uygunsa segmental kolektomiye yönlendirilmelidir, çünkü lenf nodu metastazı insidansı yüksektir (% 20'ye kadar).⁴⁵⁻⁴⁷ Aksine, risk faktörleri olmayan polipler (sınır > 1 mm, lenfovasküler invazyon yok, iyi veya orta derecede diferansiyasyon, yüzeysel submukozal invazyon [sm1] ve tümör tomurcuklanması [budding] olmayan) endoskopik olarak yönetilebilir. Halen, cerrahi uygulanmayan hastalarda malign poliplerin endoskopik rezeksiyonundan sonra takibi için bir standart bulunmamaktadır. Çoğu uzman, 3-6 ay sonra ilk takip endoskopisini önermektedir ancak ondan sonra gelen takip süreleri değişkenlik göstermektedir.²⁷

Hata 9 Negatif bir kolonoskopiden sonra gelişen interval kanserlerin hızlı-büyüyen lezyonlardan kaynaklandığını düşünmek

Kolonoskopi kolonun doğrudan değerlendirilmesi için altın standart olsa da, mükemmel bir yöntem değildir. Kolonoskopi sırasında kanser tespit edilmemiş olsa bile kısa bir süre içinde KRK tanısı konulabilir. Son on yılda, bu soruna ilişkin bilgilerimiz önemli ölçüde arttı. 'Post kolonoskopi', 'atlanmış' ve 'interval KRK' gibi terimler bu durumu tanımlamak için kullanılmıştır. Bir konsensüs paneli, interval KRK'lerinin genellikle 'kansere saptanmayan tarama veya takip kolonoskopisinden sonra ve önerilen bir sonraki kolonoskopiden önce teşhis edilen KRK' olarak tanımlanmasını önermiştir.⁴⁸ Buna göre, interval post-kolonoskopi kolorektal kanser (PKKRK), tercih edilen terminolojidir. Popülasyon çalışmalarının bir meta-analizi, interval PKKRK'lerin prevalansını, yeni tanı konmuş KRK'lerin % 3.7'si (% 95 güven aralığı, % 2.8-4.9) olarak bildirmiştir.⁴⁹ Interval PKKRK için üç temel açıklama vardır: atlanmış neoplazmlar (kansere veya önemli polipler), tam rezeke edilmeyen lezyonlar ve yeni lezyonlar.⁵⁰ Bu varsayımların her birinin algoritmalar kullanılarak büyük oranda tahmin edildiğini bilmek önemlidir.⁵¹ Ancak, atlanmış lezyonlar PKKRK sorununun en önemli nedenidir (% 52).^{51,52} Tamamlanmamış rezeksiyon problemi giderek daha fazla tanınmaktadır ve interval PKKRK'in % 20'sini açıklayabilir.⁵¹ Son olarak, yeni lezyonlar interval PKKRK'in % 25'ini oluşturur ve serrated karsinogenez yolağında daha agresif veya hızla büyüyen lezyonlarla bağlantılıdır. Gerçekten, interval kanserler CpG adası (island) metilatifenotipi, somatik BRAF mutasyonları ve mikro-satellite instabilitesine sahiptir (hepsi serrated neoplazi yol ağının karakteristik özelliğidir) ve non-interval kanserlere göre daha sık görülmektedir.⁵³

Hata 10 Rektum veya sigmoid kolondaki <10 mm hiperplastik polip olan hastaları endoskopik takibe almak

Sadece rektal veya sigmoid hiperplastik polipli bireylerin düşük riskli bir kohort oluşturduğuna dair önemli kanıtlar vardır.⁵⁵ İndeks kolonoskopide hiperplastik polipler ile birlikte adenomların olması, sadece adenomların olduğu olgulara kıyasla; takipte adenom veya ileri adenom riskini artırmaz.⁵⁵ Buna göre, mevcut kılavuzların indeks kolonoskopide en ileri lezyonların distal hiperplastik polip <10 mm boyutunda olması durumunda, 10 yıl ara ile kolonoskopik takip önermektedir.^{27,28}

Menfaat beyanı: Yazarlar menfaat çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Vasen HFA, Tomlinson I and Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 88-97.
2. IJspeert JEG, Vermeulen L, Meijer GA, et al. Serrated neoplasia-role in colorectal carcinogenesis and clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 401-409.
3. Segnan N, Patnick J and von Karsa L (eds.). *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis*. 1st ed. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2010.
4. Balmaña J, Castells A and Cervantes A. Familial colorectal cancer risk: ESMO clinical recommendations. *Ann Oncol* 2010; 21: 78-81.
5. Castells A, Castellví-Bel S and Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology* 2009; 137: 404-409.
6. Moreira L, Balaguer F, Lindor N, et al. Strategy for the identification of Lynch syndrome in colorectal cancer patients: results from an international, multicenter, population-based, pooled-data analysis. *JAMA* 2012; 308: 1555-1565.
7. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 223-262.
8. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
9. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: 227-232.
10. Leoz ML, Carballal S, Moreira L, et al. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 95-107.
11. Grover S, Kastrinos F, Steyerberg EW, et al. Prevalence and phenotypes of APC and MUTYH mutations in patients with multiple colorectal adenomas. *JAMA* 2012; 308: 485-492.
12. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013; 45: 136-44.
13. Muto T, Bussey HJR and Morson B. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 6: 2251-2270.
14. Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, et al. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* 2005; 129: 837-845.
15. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50: 113-130.
16. Leggett B and Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010; 138: 2088-2100.
17. Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, et al. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bosman T, Carneiro F, Hruban R, et al. (eds.) *WHO classification of tumours of the digestive system*. 4th ed. Lyon: IARC, 2010, pp.160-165.
18. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1315-1329.
19. Castells A, Andreu M, Binefa G, et al. Post-polypectomy surveillance in patients with adenomas and serrated lesions: a proposal for risk stratification in the context of organized colorectal cancer-screening programs. *Endoscopy* 2015; 47: 86-87.
20. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 842-851.
21. Alvarez C, Andreu M, Castells A, et al. Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplasia in average-risk individuals. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 333-341.
22. Kahi CJ, Hewett DG, Norton DL, et al. Prevalence and variable detection of proximal colon serrated polyps during screening colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 42-46.
23. Jover R, Herráiz M, Alarcón O, et al. Clinical practice guidelines: quality of colonoscopy in colorectal cancer screening. *Endoscopy* 2012; 44: 444-451.
24. IJspeert JEG, Bevan R, Senore C, et al. Detection rate of serrated polyps and serrated polyposis syndrome in colorectal cancer screening cohorts: a European overview. *Gut* Epub ahead of print 24 February 2016. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310784.
25. IJspeert JE, van Doorn SC, van der Brug YM, et al. The proximal serrated polyp detection rate is an easy-to-measure proxy for the detection rate of clinically relevant serrated polyps. *Gastrointest Endosc* 2015; 82: 870-877.
26. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition-Colonoscopy surveillance following adenoma removal. *Endoscopy* 2012; 44 (Suppl 3): SE151-SE163.
27. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012; 143: 844-857.
28. Brenner H, Chang-Claude J, Rickert A, et al. Risk of colorectal cancer after detection and removal of adenomas at colonoscopy: population-based case control study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2969-2976.
29. Cottet V, Jooste V, Fournel I, et al. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut* 2012; 61: 1180-1186.
30. Løberg M, Kalager M, Holme Ø, et al. Long-term risk of colorectal cancer death after adenoma removal. *N Engl J Med* 2014; 37: 799-807.
31. Jover R. Surveillance after colonic neoplasia: to die of success. *Endoscopy* 2013; 45: 511-512.
32. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-1595.
33. Brenner H, Stock C and Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy

- on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014; 348: g2467.
34. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008; 135: 82–90.
 35. Hol L, Wilschut JA, van Ballegooijen M, et al. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer* 2009; 100: 1103–1110.
 36. Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007; 132: 2304–2312.
 37. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012; 366: 697–706.
 38. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1624–1633.
 39. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood: Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1365–1371.
 40. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 2012; 366: 2345–2357.
 41. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012; 366: 687–696.
 42. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 343–350.
 43. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, et al. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1795–1803.
 44. Bujanda L, Cosme A, Gil I, et al. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3103–3111.
 45. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology* 1985; 89: 328–336.
 46. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1286–1295.
 47. Beaton C, Twine CP, Williams GL, et al. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2013; 15: 788–797.
 48. Sanduleanu S, le Clercq C, Dekker E, et al. Definition and taxonomy of interval colorectal cancers: a proposal for standardising nomenclature. *Gut* 2014; 64: 1257–1267.
 49. Singh S, Singh PP, Murad MH, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1375–1389.
 50. Adler J and Robertson DJ. Interval colorectal cancer after colonoscopy: exploring explanations and solutions. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1657–1664.
 51. Robertson DJ, Lieberman DA, Winawer SJ, et al. Colorectal cancers soon after colonoscopy: a pooled multicohort analysis. *Gut* 2014; 63: 949–956.
 52. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24–28.
 53. Sawhney MS, Farrar WD, Gudiseva S, et al. Microsatellite instability in interval colon cancers. *Gastroenterology* 2006; 131: 1700–1705.
 54. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008; 359: 1218–1224.
 55. Laiyemo AO, Murphy G, Sansbury LB, et al. Hyperplastic polyps and the risk of adenoma recurrence in the polyp prevention trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 192–197.

Your colorectal cancer briefing

UEG Week sessions

- 'Management of advanced colorectal cancer' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1463&conference=109>].
- 'Screening for colorectal cancer' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1402&conference=109>].
- 'A tailored approach to advanced rectal cancer' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1457&conference=109>].
- 'Colorectal cancer (CRC): Staging, surgery and chemotherapy' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1355&conference=109>].
- 'Colorectal cancer (CRC): Cure by early detection and local treatment' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1123&conference=76>].
- 'Endoscopic management of early colorectal neoplasia' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1246&conference=76>].
- 'Novel approaches to rectal cancer' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1259&conference=76>].
- 'Multidisciplinary treatment of rectal cancer' at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=592&conference=48>].
- 'Endoscopy meets pathology: Interdisciplinary management of colorectal polyps' at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=601&conference=48>].

Society conferences

- ESGE/ESDO Quality In Endoscopy 2015–Colonoscopy & Colonic Neoplasms [<https://www.ueg.eu/education/conference-files/?conference=110>].
- 'GI tract cancer' session at ESGAR & ESDO Course 2015 on Hepatobiliary, Pancreatic and GI Tract Neoplasms: A Multidisciplinary Imaging [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1498&conference=136>].
- 'Colon cancer' session at ESGAR/ESCP Bowel Imaging Workshop 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=945&conference=50>].
- 'Rectal cancer' session at ESGAR/ESCP Bowel Imaging Workshop 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=526&conference=50>].

European guidelines

- Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2013; 45: 842–851. [<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0033-1344548>].
- European Commission. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition. *Endoscopy* 2012; 44 (Suppl 3) [<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/issue/10.1055/s-002-23835>].
- Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collihan K, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62: 812–823. [<http://gut.bmj.com/content/62/6/812.abstract>].

İBH fare modellerinde yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Pim J. Koelink ve Anje A. te Velde

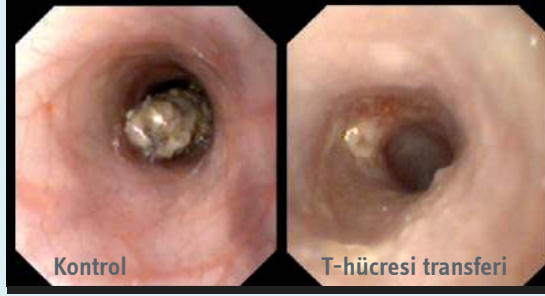
Çeviri: Doç. Dr. Yusuf Serdar Sakin

Genel olarak fare kolit modelleri, inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) için yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi ve hastalığın patofizyolojisini incelemek için kullanılır. Tedavi modalitelerinin geliştirilmesi için insan İBH ile pek çok özelliği örtüşen fare modeli seçmek esastır. Elliden fazla İBH modeli geliştirilmiştir ve

bunlar Bouma Strober¹ ve diğerleri²⁻⁴ tarafından gözden geçirildiğinde bize İBH fizyolojisine ilişkin çok yararlı bilgiler sağlamıştır. Ancak İBH'nda terapötik hedeflerin klinik önemini tahmin etmede sınırlı kullanımı vardır.⁵ Deneysel kolit modelleri genelde 4 grup içinde sınırlanır. Birincisi doğal olarak meydana gelen, genetik anormallikler sonucu oluşan spontan kolitler. İkinci olarak transgen verilmesiyle birlikte ya da bilinçli olarak bir mutasyonun hedeflenmesi ile meydana çıkan indüklenmiş kolit modelleri.

Üçüncü olarak ekzojen etken ajanların verilmesi sonucu oluşan indüklenmiş kolit modelleri. Dördüncü, immün sistem manipülasyonu sonucu indüklenen kolit modelidir. Bu modellerden inflamatuvar barsak hastalığının gelişiminde genetik etkilenmelerin, mikrobiyotanın, mukus tabakasının ve farklı hücrelerin rolleri konusunda çok şey öğrendik.

Burada kendi tecrübelerimiz ve bilimsel literatüre dayanarak, kullanılan deneysel kolit modellerindeki önemli hataları tartışıyoruz. Son zamanlarda hayvan çalışmalarının metodolojik kalitesinin düzeltilmesi konusunda artan bir farkındalık gelişti.



Resim hakkı P.J. Koelink'e aittir.

Hata 1 Yetersiz ya da eski bir model seçme

Deneysel kolit çalışmalarında doğru fare modelinin seçilmesi önemli bir sorundur. Önceki yıllarda farklı modellerden elde edilebilen, oldukça kapsamlı değerlendirmeler yayımlandı.^{3,6-8} Ancak birçok yazar seçilecek en iyi yöntemin ne olduğu konusunda öneri vermekten kaçınılmaktadır. Gerçekten, bir öneride bulunulacaksa bu da çok sınırlı kalmaktadır. Örneğin Goyal ve ark.⁷ "mevcut hayvan modelleri dikkatli seçildiyse (kronik, immün aracıklı) insan İBH ile uygundur..." ve DeVoss ve Diehl⁶ başarılı bir yaklaşımın "spesifik bilimsel ya da etkinlik sorularını sorgulamak için pathway modellerin dikkatlice kullanılması" gerektirdiğini belirtmişlerdir. Kimyasal olarak indüklenen çok sayıda akut kolit modeli vardır. Bunlar, kullanımı kolay, hızlı ve düşük maliyetli olduğundan yaygın olarak tercih edilir. Ancak bu modeller İBH çalışmasında kullanılacak en iyi modeller olmayabilirler. Çünkü kimyasal hasar barsak epitelinde kronik inflamasyondan ziyade kendini sınırlayan akut bir inflamasyona neden olur. Kolonik gen ekspresyonunun

karşılaştırmalı analizinde, 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS), dextran sulfate sodium (DSS) ve insan İBH T-hücre transfer modelleri sonucu T-hücre transfer modelindeki gen ekspresyon motifi İBH'ndaki değişken gen ekspresyonunu en iyi yansıtan model olduğu görülmüştür.⁹ Kimyasal olarak indüklenen modeller kullanılacaksa, yalnızca intestinal yara iyileşmesi ya da epitelyal rejenerasyon fizyolojisini incelemek için kullanılmalıdır.

Genel olarak farklı fare modelleri, Tablo 1' de tarif edildiği gibi insan İBH'nın subtiplerini yansıtabilir. Bununla birlikte insan İBH'na tüm yönleriyle benzer tek bir deneysel kolit modeli yoktur. Hangi modelin kullanılacağını seçimini yaparken en iyi sonuca ulaşmak için araştırma sorusu ve İBH subtipi kombine edilmelidir.

Hata 2 Sürekli kolit indüksiyonu için standart kolit modellerinin kullanılması

2006'da TNBS kullanılarak yapılan deneysel kolit indüksiyonunun eleştirisel değerlendirmesinde takip edilen protokolün

her bir çalışmada farklı olduğunu göstermiştir.¹⁰ Aslında kullanılan fare şuşları, yaşı, TNBS uygulamalarının süresi ve dozu, kullanılan etanolün yüzdesi, deney süresi hepsi farklıdır. 2007'de Wirtz ve ark.¹¹, fare modellerindeki kolitin kimyasal indüksiyonu için deney protokollerini yayınlamaya bu metodoloji için altın standartı oluşturdular. Maalesef o zamandan beri yapılan pek çok çalışmada, bu modelde açıklanan prosedür izlenmiş gibi gözüküyor. Klinik parametreleri ve sorun gidermeyi içeren, T hücre transfer modeli için mükemmel protokol *Current Protocols in Immunology*' de¹² ve Ostanin ark.¹³ tarafından yayınlanmıştır.

Fare modellerinde kolitin kimyasal indüksiyonu için kullanılan deneysel protokollerde tutarlılık olmaması, herhangi bir bilimsel deneyin temelini oluşturan tekrarlanabilirliği engellemektedir.^{14,15} Ek olarak çevresel faktörlerin standardizasyonu örneğin sirkadyan ritim, beslenme, yaş, cinsiyet ve şuşları, tanımlanıp onaylanması gereken önemli etmenlerdir.^{16,17} Tutarlılık ve tekrarlanabilirliği sağlamak için aynı protokol ve çevre koşulları sağlamak için aynı protokol ve çevre koşulları her deneyde sağlanmalı ve birkaç laboratuvar tarafından paylaşılması gerekmektedir.

Hata 3 Hayvanları deney grubunda rastgele ayırmada başarısızlık

İntestinal inflamasyonu inceleyen hayvanların gruplara rastgele dağılımı, hayvanlar arasındaki küçük farkların deney sonucunu etkilemeyeceğini sağlaması açısından önemli bir konudur. Genellikle hayvanların vücut ağırlığı (veya vücut ağırlığındaki değişim) yanında cinsiyet ve yaş randomizasyon süresince hesaba katılan en önemli parametrelerdir. Mikrobiyota kompozisyonunun, intestinal inflamasyon gelişimine büyük etkisi olmaktadır¹⁸ ve bu kafesler arasında farklılık gösterebileceğinden

© UEG 2016 Koelink ve te Velde.

Cite this article as: Koelink PJ and te Velde AA.

Mistakes in mouse models of IBD and how to avoid them. UEG Education 2016; 16: 11-14.

Pim Koelink and Anje te Velde are at the Tytgat Institute for Liver and Intestinal Research. AMC, Amsterdam, the Netherlands.

Correspondence to: a.a.tevelde@amc.nl

Published online: 27 April 2016

Model	İBH subtipi
Akut DSS koliti	Akut, kendini sınırlayan, konjenital bağışıklık ile ilişkili, ülseratif kolit benzeri
Akut TNBS koliti*	Akut, kendini sınırlayan, NF-κB aktivasyonu ile ilintili, İBH dışı model
Kronik DSS koliti (sıklık DSS uygulamaları)	Doğumsal ve edinsel bağışıklık ile ilişkili, kronik ilerleyici inflamasyonun olduğu, ülseratif kolit benzeri
Kronik DSS kolit (iyileşme evresi)	Düzelme döneminin düşük dereceli inflamasyonunun takip ettiği, akut inflamasyonun izlendiği doğumsal ve edinsel bağışıklık ile ilişkili, ülseratif kolit benzeri
TNBS* tanılı	Oturmuş TNBS, doğumsal ve edinsel immünite ile ilişkili, Crohn hastalığı benzeri, DTH (gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlu Tip 4) reaksiyonunun izlendiği akut inflamasyon
CD4+CD45RB yüksek transferi	Crohn benzeri, edinsel bağışıklık ile ilişkili, kronik ilerleyici inflamasyon
IL-10 ^{-/-}	IL-10(R)- eksik olan hastalar
Çeşitli transgenic modeller**	Kolit, ileit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolite benzeyen özellikler

Tablo 1 | Deneyel kolit modellerinin ve ilgili İBH subtiplerinin gözden geçirilmesi. Bir yerde yayımlanmış deneyel İBH modelleri ve farklı İBH fenotiplerinin ayrıntılı listesi. DSS; dextran sulfate sodium; DTH, gecikmiş tip hipersensitivite; TNBS, 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid. *TNBS modelleri için, kaynak. 10'a bakınız. **Kaynak 52'de gözden geçirilmiştir.

her deney grubundaki hayvanlar bir arada olmalıdır, farklı deney gruplarının temsilcileri tek bir kafeste olurlar ve gruplar bir dizi kafeste kopyalanırlar.¹⁹ Bu yolla kafesler ve gruplar arasındaki farklar bağımsız olarak ölçülebilir.

Bazı durumlarda deney gruplarının bir kafeste karıştırılması mümkün olamayabilir. Örneğin, cinsiyet farklılıkları nedeniyle fareler karıştırılamaz. Aynı zamanda DSS hayvanları ve kontrol hayvanları (non-DSS tedavi fareleri) bir kafeste karıştırmak imkânsızdır. Böyle bir durumda kafeslerin aynı oda içinde rastgele tahsis edilmesi önerilir. Buna ek olarak hayvanların sakrifiye edilme sırası, biastan kaçınmak için randomize edilmelidir. Bir deneyde kullanılan hayvanları, rastgele ayırmada birkaç yol vardır. Hayvanların randomizasyonu için bir random dizi üretici ve bir müdahalenin randomizasyonu için rastgele tam sayılı üretici www.random.org adresinde bulunabilir.

Hata 4 Kör çalışma olmaması

Diğer bir önemli hususta doğru bir hayvan deneyi oluştururken bir kaç seviyede kör olunması gerektirir. Deney ve kontrol grupları arasındaki ayırma, seçimdeki biastan korunmak için kör yapılmalıdır. Hayvanların günlük bakımından sorumlu personelin, performans yanlılığını önlemek için müdahaleden haberi olmamalıdır. Daha da ötesi sonuç parametrelerini belirlemeye katılan kişiler, detection biastan kaçınmak için müdahalelerden haberdar olmamalıdır.

Genel körleştirme, bağımsız bir yabancı tarafından her biri hayvana müdahalelere bağlı olarak ayrı bir marka/numara vermesi suretiyle gerçekleştirilebilir ve yalnızca deney sonlandığında markayı/numarayı açıklayabilir. Genel olarak hayvan deneylerinde, insan klinik çalışmalarında olduğu gibi benzer bakım ve kalite kontrolü dâhil edilmelidir. Hooijmans ve ark. hayvan çalışmaları için bias risklerinin değerlendirilmesinde kullanılabilen bir araç tanımlamışlardır.²⁰

Hata 5 Sonuç parametrelerinin yetersiz kullanımı

İnsanlarda yapılan çalışmalarda olduğu gibi, hayvan modelleri kullanıldığında temel ya da translasyonel çalışmalarda, en önemli hastalık parametresi/birincil sonlanım noktasının ne olduğuna karar vermek karşılaşılan bir problemdir. İntestinal histolojik (histopatolojik) semi kantitatif değerlendirme, intestinal inflamasyon hayvan modellerinde altın standart olarak kabul edilir. Bununla birlikte histoloji bazı skorlama sistemleri literatürde düzgün bir şekilde kullanılmamıştır. Bu skorlama sistemlerinin çoğunda hayvan modellerinde görülen histolojik anormalliklerde kript hücre kaybı ya da immün hücre infiltrasyonu gibi farklı sub-skorlar içermektedir.

Farklı modeller için farklı sub-parametreler vardır, örneğin DSS modelinde epitelyal destrüksiyon için ya da T hücre transfer modelinde epitelyal hiperplazi için sub parametreler vardır.²¹ Bu nedenle model

için en önemli skorlama sistemi seçilmiştir. Patolojik slaytlar, bir deney hayvanına ya da deney grubuna herhangi bir atf yapılmaksızın kapsamlı olarak körleştirilmelidir. Histopatolojik skorlar sıradan bir okumaya olanak verdiğinden (örneğin 0 1, 2, ...) median değer gruplar içerisindeki merkezi eğilim için kullanılan en uygun ölçümdür. Bu grup başına gerekli hayvan sayısının hesaplanmasını engeller çünkü grup büyüklüğünün hesaplanmasında ortalama gradient kullanılır.²²

Hata 6 Kontrol hayvanlarının yetersiz eşleştirilmesi

Transgenic yada knockout hayvanlar çalışma için kullanıldığında; transgenic/knockout genlerin wild tip hayvanlarda etkilerini incelemeye karşılaştırma için sıklıkla kullanılır. Mikrobiyotanın, İBH fare modellerinde deneyel sonuçlar üzerine büyük etkisi olduğundan dolayı bu dikkate alınmalıdır.^{18,23-25} Birlikte barındırılmayan hayvanlarda, mikrobiyota kompozisyonunun farklı olduğuna dair güvenilir kanıtlar vardır. Jacobsson ve ark. aynı tesiste farklı odalarda muhafaza edilen iki C57BL/6 fare kolonisinin farklı barsak mikrobiyotasına sahip olduğunu gözlemledi.²⁶ Buna ek olarak Ivanove ve ark. farklı ticari satıcılardan elde edilen C57BL/6 farelerinin, spesifik bakteriyel taksonların varlığı ile ilişkili olabilen Th17 T hücre sayılarında farklılıklar olduğunu bulmuşlardır.²⁷ Mikrobiyotadaki bu farklılık farelerin ek suşları için yapılan bir çalışmada da yakın zamanda doğrulanmıştır.²⁸ Dikkate alınması gereken diğer bir hususta bazı ilaçların mikrobiyota kompozisyonu üzerine etkisi olabileceği ve bu yolla hastalığın gelişimini etkileyebileceğidir.

Genetik olarak modifiye edilmiş farelere yapılan deneylerde wild tip hayvanlar kontrol grubu olarak kullanılırken, batında doğan wild tip hayvanlar kullanılmalıdır. Genetik modifikasyon, mikrobiyotanın değişmesine neden olabilir ve bu aynı ortamda barındırılan kontrol farelerinde kolit için artmış duyarlılıkla birlikte aktarılabildiğinden, benzer mikrobiyota kompozisyonunu sağlamak için ortak barındırılması sağlanmalıdır.²⁹ Mikrobiyota kompozisyonu tarafından ortaya çıkarılabilecek olan muhtemel biastan kaçınmak için spesifik mikrobiyotaya sahip modeller kullanılabilir. Gelecekte her çalışmada mikrobiyotanın karakterize edilmesi ve verilerin değerlendirilmesinde bu bilgilerin dâhil edilmesi zorunlu olabilir.²³

Hata 7 Mevcut fare suşlarında duyarlılık farklarının farkında olmamak

Bouma ve Strober¹ tarafından gözden geçirilen İBH fizyolojisindeki bilgilerden biri

host genetik alt yapısının kolit duyarlılığını belirlemesidir. Kimyasal olarak indüklenen kolitte duyarlılıktaki farklılığın suşa bağlı olduğu bildirilmiştir. C3H/HeJ, C3H/HeJBir³⁰ ve C57BL/6 suşları, DSS ile indüklenen akut kolitte oldukça duyarlı olmasına karşın, BALB/c farelerinde yalnızca DSS'nin daha yüksek yüzdeleri kullanıldığında kolit gelişir.³¹ Ayrıca C57BL/6 ve BALB/c fareleri arasında DSS verilmesinden 5 gün sonraki hastalığın iyileşme fazında farklılıklar vardır. C57BL/6 farelerde şiddetli kronik inflamasyon gelişirken, BALB/c farelerde akut fazdan sonra kolit geriler.³¹ TNBS kolitinde, SJL/J (susceptible) ve C57BL/6 (resistant) fareler arasındaki kolite duyarlılıktaki fark, lipopolisakkaritlere (LPS) verdiği IL-12 yanıtını verme kabiliyeti ile ilişkilidir.^{32,33} IL-12, Th1-CD⁴+T hücrelerinin farklılaşması için başlıca sitokindir. T hücrelerinin rol oynadığı fare modellerinde genel olarak, C57BL/6 genetik yapıya sahip fareler TH1 yanıtı geliştirmeye daha yatkınken, BALB/c fareler patojenlere maruz bırakıldıklarında TH2 yanıtı geliştirmeye daha eğilimlidirler.³⁴

T hücre transfer modelleri de hem C57BL/6¹³, hem de BALB/c³⁵ genetik altyapıya sahip fareler kullanılabilirler. IL-10 knockout farelerde, 129SvEv ya da BALB/c genetik alt yapıları farelerde şiddetli intestinal lezyonlar gelişirken, C57BL/6 suşları kolit gelişimine nispeten dirençlidirler.^{36,37} C57BL/6 farelerde, non selektif non steroid antiinflamatuar ilaç (NSAID) olan Piroxicam'ın peroral yolla verilmesiyle kolit indüksiyonu hızlanabilir.³⁸

Bu ekstrem fenotiplerin neden olduğu duyarlılıktaki farklardan kaçınmak için ortak bir çapraz genetik referans fare popülasyonunun kullanılması, İBH çalışmalarında daha az biasa neden olan seçenek olabilir.^{39,40}

Hata 8 Cinsiyetler arasındaki hastalığa duyarlılıkta fark olduğunun farkında olmamak

Çoğu otoimmün hastalıkta, kadınların erkeklere göre daha sık etkilenmesi ile birlikte cinsiyetler arasında duyarlılıkta belirgin bir farklılık vardır.⁴¹ Deneyisel kolit modellerinde cinsiyete özgü etkiler tarif edilmiştir. DDS kolitinde, erkeklere karşı duyarlılık daha yüksektir, TNBS kolitinin de dişi farelerde daha etkili olduğu görülmüştür.³³ Birçok deney ya erkek ya da dişi farelerle yapılır. Bununla birlikte her iki cinsiyetinde kullanıldığı olası deneylerde, deneyler arasında bir karşılaştırma yapıldığında denekler arasında farklılıklar gözlemlenebilir.^{43,45} T hücre transfer modelinde hem erkek¹³ hem de dişi fareler³⁵

kullanılır. Genel olarak DeVoss ve ark.⁶ eğer mümkünse dişi hayvanların kullanılmasını önermektedirler. Erkek hayvanlar daha saldırgan davranış sergileme eğiliminde olduklarından, kavgaya neden olduklarına, ortaya çıkan stres ve yaraların çalışma üzerine potansiyel negatif bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgu farelerin rastgele dağılımını engellediğinden yavru olmayanlar aynı ortam içimde birlikte barınmazlar. Bununla birlikte erkek hayvanların yalnız konaklamalarının, onların iyilik hali üzerinde etkileri vardır ve pahalıdır. Deneyisel kolit modellerinin mevcut kullanımının çeşitli yönlerinin analiz edildiği bir çalışmada erkek hayvanların predominant olarak kullanıldığı gözlemlenmiştir.⁵

Hata 9 Kötü raporlama kalitesi

Deneyisel kolit modelleri çeşitli biyomedikal araştırma sorularına yanıt cevap bulmak için İBH araştırmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu araştırmalardan elde edilen bilgilerin başarılı bir şekilde, kliniğe aktarılması için iyi tasarlanmış ve iyi raporlanmış olması gerekir: durum böyle görülüyor.^{5,47}

Hayvan deneylerinin kalitesinin değerlendirilmesi birkaç farklı özellik ve soru içerir: en azından daha önceden tartışılan modelleri içermelidir. Araştırma sorusu belirlenmiş ve açık mıdır? Hayvanlar gruplara rastgele olarak mı dağılıyor? ve sonuçların değerlendirmesinde grupların rastgele sonuçları mı alınmış? Grup özellikleri açıkça tanımlanmış mıdır? ve doğru bir kontrol grubu kullanıyorlar mı? Sonuçların değerlendirmesinde kör oluna-biliyor mu? Zamanlama net mi? Histoloji için hangi skorlama sistemi kullanılıyor? Tedavi protokolleri açıkça tanımlanmış mı? Her bir gruptaki hayvan sayısı açık mı? Analiz dışı bırakılan hayvanlar hakkında ne raporlanmış? Eğer belirtilmişse dışlama kriterlerinin ne olduğu açık mı? Yazarlar tam sonuç verilerini rapor ediyor mu?

