

# SKOP | Gastrointestinal Endoskopi Dünyası

Şubat 2012 • Sayı : 7

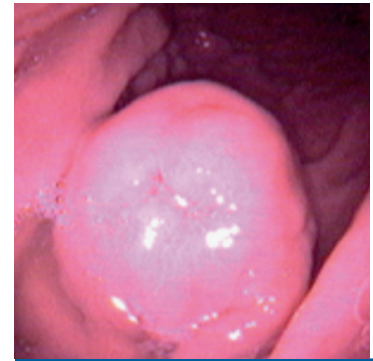
3 ayda bir yayınlanır, ücretsizdir.



Bir Üniteyi Tanıyalım  
"Yeditepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Gastroenteroloji Bilim  
Dalı"



"Nefise Barlas Ulusoy  
İle Söyleşi"



"Gastrointestinal  
Stromal Tümörler"



# **APASL**

## **2015**

**İSTANBUL / TÜRKİYE**

# SKOP | Gastrointestinal Endoskopi Dünyası

Yıl: Şubat 2012 • Sayı : 7

ISSN 1309-9396

## Dergi Sahibi

Gastrointestinal Endoskopi Derneği Adına  
Mehmet Cindoruk

## Editör

Mehmet Cindoruk

## Sayı Editörü

Deniz Güney Duman

## Yayın Sekreterleri

İrfan Koruk  
Deniz Güney Duman

## Reklam Sorumlusu

Cengiz Pata  
Mehmet Arhan

## Grafik Tasarım ve Uygulama

Rıza KAÇAMAK  
Aykut KÖKTÜRK

## Basım Yeri

Mavi Ambalaj  
İvedik Organize Sanayi Bölgesi  
Matbaacılar Sitesi 558. Sokak  
No: 26, Yenimahalle / ANKARA  
Tel : (0.312) 395 36 63 (pbx)

## Yazı İşleri Sorumlusu

Yeşim Demirel  
yesimdemirel2012@hotmail.com,  
tgd@tgd.org.tr

## İletişim

İşçi Blokları Mah. 1536. Sk. No: 7  
100. Yıl / Balgat - ANKARA  
Tel : (0.312) 284 15 11 - 12  
Fax : (0.312) 284 80 75  
e-posta : endoskopi@tgd.org.tr  
[www.tuged.org](http://www.tuged.org)

## Editör



Mehmet Cindoruk

## Sayı Editörü



Deniz Güney Duman

## Yayın Sekreterleri



İrfan Koruk



Deniz Güney Duman

## Reklam Sorumluları



Cengiz Pata



Mehmet Arhan

## YAYIN KURULU

Meral Akdoğan  
Mehmet Arhan  
Ahmet Bektaş  
Deniz Güney Duman  
Osman Ersoy  
Saadettin Hülagü  
Abdurrahman Kadayıfçı  
Tarkan Karakan  
Taylan Kav

Burçak Kayhan  
İrfan Koruk  
Ersan Özasan  
Erkan Parlak  
Cengiz Pata  
Cemil Savaş  
Orhan Tarçın  
Burçak Evren Taşdoğan  
Osman Yüksel

Sıralama soy isimlere göre yapılmıştır

# 9 Hepato Gastroenteroloji KONGRESİ

26-30 Eylül  
2012

Kaya Artemis Otel / Kıbrıs



[www.hebipa2012.org](http://www.hebipa2012.org)



## Kongre Başkanı

**Prof. Dr. Hasan Özkan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

## Kongre Sekreteri

**Doç. Dr. Mehmet Arhan**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

## Organizasyon Sekreteryası



### Topkon Kongre Hizmetleri

Zühtüpaşa Mah. Rifat Bey Sok. No:24

Kalamış, Kadıköy- İSTANBUL

Tel: 0216 330 90 20 (PBX)

Faks: 0216 330 90 05-06-07

Web: [www.topkon.com](http://www.topkon.com)

E-posta: [hebipa2012@topkon.com](mailto:hebipa2012@topkon.com)

# İçindekiler

---

■ Editörden	5
■ Sayı Editöründen	7
■ Derleme: “Gastrointestinal Stromal Tümörler; Moleküler Patogenez Ve Tanıda Endoskopik Ultrasonografi”	8
■ Derleme: “Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Tedavi Yaklaşımları”	16
■ Ayın Konuğu: “Nefise Barlas Ulusoy İle Söyleşi”	22
■ Aktüel: “Hekim Gözüyle”	24
■ Güncel Konular: “Canlı Vericiden Karaciğer Transplantasyonunda Hekimlerin Karşılaştığı Zorluklar”	26
■ Rehberler: “Özofagogastroduodenoskopi ve Kolonoskopi İşlemlerinin Standardizasyonu İçin Gastrointestinal Endoskopi Derneği Önerileri”	29
■ Derleme: “Refrakter Gluten Hastalığında Kapsül Endoskopi”	33
■ Bir Üniteyi Tanıyalım: “Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı”	37
■ Endoskopi Tarihi: “Sertten Esneğe Değişim (1900-1930)”	40
■ Duyurular: “Kongre ve Toplantı Takvimi”	47



# 9. ULUSAL HEPATOLOJİ KONGRESİ

28 Mayıs - 01 Haziran, **2013**

İstanbul Kongre Merkezi, **İSTANBUL**



# Editörden

■ Prof. Dr. Mehmet CİNDORUK  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

Değerli meslektaşlarım

S kop dergisi Ocak 2011 tarihinde yayın hayatına başlamıştır. Gastrointestinal Endoskopi Derneği tarafından bu derginin çıkarılmasındaki amaç siz değerli meslektaşlarımızın daha güncel bilgilerle donatılmasının yanında biraz işin magazin yönüne de ağırlık vererek yaşamın renkli tarafını da görmemizi sağlamaktır. Umarım bu konuda başarılı olmuşuzdur.

Derginin ilk basım tarihinden bugüne kadar finansman yönünden bizlere katkı veren Türk Gastroenteroloji Derneği başkan ve yönetim kurulu üyelerine teşekkür etmek isterim.

Bundan sonraki yayın hayatında da yine finansman konusunda bizlere yardımcı olacak Hebipa derneği başkanına ve yönetim kurulu üyelerine gerek şahsım, gerekse Gastrointestinal Endoskopi Derneği yönetim kurulu üyeleri adına teşekkür etmek isterim. Ayrıca değerli hocamız Sn Prof. Dr. Bülent Sivri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı olarak atanmış olup, kendisine ve ailesine basarî ve sağlık dileklerimizi sunmak isterim.

Gastrointestinal Endoskopi Derneği Başkanı





# Sayı Editöründen

■ Doç. Dr. Deniz Güney DUMAN

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı



Sayın meslektaşlarım, Sevgili Skop okurları

**R**engarenk resimleri ve parlak sayfaları ile Skop dergisinin yeni sayısında sizlerle buluşmanın heyecanı içerisindeyim. Gastrointestinal Endoskopi Derneği'nin yaklaşık 2 yıldır yayın hayatında olan genç Skop dergisiyle günlük yoğunluğunuza sıkıcı olmayan, kolayca okuyabileceğiniz ve hoşça vakit geçirebileceğiniz bir mola getirmeyi hedeflemekteyiz.

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 31 Aralık 2011 itibarı ile Türkiye nüfusu 74.724 rakamına ulaşmıştır. Nüfusumuzdaki bu artışa karşılık 1990 yılında 1088 kişiye bir hekim düşüyorken 2000 yılında 755, 2010'da ise 591 kişiye bir hekim düşmektedir. Ülkemizde tıp fakültelerinin hızla artan sayısı göz önünde bulundurulduğunda bu rakamların önümüzdeki 10 yılda daha da dik bir düşüş göstereceği açıktır. Bu sonuçlardan çok çeşitli çıkarımlar yapılabilir. Bana göre en iyimser sonuç sayımız arttıkça biz hekimlerin birbirleri ile iletişimlerinin zorlaşacağı yönündedir. Şu an elinizde tuttuğunuz dergi gibi yayınlar, birbirimizle hem medikal hem de para-medikal konularda iletişim kurabilmemiz için bir ölçüde imkan sağlamaktadır. Elbette sayfalarına dokunabildiğiniz, hatta kokusunu hissedebildiğiniz bir derginin yerini ne internet ne de tablet bilgisayarlar alamaz. Asla aynı keyfi veremezler. Bir dergiyi bilgisayar ortamında hazırlayıp internete yüklemek ne kadar kolay olurdu. Oysa ki, biz tek tek sayfa tasarımlarını elden geçiriyor, basım ve dağıtım masrafları için kaynak arayıp, posta ile her birinize göndererek hala en zor yolu seçmeye devam ediyoruz. Ama tüm emeklerimizde değer, yeter ki, siz dergimizin sayfaları arasında gezinin ve ona can verin.

2012 yılının bu ilk sayısında bir yenilik ile karşınıza çıkacağız. Gastrointestinal endoskopi konusunda ülkemiz şartlarına uygun kendi rehberlerimizi oluşturmaya başladık. Daha önceden genellikle yurt dışındaki saygın kurumların oluşturduğu rehberleri olduğu gibi kendi günlük pratiğimize uygulamaktaydık. Gastroenteroloji asistan eğitiminin önemli bir kısmını oluşturan endoskopi konusunda Gastrointestinal Endoskopi Derneği aracılığıyla kendi süzgecimizden geçirip, ülkemiz koşullarına göre yapılandırılmış rehberlerimizi oluşturma çabamızdayız. Bu rehberleri Skop dergisinde ve şu sıralar yapımına hızla devam ettiğimiz derneğimizin web

sitesinde sizlerle paylaşacağız. Bu konuda ilk adımı atarak üst ve alt gastrointestinal endoskopi işlemlerindeki standartizasyon rehberini oluşturan derneğimiz yönetim kurulu üyelerinden Dr. Cengiz Pata'ya teşekkür ederim.

Artık dergimizin geleneksel bölümlerinden biri haline gelmiş "hocalarımızla söyleşi" bölümünde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı başkanlarından, sayın hocam, Nefise Barlas Ulusoy'la yaptığım keyifli söyleşi içinde barındırdığı didaktik mesajları ile beraber sizleri bekliyor. Yetenekli meslektaşım Dr. Korkut Bostancı'nın arşivinden sizin için seçtiğim ve biraz da benim ruh halime yakın bulduğum fotoğraflar bu sayımızı renklendiriyor. Bunlardan daha fazlasını görmek isteyen fotoğraf meraklılarına internette <http://www.flickr.com/photos/bostankorkulugu/> adresini ziyaret etmelerini öneririm.

Gastroenteroloji ünitelerimiz bölümümüzde bu sayıda Yeditepe Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na uzanacağız. Kuruluşundan bu yana henüz fazla bir süre geçmemiş olmasına rağmen büyük atılımlar yapan ve özellikle endoskopi alanında hemen her tekniğin uygulanabildiği öncü bir merkez konumundaki ünitemizi tanıyacağız.

Bu sayımızda zengin derlemeler var. Meslektaşlarım Dr. Ender Güneş Yeğin ile gastrointestinal stromal tümörlerin genetik mekanizmaları ve endosonografik görüntüleri üzerine odaklandık. Dr. Ercan Bıçakçı ile nonalkolik steatohepatit tedavisindeki çalışmaları inceledik. Dr. Rabia Köksal ile uygulamaları gün geçtikçe artan karaciğer canlı vericiliğinin biz hekimlere yüklediği yeni sorumluluk ve sorunları samimiyetle ele aldık. Dr. Süleyman Uraz ve Dr. Ömer Şentürk çölyak hastalığı ve onun kapsül endoskopi bulgularını özetlediler.

Tıp alanındaki hızlı ilerleme bizleri, geçen yüzyılın başında hayal bile edemeyeceğimiz endoskopik teknolojilerle buluşturdu. Öyle inanılmaz icatlar gerçekleşti ve bizler işimize kendimizi o kadar çok kaptırdık ki, elimizdeki aletlerin zaman tüneline geçirdiği yolculuk aklımıza gelmiyor bile. Bu nedenle, her sayımızda olduğu gibi, bu sayımızda da geçmişe büyümlü bir yolculuk yapacağız.

Saygılarımla

# Gastrointestinal Stromal Tümörler; Moleküler Patogenez Ve Tanıda Endoskopik Ultrasonografi

■ Ender Güneş YEĞİN, Deniz Güney DUMAN  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

## GİRİŞ

Gastrointestinal stromal tümör (GİST) sindirim kanalının en sık rastlanan (%80) mezenkimal tümördür (1). Tüm gastrointestinal (Gİ) tümörlerin %1'inden azını oluştururlar (2,3). Başlangıçta Cajal hücrelerinden köken aldıkları düşünülürken, son dönemde ağırlıklı olarak multipotansiyel mezenkimal hücrelerden kaynaklandıklarına inanılmaktadır (4). Geçmişte bu tümörlerin düz kas elementleri içerdiği düşünüldüğünden leyomiyom, leyomiyosarkom ve leyomiyoblastomlarla birlikte sınıflanmaktaydılar (5). 1998'de Hirota, GİST'lerin, patogenezinde temel rol oynayan KİT reseptörünü aktive edici mutasyonlar içerdiğini bildirmiştir (6). KİT'in GİST'teki rolü, bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib'in, metastatik GİST hastalarındaki kuvvetli anti-tümör etkisinin açığa çıkmasıyla daha da önem kazanmıştır. (7). GİST biyolojisinin her geçen gün daha iyi anlaşılması, bu tümörü solid tümörlerde moleküler hedefli ilaç tedavilerinin odağına getirmiştir.

## EPİDEMİYOLOJİ

GİST sindirim kanalının en sık rastlanan (%80) mezenkimal tümördür (1). Ancak yine de tüm Gİ tümörlerin %1'inden azını oluştururlar (2, 3).

GİST'lerin moleküler olarak karakterize edilmelerinden öncesine ait epidemiyolojik verileri yorumlamak güçtür. Günümüzdeki epidemiyolojik çalışmalar ve aktif GİST terapötik çalışmalarının verileri değerlendirildiğinde ABD'de yıllık GİST insidensinin 4000-6000 yeni vaka (yaklaşık 7-20/milyon nüfus/yıl) olduğu anlaşılmaktadır. (8,9,10). İtalya, Hollanda, İspanya ve İsveç'ten yapılan toplum tabanlı çalışmalar 6.5-14.5 vaka/milyon oranlarında insidens bildirmektedir (11-14).

Küçük GİST'ler (bir kaç milimetre çapında) oldukça sıktır. Almanya'da gerçekleştirilen bir otopsi serisinde, küçük (1-10mm) GİST'ler 50 yaşından yaşlı nüfusun %22.5'unda saptanmıştır (15). Bu bulgular KİT veya PDGFR-A (*platelet-*

*derived growth factor receptor alpha*) mutasyonları mevcut olsa bile küçük GİST'lerin boyutlarının hızla artmadığını desteklemektedir.

Tanı sırasında hastalar sıklıkla 40-80 yaş arasındadır (medyan yaş 60). Belirgin bir cinsiyet eğilimi mevcut değildir. GİST'lerin %1-2'lik küçük bir bölümü ise baskın olarak ikinci dekada olmak üzere pediatrik yaş grubunda oluşmaktadır.

GİST'lerin çoğu sporadiktir, ancak bazı ailelerde KİT ve PDGFR-A'nın herediter mutasyonları bildirilmiştir. Ayrıca nörofibromatozis tip I, Carney triadı (gastrik GİST, paraganglioma, pulmoner kondroma) ve Carney diyadı (gastrik GİST, paraganglioma) GİST gelişimi ile ilişkili olabilmektedir. Son yıllarda nöroendokrin tümör ve GİST birlikteliğini gösteren yayınlar da bildirilmektedir (16).

## KLİNİK

GİST'lerin en sık yerleşim yeri mide (%60) ve ince bağırsaktır (%30 jejunum ve ileum, %5 duodenum). GİST'ler %5 oranında kolon ve rektumda, nadiren özofagus ve appendikse yerleşir. Özofagus leyomiyomların baskın olduğu tek sindirim kanalı bölgesidir (%75 leyomiyom, %25 GİST), diğer sindirim kanalı bölgelerinde baskın mezenkimal tümör GİST'dir. Nadiren GİST'ler sindirim kanalı dışında; uterus, rektovajinal septum, vajen, mezenter, omentum, retroperitonda gelişebilmekte ve ekstra-gastrointestinal stromal tümörler (EGİST) olarak bilinmektedirler. Ekstragastrointestinal yumuşak doku stromal tümörleri histolojik ve immunofenotipik olarak gastrointestinal karşılıklarına benzer olmakla beraber, gastrik stromal tümörlerden daha hızlı büyüme gösterirler (17).

Hastaların %70'i semptomatiktir ve ne yazık ki %50 vakada tanı esnasında metastaz bulunur. Klinik belirti ve bulgular hastalığa özgü olmayıp daha çok kitle etkisi veya kanamaya bağlıdır. Hastaların %10'unda tümör kitlesinin küçük olmasına bağlı (<2cm) semptom yoktur ve tanı endoskopi,

radyoloji veya laparotomide tesadüfen konulur (14). Eğer bir semptom verirse kanama en sık rastlanandır ve sebep olduğu erozyona bağlıdır. Abdominal kaviteye kanama acil cerrahi gerektirebilen akut abdominal ağrıya sebebiyet verebilir. GİST'in peritoneal kaviteye rüptürü ise hayatı tehdit edebilen kanamaya yol açabilir. Sindirim kanalına kronik kanama anemiye sebep olurken, akut kanama hematemez ve melena ile kendini gösterir.

İkinci sık belirti kitle etkisine bağlıdır. Abdominal ağrı, bulantı, kusma, erken doyumluk ve tıkanma bulguları olabilir. Özofageal yerleşimde disfaji, ampulla Vateriye yakın yerleşimde biliyer obstruksiyon, ince bağırsakta intusepsiyon gelişebilir.

Metastazlar en sık karaciğer (%50-60) ve peritonadır (%20-43). Lenf nodu metastazları, akciğer ve abdomen dışına metastazlar oldukça nadirdir. Ne var ki, rektal GİST'ler akciğere metastaz yapabilir. Rezeksiyon sonrası nüks baskın olarak karın içindedir ve karaciğer karında en sık nüks izlenen bölgedir (18).

GİST'lerde ekilmeye eğilim vardır. İntrabdominal yeni GİST odakları tümör hücrelerinin abdominal kaviteye ekilmesiyle oluşurken, karaciğer metastazları hematojen yayılımlardır.

## GİST MOLEKÜLER PATOGENEZİ

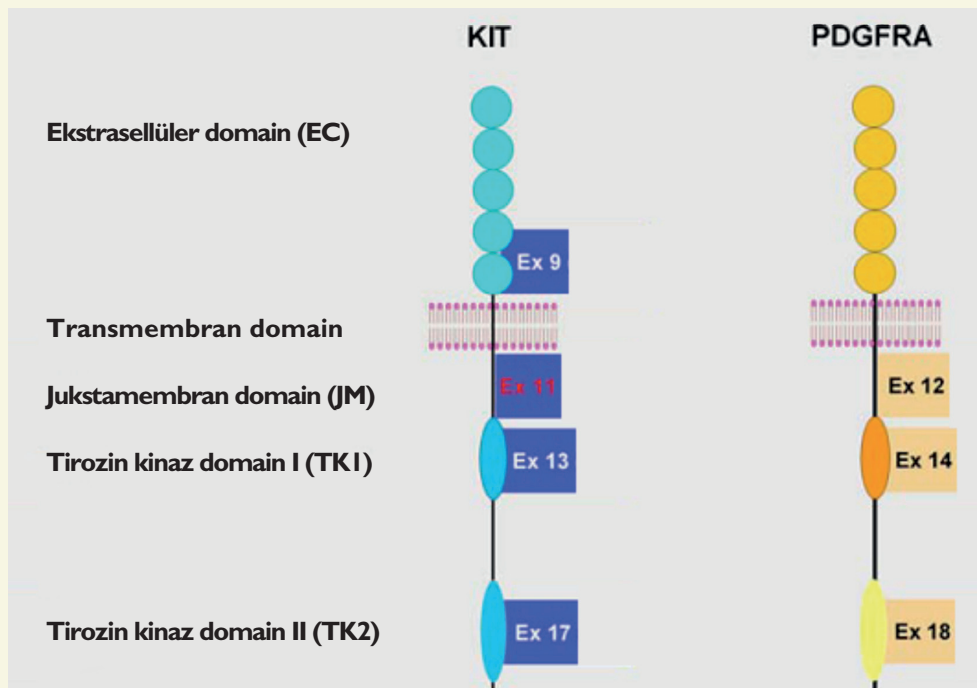
KIT (diğer adı "stem cell factor receptor"), tip III tirozin kinaz ailesinin üyesi olan (19), bir transmembran glikoprotein reseptördür. KİT, protoonkogen c-kit'in bir ürünüdür.

Aynı zamanda bir büyüme faktörü olan "stem cell factor" KİT' in ligandıdır ve onu aktive eder KİT, hematopoetik kök hücreleri, germ hücreleri, mast hücreleri, melanositler ve sindirim kanalı myenterik plexusunda eksprese edilir (20,21). KİT ile sinyal aktarımı hematopoetik kök hücreleri, mast hücreleri, melanositler, germ hücreleri ve Cajal hücrelerinin büyüme ve farklılaşmalarında rol oynar (22).

KİT, GİST'lerin %95'inden fazlasında eksprese olmaktadır. Aynı zamanda GİST'lerin çoğunda, (%65-85) KIT genine fonksiyon kazandırıcı (gain of function) mutasyonlar mevcuttur ve bu mutasyonlar KIT reseptörünün ligandından bağımsız şekilde aktivasyonunu sağlarlar (6,23-25).

KIT mutasyonu olmayan GİST'lerin yarısında KIT'e homolog bir başka tirozin kinaz reseptörü olan "platelet derived growth factor receptor alpha"nın (PDGFR-A) fonksiyon kazandırıcı (gain of function) mutasyonları bulunmuştur (25,26). PDGFR-A mutasyonları GİST'lerin %8'inde görülür. PDGFR-A aktive olduğunda, KİT ile aynı sinyal yollarını kullanarak GİST gelişimine yol açmaktadır.

KIT ve PDGFR-A tirozin kinaz reseptörleri, immunglobulin benzeri 5 tekrardan oluşan ekstrasellüler bir ligand bağlayıcı bölge (EC), transmembran bir sekans, jukstamembran bir domain (JM) ve iki sitoplazmik kinaz domaini (ATP bağlayıcı cep (TK1) ve kinaz aktive edici kıvrımdan (TK2)) oluşurlar (şekil 1).



Şekil 1 - KIT ve PDGFR-A'nın şematik yapısı ve GIST'te mutasyonların dağılımı

Ligandı *stem cell factor*'ün KIT' in EC domenine bağlanması dimerizasyon ve otofosforilasyon ile sonuçlanır. Bu Ras/ MAP kinaz, Rac/Rho-JNK, PI3K/AKT ve SFK/ STAT sinyal ağlarını içeren sinyal transdüksiyon yollarını aktive eder (27).

JM domain, ligand yokluğunda KIT kinaz aktivitesini inhibe etme görevine sahiptir (28). GIST'lerde KIT mutasyonlarının çoğu (%65'i) JM domainde içerir ve en sık mutasyon ekzon 11'dedir. Bu bölgedeki mutasyonlar KIT'in otoregülatuar fonksiyonunu etkiler ve spontan kinaz aktivasyonuna sebep olurlar, bu ligand yokluğunda onkojenik sinyal oluşumu ile sonuçlanır (29).

GIST'te KIT ve PDGFR-A mutasyonlarının prevalansı ve tuttuğu bölge tablo 1 ve şekil 1'de gösterilmiştir.

%5-10 hastada KIT veya PDGFR-A mutasyonlarının her ikisi de yoktur (*wild tip* GIST).

**Tablo 1-** GIST'te KIT ve PDGFR-A mutasyonlarının prevalansı ve tuttuğu bölge

Genotip	Prevalans	Mutasyonlu bölge
<b>KIT mutasyonları</b>		
KIT ekzon 11 mutasyonu	% 57-69	JM domaini
KIT ekzon 9 mutasyonu	%5 14	EC domaini
KIT ekzon 13 mutasyonu	<%5	TK1 domaini
KIT ekzon 17 mutasyonu	<%5	TK2 domaini
<b>PDGFR-A mutasyonları</b>		
PDGFR-A ekzon 18	%6-7 (ekzon 18	TK2 domaini
PDGFR-A ekzon 14	ve 14 beraber)	TK1 domaini
PDGFR-A ekzon 12	<%1	JM domaini
<b>Wild tip *</b>	%5-10	

\* KIT veya PDGFR-A mutasyonlarının her ikisinin de olmadığı GIST

### KIT-Negatif GIST'ler:

GIST'lerin yaklaşık %5'inde KIT ekspresyonu saptanamaz. Bu tümörlerin tanısı önemlidir, çünkü bazı KIT negatif tümörler de imatinibe hassastır.

KIT mutasyonu olmayan GIST'lerin yarısında KIT'e homolog bir tirozin kinaz reseptörü olan *platelet derived growth factor receptor alpha'nın* (PDGFR-A) fonksiyon kazandırıcı (*gain of function*) mutasyonu olduğu hatırd tutulmalıdır.