Deneyisel kolit modellerinde, sonuçların raporlanmasını iyileştirmek için çeşitli araçlar vardır. 20 maddelik kontrol listesinden oluşan ARRIVE (Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments) kılavuzu ile hayvanların tüm spesifik özelliklerinin (tür, suş, cinsiyet, yaş, genetik alt yapı), muhafaza edilme detayları ve metodolojinin bulunması ile raporlama kalitesi artırılabilecektir. Bilimsel dergilerin giderek daha fazla sayıda artan editörleri, bu yönergeleri kabul etmekte ve makale gönderen yazarları bunları kullanmaya teşvik etmektedirler.⁴⁸ Buna ek olarak Bramhall ve ark. hayvan kolit modellerinde raporlamaya yönelik gerekli ve arzu edilen ölçütlerin bir kontrol listesini yayınlamışlardır.⁴⁷

Hata 10 Terapötik ajanların yetersiz verilmesi

Deneyisel kolit modelleri, prelinik ilaç değerlendirmesi için sıklıkla kullanılır. Farmakolojik yaklaşım önemli bir konudur ve çeşitli yönleri ve düşünceler Koboziev ve ark. tarafından gözden geçirilmiştir. Burada, ana konuların bazılarını odaklanıyoruz.

Kimyasal kolit modellerinde uygulanan bileşik potansiyel olarak DSS veya TNBS ile etkileşime girebilir ve kolit indüksiyonunda azalma ile sonuçlanabileceğinin farkında olmak büyük önem taşır. Aynı zamanda DSS kolitinde, tedavi rejiminin su tüketimini etkilemediği doğrulanmalıdır. Demek ki bu dikkatle izlenmelidir. İlaçlar mikrobiyota kompozisyonuna da etki edebilir ve bu şekilde hastalık gelişimini etkileyebilir.

Kimyasal olarak indüklenen modellerde olduğu gibi kolit indüksiyonunun spesifik bir zaman noktasında sabitlendiği deneyisel kolit modellerinde, tedavilerin % 78'inin kolit indüksiyonundan 24 saat önce veya 24 saat içinde uygulanacağı hesaplanmaktadır.⁵ Bu durumda pozitif bir etkinin gerçek tedaviye mi ya da kolitin indüksiyonu ile olan etkilenmeye mi bağlı olup olmadığı sorgulanabilir. Aslında yerleşik hastalığı tedavi etmek şarttır. Koboziev ve ark.⁴⁹ bir ilacın klinik etkinliğinin en iyi prediktörlerinden birisinin, en az iki farklı kronik intestinal inflamasyonlu hayvan modelinde, yerleşik hastalığı tersine çevirebilme yeteneği olduğunu belirtmiştir. Bu fikir tekrarlanabilirlik konusundaki yakın tarihli bir yorumda da savunulmaktadır.¹⁷ Endoskopi ile birlikte⁵⁰ araştırmacılar, yerleşik hastalık üzerindeki etkiyi daha etkin bir şekilde araştırarak, her bir hayvan için tedavi öncesinde ve sonrasında (ve paired istatistiksel analiz yaparak) hastalık özelliklerinin (semi kantitatif endoskopi skorları) karşılaştırılması sağlanır.

Teşekkür: Yazarlar, faydalı açıklamaları için Dr. Manon Wildenberg'e teşekkür eder.

Menfaat beyanı: Yazarlar menfaat çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Bouma G and Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 521-533.
2. Khanna PV, et al. Use of animal models in elucidating disease pathogenesis in IBD. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 541-51.
3. Mizoguchi A and Mizoguchi E. Animal models of IBD: linkage to human disease. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 578-587.
4. Uhlig HH and Powrie F. Mouse models of intestinal inflammation as tools to understand the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol* 2009; 39: 2021-2026.
5. Zeeff SB, Kunne C, Bouma G, et al. Actual usage and quality of experimental colitis models in preclinical efficacy testing: a scoping review. *Inflamm Bowel Dis* Prepublished April 21, 2016, DOI: 10.1097/MIB.0000000000000758.

6. DeVoss J and Diehl L. Murine models of inflammatory bowel disease (IBD): challenges of modeling human disease. *Toxicol Pathol* 2014; 42: 99–110.
7. Goyal N, et al. Animal models of inflammatory bowel disease: a review. *Inflammopharmacology* 2014; 22: 219–33.
8. Jones-Hall YL and Grisham MB. Immunopathological characterization of selected mouse models of inflammatory bowel disease: Comparison to human disease. *Pathophysiology* 2014; 21: 267–88.
9. te Velde AA, et al. Comparative analysis of colonic gene expression of three experimental colitis models mimicking inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 325–330.
10. te Velde AA, Verstege MI and Hommes DW. Critical appraisal of the current practice in murine TNBS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 995–999.
11. Wirtz S, et al. Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat Protoc* 2007; 2: 541–546.
12. Read S and Powrie F. Induction of inflammatory bowel disease in immunodeficient mice by depletion of regulatory T cells. *Curr Protoc Immunol* 1999; 30 (suppl): 15.13.1–15.13.10.
13. Ostanin DV, et al. T cell transfer model of chronic colitis: concepts, considerations, and tricks of the trade. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G135–G146.
14. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Reproducibility Issues in Research with Animals and Animal Models: Workshop in Brief. Washington, DC: The National Academies Press, 2015.
15. Prinz F, Schlange T and Asadullah K. Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10: 712.
16. Nature. Chow down. *Nature* 2016; 530: 254.
17. Reardon S. A mouse's house may ruin experiments. *Nature* 2016; 530: 264.
18. Gkouskou KK, et al. The gut microbiota in mouse models of inflammatory bowel disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2014; 4: 28.
19. Macpherson AJ and McCoy KD. Standardised animal models of host microbial mutualism. *Mucosal Immunol* 2015; 8: 476–486.
20. Hooijmans CR, et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol* 2014; 14: 43.
21. Erben U, et al. A guide to histomorphological evaluation of intestinal inflammation in mouse models. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4557–4576.
22. Gibson-Corley KN, Olivier AK and Meyerholz DK. Principles for valid histopathologic scoring in research. *Vet Pathol* 2013; 50: 1007–1015.
23. Hansen AK, et al. Impact of the gut microbiota on rodent models of human disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 17727–17736.
24. Schoeb TR and Bullard DC. Microbial and histopathologic considerations in the use of mouse models of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1558–1565.
25. Hansen AK, et al. A review of applied aspects of dealing with gut microbiota impact on rodent models. *ILAR J*, 2015; 56: 250–264.
26. Jakobsson HE, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Rep* 2015; 16: 164–177.
27. Ivanov II, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009; 139: 485–498.
28. Ericsson AC, et al. Effects of vendor and genetic background on the composition of the fecal microbiota of inbred mice. *PLoS One* 2015; 10: e0116704.
29. Zenewicz LA, et al. IL-22 deficiency alters colonic microbiota to be transmissible and colitogenic. *J Immunol* 2013; 190: 5306–5312.
30. Mahler M, et al. Differential susceptibility of inbred mouse strains to dextran sulfate sodium-induced colitis. *Am J Physiol* 1998; 274: G544–G551.
31. Melgar S, Karlsson A and Michaelsson E. Acute colitis induced by dextran sulfate sodium progresses to chronicity in C57BL/6 but not in BALB/c mice: correlation between symptoms and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 288: G1328–G1338.
32. Scheffele F and Fuss IJ. Induction of TNBS colitis in mice. *Curr Protoc Immunol* 2002; Chapter 15: Unit 15.19.
33. Bouma G, Kaushiva A and Strober W. Experimental murine colitis is regulated by two genetic loci, including one on chromosome 11 that regulates IL-12 responses. *Gastroenterology* 2002; 123: 554–565.
34. Hsieh CS, et al. T cell genetic background determines default T helper phenotype development in vitro. *J Exp Med* 1995; 181: 713–721.
35. Powrie F, et al. Inhibition of Th1 responses prevents inflammatory bowel disease in scid mice reconstituted with CD45RBhi CD4+ T cells. *Immunity* 1994; 1: 553–562.
36. Berg DJ, et al. Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4(+) TH1-like responses. *J Clin Invest* 1996; 98: 1010–1020.
37. Beckwith J, et al. Cdcs1, a major colitogenic locus in mice, regulates innate and adaptive immune response to enteric bacterial antigens. *Gastroenterology* 2005; 129: 1473–1484.
38. Holgersen K, et al. Characterisation of enterocolitis in the piroxicam-accelerated interleukin-10 knock out mouse—a model mimicking inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 147–160.
39. Atamni HJ, et al. High-fat-diet induced development of increased fasting glucose levels and impaired response to intraperitoneal glucose challenge in the collaborative cross mouse genetic reference population. *BMC Genet* 2016; 17: 10.
40. Aylor DL, et al. Genetic analysis of complex traits in the emerging Collaborative Cross. *Genome Res* 2011; 21: 1213–1222.
41. Ngo ST, Steyn FJ and McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol* 2014; 35: 347–369.
42. Babickova J, et al. Sex differences in experimentally induced colitis in mice: a role for estrogens. *Inflammation* 2015; 38: 1996–2006.
43. te Velde AA, et al. Effects of dietary plant sterols and stanol esters with low- and high-fat diets in chronic and acute models for experimental colitis. *Nutrients* 2015; 7: 8518–8531.
44. Berglund M, et al. Gender dependent importance of IRAK-1 in dextran sulfate sodium induced colitis. *Cell Immunol* 2009; 259: 27–32.
45. Alex P, et al. Distinct cytokine patterns identified from multiplex profiles of murine DSS and TNBS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 341–352.
46. Gonder JC and Laber K. A renewed look at laboratory rodent housing and management. *ILAR J* 2007; 48: 29–36.
47. Bramhall M, et al. Quality of methods reporting in animal models of colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1248–1259.
48. Kilkenny C, et al. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 2010; 8: e1000412.
49. Koboziev I, et al. Pharmacological intervention studies using mouse models of the inflammatory bowel diseases: translating preclinical data into new drug therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 12291245.
50. Becker C, et al. In vivo imaging of colitis and colon cancer development in mice using high resolution chromoendoscopy. *Gut* 2005; 54: 950–954.
51. Valatas V, Vakas M and Kolios G. The value of experimental models of colitis in predicting efficacy of biological therapies for inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G763–G785.
52. Prattis S and Jurjus A. Spontaneous and transgenic rodent models of inflammatory bowel disease. *Lab Anim Res* 2015; 31: 47–68.
- 'Environmental factors and IBD' at UEG Week 2014 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1142&conference=76].
- 'Therapy update: Best use of biologics in IBD in 2014' at UEG Week 2014 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1204&conference=76].
- 'IBD: New therapeutics for specific targets' at UEG Week 2014 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1181&conference=76].

Your IBD briefing

UEG Basic Science Course

- 'IBD: models and methods' at UEG Basic Science Course 2015 [https://www.ueg.eu/education/conference-files/?conference=107].

UEG Week sessions

- 'Therapy update: IBD' at UEG Week 2015 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1433&conference=109].
- 'Inflammatory bowel disease: Not all in the genes?' at UEG Week 2015 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1424&conference=109].
- 'Small bowel imaging in Crohn's disease' at UEG Week 2015 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1368&conference=109].
- 'Complications of Crohn's disease' at UEG Week 2015 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1464&conference=109].
- 'IBD: What's new in 2014?' at UEG Week 2014 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1284&conference=76].

Society conferences

- 'IBD & Small Bowel Disease' at ESGE/ECCO Quality in Endoscopy 2013 [https://www.ueg.eu/education/conference-files/?conference=52].

European Guidelines

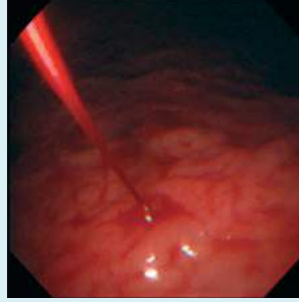
- ECCO guidelines [https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science/published-ecco-guidelines.html].
- Mowat C, et al. on behalf of the IBD section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571–607 [http://gut.bmj.com/content/60/5/571.abstract].

Üst gastrointestinal kanamalarında yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Bjorn J. Rembacken

Çeviri: Doç. Dr. Talat Ayyıldız

Üst gastrointestinal sistem (ÜGS) kanaması ile uğraşmak güçtür, bunun en önemli nedenlerinden biri de genel durumu kötü ve başka bir nedenle hipotansif olan, sevk edilmiş hastalar içinde, kayda değer miktarda kanaması olanların tespit edilmesindeki zorluktur. Tanısal güçlükler ve hastalarımızın ilerleyen yaşına ve komorbiditelerine karşın, ÜGI kanamaya bağlı mortalite oranı son 30 yılda aynı kalmıştır.¹⁻⁴ Yayınlanmış serilerde gözlenen değişken mortalite oranları, anlamlı bir kanama bölgesi bulunmayan daha sağlıklı hastaların bir kısmının dahil edilmesiyle açıklanabilir. Bu nedenle, ÜGI kanamanın sonuçlarını değerlendirmenin muhtemelen en iyi yolu, hesaplanan 30 günlük mortalite oranına anlamlı hiçbir bulgusu olmayan vakaları dahil etmeyip yalnızca kanamalı ülserleri ve varisleri olan hastaları dahil etmektir. Leeds'de yapılan bir çalışmada kanamalı ülserleri ve varisleri olan tüm hastalarda mortalite oranı 5 yıllık dönemde incelenmiş ve 30 günlük mortalite oranı % 22 olarak bulunmuştur.⁵



Resim, B. J. Rembacken'e aittir.

Aktif kanaması olan hastaları saptamaya yönelik non-invazif tanı yöntemlerine ulaşılmıyorsa GI kanamalı hastalar için standart yaklaşım 24 saat içinde acil gastroskopi yapılmasıdır. İngiltere'de bu alçak gönüllü yaklaşıma bile her zaman ulaşılamamaktadır. İngiltere'de yapılan ulusal bir araştırmaya göre⁶ hastaların yalnızca % 50'sine başvurudan sonraki 24 saat içinde endoskopi yapılırken, Kanada'daki bir araştırmada bu oran % 76 bulunmuştur.⁷

ÜGI kanaması olan hastalarda erken endoskopinin güvenli olduğunu, hastanede yatış süresini kısalttığını ve acil cerrahi ihtiyacını azalttığını biliyoruz.⁸⁻¹² Bununla birlikte elimizde erken endoskopinin hayat kurtardığına dair güçlü kanıtlar yok.¹¹⁻¹³ Bunun nedeni hasta serilerinin çoğunun küçük olması ve büyük ölçüde anlamlı kanaması olmayan hastalardan oluşması olabilir. Doğal olarak, bronkopnömoni için antibiyotiklere başlandıktan sonra kusma gelişen bir hastaya acil endoskopi yapmak mortalite açısından herhangi bir fark yaratmayacaktır.

Bu yazıda uzun yıllara dayanan deneyimlerime dayanarak ÜGI kanamayı tedavi ederken en sık yapılan hataları gözden geçireceğim.

Hata 1 Hastada risk profillemesi yapılmaması

Genç bir doktor olarak çalıştığım dönemde bir Cuma akşamı geç saatte hematemez nedeniyle başvuran genç bir erkek vakayı anımsıyorum. Hastanın kalp hızı 100 bpm ve kan basıncı sadece 95/60'dı. Hem hemoglobini hem de üresi normaldi ve melena yoktu. Yine de acil endoskopi yaptım ve bula bula küçük bir Mallory-Weiss yırtığı tespit edebildim. Geriye bakıp tekrar düşündüğümde, hastanın taşikardisinin anksiyeteden kaynaklandığını ve 95/60 kan basıncının 18 yaşındaki bir kişide normal olduğunu fark ettim. Uzman doktorum bana hastanın acil endoskopiye ihtiyacı olup olmadığını belirlemek için Blatchford Skorunu kullanmam gerektiğini söylemişti.¹⁴

Kan üre düzeyleri, hemogloblin düzeyleri (erkekler ve kadınlarda farklı puanlanır), sistolik kan basıncı, kalp hızı ve melena, bayılma ve altta yatan karaciğer ve kalp hastalığını puanlamak için kullanılan Blatchford skorlama sistemini biliyor olmalısınız. Ancak skorun ilk çalışmasına yöneltile dairesel düşünme adı verilen mantık hatasını içerdiğine işaret eden eleştirilerin de gecikmediğini bilirsiniz. Çalışmanın ana sonuçlarından biri kan transfüzyonuna ihtiyacıydı. Kan transfüzyonuna ihtiyaç duyan bir hastanın en önemli belirteçlerinden biri 10 g/dL'den düşük hemoglobin düzeyidir. Düşük bir hemoglobin düzeyinin kan transfüzyonu ihtiyacını öngördüğünü bilmek o kadar da zor değildir!

Hata 2 Klinik sağduyunun devreye sokulmaması

Risk profillemesinin önemini ilk elden öğrendikten kısa süre sonra, 30 yaşındaki bir erkek bir Cumartesi akşamı ileri bir saatte hematemez, 100 bpm kalp hızı, 110/80 kan basıncı, melena yokluğu ve normal kan testi sonuçlarıyla başvurmuştu. Blatchford skoru sadece 1'di. Açıkça anlaşıyordu ki bu hasta taburcu edilebilecek ve birkaç hafta sonra hastanede yatmadan gastroskopi yapılabilecek bir kişiydi. Ancak üşüyordu, terliyordu ve hastaydı; ben de bir acil endoskopi yaptım. Bu sefer de aktif kanamalı posterior duodenal ülser tespit ettim! Kanama o kadar ani olmuştu ki 'kanlı besinlerin' aşağıya kolona inip melena olarak kendini göstermesine zaman kalmamıştı. Ayrıca hasta kanının seyrlemesine ve hemogloblin düzeylerinin düşmesine imkan verecek zamanı da yoktu. Ertesi sabah uzman doktorum acil endoskopi yapmanın doğru bir davranış olduğunu kabul etti ve Blatchford skorlarının bahsi geçmedi.

Bu iki vakadan kıymetli dersler aldım. Birincisi, taşikardi devam eden kanamanın en iyi belirtisidir. İkincisi, eğer şüpheye düşerseniz hasta ayakta ya da en azından dik otururken kan basıncını tekrar ölçün. Üçüncüsü, özellikle kanama hızlı başlamışsa Blatchford skoru güvenilir değildir.

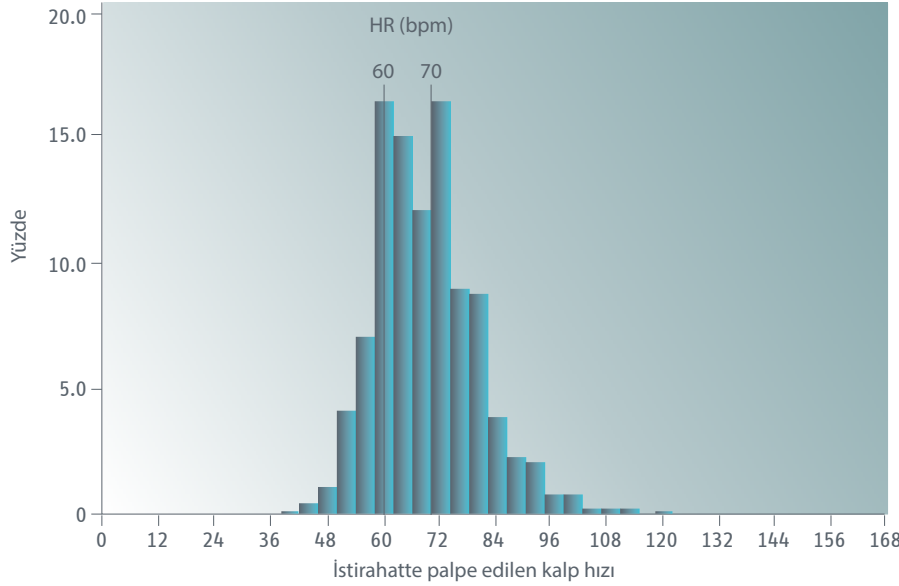
Elbette hasta başında her şey kolayca kafa karıştırıcı bir hal alabilir. Örneğin hastanın beta bloker kullanıyor olması gayet mümkündür. CLARIFY stabil koroner arter hastalığı olan 33 bin 438 hastayı içeren uluslararası, ileriye dönük, gözlemsel, uzunlamasına bir kayıt sistemidir.¹⁵ Hasta kohortunun % 75'inin beta bloker almasına rağmen kalp hızı dağılımı beta- blokajı olmayan bir popülasyonda beklenebilecek kalp hızına yakındı (Şekil 1). Gerçekte, hastaların % 44'ünün istirahat-teki kalp hızı 70 bpm'nin üzerindeydi. Stabil

© UEG 2016 Rembacken.

Cite this article as: Rembacken BJ. Mistakes in upper gastrointestinal bleeding and how to avoid them. UEG Education 2016; 16: 15-19.

Bjorn J. Rembacken is at Leeds Teaching hospitals NHS Trust, Leeds, UK.

Correspondence to: bjorn.rembacken@nhs.net
Published online: 25 May 2016



Şekil 1 | **Stabil koroner** arter hastalarında kalp hızı dağılımı. Ayakta tedavi gören stabil koroner arter hastalıklı kişilerde beta bloker kullanımı ve kalp hızı. PLoS ONE 2012; 7: e36284. doi:10.1371/journal.pone.0036284. Creative Commons Attribution (CC BY) lisansı altında yayımlandı.

angina kılavuzlarının hedef kalp hızını 55-60 bpm olarak önermesine karşın, gerçek dünya deneyimi arzu edilen tedavi hedeflerinden bariz biçimde farklıdır. Bu bulgular anginayı inceleyen Avrupa Kalp Çalışmasının (Euro Heart Survey) gözlemleriyle uyumludur.¹⁶ Beta-bloker alan hastaların istirahatteki kalp hızları beta-bloker almayan hastalarinkine benzer görüldüğünden, hastaları değerlendirirken beta-blokerlerin potansiyel etkilerini artık daha az önemsiyoruz.

İkinci vaka bana şunu da öğretti: kararlar her zaman başkaları tarafından edinilmiş bilgi ve tecrübelerin avantajıyla gözden geçirilir. Blatchford skorunun değerlendirilmesi kararınıza gerekçe oluşturmaya yardımcı olur. Gecenin ortasında acil endoskopi yapmamaya karar vermiş olsaydım, kararına gerekçe bulabilirdim çünkü hastanın Blatchford skoru yalnızca 1'di ve hatta hastane politikası gereği skoru 0 ve 1 olan hastaları acile kabul etmek mümkün bile değildi.¹⁷

Hata 3 Hiçbir şey yapmamanın risklerini göz önüne almamak

Acil endoskopi servislerine sevklerin çoğu, araya giren hastalığı olup kanama belirtileri gelişen yaşlı, güçten düşmüş hastaların kaldığı koşullardan yapılır. Bu hastaların Blatchford skoru düşük olabilir fakat Rockall skorları¹⁸ yüksek ise acil endoskopi yapılması gerekir. Bunun nedeni Rockall skorunun ölüm riskine dair bir ölçüt olmasıdır.

Kanama kaynağı haricinde, ölümü öngören iki ana faktörün hastanın yaşı ve

komorbiditeleri olduğunu anlamak insanın aklını başına getirir. Yaşlı ve hasta bir kişinin ölme olasılığının genç ve zinde bir kişiden daha yüksek olması hiç de şaşırtıcı değildir; ancak Blatchford ve Rockall skorlarını birlikte değerlendirdiğinizde daha incelikli bir argüman geliştirebilirsiniz. Örneğin “gecenin bir yarısında bu sağlıklı genç adama endoskopi yapmamaya karar verdim çünkü Blatchford skoru 4'dü ve endoskopiden önceki Rockall skoru 0'dı, dolayısıyla kanamalı ülser nedeniyle ölme riski yalnızca % 2'ydı.” Bu ifadeyi destekleyen hesaplama şudur: hastanın Blatchford skorunun 4 olmasına (% 40 oranında anlamlı kanamalı lezyona sahip olma riskiyle ilişkilidir) rağmen, endoskopi sonrası Rockall skoru asla 3'den yüksek olamaz, ki bu skor % 2 oranında ölüm riskiyle ilişkilidir. Rockall skoru 3 olan bir hasta tekrar kanama yaşarsa mortalite oranı % 10'a fırladığından, sabah ilk iş acil endoskopi organize ederim. Bunun tersine, Blatchford skoru düşük ancak endoskopi öncesi Rockall skoru yüksek olan yaşlı, güçten düşmüş bir hastaya mesai saatleri dışında acil endoskopi yapılması mantıklı olabilir.

Hata 4 Endoskopinin hemodinamik stabilizeye ulaşılıncaya kadar ertelenmesi

Şu anda tedavi paradigması hasta yeterince resüsite edilinceye kadar endoskopi yapılmaması şeklindedir.¹⁹ Buradaki sorun, en şiddetli kanaması olan hastaların acil endoskopiye en fazla ihtiyacı olan ve hemodinamik stabilizeye ulaşma olasılığı varsa bile en

düşük olan hastalar olmasıdır. Bu sorun savaş alanında iyi bilinir, hastalar yaralıların tahliye edildiği andan ameliyathaneye gidinceye kadar, cerrahi için hemodinamik stabilizeye ulaşılması beklenmeden, devamlı olarak kan ve kan ürünleri alırlar. Cepheden edinilen bu ders bizim anlamlı ÜGL kanaması olan yaşlı, komorbid hastalarımız için de geçerli olabilir. ABD'deki bir çalışma erken resüsitasyona randomize edilen hastalarda (koagülopatinin erken dönemde düzeltilmesi dahil) anlamlı sağkalım faydası bildirmiştir. Çalışma endoskopiye kadar geçen zamanı analiz etmek amacıyla tasarlanmamışsa da yoğun resüsitasyon grubunda daha erken endoskopi eğilimi gözlemlenmiştir.²⁰

Elbette aktif kanama bölgesine sahip stabil olmayan bir hastaya acil endoskopi yapmak hiç de önemsiz bir iş değildir. Hava yolunun aspirasyona karşı korunması için hastanın entübe edilmesi ve deneyimli bir anesteziist tarafından izlenmesi gerekir. Hemostaza yönelik tüm tedavi modaliteleri konusunda tam eğitim almış deneyimli bir endoskopi uzmanı kanama bölgesini tedavi etmelidir. Endoskopi uzmanı tüm ekipmanları iyi tanıyan ve yönlendirmeye ihtiyaç duymayan iki endoskopi asistanı tarafından desteklenmelidir. Aynı zamanda başka bir yoğun bakım hekimi hastanenin ‘kapsamlı transfüzyon protokolünün’ yürürlüğe sokmalı ve laboratuvar personeli, nöbetçi vasküler radyolog, GI cerrahları ve yoğun bakım ünitesiyle temasta olmalıdır.

Hata 5 Hastaya gereğinden fazla transfüzyon yapılması

Hayat kurtaran endoskopinin potansiyel olarak geciktirilmesinin dışında, “önce resüsite et, sonra endoskopi yap” doktrini başka bir istenmeyen sonuç doğurur: gereğinden fazla transfüzyon.

Travma, cerrahi ve yoğun bakım çalışmalarının bir meta-analizi transfüzyon yapılmamasına kıyasla, transfüzyonun daha yüksek enfeksiyon, çoklu organ yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu ve ölüm riskiyle ilişkili olduğunu saptamıştır.²¹ Aynı durum perkütan kardiyak girişimler uygulanan hastalarda da gösterilmiştir.²² Eski bir İngiltere çalışması transfüzyonun artmış tekrar kanama riskiyle ilişkili olduğunu tespit etmiş²³ ve aynı trend üst GI kanamada kan kullanımını inceleyen yakın tarihli (2007) İngiltere araştırmasında da görülmüştür.⁴

Elbette, bunun bir açıklaması “endikasyonla bağlı karışıklık” olabilir yani en yoğun kanaması olan hastalar kan alma ihtimali ve ölme ihtimali en yüksek olan hastalardır. Ancak kan transfüzyonlarının her zaman fayda sağlamadığına dair dolaylı

kanıtlar vardır. Örneğin, kan transfüzyonu dokulara giden oksijen miktarını artırırsa da, paradoksal olarak dokunun oksijenlenmesinde paralel bir iyileşme olmamaktadır.²⁴⁻²⁷

Bunun pek çok olası nedeni vardır: saklanan kanın 2,3- difosfogliserat düzeyleri düşüktür, saklanan hücreler daha katıdır ve kapillerlerde sıkışma olasılıkları daha yüksektir ve bu hücrelerin vazodilatör nitrik oksit seviyesi düşüktür. Artmış plazminojen aktivatör inhibitör düzeyleri nedeniyle, saklanan kan aynı zamanda prokoagülandır. Gerçekte, kan ne kadar uzun süre saklanırsa faydası o kadar azalıyor gibi görünmektedir. Koch ve ark.'nın bir çalışması kalp ameliyatından sonra eski (>14 gün) kan verilen hastalarda belirgin biçimde artmış mortalite (% 2.8'e karşı % 1.7) ve böbrek yetmezliği, sepsis, çoklu organ yetmezliği ve uzun süreli ventilasyon desteği gibi daha ciddi istenmeyen olayları bildirmiştir.²⁸

Kolloid transfüzyonu, artmış muhtemel ölüm ve akut böbrek hasarı riskine dair kaygılar nedeniyle gözden düşmektedir.²⁹⁻³² Kanıtlar ise pek güçlü değildir ve yoğun bakım ünitesinde yatan hipovolemik hastaları içeren yakın tarihli CRISTAL çalışmasında kolloidlerin kullanımı kristaloitlere kıyasla 28 günlük mortalitede anlamlı bir farkla ilişkili bulunmamıştır.³³ 2007 yılındaki bir Cochrane gözden geçirmesi kristaloitler ile geniş yelpazedeki kolloidler arasında sonuçlar bakımından istatistiksel hiçbir fark saptamamıştır.³⁴

Ulusal Gİ kanama kılavuzlarının çoğu yine de "transfüzyondan önce hacim restorasyonunu" önermektedir.^{35,36} Sepsis, yanıklar veya çoklu travmaları olan hastaların sıvılarla resüsite edilmesinin mantıklı olmasını anlayabiliyorum. Ancak kan kaybı nedeniyle hipovolemik olan hastalarda, özellikle de hastanelerin çoğunun bir talep aldıktan sonra 30 dakika içinde uygun kanı tedarik etme imkanı varken kaybolan kanın en iyi şekilde kırmızı kan hücreleriyle neden yerine konmadığını anlamak zordur. Bunun nedeni, kontrol altına alınmamış kanama durumunda, büyük hacimde intravenöz sıvının erken uygulanmasının lehinde veya aleyhinde, randomize kontrollü çalışmalardan gelen kanıtların bulunmamasıdır.³⁷

Hata 6 Hastaya transfüzyon yapılmaması

Akut kanaması olan, hemodinamik yönden stabil olmayan hastalarla yürütülen bir gözlem çalışmasında, yoğun hemodinamik resüsitasyon yapılan hastalarda "gözlem" grubuna kıyasla anlamlı olarak daha az miyokard enfarktüsü ve daha düşük mortalite saptanmıştır.²⁰

Doğal olarak, kesin endikasyon olduğunda kan transfüzyonu yapmamak da hata olacaktır.

İngiltere'deki tüm hastanelerin transfüzyon için eşik değerleri mevcuttur. ESGE, 7 g/dL ile 9 g/dL arasında hedef hemoglobin konsantrasyonunu amaçlayan kısıtlayıcı (restriktif) eritrosit transfüzyon stratejisi önermektedir.³⁶ Bu tavsiye ÜGİ kanamasıyla başvuran ve restriktif veya serbest transfüzyon stratejisine randomize edilen 921 hastayı içeren tek merkezli bir İspanyol çalışmasına dayanmaktadır. Restriktif transfüzyon grubunda sağ kalım % 4 daha iyiydi (% 95'e karşı % 91; güven aralığı 0.33- 0.92) ve tekrar kanama riski de daha düşüktü (% 10'a karşı % 16; % 95 GA 0.47- 0.98).³⁸ Ancak, çalışma popülasyonunun % 21'inde varis kanaması ve % 31'inde siroz mevcuttu. Ayrıca 'masif kanaması' veya iskemik kalp hastalığı, damar hastalığı ya da inme gibi olağan komorbiditeleri olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Hastaların bilgileri verilmemesine karşın, hasta popülasyonu klasik hasta popülasyondan oldukça farklı görünmektedir.

TRIGGER çalışması, anlamlı komorbiditeleri olan yaşlı hastaları dışlamaksızın İngiltere'deki 6 merkezde restriktif ve serbest transfüzyon konusunu tekrar incelemiştir. Yaklaşık 1,000 hasta randomize edilmiştir ancak şaşırtıcı biçimde iki grup arasında hem ortalama hemoglobin düzeyi hem de transfüzyonla verilen ortalama ünite sayısı anlamlı olarak farklı bulunmazken şaşırtıcı olmayan biçimde sonuçlar açısından hiçbir fark yoktu.³⁹ Bu beklenmedik bulgunun nedeni klinisyenlerin hasta serbest transfüzyon stratejisine randomize edilmiş olsa bile, transfüzyon yapma konusunda çok isteksiz davranmalarındır.

Herhangi bir durumda, aktif kanamalı, stabil olmayan hastalarda tedavi hedefleri faydalı olmayabilir. Bu nedenle, Amerikan Anestezistler Derneği katı hemoglobin transfüzyon eşik değerlerinin kullanımını terk etmiştir ve kararın klinik senaryo temelinde alınmasını önermektedir.⁴⁰ Örneğin, iskemik kalp hastalığı olan hastalarda transfüzyon stratejilerini inceleyen bir pilot çalışma, hemoglobin değeri 8 g/dL'nin altına düştüğünde kan alan hastalarda, hemoglobin değeri 10 g/dL'nin altına düştüğünde transfüzyon alan hastalara göre mortalite oranında % 15 artış saptamıştır.⁴¹ ÜGİ kanaması olan hastalarda, NICE aşağıdaki gibi özetlenebilecek transfüzyon tavsiyeleri sunmaktadır:¹⁹

- Gereğinden fazla transfüzyon olmasının gerekenden daha az transfüzyon kadar zararlı olduğunu bilerek, kan transfüzyonu kararlarını tam klinik tabloya dayandırın.
- 'Masif kanamalı' hastalara kan, trombosit ve pıhtılaşma faktörlerini verin.
- Aktif kanaması olan ve trombosit sayısı 50 x 109/L olan hastalara trombosit transfüzyonu verin.

- Aktif kanaması olmayan, klinik yönden stabil hastalara trombosit transfüzyonu yapmayın.

Gözden kaçırılmayacak kadar önemli bir konu 'aktif kanama' terimidir: endoskopi yapmadan bir hastanın aktif kanaması olup olmadığını anlamak nasıl mümkün olabilir? Erken dönemde yapılan endoskopi anlamlı kanaması olmayan hastaların erken taburcu edilmesine imkan verir, kan ürünlerinin tehlikeli ve gereksiz transfüzyonunu önler ve kaynakların anlamlı kanaması olanlara odaklanmasını sağlar.

Hata 7 Koagülopati düzeltilinceye kadar endoskopinin ertelenmesi

Bugünlerde hastaların büyük bir kısmında dolaşım yalnızca antitrombotik ilaçların yardımıyla idame ettirilebilmektedir. Bu ilaçlar güçlüdür. Aspirin ve klopidoğrel alan pek çok erkek ıslak traştan vazgeçmeye karar verir çünkü ciltteki küçük bir kesikten kaynaklanan uzun süreli kanama ortadan kaldırılamamaktadır. Gİ kanama riski varfarin alan hastalarda % 12'ye ulaşırken⁴² daha yeni antikoagülanları alan hastalarda risk daha da yüksektir.⁴³

Taşikardi, büyük ölçüde yükselmiş protrombin zamanı ve meleno ile başvuran yaşlı hastalara batı ülkeleri genelinde sık rastlanır. Protrombin kompleksi konsantrasi ile birlikte K vitamini vermek ve ardından protrombin zamanını tekrar ölçüp protrombin zamanı normale döndüğünde endoskopi yapmak cazip bir fikirdir. Ancak acil endoskopinin geciktirilmesi bir hatadır. Gerçekte, bir İngiliz çalışması protrombin zamanı 2.5 veya daha düşük olan kanamalı hastalarda koagülopatinin düzeltilmesine gerek olmadığını saptamıştır.⁴⁴ Çalışma protrombin zamanı uzamış hastalarda bile, endoskopi yapmadan önce INR'nin tamamen normalleşmesini beklemeye gerek olmadığını da saptamıştır. Varis dışı kanaması olan hastaları inceleyen bir İngiliz araştırması ise endoskopik tedavinin başarısızlık riskinin protrombin zamanı 1.5'ten yüksek olduğunda daha yüksek olduğunu saptamıştır.⁴⁵ Ancak bu çalışma koagülopatinin antikoagülasyona mı yoksa karaciğer hastalığına mı bağlı olduğu konusunda herhangi bir detay sunmamıştır.

Antikoagülasyonun geri döndürülmesi sadece gereksiz değil, aynı zamanda tehlikeli de olabilir. Bunun nedeni antikoagülasyonun geri döndürülmesinin sonraki trombotik olayların riskinde artışla ilişkili olmasıdır. Bir çalışmada hastaların yaklaşık % 17'si antikoagülasyonun geri döndürülmesinden sonra trombotik bir olay yaşamıştır.⁴⁶ Önceki bir çalışma riskin % 1 civarında olduğunu ifade etmiştir.⁴⁷ ESGE

kardiyovasküler hastalığı olan hastalara risk sınıflaması için derhal endoskopi yapılmasını önermektedir.³⁶ Endoskopiden sonra, anlamlı bir kanama bölgesi olan hastalarda ya aspirin 2 gün durdurulmalı, ya ikinci antitrombotik ajan “bir kaç gün” kesilmeli veya varfarin 7 gün durdurulmalıdır. Yeni direkt oral anti-koagülanların ne kadar süre kesilmesi gerektiği ESGE kılavuzunda çok açık ifade edilmemektedir. Antikoagülan alan hastaların hangi hemostatik girişimleri almaları gerektiği konusunda hiçbir kılavuz yoktur. Şahsen ben “üçlü tedavi” vermek için düşük bir eşik kullandım–adrenalin enjeksiyonu, koagülasyon ve hemostatik klips uygulaması.

Hata 8 Miyokard enfarktüsünden sonra acil endoskopi yapmamak

Sık rastlanan diğer bir senaryo akut koroner arter sendromuyla başvuran, şiddetli damar hastalığı olan yaşlı hastaya ilişkindir. Güçlü bir trombosit inhibitörü başlandıktan sonra hastada hematemez ve melenalar gelişir.

Bu durumda, endoskopinin geciktirilmesi riski aritminin tetiklenmesi riskinden ağır basar mı? Ben öyle olduğuna inanıyorum fakat bunu destekleyen herhangi bir veriye sahip değilim. Siz antitrombotik ajanın durdurulmasını önerir miydiniz? Bir kardiyolog antitrombotik tedavinin durdurulmasının veya trombosit transfüzyonuyla geri döndürülmesinin muhtemelen hastayı öldüreceğini size söyleyecektir.

Randomize bir çalışma⁴⁸ sekonder profilaksi için aspirin alan hastaların, aspirinin acil endoskopiden önce kesilmesi durumunda kardiyovasküler, serebrovasküler veya GI komplikasyonlar nedeniyle ölme riskinin 10 kat daha fazla olduğunu (% 1.3'e karşı % 12.9, % 95 GA, % 3.7–% 19.5) göstermiştir. Ayrıca, 30 günde tekrar ülser kanaması oranı aspirin grubunda anlamlı olarak daha yüksek değildi.

Aspirinin kesilmesinden sonra artmış ölüm riski yalnızca GI kanamanın hiperkoagülabl etkisine bağlı olmayabilir. Araşidonik asit metaboliti olan 12-l-hidroksi-5,8,10-heptadekatrienoik asidin birikimi,^{49,50} tromboksan B2'nin ve 6-keto-PGF1-α'nın idrarla atılımında rebound yükselmeye gösterildiği gibi,⁵¹ aspirinin durdurulması rebound hiperkoagülabl duruma yol açar.

Akut koroner sendromları olan hastalarda acil endoskopi girişiminin sonuçlarını inceleyen hiçbir randomize çalışma yoktur. Bununla birlikte, bence en güvenli seçenek antitrombotik ilaca hiç dokunmadan erken bir endoskopi organize etmektir. Eğer kanamayı durdurmanın imkansız olduğu endoskopiyle kanıtlanırsa, erken anjiyografi, anti-trombotik

tedaviyi trombosit transfüzyonları, hemodiyaliz veya plazma transfüzyonlarıyla geri döndürmeye çalışmaktan muhtemelen daha güvenilirdir.

Hata 9 Başarısız endoskopik hemostazdan sonra hastaların cerrahiye gönderilmesi

Hiç kuşku yok ki, kanamayı durdurmak için acil endoskopi ve gereken her şey yapılmalıdır. Peki kanama durdurulamazsa ne olur? Acil cerrahi yüksek mortalite oranlarıyla ilişkilidir ve Jairath ve ark.'nın bir çalışmasında ortalama % 29 bulunmuştur.⁴⁵ Miyokard enfarktüsünden sonra kanamalı bir ülserin altından dikiş atmak için acil cerrahi muhtemelen daha da tehlikelidir. Neyse ki, hastalar arteriyel embolizasyonla tedavi edildiğinde mortalite oranı çok daha düşüktür (% 10).⁴⁵ Bu nedenden ötürü, şimdi embolizasyon endoskopik tedavinin başarısız olduğu tüm vakalarda tercih edilen sekonder tedavidir.

Hata 10 Pıhtıya agresif müdahalede bulunmamak

Kanamalı peptik ülserlerin endoskopik “ikili tedaviyle” –adrenalin enjeksiyonu ve ardından ısı uygulama– en iyi şekilde tedavi edildiğine dair görüş birliği mevcuttur.⁵² Peki üzerinde yapışık bir pıhtı bulunan bir ülser nasıl müdahale etmeli? Bana pıhtının orada olmasının bir nedeni olması ve bir görevi yerine getirmesi nedeniyle pıhtıya dokunmamam söylenmişti! Ancak pıhtıya agresif biçimde uzaklaştırılmadığında tekrar kanama riski % 35 kadar yüksek⁵³ veya % 0–% 8 kadar düşük olabilir.^{54,55} Bir çalışma vakaların % 70'inde pıhtının altında gözle görülen bir damar olduğunu bildirmişti.⁵⁴ Buna rağmen ne yapılması gerektiğine dair kanıtlar açık değildir. Dört çalışmayı içeren bir meta-analiz pıhtının uzaklaştırılmasının anlamlı faydasını saptamıştır (tekrar kanama riski % 8.2'ye karşı % 24.7; RR0.30; CI0.10–0.77)⁵⁶ Bununla birlikte sonraki bir meta-analiz, üzerinde yapışık pıhtılar bulunan ülserlerde endoskopik tedavinin anlamlı yararını tespit etmemiştir.⁵⁷

Bilimden ziyade deneyimime dayanan şahsi çözümüm ilk önce lezyonları pulsasyon yönünden gözlemlemektir. Kanama riski en yüksek olan lezyonlarda alta yatan damarda anevrizmal dilatasyon olabilir. Eğer nabız görürsem, yakın bir yere klips atarım ve transkateter arter embolizasyonu isterim. Klips radyoloğa kanama bölgesine kadar yön gösteren radyoopak bir marker oluşturur. Gözle görülür pulsasyon yokluğunda, pıhtının altına önceden seyreltik adrenalin (1:100,000 oranında seyreltilmiş çözelti) enjekte ediyorum ve endoskobun ucuyla vakum uyguluyorum.

Kanama hızlanırsa, Hemospray kullanıyorum ve en azından kendi kullanımına dayanarak söyleyebilirim ki, Hemospray yalnızca kanama bölgesinin üzerinde, onu toza karşı kalkan gibi koruyan bir pıhtı bulunmadığında etkili olmaktadır. Bununla birlikte, itiraf etmeliyim ki Hemospray kateterinin ucunun kanla tıkanmasını önlemenin çok güç olduğunu düşünüyorum. Başka araştırmacılar Hemospray cihazıyla iyi sonuçlar elde etmişler ve vakaların yaklaşık % 95'inde kanamayı durdurabilmişlerdir.⁵⁸

Menfaat beyanı: Yazar menfaat çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Targownik LE and Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993–2003. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1459–1466.
2. Zhao Y and Encinosa W. Hospitalizations for gastrointestinal bleeding in 1998 and 2006. HCUP Statistical Brief #65. December, 2008. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
3. van Leerdam ME, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1494–1499.
4. St. Elsewhere's NHS Trust. UK comparative audit of upper gastrointestinal bleeding and the use of blood December 2007.
5. Mohammed N, et al. Outcomes of acute upper gastrointestinal bleeding in relation to timing of endoscopy and the experience of endoscopist: a tertiary center experience. *Endosc Int Open* 2016; 4: E282–E286.
6. Hearnshaw SA, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011; 60: 1327–1335.
7. Barkun A, et al; RUGBE Investigators. The Canadian registry on nonvariceal upper gastrointestinal bleeding and endoscopy (RUGBE): endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1238–1246.
8. Cipolletta L, et al. Outpatient management for low-risk nonvariceal upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 1–5.
9. Spiegel BM, Vakil NB and Ofman JJ. Endoscopy for acute nonvariceal upper gastrointestinal tract hemorrhage: is sooner better? A systematic review. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1393–1404.
10. Hay JA, et al. Prospective evaluation of a clinical guideline recommending hospital length of stay in upper gastrointestinal tract hemorrhage. *JAMA* 1997; 278: 2151–2156.
11. Lin HJ, et al. Early or delayed endoscopy for patients with peptic ulcer bleeding. A prospective randomized study. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 267–271.
12. Lee JG, et al. Endoscopy-based triage significantly reduces hospitalization rates and costs of treating upper GI bleeding: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 755–761.
13. Bjorkman DJ, et al. Urgent vs. elective endoscopy for acute non-variceal upper-GI bleeding: an effectiveness study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 1–8.
14. Blatchford O, Murray WR and Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet* 2000; 356: 1318–1321.
15. Steg PG, et al. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease. *PLoS ONE* 2012; 7: e36284.

16. Daly CA, et al. Inadequate control of heart rate in patients with stable angina: results from the European heart survey. *Postgrad Med J* 2010; 86: 212–217.
17. Stanley AJ, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper-gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet* 2009; 373: 42–47.
18. Rockall TA, et al. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996; 38: 316–321.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 141: Acute upper gastrointestinal bleeding: management. 2012.
20. Baradaran R, et al. Early intensive resuscitation of patients with upper gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastro* 2004; 99: 619–622.
21. Marik PE and Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2008; 36: 2667–2674.
22. Kim P, et al. Impact of acute blood loss anemia and red blood cell transfusion on mortality after percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol* 2007; 30: 11–35–11–43.
23. Blair SD, et al. Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986; 73: 783–785.
24. Fortune JB, et al. Influence of hematocrit on cardiopulmonary function after acute hemorrhage. *J Trauma* 1987; 27: 243–249.
25. Casutt M, et al. Factors influencing the individual effects of blood transfusions on oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med* 1999; 27: 2194–2200.
26. Dietrich KA, et al. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Crit Care Med* 1990; 18: 940–944.
27. Tsai AG, Cabrales P and Intaglietta M. Microvascular perfusion upon exchange transfusion with stored red blood cells in normovolemic anemic conditions. *Transfusion* 2004; 44: 1626–1634.
28. Koch CG, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358: 1229–1239.
29. Oliveira RP, et al. Clinical review: hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care* 2002; 6: 418–423.
30. American Thoracic Society. Evidence-based colloid use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1247–1259.
31. Perel P, Roberts I and Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD000567.
32. Zarychanski R, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013; 309: 678–688.
33. Annane S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock. The CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 1809–1817.
34. Perel P and Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. In *The Cochrane Library*, 2007, Issue 4. London: John Wiley & Sons Ltd.
35. SIGN. Guideline 105. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. September 2008.
36. Gralnek IM, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: a1–a46.
37. Kwan I, et al. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD002245.
38. Villanueva C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11–21.
39. Jairath V et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet* 2015; 386: 137–144.
40. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006; 105: 198–208.
41. Carson JL, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013; 165: 964–71.e1.
42. Rubin A, Murdoch M and Nelson DB. Acute GI bleeding in the setting of supratherapeutic international normalized ratio in patients taking warfarin: endoscopic diagnosis, clinical management, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 369–373.
43. Holster IL, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145: 105–112.
44. Choudari CP, Rajgopal C and Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994; 35: 464–466.
45. Jairath V, et al. Surgery or embolisation after failed endoscopic therapy. *Br J Surg* 2012; 99: 1672–1680.
46. Chen WC, et al. Gastrointestinal hemorrhage in warfarin anticoagulated patients: incidence, risk factor, management, and outcome. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 463767.
47. Blacker DJ, Wijdicks EFM and McClelland RL. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology* 2003; 61: 964–968.
48. Sung JJY, et al. Continuation of low dose aspirin therapy in peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 1–9.
49. Beving H, et al. Abnormally high platelet activity after discontinuation of acetylsalicylic acid treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 80–84.
50. Fatah K, et al. Acetylsalicylic acid may protect the patient by increasing fibrin gel porosity. Is withdrawing of treatment harmful to the patient? *Eur Heart J* 1996; 17: 1362–1366.
51. Vial JH, McLeod LJ and Roberts MS. Rebound elevation in urinary thromboxane B2 and 6-keto-PGF1 alpha excretion after aspirin withdrawal. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1991; 21A: 157–160.
52. Barkun AN, et al. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 786–799.
53. Jensen DM, et al. Randomized trial of medical or endoscopic therapy to prevent recurrent ulcer hemorrhage in patients with adherent clots. *Gastroenterology* 2002; 123: 407–413.
54. Laine L, Stein C and Sharma V. A prospective outcome study of patients with clot in an ulcer and the effect of irrigation. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 107–110.
55. Sung JJ, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots: a randomized comparison. *Ann Intern Med* 2003; 139: 237–243.
56. Kahi CJ, et al. Endoscopic therapy versus medical therapy for bleeding peptic ulcer with adherent clot: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2005; 129: 855–862.
57. Laine L and McQuaid KR. Endoscopic therapy for bleeding ulcers: an evidence-based approach based on meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 33–47.
58. Sung JJ, et al. Early clinical experience of the safety and effectiveness of Hemospray in achieving hemostasis in patients with acute peptic ulcer bleeding. *Endoscopy* 2011; 43: 291–295.

Your upper gastrointestinal bleeding briefing

UEG Summer School

- 'Session 4: Upper GI bleeding' at UEG Summer School 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1094&conference=55>].

UEG Week sessions

- 'Video case session: Gastrointestinal bleeding' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1348&conference=109>].
- 'Digestive diseases in the elderly' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1455&conference=109>].
- 'Therapy update: Acute upper GI bleeding' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1137&conference=76>].
- 'Upper gastrointestinal bleeding (UGIB): Management and outcomes' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1134&conference=76>].
- 'Management of GI bleeding: A case based discussion' at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=598&conference=48>].
- 'Management of Upper GI haemorrhage' at UEG Week 2008 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=874&conference=2>].

Standards and Guidelines

- Gralnek IM, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 1–46. [<https://www.ueg.eu/education/document/diagnosis-and-management-of-nonvariceal-upper-gastrointestinal-hemorrhage-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-guide-line/125504/>].
- SIGN. Guideline 105. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. September 2008. [<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/105>].
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guideline 141: Acute upper gastrointestinal bleeding: Management. 2012. [<http://www.nice.org.uk/guidance/cg141/>].
- Barkun AN, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010; 152: 101–113. [<http://annals.org/article.aspx?articleid=745521>].

Inflamatuvar barsak hastalığı ve üreme konusundaki hatalar ve bunları önleme yolları

Shannon L. Kanis ve C. Janneke van der Woude

Çeviri: Doç. Dr. Yusuf Serdar Sakin

Inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) kronik tekrarlayan gastrointestinal bir hastalıktır ve sıklıkla üretken yıllarındaki genç insanları etkiler. İBH'nın kronik karakterde olması, sıklıkla ömür boyu ilaç kullanımına ihtiyaç olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle, İBH hastalarında soruların sıklıkla fertilité ve gebelik hakkında olması şaşırtıcı değildir. Gebeliği hastalarda olumsuz etkileyen en önemli durum gebelik esnasında hastalığın aktif olmasıdır. Daha da ötesi, oluşabilecek istenmeyen gebelik sonlanımları (ör. Spontan abortus, preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı) konsepsiyon ve gebelik esnasındaki hastalık aktivitesiyle ilişkilidir.¹⁻⁴ Sessiz İBH'da gebelerin çoğunda gebelik esnasında komplikasyon gelişmez. Bu durum gebelik esnasında ilaç kullanımının devam edilerek remisyonun devamının sağlanmasının önemini göstermektedir. Gebelik öncesi kontrole gelen hastalarda ilaçların etkisi ve hastalığın aktivitesinin bebek üzerine etkisinin hastaya açıklanması son derece önemlidir. Her ne kadar üretkenlik ve İBH hakkında çok şey bilinse de gebelik ve İBH hakkında yanlış inanışlar halen devam etmektedir. Burada, biz hamile kalmak isteyen İBH hastalarının tedavisinde yapılan 10 büyük hatayı ve yanlış algıyı sunacağız. Liste ve tartışma kanıta dayalıdır ve günlük pratiğimizde kullanılmaktadır.



© Can Stock Photo Inc./Bialasewicz

Hata 1 İBH'nın kadın fertilitésini her zaman olumsuz etkilediğine inanma

Kadın doğurganlığı ülseratif kolit veya Crohn hastalığının varlığından etkilenmez.^{1,2} Ancak, aktif hastalık kadınlarda doğurganlıkta azalma ile ilişkili bulunmuştur.⁵ Olası sebepler fallop tüpleri ve overleri de içine alacak şekilde kolonun inflamasyonu, az beslenme, depresyon, azalmış libido ve perianal hastalığa bağlı olarak disperoni olmasıdır.⁴

Doğurganlık, İleal Poş Anal Anastomoz (İPAA) yapılmış ülseratif kolitli kadınlarda azalmıştır. Yapılan birçok çalışma İPAA cerrahisi yapılan hastalarda doğurganlıkta azalma riskinin üç kat fazla olduğunu göstermiştir.⁶⁻⁸ Bu doğurganlıkta azalmanın sebebinin büyük olasılıkla fimbrialarda yıkım, hiposalfinks ve tübal obstrüksiyon oranlarının pelvik cerrahi sonrası artması olduğu belirtilmiştir. İki küçük retrospektif çalışma laparoskopik İPAA cerrahisi yapılanlarda açık İPAA yapılan hastalara göre daha az infertilite oranı saptanmıştır.^{9,10} Bu durum, laparoskopik cerrahi sonrası azalmış adezyon oluşumu ile açıklanabilir.

Genel olarak, İBH hastalarının normal popülasyona göre daha az çocukları vardır.^{11,12} Yanlış inanışlar ve bilgisizlik İBH hasta grubundaki kadınları istemli olarak çocuk yapmamaya yönlendirmektedir.^{13,14}

Hata 2 İBH'nın her zaman erkek üretkenliğini olumsuz etkilediğine inanmak

Kadın hastalarda olduğu gibi, erkek hastalarda da İBH azalmış fertilitéye tek başına sebep olmaz.¹⁵ Ancak, aktif hastalık fertilitéde azalma ile ilişkilidir. Fertilitéyi azaltan olası sebepler arasında az beslenme, depresyon ve azalmış libido varlığı yer alır.⁴

İPAA yapılmasının erkek fertilitésine etkisi araştırılmamıştır. İPAA uygulanmış erkek hastalarda erektil disfonksiyon ve retrograde ejakülasyon olabilir, ancak çalışmalar yine de cerrahi sonrası fertilitéde değişiklik olmadığını göstermiştir.^{16,17}

Genel olarak bakıldığında ise, erkek İBH hastalarının genel popülasyona göre daha az çocukları vardır.¹²

Hata 3 İBH için yazılan bütün ilaçların erkeklerde ve kadınlarda fertilitéyi olumsuz etkilediğini düşünmek

Kadın fertilitésine üzerine İBH ilaçlarının olumsuz etkisi olduğunu gösteren bir çalışma yoktur.⁸ Erkek hastalarda fertilité azaltması üzerinde etkisini değerlendiren daha fazla veri mevcuttur. Biz bu nedenle sık yazılan ilaçların İBH hastalarında erkek fertilitésine üzerine etkisi hakkındaki güncel bilgileri açıklayacağız.

Sulfasalazin geri dönüşlü ve doz ilişkili olarak hem sperm sayısı hem de motilitésini azaltır.^{18,19} Sulfasalazin bu nedenle çocuk düşünen erkeklerde başka bir 5-ASA ilacına çevrilmelidir.

Kortikosteroidler sperm motilitésini ve konstrasyonunda geri dönüşlü azalmaya sebep olurlar, ancak steroid kullanımı ile infertilite arasında ilişki yok gibi görünmektedir.^{20,21} Metotreksat ilaç kestikten birkaç ay sonra kadar uzayabilen ve düzelen oligospermiye neden olur.²²

Metotreksat teratojeniktir ve gebeliği düşünen hem erkek hem de kadında kontrendikedir.²³ Metotreksatın konsepsiyondan 4-6 ay önce kesilmesi önerilir.²⁴

Azathioprin semen kalitesini bozmadı, bu yüzden erkek İBH hastalarında fertilitéyi etkilemez.²⁵ Thiopurin (Azathioprin veya 6-merkaptopurin) kullanan erkekte hamile kalan 115 gebe kadının takibini içeren geniş prospektif çalışmada majör konjenital anomalilerde anlamlı bir artış saptanmamıştır.²⁷

Anti tümör nekrozis faktör (TNF) ilaçların erkek fertilitésine üzerine etkisi yaygın olarak değerlendirilmemiştir. İnfliksımab semen motilitésini azaltarak kalitesini etkiliyor gibi görünmektedir²⁸, ancak veriler çelişkilidir, çünkü spondilo artropati olduğu için anti TNF tedavi kullanan hastalarda kullanımlarına göre daha iyi sperm kalitesi olduğu bulunmuştur.²⁹ Adalimumabın erkek fertilitésine üzerine etkisi ile ilgili çalışma yoktur. Erkeklerde infliksımab kullanımının fetüs üzerine etkisini değerlendiren birkaç çalışmada, doğumu etkilediği ile ilgili herhangi bir kanıt bulunmamıştır.³⁰⁻³² Bu nedenle, konsepsiyon öncesi erkek hastalara infliksımab tedavisini kesmeleri önerilmez.

© UEG 2016 Kanis and van der Woude.

Cite this article as: Kanis SL and van der Woude CJ. Mistakes in inflammatory bowel disease and reproduction and how to avoid them. *UEG Education* 2016; 16: 20-23.

Janneke van der Woude and Shannon Kanis are at the Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, the Netherlands.

Correspondence to: c.vanderwoude@erasmusmc.nl
Published online: 29 June 2016

Hata 4 Gebelik olması veya gebe kalmayı istemek nedeniyle azathiopriini bırakmak

Klinik pratikte, thiopürinlerin gebelikte devamı önerilir, çünkü aktif hastalık riski thiopürin ile ilişkili risklerden çok daha ağır basmaktadır.

Azathioprin ve 6-merkaptopurin sıklıkla orta-şiddetli İBH tedavisinde kullanılmaktadır. Geçmişte, çalışmalar thiopürin kullanımı ile gebelikte yan etki raporlamışlardı (preterm doğum ve düşük doğum ağırlığında artma vb.).^{33,34} Ancak bu çalışmalarda gebelikte hastalık aktivitesi dikkate alınmamıştı ve ayrıca gebelikte hastalık alevlenmesinin preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan kontrollü çalışmalarda ise gebelikte thiopürin kullanımı ile gebelikte yan etki oluşmadığı gösterilmiştir.³⁵⁻³⁸

Gebelik esnasında, aktif metabolit olan 6-tioguanin plasentayı geçer, ancak prodrug olan azathioprin ve 6-merkaptopurin geçmez.^{39,40} İn utero thiopürine maruz kalan çocuklarda yapılan bir Hollanda takip çalışmasında 6 yaşına kadar normal büyüme ve gelişme olduğu gözlenmiştir.⁴¹ Ayrıca, devam eden ve prospektif PIANO kayıtlarında da thiopürine maruz kalmış 337 gebede komplikasyon ve konjenital anomali gözlenmemiştir.⁴²

Bir anti-TNF ile kombinasyon halinde uzun dönem remisyon sağlandıysa, konsepsiyon öncesi thiopürinin kesilmesi düşünülebilir. Ancak, hastanın ilaç kullanım hikayesi ve hastalık şiddeti dikkate alınmalıdır.

Hata 5 Anti-TNF ajanın gebelik nedeniyle veya gebe kalma isteme nedeniyle kesilmesi

Klinik pratikte, anti-TNF ajanların riskine göre aktif hastalığın riskinin ağır basması nedeniyle anti-TNF ajanlar devam edilebilir. En çok değerlendirilen ajanlar infliximab ve adalimumabdır.

Infliximab ve adalimumab'ın her ikisi de ikinci ve üçüncü trimesterde plasentayı geçen IgG1 antikorlarıdır.⁴³ İnfüntlarda ilaç seviyeleri anne anti-TNF seviyelerini geçer ve gebelik esnasında anti-TNF kesilme zamanlamasına bağlıdır.⁴⁴⁻⁴⁶ Sistemik bir derleme anti-TNF tedavisinin gebe kalmış İBH hastalarında istenmeyen gebelik komplikasyonlarını artırmadığını göstermiştir.⁴⁷ Anti-TNF tedaviye in utero maruziyetin uzun dönem etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak bir çalışmada normal doğumlarla benzer gebelik ve doğum sonrası bir yıllık seyir olduğu gözlenmiştir.⁴⁸ Ek olarak, devam eden iki çalışmanın ön sonuçlarına göre, gebelikte anti-TNF'e maruz kalmış çocukların ilk yaşlarında normal büyüme ve gelişme olduğu gözlenmiştir.^{42,48} PIANO kaydında ise, immune

modülatörler ile kombinasyon tedavisinin bebeklerde enfeksiyon riskinde artışa yol açtığı dikkati çekmektedir.