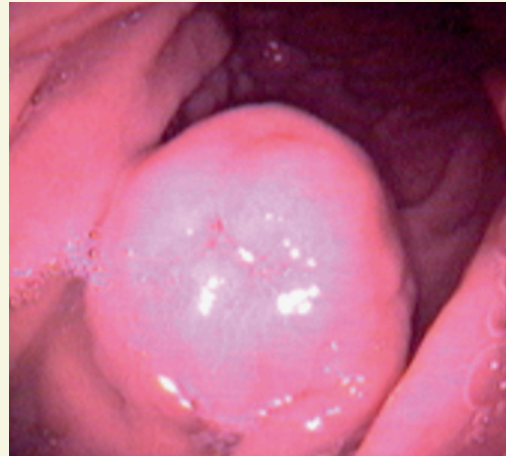
DOG1 (*Discovered on GIST, TMEM16A*), kalsiyum bağımlı bir transmembran klorid kanal proteindir. İki yakın zamanlı çalışma DOG1'e karşı olan antikörlerin, KIT/PDGFR-A mutasyonları varlığı veya KIT ekspresyonu varlığından bağımsız olarak, GIST'e özgü bir immunhistokimyasal belirteç olarak hizmet edebileceğini ileri sürmüştür (30,31).

KIT sinyal yolağı akışında rol alan bir etken olan Protein kinaz C theta'nın (PKC theta) KIT mutasyonel durumundan bağımsız olarak GIST'lerde kuvvetli biçimde eksprese olduğu ve KIT negatif GIST'lerin tanısında rolü olabileceği ileri sürülmüştür (9,32,33).

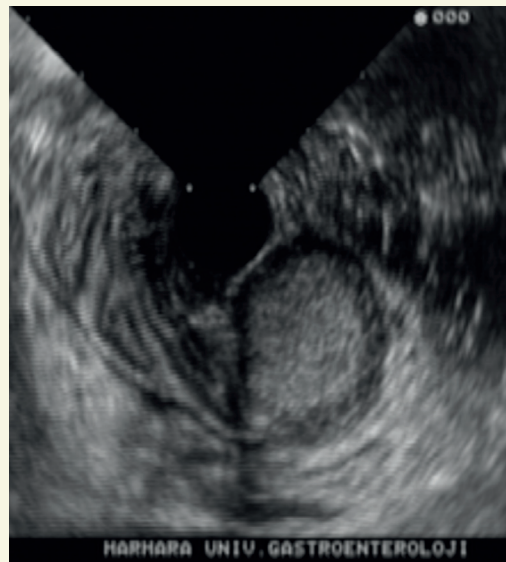
## HİSTOPATOLOJİ ve AYIRICI TANI

### Makroskopik özellikler:

GIST boyutları bir kaç milimetrelik tesadüfi bulunan lezyonlardan 35cm'e varan kitlelere kadar değişebilmektedir (3). Genellikle GI duvarın ortasına yerleşmiştir, ancak polipoid, serozal veya mukozal görünümlü kitleler oluşturabilirler. Mukozal ülserasyon %50 vakada görülür (34). Kesit yüzeyinin beyaz-ten rengi veya etsi pembe bir görünümü vardır, kistik dejenerasyon, nekroz ve hemoraji alanları gösterebilir. Çoğu tek ve iyi sınırlı nodüller olarak karşımıza çıkarlar (şekil 2a). Birden fazla olması durumunda ailesel GIST'ler akla gelmelidir.



**Şekil 2a:** Midede GİST, endoskopik görünüm. (Marmara Üniv. Tıp Fak. GİST arşivinden).



**Şekil 2b:** Aynı lezyonun EUS görüntüsü. (Marmara Üniv. Tıp Fak. GİST arşivinden).

## GİST'lerin hücresel kaynağı ve sınıflandırılması:

Önceleri histolojik olarak düz kastan köken aldıkları düşünülmüş, bundan dolayı leyomiyom, leyomiyosarkom ve leyomiyoblastomlarla sınıflandırılmışlardır. Ancak GİST'ler nadiren leyomiyomlarda olan kas farklılaşmasını gösterirler. Yakın zamandan beri neoplastik GİST hücrelerinin interstisyel Cajal hücrelerine dönüşen ortak bir prekürsör hücreden kaynaklandığı düşünülmektedir (35). İnterstisyel Cajal hücreleri, bazen Gİ pacemaker hücreleri olarak da adlandırılır, bağırsak duvarında otonomik innervasyon ve düz kas tabakası kesişiminde bulunurlar (9). Hem kas, hem nöral farklılaşmanın immünfenotipik ve yapısal özelliklerine sahiptirler ve peristaltizmi düzenleme görevini üstlenirler. Sindirim kanalını tutan nöral tümörler tablo 2'de sınıflandırılmıştır.

**Tablo 2-** Sindirim kanalını tutan nöral tümörler

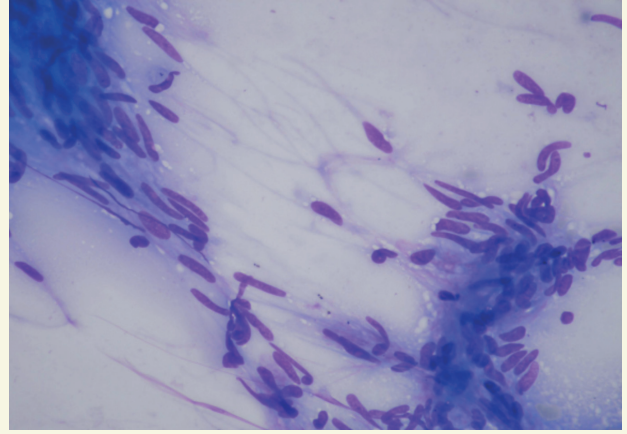
Orijin aldıkları hücre	Histolojik subtipler
Periferik sinir	'Schwannom' Nörofibrom Nöroma Malign periferik sinir kılıfı tümörü
Sempatik veya kromaffin sistem	Nöroblastom Ganglionörom Paragangliom (glomus tümör) Karsinoid
Gastrointestinal pleksus	GANT (Gastrointestinal autonomic nerve tumor), son olarak adlandırıldığı şekliyle GIST (gastrointestinal stromal tümör)

## Histopatolojik ayırıcı tanı:

Sindirim kanalında ortaya çıkan subepitelyal tümörlerin ayırıcı tanısı geniştir ve GİST, düz kas tümörleri (leyomiyom, leyomiyosarkom), nöroendokrin tümör, malign melanom, 'schwannom', malign periferik sinir kılıf tümörü, nörofibrom, fibromatozis (desmoid tümör), inflamatuvar fibroid polip, soliter fibröz tümör, metaplastik (sarkomatoid) karsinom, mezoteliyoma, berrak hücreli sarkom, liposarkom, sinovyal sarkom ve anjiosarkomu içerebilir. Işık mikroskopu ve *hematoxylin-eosin* boyaması ile GİST ve ayırıcı tanısındaki diğer tümörleri; özellikle leyomiyom, leyomiyosarkom ve Gİ 'schwannomları' ayırmak zor olabilir.

Gastrointestinal stromal tümörler histolojik olarak üç tipten oluşurlar; iğsi (spindle) hücre tipi (%70), epitelooid tip (%20), miks tip (%10) (şekil 3).

iğsi hücre tipli GİST'in ayırıcı tanısına düz kas tümörleri (leyomiyom, leyomiyosarkom), 'schwannom', desmoid tip fibromatozis ve sarkomatoid karsinom girer. Epitelooid



**Şekil 3-** EUS-İİA sitolojisi iğsi hücre tipli GİST'i sergilemekte. (Marmara Üniv. Tıp Fak. GİST arşivinden).

tip GİST'in ayırıcı tanısına karsinom, metastatik melanom, berrak hücreli sarkom, leyomiyosarkomun epitelooid varyantı ve epitelooid hemanjiyotelyom girer.

Ayırım genellikle immünohistokimyasal ve moleküler analitik tekniklere dayanır. Anahtar ayırıcı nokta GİST'lerin %95'inden fazlasında KİT ekspresyonu olmasıdır. İmmünohistokimyasal olarak KİT CD117 antijen boyanması ile saptanır. Ayrıca GİST'lerin %60-70'i CD34 pozitif, %30-40'ı SMA pozitif, %5'i S100 pozitif, %1-2'si desmin pozitifdir (6,9,36). Sindirim kanalının çeşitli tümörlerinin ayırıcı tanısı tablo 3'de gösterilmiştir.

KİT pozitifliği olabilen GİST dışı tümörler tablo 4' de gösterilmiştir.

## TANI ve AYIRICI TANIDA ENDOSKOPIK ULTRASONOGRAFİ

### GİST'lerin endosonografik bulguları:

Endosonografik ultrasonografi (EUS) ile GİST'ler tipik olarak iyi sınırları olan, hipoekoik, homojen ve muskularis propria (sindirim kanalının dördüncü ekojenik tabakası) ile devamlılığı olan lezyonlar olarak görülürler; küçük lezyonlar muskularis mukozadan (ikinci tabaka) köken alabilir (şekil 2b). Sık olmayarak likeifikasyon nekrozu, konnektif doku, kistik ve hyalin dejenerasyona bağlı homojen olmayan görüntüleri olabilir (37,38).

Bazı özel endosonografik karakteristikler iyi ve kötü huylu ayırımı yapmada yardımcı olabilirler. Bir raporda 3 EUS bulgusundan ikisinin varlığının (düzensiz sınırlar, kistik boşluklar ve malign patternde lenf nodları) malign veya sınırda malign GİST'ler için %100 öngörücü değeri gösterilmiştir. Bu özelliklerden en az birinin varlığının hassasiyet, özgüllük ve pozitif öngörücü değerinin sıra ile %91, %88 ve %93

**Tablo 3-** Gastrointestinal stromal tümörlerinin ayırıcı tanısı için immünohistokimyasal belirteçler

Tip	CD117	CD34 <sup>1</sup>	SMA <sup>2</sup>	S100	Desmin	Vimentin	Melan A
İğsi hücreli GİST							
İğsi hücreli GIST	+ (>%95)	+ (%60-70)	+ (%30)	+ (%5)	Nadir	+	-
Leyomyom	-	+ (%10-15)	+	-	+	+	-
Leyomyosarkom	-	-	+	-	+	+	-
'Schwannom'	-	-	-	+	-	+	-
Fibromatozis	+ (%50)	-	+	-	-	+	-
Epiteloid hücreli GİST							
Epiteloid hücr. GİST	+ (>%95)	+	+ (%30)	+ (%5)	Nadir	+	-
Melanoma	+ (>%50)	-	+ (%50)	+	Nadir	+	+
Karsinoma	Bazı tiplerde +	Bazı tiplerde +	İğsi hücreli tipinde+	Bazı tiplerde +	Sarkom toid tipinde +	Bazı tiplerde +	-
Lenfoma	+ (%50)	-	+	Bazen	+	+	-

<sup>1</sup>Human progenitor cell antigen

<sup>2</sup>Smooth muscle actin

**Tablo 4-** C-kit ekspresye edebilen tümörler

Adenoid kistik tükrük bezi karsinoması	Kronik myeloid lösemi	Nöroblastom
Anjiomyolipom	GİST <sup>2</sup>	Nevus
Anjiosarkom	Kaposi sarkomu	Osteosarkom
Berrak hücreli sarkom	Lipom	Rabdomyosarkom
Endometrial kanser	Malign gliom	Seminom
Ewing sarkomu/PNET <sup>1</sup>	Mast hücreli tümör	Küçük hücr. akciğer kanseri
Ekstraskeletal kondrosarkom	Melanositik sc wannom	Sinovyal sarkom
Fibromatozis	Melanom	Tiroid tümörü
Fibrosarkom	Merkel hücreli karsinom	Wilms tümörü

<sup>1</sup>Primitif nöroektodermal tümör

<sup>2</sup>Gastrointestinal stromal tümör

olduğu bildirilmiştir (39). Benign tümörler için en fazla öngörücü özellikler düzenli sınırlar, homojen eko patterni ve boyutun  $\leq 3$  cm olması olarak bildirilmiş; bu üç özelliği gösteren bütün tümörlerin iyi huylu olduğu belirtilmiştir (39). Yakın zamandaki başka bir çalışma boyut (>5cm), düzensiz sınırların varlığı, lümenin dışına doğru büyüme ve heterojenite şeklindeki EUS karakteristiklerinin GİST'lerin malign potansiyellerini öngörmeye kullanılabileceğini öne sürülmüştür (40).

EUS kriterleri GİST'lerin tanımlanmasında faydalı olmakla beraber tanı konması ve cerrahi öncesi malign potansiyelin belirlenmesinde anahtar sitoloji, histoloji ve immünohistokimya'dır. Lezyon mukozanın ve forsepslerin kavrama alanının gerisinde kaldığından endoskopik biyopsiler genellikle faydalı olmaz. EUS rehberliğinde ince iğne aspirasyonu (EUS-İİA) lezyonu hedefleyebilir. EUS-İİA ile sitolojik analiz ve KİT mutasyonları için immünohistokimyanın kombine kullanılması bu lezyonların bazılarının tanısına izin verebilir. Bir çalışmada GİST tanısında EUS-İİA'nın hassasiyeti %82,

özellikliği %100 olarak bildirilmiştir (41). EUS rehberliğinde tru-cut biyopsi tecrübesi azdır.

Cerrahi öncesi kesin tanı için yeterli tümöral doku elde etmek zor olabilir. Bu tümörler yumuşak ve kırılabilir olduklarından biopsi tümör rüptürüne neden olarak tümör disseminasyon riski ile ilişkilidir. Ancak GİST şüphesi yüksek, opere edilebilir ve preoperatif tedavi gerektirmeyen bir tümörde biyopsi gerekmez. Operasyona uygun olmayan tümörlerde veya metastatik hastalıkta biyopsi gerekecektir.

Biyopsi düşünüldüğünde, EUS rehberliğinde İİA perkütan biyopsiye tercih edilmelidir. Görüntüleme eşliğinde perkütan biyopsi tümör kapsülünün rüptürü ile hastalığı peritoneuma yayma riski taşımaktadır.

Endoskopik submukozal disseksiyon kullanarak endoskopik rezeksiyon iki seride bildirilmiştir (42,43). Ancak konu pozitif sınırlar, tümör hücrelerinin dökülmesi ve perforasyon riski nedeni ile tartışmalıdır (44).

**Tablo 5-** GİST ayırıcı tanısındaki intramural subepitelyal lezyonların ana EUS bulguları (48-52)

Subepitelyal lezyon	EUS tabakası/Organ	EUS bulguları	Diğer
<b>Benign lezyonlar</b>			
Leyomiyom	2., 3. veya 4. / Özofagus, kardiya	Hipoekoik, yuvarlak veya oval, iyi sınırlı	Özofagus leyomiyomların baskın olduğu tek sindirim kanalı bölgesidir (%75 leyomiyom, %25 GİST), diğer bölgelerde GİST baskındır.
'Schwannom'	3. veya 4. / Mide proksimali	Hipoekoik, yuvarlak veya oval, iyi sınırlı	
Lipom	3. / Mide, duodenum, rektum	Yoğun hiperekoik, düzgün sınırlar	Endoskopide sarımsı, forsepsle probe edildiğinde yastık belirtisi.
Kist, duplikasyon kisti	Herhangi bir tabakada veya ekstramural/ Özofagus, mide, duodenum	Anekoik, sferik veya tübüler, komprese edilebilir.	Duplikasyon kistinin duvarı 3-5 tabakalı olabilir.
Bronkojenik kist	4. / Özofagusun distal ve sağ kısmı	Geniş, yuvarlak, anekoik veya hipoeikoik, komprese edilebilir kitle	2-4cm çap ve 2-6 cm yüksekliğindedir.
Lenfanjiom	3. / Duodenum	Anekoik	
Pankreatik rest	2., 3. veya 4/ Antrum	Hipoekoik veya mikst ekojenite	GİST'ten sonra midenin en sık 2. subepitelyal lezyonudur. Azında lezyonda duktal yapılar gözlenir.
İnflamatuvar fibroid polip	2.veya 3./ Antrum, bulbus	Polipoid, anekoik, ince tabaka mukozaya ile kaplı. Muskularis propria tutulmaz.	
Varisler	2. veya 3./ Fundus	Anekoik, serpijinöz veya lineer. Doppler incelemesinde akım görülür	Portal hipertansiyon, Splenik ven trombozu ile ilişkili.
Biyopsi alınmamalıdır.			
Granüler hücreli tümör	2. veya 3./ Özofagusun distal kısmı	Oval, küçük, hipoeikoik	%95'inde kalınlığı 1 cm'den küçüktür.
Brunner bez hiperplazisi	2. veya 3./ Bulbus	Hiperekoik, düzgün marjinler	
<b>Malign potansiyeli olan lezyonlar</b>			
GİST	4. / Mide	Hipoekoik, yuvarlak, düzgün sınırlı, homojen, <3cm: Benign	
Düzensiz sınır, kistik boşluklar ile heterojen, >3cm, malign görünümlü lenf nodları: Sınırdaki veya malign			
Lenfoma	2., 3. veya 4./ Mide	Hipoekoik	Gastrik lenfomalar derin mukozayı tuttuğundan standard biyopsiler tanısal olabilir.
Karsinoid	2. veya 3./ Fundus, rektum	Hipoekoik	Soliter veya multipl. Multipl olanlar gastrinoma veya otoimmün gastrite sekonder hipergastrinemi ile ilişkilidir.
Sarkoma	4. / Özofagus, mide	Hipoekoik, düzensiz sınır, komşu organlara invazyon	
Metastatik karsinoma	Herhangi bir tabakada	Hipoekoik	Malign melanoma, meme, akciğer, böbrek, over karsinomları gastrik metastaz yapabilir.
Glomus tümör	3. veya 4.	Hipoekoik	

**Endosonografi ve ayırıcı tanı:**

EUS Gİ duvar katmanlarını ve subepitelyal tümörün net biçimde incelenmesine izin vermektedir. EUS ile intramural lezyonlar ekstrinsik kompresyondan güvenilir şekilde ayırt edilebilir. EUS'da kitle homojen veya heterojen olabilir ve hiperekoik, hipoeikoik veya anekoik olabilir. Anekoik kitleler kan akımı varlığı açısından Doppler ile araştırılabilirler.

EUS ile Gİ duvar tipik olarak 5 farklı tabaka sergileyecektir; 1. tabaka lüminal sıvı ve mukozaya arasında kesiti, 2. tabaka derin mukozayı, 3. tabaka submukozayı, 4. tabaka muskularis propriayı, 5. seroza ve subserozal yağ dokusunu temsil etmektedir. Subepitelyal bir lezyon EUS incelemesinde 3. veya 4. tabakada hipoeikoik bir kitle olarak görülmüşse, malign veya potansiyel malign lezyonlar ayırıcı tanıya girmediği ve tek başına EUS bulguları tanıyı net olarak koymada

yeterli olmadığından, EUS ile doku örnekleme yapılabilir (45).

Midede en sık dıştan bası kaynağı dalak ve dalak damarlarına aittir (45,46,47). Diğer dıştan bası kaynakları karaciğer sol lobu, safra kesesi, kolon ve pankreastan kaynaklanabilir. Tümör, abse, pankreatik psödokistler, renal kistler, anevrizmalar ve genişlemiş lenf nodları dıştan bası yapabilen patolojik lezyonlardır.

## PROGNOSTİK FAKTÖRLER

### Tumor boyutu, mitotik oran ve yerleşim:

GİST'ler benign izlenimi uyandırsalar bile her zaman malign potansiyel taşımaktadırlar. 1600'dan fazla hastanın uzun dönem takibini dayanak olarak *Miettinen et al.* (53) primer GİST'ler için mitotik indeks, boyut ve anatomik yerleşime

göre bir risk sınıflaması öne sürmüştür. Buna göre 2 cm'den küçük ve mitotik indeksi 5/50 BBA'den az olan gastrik tümörler iyi huylu olarak kabul edilmektedir. 2- 5 cm'arası tümörler genellikle düşük riskli olmakla beraber, tamamen iyi huylu olarak tanımlanamaz ve metastaz olasılığına sahiptirler. Hastalığın anatomik yerleşimi de nüks ve progresyonu etkilemekte, aynı boyuttaki gastrik GİST'e göre ince bağırsak GİST'leri daha agresif seyretmektedir.

### TNM evreleme sistemi:

Amerikan Kanser Birliği (*American Joint Committee on Cancer; AJCC*) ve Uluslararası Kanserle Savaş Derneği (*International Union Against Cancer; UICC*), 2010'da kanser evreleme el kitabının 7. baskısında GİST'ler için TNM (Tümör-Nod-Metastaz) evreleme sistemi geliştirmiş, yerleşim ve mitotik oranları katarak prognostik gruplar oluşturmuştur (54).

**Tablo 6-** Primer GİST'lerin mitotik indeks, boyut ve anatomik yerleşim ile risk stratifikasyonu

Tümör parametresi		Progresif hastalık riski <sup>a</sup>			
Mitotik indeks	Boyut	Gastrik	Duodenum	Jejunum/ileum	Rektum
≤5/50 BBA	≤2 cm	Yok (%0)	Yok (%0)	Yok (%0)	Yok (%0)
≤5/50 BBA	>2≤5 cm	Çok düşük (%1.9)	Düşük (%8.3)	Düşük (%4.3)	Düşük (%8.5)
≤5/50 BBA	>5≤10 cm	Düşük (%3.6)	- <sup>c</sup>	Orta (%24)	- <sup>c</sup>
≤5/50 BBA	>10 cm	Orta (%10)	Yüksek (%34)	Yüksek (%52)	Yüksek (%57)
>5/50 BBA	≤2 cm	Yok <sup>b</sup>	- <sup>c</sup>	Yüksek <sup>b</sup>	Yüksek (%54)
>5/50 BBA	>2≤5 cm	Orta (%16)	Yüksek (%50)	Yüksek (%73)	Yüksek (%52)
>5/50 BBA	>5≤10 cm	Yüksek (%55)	- <sup>c</sup>	Yüksek (%85)	- <sup>c</sup>
>5/50 BBA	>10 cm	Yüksek (%86)	Yüksek (%86)	Yüksek (%90)	Yüksek (%71)

<sup>a</sup>Metastaz veya tümör ilişkili- ölüm olarak tanımlanmıştır.

<sup>b</sup>Sınırlı sayıda vakaya dayanan.

<sup>c</sup>Yetersiz data.

BBA- Büyük büyütme alanı

Bu tablo 'Miettinen M, Lasota J (2006) Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 23(2):70–83' e dayanmaktadır.

## Kaynaklar

- Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol* 2002; 3: 655-664
- Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. *Annals of Surgical Oncology* 2000;7(9):705–12.
- Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumours: radiologic feature with pathologic correlation. *Radiographics* 2003;23:283–304.
- Joensuu H: Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Annals of Oncology* 2006, 17(10):280-286
- Mazur MT, Clark HB: Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983, 7:507-519.)
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998, 279:577-580.)
- A.T. van Oosterom, I. Judson, J. Verweij, S. Stroobants, D.P. Donato, S. Dimitrijevic, M. Martens, A. Webb, R. Sciort, M. Van Glabbeke, S. Silberman, O.S. Nielsen, Safety, and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study, *Lancet* 358 (2001) 1421–1423.
- Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:162.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459.
- US population data from the US Census bureau, 2008 [www.census.gov/popest/states/NST-ann-est.html](http://www.census.gov/popest/states/NST-ann-est.html) (Accessed on March 08, 2011).
- Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, et al. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the Icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005;117:289–293.
- Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, et al. Incidence of gastrointestinal stromal tumors is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005;41:2868–2872.