Klinisyenlerin in utero dönemde anti-TNF'e çocukların maruziyetinin uzun dönem etkileri hakkında çekinceleri olabilir. Daha önemli olanı, anti-TNF'in gebelik sürecinde uzun dönem kullanımının çocukların aşılama programına etkili olabilir, çünkü canlı aşılar anti-TNF verilen hastalarda verilmemelidir; canlı aşılar bu nedenle çocuklarda anti-TNF seviyeleri tespit edilemeyen duruma gelene kadar yapılmamalıdır. Anti-TNF tedavisi uzamış remisyonunda olan hastalarda durdurulabilir. Anti-TNF ajana maruz kalan 83 gebeyi içeren prospektif bir çalışmada, 25. gebelik haftasından erken ilacın kesilmesinin alevlenmeye yol açmadığı ve kordon kanında belirgin olarak düşük seviyelerde anti-TNF ajan miktarı ile sonuçlandığı gösterilmiştir.⁴⁶

Certolizumabpegol insan anti-TNFα monoklonal antikorunun PEG ile Fab' parçasıdır. Bu Fab' parçası plasentayı pasif difüzyon ile geçer ve infliximab ve adalimumab gibi aktif transfere ihtiyaç duymaz. Fetusa ulaşan ilaç seviyeleri bu nedenle daha düşüktür. İntrauterin Certolizumabpegole maruz kalan gebelerde sonlanımı analiz eden bir çalışma zararlı etkisinin olmadığını göstermiştir.⁴⁹

Golimumab adalimumaba çok benzeyen tam hümanize edilmiş monoklonal antikordur. Golimumab kullanıldığında gebeliğe etkisi ile ilgili sınırlı veri vardır, ancak güvenli profili diğer anti-TNF ilaçları ile muhtemelen benzerdir.³⁵

Hata 6 Relapsı gebelik boyunca tedavi etmemek

Gebelikte aktif hastalığın varlığının maternal ve fetal risklere sebep olduğu bilindiğinden, gebelik esnasında relapsın yeterli şekilde tedavisi önemlidir. Remisyon induksiyonu için gebe hastalarda gebe olmayan hastalara benzer kurallar uygulanır ve ilaç seçimi İBH'nın yaygınlığı ve ciddiyetine bağlıdır. Her ne kadar gebelikte Anti-TNF başlama ile ilgili veriler çok az olsa da^{50,51}, gebelik sürecinde anti-TNF başlamak steroid refrakter vakalarda düşünülebilir. Gebelikte thiopürin başlamak hastalığın tedaviye geç cevabı ve kemik iliği süpresyonu ve pankreatit gibi potansiyel yan etki riskleri nedeniyle önerilmemektedir.³⁵

Hata 7 Gebelik varlığı nedeniyle alt gastrointestinal sistem endoskopisi incelemesi yapmama

Gebelik süresince alt gastrointestinal sistem endoskopisi trimesterden bağımsız olarak güçlü bir endikasyon varsa yapılabilir. Uygunuz

tanısal yaklaşım suboptimal tedavi ve tanısal gecikmeye ve sonuçta tedavide gecikmeye yol açabilir, bu nedenle gebelikte endoskopi faydası zararı ile tartılarak planlanmalıdır. Gebelik esnasındaki yan etkileri spontan abortus, ölü doğum ve preterm eylem gibi varsayımlara dayanır. Güncel ASGE yönergeleri ikinci trimesterde alt gastrointestinal endoskopilerin yapılabileceğini belirtmektedir⁵², ancak bir sistematik derleme gebeliğin herhangi bir trimesteri esnasında yapılan alt gastrointestinal endoskopinin anne ve bebek için düşük risk taşıdığını göstermiştir.⁵³ Ek olarak, gebelik esnasında 47 alt gastrointestinal endoskopi işlemi yapılan 42 gebe kadında herhangi bir yan etki gebeliğin herhangi bir döneminde gözlenmemiştir.⁵⁴

Hata 8 Doğum şeklinin obstetrik doktorunun tercihi olduğunu düşünmek

Doğum şekli kararı hastaya göre değerlendirilmeli ve multidisipliner yaklaşım ile belirlenmelidir. Kadın İBH hastalarında vajinal doğumun uzun dönemde kontinansa etkisi ile ilgili sonuçlar yetersizdir. Bir gastroenterolog ve kolorektal cerrahdan alınacak bir tavsiye, obstetrisyene şu anki ve sfinkter/pelvik taban bozukluğu ile etkilenebilecek ilerideki barsak fonksiyonu ile ilgili daha dengeli bir bakış açısı sağlayabilir.

Aktif perianal hastalığı olan olgularda postpartum sfinkter veya pelvik taban bozukluğunu engellemek için sezaryen önerilmektedir.⁸ İPAA varlığı sezaryen için relative endikasyondur. İPAA sonrası kadınlarda vajinal doğumun fekal inkontinans üzerine etkisini değerlendiren birkaç çalışma vardır.⁵⁵⁻⁵⁹

Bu çalışmaların çelişkili sonuçları vardır. Toparlırsak, İBH hastalarında tercih edilecek doğum şeklinin kararı obstetrisyen, gastroenterolog ve muhtemelen bir gastroenterolojik cerrah içeren multidisipliner bir ekip tarafından ortak alınan bir kararla verilmelidir. Ek olarak, bu karar son dakikada çağırılan ve hastayı tanımayan bir obstetrisyen tarafından acil olarak değil, elektif takip vizitleri esnasında verilmelidir.

Hata 9 Doğum sonrası relaps riskinin arttığını varsaymak

Klinik pratikte, hastalar arasında halen postpartum relaps riski olduğuna dair yanlış inanışlar vardır. Ancak, hastalar gebelik sonrası herhangi bir hastalık alevlenmesi riski olmadığına ikna edilmelidir.

Bir çalışmada doğum sonrası alevlenmenin gebe olmayanlarda olan alevlenme riski ile benzer oranlarda olan yaklaşık 1/3 oranında olduğu saptanmıştır.⁸ Diğer çalışmalarda ise

gebeliğin hastalığın seyrine faydalı etki yaptığını göstermiştir. Örneğin, hastaları gebelikten 3 yıl önce ve gebelikten 4 yıl sonra takip eden küçük bir prospektif çalışmada, gebelik öncesi yıllarla karşılaştırıldığında, gebelik sonrası relapslarda azalma olduğunu göstermiştir.⁶⁰

Emziren anneler ise hastalık alevlenmesi-nin emzirme ile artmadığı konusunda telkin edilmelidirler.⁶¹ Popülasyon bazlı bir çalışmada emzirmenin hastalık alevlenmesi riskini artırmadığını ve hatta post partum dönemde alevlenmelere karşı koruyucu olabileceğini göstermiştir.⁶²

Hata 10 Thiopurin veya anti-TNF ajan kullanımı esnasında emzirmeme önerisinde bulunma

Thiopurin ajanlar (azathioprin ve 6-merkaptopurin) anne sütüne minik miktarlarda geçmektedir.⁶³ Anne sütüne geçen esas miktar ilaç alındıktan 4 saat sonra olmaktadır. Bu nedenle ilaç alımında sonra 4 saat boyunca bebekleri emzirmeme önerilir. Gebelik sürecinde azathioprine maruz kalan çocuklarda yapılan bir çalışmada emzirilen 15 bebekte 4,7 yıl boyunca herhangi bir enfeksiyon riski olmadığı gösterilmiştir.⁶⁴ Aynı zamanda, PIANO kayıtlarında maruz kalan çocuklarda gelişimsel dönemlerinde gelişme geriliği veya enfeksiyon ile emzirme arasında ilişki saptanmamıştır.⁶⁵

İnfliksımab ve adalimumab tedavisi esnasında emzirme güvenilir görünmektedir ve yaygın ve faydalı etkileri olduğundan kesilmemelidir.⁶⁶ Maternal biyolojik ajan kullanımının emzirdiği infantlarda herhangi bir yan etkiye neden olduğu bildirilmemiştir. Ancak, verilerin yetersiz olduğu da akılda tutulmalıdır. İnfliksımab ve adalimumabın her ikisi de anne sütüne düşük miktarda ekstrete edilir^{67,68} ve infantlarda bu ilaçların oral olarak alınmasının nelere neden olacağı bilinmemektedir. PIANO kayıtlarında anne sütü yoluyla infliksımab veya adalimumab'a maruz kalan infantlarda enfeksiyon ve gelişim geriliği bildirilmemiştir.⁶² Ancak, bu ilaçların uzun dönem yan etkileri bilinmemektedir ve uzun dönem güvenilirliğini doğrulamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. İlaç ve antikor seviyeleri anne sütü ve infantlarda takip edilebilir, ancak bu ölçümlerin güvenilirliği açık değildir.⁸

Menfaat beyanı: Yazarlar menfaat çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Baird DD, Narendranathan M and Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 987-994.
- Hudson M, et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58: 229-237.
- Riis L, et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1539-1545.
- Kane SV. Inflammatory bowel disease, women, and pregnancy. *Gastroenterol Hepatol* (NY) 2013; 9: 741-743.
- Ørding OK, et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-19.
- Waljee A, et al. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1575-1580.
- Rajaratnam SG, et al. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26: 1365-1374.
- van der Woude, C.J, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107-124.
- Beyer-Berjot, L, et al. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013; 258: 275-282.
- Bartels SA, et al. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg* 2012; 256: 1045-1048.
- Marri SR, Ahn C and Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 591-599.
- Mountfield R, et al. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 720-725.
- Manosa M, et al. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 427-432.
- Selinger C, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e206-e213.
- Tavernier N, et al. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 8: 847-853.
- Johnson E, et al. Morbidity and functional outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Eur J Surg* 2001; 167: 40-45.
- Davies RJ, et al. A prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1032-1035.
- Toth, A. Reversible toxic effect of salicylazosulfapyridine on semen quality. *Fertil Steril* 1979; 31: 538-540.
- Birnie GG, McLeod TI and Watkinson G. Incidence of sulphasalazine-induced male infertility. *Gut* 1981; 22: 452-455.
- Heetun ZS, et al. Review article: Reproduction in the patient with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 513-533.
- Narendranathan M, et al. Male infertility in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 403-406.
- Sussman A and Leonard JM. Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 1980; 116: 215-217.
- Food and Drug Administration access data. Methotrexate injection, USP. Lake Forest (IL): Hospira Inc; 2011. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/011719s117bl.pdf
- Mahadevan U and Matro R. Care of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 401-412.
- Dejaco C, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1048-1053.
- Hoeltzenbein M, et al. Pregnancy outcome after paternal exposure to azathioprine/6-mercaptopurine. *Reprod Toxicol* 2012; 34: 364-369.
- Akbari M, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 15-22.
- Mahadevan, U. et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 14: 395-399.
- Villiger M, et al. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1842-1844.
- Paschou S, et al. Fertility and reproduction in male patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *J Rheumatol* 2009; 36: 351-354.
- Puchner R, et al. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 765-767.
- Sands K, et al. Review article: the safety of therapeutic drugs in male inflammatory bowel disease patients wishing to conceive. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 821-834.
- Cleary BJ and Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85: 647-654.
- Norgard B, et al. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 827-834.
- McConnell RA and Mahadevan U. Use of immunomodulators and biologics before, during, and after pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 213-223.
- Casanova MJ, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 433-440.
- Coelho J, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011; 60: 198-203.
- Shim L, et al. The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2011; 5: 234-238.
- Jharap B, et al. Intrauterine exposure and pharmacology of conventional thiopurine therapy in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2014; 63: 451-457.
- Saarikoski S and Seppala M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 1100-1106.
- de Meij TG, et al. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 38-43.
- Mahadevan U, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy [abstract 865]. *Gastroenterology* 2012; 142 (issue 5, suppl 1): S-149.
- Kane SV and Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 228-233.
- Zelinkova Z, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1053-1058.
- Zelinkova Z, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 318-321.

46. de Lima A, et al. Tailored anti-TNF therapy during pregnancy in patients with IBD: maternal and fetal safety. *Gut* Epub ahead of print May 12, 2015. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309321.
47. Narula N, et al. Anti-TNF α therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1862–1869.
48. Kanis S, et al. Long term outcome of children born to IBD mothers: preliminary result from a multicenter retrospective study in the Netherlands [abstract P507]. Presented at the 10th Congress of ECCO, Barcelona, 2015.
49. Clowse ME, et al. Pregnancy outcomes in subjects exposed to certolizumab pegol. *J Rheumatol* 2015; 42: 2270–2278.
50. Aratari A, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for severe steroid-refractory ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 262.
51. Schnitzler F, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1846–1854.
52. ASGE Standard of Practice Committee, et al. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 18–24.
53. De Lima A, et al. Does lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy pose a risk for mother and child? A systematic review. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 15.
54. De Lima A, Zelinkova Z and van der Woude CJ. A prospective study of the safety of lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 519–524.
55. Hahnloser D, et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1127–1135.
56. Polle SW, et al. Effect of vaginal delivery on long-term pouch function. *Br J Surg* 2006; 93: 1394–1401.
57. Cornish JA, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007 Aug; 50: 1128–1138.
58. Seligman NS, Sbar W and Berghella V. Pouch function and gastrointestinal complications during pregnancy after ileal pouch-anal anastomosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 525–530.
59. Remzi FH, et al. Vaginal delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1691–1699.
60. Castiglione F, et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 199–204.
61. Moffatt DC, Illykij A and Bernstein CN. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2517–2523.
62. Moretti ME, et al. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2269–2272.
63. Christensen LA, et al. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1209–1213.
64. Angelberger S, et al. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine *in utero* and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 95–100.
65. Matro R, et al. Detection of biologic agents in breast milk and implication for infection, growth and development in infants born to women with inflammatory bowel disease: results from the PIANO Registry [abstract 747]. *Gastroenterology* 2015; 148 (issue 4 suppl 1): S-141.
66. Nguyen GC, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016; 150: 734–757.
67. Ben-Horin S, et al. Adalimumab level in breast milk of a nursing mother. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 475–476.
68. Ben-Horin S, et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 555–558.

Your IBD briefing

Online courses

- 'Pregnancy and IBD' from ECCO [<https://e-learning.ecco-ibd.eu/enrol/index.php?id=31>].

Algorithms

- 'Pregnancy and IBD' from ECCO [<http://www.e-guide.ecco-ibd.eu/algorithm/pregnancy-and-ibd/>].

UEG Basic Science Course

- 'IBD: models and methods' at UEG Basic Science Course 2015 [<https://www.ueg.eu/education/conference-files/?conference=107>].

UEG Week sessions

- 'Therapy update: IBD' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1433&conference=109>].
- 'Inflammatory bowel disease: Not all in the genes?' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1424&conference=109>].
- 'Small bowel imaging in Crohn's disease' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1368&conference=109>].
- 'Complications of Crohn's disease' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1464&conference=109>].
- 'IBD: What's new in 2014?' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1284&conference=76>].
- 'Environmental factors and IBD' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1142&conference=76>].
- 'Therapy update: Best use of biologics in IBD in 2014' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1204&conference=76>].

- 'IBD: New therapeutics for specific targets' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1181&conference=76>].

- 'Pregnancy and IBD' presentation from 'IBD course: Practical management of IBD patients' at UEG Week 2010 [<https://www.ueg.eu/education/document/pregnancy-and-ibd/94290/>].

Society conferences

- ECCO Congress [<https://www.ecco-ibd.eu/index.php/congresses-events.html>].
- 'IBD & Small Bowel Disease' at ESGE/ECCO Quality in Endoscopy 2013 [<https://www.ueg.eu/education/conference-files/?conference=52>].

Guidelines

- van der Woude, C.J., et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 107–124 [<https://www.ueg.eu/education/document/the-second-european-evidenced-based-consensus-on-reproduction-and-pregnancy-in-inflammatory-bowel-disease/125372/>].
- ECCO guidelines [<https://www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/ecco-guidelines-science/published-ecco-guidelines.html>].
- Mowat C, et al. on behalf of the IBD section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011; 60: 571–607 [<http://gut.bmj.com/content/60/5/571.abstract>].
- Nguyen GC, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016; 150: 734–757. [[http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(15\)01773-4/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(15)01773-4/abstract)].

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografideki hatalar ve bunları önleme yolları

Mathieu Pioche, Jérôme Rivory ve Thierry Ponchon

Çeviri: Doç. Dr. Erdem Akbal

Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), safra ve pankreatik kanalların değişik hastalıklarının tedavisinde kullanılan yaygın bir tekniktir. Ancak bu teknik nadir fakat şiddetli morbidite ile ilişkilidir. ERCP ile ilişkili istenmeyen olayların bazıları yapılan hatalarla direk olarak ilişkilidir ve bu nedenle bunlardan korunmak gerekir. Burada ERCP sırasında yaygın ve yüksek etkisi olan 10 hatayı ve bunları nasıl engelleyebileceğimizi tartıştık.



Resim J. Rivory'e aittir.

Hata 1 Terapötik amacı olmadan ERCP yapılması

Endoskopik ultrasonografi (EUS) ve magnetik rezonans kolanjiopankreatografideki (MRCP) gelişmeler ile birlikte ERCP şimdilerde taş çıkartılması ve stentleme gibi tedavisel kullanım için kesin olarak sınırlandırılmıştır. Safra yollarındaki taşların tanısında ERCP iyi bir işlem değildir, sensitivitesi yalnızca % 70 iken, EUS % 95 sensitiviteye sahiptir. ERCP sonrasında morbidite oranları düşük olmaktan uzaktır ve açık bir şekilde tanı için EUS ve MRCP kullanılması, daha sonra tedavi gerektiğinde ERCP yapılması önerilmektedir.¹ Tanısal ERCP için tek endikasyon, biliyer stenoza doku örneklemesi olmakla birlikte, ancak bu durumda bile kolanjiiti önlemek ve biliyer stenozisi tedavi etmek için sıklıkla stentleme yapılır.

Hata 2 Pankreatit, kanama, perforasyon gibi olası komplikasyonlar hakkında hastayı bilgilendirmeden ERCP'ye başlanması

Sfinkterotomi ile birlikte safra kanalının endoskopik kanülizasyonu, yaklaşık olarak % 5 akut pankreatit, % 4.5 kanama ve % 0.1 oranında perforasyona neden olabilir.² Pankreatit için başlıca risk faktörleri iyi bilinmelidir. Oddi sfinkter disfonksiyonuna sahip genç kadın, ana pankreatik kanalın tekrarlayan kanülizasyonu ve kontrast madde verilen kişilerde ERCP sonrasında akut pankreatit gelişme riski yüksektir.³ Pankreatit genellikle hafiftir ve kendini sınırlar. Vakaların % 90' dan fazlasında konservatif yaklaşım yeterlidir.⁴ Kanama ve perforasyon komplikasyonları yaklaşık % 1 vakada görülür⁵ ve çoğunlukla endoskopik hemostaz, klipsleme ya da stentleme ile konservatif olarak tedavi edilir. Diğer

endoskopik işlemlerden daha fazla olmakta olan komplikasyonlar için de, hastaya işlemin yararları ve komplikasyonları hakkında kapsamlı bir açıklama yapın ve komplikasyon meydana gelmesi durumunda olası medico-yasal durumların önüne geçmek için hastanın tıbbi dosyasını kaydedin.

Hata 3 Kanamayı engellemek için balon sfinkterotomi ile yapılan sfinkter dilatasyonunun sistematik olarak tercih edilmesi

ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) rutin ERCP'deki sfinkteromiye alternatif olarak endoskopik papiller balon dilatasyonunu, akut pankreatit riski nedeniyle önermemektedir.⁶ Bununla birlikte endoskopik papiller balon dilatasyonu antikoagülan ilaç kullanımı olan akut olarak düzelme olasılığı olmayan acil ERCP gerektiren (septik şok nedeniyle) seçilmiş hastalarda avantajlı olabilir.⁷ Eğer bu teknik kullanılacaksa sfinkterin dilatasyonu için dilatasyon süresi 1 dakikadan uzun olmalıdır.⁴

Hata 4 Safra kanalına kolayca girilemediğinde, tekniği değiştirmeden tekrar tekrar kanülizasyon denemelerinde Post ERCP akut pankreatitinin önlenmesi ile ilişkili pankreatik kanal stentlemesinin rektal non steroid antiinflamatuvar ilaç uygulamasının unutulması

Kanülizasyonun başarısız olduğu durumlarda ESGE tekniği değiştirerek mümkün olduğu kadar pankreatit riskini azaltmak için kanülizasyon sayısının azaltılmasını önermektedir.⁶ ESGE pankreatik kanalın yanlışlıkla tekrarlayan kanülizasyon

durumunda, biliyer kanülizasyona destek teknik olarak pankreatik guide wire kullanımının kısıtlanmasını önermektedir. Eğer bu metot kullanılacaksa kontrastlı yöntem yerine guide wire kullanılarak derin biliyer kanülizasyon yapılmalı ve profilaktik pankreatik stent yerleştirilmelidir.⁶ ESGE'ye göre needle knife fistülotomi, papillaya kadar genişlemiş safra yolu olan hastalarda tercih edilmesi gereken precut sfinkterotomi tekniğidir. Konvansiyonel precut ve transpankreatik sfinkterotominin komplikasyon ve başarı oranları benzerdir. Eğer konvansiyonel precut seçilecek ve pankreatik kanülizasyon kolaylıkla yapılıyorsa ESGE küçük çaplı (3 Fr ya da 5 Fr) pankreatik stentin takılarak kesme için guide olarak kullanılmasını ve ERCP sonunda minimum 12-24 saat kalmasını önermektedir.⁶

Diklofenak rektal yolla uygulanan NSAİ ilaçların post ERCP pankreatitini önlemedeki faydaları, farklı çalışmalardan elde edilen karşıt sonuçlardan dolayı tartışmalıdır.^{8,9} Bununla birlikte birçok çalışmada NSAİ ilaçların etkinliği gösterilmiştir¹⁰ ve günümüzde ESGE rektal yolla NSAİ kullanımını önermektedir.⁶ ESGE kılavuzlarında aynı zamanda yüksek riskli hastalarda da (Oddi sfinkter disfonksiyonu, multiple pankreatik kanülizasyon, genç kadınlar gibi) 3 Fr ya da 5 Fr ile pankreatik stentlemeyi önermektedir.⁶

Hata 5 Özellikle intrahepatik safra kanallarında taş ve stenoza tanısında safra kanalları opafikasyonunun tam olarak elde edilememesi (komplet haritalandırma)

Hiler stenoza vakaları dışında, yüksek kolanji riski yüzünden (aşağıya bakınız) intrahepatik safra ağacının tam haritalanması intrahepatik

© UEG 2016 Pioche et al.

Cite this article as: Pioche M, Rivory J and Ponchon T. Mistakes in endoscopic retrograde cholangiopancreatography and how to avoid them. UEG Education 2016; 16: 24-26.

Mathieu Pioche, Jérôme Rivory and Thierry Ponchon are at the Department of Endoscopy and Gastroenterology, Edouard Herriot Hospital, Lyon, France, and INSERM U1032, LabTau, Lyon, France

Correspondence to: mathieu.pioche@chu-lyon.fr
Published online: 27 July 2016

taş yada stenoz gibi tekrarlayan kolanjiti açıklayacak ek hastalık saptanması durumunda önerilmektedir. Opafikasyon belli bir basınçla ve ekstraksiyon balonu kullanarak, duodenumdan kontrast sızıntısı engellenerek yapılmalıdır. Yapıların süper pozisyonundan kaçınmak ve safra kanalının yerleşimini anlamak için farklı eksenlerden farklı görüntülerin alınması gereklidir. İntrahepatik safra kanallarındaki tüm segmentler görüntülenmeli ve tek tek analiz edilmelidir. Aslında MRI (MRCP: Magnetik rezonans kolanjiopankreatografi) de efektiftir ve MRI ile kombine edilen ERCP, safra yollarının opafikasyonu ve hastaların X-ray'e maruziyetinin azaltılmasında diğer bir seçenektir.¹¹

Hata 6 Hiler stenoz durumlarında, MRCP ile obstrukte safra yollarının haritalamasını yapmadan drenaj için ERCP'ye başlanması

Hiler stenoz vakalarında MRCP ile obstrukte safra yollarının haritalamasını yapmadan ERCP'ye başlanması, kaçınılması gereken majör hatalardan biridir.^{11,12} Oklude safra yollarının opafikasyonu, eğer kanal stent ile drene edilemezse kolanjite yol açabilir.⁴ ERCP öncesinde hassas haritalandırma ve hassas drenaj stratejisine gereksinim vardır.¹² Hangi teknik kullanılmalıdır? (ERCP, perkutanöz drenaj ve acil cerrahi rezeksiyon). Hangi kanal drene edilmelidir? Kaç kanal drene edilmelidir? Bir stratejiye sahip olmak kateterizasyona ve yalnızca drene edilmesi gereken alanların injeksiyonuna olanak sağlar.

Hata 7 Histaolojik tanısı olmayan hiler hastalık vakalarında bir ya da birden fazla kapsız metalik stent yerleştirilmesi

Kolanjit ve kolanjiokarsinom arasında ayırıcı tanı zordur ve birkaç biopsi ve fırça biopsi örneklemesi ile histolojik analiz gerekebilir.¹³ Primer sklerozan kolanjit ya da neoplastik vakalarda bir ya da birkaç tane metalik stent yerleştirilmesi kemoterapi ile geri dönüşlü olan hastalarda stentin çıkartılması çoğunlukla mümkün olmadığından bir hatadır. Hastalarda stent obstruksiyonu ve tekrarlayan kolanjitler sekonder sklerozan kolanjit ve/veya kolestatik siroz için risktir.^{14,15} Hatta kapsız metalik stent yerleştirilmesi daha fazla biliyer örneklemeyi engelleyebilir. Uzman önerisi kesin teşhise kadar plastik stentlerin yerleştirilmesi ya da silikon tüp ile perkutanöz drenaj yapılmasıdır.

Hata 8 Biliyer kaçak vakalarında fistülün açık bir şekilde görüntülenmesini yapmadan sfinkterotomi yapılması

ERCP cerrahi sonrasındaki biliyer kaçakların

durdurulmasında çok etkili olabilir.¹⁶ Lokalizasyona ve ilişkili safra lezyonlarına bağlı olarak farklı seçenekler kullanılmalıdır (örneğin yalnızca papillatomi, nazobiliyer drenaj, stentleme, taş çıkartılması). Özellikle parsiyel hepatektomi sonrası gelişen intrahepatik safra kanalından olan kaçaklarda ilk basamak ERCP ile safra kaçığının gösterilmesi ve buradaki hata kaçığı göstermeden tedavisel işlemlerin yapılmasıdır.^{16,17} Gerçekten safra kaçığı karaciğer rezeksiyonlarında biliyer ağacın geri kalanındaki safra kanallarından kaynaklanabilir. ERCP' den önce MRCP herhangi bir sektörün dışlanıp eklenmediğini ve safra yolu defektini lokalize edip etmediğini doğrulamak için zorunludur. Hastaya herhangi bir faydası olmadan akut pankreatit gibi ek risk oluşturacağından safra kaçığına ait ilk örnekler görülmeden sfinkterotomi yapılmamalıdır.³ Safra kaçığı şüphesinde ilk kontrast örneğinde, kaçak görüntülenemediğinde orta derece basınç altında kontrast injeksiyonu önerilmektedir, balon oklüzyonu ile yapılabilir. (Uzman önerisi)

Hata 9 Postkolesistektomi biliyer stenoz vakalarında hepatik safra kanalı ve sistik kanal güdüğünün karıştırılması

Zor kolesistektomiye takiben gelişen biliyer stenoz çoğunlukla ana hepatik kanal seviyesindedir. Stenoz hidrofilik guide ile bile çoğunlukla zor geçer. Sistik kanal güdüğü ve oklude ana hepatik kanalın karıştırılması en sık görülen hatadır. Guide wire, tekrarlayan itmelerde sistik kanal güdüğü içerisine girer. Floroskopide iki kanal süperimpoze olur, fakat burada olası iki çözüm vardır. İlk olarak her zaman sistik kanal güdüğünün süperimpoze olabileceğini ve stenotik ana hepatik kanalı taklit edebileceğini düşünün. İkinci olarak her iki kanalın görüntüsünü ayırmak için radyolojik aksı değiştirmek.

Hata 10 Mirizzi sendromunun kolanjiyelüler karsinomayı taklit edebileceğini veya ilişkili olabileceğini göz ardı etmek

Mirizzi sendromu tip 1, safra kesesi boynunda ya da sistik kanaldaki impakte taş nedeniyle oluşan ana safra kanalındaki kompresyondur.^{18,19} Bu kompresyon obstruktif sarılığa neden olur ve tanısı ve tedavisi de değişiklik gösterir. Vakaların üçte birinin safra kesesi karsinomu ile ilişkili olduğu ve kolanjiokarsinomayı da maskeleyebileceği rapor edilmiştir. Sistik kanal yada safra kesesi duvarındaki kalınlaşma, kolanjiokarsinoma ile ilişkili olduğunu doğrulamak ya da olmadığını dışlamak için yeterince spesifik

değildir. Sendromun yönetiminde çoğunlukla endoskopi ve cerrahi yaklaşım gerekir. Düşük cerrahi riski olan hastaların tedavisinde tekrarlayan endoskopik müdahalelerden kaçınılmalıdır.^{19,20}

Menfaat beyanı: Yazarlar menfaat çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Polkowski M, et al. Endoscopic ultrasound versus endoscopic retrograde cholangiography for patients with intermediate probability of bile duct stones: a randomized trial comparing two management strategies. *Endoscopy* 2007; 39: 296–303.
2. Katsinelos P, et al. Risk factors for therapeutic ERCP-related complications: an analysis of 2,715 cases performed by a single endoscopist. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol* 2014; 27: 65–72.
3. Dickinson RJ and Davies S. Post-ERCP pancreatitis and hyperamylasaemia: the role of operative and patient factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 423–428.
4. Vandervoort J, et al. Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 652–656.
5. Christensen M, et al. Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 721–731.
6. Dumonceau J-M, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—updated June 2014. *Endoscopy* 2014; 46: 799–815.
7. Veitch AM, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut* 2016; 65: 374–389.
8. Levenick JM, et al. Rectal indomethacin does not prevent post-ERCP pancreatitis in consecutive patients. *Gastroenterology* 2016; 150: 911–917.
9. Sethi S, et al. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43: 190–197.
10. Elmunzer BJ, et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414–1422.
11. Hintze RE, et al. Clinical significance of magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) compared to endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1997; 29: 182–187.
12. Soares KC, et al. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014; 3: 18–34.
13. Draganov PV, et al. Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: a prospective, long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 347–353.
14. Clinicopathologic session; biliary cirrhosis secondary to extrahepatic obstruction. *Prensa Médica Mex* 1950; 15: 119–122. Spanish.
15. Warter J and Sacrez A. The problem of complicated jaundice (hepatitis-extrahepatic biliary obstruction syndrome). *Strasbg Méd* 1962; 13: 666–676. French.
16. Pioche M and Ponchon T. Management of bile duct leaks. *J Visc Surg* 2013; 150: S33–S38.
17. Dechêne A, et al. Endoscopic management is the treatment of choice for bile leaks after liver resection. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 626–633.e1.

18. Kumar A, et al. Mirizzi's syndrome: lessons learnt from 169 patients at a single center. *Korean J Hepato-Biliary-Pancreat Surg* 2016; 20: 17-22.
19. Elhanafy E, et al. Mirizzi Syndrome: how it could be a challenge. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 1182-1186.
20. Hazzan D, et al. Combined endoscopic and surgical management of Mirizzi syndrome. *Surg Endosc* 1999; 13: 618-620.

Your ERCP briefing

UEG Week sessions

- 'Therapy update: ERCP' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1434&conference=109>].
- Management of bile duct stones' session at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1394&conference=109>].
- 'Prevention of post-ERCP pancreatitis: Valuable tools to keep in your pocket' presentation in the 'Acute pancreatitis: A clinical challenge' session at UEG Week 2015. [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1359&conference=109>].
- 'Live endoscopy' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1111&conference=76>].
- 'Failed ERCP: What options do we have' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1138&conference=76>].
- 'Ensuring quality in ERCP' presentation in the 'Quality endoscopy: From East to West' session at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1172&conference=76>].

Society conferences

- 'Diagnostic ERCP v MRCP in children' presentation in the 'Live endoscopy day with lectures on therapeutic endoscopy' session at ESPGHAN Summer School Sheffield 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1500&conference=137>].

- 'Hepatology' session at ASNEMGE Summer School 2012 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1010&conference=31>].

Standards and Guidelines

- Dumonceau J-M, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Updated June 2014. *Endoscopy* 2014; 46: 799-815 [<https://www.ueg.eu/education/document/prophylaxis-of-post-ercp-pancreatitis-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-guideline-updated-june-2014/125509/>].
- Dumonceau J-M, et al. Radiation protection in digestive endoscopy: European Society of Digestive Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2012; 44: 408-424 [<https://www.ueg.eu/education/document/radiation-protection-in-digestive-endoscopy-european-society-of-digestive-endoscopy-esge-guideline/125969/>].
- Boustiere C, et al. Endoscopy and antiplatelet agents: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 445-458 [<https://www.ueg.eu/education/document/endoscopy-and-antiplatelet-agents-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-guideline/125975/>].

Akut pankreatit yönetiminde yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Georg Beyer, Peter Simon, Julia Mayerle ve Markus M. Lerch

Çeviri: Doç. Dr. Yusuf Serdar Sakin

Akut pankreatit pankreasın sık gözlenen inflamatuvar bir bozukluğudur ve insidansı dünya çapında artmaktadır. 2009 yılında ABD’de gastroenteroloji servislerinden taburcu edilen hastalarda en sık bildirilen tanı akut pankreatittir ve hastane yatışı sırasında meydana gelen mortalitenin beşinci en sık sebebidir.¹ Yüksek hastalık maliyeti nedeniyle, sağlık harcamalarında batılı ülkelerde, yıllık 1 milyon kişiye 4–7 milyon dolar gibi hatırı sayılır bir yüke neden olmaktadır.^{2,3} Ana şikayetler; karın üst kadranda şiddetli ağrı (sıklıkla ani başlangıçlı), bulantı, kusma, şişkinlik ve ileus belirtilerini içerir. Birçok olguda sarılıkta bulunmaktadır. Tanı, uluslararası bir uzlaşi ile kabul edildiği gibi üç kriterden ikisinin olması ile konmaktadır. Bunlar; ani başlangıçlı üst karın ağrısı, normalin üç katının üzerine çıkmış serum amilaz veya lipaz enzim aktivitesi artışı ve pankreasta inflamasyon ile uyumlu görüntüleme bulgularıdır.^{4,6}



Resim G. Beyer’e aittir.

Akut pankreatit gelişiminde açık ara ile en sık görülen risk faktörleri aşırı alkol kullanımı ve safra taşı hastalığıdır. Tanımlanmış birçok genetik mutasyon tek başına veya genetik olmayan faktörlerle pankreatite neden olabilirler. Pankreatit gelişimine neden olduğu bilinen bazı ilaçlar mevcuttur. Sigara da pankreatit oluşumunu artırabilmektedir. Tanı konan hastaların % 80–85’inde hastalık hafif geçmektedir ve yeterli miktardan biraz fazla sıvı desteği, yeterince analjezikler ve destek tedavisi ile tamamen iyileşirler. Kalan hastalarda, orta şiddetli pankreatit ile pankreatik nekroz, ciddi sepsis veya abdominal kompartman sendromu gibi ağır komplikasyonlarla birlikte olan şiddetli akut pankreatit gelişir. Bu hastalar çoklu organ yetmezliği ve ölüm açısından hayati tehlikededirler ve multidisipliner yoğun bakım ihtiyacı gösterirler. Hastalığın seyri ve komplikasyon gelişimini hesaplamak zor olduğundan, vaka yükü fazla olan özelleşmiş merkezlerde tedavi önerilir.⁴

Burada, biz akut pankreatit hastalarını takip ederken sık görülen kritik karar verme noktaları ve hataları tartışacağız. Bu tartışma tıbbi literatüre ve birçok yıllık klinik tecrübeye dayanmaktadır.

Hata 1 Yeterince sıvı vermekte başarısız olma

Erken ve yeterli sıvı replasmanı akut pankreatit tedavisinin köşe taşı ve tanı konduktan sonraki ilk 48 saatteki muhtemelen en önemli kısmını oluşturur. Her ne kadar çalışma sayısı sınırlı olsa da üçüncü bölgeye sıvı sekestrasyonu akut pankreatitte erken dönemde sık gözlenen bir durumdur ve acilen tedavi edilmezse pankreatik nekroz ve organ yetmezliği ile sonuçlanabilir.^{7,9} Akut pankreatit seyrinin ciddiyetini takip etmek için hematokrit, kan üre seviyesinde artma veya kreatinin seviyesinin normalin üzerine çıkması gibi erken belirteçler bulunmuştur ve bu bulgular direk olarak intravasküler sıvı durumu ve

organ perfüzyonu ile ilişkilidir.^{10,11} Bu nedenle, başvurudan sonra 2 gün içinde, sıklıkla 6 litre veya daha fazla miktarda kristalloid ve/veya kolloid solüsyonları ile agresif sıvı desteği önerilmektedir.^{12,13}

Bir dizi çalışma sonrası aşırı agresif yaklaşımın gerekli faydayı sağlamadığını ve hatta zararlı olabileceğini biz de yeni öğrendik. Art arda yayınlanmış iki randomize kontrollü çalışma, 10 ml/kg vücut ağırlığı üzerinde veya hematokritte 48 saat içinde % 35’in altına düşecek şekilde hemodilüsyona neden olan aşırı hızlı sıvı replasmanının hastaları mekanik ventilasyon, sepsis ve ölüm riskine soktuğunu göstermiştir.^{14,15} Ek olarak, değişik sebeplerden (sadece

pankreatit değil) sıvı replasmanı yapılan yoğun bakım hastalarında 7.5 litreyi aşan sıvı verilmesi durumunda akut pankreatitin en önemli ölümcül komplikasyonlarından biri olan abdominal kompartman sendromu ve intraabdominal hipertansiyon riskini artırdığı gösterilmiştir.^{16,17}

Sıvı replasmanı için yapılan prognostik çalışmalardan elde edilen fizyolojik ve laboratuvar parametreler kullanılarak yapılan değişik yaklaşımlarla hedefe yönelik sıvı replasmanı için değişik yaklaşımlar yapılmıştır, ancak bu yaklaşımlar hem pankreatit hem de nonpankreatit hastalarında iyileşme sağlamamıştır.^{15,18,19} Bu çelişkili veriler ışığında, çalışmalara ve uzman görüşüne dayanarak güncel yönergeler orta düzeyde agresif sıvı resüsitasyonu ile pragmatik bir yaklaşım önermektedirler.⁵ Şu an için daha ileri kanıtlar yokken, hastalara kolloidler yerine kristalloid sıvılar 5–10 ml/kg dozunda aşağıda belirtilen hedefleri sağlamak için verilebilir:

- Uygun analjezik tedavi ile birlikte kalp hızını 120 vuruş/dk altında tutmak
- Ortalama arter basıncını 65–85 mmHg arasında tutmak ile birlikte idrar çıkışının 0.5 ml/kg/saatten fazla olmasını sağlamak
- Hematokrit % 35–44 arasında olması

Alternatif olarak, termodilüsyon ve stroke hacmi değişkenleri gibi yeni teknikler ihtiyaç duyulan sıvı replasmanının miktarını belirleyebilir. Aynı zamanda, doktorlar hastalarda oluşabilecek aşırı sıvı yüklenmesini solunum sayısı veya artan oksijen ihtiyacı varlığı gibi göstergelerle dikkatlice takip etmelidirler. Eşlik eden kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı veya böbrek hastalığı varlığında geniş miktarlarda sıvı tutma yeteneği azalacağından bu hastalarda sıvı yüklenme riski artmıştır.^{6,20} İntra abdominal basınç eğer hastalarda ciddi

© UEG 2016 Beyer et al.

Cite this article as: Beyer G, et al. Mistakes in the management of acute pancreatitis and how to avoid them. *UEG Education* 2016; 16: 27–30.

Georg Beyer, Peter Simon, Julia Mayerle and Markus M. Lerch are at the Department of Medicine A, University Medicine Greifswald, Germany.

Correspondence to: georg.beyer@uni-greifswald.de
Published online: 24 August 2016

hastalık belirtileri var veya genel durumda açıklanamayan bir kötüleşme oluyorsa intra-vezikal kateter sistemleri ile intraabdominal basınç aralıklarla takip edilmelidir.

Hata 2 Akut pankreatit ve kolanjitli hastalarda ERCP'yi geciktirmek

Safra taşı hastalığı akut pankreatitin önde gelen sebebidir. Hastalar sıklıkla kolesistolithiasis hikayesi ve başlangıç semptomu sağ üst kadranda ağrı olacak şekilde kolestat semptomları ile başvururlar. Akut pankreatite sıklıkla daha önce bilinen safra yolları hastalığı olmasa bile sarılık ve karaciğer fonksiyon testi sonuçlarında bozukluk eşlik eder. Pankreasın başında inflamasyon ile birlikte peripankreatik, papiller veya duodenal ödem koledokolithiasis olmasa bile biliyer tıkanmaya yol açabilir.

Tanısal ERCP her ne kadar pankreatik hastalık değerlendirmesinde değerini kaybetmiş olsa ve akut pankreatit hastalarında endoskopik yaklaşımlardan mümkün olduğunca uzak durulması gerektiği bilinse de (aşağıda tartışılacaktır), taş çıkarma ve/veya safra yolu stentlemesi için erken ERCP ve sfinkterotomi

(24 saat içinde) ihtiyacı akut pankreatitin erken dönem tedavisinde kritik bir karardır. Yönergeler eşlik eden ortak safra kanalı tıkanması ve kolanjit bulguları varsa ERCP önermektedirler.^{4,5} Eğer biliyer pankreatit seyri hafif olacak şekilde tahmin ediliyorsa ve ortak safra kanalında taş görünmüyorsa, potansiyel olarak işlemin faydası eşlik eden ek girişim sonrası komplikasyonlara üstün olmayacağından hastalar ERCP yapılmadan takip edilebilir.²¹ Birçok biliyer pankreatit olgusunda, geçici pankreatik kanal obstrüksiyonu yaparak hastalığı tetikleyen ve dolayısıyla pankreatiti indükleyen taş çoktan duodenuma düşmüştür ve artık girişimsel olarak çıkarılmaya ihtiyaç yoktur.

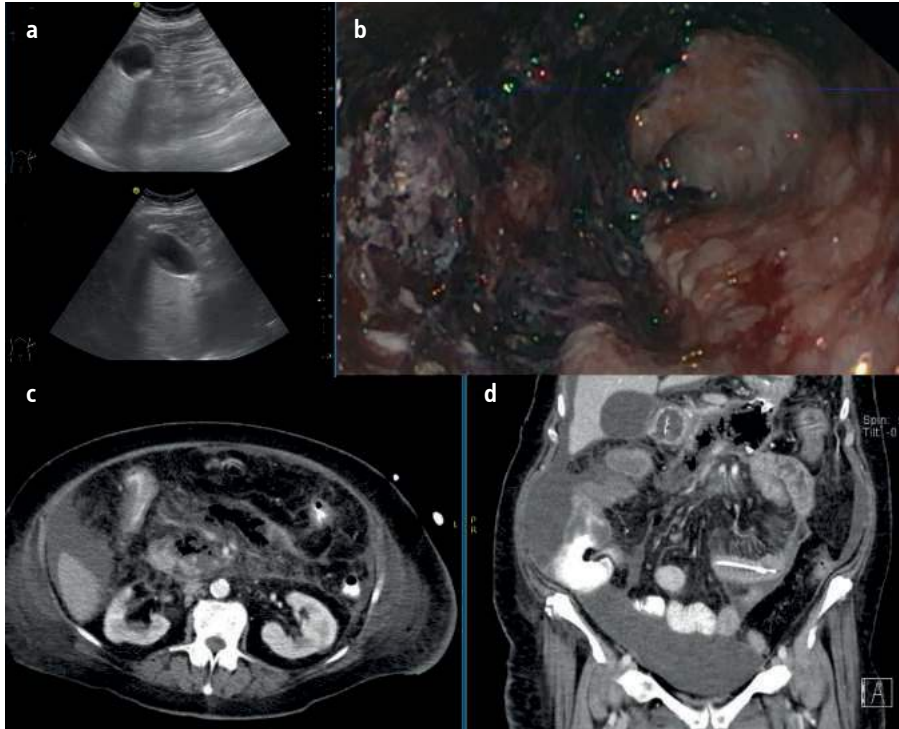
Kolanjiti olmayan ama açıklanamayan karaciğer fonksiyon testi bozukluğu veya safra taşı hikayesi olan hastalara MRCP veya EUS tetkiklerinden birinin yapılarak tıkanan taşın varlığının değerlendirilmesi gereksiz ERCP'den kaçınmayı sağlar. EUS yüksek rezolüsyonu ile daha duyarlıdır, ancak MRCP daha yaygındır ve daha az operatör bağımlıdır.

Eğer akut pankreatit tanısı noktasında kolanjiti düşündürülen güçlü bulgular ve endikasyon varsa, herhangi bir safra kanalı taşı

bulgusu olmasa dahi, ERCP ve sfinkterotomi ertelenmeden yapılabilir. Çünkü kolanjit hızlıca kolanjiyosepsise ilerleyebilir, hastayı yüksek oranda organ yetmezliği ve ölüm riskine maruz bırakır. Biliyer drenajın sağlanması hastalarda bu nedenle öncelikli olmalıdır. Kolanjit olmadan koledokün taş ile obstrüksiyonunda ERCP için optimal zaman bilinmemektedir.²² Prospektif gözlemsel bir çalışmada ciddi pankreatit beklenen hastaların acil ERCP'den fayda görebileceği belirtilmiştir.²³ Kolanjit olmaksızın belirlenmiş ciddi biliyer pankreatitte erken ERCP'nin rolünü belirlemek için yapılmakta olan randomize çok merkezli bir çalışma Hollanda'da devam etmektedir.²⁴ Günümüzde, erken ERCP yapılması impakte taşın indüklediği kolanjit durumunda pankreatit durumundan daha fazla fayda sağlamaktadır.

Hata 3 Biliyer pankreatitli hastada kolesistektomiye geciktirme

Biliyer pankreatitli hastalarda mobil safra taşlarının kaynağı safra kesesi alınmazsa pankreatitin yüksek tekrarlama riski vardır. Girişim zamanlamasının hastalığın seyrine bağlı olduğunu tekrar belirtmek gerek. Hafif biliyer pankreatiti olan hastalarda, kolesistektomi hastane yatış esnasında güvenle yapılabilir.²⁵ Alternatif olarak sfinkterotomi yapılması, tekrarlayan pankreatit riskini yok etmeye bile azaltabilir. Ancak, ERCP daha önce belirttiğimiz gibi, hafif şiddetli hastalara nadiren yapılır. Profilaktik sfinkterotomi komorbiditeleri nedeniyle cerrahiye uygun olmayan hastalarda düşünülebilir.²⁶ Ciddi biliyer pankreatit nedeniyle takip edilen hastalarda kolesistektomi, walled-off nekroz (WON) oluşumu veya pankreatik koleksiyonun çözülmesine kadar ertelenebilir ve daha sonra güvenle yapılabilir. Safra kesesinin alınmasını başvurudan 6 hafta sonrasına erteleme pankreatiti de içeren tekrarlayan biliyer olayların riskini artırır ve kaçınılmalıdır (Şekil 1).



Şekil 1 | Hipertansiyon, diyabet ve böbrek taşı geçirmiş olan 74 yaşındaki kadın hasta, GI servisine ilk kez Mayıs 2015'te, tespit edilmemiş safra taşı sebebiyle oluşan hafif akut pankreatit şikayetiyle başvurdu. (a). ERCP, devam eden kolestat veya kolanjit bulgusu olmadığından ERCP endikasyonu yoktu. Hastanın kaldığı süre boyunca kolesistektomi uygulanmadı ancak çıkışında randevu verildi. Hasta kolesistektomi randevusuna gelmedi ve hastanemizin tabibinden çıktı. Ekim 2015'te hasta, biliyer pankreatit, multi organ yetersizliği, infekte pankreas ve retroperitoneal nekroz pankreatik kanal (c,d) bütünlük bozulması ile başvurdu. hastaya perkütan dren transgastrik metal stent uygulama ve transpapiller stentleme uygulandı. Defalarca hospitalize edilen ve endoskopik nekrozektomi (b) uygulanan hasta nihayetinde ancak olayın başlangıcından bir yıl sonra mayıs 2016'da kolesistektomi operasyonuna alınabildi.

Hata 4 Akut nekrotizan pankreatit için erken cerrahi veya endo skopik girişim

10 yılı geçkin bir süreçte akut nekrotizan pankreatitte tedavi yaklaşımı büyük ölçüde değişmiştir. Uzunca süre, pankreatik nekroz tedavisi için hasta sayısı çok olan ileri merkezlerde bile yüksek komplikasyon oranı ve belirgin mortalite ile seyreden açık cerrahi nekrozektomi tedavisi uygulandı. Ancak, yapılan birçok çalışma akut pankreatik nekroz yönetiminde iki ana prensibe doğru kayma eğilimine yol açtı. Birincisi; akut pankreatitte girişimler mümkün olduğunca başlangıçtan en az 4 hafta sonrasına ertelenmeli, ikincisi; ilk önce cerrahi girişim yerine endoskopik veya minimal invaziv

drenaj prosedürleri ile başlanacak şekilde basamak yaklaşımı yapılmalıdır.

Girişim yapılması için endikasyon sağlayan kanıtlar ise sepsisin devam eden bulguları ile birlikte yüksek enfeksiyon şüphesi veya enfeksiyon varlığı belirtileri taşıyan nekrotik birikimin görüntüleme ile gösterilmesidir. Girişimi gerekli hale getiren diğer sebepler ise, hastada sürekli kötülük hali, diskonnekte kanal sendromu, gastrik çıkış yolu obstrüksiyonu veya pankreatik fistül varlığıdır. Klinik tecrübeler enfekte pankreatik nekrozu yeterince walled off (ör., WON periyodu öncesi) olmadan nekrozu tedavi etme girişimi yüksek teknik başarısızlık ve koleksiyon rüptürü veya kateter yer değiştirmesi veya kanamaya bağlı yan etkilerle birlikte yüksek teknik başarısızlığa neden olduğunu göstermiştir. Ek olarak, her ne kadar bu subgrup tam olarak tanımlanmamış olsa da, bazı hastalarda nekrotik koleksiyonlar sadece antibiyotik ve destek tedavisi ile konservatif olarak tedavi edilebilir.²⁷ Endoskopik stentleme (double pig-tail stentler veya kendiliğinden genişleyebilir metal stentler gibi) veya perkutan retroperitoneal tüpler ile enfekte nekroz drenajı hastaların önemli bir yüzdesinde koleksiyonun cerrahisiz çözülmesini sağlamaktadır. Bu nedenle, bir drenaj prosedürü öncelikle düşünülmelidir. Drenaj ve irrigasyon iyileşme sağlamazsa, endoskopik veya perkütanöz yolla minimal endoskopik nekrozektomi düşünülebilir.

Randomize bir çalışma, endoskopik nekrozektominin cerrahi nekrozektomiye üstün olduğunu göstermiştir.²⁸ Debridman, pankreatik rezeksiyon veya koleksiyon drenajı için açık cerrahi daha önce bahsedildiği gibi, durumunda düzelme olmayan hastalara saklanmalıdır.^{4,5}

Hata 5 Profilaktik antibiyotik uygulamak

Yeni yayımlanan iki meta-analiz ışığında, batıda yayımlanmış yönergeler akut pankreatit hastalarında rutin antibiyotik kullanımını desteklememektedir. Bu nedenle, sistemik antibiyotiklerin pankreatik kaynaklı olsun veya olmasın enfeksiyon bulguları olması veya bulgu olmasa da yüksek olasılıkla enfeksiyon varlığının düşünülmesi durumunda başlanması önerilmektedir.^{4,5} Ancak, günlük pratiğimizde akut pankreatit sıklıkla sistemik inflamatuvar immün cevap sendromu veya başvuru esnasında ciddi hastalık belirtileri gösterdiğinden, enfeksiyon riski belirlenmesinin çok zor olduğu kabul edilmektedir. Bu, pankreatitte ya steril pankreatik inflamasyon ya da sepsis tarafından oluşturulmaktadır.

Aksine, 6 randomize kontrollü çalışmaya dayanarak yayınlanan en son Japon yönergesinde erken (48-72 saat) antibiyotik profilaktik olarak başlanması ciddi ve nekrotizan

pankreatitli hastalarda mortaliteyi ve enfekte nekroz oranını azaltabileceği belirtilmiştir.^{6,29} Bu bulgular ciddi hastalık varlığında profilaktik antibiyotiklerin rolü ve bu hastalarda daha fazla çalışma yapılması açısından açık kapı bırakmıştır. Günümüzde, profilaktik antibiyotik önerilmektedir, ancak klinik olarak iyi olmayan hastalarda başlamak açısından eşik değer düşük tutulmalıdır.

Hata 6 Gereksiz yere barsak dinlenmesi önermek

Günümüzde hastaların oral alımının kesilmesinin pankreatit iyileşmesine faydaları konusunda anlaşmazlık vardır. Pankreasın uyarılmasının barsak sisteminin dinlendirilmesi yoluyla engellenerek uyarılmamasının barsak iyileşmesini destekleyen eski yaklaşım yıkılmıştır. Tam tersine, şu anda enteral beslenmenin barsakta mukozal atrofiyi önleyerek bakteriyel translokasyonu ve intra abdominal enfeksiyonu önlediğine inanılmaktadır. Sadece nutrisyonu sağlamaktan öte, beslemek akut pankreatitin erken aşamasında anti-enfeksiyöz amaca ulaşmayı sağlar.⁶

Beslenmenin zamanlaması ve metodu hastalığın seyrine bağlıdır. Genel olarak, hafif hastalığı olan hastalar belirtiler (ağrı ve bulantı) izin verir vermez ve inflamatuvar belirteçler düşer düşmez normal oral beslenmelerine dönebilir. Prokinetikler oral diyetle toleransı artırabilirler. Hafif pankreatit olgularında sadece nadiren beslenme tüpüne ihtiyaç olur. Ciddi hastalığı olanlarda destek tedavisine sıklıkla ihtiyaç vardır, ancak beslenmenin uygun zamanı halen bilinmemektedir. Hollanda'da yapılan çok merkezli bir çalışmada, ciddi hastalık beklenen hastaların 24 saat içinde enterik tüple beslenmesiyle 72 saat sonra beslenmeye başlanmasına göre fayda sağlamadığı gösterilmiştir.³⁰

Toparlarsak, pankreatitli hastalar barsak dinlendirilmesinden fayda görmezler, ancak kısa zamanlı kısıtlı besleme hastaya zarar vermiyor gibi görünmektedir.^{5,6} Enfeksiyöz komplikasyonlardan korunmak için total parenteral beslenmeden kaçınılmalıdır.⁶

Hata 7 Başvuru esnasında rutin kesitsel görüntüleme çalışmaları uygulamak

Hastaların büyük bir kısmında, akut pankreatit tanısı kesitsel görüntüleme olmadan konmaktadır. Bu nedenle ve bazı diğer sebepler nedeniyle, günümüz yönergeleri semptomlar başladıktan sonra ilk iki veya üç gün bilgisayarlı tomografi görüntülemesi rutin olarak önermemektedirler. Bu nedenlerden ilki ve en önemlisi, erken görüntülemenin tedaviye katkısının olmayabileceğidir, çünkü

bu aşamada bu tedavi planlamasını etkilemez. Hastalığın şiddeti, özellikle nekroz varlığı, hastalığın ilk birkaç günü içinde tam olarak gözlenemeyebilir.

İkincisi, erken taramanın hastalık şiddetini belirlemede yardımcı olduğuna dair herhangi bir kanıt yoktur. Morfolojik skorlama sistemleri klinik değerlendirmeye üstün değildir. Üçüncü olarak, sıvı sekestrasyonu pankreatitin erken dönemlerinde ana problemdir ve kontrast uygulama bu sıkıntılı dönemde gözlenen böbrek hasarı üzerinde ek bir artış riskine neden olur. Erken kesitsel görüntülemenin istisna endikasyonları tanının kesin olmaması, abdominal kompartman sendromu şüphesi veya kanama veya barsak iskemisi gibi vasküler komplikasyon şüphesi olmasıdır.⁴⁻⁶ T2-ağırlıklı gadolinyum olmadan MR eğer hastada renal problemler varsa yapılabilir. Kolestazın değerlendirilmesinde BT'nin transabdominal ultrasona üstünlüğü gösterilememiştir, ancak EUS veya MRCP ciddi hastalığı olan hastalarda ultrason ile ekarte edilemeyen tıkaçıcı taşın varlığını değerlendirmek için düşünülebilir.^{5,6}

Menfaat beyanı: Yazarlar menfaat çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012; 143: 1179-1187.e1-3.
2. Fagenholz PJ, Fernández-del Castillo C, Harris NS, et al. Direct medical costs of acute pancreatitis hospitalizations in the United States. *Pancreas* 2007; 35: 302-307.
3. Andersson B, Appelgren B, Sjödin V, et al. Acute pancreatitis—costs for healthcare and loss of production. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 1459-1465.
4. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415.
5. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013; 13: e1-15.
6. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2015; 22: 405-432.
7. de-Madaria E, Banks PA, Moya-Hoyo N, et al. Early factors associated with fluid sequestration and outcomes of patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 997-1002.
8. Wall I, Badalov N, Baradaran R, et al. Decreased mortality in acute pancreatitis related to early aggressive hydration. *Pancreas* 2011; 40: 547-550.
9. Brown A, Baillargeon J-D, Hughes MD, et al. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology* 2002; 2: 104-107.
10. Wu BU, Johannes RS, Sun X, et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 137: 129-135.
11. Koutroumpakis E, Wu BU, Bakker OJ, et al. Admission hematocrit and rise in blood urea nitrogen at 24 h outperform other laboratory markers in predicting persistent organ failure and pancreatic necrosis in acute pancreatitis: a post hoc analysis of three large prospective databases. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 1707-1716.

12. Gardner TB, Vege SS, Chari ST, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatol* 2009; 9: 770–776.
13. Haydock MD, Mittal A, Wilms HR, et al. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess. *Ann Surg* 2013; 257: 182–188.
14. Mao E-Q, Tang Y-Q, Fei J, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122: 169–173.
15. Mao E-Q, Fei J, Peng Y-B, et al. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1639–1644.
16. Holodinsky JK, Roberts DJ, Ball CG, et al. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17: R249.
17. Trikulatanathan G and Vege SS. Current concepts of the role of abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis—an opportunity or merely an epiphenomenon. *Pancreatol* 2014; 14: 238–243.
18. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 710–717.e1.
19. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371: 1496–1506.
20. DiMaggio MJ. Clinical update on fluid therapy and nutritional support in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2015; 15: 583–588.
21. Fölsch UR, Nitsche R, Lüdtker R, et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 237–242.
22. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5: CD009779.
23. van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, et al. Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. *Ann Surg* 2009; 250: 68–75.
24. Schepers NJ, Bakker OJ, Besselink MGH, et al. Early biliary decompression versus conservative treatment in acute biliary pancreatitis (APEC trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2016; 17: 5.
25. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1261–1268.
26. da Costa DW, Schepers NJ, Römkens TEH, et al. Endoscopic sphincterotomy and cholecystectomy in acute biliary pancreatitis. *Surgeon* 2016; 14: 99–108.
27. Mouli VP, Sreenivas V and Garg PK. Efficacy of conservative treatment, without necrosectomy, for infected pancreatic necrosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 144: 333–340.e2.
28. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1053–1061.
29. Isaji S, Takada T, Mayumi T, et al. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2015; 22: 433–445.
30. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1983–1993.

Your acute pancreatitis briefing

UEG Week sessions

- 'Acute pancreatitis: A clinical challenge' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1359&conference=109>].
- 'Acute pancreatitis: Therapeutic strategies' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1352&conference=109>].
- 'Acute pancreatitis in annual review' presentation in the 'Pancreas: What's new in 2015?' session at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1448&conference=109>].
- 'The complex pancreatic case' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1427&conference=109>].
- 'Update on the management of acute pancreatitis' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1190&conference=76>].
- 'Acute pancreatitis: The most common reason for hospital admission in GI disease. Do we know enough?' at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=602&conference=48>].

Society conferences

- 'Session 1—Acute pancreatitis' session at EFISDS & EPC Postgraduate course 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1484&conference=135>].
- 'Surgery in acute pancreatitis—Still a role and when?' presentation at EDS Postgraduate Course, 2015

[<https://www.ueg.eu/education/document/surgery-in-acute-pancreatitis-still-a-role-and-when/111521/>].

- 'Session III: Mechanisms of acute pancreatitis—Current concepts of therapy' at European Pancreatic Club 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1027&conference=42>].

Standards and Guidelines

- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400–1415 [<http://www.nature.com/ajg/journal/v108/n9/full/ajg2013218a.html>].
- Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13: e1–15 [[http://www.pancreatol.net/article/S1424-3903\(13\)00525-5/abstract](http://www.pancreatol.net/article/S1424-3903(13)00525-5/abstract)].
- Yokoe M, Takada T, Mayumi T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2015; 22: 405–432 [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhbp.259/abstract>].
- Isaji S, Takada T, Mayumi T, et al. Revised Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis 2015: revised concepts and updated points. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2015; 22: 433–445 [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhbp.260/abstract>].

İrritabl Barsak Sendromu'nda (İBS) yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Robin Spiller

Çeviri: Uz. Dr. Murat Erkut

Dünya nüfusunun yüzde 11'inde iritabl barsak sendromu görülmektedir. Bu durum İBS'yi en sık görülen gastroenterolojik hastalıklar arasına sokmaktadır.¹ İBS semptomları arasında abdominal ağrıyla birlikte önceden tahmin edilemez barsak alışkanlıkları ve dışkının sıklığı veya formunda meydana gelen değişiklikler bulunmaktadır.² İBS'li tüm hastalar tekrarlayan abdominal ağrılardan şikayetçiyken barsak alışkanlıkları da çeşitlidir: Hastaların üçte biri ağırlıklı olarak diyare (İBS-D) geçirirken beşte biri ise ağırlıklı olarak kabızlıktan (İBS-C) şikayetçidir. Hastaların yarısı ise düzensiz bir şekilde hem diyare hem de kabızlıktan (İBS-M) şikayetçidir.³ Bu durumun kuşkusuz birçok sebebi vardır ve farklı tedavi yaklaşımlarını gerektirir. Burada, İBS'yi teşhis ve tedavide sıklıkla yapılan hatalara yer veriyorum. Paylaştığım bilgiler benim yıllar süren klinik deneyimlerime dayanmaktadır.