13. Rubio J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, et al. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumors (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007;43:144–148.
14. Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era—a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821–829.
15. Agaimy A, Wunsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol* 2007;31:113–120.
16. Duman DG, Eren F, Güneş E, İkinçi A, Yeğen C. Synchronous appearance of gastrointestinal stromal tumor and neuroendocrine tumor in stomach. *Turk J Gastroenterol* 2012; volüm 23: sayı 3. (Baskıda)
17. Reith JD, Goldblum JR, Lyles RH, Weiss SW. Extragastrointestinal (soft tissue) stromal tumors: an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* 2000;13:577–585.
18. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51–58.
19. P. Blume-Jensen, T. Hunter, Oncogenic kinase signalling, *Nature* 411 (2001) 355–365.
20. Fleischman RA. From white spots to stem cells: the role of the kit receptor in mammalian development. *Trends in Genetics* 1993;9:285–90.
21. Kluppel M, Huizinga JD, Malysz J, et al. Developmental origin and kit-dependent development of the interstitial cells of cajal in the mammalian small intestine. *Developmental Dynamics* 1998;211:60–71.
22. L.K. Ashman, The biology of stem cell factor and its receptor C-kit, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 31 (1999) 1037–1051.
23. Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 52–68.
24. Rubin BP, Singer S, Tsao C, Duensing A, Lux ML, Ruiz R, Hibbard MK, Chen CJ, Xiao S, Tuveson DA, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 8118–8121.
25. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, McGreevey LS, Chen CJ, Van den Abbeele AD, Druker BJ, Kiese B, Eisenberg B, Roberts PJ, Singer S, Fletcher CD, Silberman S, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4342–4349.
26. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 2003; 125: 660–667.
27. Fletcher JA. Role of KIT and platelet-derived growth factor receptors as oncoproteins. *Semin Oncol* 2004; 31: 4–11.
28. O'Farrell AM, Abrams TJ, Yuen HA et al (2003) SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* 101(9):3597–3605).
29. Chan PM, Ilangumaran S, La Rose J, Chakrabarty A, Rottapel R. Autoinhibition of the kit receptor tyrosine kinase by the cytosolic juxtamembrane region. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 3067–3078.
30. West RB, Corless CL, Chen X et al (2004) The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFR-A mutation status. *Am J Pathol* 165(1):107–113.
31. Espinosa I, Lee CH, Kim MK et al (2008) A novel monoclonal antibody against DOG1 is a sensitive and specific marker for gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 32(2):210–218).
32. Newman PL, Wadden C, Fletcher CD. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. *J Pathol* 1991; 164: 107.
33. Miettinen M, Sobin LH, Sarlomo-Rikala M. Immunohistochemical spectrum of GISTs at different sites and their differential diagnosis with a reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000; 13:1134.
34. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. *Seminars of Diagnostic Pathology* 1996;13:297–313.
35. Nishida T, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000;15:1293–1301.
36. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8:5.
37. Chak A, Canto MI, Rösch T, et al. Endosonographic differentiation of benign and malignant stromal cell tumors. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:468.
38. Krinsky, ML, Savides, TJ, Behling, C. Ex-vivo correlation of endosonographic features with pathologic findings in gastric stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:AB170.
39. Palazzo L, Landi B, Cellier C, et al. Endosonographic features predictive of benign and malignant gastrointestinal stromal cell tumours. *Gut* 2000; 46:88.
40. Shah P, Gao F, Edmundowicz SA, Azar RR, Early DS: Predicting Malignant Potential of Gastrointestinal Stromal Tumors Using Endoscopic Ultrasound. *Dig Dis Sci* 2009, 54: 1265-1269.
41. Watson RR, Binmoeller KF, Hamerski CM, et al. Yield and performance characteristics of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosing upper GI tract stromal tumors. *Dig Dis Sci* 2011; 56:1757.
42. Lee IL, Lin PY, Tung SY, et al. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of intraluminal gastric subepithelial tumors originating from the muscularis propria layer. *Endoscopy* 2006; 38:1024.
43. Park YS, Park SW, Kim TI, et al. Endoscopic enucleation of upper-GI submucosal tumors by using an insulated-tip electro-surgical knife. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:409.
44. Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al. NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5 Suppl 2:S1.)
45. Hwang JH, Saunders MD, Rulyak SJ, Shaw S, Nietsch H, Kimmey MB. A prospective study comparing endoscopy and EUS in the evaluation of GI subepithelial masses. *Gastrointest Endosc* 2005;62:202–208.
46. Rösch T, Kapfer B, Will U, Baronius W, Strobel M, Lorenz R, Ulm K. Accuracy of endoscopic ultrasonography in upper gastrointestinal submucosal lesions: a prospective multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:856–862.
47. Motoo Y, Okai T, Ohta H, Satomura Y, Watanabe H, Yamakawa O, Yamaguchi Y, Mouri I, Sawabu N. Endoscopic ultrasonography in the diagnosis of extraluminal compressions mimicking gastric submucosal tumors. *Endoscopy* 1994;26:239–242.
48. Polkowski M, Butruk E. Submucosal lesions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15:33–55.
49. Nickl N. Endoscopic approach to gastrointestinal stromal tumors. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15:455–66.
50. Chak A. EUS in submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2002;56(4 Suppl.):S43–8.
51. Polkowski M. Endoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for the diagnosis of malignant submucosal tumors. *Endoscopy* 2005;37:635–45.
52. Hwang JH, Rulyak SD, Kimmey MB. American gastroenterological association institute technical review on the management of gastric subepithelial masses. *Gastroenterology* 2006;130:2217–28.
53. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006;23:70–83.
54. American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.175.

# Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Tedavi Yaklaşımları

■ Ercan BIÇAKCI, Deniz Güney DUMAN  
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

## Özet

**M**etabolik sendrom karaciğeri etkileyen oldukça yaygın bir tablodur. Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), metabolik sendromun karaciğer bulgusu olarak düşünülebilir. Hastaların büyük bölümünde ilerleyici seyir göstermeyen basit yağlanma görülürken bir kısım hastada NAYKH'in ilerleyici bir formu olan siroz ve hepatoselüler karsinoma neden olabilen nonalkolik steatohepatit (NASH) görülür. NASH'de ilerleme ve komplikasyonların önlenmesi için tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır. Bu derlemede NASH'de güncel tedavi yaklaşımları tartışılmıştır.

## Giriş

Metabolik sendrom abdominal obezite, dislipidemi, insülin direnci ve artmış kan basıncı ile karakterizedir ve sıklıkla Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) bu bulgulara eşlik eder. NAYKH günümüzde en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır, batılı ülkelerde toplumun %20'sini, obezlerin %70-80'nini etkiler(1, 2). Sıklığı diyabetiklerde %63, morbid obezite nedeniyle bariatrik cerrahi yapılanlarda ise %93'lere çıkar (3,4). NAYKH spektrumunu içerisinde izole karaciğer yağlanması iyi gidişli bir durumdur (5). Diğer taraftan değişik derecelerde inflamasyon ve fibroz varlığı ile siroz, hatta hepatoselüler karsinoma ilerleme riski taşıyan histolojik tabloya NASH denir, prevalans ise %3-5'dir (6).

NAYKH tedavisinde araştırılmakta olan ajanlar kaynaklarını hastalığın patogenezinde öne sürülen mekanizmalardan alırlar. Kabul gören çift vuruş teorisine göre hastalığın oluşumundaki ilk vuruşta insülin direnci sonucunda karaciğerde fazla miktarda trigliserit birikimi olur. İkinci vuruşta mitokondri ve sitokrom P450 sistemi tarafından artmış şekilde radikal oksijen türevleri oluşturulur, bu da hepatositlerde oksidatif strese neden olur. Daha sonra radikal oksijen türevleri lipid peroksidasyonu, pro-inflamatuvar sitokin ve fas-ligand indüksiyonu neden olur. Bu durumun karaciğer

yağlanması steatohepatit, fibroz ve siroza ilerlemesine neden olduğu düşünülmektedir (7-10). Bu nedenle NASH için araştırılan tedavi rejimleri insülin direnci ve oksidatif stresi azaltmak üzerine yoğunlaşmaktadır.

## Tedavi

Tedavi konusunda yapılan araştırmalar, NAYKH gelişiminde etkili mekanizmalardaki farklı yolları hedeflemektedir. Günümüzde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin NAYKH için onayladığı bir medikal tedavi yoktur. Tedavi modelleri (tablo 1): Diyabet ve hiperlipidemi tedavisi, egzersiz ve diyet, hepatosit koruyucu tedavi, anti-inflamatuvar ve anti-fibrotik tedavi olarak özetlenebilir. Bu tedavi seçeneklerini araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Ne yazık ki, çalışmaların çoğu az hastalı ve kısa tedavi süreli protokoller olduğundan tedavi cevabını değerlendirme güçleri kısıtlıdır. NAYKH tedavisini araştıran daha geniş, randomize, çift-kör, plasebo, prospektif ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Diyet, kilo verme ve egzersiz

Hayat tarzında kilo vermeye yönelik basit değişiklikler ya da uygun diyet ve davranışsal tedavi programları ile kilo vermek metabolik sendromlu hastaların tedavisinin temelini oluşturur. Obezite ile birlikte insülin direnci, diyabet ve dislipidemi NAFLD için ana risk faktörleridir. İnsülin direnci ve viseral yağ dokusu, çeşitli adipokin ve sitokinlerin salınımını tetiklemek yoluyla hepatosit hasarı, apoptoz, nötrofil kemotaksisi ve hepatik stellat hücre aktivasyonuna neden olurlar (11,12). Tek başına kilo vermek viseral yağ dokusunu azaltır, insülin duyarlılığını artırır ve böylece hepatik hasarı önler. Düşük kalorili diyet ve egzersiz ile tedrici kilo vermek metabolik sendrom insidansını azaltır, karaciğer transaminazlarını normalleştirir ve hepatik steatozun gerilemesine neden olur (13-17). Buna karşılık hızlı kilo vermek altta yatan karaciğer hastalığını daha da kötüleştirir, portal inflamasyon ve fibroze neden olur. Bu nedenle,

**Tablo I-** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nda güncel tedaviler

Tedavi	Etki mekanizması	Etkileri	Kaynaklar
Egzersiz ve diyet	NAYKH ile ilişkili risk faktörlerini düzeltir	Tedrici kilo verme insülin direnci, karaciğer yağlanması ve karaciğer enzimlerinde düzelme sağlar	13-17
Morbid obezlerde bariyatrik cerrahi ile kilo verme	NAYKH ile ilişkili risk faktörlerini düzeltir	Karaciğer yağlanması, enflamasyonu ve fibrozunu düzeltir	27-32
Kilo verdirici ilaçlar	Orlistat: pankreas ve gastrik lipaz inhibitörü	Karaciğer testleri, histolojisi ve fibrozunda iyileşme	22
	Sibutramin: spesifik norepinefrin, serotonin ve dopamin geri alım inhibitörüdür	İnsülin direnci, karaciğer yağlanması ve enzimlerinde iyileşme	24
İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar	Metformin: hepatik glukoneogenez azaltır, insülin duyarlılığını artırır	İnsülin duyarlılığını artırır fakat karaciğer yağlanması üzerine etkisi açık değildir	38
	TZD'ler: PPAR $\gamma$ agonisti olarak yağ asid oksidasyonunu arttırmak ve yağ asid sentezini azaltmak	Karaciğer yağlanması, karaciğer enzimleri ve histolojisinde iyileşme sağlar	40, 41
Lipid düşürücü ilaçlar	Statinler: Kolesterol biyosentezini inhibe eder	Karaciğer enzimlerinde iyileşme sağlar	47, 48
	Fibratlar: PPAR $\alpha$ agonisti	Karaciğer enzimlerinde iyileşme sağlar	52
Antioksidan tedaviler	E vitamini: oksidatif stresi azaltır.	NAYKH üzerinde etkisi yoktur	57, 58
		Karaciğer histolojisinde iyileşme	56
	Probukol: oksidatif stresi azaltır, lipid düşürücü etkisi vardır	Karaciğer enzimlerinde iyileşme	59
	Betain: oksidatif stresi azaltır	Karaciğer yağlanmasında azalma	60
	Vücut demirinin sağaltımı	Karaciğer enzimlerinde ve enflamasyonunda azalma	61
Anti-enflamatuvar ajanlar	UDKA: karaciğer koruyucu	Geniş randomize çalışmalarda faydası yok	67
	Pentoksifilin: TNF $\alpha$ 'yı inhibe eder, sitoprotektiftir	Steatoz ve enflamasyonda azalma	69, 70
	Stellat hücreleri inhibe eder	Karaciğer enflamasyonu ve fibrozisinde gerileme	74

1,6 kg/hafta'yı geçmeden yavaş kilo verme ile haftada 3 kez en az 30 dakika düzenli aerobik egzersiz önerilmektedir (18). NASH hastalarında kilo vermek ve artmış fiziksel aktivite karaciğer enzimlerini ve histolojisini iyileştirir, insülin düzeylerini düşürür ve hayat kalitesini artırır (19-21). Bununla birlikte genellikle hayat tarzı değişikliklerinin olumlu etkileri uygulanması zor olduğu için kısa ömürlüdür.

Vücut kitle indeksi 30 kg/m<sup>2</sup>'den fazla olan ve yeterli hayat tarzı değişimini gerçekleştirilmeyenlerde farmakolojik tedavi seçenekleri denenmiştir. Altı ay boyunca orlistat verilen 10 obez NASH hastasında %10 veya daha fazla kilo kaybı ve karaciğer testleri, histoloji ve fibrozda iyileşme görülmüştür (22). Çift-kör randomize plasebo kontrollü diğer bir çalışmada 6 ay boyunca orlistat verilen NAYKH hastalarında ALT seviyelerinde 2 kat düşüş ve ultrason ile karaciğer yağlanmasında anlamlı azalma saptanmıştır (23). Sibutramine spesifik norepinefrin, serotonin ve dopamin geri alım inhibitörüdür. Doygunluk verir, gıda alımını azaltır ve enerji harcanmasını artırır. Altı ay boyunca diyet kısıtlaması ile birlikte sibutramin verilen obez NASH hastalarında

vücut ağırlığı, insülin direnci, ultrason ile yağlanma azalmış, karaciğer enzimlerinde iyileşme gösterilmiştir (24). Bu ajanların uzun dönem güvenlik profili bilinmemektedir. Orlistat gastrointestinal yan etkilere neden olur ve %30 kadar hastada yağda eriyen vitaminlerde emilim bozukluğuna yol açar. Sibutramin kan basıncını attırabilir (25, 26). Bu iki ajanın etki mekanizması örtüşmez ancak yine de yan etkilerinden dolayı birlikte kullanılması önerilmez.

İleri obez hastalarda bariyatrik cerrahi uzun dönem etkin vücut ağırlığı kontrolü sağlar. Bu yöntem diyabet, hipertansiyon, hipertansiyon, obstruktif uyku apnede düzelme sağlar ve ileri obez NASH hastalarında uygun bir tedavi seçeneğidir (27, 28). Birkaç çalışmada gastropласти ile tedavi edilen ileri obez NASH hastalarında diyabet, karaciğer fonksiyon testleri ve histolojisinde iyileşme gösterilmiştir (20, 29-31). Benzer sonuçlar gastrik bypass ile tedavi edilen hastalarda da gösterilmiştir (32). Bununla birlikte hangi hastalarda ve ne zaman bariyatrik cerrahi yapılacağı kişisel olarak değerlendirilmesi gereken bir durumdur.

## İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar

Bu grup ilaçlar NAYKH gelişiminde insülin direncinin anahtar rol oynadığı anlaşıldığından itibaren sık bir şekilde tedavi amaçlı denenmiştir. Steatoz gelişimiyle sonuçlanan olaylar zincirinde kritik bir basamak olan bozulmuş glukoz ve insülin homeostazının düzeltilmesi yağlanmayı önlenebilir. NASH'de insülin duyarlaştırıcı ilaçlarla yapılan çalışmalarda karaciğer fonksiyon testleri ve/veya histolojisinde plasebo ile karşılaştırıldığında daha fazla iyileşme görülmektedir. Ne var ki, yeterli güce sahip olmayan bu çalışmalarla kesin bir sonuca varmak mümkün değildir.

### Metformin

Metformin diyabet tedavisinde uzun yıllardır kullanılan, hepatik glukoneogenezi azaltan, triaçilgliserol üretimini sınırlayan ve insülin duyarlılığını arttıran bir ajandır. Aynı zamanda ucuz, iyi tolere edilen ve kilo alımına neden olmayan bir ilaçtır. NASH hastalarında yapılan randomize çalışmalar metforminin faydalı olabileceğine dair bazı kanıtlar sunar. 36 NASH hastasını kapsayan randomize bir çalışmada tüm hastalara yağdan fakir ve düşük kalorili diyet, bazı hastalara bu diyetle birlikte metformin ( 850 mg günde iki kez) verilmiştir (33). Her iki grupta da aminotransferaz , insülin ve c-peptid seviyeleri anlamlı şekilde azalmış, bu azalma diyetle birlikte metformin kullananlarda anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur. Nekroinflamasyonda iyileşme metformin grubunda daha sık gözlemlenmiş fakat istatistiksel anlamlılıkta bulunmamıştır. Randomize bir diğer çalışmada metformin kullananlarda serum aminotransferaz düzeyindeki azalma kilo veren veya E vitamini kullananlara göre daha belirgin bulunmuştur (34). İki küçük, açık etiketli, gözlemsel çalışmada metforminin faydası gösterilmiş fakat bu çalışmalardan birinde faydanın geçici olduğu tespit edilmiştir (35, 36 ). Bu çalışmalara tezat niteliğinde çocuklarda yapılmış plasebo kontrollü bir başka çalışmada metformin veya E vitamininin serum aminotransferaz enzimleri üzerine hiçbir etkisi olmadığı görülmüştür (37). Metforminin kullanılmış olduğu 10 randomize çalışmayı değerlendiren bir meta-analizde, metforminin NASH'de açık bir faydasının bulunmadığı bildirilmiştir(38).

### Thiazolidinedionlar

Thiazolidinedionlar (TZD) iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde insülin direncini düzeltir. Perokzizom proliferatör-aktive edici reseptör  $\gamma$  agonisti olarak plazma adiponektin düzeylerini ve yağ asid oksidasyonunu artırır, yağ asid sentezini azaltırlar. Pioglitazon ve roziglitazon

piyasada mevcut iki TZD'dir. İkisi de küçük, prospektif çalışmalarda değerlendirilmiştir. İlk prospektif çalışmada, 48 hafta boyunca karaciğer biyopsisi yapılan, diyabetik olmayan 18 NASH hastasına pioglitazon (30 mg/gün) verilmiştir. İnsülin düzeyleri, serum aminotransferaz seviyeleri, karaciğer yağlanması, inflamasyon ve fibrozda iyileşme gösterilmiştir (39). Ana yan etki olarak hastalar ortalama 3,5 kg almıştır. Daha geniş, prospektif kontrollü çalışmalarda TZD'ler metabolik, biyokimyasal ve histolojik olarak iyileşme sağlarken hepatik fibroz üzerine anlamlı etkileri gösterilememiştir(40, 41). TZD alan hastalarda yan etki olarak halsizlik, hafif alt ekstremitte ödemi, kilo alımı bildirilmiştir. Bu yan etkileri azaltmak için daha düşük dozlar kullanılabilir. Pioglitazon ( 15mg/gün) verilen karaciğer biyopsili 12 NASH hastasında karaciğer enzimlerinde iyileşme olmuş ve yan etki bildirilmemiştir (42). İlaç bırakıldıktan sonra TZD'lerin faydalı etkilerinin devam edip, etmediği iyi bilinmemektedir. Bir çalışmada roziglitazon bırakıldıktan 6 ay sonra glisemik kontrol ve karaciğer enzimleri tedavi öncesi duruma geri dönmüştür (43 ). Ümit verici sonuçlara karşılık roziglitazon için 42 çalışmayı içeren bir meta analizde miyokard enfarktüsünde anlamlı artmış risk saptandı (44). TZD kullanımı ile konjestif kalp yetmezliğinin kötüleşebileceği de rapor edilmiştir.

## Lipid düşürücü ilaçlar

Lipid profiline faydalı etkileri olan ilaçlar NASH tedavisinde diğer bir potansiyel tedavi sınıfıdır. Bunlardan en çok kullanılan statinlerdir. Bu ilaçlar kolesterol biyosentezinin kilit basamağındaki 3-hidroksi-3 metilglutaril-koenzim A redüktaz inhibisyonunu yaparlar. Önceleri, statinlerin hepatik transaminaz düzeylerinde artışa neden oldukları gözlenmiş ve böylece karaciğer fonksiyonlarına zararlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak son çalışmalar NAYKH hastalarında statin tedavisinin güvenli olduğunu göstermiştir (45, 46 ). Pilot çalışmalar NAYKH hastalarında atorvastatin tedavisinin aminotransferaz seviyeleri üzerine etkili olduğunu ortaya koydu (47, 48). Benzer şekilde pravastatin ile yapılan küçük bir pilot çalışmada, karaciğer enzimlerinde düzelme, karaciğer histolojisinde iyileşme gösterildi, fakat fibrozda değişiklik olmadı (49). Randomize 186 diyabetik olmayan, metabolik sendromlu hastada atorvastatin+fenofibrat kombinasyon tedavisi ile birlikte diğer metabolik sendrom bileşenlerine yönelik tedavi NAYKH'in biyokimyasal ve ultrason bulgularında düzelme sağlamıştır ( 50).

Klofibrat ile NASH hastalarında yapılan 1 yıllık çalışmada serum aminotransferaz düzeylerinde bir değişiklik olmazken,

4 hafta boyunca gemfibrozil 600 mg/gün verilen NASH hastalarında belirgin biyokimyasal iyileşme gösterildi (51, 52). Yirmidört haftalık ezetimib+ akarboz kombinasyon tedavisi her iki ilacın tek başına kullanılması ile kıyaslandığında karaciğer yağlanması, enflamasyonu ve fibrozunda anlamlı düzelme sağladı (53).

### Antioksidan tedaviler

Mitokondri ve sitokrom P450 sistemi tarafından artmış radikal oksijen türevleri oluşturulması ve bunun da hepatositlerde oksidatif strese neden olduğunun anlaşılması antioksidanları NASH'de potansiyel tedavi seçeneği konumuna getirmiştir (7-10).

#### E ve C vitamini

E vitamini ve E vitamini+ piyoglitazon birlikte verilmesini karşılaştıran kontrollü bir çalışmada her iki grupta da aminotransferaz düzeylerinde düşme olurken histopatolojik iyileşme sadece kombine tedavide gösterilmiştir (54). Altı ay süren, 45 hastayı kapsayan plasebo kontrollü bir çalışmada E+C vitamini (sırasıyla 1000 IU ve 1000 mg) kullanılması anlamlı şekilde karaciğer fibrozunda iyileşme sağlarken, nekroinflamatuvar aktivite üzerinde fayda sağlamamıştır (55). Diyabetik olmayan 247 NASH hastasını içeren bir çalışmada hastalar rastgele piyoglitazon (30 mg/gün), E vitamini (800 IU/ml) ve plasebo kollarına ayrılmıştır. Bu 96 haftalık çalışmada E vitamini tüm histolojik skorlarda plaseboya göre anlamlı iyileşme oluşturmuştur. Piyoglitazon ile plasebo karşılaştırıldığında histolojik iyileşmede anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (56). Bunlara zıt olarak iki küçük randomize kontrollü çalışmada ise E vitamininin faydası gösterilememiştir (57, 58).

#### Probukol

Probukol antioksidan özellikleri olan lipid düşürücü bir ajandır. Randomize kontrollü bir çalışmada serum aminotransferaz düzeylerinde anlamlı düşüş sağlamıştır (59). Karaciğer histolojisi üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.

#### Betain

Betain metiyonin metabolik döngüsünün normal bir parçasıdır. Hayvan modellerinde yağlanmaya yönelik koruyucu etkisi gösterilmiştir. 55 hastayı içeren randomize plasebo kontrollü 1 yıllık bir çalışmada betain alan grupta karaciğer yağlanmasında iyileşme olurken, hepatik enflamasyon ve oksidatif stres belirteçleri üzerine anlamlı bir etkisi olmamıştır (60).

#### Vücut Demirinin Sağaltımı

Hepatik demirin nekroenflamasyona olan katkısının hangi mekanizma ile gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. NASH hastalarında karaciğerde serbest radikal düzeyleri-

nin basit yağlanmaya göre anlamlı yüksek olduğu ve bunun artmış demir yükü, insülin-glukoz dengesizliği ve yağlanmanın şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Demirin oksijen radikaller ile etkileşime girerek karaciğer hasarına ve insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir. 6-12 ay filebotomi uygulanan NASH'li hastalarda serum transaminaz seviyelerinde düşme, tedavi sonrası yapılan karaciğer biyopsilerinde enflamatuvar hasarda önemli oranda gerileme saptanmıştır (61). Ayrıca bir başka çalışmada filebotomi sonrası serum ALT düzeylerinin normale döndüğü ve plazma insülin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (62).

### Anti-enflamatuvar ajanlar

#### Ursodeoksikolik asit

Ursodeoksikolik asit (UDKA) hidrofilik safra asididir. Hepatotoksik hasara sebep olan, endojen safra asitlerinin kompetitif yol ile yerini alarak oksidatif stresi ve hepatik hasarı azaltır. Az sayıda hasta içeren ilk çalışmalarda UDKA'nın tek başına veya yağdan fakir diyet ve lipid düşürücü ilaçlar ile beraber NASH hastalarında faydalı olabileceği ileri sürüldü (63-66). UDKA kullanan NASH hastalarında karaciğer enzimlerinde, karaciğer yağlanmasında ve fibrozun serum belirteçlerinde iyileşme görüldüğü ileri sürüldü. Bununla birlikte daha sonra yapılan geniş, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada karaciğer biyopsili 166 NASH hastasında 2 yıl boyunca UDKA 13-15 mg/kg/gün verilmiş ancak plasebo alan grupta kıyaslandığında karaciğer enzimleri ve histolojisinde anlamlı fark saptanmamıştır (67). Dufour ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada UDKA ve E vitamini birlikte verilmesinin sadece UDKA veya plasebo kullananlara göre karaciğer enzimlerinde ve histolojisinde daha fazla düzelme yaptığı gösterilmiştir (68).

#### Pentoksifilin

Etkisini TNF  $\alpha$ 'yı inhibe ederek gösteren sitoprotektif bir ilaçtır. İki farklı çalışmada transaminazlarda, steatozda ve fibrozda azalma gösterilmiştir (69, 70). Plasebo kontrollü başka bir çalışmada 3 ay boyunca pentoksifilin ile birlikte diyet ve egzersiz yapan grupta ALT seviyelerinde anlamlı düşüş saptanmıştır (71). Bulantı ve kusma yan etkisi ilacın kullanımını kısıtlamaktadır.

#### Anjiyotensin reseptör blokerleri

Anjiyotensin reseptör blokerleri daha önceki pilot çalışmalar ve hayvan çalışmalarına dayanarak daha geniş çok merkezli çalışmalarda değerlendirilmektedir. Bilindiği gibi renin anjiyotensin sistemi metabolik sendromun kilit odaklarından ve karaciğerde fibroz gelişiminden sorumlu stellat hücrelerini etkilerler. Anjiyotensin reseptör blokeri ve an-

jiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanıldığı iki hayvan çalışmasında histolojik ve biyokimyasal parametrelerde anlamlı iyileşme gösterildi (72, 73). Losartan (50 mg/gün) alan 7 kişiyi içeren 48 haftalık bir çalışmada tekrarlanan karaciğer biyopsilerinde hepatik nekroenflamasyon ve fibrozda gerileme gösterildi (74).

## Sonuç

NASH'ın sıklığının gittikçe artıyor olması, gelecekte siroz ve hepatoselüler karsinomun artışına sebep olabilir. Ne yazık ki halihazırda uygun bir farmakolojik tedavisi mevcut değildir. Bariyatrik cerrahi kalıcı kilo kaybı sağlamasına

karşılık beraberinde mortalite ve morbidite riskini de barındırır. Diyet ve egzersiz ile tedrici kilo vermek biyokimyasal ve histolojik iyileşme sağlar fakat bunun da hastalar tarafından devam ettirilmesi her zaman mümkün olmayabilir. TZD'ler ile yapılan çalışmalar ümit verici görünmesine rağmen yan etki profilleri ve tedavi bırakıldıktan sonra kazanımların kaybolması kullanımlarını sınırlar. Sonuç olarak, NASH'i tedavi etme hedefine kitlenmiş insülin direnci, oksidatif stres, sitoproteksiyon ve fibroz gelişimine yönelik çok sayıda çalışma halen devam etmektedir. Şu an olmasa da, yakın gelecekte NASH tedavisinde yüz güldürücü farmakolojik tedaviler gelişeceği umudunu taşımaktayız.

## Kaynaklar

1. Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, Saibara T, Lau GK, Sollano JD. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 778-787.
2. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 788-793.
3. Gholam P, Flanebaum L, Machan J, Charney D and Kutler D. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:399-408.
4. Machado M, Marques-Vidal P and Cortez-Pinto. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006; 45: 600-606.
5. Harrison S, Torgerson S and Hayashi P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2042-2047.
6. Wanless I and Lentz J. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-1110.
7. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits". *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.
8. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27-41.
9. Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 831670.
10. Ramadori G, Moriconi F, Malik I, Dudas J. Physiology and pathophysiology of liver inflammation, damage and repair. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59: 107-117.
11. Duvnjak M, Lerotic I, Barsic N, Tomasic V, Virovic Jukic L, Velagic V. Pathogenesis and management issues for nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4539-4550.
12. Younossi ZM. Review article: current management of nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 2-12.
13. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990; 99: 1408-1413.
14. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994; 125: 239-241.
15. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997; 27: 103-107.
16. Wang RT, Koretz RL, Yee HF Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 2003; 115: 554-559.
17. Kadayifci A, Merriman R, Bass NM. Medical treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 119-140.
18. Andersen T, Glud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-229.
19. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Ash S, Purdie DM, Clouston AD, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53(3):413-9.
20. Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004 Jun;39(6): 1647-54.
21. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(3): 603-8.
22. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:623-628.
23. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 639-644.
24. Sabuncu T, Nazligul Y, Karaoglanoglu M, Ucar E, Kilic FB. The effects of sibutramine and orlistat on the ultrasonographic findings, insulin resistance and liver enzyme levels in obese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Rom J Gastroenterol* 2003; 12: 189-192.
25. Kim SH, Lee YM, Jee SH, Nam CM. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. *Obes Res* 2003; 11: 1116-1123.
26. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004094.
27. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. *N Engl J Med* 2004; 351: 2683-2693.
28. Shaffer EA. Bariatric surgery: a promising solution for nonalcoholic steatohepatitis in the very obese. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(Suppl 1): S44-S50.
29. Stratopoulos C, Papakonstantinou A, Terzis I, Spiliadi C, Dimitriades G, Komesidou V, et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity. *Obes Surg* 2005; 15: 1154-1160.
30. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Weight loss and nonalcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement. *Obes Surg* 2006; 16: 1278-1286.
31. Jaskiewicz K, Raczynska S, Rzepko R, Sledzinski Z. Nonalcoholic fatty liver disease treated by gastroplasty. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 21-26.
32. Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, Goldberg JE, Pulcini JP, Harrison SA. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 368-373.

33. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(5):537-44.
34. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 May; 100(5):1082-90.
35. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358(9285):893-4.
36. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH Jr, Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(1): 23-8.
37. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; 305(16):1659-68.
38. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52(1):79-104.
39. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 39: 188-196.
40. Ratzu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al; LIDO Study Group. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 100-110.
41. Idilman R, Mizrak D, Corapcioglu D, Bektas M, Doganay B, Sayki M, et al. Clinical trial: insulin-sensitizing agents may reduce consequences of insulin resistance in individuals with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 200-208.
42. Yoneda M, Endo H, Nozaki Y, Tomimoto A, Fujisawa T, Fujita K, et al. Life style-related diseases of the digestive system: gene expression in nonalcoholic steatohepatitis patients and treatment strategies. *J Pharmacol Sci* 2007; 105: 151-156.
43. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38: 1008-1017.
44. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
45. Browning JD. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas heart study. *Hepatology* 2006; 44: 466-471.
46. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol* 2007; 47: 135-141.
47. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism* 2008; 57(12): 1711-8.
48. Georgescu EF, Georgescu M. Therapeutic options in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Are all agents alike? Results of a preliminary study. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16(1):39-46.
49. Rallidis LS, Drakoulis CK, Parasi AS. Pravastatin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Atherosclerosis* 2004; 174: 193-196.
50. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, Giouleme OI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomized study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 873-883.
51. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-1467.
52. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31: 384.
53. Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, Wada K, Shinohara Y, Takahashi H, et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2009; 51: 548-556.
54. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(12): 1107-15.
55. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(11):2485-90.
56. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362(18):1675-85.
57. Vajro P, Mandato C, Franzese A, Ciccimarra E, Lucariello S, Savoia M, et al. Vitamin E treatment in pediatric obesity-related liver disease: a randomized study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 48-55.
58. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003; 38:413-419.
59. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Sotoudeh M, Rakhshani N, Sohrabpour AA, et al. Probuconol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003; 38(4): 414-8.
60. Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J, Keach J, et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2009; 50(6): 1818-26.
61. Nitecki J, Jackson FW, Alton M, et al. Effect of phlebotomy on non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2000; 118: A147.
62. Guillygomarc'h A, Mendler MH, Moirand R, Lainé F, Quentin V, David V, et al. Venesection therapy of insulin resistance-associated hepatic iron overload. *J Hepatol* 2001; 35: 344-349.
63. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996; 23: 1464-1467.
64. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 713-718.
65. Guma C, Viola L, Thome M, Galdame O, Alvarez E. Ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: results of prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997; 26: 1036.
66. Ceriani R, Bunati S, Morini L, Sacchi E, Colombo G. Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 28: 894.
67. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770-778.
68. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1537-1543.
69. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2365-2368.
70. Satapathy SK, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, Sarin SK. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 634-638.
71. Lee YM, Sutedja DS, Wai CT, Dan YY, Aung MO, Zhou L, et al. A randomized controlled pilot study of Pentoxifylline in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatol Int* 2008; 2:196-201.
72. Toblli J, Munoz M, Cao G, Mella J, Pereyra J and Mastai R. ACE inhibition and AT1 receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats. *Obesity* 2008; 16: 770-776.
73. Hirose A, Ono M, Saibara T, Nozaki Y, Masuda K, Yoshioka A, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; 45: 1375-1381.
74. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 1222-1225.

# Nefise Barlas Ulusoy İle Söyleşi

■ Prof. Dr. Nefise Barlas ULUSOY

Yıl 1994, bir sonbahar günü Marmara Üniversitesi Hastanesi'ni sora sora bulduk. Teknik Üniversite mezunu olan babam, kızı da kendisi gibi İstanbul'da eğitimini sürdüreceğinden, Eskişehir İktisadi Ticari İlimler Akademisi mezunu olan annem ise, hocası Orhan Oğuz'un kurucu rektörü olduğu bir üniversiteye geçeceğimden dolayı gurur duyuyorlardı. Ben ise koridorlarda yürüdükçe rektörlüğü, dekanlığı, hastanesi, kütüphanesi ve her türlü ünitesinin tek bir kampüste toplandığı devasa Hacettepe Üniversitesi'nden sonra iç hastalıkları ihtisasım için böylesine küçük bir yeri tercih etmekten dolayı kaygılıydım. Ankara'nın düzenli hayatından sonra İstanbul'un karmaşasında sudan çıkmış balık kadar şaşkındım. İçimden "keşke burayı ilk tercihim olarak yazmadan önce gelip bir görseymişim" diye pişmanlıkla karışık bir kızgınlık hissettim. Bir gün içinde hem resmi işlemlerimi halletmem hem de bir ev bulmam gerekiyordu. Merdivenlerden yukarı çıktığımızda dahiliye hocalarından herhangi biri ile tanışmayı hedefliyordum. Karşıma odasında, kağıtların arasında, yoğun çalışmakta olduğu her halinden belli Nefise Hanım çıktı. Ben kendimi tanıttikten sonra onun da gastroenteroloji bilim dalı başkanı Prof. Dr. Nefise Barlas Ulusoy olduğunu öğrendim. Bana o kadar içten bir yakınlık gösterdi ki, henüz beş dakika önceki kaygılı halim bir anda yok oluverdi. Fazla konuşmuyor ama mütevazı görüntüsü ve yalın ifadeleri bana büyük güven veriyordu. Kim bilir, belki de bilinçaltıma iç hastalıkları ihtisasımdan sonra gastroenterolojiyi seçmem gerektiğine dair ilk mesaj daha o gün yazıldı. Elindeki bütün işleri bir tarafa bırakıp bizimle uzun uzun ilgilendi, tıpkı geçen hafta Amerikan Hastanesi'ndeki ofisine kendisiyle bu röportajı yapmak için gittiğimde yaptığı gibi.

Gerek iç hastalıkları gerekse gastroenteroloji ihtisasımın ilk dönemlerinde kendisiyle çalışma şansını elde ettim. Daima günlük programının önemli bir kısmını akademik çalışmalar ve asistan eğitimi ile geçirmesi onun en çarpıcı özelliklerindendi. Tıp mesleğine olan saygısı, iş disiplini ve akademik titizliği ile her zaman bizlere örnek olmuştur. İtiraf edeyim, her sene yılbaşında hediye ettiği küçük akıl defterlerini, gelişen cep telefonu teknolojisine rağmen hala kullanmaya devam ediyorum. Ona son derece yakışan öğretim üyeliği sıfatına ilaveten bizlerden ve hastalarından özverisini asla esirgememiştir. Akademik kariyerim süresince yolumu ay-



dınlatan ve her görüşmemizde kendisinden yeni kazanımlar edindiğim gastroenteroloji alanında eşsiz bir duayendir.

Prof. Dr. Nefise Barlas Ulusoy, 1986-2000 yılları arasında Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanlığı yaptı ve aynı zamanda ilk bölüm başkanımızdı. Hepimizin henüz çok erken olduğunu düşündüğümüz bir dönemde emekli oldu. Teselli bulduğumuz yanı, her yılbaşı ve özel günde bizleri hiç yalnız bırakmıyor olmasıdır. Halen hekimlik mesleğini akademisyen kimliği ile harmanlayarak aktif çalışmasını sürdürmektedir. Hekimliği bir sanat dalı gibi icra eden sayın hocam ile gerçekleştirdiğimiz bu söyleşinin 14 Mart tarihine rastlaması o güne daha da anlam katan güzel bir tesadüf olmuştur.

Söyleşiye onun Türkiye'de gastroenteroloji ve endoskopi alanında öncü olduğu konuları vurgulayarak başlamak istedim ama kendisi bundan çok sıkıldı ve şöyle açıkladı:

- İstanbul'da ERCP ve polipektomi işlemlerini ilk defa Marmara'da başlattık. Ama bunlar sadece teknik konular ve çok vurgulanması gereken konular değil. Türkiye'de bir işi ilk kez yapan kişiye gereğinden fazla önem veriliyor. Oysa, söz konusu işi ilk siz yapmazsanız bir başkası zaten bir süre sonra yapacaktır. Önemli olan sistemi oturtmak, doğru endikasyonla doğru yöntemi uygulamaktır. Tabii özgün bir buluş yapmak ya da "konsept" getirmek çok daha



önemlidir. Sonuç olarak işlemleri ilk yapmak sadece teknik bir ayrıntıdır. İşin özü üniversitede bilimsel çalışma prensiplerini oturtmak ve “kolaborasi” dediğimiz müşterek çalışmayı sağlamaktır.

**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD kurucularından ve ilk bilim dalı başkanınız. Nasıl bir misyonla bu göreve başladınız?** Aslında özel bir misyonum olduğu söylenemez. Ann Arbor’dan döndüğümde akademik kariyer yapmak ve bir üniversitede araştırmalarıma devam etmek istiyordum. Ama ilk aşamada bu mümkün olmadı ve o dönem özel sektörde çalıştım. Esasında hastalarımı muayenehanemde izlemek de çok keyifliydi. 1981 yılında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nin kuruluş döneminde, gastroenteroloji bölümünü kurmak için çağrıldım. O dönem dekan olan Prof. Dr. Ali Ertuğrul, benim bu üniversiteye geçme konusundaki tereddütlerimi fark ederek beni ikna etmeye çalıştı. Muayenehaneyi kapatıp yepyeni bir fakülteye geçmek biraz macera oldu. Ortada hemen hiçbir şey yoktu, barakalarda derslerin verildiği, düzgün binası olmayan bir fakültede başladık. Dışarıdan ders anlatması için hocalar davet ediyorduk. Ama şimdi geriye dönüp baktığımda Marmara’da güzel ve keyifli günlerim geçti diyebilirim. Büyük bir istek ve şevk ile çalıştım. O günlerimi daima neşeyle anımsıyorum.

**Türkiye’de manometre deyince akla gelen ilk isimlerden biri sizsiniz. Bu yöne olan ilginiz nasıl başladı?** Ben zaten Amerika’da sindirim sistemi fizyolojisi üzerine çalışmıştım. Orada manometre ile uğraşmadım ancak Marmara’da Haydarpaşa yerleşkesinde sindirim sistemi düz kas fizyolojisini in vitro ortamda değişik reseptörlerle çalışmaktaydım. Bu amaçla düz kas peptiderjik ve nörojenik inervasyonu ile iç içeydim. Böylelikle in vivo motilite



uygulamalarına geçişim çok kolay oldu. Fizyoloji bilmeyen birisinin motilite cihazını düzgün kullanması çok zordur.

**Yüksek “impakt puanlı” dergilerde yayınları olan değerli bir akademisyensiniz. Türkiye’de özgün ve yaratıcı yayın yapmak isteyen meslektaşlarınıza neler önerirsiniz?** Öncelikle çalışmanın sorduğu soru ve bu sorunun orijinal olması çok önemlidir. Gastroenteroloji konusunda bir çalışma, ister laboratuvar isterse klinik konulu olsun, her aşaması titizlikle planlanmalıdır. Elbette bazıları 6 ay gibi kısa sürede sonuçlanabilirken bazılarının sonuçlanması birkaç yıl sürebilir.

**Son söz olarak sayıları gittikçe artan tıp fakültelerinde çalışmakta olan gastroenterologlara neler iletmek istersiniz?** Üniversitelerde çabalar bireysel kalmamalıdır. Ortaklaşa çalışmaların planlanması gerekir. Bir üniversitenin ismini duyurup başarılı işlere imza atabilmesi için yukarıda bahsettiğim bu iki konuyu gelenek haline getirmesi zorunludur. Başka bir deyişle bireysellik değil iş birliği içinde bilimsel çalışmak her bir üniversitede gelenekleşmelidir.

# Hekim Gözüyle

■ Dr. Korkut BOSTANCI  
<http://www.flickr.com/photos/bostankorkulugu>



Resim I: Dünyayı renklendir



**Resim 2:** Güneş üzerime değmesin



**Resim 3:** Maviş rüyalar



**Resim 5:** Dostluğun için teşekkürler



**Resim 4:** Boğazda atlayış

# Canlı Vericiden Karaciğer Transplantasyonunda Hekimlerin Karşılaştığı Zorluklar

■ Rabia KÖKSAL, Deniz Güney DUMAN

T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik E.A.H. Gastroenteroloji Bölümü

Organ naklinde canlı vericiliğin başlaması, transplantasyon alanında hekimleri yeni psikolojik çatışma alanları ve etik sorunlarla karşı karşıya getirmiştir. Operasyonun kendisine bağlı riskler ve birbirine bağlı aile yapısı vericiler üzerine de potansiyel riskler getirmektedir.

İlk sorun transplantasyon etiği ile ilgilidir. Canlı vericiliğin amacı bekleme listesindeki hasta sayısına göre çok az olan organ sayısını artırmaktır. Canlı vericiden karaciğer transplantasyonu ilk defa pediatrik hastalarda yapıldı (1). Şimdilerde pek çok transplant merkezi erişkinde canlı vericiden karaciğer nakli yapmaktadır; sağlıklı erişkinler karaciğerlerinin yaklaşık %50 – 60'ını son dönem karaciğer hastalarına bağışlamaktadırlar. Etik sorunlar denildiğinde ilk akla gelen soru canlı vericiden yapılan diğer transplantasyonlardaki ile aynıdır; sağlıklı bir insanı bir diğerinin yararı için riske atmak doğru mudur?(2.,3). Yeni düzenlemeler ve kurallar canlı vericiden transplantasyon yapan merkezleri, canlı vericinin sağlığının korunması ve güvenliğinin sağlanması için gerekli tüm tedbirleri alması için zorunlu kılar (4); bu süreçte tıbbi ve etik kuralların uygulanması da zorunludur. Yani canlı verici ile yapılan transplantasyonda bilgilendirilmiş onam standartları uygulanır.

Transplantasyon etiği ile ilişkili yakın geçmişte dünyada ilginç gündemler yaşandı. Örneğin bir dönem Amerika Birleşik Devletlerinde ölüm cezası almış mahkumların, organlarını bağışlamaları karşılığında cezalarında indirim yapılması tartışıldı (5). Başka bir platformda da organ bağışında bulunanlara maddi ödüller verilmesi konusu geniş tartışmalara yol açtı (6, 7).

Diğer önemli bir konu organ dağıtım sistemi ile ilgilidir. Organ paylaşım sistemi ulusal koordinasyon merkezlerince sağlanır. Burada ana felsefe yararlılık, adalet ve otonomi/özerklik arasındaki ince dengeyi sağlayabilmektir. Aslında ülkemizde kullandığımız ve dünyada da yaygın olarak kullanılan sistem *adaleti* ön planda tutmaya çalışır. Bu amaçla kronik karaciğer hastalığının ciddiyetini belirlemekte MELD (Model for End-stage Liver Disease) skoruna göre organ

dağıtımını yapar. Diğer bir deyişle, MELD skoru en yüksek hasta, karaciğere en çok ihtiyaç duyan hastadır ve organ temin edilmez ise kısa sürede kaybedileceği en muhtemel hastadır. Bu nedenle kadavra organ dağıtımında en öncelikli hasta pozisyonundadır (8, 9). Ama bunun dışında tedavi uyumu çok daha iyi olan hastalar, transplantasyon sonrası topluma fayda beklentisi yüksek kişiler, sağlığına ve takılan organa daha iyi sahip çıkacak hastalar, sosyal desteği daha iyi hastalar, vs. uzatılabilecek bir listede çok daha farklı boyutlu alıcı değerlendirmeleri de tartışılabilir.

Kadavra organ sayısının azlığı, bekleme listesindeki hasta kayıpları ve yukarıda sözü edilen farklı talep grupları nedeni ile canlı verici ihtiyacının ortaya çıkması kaçınılmaz görünmektedir. Erişkinde, canlı vericiden karaciğer transplantasyonu şu an için mevcut sorunun gerçek ve ahlaki tek çözümü niteliğindedir. Faydaları kısaca şöyle özetlenebilir:

- (a) kısa bekleme süresi,
- (b) hastaya genel durumu iyice kötüleşmeden transplantasyon yapabilme imkanı, dolayısıyla azalmış postoperatif komplikasyon riski, kısa hastanede kalış süresi,
- (c) canlı verici karaciğer kaliteleri marginal donör (örneğin kalbi durmuş vericiden alınan organ, ileri yaş vericiden alınan organ, vb) karaciğerlerinden daha iyidir,
- (d) karaciğerin hemen fonksiyon görmesine sağlayan daha kısa iskemi zamanı,
- (e) eskiden kür olamaz kabul edilen hepatoselüler karsinomlu hastalara uzun dönem survi şansı (10).

Sağlık Bakanlığı son yıllarda organ nakillerine yeni düzenlemeler getirdi. En son 01.02.2012 tarihli yönetmelik ile canlı vericilik kriterleri yeniden belirlendi. Buna göre 4. dereceye kadar kan veya kayın akrabalar canlı verici olabiliyorlar. Bunların dışındakilerin canlı vericiliğinin İl Sağlık Müdür Yardımcısı başkanlığında kurulan, içinde avukat, polis, sosyal hizmet uzmanı, psikiyatrist, ve nakil yapılan hastane dışından bir hekimin de bulunduğu bir kurul tarafından onaylanması gerekmektedir.

## Hekim olarak potansiyel canlı vericiye yaklaşımda yaşanan sorunlar nelerdir?

Alicinin tıbbi gerekliliği zaten ortaya konmuştur, dahası izlemde ve tedavi altındadır. Karar verilmesi gereken vericide neler yapılması gerektiğidir. Diğer bir deyişle terazinin bir kefesinde alıcı/hasta, diğer kefesinde ise verici/sağlıklı birey vardır. Her ikisini dengede tutmak ve sağlıklı kılabilmek hekimin/tıbbın belki de en zorlandığı alanlardan biridir. Teorik olarak hekimin ilgilenmesi gereken sadece hasta ve donörü gibi görünse de pratik hayatta aile ve onun değer yargıları hassasiyetle ele alınması gereken, buz dağının görünmeyen bölümüdür. Dolayısıyla riskler ve yararlar konusunda aile de detaylı bilgilendirilmelidir (10). Ülkemiz şartlarında geniş ailelerin halen çok sayıda olmaları göz önünde bulundurulursa hekimin önündeki iş listesinin nedenli yoğun olduğu anlaşılacaktır. İster istemez, hekim kısmen de olsa ailenin içine çekilmiş olur; çünkü canlı vericilik teklifi etik anlamda “nötr” bir teklif değildir. Esasında burada iletilen mesaj, “canlı vericiden karaciğer transplantasyonu hastanız için iyi bir tedavi alternatifidir ve sizden karaciğerinizin bir parçasını istiyoruz”dur (11). Gerek donör gerekse aile bu karar vermesi zor teklifi cevaplayabilmek için hekimi yönlendirici olmaya zorlar.

Verici kendi sağduyusu ile bilinçli şekilde karar verip bu işe aday yani tamamen gönüllü olmalıdır. Bu kararda aile baskısı, vicdan azabı, maddi beklenti, pazarlık, vs. gibi hiçbir faktörün etkisi olmamalıdır. Çoğu merkezde verici ile ilgilenen profesyonel ekip nakil ekibinden bağımsızdır. Diğer taraftan erişkin alıcılar da, pediatrik alıcılardan farklı olarak, pasif birer figür gibi düşünülmemelidir (10) çünkü erişkin alıcılar vericinin fikrine tamamen karşı çıkabileceği gibi onu vericilik konusunda ikna da edebilirler.

## Risk bilgilendirmesi

Riskler konusuna geldiğimizde öncelikle hem alıcı hem de verici riskleri çok iyi bilmelidirler. Canlı vericilerde mortallite riski %0.5 ve morbidite riski %10-30 arasında bildirilmektedir (12, 13). Bu bilgiler açık ve net bir şekilde donöre aktarılmalıdır. Aslında biyoetik literatürü içerisinde **risk bilgilendirmesi** (risk communication) bilgilendirilmiş onam prosedürleri içinde yer almaktadır. Ne var ki, yapılan **bilgilendirilmiş onamdan** çok daha kapsamlı bir işlemdir. İyi bir risk iletişimi için gerek donörün gerekse ailenin algılama kapasiteleri, duygulanım ve endişe düzeyleri de dikkate alınmalıdır. Bu amaçla başarılı bir risk bilgilendirmesi sürdürebilen uzmanların ailenin sosyokültürel ve manevi değerlerine hassasiyet göstermeleri gerekir. Aynı zamanda, kararda yönlendirici değil, her zaman alçakgönüllü, güvene dayalı ilişki kurabilen ve vericinin otonom/özerk karar almasına fırsat sağlayan kişiler olmalıdırlar.