© Can Stock Photo Inc./designer491

Hata 1 Safra tuzu malabsorbsiyonunun tespit edilememesi

Aşırı miktarda safra asidinin kolonda bulunması durumunda kolonik sekresyon stimüle olur, buna bağlı olarak dışkıdaki su miktarı artar ve sıklıkla nokturnal diyarenin eşlik ettiği acil dışkılama hissi (urgency) ile ilişkili yumuşak dışkılamaya neden olur. Bir meta-analizin sonuçlarına göre, diyare baskın-İBS (İBS-D) benzeri semptomları olan hastaların % 10'unda şiddetli safra asidi malabsorpsiyonu olabileceği ve safra asitlerinin < % 5'inin 7 gün süresince kolonda sebat ettiği bildirilmiştir.⁴ İngiltere'de gerçekleştirilen bir araştırmada, diyare nedeniyle 2. basamak sağlık hizmetlerine yönlendirilen 4 İBS'li olgunun 1'inde, diyarenin safra asidi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵

Safra asidi malabsorpsiyonu için en duyarlı ve spesifik test, Selenyum-75 ile işaretli homokolik asit taurinin (75SeHCAT) 7 günlük retansiyon testidir. Yedinci gün sonundaki retansiyon oranı < 5 % ise öngörülen kolestimamin yanıt oranı % 100, retansiyon % 5-10 ise yanıt % 37 civarındadır.⁶ 75SeHCAT testi rutin pratikte her klinikte mevcut olmadığından alternatif kan testleri önerilmiştir; fakat bu yönde yapılan denemeler, sonuçların kontrol edilmesi mümkün olmayan birçok diyetset ve emosyonel faktörden etkilenebileceği için güvenilir

bulunmamıştır. Alternatif testlere örnek olarak; kolesterolden safra asidi sentezinde anahtar rolü olan serum 7-alfa-hidroksi-4- kolesten-3-bir (C4), fekal safra asitleri ve safra asidi sentezini inhibe etmek için negatif feed-back sağlayan bir sinyal molekülü olan serum FGF19 düzeylerinin ölçülmesi sayılabilir. Bu testler birkaç laboratuvarı da mevcutsa da gelecekte değişebilir.^{7,8}

Hata 2 Somatizasyonun tanınmaması nedeniyle olguların gastrointestinal sistem konusunda yeterli tecrübesi olmayan uzmanlara birden fazla kez refere edilmesi

Birden fazla açıklanamayan semptomların bir arada bulunması İBS'li olgularda sık görülür. Bu, bedensel ağrılar gibi gastrointestinal olmayan semptomları sorgulayan Hasta Sağlık Anketi-12 somatik semptom (PHQ-12SS) ölçeği kullanılarak kolayca değerlendirilebilir. Sağlıklı kontrollerin % 5'inden azı PHQ-12SS ölçeğinde 6'dan fazla puan alırken, bu oran İBS hastaları için % 67'dir.⁹ Ölçekte yüksek puan alınması klinik açıdan yararlıdır ve birinci basamakta görev alan hekimlere daha fazla hasta ziyareti yapılacağını öngörmektedir. Düşük puan alınması ise, alternatif bir tanının dışlanması

gerektiğini göstermektedir. Hastalarda görülebilecek somatizasyon belirtilerinin yok sayılması, olguların gastrointestinal sistem konusunda yeterli olmayan hekimlere başvurmalarına neden olur ve İBS'lilerde oldukça sık görülen histerektomi ve kolesistektominin muhtemel nedeni olarak kabul edilebilir.^{10,11}

Hata 3 Hastalara ilk başvuruda tetkiklere başlarken İBS tanısı koyma ihtimalinin yüksek olduğunu söylememe

Herhangi bir alarm semptomunun bulunmaması ve İBS kriterlerinin karşılanması halinde, tetkik sonuçlarının çok yüksek olasılıkla normal olması ile ilişkilidir¹², bu nedenle bu durumu hastaya başlangıçta net bir şekilde ifade etmek önemlidir. Böylece, test sonuçları normal çıktığı zaman, teşhisin güvenilirliği hasta için daha net olacaktır. Aksine, ön tanı konulmadan yapılan tetkikler negatif sonuçlanması, birçok İBS hastasının çok yaygın bir özelliği olan daha fazla test talebinin ortaya çıkmasına neden olabilir.

Hata 4 Şişkinlikle ilgili temel özelliklerin bilinmemesi nedeniyle, gereksiz istenen ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi dahil birçok tetkikin negatif sonuçlanması

Şişkinlik, birçok hasta ve hekim tarafından gizemli bulunan ve genellikle gereksiz tetkiklerin istenmesine ve azımsanmayacak miktarda radyasyon maruziyetine neden olan bir durumdur. İki farklı tipte şişkinlik olabileceği akıldan tutulmalıdır. İlki, bel çevresinde belirgin bir değişiklik olmaksızın distansiyon hissidir ve artan visseral duyarlılığı yansıttığı düşünülmektedir.¹³ İkincisi ise, kıyafetlerin gevşetilmesini gerektiren, bel çevresinin arttığı, gözle görünür distansiyon halidir; genellikle gün boyunca kötüleşir ve

© UEG 2016 Spiller.

Cite this article as: Spiller R. Mistakes in irritable bowel syndrome and how to avoid them. UEG Education 2016; 16: 30-33.

Robin Spiller is at the Nottingham Digestive Diseases Centre, University of Nottingham, Queens Medical Centre, Nottingham, United Kingdom.

Correspondence to: robin.spiller@nottingham.ac.uk
Published online: 21 September 2016

geceleyin rahatlar.¹⁴ Yakın zamana kadar, bir ağız dolusu yiyeceğin karında aniden şişkinlik yaratabilmesinin nasıl olabileceği konusu net olarak anlaşılamamıştı. Fakat, günümüzde bu durumun, hastalığın çok karakteristik ve teşhis açısından yararlı özelliği olan, karın duvarının gevşetilmesi ve diyaframın aşağıya doğru hareketi kombinasyonundan kaynaklandığı kabul edilmektedir.¹⁵ Bu nöral cevap, birkaç saniye içinde gerçekleşebilir. Bu nedenle, şişkinlik, abdominal organlardaki herhangi bir akut değişikliği içermez. Abdominal yağ miktarının artması, sıklıkla yavaş ve ilerleyici bir distansiyona neden olduğundan, bu tür hastaların anamnezinde son zamanlardaki kilo alma durumu özellikle sorgulanmalıdır. Over kanseri de ilerleyici abdominal distansiyon ile ortaya çıkabilmektedir, ancak bu hastalarda İBS'nin günlük değişken olan semptomatik profili bulunmamaktadır.

Hata 5 İBS'li olgularda ağrı kontrolü amacıyla opiyatların kullanılması

İBS'li hastalardaki ağrı, sıklıkla aşırı derecede şiddetli ve kuşkusuz opiyatların etkili olduğu bir ağrı olarak tanımlanmasına rağmen, hızlı bir şekilde reseptörlerin duyarsızlaşması ve dolayısıyla ilaç dozunun giderek artırılması gereği nedeniyle, opiyatların İBS'li olgularda kullanılmasına çoğu klinisyen şiddetle karşı çıkmaktadır. Yüksek dozlarda kullanılması, bulantı-kusma gibi yan etkilerin dışında kabızlık ve ilaç bağımlılığı ile de ilişkilidir. Semptomlar genellikle intermitan olsa da bu olgulardaki opiyat kullanımı sürekli. Psikolojik komorbiditeleri olan duyarlı hastalardan oluşan bir alt grupta opiyat kullanımı, opiyatların aslında ağrıyı artırdığı "narkotik barsak sendromu"na neden olabilir. Opiyatların kesilmesi, psikolojik bağımlılık nedeniyle zordur, ancak ağrının belirgin olarak iyileşmesiyle sonuçlanabilir.¹⁷

Hata 6 Diyare dominant-İBS (İBS-D) olgularının Crohn Hastalığı olarak yanlış tanı alması

İBS-D için Roma III kriterlerine uyan tüm yeni olgularda, en azından tam kan sayımı, çölyak hastalığı ekartasyonu için serolojik test ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ekartasyonu için fekal kalprotektin tetkikleri yapılmış olmalıdır. Bu tetkiklerde anormal sonuç elde edilmesi halinde, ailede İBH öyküsü olması veya kilo kaybı varlığında muhtemel diğer nedenlerin araştırılması amacıyla mutlaka kolonoskopi yapılmalıdır. Semptomlar daha önce normal olarak değerlendirilmiş bir kolonoskopiden beri kronikse ve zaman içerisinde

değişmemişse, sistemik inflamasyon (artmış CRP seviyeleri veya trombosit sayısı) veya fekal kalprotektin artışı söz konusu değilse, kolonoskopi tekrar edilmemelidir. Refere edilen hastaların Crohn hastalığına yakalanma riski muhtemelen daha yüksektir. Nitekim, Kanada'da yapılan geniş çaplı bir araştırmada, ikinci basamak sağlık hizmetlerine başvuran Roma III kriterlerine sahip olguların % 8.6'sında Crohn hastalığı tespit edilmiştir.¹⁸ Toplum çalışmaları, kolonik Crohn hastalığı olgularının tanı koyulmadan önceki yıllarda çeşitli semptomlarının olabileceği¹⁹ ve rektal kanama, kilo kaybı gibi alarm semptomlarının olmaması nedeniyle genellikle İBS tanısı ile değerlendirildiklerini göstermektedir. Fekal kalprotektin, İBH için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.²⁰ Kan sayımında trombositöz veya mikrositoz görülebilmektedir.²¹

Hata 7 Safra taşı olmayan olgularda görülen sağ üst kadranda ağrısı için kolesistektomi yapılması

İBS'li olgulardaki karın ağrısı genellikle tam olarak lokalize edilemez; ancak bazen sağ üst kadranda ağrısı görülebilir ve kolesistopati ile karıştırılabilir. Defekasyon sonrası rahatlama iki durumu birbirinden ayırt etmeye yardımcı olabilir. Ağrı paterninin belirlenmesi de yararlıdır: İBS ağrısı, bir sonraki atak meydana gelene kadar sadece birkaç gün görülmez iken, kolesistopati ile ilişkili ağrı genellikle bir sonraki atağa kadar haftalar boyunca rahattır. Kolesistektomi sonrası sebat eden ağrı, önceden de var olan fakat ortaya konulamamış İBS varlığını yansıtabilir.

Hata 8 İBS ağrısı için histerektomi/laparoskopi yapılması ve operasyon sonrası gelişmesi muhtemel yapışıklıklar nedeniyle olgunun daha da karmaşık hale gelmesi

İBS'li olgular jinekolojik işlemlere maruziyet açısından artmış riske sahiptir; bu durum muhtemelen semptomların jinekolojik bir hastalığa atfedilmesine bağlıdır. Roma kriterlerine azami dikkat edilmesi ile, özellikle de defekasyon sonrası rahatlama veya ağrının bağırsak alışkanlıklarındaki değişikliklerle ilişkisinin tespit edilmesiyle, İBS'nin karın alt kadranda lokalize ağrı yapabilecek diğer nedenlerden ayırt edilmesi mümkün olacaktır. Birden fazla somatik şikayetin bir arada bulunması da belirli bir jinekolojik nedenden ziyade İBS tanısını işaret eder.²² Operasyon sonrasında intraabdominal yapışıklık gelişme riski çok yüksektir. Bu tanıyı karmaşılaştırır.

Hata 9 Günde 240 ml'den daha az süt veya eşdeğerini tüketen bir olguda laktoz intoleransının test edilmesi

Herhangi bir hastaya diyet önerisi yapmadan önce, kişisel diyet öyküsünün dikkatli bir şekilde alınması önemlidir. Çoğu hasta, süt ürünleri tüketimi zaten kısıtlamıştır ve günde 240 ml'den daha az süt veya onun eşdeğerini tüketen bir kişide laktoz tolerans testi yapmak çok da anlamlı olmayacaktır. Randomize kör bir çalışmada, benzer miktarda süt tüketilmesinin, laktoz içermeyen bir plasebo tüketilmesi ile ve hatta gerçek laktoz malabsorpsiyonu olanlar ile ayırt edilemediği gösterilmiştir.²³ Daha yeni çalışmalar, laktoz alımı sonrası gelişen semptomların doza bağımlı olduğunu ortaya koymaktadır; genetik olarak belirlenmiş laktoz malabsorpsiyonlu hastaların yalnızca % 3'ünde 10 gr laktoz alımı sonrasında semptomlar görülmüştür ve bu oran 20 g laktoz alınması ile % 21.7'ye, 40 g laktoz alınması ile ise % 73.3'e yükselmiştir.²⁴ Zıt olarak, İBS'li olgularda ise, alınan miktardan bağımsız olarak her gıda alımı sonrası daha fazla semptom görülmekte olup, visceral hipersensitivite varlığını göstermektedir. Ayrıca, İBS hastalarında tolere edemediklerini düşündükleri gıdaların verilmesi sonrası ortaya çıkan güçlü nocebo etkisi de kayda değerdir.²⁵ Dolayısıyla, olguların inançları değişmediği sürece, iyi yönde gelişme beklenmesi de düşük olacaktır.

Hata 10 Gıdaların intoleransı teyit etmek amacıyla tekrar alınmasına gerek duymadan diyetten çıkarılmasını teşvik ederek çok daha kısıtlı bir diyet uygulanmasına ve malnutrisyona yol açılması

Bazı hastalar İBS ataklarını belirli gıdalarla ilişkilendirme eğiliminde oldukları için giderek daha fazla gıdayı diyetlerinden çıkarırlar ve böylece yeme bozukluğu geliştirerek kilo verirler. Ataklar esnasında görülen semptomların gıdalara atfedilebilmesi, sadece semptomların gıda alımından sonra birden fazla kez ortaya çıkması ile teyit edilmesi gerektiğinin hastalara açıklanması hayati önem taşır. Bu gıdaları sonra tekrar test etmek de önemlidir; birçok olguda çift kör tekrar alım sonrası bu gıdaların semptomlara neden olmadığı ve atakların diğer kontrol edilemeyen faktörlerden kaynaklandığı gösterir. Güçlü nocebo etkisi²⁵ ile İBS'li olgulardaki bu inanışlar süreklilik gösterir; bu nedenle, bir diyetisyenin denetlemesi çok yararlı olacaktır.

Menfaat beyanı: Yazar Lesaffre ve Ironwood'dan araştırma fonu aldı. Ayrıca Allergan, Commonwealth Diagnostics International, Danone, Ipsen ve Yuhan için danışma kurullarında görev aldı ve Menarini'den konuşmacı ücretleri aldı.

Kaynaklar

- Lovell RM and Ford AC. Effect of gender on prevalence of irritable bowel syndrome in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 991–1000.
- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480–1491.
- Tillisch K, Labus JS, Naliboff BD, et al. Characterization of the alternating bowel habit subtype in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 896–904.
- Wedlake L, A'Hern R, Russell D, et al. Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 707–717.
- Aziz I, Mumtaz S, Bholah H, et al. High prevalence of idiopathic bile acid diarrhea among patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome based on Rome III criteria. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1650–1655.e2.
- Williams AJK, Merrick MV and Eastwood MA. Idiopathic bile acid malabsorption—A review of clinical presentation, diagnosis, and response to treatment. *Gut* 1991; 32: 1004–1006.
- Vijayvargiya P, Camilleri M, Shin A, et al. Methods for diagnosis of bile acid malabsorption in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1232–1239.
- Walters JR, Tasleem AM, Omer OS, et al. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1189–1194.
- Spiller RC, Humes DJ, Campbell E, et al. The Patient Health Questionnaire 12 Somatic Symptom scale as a predictor of symptom severity and consulting behaviour in patients with irritable bowel syndrome and symptomatic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 811–820.
- Hasler WL and Schoenfeld P. Systematic review: Abdominal and pelvic surgery in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 997–1005.
- Longstreth GF and Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: A multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004; 126: 1665–1673.
- Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG, et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2912–2917.
- Houghton LA and Whorwell PJ. Towards a better understanding of abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 500–511.
- Houghton LA, Lea R, Agrawal A, et al. Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology* 2006; 131: 1003–1010.
- Villoria A, Azpiroz F, Burri E, et al. Abdomino-phrenic dyssynergia in patients with abdominal bloating and distension. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 815–819.
- Tuteja AK, Biskupiak J, Stoddard GJ, et al. Opioid-induced bowel disorders and narcotic bowel syndrome in patients with chronic non-cancer pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 424–430.
- Kurlander JE and Drossman DA. Diagnosis and treatment of narcotic bowel syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 410–418.
- Ford AC, Bercik P, Morgan DG, et al. Validation of the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gastroenterology* 2013; 145: 1262–1270.e1.
- Burgmann T, Clara I, Graff L, et al. The Manitoba Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prolonged symptoms before diagnosis—how much is irritable bowel syndrome? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 614–620.
- Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 450–460.
- Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, et al. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child* 2004; 89: 69–71.
- Spiller RC, Humes DJ, Campbell E, et al. The Patient Health Questionnaire 12 Somatic Symptom scale as a predictor of symptom severity and consulting behaviour in patients with irritable bowel syndrome and symptomatic diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 811–820.
- Suarez FL, Savaiano DA and Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995; 333: 1–4.
- Yang J, Deng Y, Chu H, et al. Prevalence and presentation of lactose intolerance and effects on dairy product intake in healthy subjects and patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 262–268.
- Biesiekierski JR, Peters SL, Newnham ED, et al. No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates. *Gastroenterology* 2013; 145: 320–328.

Your IBS briefing

Online courses

- 'Irritable Bowel Syndrome' from UEG [<https://www.ueg.eu/education/online-courses/irritable-bowel-syndrome/>].

UEG Week sessions

- 'Practical management of patients with irritable bowel syndrome (IBS)' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1353&conference=109>].
- 'Irritable bowel syndrome: What can science tell us' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1393&conference=109>].
- 'From guidelines to clinical practice: IBS management' at UEG Week 2015 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1410&conference=109>].
- 'Altered intestinal microbiota composition in IBS: Does it affect clinical practice? At UEG Week 2014' [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1143&conference=76>].
- 'Therapy update: How to be successful when you treat IBS' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1224&conference=76>].

education/session-files/?session=1224&conference=76].

Standards and Guidelines

- NICE guidelines [CG61]. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management. Updated February 2015 [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg61>].
- Weinberg DS, Smalley W, Heidelbaugh JJ, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Pharmacological Management of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1146–1148 [<http://www.gastro.org/guidelines/2014/09/14/pharmacological-management-of-ibs>].
- World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Irritable Bowel Syndrome: a Global Perspective. Updated September 2015 [<http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/irritable-bowel-syndrome-ibs/irritable-bowel-syndrome-ibs-english>].
- Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–1407.e5 [[http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)00222-5/abstract](http://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)00222-5/abstract)].

Pediatric fonksiyonel kabızlıkta tanı ve tedavideki hatalar ve bunları önleme yolları

Marc A. Benninga ve Daniel R. Hoekman

Çeviri: Doç. Dr. Yusuf Serdar Sakin

Konstipasyon (kabızlık) birçok çocuk için rahatsız edici bir problemdir. Hastalar şunlardan bir veya daha fazlası ile başvururlar: fekal inkontinansla birlikte düzensiz barsak hareketleri, sert ve sıklıkla büyük dışkı, ağrılı defekasyon ve karın ağrısı. Çocukların yaklaşık % 95'inde herhangi bir organik sebep bulunmaz – bu çocuklar fonksiyonel (işlevsel) kabızlıktan muzdariptirler. İşlevsel kabızlık prevalansı % 0.7 - 29.6 arasında değişmektedir ve kız çocuklarda erkeklerden daha çok gözlenir (oran 2.1:1).¹

İşlevsel kabızlık tanısı fonksiyonel gastro-intestinal hastalıklar için belirlenmiş tanısal Roma kriterlerine dayanarak konur.^{2,3} Ek araştırmalar eğer tanı kesin değilse veya Hirschprung hastalığı gibi altta yatan organik bir nedenin dışlanması gerekiyorsa yapılabilir.⁴ Eğitim, kabızlığın sırrının çözülmesi ödülle dayalı tuvalet programı ve barsak günlüğü tutulması bir miktar nonfarmakolojik yoldan tedavi ilerlemesi sağlar.⁴ İmpaksiyonun önlenmesi, destek tedavisi ve ilaç kullanımının kesilmesi farmakolojik tedavilerin ana unsurlarıdır.⁴ Polietilen glikol (PEG) hem disimpaksiyon hem de destek tedavisi için ilk tercih edilen laksatifdir, ancak eğer PEG uygun değil ya da tolere edilemiyorsa, laktuloz önerilir. Diğer laksatifler ikinci basamak tedavi olarak uygundur.

Biz burada işlevsel kabızlığı olan çocuklarda tanı ve tedavide yapılan ana hataları tartışacağız. Tartışma olguların ışığında kanıta dayalı olacaktır, ancak kanıt yoksa tartışma 20 yıldan uzun süreli klinik deneyimi olan yazarın görüşlerine dayanacaktır.



© Can Stock Photo Inc./TheModernCanvas

çocukların % 79'unda laksatif kullanmadan tedavi sağlanmışken, 3 ay üzerinde kabızlığı olan çocuklarda bu oran % 32'de kalmıştır (P<0.002). Semptomların süresinin uzun olmasıyla iyi klinik sonuçlar arasındaki negatif ilişki erken fazdaki kabızlığa tedavi yaklaşımının daha faydalı olabileceğini belirtir. Altı aylık takipte, iki aydan kısa kabızlığı olan çocuklarda laksatif kullanmadan, iki aydan uzun kabızlığı olan çocuklarda laksatifle elde edilen cevaptan daha kısa sürede tedaviye cevap alınmıştır (% 84'e karşın % 36, P<0.002). İki aydan uzun kabızlığı olan çocuklardaki bu kötü prognostik sonucun sebebi muhtemelen daha uzun süreçte olan yetersiz tedavi edilmiş semptomlar nedeniyle. Tekrarlayan ağrılı defekasyonların sonucunda ve rektumda feçes birikimiyle, çocuklarda problemi artırabilen, dışkı tutma alışkanlığı gelişebilir.⁴

Hata 3 İşlevsel konstipasyonu olan çocuğu lifler ile tedavi etme

Çocuklarda konstipasyon prevalansı diyetdeki düşük lif oranı ile ilişkilidir.^{8,10} ESPGHAN, NASPGHAN ve NICE yönergeleri normal lifli gıda alımını önermektedir (ör. 5 g+ çocuğun yaşı).^{4,6} Yine de iki sistematik derleme çocuk kabızlığının tedavisinde lifin sınırlı klinik faydası olduğunu göstermiştir.^{11,12} Ek olarak, diyetle lif artışı ile birlikte davranışsal müdahaleler uygulanması barsak hareketlerinin düzelmesi ve laksatif ihtiyacının azaltılmasını sağlamamıştır.¹³

Hata 4 Çocukluk çağı kabızlığının tedavisinde sıvı alımının normalin üzerine çıkarılması

Artmış sıvı alımı, dışkıda yumuşamayı sağlar. Ancak çocuklarda aşırı sıvı alımını

Hata 1 Abdominal radyografiye dayanarak işlevsel konstipasyon tanısı koymak

Derinlemesine tıbbi hikaye ve tam bir fizik muayene çocuklarda işlevsel konstipasyonu organik sebeplerden % 95'den fazla olguda ayırır. Ancak yinede, fekal yükü göstermek için abdominal radyografiler sık kullanılırlar. Altı çalışmayı içeren abdominal radyografinin değerini inceleyen bir sistematik derlemede duyarlılık % 60-80 ve özgüllük % 43-99 arasında raporlanmıştır.⁵ Radyolojik skorlama sistemleri fekal yüklenmenin barsaktaki dışkı miktarı ve belirli ölçüde barsak dilatasyonunun önemine dayanarak oranlama için kullanılmışlardır. Kabızlığın tanısı için kullanılan her sistem net olarak tanımlanmamış değişik objektif kriterler kullanmaktadır. Sonuç olarak, derecelendirme skorları kişisel deneyimler ve değerlendirmelere dayanarak değişebilen subjektif yaklaşımlara dayanmaktadır ve

ESPGHAN/NASPGHAN ve NICE yönergeleri işlevsel kabızlığın tanısı için düz abdominal radyografi kullanılmamasını önermektedir.^{4,6}

Hata 2 Çocukluk çağı kabızlığında bekle ve izle politikasını

Her ne kadar erken ve uzamış laksatif tedavisinin çocuklarda faydalı olduğuyla ilgili güçlü kanıtlar ve iyileşme ile ilgili pozitif ilişki olsa da birçok sağlık çalışanı çocuklarda işlevsel kabızlıkta bekle ve gör politikasını uygulamaktadır.⁴ Bir çalışmada, kabızlığı olan 47 çocuğun retrospektif olarak ilk yılda klinik takibi ve tersiyer kliniklere sevkı değerlendirilmiştir.⁷ Dışarıdan takip edildiği kliniğe 3 aydan kısa süre kabızlığı olduğu için başvuran hastalarda başvuru öncesi 3 aydan uzun süre kabızlığı olan çocuklara göre daha erken başarı saptanmıştır. Altı aylık takipte, 3 aydan kısa kabızlığı olan

© UEG 2016 Benninga and Hoekman.

Cite this article as: Benninga MA and Hoekman DR. Mistakes in paediatric functional constipation diagnosis and treatment and how to avoid them. UEG Education 2016; 16; 34-36.

Marc A. Benninga and Daniel R. Hoekman are at the Department of Paediatrics at the Emma Children's Hospital/Academic Medical Centre, Amsterdam, the Netherlands.

Correspondence to: m.a.benninga@amc.nl
Published online: 12 October 2016

değerlendiren bir çalışmada, kabızlık semptomlarında düzelme etkisi yetersiz olarak değerlendirilmiştir.¹⁴ Bu nedenle, işlevsel kabızlığı olan çocuklarda normal seviyenin üzerine çıkmak önerilmemektedir.^{4,6} Bu durumun dışında olan ekstra sıvı verilmesi ihtiyacı PEG gibi suda çözünmeye ihtiyaç olan maddelerin kullanımında yapılabilir.

Hata 5 Kabızlığı olan çocuğa tedavi için probiyotik vermek

Çocuklarda ve erişkinlerde kabızlığın barsak mikrobiyotasında değişikliklerle ilişkili olduğunu belirten bazı veriler vardır.^{15,16} Bu nedenle, barsak mikrobiyotasının probiyotiklerle düzenlenmesi kabızlığa potansiyel bir tedavi yaklaşımıdır. Ayrıca, erişkinlerde bazı probiyotiklerin (*Bifidobacterium Lactis* gibi) barsak hareketleri ve düzenliliği üzerine faydalı etkileri olduğu ve barsak transit süresini azalttığı gösterilmiştir.¹⁷ Yine de, erişkinlerde etkili suşlar, dozları ve tedavi süresinin belirlenmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.¹⁷

Aksine, günümüzde çalışmalar çocuklarda kabızlık tedavisinde probiyotiklerin plaseboya üstünlüklerini gösterememiştir.^{18,19} Bu nedenle, çocuklarda işlevsel kabızlık tedavisinde herhangi bir probiyotik suşunu destekleyen bir kanıt yoktur.

Hata 6 Çocukluk çağı kabızlığını tedavi için zeytin yağı kullanmak

Mineral yağı (örneğin sıvı parafin), hidrokarbonlar içerirler, barsakta emilmezler. Sonuçta, feçesin yağlanması sağlayarak kabızlığın tedavisinde kullanılabilirler. Mineral yağının çocukluk kabızlığının tedavisinde etkinliğini gösteren birçok çalışma vardır.²⁰ Ancak, diğer taraftan zeytin yağı çoğunlukla neredeyse tamamen ince barsaktan emilen trigliserit içerir.²¹ Bu nedenle, malabsorpsiyonu olan çocuklar dışında zeytinyağı laksatif etki oluşturabilecek şekilde kolona ulaşamaz. Ayrıca, kabız çocukların tedavisi için zeytinyağının kullanımını destekleyen klinik çalışma yoktur.

Hata 7 Kabızlığı olan çocuğu 2 hafta süreyle laksatiflerle tedavi etmek

Başarılı disimpaksiyon sonrası, destek tedavisi feçesin tekrar birikimini önlemeye yönelik olmalıdır.²² Osmotik laksatifler işlevsel kabızlığın farmakolojik tedavisinde ilk basamaktır. Barsak duvarında zayıf şekilde emildiklerinden hiperozmolar partiküllerin intraluminal hareketlenmelerini sağlarlar. Bu intestinal lümende suyun retansiyonunu artırır, dışkıının yumuşamasını sağlar ve intestinal distansiyon ile peristaltizmi artırır. Daha da

ötesi, bazı osmotik laksatifler intraluminal pH'da azalma sağlayarak peristaltizmi uyarır. PEG (veya makrogol) çocuklarda işlevsel konstipasyonda ilk tercih edilecek osmotik laksatifdir. Su moleküllerinin hidrojen birleşmesi yoluyla retansiyonunu sağlayarak intraluminal sıvı artışına sebep olurlar. Barsaklarda metabolize (<% 1) olurlar.²³ Laktuloz laktozun sentetik bir türevidir. Bu hiperozmolar ajan ince barsakta sindirim enzimleri ile hidrolize olmaz ve bu nedenle intestinal mukozadan emilmezler. Kolonda bu disakkarit intraluminal bakteriler tarafından hiperozmolar düşük moleküler ağırlıklı asitlere fermente olurlar.²⁴ Bu intraluminal su retansiyonu ve intraluminal pH'da düşmeye neden olarak kolon peristaltizmini uyarır. Bu ajanların bakteriyel fermentasyonu aynı zamanda intestinal distansiyon ve intestinal peristaltizme ek bir uyarı yapan gaz oluşumuna neden olurlar. Destek tedavisi esnasında relapsı önlemek için ilaçlar hızlıca kesilmek yerine azaltılarak kesilmelidir.²⁵ Eğer destek tedavisi 1 ay içinde semptomları düzelttiyse (örneğin defekasyon sıklığının ≥ 3 defa/hafta olması) ve çocuk diğer Roma IV kriterlerini karşılamıyorsa azaltma düşünülebilir.^{21,22} Tedavinin kesilmesinden 2 ay sonra relapsları önlemek veya saptamak için semptomları değerlendirmek önerilmektedir.

Hata 8 Kabızlığı olan çocuğa biyofeedback çalışması uygulamak

İşlevsel kabızlığı olan çocukların yaklaşık yarısı defekasyon çabası esnasında sfinkter kaslarını gevşetmek yerine kasarlar. Biyofeedback çalışması uygun öğrenme cevabı oluşturmaya teşvik ve anlaşılabilir duyarlılaştırmayı sağlamak için pekiştirici uyarandan yararlanır. Teorik olarak, biyofeedback çalışması dissin-erjik çocuklarda defekasyon dinamiklerine alışabilmeleri için yardımcı olabilir. Ayrıca, bazı çalışmalarda defekasyon dinamiklerinde düzelmede biyofeedback'in etkinliği gösterilmiştir, ancak standart tedavi ile karşılaştırmalı iyi planlanmış, geniş, randomize kontrollü çalışma yoktur.²⁶ Güncel kanıtlar bu nedenle çocukluk kabızlığında tedavi için biyofeedback tedaviyi desteklememektedir.²⁶

Hata 9 Davranış tedavisi ile çocukluk kabızlığını tedavi etmek

Dışkıyı tutma, çocukluk ve bebeklik döneminde kabızlığın gelişiminde ana rolü oynar. Sert dışkıının geçmesi esnasında ağrı, sıkı erken tuvalet eğitimi, inatçılık ve tuvalete gitmekten daha eğlenceli diğer aktivitelerle konsantre olmak, dışkı tutma için olası risk faktörleridir.

Her ne kadar altta yatan fonksiyonel konstipasyon mekanizmalarının kesin patofizyolojisi her zaman açık olmasa da, büyük yaşam olayları, sosyoekonomik durum, eğitim seviyesi ve ebeveynlerin çocuk yetiştirme tutumları gibi psikososyal faktörler önemli olabilirler.^{27,28} Daha da ötesi, otizm bozukluğu ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi davranış bozukluğu olan çocuklarda kabızlık riskinde artış vardır.^{29,30}

Kabızlık ve fekal inkontinans olan çocukların ebeveynlerine çocuklar üzerindeki davranışlarını değiştirmeleri yönünde psikolojik eğitim verilmelidir.³¹ Çocuğa pozitif, suçlayıcı olmayan yaklaşım evde tedavisel işlemlerin devam edebilmesi için önemlidir. Davranışsal müdahale programı uygulaması öncesi en önemli şey, ebeveynlerin negatif bakış açısını kırmaktır. Eğer ebeveynler halen fekal inkontinansın çocuğun hatası olduğunu ve çocuklarının kendileriyle alay etme maksatlı yaptığını düşünüyorlarsa, tedavi çok zordur ve imkansız olabilir.