Risk bilgilendirilmesinin ardından vericinin uygunluğunun değerlendirilmesi gelir. Bu konuda devam eden tartışma ise uygunluk araştırmasına ruhsal mı fiziksel yönden mi başlanmasıdır. Pek çok merkezde verici ile ilk ilgilenen ekip psikolog, psikiyatrist ya da sosyal hizmet uzmanından oluşan ve nakil ekibinden ayrı çalışan kişilerden oluşmaktadır. Psikolojik testler, görüşmeler uygulanmakta ve varsa vericinin şüphesi ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır (14). Ancak daha sonra tıbbi değerlendirmelere geçilmektedir. Bizde ise sistem biraz farklı işlemektedir. Aynı ekip hem alıcıyı izlemek hem de vericiyi hazırlamak durumundadır. Ülkemizde transplant konusuna bütün mesaisini ayırabilecek profesyonel eleman azlığı nakil ekibinin karşısına çıkan diğer bir zordur. Bunun sonucunda hem alıcı hem de vericiye aynı mesafede ve tarafsız yaklaşmanın güçlükleri kendini göstermektedir. Uzun zamandır izlediğiniz ve dekompansementleri başlayan siroz hastanızın potansiyel vericisi geldiğinde, tamamen farklı bir doktor gibi yaklaşmak zorundasınız. Kararı beklerken verici ve ailesine “bu işte kırılma, gönül koyma, küsme, vs yok, herkes kendi gönül rızası ile karar vermeli.” ya da benzer anlamlı cümleler kuruyoruz. Ertesi gün ise verici konumundaki kişinin doktoru oluveriyoruz. Bir diğer sorun eşlerden biri alıcı diğeri verici olduğunda, hele bir de yaşları genç ise; çocukları hem düşünmek, düşündürmek hem de ölçülü empati kurmak zorunda kalıyoruz.

Ülkemizde aile ve akraba bağları oldukça güçlüdür, dolayısıyla canlı vericilik konusunda istekli hasta yakını sayısı az değildir. Buna karşılık kadavradan kızına, eşine, yakınına organ nakli talebi ile gelen sağlıklı kişilere canlı donör olabilecekleri önerildiğinde inançları gereği bu teklifi kabul etmeyenlerin sayısı da azımsanamaz. Bu tip örneklerin aksine komşusunun oğluna böbreğini bağışlamak için uğraşan bir kadın verici adayı gibi durumlara da şahit olmaktadır. Madalyonun diğer tarafında işin maddi boyutu da olabileceği akıldaki tutulmalıdır. Bedelini vericisine vermek üzere mülkünü satışı çıkardığını söyleyen hasta, merkezden bu şekilde nakil olamayacağına dair olumsuz yanıt alınca hekimini “onu hastalıkla baş başa ve çaresiz bırakmakla” suçlamıştı. Gülümseyerek anımsadığımız anekdotlar; alıcı-verici çiftinin operasyon öncesi karaciğerimi/böbreğimi yanımdan ayırmam, sağlama alıyorum esprisi ya da 8 yıl önce eşinden aldığı karaciğerle yaşamlarını sürdüren mutlu bir çift örneğidir.

Karaciğer nakli hazırlık aşamasına ait yukarıda özetlediğimiz ve üstesinden gelmemiz gereken tüm bu problemler aslında “transplantasyon” adını verdiğimiz romanın sadece giriş bölümünü teşkil eder. Sağlam bir başlangıç yeni ve uzum soluklu bir hayatın temeli olacaktır.

## Kaynaklar

1. Shneider BL, Emre S. Pediatric liver transplantation: past, present, and future. *Liver Transpl*. 2006; 12:511-513.
2. Mayer AD. The argument against live-donor liver transplantation. *J Hepatol* 1996; 24:628.
3. Anderson-Shaw L, Schmidt ML, Elkin J, Chamberlin W, Benedetti E, Testa G. Evolution of a living donor liver transplantation program. *J Clin Ethics* 2005; 16:46
4. CMS Federal Register, Vol 72, No. 61, Rules and regulations. P.15236. March 30, 2007.
5. UNOS Ethics Committee. Ethics of organ donation from condemned prisoners, 1998 [www.unos.org/resources/](http://www.unos.org/resources/) (accessed on March 08; 2005).
6. Harris J, Erin C. An ethically defensible market in organs. *BMJ*. 2002; 325: 114-115
7. Marino IR. Ethical market in organs. *BMJ*. 2002 October 12; 325(7368): 835.
8. Schaffer RL 3rd, Kulkarni S, Harper A, Millis JM, Cronin DC 2nd. The sickest first? Disparities with model for end-stage liver disease-based organ allocation: one region's experience. *Liver Transpl* 2003;9:1211.
9. Ahmad J, Bryce CL, Cacciarelli T, Roberts MS. Differences in access to liver transplantation: disease severity, waiting time, and transplantation center volume. *Ann Intern Med* 2007; 146:707.
10. Broelsch CE, Testa G, Alexandrou A, Malago M. Living related liver transplantation: medical and social aspects of a controversial therapy. *Gut* 2002 February; 50(2): 143-145.
11. Knibbe M, Verkerk M. Making sense of risk. Donor risk communication in families considering living liver donation to a child. *Med Health Care Philos*. 2010 May; 13(2); 149-156.
12. Broelsch CE, Malago M, Testa G, Valentin GC. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe. *Liver Transpl* 2000; 6 (suppl 2):S64-5.
13. Gruttadauria S, Marsh JW, Vizzini GB, Francesco F, Luca A, Volpes R, et al. Analysis of surgical and perioperative complications in seventy-five right hepatectomies for living donor liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2008 May 28; 14(20):3159-3164.
14. Walter M, Papachristou C, Danzer G, Klapp B, Frommer J. Willingness to donate: an interview study before liver transplantation. *J Med Ethics*. 2004 Dec; 30(6):544-550.
15. Mascarenhas R, Gurakar A. Recent Advances in Liver Transplantation for the Practicing Gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol* 2009 June; 5(6): 443-450.
16. Popp FC, Eggert N, Hoy L, Lang SA, Obed A, Piso P, et al. Who is willing to take risk? Assessing the readiness for living liver donation in the general German population. *J Med Ethics*. 2006 July, 32(7): 389-394.
17. Abbasoglu O. Liver transplantation: Yesterday today and tomorrow. *World J Gastroenterol*. 2008 May 28; 14(20):3117-3122.
18. Alali J, Ramji A, Ho JK, Scudamore CH, Erb SR, Cheung E, et al. Liver transplant candidate unsuitability: A review of the British Columbia experience. *Can J Gastroenterol*. 2006 February; 20(2): 95-99.

# Özofagogastroduodenoskopi ve Kolonoskopi İşlemlerinin Standardizasyonu İçin Gastrointestinal Endoskopi Derneği Önerileri

■ Prof. Dr. Cengiz PATA

Endoskopik işlemler Gastrointestinal (GI) sistemin tanı ve tedavisinde kullanılan başlıca yöntemler olup üst ve alt GI sistem endoskopisi bu işlemlerden en sık olarak gerçekleştirilenlerdir. Endoskopik işlemlerin kalitesi ve standardizasyonu toplum sağlığı için öncelikli gerekliliktir.

Bu doküman Gastrointestinal Endoskopi Derneği tarafından hastanelerin endoskopi klinikleri ve endoskopistlerin işlem kalitesinin azami sınırlarını düzenlemeye yönelik hazırlanmıştır. Endoskopi işleminin en uygun standartizasyonu için işlem belirli aşamalara ayrılarak sıralanmıştır (1).

**İşlem Öncesi:** Endikasyonlar, Non-endikasyonlar, Kontrendikasyonlar, Sedasyon gerekliliği (anestezist, endoskopist?), Bağırsak Temizliği, Kullanılan İlaçların Değerlendirilmesi (Antiagregan, anti platelet, anti diabetik ilaçlar).

**Endoskopi Ünitesi- İşlem Öncesi:** İşlem için gerekli testler, Antibiyotik Profilaksisi, Uygun kayıt, İşlem onam formu, Sedasyon onam formu (eğer gerekli ise)

**Endoskopi İşlemi:** Tanısal Endoskopi (Uygun kayıtlar, hedef alanın görüntülenmesi, yeterli görüntü kaydı, uygun biyopsi alımı), Teröpatik Endoskopi

**Endoskopi Ünitesi İşlem Sonrası:** Sedasyon alan hastanın izlemi, Uyanıklık testleri, İşlemler ve sonrası ile ilgili formların verilmesi

İşlem öncesi, Endoskopi Ünitesi İşlem Öncesi ve Endoskopi Ünitesi İşlem Sonrası ile ilgili kılavuzlar bağımsız olarak düzenlenecek olup bu kılavuzda **Tanısal Endoskopi İşlemi** ile ilgili öneriler bildirilecektir.

## Endoskopi İşlemi:

Özofagogastroduodenoskopi (OGD)özofagus, mide ve duodenum II. Kısım a kadar tüm mukozanın değerlendirilmesidir. Kolonoskopi ise rektum ve çekum arasındaki kalın bağırsakların değerlendirilmesi olup, sıklıkla terminal ileum da bu değerlendirme içinde olmalıdır. Standart diagnostik işlem inspeksiyon, biyopsi alımı, fotoğraflama ve/veya video kayıt alımını içermektedir. Polipektomi, striktürlerin

dilatasyonu, yabancı cisim çıkarılması, gastrotomi, GI sistem kanaması tedavisi (band, skleroterapi, koagulasyon ve klips) işlemler sırasında yapılabilen ana teröpatik işlemlerdir (2).

## A) Uygun Kayıt

Tüm işlem kayıtları düzenli ve tam olmalıdır. Bu kayıtlarda aşağıda bildirilenler kesinlikle bulunmalıdır.

- 1- İşlem tarihi
- 2- Hasta kimlik bilgileri
- 3- Endoskopist
- 4- Asistan
- 5- Endoskopik işlem
- 6- Anatomik ulaşılan alan
- 7- İşlemin süresi
- 8- Bulgular
- 9- Biyopsi gerçekleşmesi
- 10- Endoskopik tedaviler
- 11- Komplikasyonlar
- 12- İşlemin sınırları, bu sınırların sebepleri ( hasta intoleransı, ağrı, yetersiz sedasyon, gıda artıkları, yetersiz temizlik, anatomik zorluklar)
- 13- Hemşire notları (sedasyon takip kayıtları, sedasyon için kullanılan ilaçların dozları)
- 14- İşlem raporu

Tüm bu kayıtlar uygun bir özofagogastroskopi ve/veya kolonoskopi için oluşturulması gereken dökümanlardır (3).

## B-Hedef Alanın Görüntülenmesi

Özofagogastroduodenoskopide özofagus, retrofleksiyonla kardial, fundus, korpus, antrum, insisura angularis, pilor, duodenum I ve II. Kısım görüntülenmelidir.

Kolonoskopide ise çekum ve apendiks orifisi işlemin son noktası olup sıklıkla ileal entubasyon yapılmalıdır. Çıkan kolon, hepatik fleksura, transvers kolon, splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve retrofleksiyonla anal kanal değerlendirmesi yapılmalıdır.

### C-Yeterli Görüntü Kayıtlanması:

Bu amaçla video yazıcı ve/veya bilgisayar aktarım programları kullanılabilir. Görüntüleme amaç sadece lezyon olan bölgenin değil tüm işlemi anlatabilecek ve gereksiz maliyet artışı oluşturmadan işlemin kayıt altına alınmasıdır. Uygun görüntü alınabilmesi için öncelikle uygulanması gerekenler:

- Cihazın lensinin temiz olması, endoskop ve aktarım sisteminin uygun kalitede olması
  - Dokuya lateral ve çok yakın temaslardan kaçınılması
  - Lümenin yeterince şişirilmesi
  - Endoskop'un görüntü alınacak alanda dondurulması
- Özofagogastroduodenoskopide , endoskopist özofagus, mide ve duodenum I ve II. Kısımının tümünü uygun hava verilmesinden sonra değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme sırasında aşağıda sıralanan 8 nokta özellikle incelenmeli ve resimlenmelidir (Sekil-1, Resim A1-8) (4-6)

Resim-A1 :Üst özofagusdan 20 cm kadar distale kadar uzanan bölge

Resim-A2:Squamokolumnar bileşke ve 2 cm proksimali

Resim-A3:Retrofleksiyonda kardial ve fundusun üst tarafının gözlenmesidir

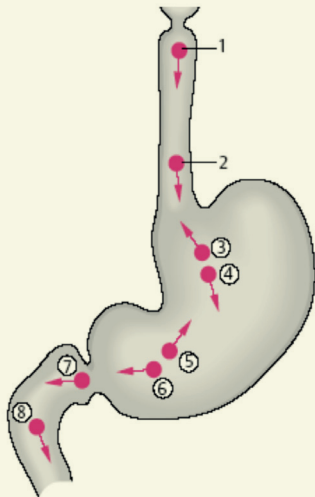
Resim-A4:Fundusun proksimal kısmı ve küçük kurvaturproksimal kısmı, hava verilmesinden sonra değerlendirilmesi doğru olacaktır

Resim-A5:Endoskopun kısmi inversiyonu ile angulusunun değerlendirilmesi

Resim-A6:Antrum ve pilor değerlendirmesi

Resim-A7:Pilor geçildikten sonra bulbusun değerlendirilmesi

Resim-A8: Duodenal II. Kısım, bu alana erişildikten sonra işlem sonlandırılır. Papilla kenarı işlemin son ucu olarak değerlendirilebilir.



**Sekil-1:** OGD işlemi sırasında görüntüleme yapılacak ana noktalar (4)



**Resim-A1-8:** OGD işleminin kayıt altına alınması(4).

Kolonoskopide endoskopist anal kanal çekum arası kalın bağırsak segmentlerini ve sıklıkla terminal ileumu değerlendirmelidir, bu değerlendirmenin yeterli yapıldığının göstergesi olarak aşağıda bildirilen sekiz alanın fotoğraflaması asgari yapılmalıdır (4-6).

Resim-B1: Anal çizgi, 2 cm proksimali ve rektum proksimalinin değerlendirilmesi

Resim-B2:Rektosigmoid bileşke ve sigmoidin orta kısmı, özellikle divertikülozis için önemlidir.

Resim-B3: İnen kolonun proksimali, splenikfleksura görüntülenebilir (özellikle dalak transilüminasyonla), kısmen sabit kolon segmentidir.

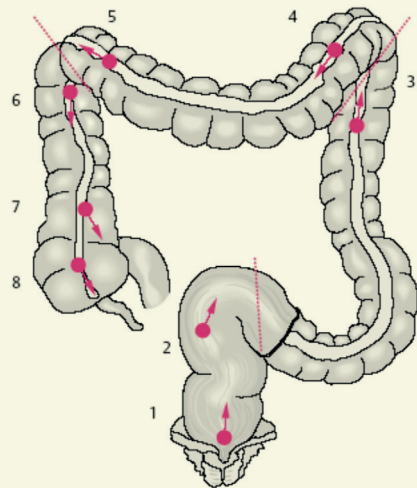
Resim-B4: Transvers kolon distali, transvers kolon orta kısmına kadar görüntülenebilir

Resim-B5:Hepatik fleksuraya yakın transvers kolon segmenti, karaciğer transilüminasyonla görüntülenebilir.

Resim-B6:Hepatik fleksura döndükten sonraki çıkan kolon segmenti, inen kolon orta kısmına kadar görüntülenebilir.

Resim-B7:İleoçekal valf, sabit kolon kısmıdır.

Resim-B8: Çekum tabanı ve apendiks orifisi, işlemin son noktasıdır.



**Sekil-2:** Kolonoskopi işlemi sırasında görüntülenecek ana noktalar (4).





**Resim-BI-8:** Kolonoskopi işleminin kayıt altına alınması (4).

#### D-Uygun Biyopsi Alımı

Histopatolojik örnekleme malign, benign ve inflamasyon ayırıcı tanısında gerekli olup, endoskopik işlemlerde şüpheli görülen her alandan biyopsi alınması kuraldır. Artmış kanama riski varsa doku biyopsisi alınmasından kaçınılmalıdır. Üç ana yöntem kullanılır.

- 1- Punch biyopsi
- 2- Brush Sitoloji
- 3- Snare eksizyon.

Punch biyopsi için kullanılan standart biyopsi forsepsleri genellikle mukozal değerlendirme için uygun olup, jumbo forsepslerle submukoza değerlendirilmesi de söz konusudur (7). Punch biyopsi ile çoklu biyopsi alınması tanı oranını arttırmaktadır. Brush sitoloji ise genellikle enfeksiyon ve malignite ayırımında değerlidir (8). Poliplerin tedavi amacıyla tamamen ve/veya tanısız amaçlı kısmen çıkarılmasında snare eksizyon kullanılabilir (9).

**Özofagus :** Malign, benign ayırımı için 8-10 arası biyopsi örneği alınması uygundur (10). Gastroözofageal Reflü Hastalığında (GÖRH) biyopsi alımı öncelikli değildir, Barrett özofagusu şüphesi, enfeksiyon ve/veya malignite ayırımı gerekiyorsa alınmalıdır (11). Barrett özofagusu olan hastalar artmış özofagus kanseri riski ile karşı karşıyadırlar ve uygun takip programı ile izlenmelidirler (12). Şiddetli ülseratif özofajit Barrett özofagusunu maskeleyebilir ve agresif asid süpresyon tedavisi sonrası tekrar biyopsi alınarak değerlendirme yapılmalıdır (13,14). Eğer displaziden şüpheleniliyorsa veya displazi olduğu biliniyorsa 1-2 cm aralıklarla her 4 kadrandan biyopsi alınması uygundur (15-16). Biyopsi alımında, tartışmalı olmakla beraber jumbo forseps kullanımının tanı oranını artırmadığı düşünülmektedir. Özofagus biyopsileri biyopsi forsepsini açılmış konumda endoskopun ucuna oturtulması sonrası endoskopun yüzü özofagus duvarına döndürülerek ve aynı anda özofagus duvarı aspire edilerek alınması önerilir.

**a) Displazi olmayan Barrett özofaguslu** hastada bir yıl sonra kontrol endoskopisi yapılması biyopsiler alınması, bu incelemede de displazi yoksa üç yıl sonra (son çalışmalara göre 5 yıla uzatılabilir) kontrol endoskopisi yapılması önerilir (16-18).

**b) Düşük dereceli displazi olan Barrett özofaguslu** hastada izlem tartışmalı olmakla birlikte genellikle birer yıllık periyotlarla gastroskopi yapılması önerilir (16-18).

**c) Yüksek dereceli displazili Barrett özofaguslu** hastada (patolojik değerlendirme gastropatolog tarafından doğrulandıktan sonra), eğer hasta cerrahi tedaviyi kabul etmiyorsa veya cerrahi tedavi kontrendike ise 3 aylık periyotlarda 1 er cm aralıklarla her dört kadrandan biyopsiler alınmalıdır. İki endoskopik izlem sonrasında yüksek dereceli displazi bulunmaması durumunda izlem periyodu 6 aya çıkarılabilir. Endoskopik tedavi yöntemlerinin kullanılması durumunda da izlem benzer şekilde olmalıdır (16-18).

Yüksek rezolüsyonlu magnifiye endoskopi ve metilen mavisi ve/veya Lugol solusyonu ile kromoendoskopinin kullanımı Barrett özofagusunda biyopsi alınacak displazi alanlarının tespitinde faydalı olduğu kabul edilmektedir, ancak bu yöntemler gelecek için ümit verici olsa da günümüz uygulama sınırlarında yeterli olduğu düşünülmektedir (19,20).

**Mide:** Gastrik kanser; ülser, kalınlaşmış mide foldu, polip veya submukozal lezyon olarak görülebilir. Lezyon kenarlarından alınacak çoklu biyopsiler tanı örneğini arttıracaktır (21). 2 cm üzeri poliplerin çıkarılarak patolojik incelemenin yapılması uygundur ancak kanama riskinin yüksekliği nedeniyle kesinlikle asid baskılayıcı tedavi verilmelidir (22). Ülser, ailede malignite hikayesi ve MALT lenfoması olan hastalarda *Helicobacter pylori* (*Hp*) için kesinlikle biyopsi alınmalıdır (23,24). Punch biyopsi örneklerinin hızlı üreaz testi ile değerlendirilmesi uygun olup tedavisiz hastada insüra yakını antrumdan alınması, asid baskılayıcı tedavi alanlarda ise antrum ve korpusdan biyopsi alınması uygundur (25,26).

**Kolon:** Kolon poliplerinin çıkarılması esastır, izlemi ayrı bir kılavuz konusudur (27,28). Ancak polipektomi işleminin yüksek riskli olduğu geniş tabanlı yassı poliplerin biyopsiden sonra değerlendirilmesi uygundur (28). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarının tanısında biyopsi örnekleri şart olup bu hastalıkların sonraki izlemi (özellikle displazi yönünden) ve biyopsi alımı da ayrı bir kılavuz konusudur ancak ülseratif kolitli hastanın 10 yıl sonrasında her 10 cm'lik kolon segmentinde 4 kadrandan ve son 25 cm'lik segmentte her 5 cm'de bir dört kadrandan biyopsi alınarak izlenmesi sıklıkla kabul gören yaklaşımdır (29-30). Akut kolitli hastada lezyon alanından biyopsi alınması infeksiyöz kolit, ülseratif kolit, iskemik kolit ayırıcı tanısında önemlidir (32). Diyare tanısında biyopsinin alınacağı yer tartışmalı olup kollajenöz kolit için sol kolondan alınacak biyopsilerin tanısız olabileceği kabul edilmektedir (33). Terminal ileumdan alınacak biyopsilerin ise Crohn hastalığı, enfeksiyöz ileit ve nodüler hiperplaziyi ayırmada önemli olduğu düşünülerek bu alandan da şüphe varlığında biyopsiler alınmalıdır (34).

## Kaynaklar

1. Methods for granting hospital privileges to perform gastrointestinal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1988;28:28-29 (supp).
2. Appropriate Use of Gastrointestinal Endoscopy, ASGE consensus-statement, 1997.
3. Quality Improvement of Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 49:7. 1999.
4. ASGE recommendations for Quality control in Gastrointestinal Endoscopy: Guideline for image documentations in Upper and lower GI endoscopy. Rey JF, Lambert R. *Endoscopy* 2001;31:901-903.
5. Guidelines for Establishment of gastrointestinal Endoscopy Area. *Gastrointest Endosc* 1998;34:3.
6. Feischer DE, Van de Mierop F, Eisen GM. A new system for defining endoscopic complications emphasizing the measurement of importance. *Gastrointestinal Endosc* 1997;45(2):128-133.
7. Levine DS, Blount PL, Rudolph RE, Reid BJ. Safety of a systematic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1152-7.
8. Cook LJ, de Carle DJ, Haneman B, Hunt DR, Talley NA, Miller D. The role of brushing cytology in the diagnosis of Gastric malignancy. *Acta Cytologica* 1988;32:461-4.
9. Panish IF. Management of patients with polypoid lesions of the colon-current concepts and controversies. *Am J Gastroenterol* 1979;71:315-24.
10. Graham DY, Schwartz JT, Gain GD, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982;82:228-31.
11. Ippoliti AF. Esophageal biopsy. *Gastrointest Clin N Am* 2000;10:713-22.
12. Provenzale D, Schmitt C, Wong JB. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2043-53.
13. Ertan A, Younes M. Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 2000;45:1670-3.
14. Provanzale D, Schmitt C, Wong JB. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am j Gastroenterol* 1999;94:2043-53.
15. Levine DS, Haggitt RC, Blount BL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BNJ. An Endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterol* 1993;105:40-50.
16. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, Levine DS. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:3098-6.
17. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An Endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterol* 1993;105:40-50.
18. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, Levine DS. Optimising endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3098-6.
19. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Eston AP. Ethylene blue chromoendoscopy for detection of short segment Barrett's esophagus. *Gastrointestinal Endosc* 2001;54:289-93.
20. Wo JM, Ray MB, Mayfield-Stokes S, Al-Sabbagh G, Gebrail F, and conventional biopsies in the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a preliminary study. *Gastrointestinal Endosc* 2001;54:294-301.
21. Hatfield ARW, Slavin G, Segal AW, Levi AJ. Importance of the site of endoscopic gastric biopsy in ulcerating lesions of the stomach. *Gut* 1975;16:884-6.
22. Ginsberg GG, Al-Kawas FH, Fleischer DE, Reilly HF, Benjamin SB. Gastric polyps: relationship of size and histology to cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1996;714-7.
23. Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastric diseases. *BMJ* 1998;316:1507-10.
24. Peterson WL, Fendrick AM, Cave DR, Peura DA, Laine L. Helicobacter pylori related disease: guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:1285-91.
25. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Schubert TT. Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 1995;109:136-41.
26. Genta RM, Graham DY. Correlation of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of Helicobacter pylori: a topographic study of H pylori density and distribution. *Gastrointestinal Endosc* 1994;40:342-5.
27. ASGE. The role of colonoscopy in management of patients with colonic neoplasia. *Gastrointestinal Endosc* 1999;50:991-4.
28. Fleischer DE, Goldberg SB, Browning TH, Coopger JN, Freidman E, Goldner FH. Detection and surveillance of colorectal cancer. *JAMA* 1989;261:580-5.
29. Ridell RH. Pathology of idiopathic inflammatory disease. In: Kirsner JB, Shorter RG, editors. *Inflammatory Bowel Disease*. 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1988. p.329-50.
30. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM. Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-68.
31. Bernstein CN, Riddell RH. Colonoscopy plus biopsy in the inflammatory bowel diseases. *Gastrointestinal Endosc Clin N Am* 2000;10:755-74.
32. Nostrant TT, Kumar NB, Appelman HD. Histopathology differentiates acute self limited colitis from ulcerative colitis from ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1987;92:318-28.
33. Surawicz CM, Belic L. Rectal biopsy helps to distinguish acute self limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984;86:104-13.
34. Coremans G, Ruttgerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileocolonoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1994;30:167-72.