Hata 10 Kabızlığın diğer semptomlarının yokluğunda fekal inkontinans tedavisinde laksatif kullanmak

Dışkı tutma alışkanlığı çocuklukta kabızlık gelişimi için önemli bir etiyolojik faktördür. Rektumda çıkartması zor büyük dışkı kitlesi oluşumuna neden olur. Kabızlığı olan % 75 çocukta, fekal impaksiyon yumuşak dışkıının, sert, tıkaçıcı, dışkı kitlesini geçerek istemsiz çıkması şeklinde olan taşmaya yani fekal inkontinansa neden olur. Yaklaşık % 10 çocukta (çoğunluğu erkek), fekal inkontinans kabızlığın herhangi bir diğer semptomu ile birlikte olmaz. Bu çocukların Roma IV kriterlerine göre retansiyon olmaksızın fekal inkontinansı vardır.³

Retansiyon olmaksızın fekal inkontinans olan çocuklar defekasyonu ve defekasyon isteğini ertelerler. Ayrıca, bir randomize kontrollü çalışmada bu çocukların tedavisinde laksatifler ile faydalı etki görülmemiştir.³² Aksine, fekal inkontinans epizodları artmıştır. Bu çocukların tedavisi zordur ve sıklıkla uzun sürer. İşlevsel retansiyon olmaksızın fekal inkontinansın patofizyolojisi, tedavisi ve prognozu hakkında eğitimi, ödüllendirme sistemi ile birlikte sıkı bir tuvalet eğitim programı uygulamasını ve/veya kognitif davranış tedavisini içermelidir. Olguların küçük bir kısmında loperamid tedavisi veya rektal irrigasyon faydalı bir alternatiftir.³³ Son olarak, bu çocuklar için komorbid psikososyal bozuklukların bazen danışılması ve tedavisi gerekir.

Menfaat beyanı: Yazar menfaat çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

- Mugie SM, Benninga MA and Di Lorenzo C. Epidemiology of constipation in children and adults: a systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 3–18.
- Benninga MA, Faure C, Hyman PE, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology* 2016; 150: 1443–1455.
- Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, et al. Functional disorders: children and adolescents. *Gastroenterology* 2016; 150: 1456–1468.
- Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 258–274.
- Berger MY, Tabbers MM, Kurver MJ, et al. Value of abdominal radiography, colonic transit time, and rectal ultrasound scanning in the diagnosis of idiopathic constipation in children: a systematic review. *J Pediatr* 2012; 161: 44–50.
- Bardisa-Ezcurra L, Ullman R, Gordon J, et al. Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340: c2585.
- van den Berg MM, van Rossum CH, de Lorijn F, et al. Functional constipation in infants: a follow-up study. *J Pediatr* 2005; 147: 700–704.
- Morais MB, Vitolo MR, Aguirre AN, et al. Measurement of low dietary fiber intake as a risk factor for chronic constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 132–135.
- Roma E, Adamidis D, Nikolara R, et al. Diet and chronic constipation in children: the role of fiber. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 169–174.
- Lee WT, Ip KS, Chan JS, et al. Increased prevalence of constipation in pre-school children is attributable to under-consumption of plant foods: A community-based study. *J Paediatr Child Health* 2008; 44: 170–175.
- Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, et al. Nonpharmacologic treatments for childhood constipation: systematic review. *Pediatrics* 2011; 128: 753–761.
- Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, et al. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. *Arch Dis Child* 2009; 94: 117–131.
- Sullivan PB, Alder N, Shrestha B, et al. Effectiveness of using a behavioural intervention to improve dietary fibre intakes in children with constipation. *J Hum Nutr Diet* 2012; 25: 33–42.
- Young RJ, Beerman LE and Vanderhoof JA. Increasing oral fluids in chronic constipation in children. *Gastroenterol Nurs* 1998; 21: 156–161.
- Zhu L, Liu W, Alkhoury R, et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics* 2014; 46: 679–686.
- Zoppi G, Cinquetti M, Luciano A, et al. The intestinal ecosystem in chronic functional constipation. *Acta Paediatr* 1998; 87: 836–841.
- Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, et al. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 1075–1084.
- Kortierink JJ, Ockeloen L, Benninga MA, et al. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2014; 103: 365–372.
- Tabbers MM and Benninga MA. Constipation in children: fibre and probiotics. *BMJ Clin Evid* 2015; 2015: 0303.
- Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, et al. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7: CD009118.
- Blekas G, Vassilakis C, Harizanis C, et al. Biophenols in table olives. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 3688–3692.
- Tabbers MM, Boluyt N, Berger MY, et al. Clinical practice: diagnosis and treatment of functional constipation. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 955–963.
- Brady CE, DiPalma JA, Morawski SG, et al. Urinary excretion of polyethylene glycol 3350 and sulfate after gut lavage with a polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Gastroenterology* 1986; 90: 1914–1918.
- Hoekman DR and Benninga MA. Functional constipation in childhood: current pharmacotherapy and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2013; 14: 41–51.
- Felt B, Wise CG, Olson A, et al. Guideline for the management of pediatric idiopathic constipation and soiling. Multidisciplinary team from the University of Michigan Medical Center in Ann Arbor. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153: 380–385.
- Rao SSC, Benninga MA, Bharucha AE, et al. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 594–609.
- van Dijk M, de Vries G-J, Last BF, et al. Parental child-rearing attitudes are associated with functional constipation in childhood. *Arch Dis Child* 2014; 100: 329–333.
- Philips EM, Peeters B, Teeuw AH, et al. Stressful life events in children with functional defecation disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 384–392.
- McKeown C, Hisle-Gorman E, Eide M, et al. Association of constipation and fecal incontinence with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2013; 132: e1210–e1215.
- Peeters B, Noens I, Philips EM, et al. Autism spectrum disorders in children with functional defecation disorders. *J Pediatr* 2013; 163: 873–878.
- van Dijk M, Benninga MA, Grootenhuys MA, et al. Chronic childhood constipation: a review of the literature and the introduction of a protocolized behavioral intervention program. *Patient Educ Couns* 2007; 67: 63–77.
- van Ginkel R, Benninga MA, Blommaert PJ, et al. Lack of benefit of laxatives as adjunctive therapy for functional nonretentive fecal soiling in children. *J Pediatr* 2000; 137: 808–813.
- Koppen IJ, von Gontard A, Chase J, et al. Management of functional nonretentive fecal incontinence in children: Recommendations from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol* 2016; 12: 56–64.

Your constipation briefing

Online courses

- 'Functional Constipation' from ESPGHAN [<https://www.ueg.eu/education/online-courses/functional-constipation/>].

UEG Summer School

- 'Session 3: Constipation | Pelvic floor dysfunction' at UEG Summer School 2015 [<https://www.ueg.eu/education/document/session-3-constipation-pelvic-floor-dysfunction/126671/>].

UEG Week Sessions

- 'Management of constipation based on the underlying pathophysiology: Does it work?' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1241&conference=76>].
- 'Diagnosis and treatment of constipation and faecal incontinence' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1262&conference=76>].
- 'Colorectal sensory and motor dysfunction in constipation: Lessons for the management of adult and paediatric patients' at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=800&conference=48>].

Standards and Guidelines

- Houwen RH, van der Doef HP, Sermet I, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 38–42 [<https://www.ueg.eu/education/document/defining-dios-and-constipation-in-cystic-fibrosis-with-a-multicentre-study-on-the-incidence-characteristics-and-treatment-of-dios/125977/>].
- Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 258–274 [<http://journals.lww.com/jpgn/pages/articleviewer.aspx?year=2014&issue=02000&article=00024&type=abstract>].
- NICE guidelines [CG99]. Constipation in children and young people: diagnosis and management. May 2010 [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg99?unlid=7198409212016261177>].
- Rao SSC, Benninga MA, Bharucha AE, et al. ANMS-ESNM position paper and consensus guidelines on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 594–609 [<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.12520/abstract>].

Endoskopide yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Arnaud Lemmers ve Jacques Devière

Çeviri: Doç. Dr. Talat Ayyıldız

Üst ve alt gastrointestinal endoskopi incelemeleri mide yanması, ağrı, anemi, kanama, portal hipertansiyon tetkiki ve diğerleri gibi spesifik olmayan endikasyonları olan çok sayıda hastada rutin tanı prosedürleri olarak her gün yapılmaktadır. Bu incelemelerin çoğu klasik bir tanıya işaret eder (ör. peptik hastalık, kanser, varis yönetimi) ancak son birkaç ayda tanı amaçlı çok sayıda endoskopi işlemi uygulanan ve hiçbir bulguya ulaşılmayan hastalarla zaman zaman karşılaşırız. Burada ele alınan tanı hataları bizim endoskopik deneyimimiz sırasında aklımıza takılanları içermekte ve bunlar kanıta dayalı yaklaşımla tartışılmaktadır. Tedavi amaçlı endoskopi işlemleri (ör. ERCP ve rezeksiyonlar) için kendi pratiğimizde sık karşılaştığımız ve hasta açısından önemli sonuçlar doğuran en önemli hataları sunmaktayız. Bu hatalardan kaçınmak için basit bir yaklaşımı kendi deneyimimize dayanarak öneriyoruz.

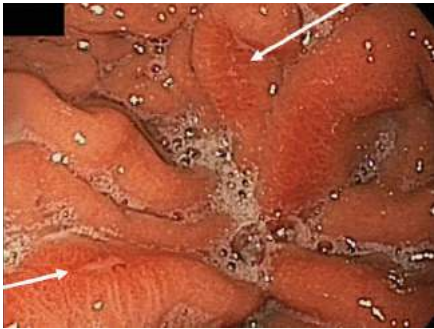


Hata 1 Cameron ülseri tanısını atlamak

Cameron ülserleri ilk kez 1986'da Cameron ve Higgins tarafından tarif edilmiştir.¹ Mide mukozasındaki bu erozyonlar veya ülserleşmeler diyafram hiatusunda lokalizedir ve gastrik mukoza katlantılarının tepe noktalarında çok sayıda lineer lezyondan oluşur. Bunlar üst gastrointestinal kanama veya gizli kanamaya yol açar. Cameron ülserinin tespiti hiatal herninin boyun kısmının antegrad ve retrograd gözlemine gerektirir ve üst endoskopi sırasında genellikle fark edilmazler. 2013'de yayınlanan ve 16 hastayı

içeren bir seride, Cameron ülseri nihai tanısına ulaşmadan kaynağı tespit edilmemiş üst gastrointestinal kanamalara bağlı toplam ortalama hastanede yatışların sayısı % 3.4 bulunmuştur. Bu çalışmada şiddetli üst GI kanamanın kaynağı olarak Cameron ülserlerinin görülme sıklığı düşük (% 0.2) ancak gizli GI kanama kaynağı olarak görülme sıklığı daha yüksek (%3.8) bildirilmiştir, Cameron ülseri tespit edilen tüm hastalarda büyük bir hiatal herni (>5 cm) mevcuttur ve ortalama yaş 70'dir.²

Dolayısıyla, büyük bir hiatal hernisi ve açıklanamayan anemisi veya üst GI kanaması olan hastalarda kardiya hem antegrad hem de retrograd yaklaşımla özellikle dikkatle bakılmasının öneriyoruz (Şekil 1).



Şekil 1 | 6 yıl önce teşhis edilen, kaynağı belirsiz demir eksikliği anemisi olan 53 yaşındaki bir erkekte hiatal herni boyununun antegrad endoskopik görünümü. Beyaz oklar Cameron ülserlerinin varlığını gösterir. Hasta bir PPI ve demir takviyesiyle başarıyla tedavi edilmiştir.

Hata 2 Dieulafoy lezyonu tanısının atlanması

Gallarden tarafından 1884'de ve Georges Dieulafoy tarafından 1898'de tarif edilen³ Dieulafoy lezyonu anormal bir mukoza damarıdır. Normalde damarlar mukozaya girdiklerinde küçülürler ancak Dieulafoy lezyonu anormal derecede büyük kalan ve normal mukozadan lümen çıkıntı yapan, çapı değişmeyen bir arterioldür. Mukozada küçük bir defektle damarın patlaması kanamaya yol açabilir. Bunlar gastrointestinal kanalda başka yerlerde de görülebilirse

de, Dieulafoy lezyonuna en sık proksimal midede küçük kurvatur boyunca rastlanır.⁴ Üst gastrointestinal kanama vakalarının yalnızca % 1-5'ini oluşturan Dieulafoy lezyonu genellikle fark edilmez ve teşhis edilmesi için birden fazla gastroskopi yapılması gerekebilir (Şekil 2).⁵

Dieulafoy lezyonunun en sık görülen tablosu akut belirgin kanamayla birlikte hematemez ve/veya melenadır. Kombine yöntem (adrenalin enjeksiyonu ve termal elektrokoagülasyon) veya mekanik yöntemler ile yapılan endoskopik hemostazın % 90 başarıya ulaştığı bildirilmiştir ve endoskopi daha erken yapıldığında tanı ve tedavi açısından daha yüksek başarı elde edilir.⁵ Tekrar kanama oranının % 9-40 kadar yüksek olduğu raporlanmıştır.⁶ Bizim deneyimimize göre, çoklu gastroskopiler sırasında herhangi bir kaynağın görüntülenemediği çok sayıda üst gastrointestinal kanama epizodu yaşayan hastalarda Dieulafoy lezyonundan kuşulanılmalıdır.



Şekil 2 | 69 yaşındaki bir hastanın proksimal midesinde Dieulafoy lezyonundan aktif kanama. Hasta tekrarlayan şiddetli üst gastrointestinal kanamalarla başvurmuş, 3'den fazla gastroskopi yapılmış ve kanama kaynağı bulunmadan önce 8 ünite eritrosit transfüzyonu verilmiştir. Lezyon başarıyla klipslenmiş ve sonrasında kanama nüksetmemiştir.

© UEG 2016 Lemmers and Devière.

Cite this article as: Lemmers A and Devière J. Mistakes in endoscopy and how to avoid them. UEG Education 2016; 16; 37-42.

Arnaud Lemmers and Jacques Devière are at the Department of Gastroenterology, Hepatopancreatology and Digestive Oncology, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium.

All images courtesy of: A. Lemmers and J. Devière.

Correspondence to: arnaud.lemmers@erasme.ulb.ac.be
Published online: 30 November 2016

Dieulafoy lezyonunu saptamaya yardımcı olan ipuçları ve hileler mevcuttur. İlkın, yeni bir kanama veya baş dönmesi episoduyla başvuran hastaya acil üst endoskopi yapın (kanın eksteriorizasyonundan önce). İkincisi, hastadan endoskopi midedeyken ve gözle görülen hiçbir lezyon yokken öksürmesini isteyin; öksürme damar basıncını artırabilir ve kanamayı tetikleyerek yeterli endoskopik tedavi sağlar.

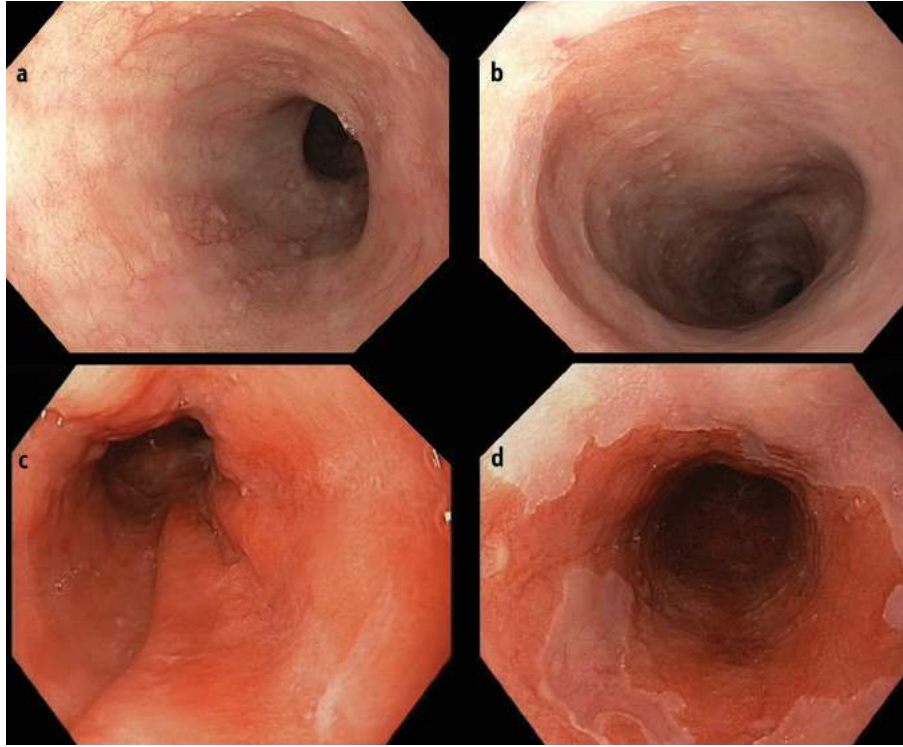
Hata 3 Eozinofilik özofajit tanısını atlamak

15 yıldan uzun zaman önce tarif edilen eozinofilik özofajit (EÖ) giderek daha fazla saptanmaktadır. Bununla birlikte, rutin klinik pratiğimizde pek çok EÖ'li hastaya tanı konmadan önce çoklu endoskopi yapılmaktadır.

Yetişkinlerde EÖ'in başta gelen semptomları disfaji ve besinlerin özofagusta sıkışmasıdır ancak mide yanması ve kalple ilgisi olmayan atipik göğüs ağrısını içeren sekonder semptomlar da bildirilmiştir.⁷ EÖ'lü hastaların yaklaşık % 70'inde astım, alerjik rinit ve/veya atopik dermatit bulunması atopiyle ilişkiyi vurgular. EÖ'ü aklı getiren endoskopik bulgular şunlardır: halkaların varlığı (trakealizasyon), ödem (vasküler patern kaybı), eksüdalar (beyaz plaklar), izler (dikey çizgiler) ve striktürler (Şekil 3). Tanı distal ve proksimal özofagustan alınan çok sayıda (2-4) biyopsi örneğinde mukozal eozinofilinin saptanmasına dayanarak konur. Patofizyolojik açıklamalar gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve gıda antijenine duyarlılaşma veya alerjiyi içerir. Proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisi tedavinin temel taşı oluşturur ve PPI'lerin rolü onların direkt antienflamatuvar özellikleri ve mukozanın geçirgenlik defektlerini onarmalarıyla



Şekil 3 | Retrosternal göğüs ağrısı, atopi ve periferik hipereozinofilinin tekrarlı akut atipik episodlarıyla başvuran 53 yaşındaki bir erkekte EÖ. Gastroskopi EÖ'in tipik özelliklerini ortaya koymuştur: çoklu eksüdalar ve dikey çizgiler. Hastaya PPI'ler ve altı gıda eliminasyon diyeti reçetelenmiş ve iyi klinik yanıtı ulaşılmıştır.



Şekil 4 | Uzun-segment Barrett özofagusu. a ve b | 73 yaşındaki bir erkekte bir C12M17 uzun Barrett özofagusu. a | Kesici dişlere 28 cm mesafede çekilen bu fotoğrafta Z çizgisini saat kadranına göre 11 ile 2 arasında saptamak zordur. Eğer Z çizgisini bulmak için aktif arama yapılmazsa tanı atlanabilir. b | Z çizgisinin üst kısmını görmek için endoskop 23 cm'ye çekilir. c ve d | 72 yaşındaki bir erkek C9M10 Barrett özofagusuyla başvurmuştur. c | Kesici dişlerden 33 cm mesafede alınan endoskopik görüntüde Z çizgisi saptanamamaktadır ve Barrett özofagusu tanısı atlanabilir. d | 30 cm mesafede düzensiz Z çizgisi net bir şekilde görülebilir.

ilişkilendirilmiştir. Gerekirse daha ileri tedavi topikal steroid tedavisine ve altı gıda (süt, buğday, soya, yumurta, kabuklu yemişler ve deniz ürünleri) eliminasyon diyetine dayanır.⁷

Hata 4 Uzun segment Barrett özofagusu tanısının atlanması

Barrett özofagusu skuamöz epitelin yerini kolumnar epitelin alması ve distal özofagustan alınan biyopsi örneklerinde intestinal metaplazinin saptanması olarak tanımlanır. Endoskopide, Barrett özofagusu gastroözofageal bileşkeden özofagusa uzanan somon rengi mukoza dili şeklinde görünür.⁸

Uzun-segment Barrett özofagusu artmış malignite riskiyle ilişkilidir. Klasik olarak, Barrett özofagusu uzantısı Prag C ve M kriterlerine dayanarak tanımlanır⁹ ve santimetre cinsinden maksimum çevre (C) ve maksimum dil (M) uzantısını sağlar. Barrett özofagusunun uzunluğu malignite riskiyle ve displazilerin tespiti için yapılması gereken biyopsilerin sayısı ile ilişkilidir. Çok uzun

Barrett özofagusunda, bazı hastalarda proksimal özofagusta Z çizgisi (kolumnar epitelin ve skuamöz epitelin birleştiği yer) o kadar yüksektir ki bazı endoskopi uzmanları

Barrett özofagusunun varlığını fark etmezler. Bu vakalarda endoskopi yönlendirirken Z çizgisinin yerini saptamak için aktif araştırma yapılmazsa, Barrett özofagusunun tanısı muhtemelen atlanacak ve displazi tanısı ve izleme planı açısından hasta için talihsiz sonuçlar ortaya çıkacaktır (Şekil 4).

Hata 5 Gastrik antral vasküler ektazi lezyonları, portal hipertansiyon polipleri ve portal hipertansif gastropati tanılarının karıştırılması

Portal hipertansiyon ile ilişkili mide lezyonlarının tanısında karışıklık yaşanabilir. Portal hipertansiyonlu hastalarda farklı formlarda ortaya çıktığı ve farklı müdahale gerektirdiği bilinen çeşitli mide lezyonları görülebilir. Bizim deneyimize göre, portal hipertansif gastropati (PHG) ve gastrik antral vasküler ektazi (GAVE) sıklıkla karıştırılmaktadır (Şekil 5).

Zaman zaman gastrik polipler portal hipertansiyon ile de ilişkili olabilir. PHG klasik olarak fundus ve korpustan başlar ve antruma uzanır. Buna karşılık, GAVE antrumda başlar ve korpusa uzanır. PHG'de mukoza yırtan derisi veya mozaik paternlidir ve şiddetli olduğunda

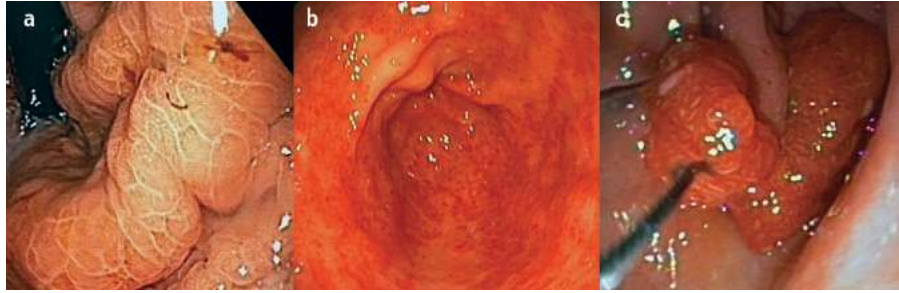
yassı veya çıkıntı yapan kırmızı ya da kah-verengi noktalar görülür; bunlar ağır vakalarda kırılabilir (kolay hasarlanabilir) veya bariz kanamalı olabilir. GAVE lezyonları antrumun uzunlamasına kıvrımlarının her biri boyunca içe kıvrık ve kıvrımlı ektazik damarların oluşturduğu ve pilorda birleşen kolonlar ile karakterizedir ve bunlar kavun çizgileri gibi görünür. Gerektiğinde alınan biyopsi örnekleri tanıya yardımcı olabilir (PHG; dilate mukozal ve submukozal venler ile ilişkilidir, GAVE; dilate mukozal kapillerler ve lamina propria fibrin trombusları ve fibromusküler hiperplazinin yanı sıra iğ hücre proliferasyonu ile ilişkilidir).

Her iki lezyon tipini tanımak bunların spesifik tedavisi nedeniyle önemlidir. PHG'nin non-selektif β -blokerlere veya gerektiğinde yapılan transjuguler intrahepatik portosistemik şanta (TIPS) cevap verdiği bilinmektedir. Buna karşın, sabit bir lezyon olduğundan GAVE non-selektif β -blokerlere cevap vermez ancak argon plazma koagülasyon, bantlama veya radyofrekans ablasyonla endoskopik olarak ortadan kaldırılabilir. Elbette karma vakalar da mevcuttur ve bunlarda hemodinamik ve/veya endoskopik tedaviler gerekir.¹⁰

Bazı vakalarda portal hipertansiyon gastrik poliplerle ilişkili olabilir. Çoğu zaman bu polipler kırmızımsı renktedir ve tepelerinde eksüdalar bulunur. Portal hipertansiyonla ilişkili bu gastrik poliplerin patolojik analizi lamina propria damar genişlemelerini ve az miktarda lenfoplazmatositik enflamasyonu gösterir. Bu polipler kanama veya anemiye yol açabilir, non-selektif β -blokerlere cevap verebilir veya semptomatik ise rezeksiyonla çıkarılabilirler.¹¹

Hata 6 Erken gastrointestinal neoplaziler için yanlış endoskopik tedavinin seçilmesi

Erken gastrointestinal neoplazinin endoskopik tanısı ve tedavisi son 20 yılda dramatik biçimde ilerleme göstermiştir. Bugünlerde doğru tanı için optimal senaryo GI kanal segment lümeninde iyi bir temizlik, sanal görüntü güçlendirme tekniği ve/veya kromo endoskopi (gerekirse) eklendiği uygun bir endoskop ile iyi karakterizasyon ve pit paterni vebüyüklüğüne bağlı olarak uygun rezeksiyon teknikleri içerir (Şekil 6). Günümüzde hala sevk merkezlerinde endoskopik olarak küratif biçimde rezeke edilebilecek, selim veya yüzeysel neoplastik lezyonlar için cerrahiye gönderilmiş hastalar karşınıza çıkabilir. İlk seferde yeterli tedavi uygulanmayan, kısmen rezeke edilmiş lezyonları nükseden bazı hastalarla da karşılaşmak mümkündür. Dahası Avrupalı pek çok endoskopi uzmanı pit paterni tayininde kendini yeterli hissetmemektedir.



Şekil 5 | Portal hipertansif gastrik lezyonlar. a | Siroz ve portal hipertansiyonu olan bir hastanın subkardial görüntüsünde portal hipertansif gastropatinin tipik mozaik benzeri paterni ve difüz ince kanamanın kırmızı işaretleri görülmektedir. b | Sirozu ve tekrarlayan anemisi olan bir hastanın antrumunda tipik bir GAVE görünümü; hasta refrakter assit için TIPS ve GAVE lezyonlarını tamamen ortadan kaldırmak için yapılan argon plazma koagülasyonu başarıyla tedavi edilmiştir. c | Sirozlu bir hastada portal hipertansif gastrik polipin tipik görünümünü (kırmızımsı renkte ve eksüda mevcut) sergileyen bir pilor polipi. Polip patolojik analiz için rezeke edilmiş ve damar genişlemesini göstermiştir. Takip incelemesinde hastada gastrik polip nüks etmemiştir.

Endoskopik submukozal diseksiyona (ESD) ilişkin Avrupa kılavuzları Endoskopi dergisinde yayımlanmıştır. Büyük kolorektal lezyonların endoskopik mukozal rezeksiyonu (EMR) konusunda da geniş bir tecrübe de oluşmuştur.^{12,13} Özetle;

- Özofageal skuamöz hücreli karsinomda eğer bütünüyle (en-bloc) rezeksiyon öngörülebiliyorsa EMR 10 mm'den küçük lezyonlar için kullanılır. Pit paterni ve şekli yüzeysel lezyona işaret eden daha büyük lezyonlarda ESD ile bütünüyle rezeksiyon önerilmelidir.
- Barrett özofagusunda gözle görülebilen lezyonların büyük kısmında EMR bir evreleyici, örnekleyici rezeksiyon yöntemi olarak önerilmelidir. ESD 15 mm'den büyük ve yükselme bulguları zayıf olan lezyonlar ve submukozaya invazyon riski taşıyan lezyonlar için kullanılır.
- Gastrik lezyonlarda ESD teşvik edilir çünkü lenf noduna metastaz riski düşük olan lezyonlarda rezeksiyon sınırlarının daha iyi kontrol edilmesini sağlar.
- Kolorektal lezyonlarda, EMR ile endoskopik rezeksiyon güvenlidir ve çoğu zaman lezyonun etkin biçimde çıkarılmasına imkan verir. EMR veya ESD ile bütünüyle rezeksiyon (büyüklüğe bağlı olarak) sınırlı submukozal invazyondan yüksek düzeyde kuşkuyla lezyonları çıkarmak için düşünülebilir.

Hata 7 Benign biliyer striktür veya hilus tümörlerini tedavi ederken uygunsuz bir biliyer stent seilmesi

Endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) son 20 yılda tamamen tedavi amaçlı bir işleme dönüşmüştür. Plastik stentlerin yanı sıra kaplanmış, kısmen kaplanmış ve

tamamen kaplanmış, kendiliğinden genişleyen metal stentlerin (SEMS) zaman içinde piyasaya sunulmasıyla stentler de evrim geçirmiştir. Stent yerleştirilirken göz önüne alınması gereken önemli bir konu, çıkarılamayan stentlerin implante edilmesiyle hastanın gelecekteki durumunu tehlikeye atmamak olmalıdır. Örneğin biliyer striktürün etiolojisini araştırmak amacıyla manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ve endoskopik ultrasonografi (EUS)/ince iğne aspirasyonu (FNA) gibi tedavi öncesi tanı araçları giderek daha fazla kullanılmaktadır. Ancak kesin tanı halen patolojinin neoplazileri gösterebilmesine dayanmaktadır. Tanının öngörülmesi durumunda bile, biliyer ağaca kapsız bir SEMS'in yerleştirilmesinin hatalı tanı durumunda potansiyel uzun süreli komplikasyonlara yol açan geri dönüşsüz bir tedavi olduğu akılda tutulmalıdır (Şekil 7). Aynı şekilde, kapsız SEMS rezeke¹⁴ edilemeyen hilus tümörlerinde de tercih edilen palyatif tedavidir, ancak rezeke edilememe durumu doğrulanmamışsa bunlar hiçbir zaman implante edilmemelidir. Aslında, hilusa yerleştirilen çoklu metal stentler bir hiler kolanjiyo karsinomun küratif rezeksiyonunda genişletilmiş sağ veya sol hepatektomiye imkansız hale getirebilir (Şekil 7).