## Yazışma Adresi

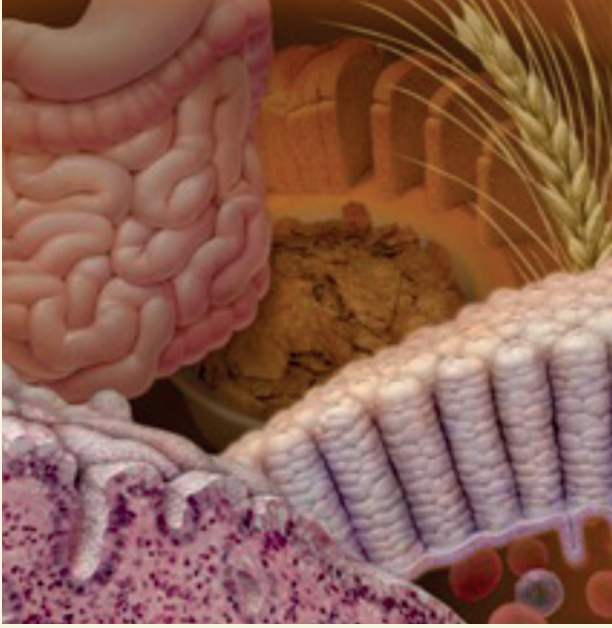
Cengiz Pata, Ümit Akyüz

Yeditepe Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

# Refrakter Gluten Hastalığında Kapsül Endoskopi

■ Süleyman URAZ<sup>1</sup>, Ömer ŞENTÜRK<sup>2</sup>

*Florence Nightingale Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü<sup>1</sup>, Kocaeli Üniversitesi, Tıp fakültesi, Gastroenteroloji Bölümü<sup>2</sup>*



Gluten hastalığı (GH) ince barsak mukozasında inflamasyonla birlikte olan ve sonuçta villüs atrofinesine yol açan otoimmün bir hastalıktır. Herhangi bir yaşta başlayabilir ve çeşitli gastrointestinal semptomlara yol açabilir. Kuzey Avrupa ülkelerinde daha çok görülmekle birlikte genel olarak toplumda %1'den az sıklıkta görülür. Glutenli proteinlerin diyetten uzaklaştırılması temel tedavi yaklaşımını oluşturur ve bununla da ince barsaktaki patoloji sıklıkla düzelir (1, 2).

Gluten hastalığının gelişmesinde iki faktör söz konusudur: glutenli proteinlerin tüketilmesi ve genetik yatkınlık (HLA-DQ2 ve DQ8) (3). Bazı hastalıklar GH için risk faktörü oluştururlar (Tablo 1) (4).

**Tablo 1.** Gluten hastalığı için risk faktörleri.

Risk faktörü	%
Dermatitis herpetiformis	100
I.dereceden yakınlarında GH bulunması	5-22
Otoimmün tiroitid	1,5-14
Down sendromu	5-12
Turner sendromu	2-10
Tip I diyabet	3-8

Hastalık ağırlıklı olarak GİS ile ilgili bulgular verir ise de bunun dışında bir çok organ sistemi ile de kendini gösterebilir. Diğer yandan nadir olmayarak hastalık asemptomatik olarak seyredebilir. GİS ile ilgili olarak en sık ishal, şişkinlik, gurultu, karın ağrısı ve kilo kaybı görülür. Deri, karaciğer, sinir sistemi, kemikler, üreme ve endokrin sistem hastalıktan etkilenebilir (Tablo 2) (5).

**Tablo 2.** Gluten hastalığını bulgu ve belirtileri.

Semptom veya belirti	%
Diare	45-85
Yorgunluk	70-80
Karında gurultu	35-70
Karın ağrısı	35-65
Kilo kaybı	45
Karında distansiyon	33
Flatulans	28
Osteopeni veya osteoporoz	1-35
Anormal karaciğer testleri	2-20
Kusma	5-16
Demir eksikliği anemisi	10-15
Nörolojik disfonksiyonu	8-14
Kabızlık	3-12
Bulantı	4

Hastalığa uygun klinik semptom ve belirtilere ilave olarak serolojik, endoskopik ve histopatolojik bulgularla hastalığın tanısı konulur (Resim 1). Bununla beraber bazen farklı hastalıklara gluten hastalığı, bazen de gluten hastalığına sahip olanlara farklı bir hastalık tanısı koyulabilir. Yapılan bir çalışmada gluten hastalığına sahip olanların %36'sına daha önce irritable barsak hastalığı tanısı konulduğu bildirilmiştir (6). Gluten hastalığı ile en sık ayırıcı tanısı yapılacak hastalıkların listesi tablo 3'te verilmiştir.

Gluten hastalığının tedavisi yaşam boyu glutensiz diyetle beslenme şeklinde yapılır. Bu diyetle klinik cevap ve spesifik serolojik göstergeler ortadan kalksa da barsak mukozasının tam olarak düzelmesi her zaman için mümkün değildir (7).

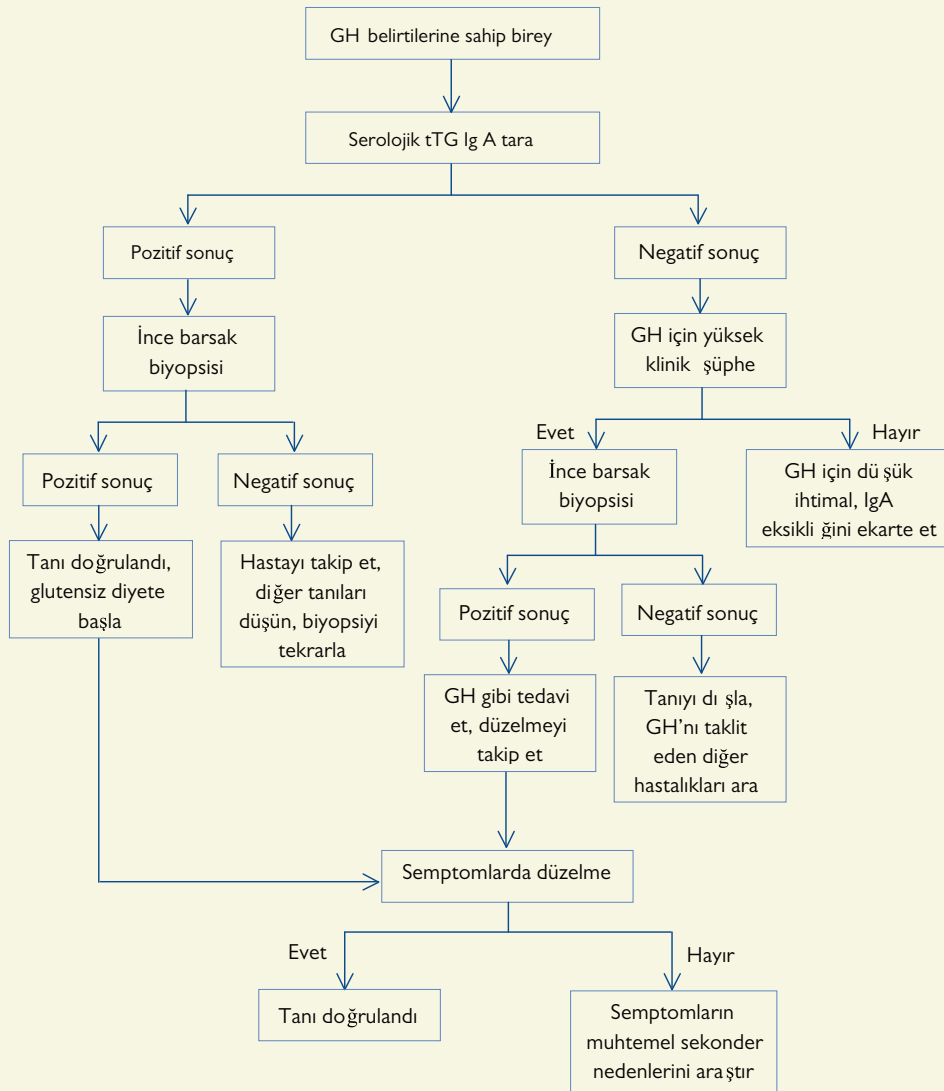
**Tablo 3.** Gluten hastalığının ayırıcı tanısı.

Anoreksia nervosa	Kollagenöz sprue
Otoimmün enteropati	Crohn hastalığı
Bakteriyel aşırı çoğalma	İnfectif gastroenterit
Giardiasis	İrritable barsak hastalığı
Hipogammaglobulinemi	İntestinal lenfoma
Laktöz entoleransı	İskemik enterit
Tüberkülozis	Tropikal sprue
Human immunodeficiency virus enteropatisi	Whipple hastalığı
Diğer immün yetmezlik durumları	Zollinger-Ellison sendromu

Glutensiz diyetle uyum ve mukozal iyileşme hastalıkla ilişkili olası komplikasyonların gelişimini azaltır (8). Glutensiz diyetle ilave olarak verilen B vitaminleri total homosistein düzeylerini düzeltir ve genel iyilik hali sağlayabilir (9).

Ayrıca bu hastaların diyetine bakır ve kalsiyum ilavesi de yapılabilir (10, 11).

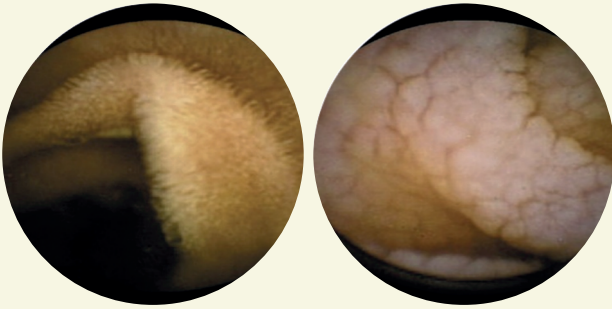
Refrakter gluten hastalığı (RGH) olası diğer nedenlerin ekarte edilmesinden sonra sıkı glutensiz diyetle rağmen intraepitelyal lenfositöz ve ince barsak villöz atrofisinin (yahut bunlara bağlı klinik tablonun) 6 aydan daha fazla devam ettiği nadir malabsorpsiyon sendromlarından biridir (12). RGH tip I ve tip II olarak iki gruba ayrılmak suretiyle incelenir. Tip I'in aksine Tip II RGH enteropati ile birlikte T hücreli lenfoma (EATL)  $\pm$  T hücre antijenlerinin kaybı (CD8 ve/veya T hücre reseptör antikoları) ile karakterizedir. Tip II RGH'in %75'inden fazlasında ülseratif jejunit veya EATL gelişirken, tip I'de bu oran %1'in altındadır (13-15). Düşük albümin düzeyi (<3,2), ileri yaş (>65), düşük hemoglobün düzeyi (<11), total villüs atrofisi ve barsakta T-hücre klonunun bulunması refrakter gluten hastalığı için prognostik faktör olarak bildirilmiştir (16).



**Resim 1.** Gluten hastalığında tanısal yaklaşım.

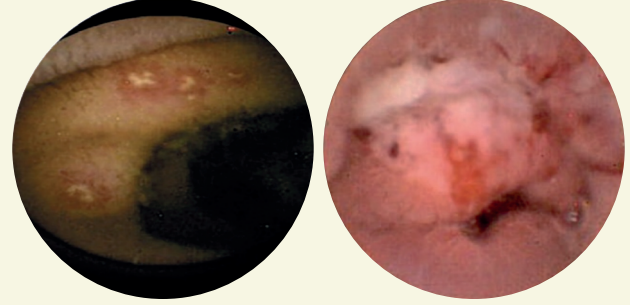
RGH'nın saptanmasında ince barsakların üst ve alt GİS endoskopik ve histopatolojik inceleme ile değerlendirilmesi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans ile yapılan enteroklizis ve enteroskopi (push veya çift balonlu) kullanılabilir. Bunlar arasında özellikle çift balonlu enteroskopi ile üst ince barsaklarda yüksek oranda ülserasyon, yahut EATL saptanabilir. Bununla birlikte bu yöntemin uygulanması bazen teknik olarak zor ve bazen de hasta tarafından tolere edilemeyebilir. Buna bağlı olarak da bazı serilerde olguların neredeyse yarısına yakınında işlemin tam olarak yapılamadığı bildirilmektedir (17).

Olası ince barsak orijinli "obscure GİS kanamalarının" araştırılmasında sıklıkla başvuru olan yöntem olan kapsül endoskopi ile gluten hastalarında villöz atrofi diğer konvansiyonel endoskopik yöntemlere göre daha hassas bir şekilde saptanabilir. Kapsül endoskopi ile ayrıca hem hastalığın yaygınlığı ve hem de tedaviye olan cevap da değerlendirilebilir (18, 19). Dolayısıyla da günümüzde kapsül endoskopi glutenli hastaların hem primer ve hem de sekonder değerlendirilmesinde giderek ilk başvuru olan bir yöntemi oluşturmaktadır. Aslında bu yöntem konvansiyonel endoskopik işlemlerle tanısı konulamayan Crohn hastalarının (sadece ince barsak tutulumu gösteren) tanınmasında ilk sıralarda başvuru olan bir yöntemi oluşturmaktadır. Dolayısıyla da Crohn



**Resim 2.** Sırasıyla resimler; normal villüs, mukozada sirküler katlarda kabalaşma, mukozada fissür ve son olarak da mozaik pattern görünümü.

hastalığı dışında diğer ince barsak hastalıklarının tanı ve değerlendirilmesinde de benzer bir role sahip olacağı aşıkardır. Esasen gluten hastalığına sahip olup ta tedavi altında kilo kaybı, karın ağrısı ve ateş gibi alarm semptomu gösteren hastalarda kapsül endoskopi ile değerlendirme her zaman için düşünülmelidir.



**Resim 3.** Jejunumda ülserler ve stenoz.

Kapsül endoskopide hem mukoza ve hem de villüs yapısı değerlendirilebilir (20, 21). Mukoza kaba granüler görünüm, fissür ve mozaik pattern ile villüs yokluğu gluten hastalığı lehine değerlendirilir (Resim 2). Bunun dışında mukozada erozyonlar (üzerleri eksüda ile kaplı olabilir), ülserler, submukozal lezyonlar ve darlıklar da görülebilir (Resim 3). Erozyonları ülserlerden ayırt etmek her zaman için mümkün olmayabilir. Ayrıca bu lezyonların başka bir nedenle (örn. NSAİİ kullanımı gibi) olup olmadığı da her zaman için sorun yaratabilir (22).

Bununla beraber kapsül pilinin yarılanma ömrünün yetersizliği veya hastanın temizliğinin yetersiz olması gibi nedenlerden dolayı özellikle de ince barsakların distal bölümleri yeterli oranda değerlendirilemeyebilir. Yapılan ilk çalışmalarda kapsülün çekuma ulaşmadaki yetersizliği %17-30 oranında bildirilmiştir (23, 24). Ayrıca tedavisiz gluten hastalarında ince barsak transit zamanının azalması da bu oran üzerine olumsuz bir katkıda bulunur. Diğer yandan obstrüksiyon bulguları gösteren hastalarda kapsülün kullanımı da bugün için oldukça tartışmalıdır.

## Kaynaklar

1. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. Lancet 2009;373:1480-93.
2. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology 2006;131:1981-2002.
3. Greco L, Romino R, Coto I, et al. The first large population based twin study of coeliac disease. Gut. 2002;50(5):624-628.
4. AGA Institute. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology. 2006; 131(6):1977-1980.

5. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4 suppl 1):S19-S24.
6. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology*. 2005;128 (4 suppl 1):S74-S78.
7. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult coeliac patients despite adherence to gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 1299–308.
8. Haines ML, Anderson RP, Gibson PR. Systematic review: The evidence base for long-term management of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1042–66.
9. Hallert C, Svensson M, Tholstrup J, Hultberg B. Clinical trial: B vitamins improve health in patients with coeliac disease living on a gluten-free diet. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 811–6.
10. Halfdanarson TR, Kumar N, Hogan WJ, Murray JA. Copper deficiency in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 162–4.
11. Kinsey L, Burden ST, Bannerman E. A dietary survey to determine if patients with coeliac disease are meeting current healthy eating guidelines and how their diet compares to that of the British general population. *Eur J Clin Nutr* 2008;62: 1333–42.
12. Cellier C, Delabesse E, Helmer C et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000; 356: 203-208.
13. Daum S, Weiss D, Hummel M et al. Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease, and refractory sprue. *Gut* 2001; 49: 804±812.
14. Cellier C, Patey N, Mauvieux L et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998; 114: 471-481.
15. Bagdi E, Diss T, Munson P, Isaacson P. Mucosal intraepithelial lymphocytes in enteropathy associated T-cell lymphoma, ulcerative jejunitis, and refractory celiac disease constitute a neoplastic population. *Blood* 1999; 94: 260-264.
16. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, et al. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology* 2009; 136: 99–107.
17. Heine GD, Hadithi M, Groenen MJ et al. Double-balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small bowel disease. *Endoscopy* 2006; 38: 42-48.
18. Petroniene R, Dubcenco E, Baker JP, et al. Given capsule endoscopy in celiac disease: evaluation of diagnostic accuracy and interobserver agreement. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 685-94.
19. Green PH, Rubin M. Capsule endoscopy in celiac disease: diagnosis and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006; 16: 307-16.
20. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, et al. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. *Endoscopy* 2007; 39: 455-8.
21. Culliford A, Daly J, Diamond B, et al. The value of wireless capsule endoscopy in patients with complicated celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 55-61.
22. Kalantzis N, Papanikolaou IS, Giannakouloupoulou E et al. Capsule endoscopy: the cumulative experience from its use in 193 patients with suspected small bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 414-419.
23. Voderholzer WA, Ortner M, Rogalla P et al. Diagnostic yield of wireless capsule enteroscopy in comparison with computed tomography enteroclysis. *Endoscopy* 2003; 35: 1009-1014.
24. Voderholzer WA, Beinhold J, Rogalla P et al. Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis. *Gut* 2005; 54: 369-373.

# Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

■ Prof. Dr. Cengiz PATA

Y.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı



**Resim-1.** Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Yeditepe Üniversitesi (Y.Ü.) Tıp Fakültesi Hastanesi 12 yıldır mevcut olan Tıp Fakültesi uygulama hastanesi olarak planlanarak 30 Ağustos 2005 yılında açılmıştır (Resim-1). Kuruluş döneminde, Doç Dr Cengiz Pata ve şu an aramızda olmayan Yrd Doç Dr Doğan İzbirak görev almışlardır. Başlangıçta sadece mütevazı bir endoskopi ünitesi iken bir yıl gibi kısa bir süre içerisinde İç Hastalıkları A.B. D ve Gastroenteroloji B.D. nin kurulması ile hızla büyümüştür. 2006 yılı içerisinde Y.Ü.Bağdat Caddesi Gastroenteroloji Ünitesi, ERCP Ünitesi ve yeni endoskopik cihazların Bilim Dalı bünyesine katılması ile kliniğimiz gastroenteroloji alanında etkin çalışan kurumlar arasında yerini almıştır. Çift balonlu enteroskopi, N.O.T.E.S, video kapsül kolonoskopi gibi günümüz şartlarında özellikli kabul edilebilecek işlemler bilim dalı içerisinde Türkiye de ilk olarak gerçekleştirilmiştir. Bugün 2 HD FICE özellikli kule, 1 normal kule, 5 gastroskop, 4 kolonoskop , 2 duodenoskop, 2 pediatrik endoskop, 1 pediatrik kolonoskop, 1 ultraslim endoskop, 1 çift kanallı

endoskop ve 2 enteroskoplara çok geniş bir çeşitlilikle endoskopik işlemler yapılmaktadır. İlave ünite içerisinde ultrason, kapsül endoskopi ve Bravo kapsül 24 saat pH metre cihazları ile de hizmet verilmektedir.

Sevgili meslektaşlarım; sizlere kısaca bilim dalımızı tanıtmaya çalıştım. Elbette ilk günlerdeki zorluklar geride kaldı, bugün artık İstanbul'un hatırı sayılır merkezlerinden birisi olarak çalışmaktayız, ancak geride kalan sadece zor günler olmadı; yazık ki Doğan ağabeyimizi ani bir anevrizma kanaması sonrası kaybettik. Kendisini burada bir kez daha rahmetle ve saygı ile anıyorum. Maalesef her şekilde hayatın sürmesi gerektiği gerçeği bir kez daha üstün geldi. Yola kurucu kadromuza katılan Dr. Ümit Akyüz'le tekrar çıktık. Yine o günlerde soluk alabildiğimiz anlarda aralıklı olarak Amsterdam Medical Center'da; henüz Türkiye'de kullanımı başlamamış; olan Çift Balonlu Enteroskopi(ÇBE) üzerinde eğitim çalışmaları yapıyorduk. Cihazın hastaneye temin edilmesinden sonra heyecanla ilk vakalarımızı yapmaya



**Resim-2.** Prof. Dr. Yamamoto ve Prof. Dr. Cengiz Pata Çift Balonlu Enteroskopi Lansman Toplantısı

başladık ki, gerçekten bizim için de son derece heyecan ve gurur verici anlardı. Öte yandan enteroskopi geliştiren Sn Hiromo Yamamoto'nun katılımıyla hastanemiz konferans salonunda düzenlenen video konferanslı olgu sunumu ve mini konferans kliniğimizi ve bizleri camiamız içerisinde belli bir noktaya taşıdı (Resim-2). Bugün hem ülkemiz adına ilk Çift balonlu Enteroskopi kullanımı ile ilgili seriyi yayınlamış olmamızın hem de konuyla ilgili literatürde birçok makalemizin bulunmasının haklı gururunu yaşamaktayız. Öte yandan neredeyse 500'e yaklaşan işlem serimizle ince bağırsağa stent yerleştirilmesi, Billroth II'li hastalarda ERCP gibi ileri endoskopik işlemlerin uygulanmasında halen ilk günlerdeki gibi tüm ekip heyecanla çalışmaktayız.

İnce bağırsak çalışmalarımızın getirdiği güç bizi sürekli yeni arayışlar peşinde koşturdu, Vakıf Üniversitesi olmamızın avantajı ile genelde cihaz ve malzeme alımı konusunda sıkıntımızın olmaması bu çabalarımızı kolaylaştırdı. Öncelikle yine 2006 yılında endoskopik reflü tedavisinde belirgin bir literatür desteği olan Stretta uygulamasının peşine düştük, yaklaşık 30 kadar hastamıza uyguladık, kısa vadede etkili olduğu izlenimini yaratsa da bu mini grup içerisinde zaman içerisinde maalesef anlamlı iyileşme olmadığını gözlemlememiz üzerine bu yöntemden maalesef uzaklaşmak zorunda kaldık ve sonraki yıllarda da tıp literatürünün Stretta'yı tozlu raflarına kaldırdığını izledik. Yılmayıp aynı yolda koşalım istedik ve endoskopik reflü tedavisinde ayrı bir basamak olan "endoskopik plikatör" kullanımını denemeyi planladık. İlgili firmanın A.B.D de bulunan merkezi ile temaslarımız sonunda domuzlarda çalışma yapabilmek için hem cihaz hem de maddi destek sağladık ancak maalesef bu girişim de hem bizim hem de firmanın hayal kırıklığı ile sonlandı. Henüz 3. denemede o özel yapım plikatör cihazının retrofleksiyon yapan mekanizmalarının bozulması-elbette ön planda kullanıcı hatası nedeniyle- bizi tam bir şoka soktu. Ancak

bu üç vakalılık deneyim aslında bize yetti ve bu işlemin son derece kontrolsüz ve yetersiz olduğu hissi bizlerde yer etti, plikatörden uzak durduk; zaman içerisinde literatür de bizlerin bu sınırlı deneyimlerine paralel şekillenerek plikatörden tüm camianın uzaklaşmasına neden oldu.

NOTES' a giden yol da ilk bu domuzlarla açıldı bizim için, 2009 yılında hazır domuz çalışmasına alışmışken daha ötesine gidebilirim diye laparoskopi yardımı ile mide yolu kullanılarak kolesistektomi yapmak ve ülkemizde NOTES'la ilgili bir pencere arlayabilmek için çalışmalara başladık. Bu süreçte Fujinon ve Olympus firmaları bizlere hem maddi hem de cihaz anlamında ellerinden gelen desteği sağladılar, işlemi İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi ameliyathanesinde 2 domuzda genel cerrahi kliniğimizle ortaklaşa gerçekleştirdik (Resim-3). Maalesef elimizde yeni yayınlarda gördüğümüz endoskopik kapama cihazları yoktu ve kendi yöntemimizle midede yarattığımız perforasyonları onardık. Açıkçası ex olmalarını beklerken 15. ve 60. günde hem mideleri hem de kendileri tümü ile sağlıklı olan domuzları görmek bizi çok sevindirdi, sonrasında Türk Gastroenteroloji Derneği ve Gastroenterolojik Endoskopi derneklerinin maddi ve manevi ödülleri ile şevklendik, kendimizi de yarı cerrah gibi hissetmeye başladık.

Sevgili arkadaşlar, işin bu boyutu bir yana Türkiye şartlarında gerçekten domuz gibi kütleli hayvanlarla çalışma yapmak son derece zor, yurt dışında özellikle Strasburg'da sırf bu işle uğraşan merkezler var ve bence orada çalışan hekimlerin çoğunun vizyonu ve el becerisi bizlerden fazla değil, kurmuş oldukları sistemin meyvelerini toplayıp bizlere teknoloji ve bilim satıyorlar. Aslında Türkiye'de en kısa zamanda bu tarz bir çalışma merkezi kurmalıyız. Konumuz itibarıyla, zaman içerisinde bu merkezler Orta Asya, Ortadoğu, Balkanlar'dan çalışmaya gelecek hekim arkadaşların da eğitim almak için ilgilerini cezpt edecektir.

Maalesef bu çalışmanın bize getirdiği maddi tahribatın halen daha onarılamaması ve tüm dünyada bu alandaki ilerlemenin yavaşlaması nedenleriyle şimdilik NOTES çalışmalarını bir süre askıya almış bulunmaktayız.

Yeniliklere uzanan yolumuzun son durağı kapsül endoskopiler ve Bravo kapsül oldu. Aslında bilindiği gibi video kapsül endoskopiler (VKE) 2000'li yıllarda kullanıma çıktı. O dönem yeterince rağbet edilmeyen VKE 'ler ÇBE'nin kullanımı ile kılavuzlarda daha ön planda görülmeye başladı. Biz klinik olarak açıkçası VKE kullanımına 2010 yılında ancak başlayabildik ki bu ülkemiz şartlarında gecikmiş bir zaman dilimidir. Bu gelişmeyi geç transfer edişimizin bir avantajı ise yeni nesil VKE cihazları





**Resim-3.** Prof Dr Mehmet Çağlıkulekçi , Prof. Dr Cengiz Pata, Yrd Doç Dr. Ümit Akyüz, Yrd Doç Dr Murat Kalaycı,, Doç. Dr. Yusuf Erzin: NOTES Çalışması

ile yola başlayabilmemiz olmuştur. 2010 yılı başlarında Paris' de yapılan I. VKE ve ÇBE kongresinde ilk kez sunulan verilere göre bu yeni nesil cihazların ve 2. jenerasyon kolon kapsüllerinin %90' a varan sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunun bildirilmesi bize de bu alanda yeni gelişmelerin olacağı sinyalini verdi. İlk olarak Ekim 2010'da kolon kapsüllerini kullanmaya başladık, her yeni teknoloji kullanımında olduğu gibi ilk vakalarda görüntülerimiz son derece verimsiz, temizlik yetersizdi, ancak zaman içerisinde kendi protokollerimizi oluşturduk ve sanırım epeyce yol aldık. Henüz yayınlanmamış veriler olmakla birlikte,26'sının karşılaştırmalı kolonoskopileri mevcut olan 44 adet kolon kapsülü serimiz vardır. Açıkçası sonuçlar beklediğimizden çok daha iyi gidiyor ve gelecekte istesek de istemesek de VKE' lerin daha çok kullanılacağına ayak seslerini duyar gibiyiz. Elbette burada amaç tarama programlarına katılımı arttırmak olmalı, yoksa kolonoskopi ile yaptıklarımız kapsüllerin yapabildikleri ile karşılaştırılmaz bile.

Öte yandan üniversitemiz kurulduğu günden itibaren Türk Gastroenteroloji Derneği İstanbul Subesinin himayesinde düzenlenen aylık toplantılarda verdiği seminerlerle her yıl aktif katılımında bulunmuştur(Resim-4).

Kliniğimizin maalesef şanssız olduğu bir alan Karaciğer Naklidir. İlk kurulduğu yıllar hastanemizin SGK anlaşması mevcut olup 9 aylık süre içerisinde 8 karaciğer nakli başarı ile gerçekleştirilmiştir. Ancak sağlık sistemindeki yeniden yapılanmanın getirdiği kısıtlamalar nedeniyle yaklaşık 4 yıldır hastanemiz nakil programı dışında kalmıştır, bu konuda

yeniden çalışmalara başlayabilmeyi tüm nakil ekibimizle beraber umutla beklemekteyiz.

Sayın hocalarım, sevgili arkadaşlar bu gün ben Cengiz Pata, Ümit Akyüz ve Ekrem Aslan olmak üzere üç hekim arkadaş Y.Ü.'de yola devam ediyoruz, ilk günün heyecanı ve hevesi ile elbette. Bizlere bu yolda emeği geçen özellikle Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü'ne sonsuz sevgi ve saygılarımızı belirtip sizleri sıkmadan ünitemizin tanıtımını yapabilmiş olmayı umuyorum. Gelecek günlerin hepimiz için daha iyi olması dileği ile.



**Resim-4.** Dr. Ümit Akyüz ve asistanımız Dr. Volkan Şenkal "Crohn Hastalığında Mezenkimal Hücre Kullanımı" isimli çalışmanın ödül töreninde

# Sertten Esneğe Değişim (1900-1930)

## GİRİŞ

Yirminci yüzyılın başlarında, elektriğin bulunmasıyla yeterli aydınlatma, sedasyon teknikleri, lensler ve gelişmiş mühendislik uygulamaları ile görselleştirmeyi yeterli kılmak için ciddi adımlar atılabiştir.

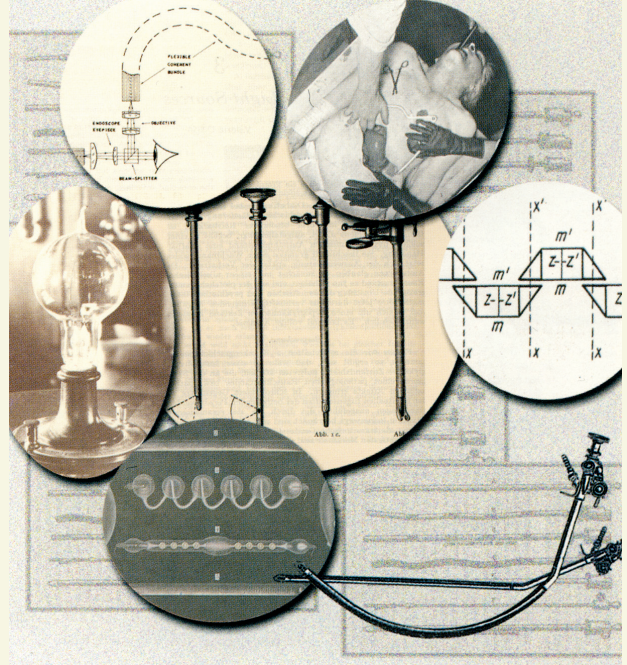
Genel olarak endoskopik araçların 1900 ve 1930 yılları arasındaki gelişimi, birbiriyle örtüşen prensipleri bulunan üç farklı kategoride gerçekleşti. (1) Açık tüp sistemleri,

(2) Optik sistemlerin eklendiği sert tüpler ve (3) Mideye girdikten sonra dikleşebilen esnek tüpler. Bu dönemin araçlarının yapısında heterojenite ve genellikle amaçları ile uyumsuz bir tasarım söz konusudur. Bu kavramsal eksiklik çok defa etkinliğin gözden geçirilmesi için sınırlı sayıda klinik çalışma yapılmasından ve çalışmaların titiz ve sistemli çalışmalardan çok klinik ampirizme dayanmasından kaynaklanıyordu.

## AÇIK TÜP ARAÇLAR

Kussmaul'un ilk katkılarında sonra, gastroskopinin geliştirilmesi, özofagoskopi ile yakından ilişkili olmuştur. Philadelphia'dan Chevalier Jackson (1907) ve İngiltere'den W. Hill ve Herschel (1911), ilk özofagoskopistlerden olup, midenin açık tüpler kullanılarak güvenli bir şekilde incelenebileceğini ileri sürmüşlerdir. Sundukları başarılı sonuçları elde etmek için özel beceri gerektiğinden, önerileri pek az genel kabul görmüştür.

Jackson, bir kulak burun boğaz uzmanı olmasına rağmen, herhangi bir optik sistemden yoksun ve özofagoskoptan tek farkı uzunluğu olan açık bir tüp aracılığıyla mide muayenesinde usta oldu. Narkozu takiben, hasta işlem boyunca yatar konumda tutuluyordu. Mide şişirme için bir aparat olmamasına rağmen, kalıntı mide sıvısının aletin dış yüzeyine iliştilmiş bir dar boru vasıtasıyla sürekli olarak emilmesi sayesinde iyi bir görüntü sağlanıyordu. Jackson, her muayenenin yaklaşık 30 dakika sürdüğünü ve bu süre içinde de hastaların çoğunda mukozanın% 50-75 inceleme fırsatını bulduğunu öne sürmüştür. İlk serisinde, piloru 17 bireyden sadece ikisinde görebildiğini bildirmiş ve midenin dış karın duvarı yoluyla palpasyonu bir pilor tümör biyopsisini dahi başarmıştır. Prosedürün yayınlanmış radyografilerinde, enstrümanın ucunun ciddi hareketlilik gösterdiği izlenmektedir. Jackson özellikle yabancı cisim çıkarılması ve biyopsilerde yetenek ve deneyimlerini kanıtlamış ve inanılan bir kişi olmasına rağmen, görünebilirlikteki kısıtlılıklar tekniğin genel kabulünü sınırlandırmıştır.



Hipokrat'ın Kos'ta güneşte ağaç altında otururken palpasyon yapan elin ötesinde iç organları aydınlatarak tanı koymasına pek mümkün değildi. Işık sağlamak için, güneş ışığı yansıtan aynalar, tüpler, mumlar, lambalar ve nihayet karbon ve platin elektrik filamentler kullanıldı. Görüntü için kullanılan, tek lenslerden çoklu lenslere geçildi ve bunlar prizmalar ile güçlendirildi ve son olarak da fiber optik kablolar kullanılmaya başlandı. Köşeleri geçebilmek ve midenin her noktasına ulaşabilmek için esneklik isteyen hekimler sert aletlerden vazgeçtiler. Bu çalışmada yalnızca hekimler değil, aynı zamanda, optik, elektrik ve yapısal mühendisler ve bunun yanı sıra şirketler ve birçok durumda da cesaret başrol oynadı.

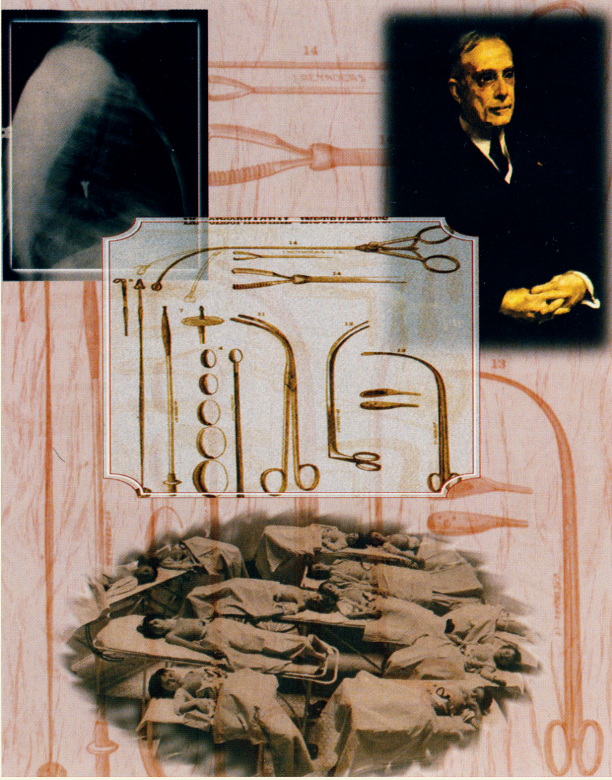
İngiltere'de kulak burun boğaz uzmanı W. Hill ile birlikte çalışan gastroenterolog Herschel, biraz değiştirilmiş tekniği ile başarısını anlatmıştır.

Kullanılan "kör giriş" tekniğinden duydukları endişe nedeniyle, mide içine açık tüp yerleştirme işlemini doğrudan görsel kontrol altında gerçekleştirmişlerdir. Midede görselleştirmeyi kolaylaştırmak için insüflasyona ek olarak lamba içeren bir optik sistem de kullanılmıştır.

Jackson ve Hill aletin girişi sırasında vizüel kontrolün önemini vurgulasa da, birçok çağdaş gastroskopist herhangi bir zorluk çıkmadıkça açık tüp araçlarını kör giriş tekniğiyle yerleştirmektedir. Gastroskopun girişini kolaylaştırmak için obtüratörlerden, elastik bujiler ve uzun esnek lastik uçlardan oluşan geniş yelpazede gereçler kullanılmaktadır. Hill ve Jackson'ın coşkusuna karşın, endoskopun onları izleyen yirmi yıldaki gelişiminde içinden bir optik sistem geçen sert bir tüp geliştirildi.

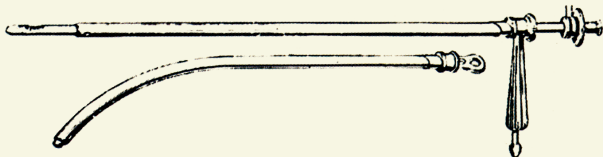
## Optik Sistemler İçeren Sert Tüpler

Rosenheim tarafından tasarlanan araç, genel olarak kabul görmemiş olmasına rağmen, düz araçların mideyi gö-



Heykeltıraş, yazar ve ressam olarak yeteneklerini kanıtlamış olan Philadelphia'lı Chevalier Jackson (sağ üstte), aynı zamanda da virtüöz düzeyinde becerileri olan bir özofagoskopist oldu. Sert özofagoskopla birlikte kullanmak üzere birçok gereç geliştirerek (ortada) yabancı cisimlerin (sol üstte) çıkarılmasında uzman oldu. Sayısız çocuk (onun koğuşunda hasta olarak bulunan) onun tarafından tedavi edildi. Kariyeri boyunca her tür ve her biçimde oyuncak çıkarmıştır! Sert endoskoplara o kadar başarılıydı ki, bükülebilir ya da esnek araçları geliştirme çabalarını başlangıçta çok eleştirmiştir.

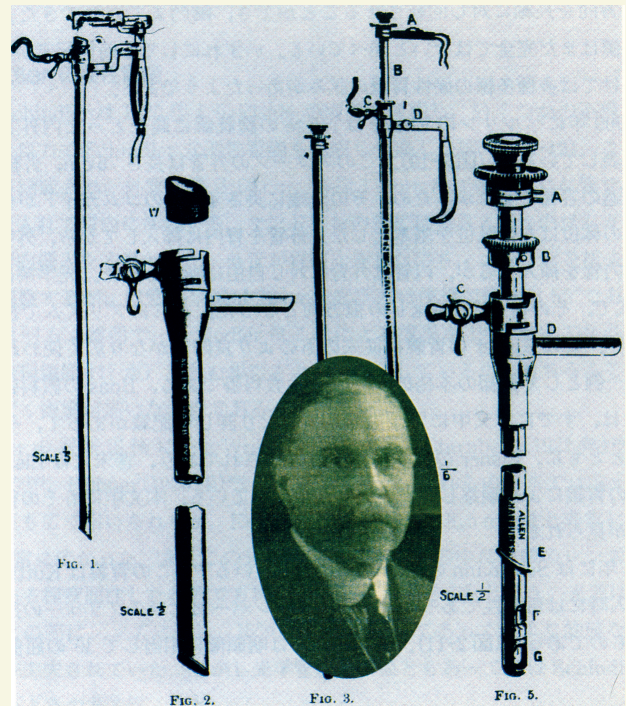
rüntülemek için etkin olarak kullanılabileceği önemli bir katkı olarak kabul edilir. Ancak görülen perforasyonlar, enstrüman girişinin daha güvenli hale getirilmesini zorunlu kılmıştır. Bunu izleyen dönemlerde sert optik sistemlerin yerini özofagusun distal kısmının perforasyonunu önlemeye yönelik olan yumuşak tüpler almıştır. Bu araçların girişi körlemesine yapılıyordu ve sadece 1911'den sonra bir seri düz sert gastroskop kullanıldı. Birçok farklı araç kullanılmıştır ve bunların yalnızca bazıları söz edilmeye değer. 1908 yılında K.Loening (1877-1926) ve Halle'den Stieda, obturator yardımı ile mideye sokulan ve bir dış yumuşak kauçuktan oluşan bir gastroskop tasarlamıştır. Yerleştirme işlemi tamamlandıktan sonra, lamba taşıyan bir düz optik sistem dış boru yoluyla yerleştirilmişti. Bu cihaz oldukça güvenli olarak kabul edilmiş ve ilk dönemlerde bazı perforasyon vakaları rapor edilmekle birlikte diğerleri tarafından da kullanılmıştır.



Loening-Stieda endoskopu. Bu cihaz, esnek ve yumuşak dış tüp içindeki optik sistemin obturator yardımıyla yerleştirilmesi sayesinde (solda) perforasyon tehlikesini önlemeye yöneliktir.

Berlin'den Heynemann optik sisteme özellikle dikkat etmiştir ve onun aracının yüksek kalitede olduğu değerlendirilmiştir. Hill enstrümanında da Heynemann tarafından tasarlanmış olan optik sistem kullanılmıştır. 1909 yılında W. Kausch (1867-1928) bir dış elastik tüp içine yerleştirilmiş düz bir optik sistem şeklinde tasarlamış olduğu bir gastroskopun ayrıntılarını yayınladı. Ardından, 1922 yılında, sisteme anterior ve posterior görüntüleme için bir prizma ekledi, ancak dahiyane kabul edilen bu fikir ticari açıdan kabul görmedi. Collens ve Gray, 1928 yılında, esnek bir dış boru ve düz bir optik sistem ilkesini yeniden gözden geçirdilerse de, fazla ilerleme kaydedemediler. 1909'da Kausch'la aynı zamanda, Londra'da Souttar ve Thompson tarafından üretilen bir gastroskop, sert bir tüpten oluşmakta ve farenks ve kardya düzeyinde birer açı içermektedir. Bu endoskop, Hill tarafından yapılan eleştiri sonucunda değiştirilmiş ve faringeal açısı kaldırılmıştır. Bununla birlikte bu aracın güvenli olmadığı kanıtlanmıştır ve ölümcül perforasyon görülen birçok vaka rapor edilmiştir.

Mideye erişim için kullanılabilir mevcut enstrümantasyondan memnun olmayan Kelling, T. Rovsing (1862-1927), Lindstedt, Thinius ve C. Beck (1864-1916) daha iyi sonuçlar elde etmek için sistoskoplar ve hatta laparoskoplar bile kullanmıştır. Ancak bu tür çabalar pek başarılı olmamıştır.

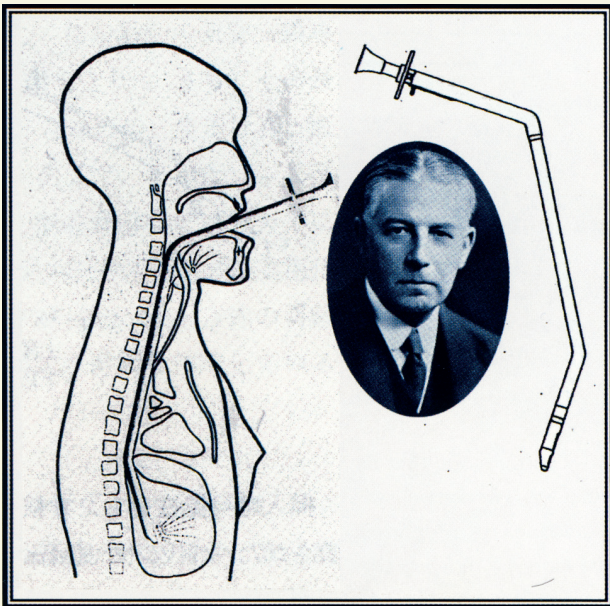


Gastroenterolog olan Herschel ile birlikte İngiliz kulak burun boğaz uzmanı W. Mill (alt), hem mide hem de özofagus işlemleri için kullanılabilecek bir kompleks ve son derece etkili bir endoskop (1908) (arka plan) geliştirmiştir. Midede görselleştirmeyi kolaylaştırmak için araca ekstra lamba, büyütme amaçlı bir lens ve bir insuflasyon kanalı eklenmiştir.

## Girişten Sonra Düzleşen Esnek Tüpler

Dresden'den Kellig (1898), mide içine girdikten sonra düzelen esnek hortumlar kavramının baş savunucusu oldu ve Berlin'de Kuttner (1897) ve Sussmann / 1911) bu öneriyi desteklediler. Yenilikçi ve alanında öncü olmasına rağmen, Kuttner tarafından tasarlanan gastroskop başkaları tarafından fazla pratik bulunmadı. Cihaz tüm uzunluğu boyunca biraz esnek olup, bir dahili optik içeriyordu. Ancak doğrultma ve görüş kapasitesinin düşüklüğü ile ilgili sorunlar mevcuttu. Gerçekten de bu sınıf düzeneklerde karşılaşılan genel sorunlar doğrultma işleminin birçok durumda eksik, olanaksız veya son derece güçlükle gerçekleşmesidir. Sonuç olarak bu araçların hiçbirinin klinik kullanımı uygun görülmemiş ve fikir takip edilmemiştir.

Sussmann tarafından tasarlanan gastroskop, teknik bir başyapıt olmasına karşın pahalıydı ve hastaya giriş işlemi kolay olmasına rağmen kırılırdı ve sık sık onarıma ihtiyaç duyuluyordu. Cihazın farens seviyesindeki katı kısmı hafif bir açığa sahipti ve yalnızca bir cam ucu bulunan distal kısmında esnekti. En önemli özelliği, optik sistemin penceresinin çeşitli yönlerde denetim için döndürülebilir olmasıydı. Ancak, görüntü sık sık lenslerin dislokasyonu nedeniyle bulanık oluyordu. Karşılaşılan bir diğer sorun da, optik sistem penceresi kirlendiğinde aletin tamamının çıkarılmasının gerekmesiydi. Aletin kolaylıkla girişinin yapılmasına ve sık sık kendini düzeltmesine rağmen, zaman zaman doğrultma manevrasından kaynaklanan ağrı söz konusuydu. Muayene hasta sağ lateral pozisyonda iken gerçekleştirilmekteydi (radyografiler bu pozisyonda enstrümanın en az fleksiyonda olduğunu göstermişti). Ayrıca mide bir silindire sıkıştırılmış hava veya oksijen ile şişirilmekteydi.



H.J.Souttar (ortada) aletin girişini kolaylaştırmak için açılı bir dizi endoskop geliştirmiştir. Potansiyel olarak yararlı olsa da, açılanmanın sertliğinin mahzurları kanıtlanmamış ve bir dizi perforasyon vakasından sonra gelen ciddi eleştirileri takiben kullanımdan çekilmiştir.

## Esnekliğe Giriş: 1911-1932

Mühendislerin yaratıcılığına ve hekimlerin becerikliliğine rağmen, optik sistemler ile düz sert hortumlar ilkesinin egemen olduğu 1911'den yirmi yıl sonra, Schindler 1932'de esnek gastroskopu tanıttı. Bu dönemde en etkin iki araç Berlin'de Eisner (1911) ve Münih'te Schindler'e (1922) ait olan gastroskoplardı.

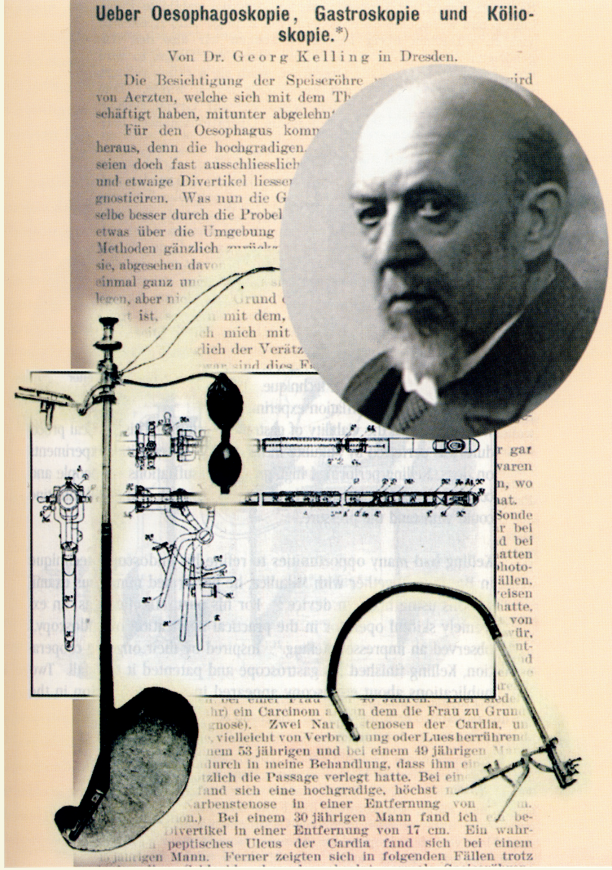
Eisner tarafından üretilen gastroskopun güvenli ve etkili olduğu rapor edilmiştir. Öyle ki, 1921 yılında Eisner gastroskopu kullanarak herhangi bir komplikasyon olmadan 500 vakayı incelemiştir. Ayrıca bu ilk başarılı sonuçların yanı sıra gastroskopi çekilen resimler de çok parlak ve keskin idi. Bu nedenle, Schindler yaklaşık on yıl sonra kendi tasarımı olan gastroskopu tanıtıncaya kadar bu en çok kullanılan enstrüman oldu. Eisner gastroskopu, bir sistoskop örnek alınarak yapılmış, bir lastik ucu olan düz bir optik sistemden oluşuyordu. Bu sistem, ucunda lamba taşıyan dış hortum aracılığıyla kullanılıyordu. Optik sistemin penceresi iç tüp tarafından korunsa da kolayca kirlenebiliyor, bu da aletin ana dezavantajını oluşturuyordu. Bunun sonucu olarak, 1923 yılında, Eisner optik pencereyi temizlemek için kullanılacak bir hava borusunun eklenmiş olduğu gelişmiş bir modeli üretmiştir.