Hata 8 Değişmiş biliyer anatomi tanısının ERCP sırasında atlanması

ERCP yapacak kişinin safra kanalı anatomisinin varyasyonları hakkında bilgi sahibi olması şarttır. Klasik anatomi vakaların sadece % 63'ünde görülür.¹⁵ Sıklıkla sağ posterior segmentlerin sağ ana kanala açıldığı görülür. Bazen de bu segmentler vakaların % 10'unda hilusa (trifurkasyon) veya % 11'inde sol hepatik kanala açılırlar. Vakaların % 4'ünde posterior segmentler ortak safra kanalının daha alt kısmına—hilusun altına



► Şekil 6 | Tipik erken neoplastik gastrointestinal lezyonların örnekleri, karakterizasyonları ve tedavi modalitesi. a ve b | Yaygın düz Paris O-IIb kullanılır.¹⁶ Skuamöz hücreli karsinomu olan ve ESD ile tedavi edilen 50 yaşındaki bir erkek. Patolojik analiz herhangi lenfovasküler infiltrasyon içermeyen pT1a iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinomu ortaya koymuştur. Rezeksiyon R0'dı (belirgin dikey ve yatay sınırlar). Hastaya endoskopik takip önerilmiştir. c-f | C12M17 Barrett özofagusu ve gözle görülebilen bir Paris O-IIa malign lezyonu (3 cm'den büyük) olan 73 yaşında, opere edilemeyen bir erkek hasta ESD ile tedavi edilmiştir. Hasta rezeksiyondan sonra asemptomatik hale gelmiştir. Patolojik analiz lenfovasküler infiltrasyon olmaksızın, submukoza tabakasına infiltre olmuş, sınırları belirgin, iyi diferansiye olmuş adenokarsinomu (pT1b) göstermiştir. Cerrahi için uygun olmayan bir hastada bu tedavi prognozu iyileştirmiştir. g-j | Erken mide kanseri tanısı, görülme sıklığının düşük olması ve lezyonların nasıl tanınacağına dair farkındalığın az olması gibi pek çok nedenle Avrupa'da nadirdir. Esas konu, riskli hastada mukozayı dikkatle gözlemleyebilmek için mideyi tüm tükürük, kabarcık ve mukusun bir kısmını uzaklaştıracak şekilde temizlemektir. Burada, ilerlemiş OLGA evre IV metaplastik gastriti olduğu bilinen 73 yaşındaki bir erkekteki vaka görülmektedir.¹⁷ g | Temizlikten sonra mide mukozasının görünümünü göstermektedir. İncisura angulariste kuşku bir lezyon küçük, depresse kırmızımsı bir alan şeklinde görülmektedir. h | Dar bant görüntüleme (NBI) belirgin bir demarkasyon çizgisi ile birlikte, metaplastik doku ile çevrili orta kısımda değişmiş pit paterni ve "açık mavi tepe" bulgusunu göstermektedir.¹⁸ i ve j | Asetik asit ve indigo karmin ile yapılan kromoendoskopi lezyonu ortaya koymak için görüntüyü güçlendirir. Bir biyopsi örneği alınmış ve yüksek dereceli displaziler ile birlikte erken gastrik neoplazileri göstermiştir; bu, ESD ile rezeksiyon için bir endikasyondur. k-n | 83 yaşında Portekizli bir hasta ciddi difüz metaplastik gastrit ile başvurmıştır. Asetik asitle yapılan kromoendoskopiyle bir Paris O-IIa prepilorik lezyon (k) saptanmış ve NBI ile karakterize edilmiştir (l); lezyonun orta kısmında değişmiş pit paterni ile birlikte belirgin demarkasyon çizgisi görülmüş ve erken mide kanserini düşündürmüştür. ESD ile evrelemeye yönelik rezeksiyon yapılmıştır (m ve n). Patoloji örneği lenfovasküler infiltrasyon ile birlikte submukozaya invazyon yapan, az diferansiye adenokarsinomu ortaya koymuştur (pT1b). Rezeksiyonun R0 olmasına karşın, hastaya tamamlamayı cerrahi önerilmiş ve rezekte edilen 22 lenf nodundan 3'ü pozitif sonuç vermiştir (pT1bN2). o-r | 79 yaşındaki bir kadının sağ kolonundaki bir katlantıda 15 mm büyüklüğünde polipoid bir Paris O-Is lezyonu tespit edilmiştir (o). NBI'de lezyon NICE III görünüm vermiş ve adenokarsinomu düşündürmüştür.¹⁹ p | % 20 gliserol submukozal enjeksiyonuyla iyi yükselme gözlenmiş ve bu vakada zorunlu olan bütünüyle (en-bloc) rezeksiyon EMR ile yapılmıştır. Patolojik analiz submukozaya ve yüzeysel kas tabakasına infiltre olmuş, sınırları belirgin, orta düzeyde diferansiye adenokarsinomu göstermiştir (pT2Nx). Multidisipliner onkoloji ekibi tamamlamayı cerrahiye tartışmıştır. s-u | 56 yaşındaki bir erkek rektal polip rezeksiyonu için sevk edilmiştir. EUS'da lezyon uT1N0 olarak skorlanmıştır. Beyaz ışık görüntülemesinde alt rektum çevresinin yaklaşık yarısına infiltre olmuş ve 7 cm boyunca uzanan büyük bir Paris Is-IIa adenom gözlenmiştir. Lezyonun orta kısmı yakın odak ve NBI modu kullanılarak yakından görüntülendiğinde, orta kısım polipin geri kalanına kıyasla çökmüş olduğu (11 b,c) görülmüş ve pit paterni yapısının tamamen bozulduğu anlaşılarak lezyon Kudo VN pit paterni olarak evrelendirilmiştir.²⁰ Dolayısıyla, derin submukoza infiltrasyonu yapan bir tümörden yüksek düzeyde kuşulanılması nedeniyle hastada ESD rezeksiyondan vazgeçilmiştir. Daha sonra, MRG ile bir T3 lezyon saptanmış ve hasta onkolojik cerrahi müdahalesi için sevk edilmiştir.



► Şekil 7 | Belgelenmiş malign bir etioloji olmaksızın, biliyer striktürün tedavisi için bir SEMS'in yerleştirildiği 74 yaşındaki erkek hastanın kolanjiyogramı. Hastanın kontrollerinde belirtisiz inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ile ilişkili primer sklerozan kolanjit teşhis edilmiştir. Hasta hiperplaziye bağlı hilus obstrüksiyonundan kaynaklanan tekrarlı süppüratif kolanjit episodları ile başlamış ve 5 yılda 20'den fazla ERCP'ye maruz kalmıştır. Bu vakada hem seçilen stent (kapsız yani çıkarılamayan) hem de stentin uzunluğu (hiluma kadar uzanıyordu; dolayısıyla bir tümör durumunda rezeksiyon olasılığını tehlikeye düşürür ve hatta cerrahi anastomozu zorlaştırır) uygunsuzdu.

(% 2) veya doğrudan sistik kanala (% 2) açılırlar. Karaciğeri yeterli biçimde drene etmek, hepatobiliyer cerrahi için anatomiği tarif etmek ve dolayısıyla da potansiyel komplikasyonları önlemek için bu durumları bilmek önemlidir (Şekil 8).¹⁵ Tedavi öncesinde biliyer anatomisinin MRCP ile değerlendirilmesi, işlem sırasında kateter ile drene edilecek segmentin doğru seçilmesine yardımcı olur.

Menfaat beyanı: Yazarlar menfaat çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Cameron AJ, Higgins JA. Linear gastric erosion. A lesion associated with large diaphragmatic hernia and chronic blood loss anemia. *Gastroenterology*. 1986;91:338-342.
2. Camus M, et al. Severe upper gastrointestinal hemorrhage from linear gastric ulcers in large hiatal hernias: a large prospective case series of Cameron ulcers. *Endoscopy* 2013; 45: 397-400.
3. Shin HJ, et al. Risk factors for Dieulafoy lesions in the upper gastrointestinal tract. *Clin Endosc* 2015; 48: 228-233.
4. Lara LF, et al. Dieulafoy lesions of the GI tract: localization and therapeutic outcomes. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 3436-3441.
5. Baxter M and Aly EH. Dieulafoy's lesion: current trends in diagnosis and management. *Ann R Coll Surg Engl* 2010; 92: 548-554.

Your Endoscopy briefing

Online courses

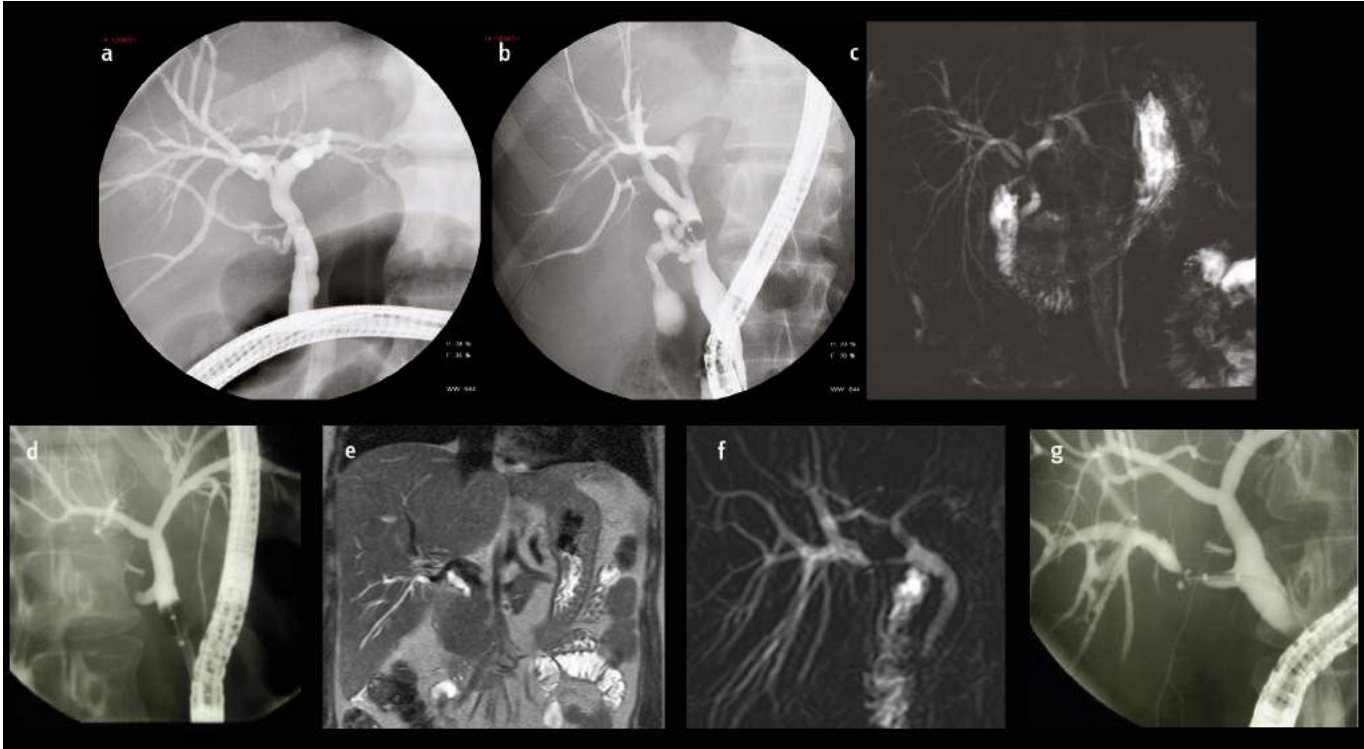
- 'A Primer in Capsule Endoscopy' from UEG [https://www.ueg.eu/education/online-courses/a-primer-in-capsule-endoscopy/].

UEG Week sessions

- 'Live endoscopy' at UEG Week 2016 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1679&conference=144].
- 'How to improve quality in endoscopy' at UEG Week 2016 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1560&conference=144].
- 'Endoscopy performance measures: What you should be doing' at UEG Week 2016 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1584&conference=144].
- 'What's new in Endoscopy in 2016?' presentation at UEG Week 2016 [https://www.ueg.eu/education/document/what-s-new-in-endoscopy-in-2016/129046/].
- 'Surgery meets endoscopy in the colon' at UEG Week 2016 [https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1653&conference=144].

Standards and Guidelines

- To discover numerous relevant standards and guidelines papers filter by the 'Endoscopy' category in the Standards and Guidelines repository [https://www.ueg.eu/standards-guidelines/].
- Bisschops R, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy quality improvement initiative. *United European Gastroenterology J* Epub ahead of print 21 August 2016 DOI: 10.1177/2050640616664843. [https://www.ueg.eu/education/document/performance-measures-for-upper-gastrointestinal-endoscopy-a-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-quality-improvement-initiative/127838/].
- Brethauer M, et al. Requirements and standards facilitating quality improvement for reporting systems in gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *United European Gastroenterology J* 2016; 4: 172-176 [https://www.ueg.eu/education/document/requirements-and-standards-facilitating-quality-improvement-for-reporting-systems-in-gastrointestinal-endoscopy-european-society-of-gastrointestinal-endoscopy-esge-position-statement/125689/].



Şekil 8 | ERCP ile elde edilen kolanjiyogramlar. a | Segment VII'e ait aksesuar kanal ortak safra kanalına açılmış. b | Sol hepatic kanala açılmış posterior segmentler. c | Hiler trifurkasyonu gösteren MRCP (posterior segmentler hilusa açılmış). d-g | 46 yaşındaki bir hastada kolesistektomiden sonra sağ üst kadranda ağrısı ve kolestaz gelişmiştir. d | İlk ERCP normal görünen hepatografiyi göstermiştir ancak dikkatle bakıldığında, posterolateral segmentlerin kolanjiyogramda noksan olduğu

görülmektedir. EAnatomi bilgisi veya MRCP (e, f) sistik kanalın üzerine açılmış posterolateral segmentlerin genişlediğini göstermiştir. Daha sonra sistik kanala kanül takılması ve şansa bağlı olarak endoskopik drenaj mümkün olabilir (g). Geniş ve devre dışı kalmış safra kanalı segmentini ortak safra kanalına bağlamak için ERCP ve perkütan safra kanalı erişimi (TIPS seti kullanılarak) birlikte kullanmak alternatif bir tedavi seçeneği olabilir.^{21,22}

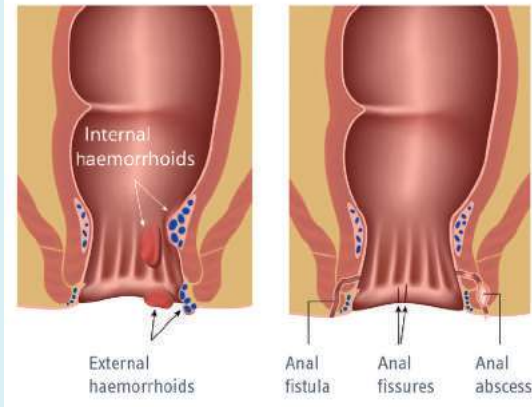
- Jeon HK and Kim GH. Endoscopic management of Dieulafoy's lesion. *Clin Endosc* 2015; 48: 112-120.
- Hirano I. 2015 David Y Graham Lecture: The first two decades of eosinophilic esophagitis—from acid reflux to food allergy. *Am J Gastro* 2016; 111: 770-776.
- Spechler SJ, et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: e18-e13.
- Vahabzadeh B, et al. Validation of the Prague C and M criteria for the endoscopic grading of Barrett's esophagus by gastroenterology trainees: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 236-241.
- Patwardhan VR and Cardenas A. Review article: the management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 354-362.
- Lemmers A, et al. Gastrointestinal polypoid lesions: a poorly known endoscopic feature of portal hypertension. *United European Gastroenterol J.* 2014; 2: 189-196.
- Pimentel-Nunes P, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guidelines. *Endoscopy* 2015; 47: 829-854.
- Moss A, et al. Long-term adenoma recurrence following wide-field endoscopic mucosal resection (WF-EMR) for advanced colonic mucosal neoplasia is infrequent: results and risk factors in 1000 cases from the Australian Colonic EMR (ACE) study. *Gut* 2015; 64: 57-65.
- Dumonceau JM, et al. Biliary stenting: indications, choice of stents and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy* 2012; 44: 277-298.
- Albert J, et al. Anatomy of the biliary and pancreatic ducts. In *Endoscopy retrograde cholangiopancreatography (ERCP)—Current practice and future perspectives.* Uni-Med Verlag AG, 2015; pp.25-27.
- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-43.
- Rugge M, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007; 56: 631-636.
- Hayee B, et al. Magnification narrow-band imaging for the diagnosis of early gastric cancer: a review of the Japanese literature for the Western endoscopist. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 452-461.
- Hayashi N, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 625-632.
- Kudo S, et al. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 8-14.
- Bouchard S and Devière J. endoscopic treatment for complex biliary and pancreatic duct injuries. *Journal of Digestive Endoscopy* 2014; 5: 2-12.
- Bouchard S, et al. Su1598 Endoscopic or combined endoscopic/percutaneous management of patients with complex bile duct injuries and biliary exclusion. *Gastrointest Endosc* 2015; 81 (Supplement): AB345-AB346.

Perianal hastalık yönetiminde yapılan hatalar ve bunları önleme yolları

Phil Tozer ve John T. Jenkins

Çeviri: Doç. Dr. Suna Yapalı

Perianal hastalık yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürebilen, yaygın ve birçok şekilde görülebilen bir hastalıktır. Ağrı, kanama, akıntı ve kaşıntı gibi perianal hastalık semptomları birçok durumda da sık görüldüğünden, bazen ayırıcı tanısı zor olabilir. Perianal semptomların ciddi nedenlerini belirlemek önemli olmakla birlikte, bireyin iş, sosyal ya da özel hayatını etkileyebilecek daha az tehlikeli durumların yükünü azaltmak önemlidir. Aşağıda, perianal hastalığın yönetiminde, mevcut kanıtlar ve klinik deneyim temelinde sıklıkla ve önemli hatalardan bazılarını tartışıyoruz.



© Can Stock Photo Inc./alila.

Sık karşılaşılan nedenler perineye mukus sızıntısı ve yüksek lifli diyetdir. Mukus sızıntısı çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. İnternal sfinkter kusuru, fistül veya fissür, mukus sızıntısına yol açan bir kanal veya oluk oluşturabilir. Anal kanaldan prolabe olan hemoroidler, mukus üreten yüzeyin perianal deriye temasına neden olur. Bu durumlar iyileştirilebilir ve pruritus varsa araştırılmalı ve eradike edilmelidir. Yüksek lifli bir diyet de bazı hastalarda bir miktar anal sızıntıya neden olur ve bu nedenle lif alımının bu hastalarda azaltılması gerekebilir.

Alternatif tanımlar dermatolojik hastalıkları kapsar. Nitekim belirgin cilt değişiklikleri (sızıntı ve kaşıntıya bağlı nem ve maserasyon dışında) bir dermatoloğa yönlendirilmelidir. Altta yatan tedavi edilebilir bir durum yoksa, semptomatik tedavi makul bir yaklaşımdır.

Hata 1 Kanamanın 'gizli' bir kanser yerine perianal hastalıktan kaynaklandığı varsayımı

Rektal kanama sık görülen bir semptomdur ve hemoroidler gibi durumlar anorektal muayenede yaygın bir bulgudur.¹ Ancak, hemoroidlerin varlığı, örneğin rektal kanama ile başvuran 65 yaşındaki bir erkekte aynı zamanda sol kolon kanseri bulunmadığı anlamına gelmez. Hemoroidlerin varlığı, daha farklı bir kötü durum olmadığının garantisini vermez ve bu nedenle diğer tanımlar araştırılmalı ve dışlanmalıdır.

Hata 2 Hemoroid/fissür'de altta yatan sebebin kabızlık/ıkınma olduğunu düşünmemek

Anal fissür sıklıkla sert bir dışkıdan pasajı sırasında anal mukozadaki travma sonucunda oluşur, bazı hastalarda iyileşme sağlanamadığı için kronik fissür haline gelmektedir. Fissür tedavisinde fissürün kalıcılığı ve kronikleşmesine yol açan durumların geri çevrilmesi amaçlanmalıdır, örneğin internal anal sfinkterin gevşetilmesi gibi.² Özellikle fissürün iyileşmesi için geçici kimyasal sfinkterotomi (topikal nitrat, kalsiyum kanal blokleri, veya botulinum toksin enjeksiyonu) uygulandığı durumlarda altta yatan zorlu dışkılama tekrarladığında daha ileri kronik fissür oluşumuna yol açar.

Hemoroidler için de, özellikle eksizyonel olmayan tekniklerle tedavi edildiğinde de aynısı söylenebilir. Sert bir dışkıyı çıkarmak için ıkınma ile anal kanaldaki yüksek basınç hemoroidlerin oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Aslında hemoroidlerin yarısı dışkıdan yumuşatılması ve ıkınmadan kaçınılması ile gerilir.³

Hemoroidal band uygulamasıyla ve anal fissüre botulinum toksin enjeksiyonu gerileme ya da iyileşmeyi sağlayabilir, ancak bir sonraki konstipasyon atağını veya semptomların rekürrensini önlemezler. Diyetle lif ve sıvı alımının artırılması, laksatif kullanılması, ıkınmaktan kaçınılması gibi önerilerle düzeltilebilecek altta yatan nedene değinmemek, rekürrense ve uygulanan tedavilerden yeteri kadar faydalanılmamasına neden olur.

Hata 3 Pruritus ani'nin idiyopatik ve tedavi edilemez olarak varsayılması

Pruritus ani, hastalar ve klinisyenler için zor bir semptomdur ve bazı hastalarda yaşam kalitesinde ciddi bozulmaya neden olabilir. Pruritus ani'nin sebebi genellikle belirsizdir ve önerilen semptomatik tedavi semptomların tamamen gerilemesini sağlamaz. Pruritusin çeşitli nedenleri düşünülmeli ve tedavi edilmelidir.⁴

Hata 4 Özellikle rekürren perianal hastalık varlığında Crohn hastalığının atlanması

Crohn hastalığı olan hastaların önemli bir oranının herhangi bir luminal tanı öncesi perianal hastalık ile prezente olabileceği bilinmektedir.⁵ İngiliz ulusal verilerinin analizi, perianal abse ile başvuran hastaların % 3'ünde ortalama 14 ay sonra Crohn hastalığı tanısı konulacağını göstermektedir. Abse drenajı esnasında anestezi altında iken rijid sigmoidoskopi yapılması ile proktit erken aşamada saptanabilir ve tanıyı Crohn hastalığına yönlendirir. Problemlili anal skin tag'ler, litotomi pozisyonunda klasik saat 6 ve 12 konumundan daha uzak ve derin multiple anal fissürler, daha belirgin ülserasyon ve darlıklar, altta yatan Crohn hastalığına bağlı olabilir. Bu nedenle, bu bulguların varlığı Crohn hastalığı şüphesini artırmaktadır. Granülom varlığı için biyopsi alınması, dikkatli kişisel ve ailesel

© UEG 2016 Tozer and Jenkins.

Cite this article as: Tozer P and Jenkins JT. Mistakes in managing perianal disease and how to avoid them. UEG Education 2016; 16; 43-45.

Phil Tozer and John T Jenkins are at St. Mark's Hospital, London, UK.

Correspondence to: philtozer@nhs.net
Published online: December 21, 2016

İBH semptomlarının sorgulanması, ve luminal inflamasyonun değerlendirilmesi (fokal kalprotektin veya kolonoskopi ile) Crohn hastalığının erken tanı ve tedavisine olanak sağlar.

Hata 5 Anal fistüllerin yanlış değerlendirilmesi

Anal fistüller, anal sfinkterin kasları boyunca seyrini belirlemek için poliklinikte veya ameliyathanede sistematik olarak değerlendirilmelidir.⁷ İçeride bir fistül ağzı şüphesi varsa, anal kanalda kaudalden çok, daha proksimalde (kraniyalde)'dir. Fistül traktının yolu araştırılırken, eksternal sfinkter seviyesinde traktın 'kum saati' konfigürasyonunda daralmasına bağlı direnç ile karşılaşılabılır. Bu bölgeyi geçmek için daha küçük bir prob (örneğin bir lakrimal prob) kullanılabilir ancak fistül probu hiç itilmemelidir ve daha dar problemlerin daha keskin olduğu unutulmamalıdır. Buna ek olarak, sfinkter seviyesinde ve intersfinkterik alanda, traktın en iç kısmını bulmak için sondayı kaudale çekmeniz çoğunlukla önemlidir, çünkü intersfinkterik alanda anal verge'ye doğru yön değiştirir. Bu detaylara özen göstermemek muayene esnasında tedbirsizliğe ve iyatrojenik yaralanmaya neden olabilir. Zorlanıldığında, cerrah muayeneyi bırakmalı ve başka günde yeniden değerlendirmeli, traktın yönünü MR ile belirlemeli ya da uzmanlaşmış bir üniteye yönlendirmelidir.

Hata 6 Anal fistül tedavisi amaçlarını hatalı bir şekilde değerlendirmek

Genel olarak konuşmak gerekirse, hastalar, anal fistülün açık cerrahi ile elde edilebilen yüksek tedavi oranı ile başarısızlık riski yüksek olan ancak kontinansın korunduğu anal fistül plug, LIFT prosedürü veya advancement flap gibi sfinkter koruyucu yöntemler arasında tercih yapmak durumundadır. Hasta, kontinans bozukluğunun gerçekten ne anlama geldiğini anlamalıdır. Çoğu zaman, kontinans bozukluğu, gaz kontrolünde hafif bir azalma ve iç çamaşırında lekelenmeden fazla değildir.⁸ Dolayısıyla, 'inkontinans' kelimesi gereksizdir ve muhtemelen kaçınılması gerekir.

Hastalar seçimlerinde farklı görüşlere sahip olabilirler. Bazıları çok az bir gaz inkontinansı olmasını bile istemez iken, bazıları tekrarlayan ve zahmetli bir fistülden kurtulmak için buna ve iç çamaşırındaki lekelenmeye razıdır. Diğer hastalar yine de nükseden abse oluşumunu ve daha sonraki

ameliyatları eşit derecede önlemek isteyebilir ve bu hastalarda kalıcı gevşek bir seton iyi bir çözüm olabilir.

Bu kararı hastanın beklentisi ve başarı için riski kabul etme istekliliği doğrultusunda değerlendirmek, cerrahın gözünde "başarılı" bir sonuca rağmen hastanın yaşam kalitesini artırma açısından başarısızlık anlamına gelebilir.

Alta yatan Crohn hastalığının varlığı aynı zamanda hastalığın nihai sonuçlarını da etkiler çünkü nüks sıkırtır ve semptom kontrolü çoğunlukla ana hedeftir. Ek olarak, luminal hastalık alevlenmeleri veya barsak rezeksiyonu nedeniyle gelecekte gevşek dışkılama riski daha konservatif bir yaklaşımı gerektirmektedir.

Hata 7 Borderline kontinansı olan orta-yaşlı kadınlarda hemoroidektomi

Normal bir hastada istirahatte anal tonus internal anal sfinkter (% 55), eksternal sfinkter (% 30) ve anal yastıklar (% 15) tarafından sağlanır.⁹ Ameliyat, obstetrik travma veya yaşlanmayla ilişkili olarak atrofi nedeniyle sfinkterin bozulması, kontinans mekanizmasının bir parçası olarak anal yastıkların önemini göreceli olarak artırabilir. Pasif fekal inkontinansa sahip kadınlarda anal yastıkların hacminde bir azalma gösterilmiştir.¹⁰ Mukozal duyarlılığın da kontinansa katkıda bulunduğu düşünülmektedir ve eksizyonel cerrahi sonrası bozulmaktadır. Buna göre, borderline kontinansı olan orta yaşlı kadınlarda hemoroidektomi, sfinkterin korunmasına rağmen ve diğer hasta gruplarının aksine kontinans üzerinde beklenenden daha fazla etkiye sahip olabilir. Kontinansın değerlendirilmesi, önceki cerrahi girişim, obstetrik öykü ve yüksek klinik şüphe cerrahın hangi hastalarda eksizyonel hemoroidektominin bu artmış riski taşıyabileceğini belirlemesine olanak tanıyacaktır.

Hata 8 Perianal hastalıkta anal ilişki, travma ve CYBE'ın önemini ele almamak

Anal intraepitelyal neoplazi ve anal skuamöz hücreli karsinom, cinsel yolla bulaşan human papilloma virüsleri (özellikle de HPV 16 ve 18) ile ilişkilidir. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) kanama, pruritus ve rahatsızlığa neden olabilir. Ayrıca, stapler hemoroidektomi ve rektumun abdomino perineal eksizyonu gibi tedaviler, anal ilişkiyi

engeller veya yaralanmaya neden olabilir.

Anal ilişki yaygın bir durumdur¹¹ ve bu faktörleri hastalığın etiolojisinde veya tedavi seçeneklerinde göz önüne almamak, atlanmış tanılara, tedavi başarısızlığına veya cerrahiye takiben sonuçlardan memnuniyetsizliğe neden olabilir.

Hata 9 Rektal prolapsus'u prolabe hemoroid sanmak

Rektal prolapsus önemli bir tanı olup, inkontinans, rahatsızlık, kanama, mobilitenin azalması ve sosyal izolasyona neden olabilir. Çoğu hasta prolapsusu tanımayabilir, bunun yerine anal kanaldan prolabe hemoroid sanabilirler. Dışkılama, inkontinans veya kanama sırasında dışarıya çıkan perianal 'şişlikler' varlığında, özellikle de yaşlı bir kadın hasta ise, klinisyen cerrahın gözlemleyebileceği ve değerlendirebileceği bir prolapsus oluşması için hastanın komotta ıkmamasını sağlamalıdır. Bunu yapmamak, atlanmış bir teşhis anlamına gelir, konservatif tedavi ya da hemoroidal band tedavisine yanıt vermeyecek 'hemoroid'i tedavi etmek için tekrarlayan başarısızlık anlamına gelir ve persistan semptomlara neden olur. Hasta prolapsusu olduğunu fark edemeyeceği için, klinisyen uygun hastalarda aktif olarak bu tanıyı aramalıdır.

Menfaat beyanı: Yazarlar menfaat çatışması olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Riss S, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27: 215-220.
2. Nelson RL, et al. Non surgical therapy for anal fissure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD003431.
3. Alonso-Coello P, et al. Laxatives for the treatment of hemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004649.
4. Nasser YY and Osborne MC. Pruritus ani: diagnosis and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 801-813.
5. Hellers G, et al. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980; 21: 525-527.
6. Sahnun K, et al. Abscess and fistula in Crohn's disease. 11th Congress of ECCO, Amsterdam 2016.
7. Tozer P. Anal fistula evaluation and management. In: Clark S (ed.) *Colorectal Surgery. Companion to specialist surgical practice.* 6th ed: Elsevier, 2016.
8. Tozer P, et al. Fistulotomy in the tertiary setting can achieve high rates of fistula cure with an acceptable risk of deterioration in continence. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 1960-1965.
9. Penninckx F, Lestar B and Kerremans R. The internal anal sphincter: mechanisms of control and its role in maintaining anal continence. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1992; 6: 193-214.
10. Thekkinkattil DK, et al. Measurement of anal cushions in idiopathic faecal incontinence. *Br J Surg* 2009; 96: 680-684.
11. Owen BN, et al. Prevalence and frequency of heterosexual anal intercourse among young people: a systematic review and meta-analysis. *AIDS Behav* 2015; 19: 1338-1360.

Your perianal disease briefing

UEG Week sessions

- 'Proctology for the practical gastroenterologist' at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1551&conference=144>].
- 'Refractory perianal Fistulising disease: The gastroenterologist's view & The surgeon's view' presentation from 'Management of refractory Crohn's disease' at UEG Week 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/refractory-perianal-fistulising-disease-the-gastroenterologist-s-view-the-surgeon-s-view/131315/>].
- 'Best use of immunosuppressants in IBD' at UEG Week 2014 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=1254&conference=76>].
- 'Clinical challenges in the anorectal region' at UEG Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=599&conference=48>].
- 'IBD with a focus on perianal complications' presentation from UEG Summer School 2013 [<https://www.ueg.eu/education/document/ibd-with-a-focus-on-perianal-complications/100845/>].
- 'Imaging for the optimal assessment of perianal fistulizing disease' presentation from 'Non-invasive testing and staging in GI and liver disease' at UEG

Week 2013 [<https://www.ueg.eu/education/document/imaging-for-optimal-assessment-of-perianal-fistulizing-disease/103905/>].

Society conference sessions

- 'Perianal complications' presentation from 'Crohn's disease management' at the 10th EDS Postgraduate Course, Wroclaw 2016 [<https://www.ueg.eu/education/document/perianal-complications/126105/>].
- 'Rectal & Anal Cancer—different clinical questions, different radiological answers' at the 23rd Annual Meeting and Postgraduate Course of the European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology [<https://www.ueg.eu/education/session-files/?session=403&conference=29>].
- 'Proctologic emergencies' presentation from 'Theoretical Aspects: Part I' at the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) GI Acute Surgery Course 2012 [<https://www.ueg.eu/education/document/proctologic-emergencies/97048/>].

Latest news

- 'You may never see this again' Decide on the Spot article [<https://www.ueg.eu/education/latest-news/article/article/you-may-never-see-this-again/>].