## Schindler Gastroskopu

1922 yılında R. Schindler tarafından tanıtılan sert gastroskop biraz başkaları tarafından değiştirilmiş olsa da, "esnek" gastroskopun hayata geçirildiği 1932 yılına kadar dönemin en yaygın kullanılan aracı oldu. Nitekim çoğu gastroskopik temel gözlemler bu cihaz ile yapılmış ve mide çeşitli hastalıklarının çözümüne yaptığı katkılar bu cihazı muhtemelen yüzyılın en büyük biyo-teknik araçlarından biri yapmıştır.

İlk olarak 1922 yılında Schindler tarafından tasarlanan ilk şekliyle, sert gastroskop, mideye obturatör ile sokulan düz açık bir dış hortum ve ucunda bulunan uzun (8 cm) kauçuk parmakdan oluşuyordu. Bu şekilde mideye güvenli bir giriş sağlanıyordu. Bir kez mide güvenle ulaşıldıktan sonra lambayı taşıyan optik tüp daha sonra obturatörü yerleştirmek için kullanılmıştır.

Schindler'in ilk raporları hastaların % 97 'sinde başarılı bir gastrik giriş yapıldığını bildirirse de, kullanımda deneyim sahibi olmak çok önemliydi. Vakaların ancak % 55'inde muayene mümkünken, pilor görünürlük oranı % 20'di ve iki hastada da ölümlü sonuçlanan perforasyon görülmüştü. Gutzeit ve diğerleri ise ilk beş yüz vakada % 80-95 oranında gastrik giriş ve hastaların üçte ikisinde yeterli düzeyde muayene ve sıfır ölümcül komplikasyon bildirmişti. Zamanın birçok raporunda Schindler gastroskopu ile gerçekleşen perforasyonlar çok az sayıdaydı ve tasarımı ge-



Dresden'li George Kelling (üst sağda), laparoskopinin başlatılmasına katkılardan dolayı hatırlanmasına rağmen, gastroskopinin evriminde de rol oynamıştır. Kelling'in gastroskopi (ortada) bir mühendislik başarıtı olmakla birlikte, karmaşıklığı nedeniyle sınırlı bir kullanıma sahipti. Dış hortum bir lamba taşımakta ve tüpün distal kısmında bir segmental esnekliğe sahip ve mideye girince, karmaşık bir mekanizma tarafından düzleştirilebilir bir bölüm bulunmaktaydı. Düz bir optik sistem, dış boru yoluyla ekleniyordu. Antrumun daha ayrıntılı incelenebilmesi için enstrümanın dudağı, (sol altta) hafif açıydı. Kelling'in otuzdan fazla hastanın muayene ve gözlemlerini yayınlamasına karşın, cihazın başkaları tarafından kullanılmamıştır.

nellikle üstün olarak kabul edilmekteydi. Schindler'in ünü özellikle 1923 yılında yayınladığı mide hastalıklarının çok çeşitli açıklamalarını ve resimlerini içeren "Lehrbuch und Alias der Gastroskopie" kitabına dayanıyordu. İlk olarak gastroenterologlar neyi tedavi ettiklerini ve hatta tedavinin etkilerini görebiliyorlardı. Mide patolojisinin görsel tanısı böylece gastroenterolojinin ve hastalığın başarılı tanı ve tedavisi için gerekli önemli bir yönü oldu.

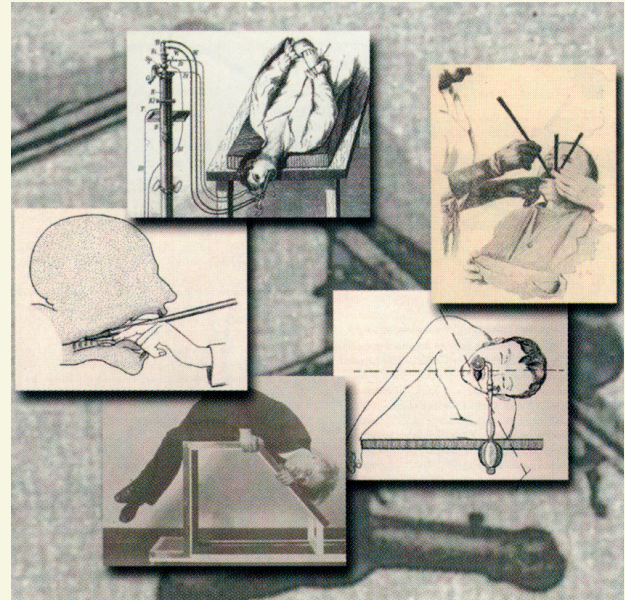
1923 yılında, Schindler'in gastroskopunun tanıtımından kısa bir süre sonra yine Münih'ten W. Sternberg, daha etkin olduğunu iddia ettiği başka bir alet geliştirdi.

Bu endoskopun çapı biraz daha küçüktü ve sistoskopa benziyordu. Hastaya girişi sıradışı diz-dirsek pozisyonunda yapılıyordu. Sternberg minimal morbidite ile inanılmaz sayıda muayene taahhüt etmesine rağmen, Schindler onun enstrüman ve tekniğini kınadı. 1921 yılında, Münih'te, Baviera Cerrahi Derneği'nin bir toplantısında, E. Ferdinand Sauerbruch (1875-1951) için yapılan bir sunum sırasında Sternberg, bir hastanın ölümcül biçimde yaralanmasına neden

olunca bu eleştirilerin doğru olduğu kanıtlandı. Sauerbruch, Schindler ve Sternberg'i, bir grup cerrahın huzurunda aletlerini ve tekniklerini göstermek için kliniğine davet etmişti.

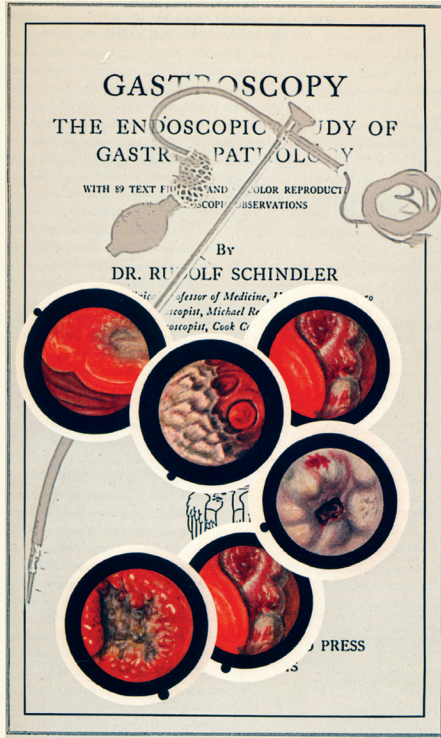
Schindler önce güvenli olmadığını düşündüğü metal uçlu aleti kullanan Sternberg ile ilişkili görünmemek için bu daveti reddetti. Hasta gösteri için uygun olmamasına rağmen, Sternberg prosedürü sürdürmekte inad etti ve on iki saat sonra hastada ciddi mediastinitis semptomları gelişti ve servikal eksplorasyona rağmen üst özofagusun kısmi yırtığı sonucu ortaya çıkan "retro-özofageal flegmon" nedeniyle ex oldu.

Sauerbruch ölümcül sonuçları gastroskopiye karşı güçlü bir argüman olarak kullanarak, vakanın yayınlanması için hiç zaman kaybetmedi. Sauerbruch nüfuzunun da etkisiyle cerrahların bu tekniğe karşı çıkması ve bir güvensizlik yaratarak gastroskopi disiplini ciddi bir gerileme yaşadı. Ancak Gottstein'in 1926 yılında yayınladığı 2.500 gastroskopi sonuçlarını içeren raporda sadece 15 ölümcül vaka kaydedildi. Aynı yıl içinde Hubner'in yaptığı ve 16 isim yapmış gastroskopistin katıldığı bir ankette 3.627 vakada toplam 9 ölümcül komplikasyon görülmüş ve mortalite % 0.2-0.3 olarak belirlenmiştir. Artan deneyim ile birlikte gelişen uzmanlık sayesinde yayılması genel olarak komplikasyonları önemli oranda azalttı ve muhaliflere rağmen prosedür genelde iyi bir itibar gördü.



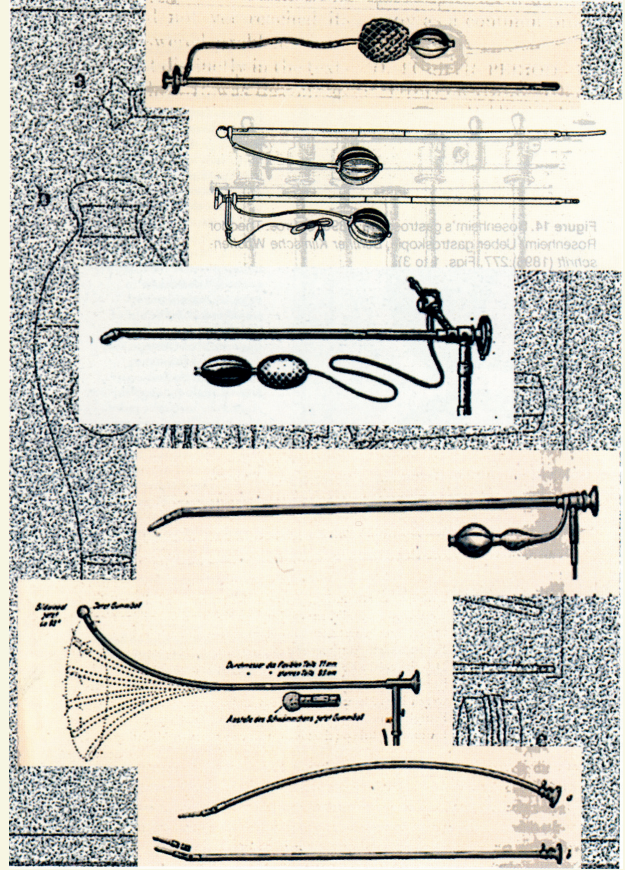
İnceleme Modları. Aletlerin iyi klinik uygulamaları ile ilgili önemli tartışmalar vardı. Her uzman, muayene için, oturma pozisyonundan sırtüstü ya da yüzüstü, hatta sağ ya da sol lateral eğilimli pozisyona kadar değişen önerilerde bulunuyorlardı. Hatta diz-göğüs pozisyonunu bile savunanlar vardı! Bazı yazarlar hasta otururken aletin girişini yapıyor, sonra öğürmeyi önlemek için muayeneye yatay pozisyonda devam ediyordu. Genel anestezi bazen kullanılmasına rağmen, morfin, skopolamin ve diğer sedatifler yaygın olarak kullanılmaktaydı. Farenkse kokain ile lokal anestezi uygulanması endoskopun girişini kolaylaştırmada önemli bir adım oldu. C. Jackson dışında hemen hemen tüm gastroscopistler mideyi karbondioksit ya da oksijen ile şişirmeye başladılar. Midenin suyla doldurulması değerlendirilmesine rağmen, zayıf görüş ve aspirasyon riski bu tekniğin başarısız olmasına yol açtı.

1922 yılında Sussman, Loening-Stiecla, Eisner, Schindler ve Kausch tarafından geliştirilmiş olan mevcut beş tip gastroskop vardı. Bundan sonra Gottstein (1924), Hubner (1926) ve Korbsch değişik önceki modellerin varyasyonları olan araçlar ürettiler. Bunlar arasında, Korbsch enstrümanı (Berlin, 1925) Eisner enstrümanının daha ince (7mm) bir sürümü olarak ve biraz açılı ucu ilavesi ile kısa bir popüler oldu. Böylece, 1931 itibarıyla, az yedi tür kullanılabilir gastroskop (Eisner, Sternberg, Schindler, modifiye Hohlweg-Schindler, Korbsch, Hubner ve Bensaude) olmasına rağmen hiçbiri tam olarak güvenli değildi. Aslında hepsi kullanımda hantaldı ve güvenle kullanmak ve aynı zamanda yeterli bilgi elde etmek için hayli uzmanlık sağlamak gerekiyordu. Bu nedenle, hem Schindler, hem de diğerleri bu sorunların sadece modifiye optik özellikler içeren esnek bir alet geliştirilmesiyle çözülebileceğini düşündüler. Böylece 1928 ve 1932 yılları arasında Schindler, Berlin’li yetenekli cihaz üreticisi Georg Wolf ile birlikte katılığın yarattığı görünürlük ve manevra kabiliyeti sorunları aşmak için çalıştı.



R. Schindler’in tarihi metni “Lehrbuch und Atlas der Gastroskopie” (Gastroskopi Atlası) nin İngilizce çevirisi (1937). Münih’ten Rudolf Schindler’in, askerliği sırasında, askerler arasında belirsiz gastrit tanısının prevalansının çok yüksek olması dikkatini çekti. Mideyi görmede yetersiz kalması üzerine sert bir gastroskop (1922) geliştirdi ve bulgularını ‘Yeni bir Gastroskop ve Onunla İlgili Teknikler ve Sorunlar’ adıyla yayınladı. (Arch. Verdaukr., 1922, 30. 133-66.)

Bir yıl sonra “Lehrbuch und Atlas der Gastroskopie” (Gastroskopi Atlası ve Ders Kitabı) (1923) diye bir kitap yayınladı, bu renkli resimleri (ortada) ve gastrik patoloji açıklamaları ile benzersiz bir eserdir. Schindler eski bir hastası olan Chicago’lu Bayan Morse tarafından elle yapılan resimlerin ve şekillerin yapımına bizzat nezaret etmiştir. Onun 1934 yılında Amerika Birleşik Devletleri’ne zorunlu olarak taşınmasından sonra, bu metin Chicago Üniversitesi’nden Waller L. Palmer’in yardımı ile 1937 yılında ‘Gastroskopi, Mide Patolojisinin Endoskopik Çalışması’ adıyla tercüme edildikten sonra yayımlandı.



1911-1933 yılları arasında mevcut çeşitli gastroskoplardan bazı örnekler. Eisner gastroskopi (1911) (üstte) en yaygın olarak 1922 yılında Schindler’in sert gastroskopunun (2.) tanıtımı öncesinde kullanılmıştır. Sternberg enstrümanı 1923 yılında tanıtıldı (3.) ve boyut avantajının (9 mm çapında, önceki iki aletin çapları ise 11 mm idi) yanı sıra daha iyi bir görünürlük sağladığı iddia edildi. 1926’da yapılan Korbsch enstrümanının ise (4.) 0-5 mm’lik daha küçük bir çapı vardı ama bunun yerini de Schindler tarafından 1932 yılında geliştirilen esnek bir enstrüman (5.) aldı. Bu endoskopun nispeten geniş çapı (12 mm) bir dezavantaj olmakla birlikte, benzersiz esnekliği aleti başarılı kıldı. Korbsch daha sonra daha küçük bir klastik metal alet (1933) (altta) üretti, ancak Schindler’in tasarımı o devirde en iyi kabul gören gastroskop oldu.

Hem Kurt, hem de Schindler Wolf tarafından inşa edilmiş olan Sussman endoskopunun kusurlu olduğunu, çünkü konstrüksiyonun dayandığı kavramların yanlış olduğunu kabul etti. Schindler hemen “... düzleştirme işleminin çok tehlikeli olduğuna işaret ederek optik sistemin kolayca disloke olduğunu” açıkladı. Onların işbirliği 1928 yılında başladı ve tam esnek bir gastroskopun ilk tasarımının gerçekleştirilmesine rağmen çalışmalar Schindler’in ısrarı üzerine yarı esnek alet tasarımına doğru kaydırıldı. Bu karar, Münih’te Hoffmann’ın onyediy yıl önce, sertlikten kaynaklanan optik sorunları çözmek için, hareketli bir tüp içinde prizmaların monte edilmesi ile ilgili öneriye dayanıyordu. Hoffmann’ın daha önceki çalışmalarına dayanarak, Schindler, önerilen endoskopun kardianın 3 cm yukarısında bir noktadan itibaren esnek olması gerektiğini belirledi.

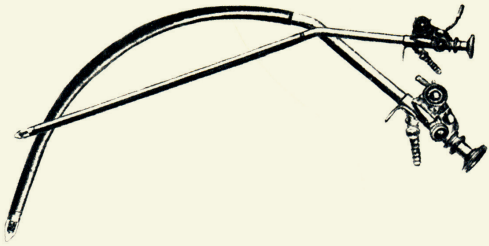
### Yarı Esnek Endoskop

Esnek bir gastroskop oluşturmak için ilk girişim, 1911 yılında Hoffmann tarafından yapıldı. Bu görüntünün çok

sayıda hareketli prizma tarafından iletilebileceği be bu şekilde aletin de bükülebileceği prensibine dayanıyordu. Wolf, Sussman gastroskopi ile yaşadığı hayal kırıklığından sonra, bu hareketli tüp ve prizma tasarımını kullanacaktı ama boşuna çalışmıştı. Ne yazık ki bu aletin optik prensipleri klinik kullanım için yeterli değildi ve sadece kadavra çalışmalarında elde edilen veriler yayınlanabildi. Ancak 1919 yılında, Goertz Berlin fabrikasında çalışan Lange kısa odak uzunluğu olan bir dizi lens içeren kavisli bir tüp aracılığıyla nesnelere görselleştirmenin mümkün olduğunu gözlemledi ve patentini aldı. Bunu yaparken de bir görüntünün bükülmüş bir araç tarafından nasıl iletileceği sorusuna yanıt buldu.

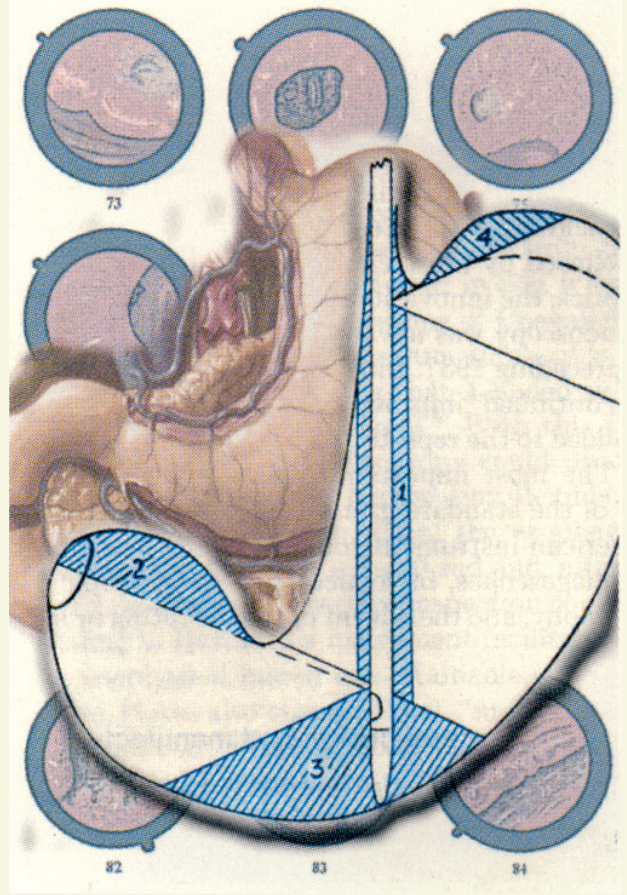
Bu buluş, kısa odak mesafeli bir dizi lens tarafından üretilen optik görüntünün büyük bir refraktif güçle üretilmesini ve böylece muayene için göz merceğinin seviyesine iletilmesini sağladı.

1932'de alet kullanım ve tasarımında on yıldan fazla deneyime sahip olan Schindler, ne gerektiğini algılamaktaydı. Benzer şekilde, Berlin'de bir enstrüman yapımcısı olan Wolf, zaten Eisner, Sternberg, Sussmann ve Hohlwegand ile birlikte çalışarak sert endoskoplar yapmış ve alanında önemli deneyimler kazanmıştı. Birlikte çalışarak, Schindler ve Wolf (altı sürümleri sonra) 1932'de esnek bir gastroskop yaparak patentini aldılar. Kısa bir süre içinde bu gastroskop etkinliğini ve güvenilirliğini kanıtlayarak kullanıma girdi.



Berlin'li Wolf (1912) tarafından tasarlanan Sussman gastroskop. Georg Wolf, Hoffman'ın 1911 yılında ileri sürdüğü, hareketli prizmalar ve merceklerin esnek gastroskop üretiminde kullanılabileceği şeklindeki orijinal önerisine dayanarak, Sussman ile işbirliği yaptı ve fleksiyon yetenekli bir endoskop tasarladı. Ancak kasnaklar, vida ve kollardan oluşan bu karmaşık sistem lenslerin yerinden çıkmasıyla gölgelendi.

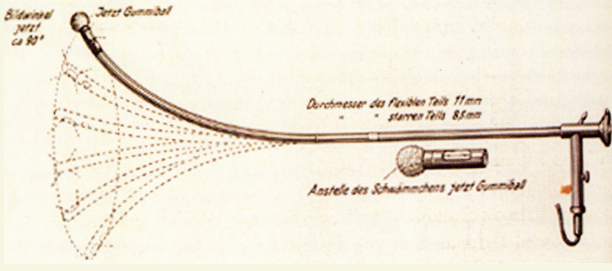
Yeni gastroskopun ilk sürümü tüm uzunluğu boyunca esnek olmasına rağmen, sonraları oküler kısmın sert ve düz, sadece distal kısmın esnek olduğu versiyonlar pratikte daha tatmin edici olmuştur. Böylece aletin mideye girişi kolaylaşmış ve optik sistemin tasarımı da daha basit hale gelmiştir. Buna ek olarak esnek bir bölüm elastikten yapılmış olup kendi kendini düzleştirebilmektedir. Ayrıca kauçuk parmak sayesinde güvenli bir geçiş sağlanmaktadır. Böylece, aletin son modeli, düz sert bir proksimal bölüm ile enstrüman fleksiyondayken bile optik görüntü aktarabilen, kısa odak uzunluklu bir dizi lens içeren bir esnek



Sert gastroskop kullanımında, delinme tehlikesi dışında bir başka kritik sorun da midenin geniş alanlarında yeterli görünürlük elde edilememesidir. Böylece kardiyak, gövde ve antrumda birçok önemli bölüm (1-4) endoskopist tarafından görülememektedir.

bir segmentten oluşuyordu. Büküldüğünde bile, açı 34°'yi geçmediği sürece iyi bir görüntü elde edilebiliyordu. Optik sistemin penceresi, pencerenin aletin mide duvarına sürülerek temizlenmesini sağlamak için, düz ve yüksek inşa edilmiştir. Bu yeterli olmasına rağmen, sert gastroskopta bu optik sistemin temizlemek için tamamen çıkarılabilir olması daha avantajlıydı. Özofagustaki mukusu temizlemek için kauçuk bir sünger uç takıldı, ancak bunun güvenli olmadığı ve mide perforasyonlarına yol açtığı anlaşıldı. Daha sonra, bunun yerine orijinal uca benzeyen bir lastik top uç kullanıldı ve bunun daha güvenli olduğu anlaşıldı. Esnek optik sistem, sert sisteme göre daha az mükemmel olmasına rağmen, mevcut tasarımıyla gastroskop hem kolay, hem de güvenli bir biçimde mideye geçebilmektedir. Bu dramatik gelişmeler sonucunda gastroskop kullanımı birçok ülkede kabul görmüş ve "gastroskopik yöntem" neredeyse patlayıcı bir hızla yaygınlaşmıştır.

Esnek gastroskopun kullanılmaya başlanmasıyla yemek borusunun alt kısmının sert araçların neden olduğu perforasyon riski ortadan kalkmıştır. Sert araçlarla geliştirilmiş muayene tekniği, kolaylıkla esnek gastroskopa adapte edilmiş olup, midenin distal kısmı hastaların yaklaşık % 80'inde kontrol edilebilmektedir.



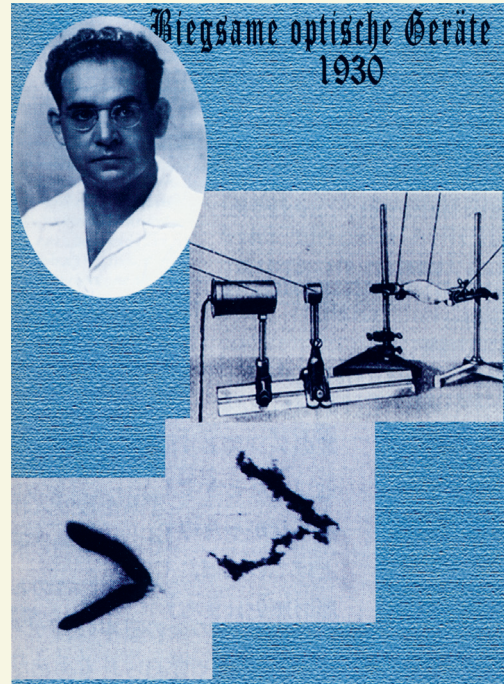
Schindler-Wolf Yarı Esnek Gastroskop, 1932. Schindler ve Wolf, esnek bir gastroskop için duyulan ihtiyacı öne sürdüler. Aranan tasarım parametreleri, içine fonksiyonu bükülmeye engellenmeyecek lenslerin yerleştirilebileceği ve mide incelemek için yeterli uzunlukta ince ve esnek bir tüpten ibaretti. Sonuçta, bu kriterlere uyum sağlamak ve Schindler'in aradığı mükemmelliği karşılamak için, Wolf, 1928 ve 1932 arasında altı gastroskop prototipi üretmek zorunda kaldı! 13 Temmuz 1930'da, 629.590 kayıt numarası ile, Georg Wolf'a tüpün kenarlarına vidalanan lensler dizisi ihtiva eden ilk esnek gastroskop için patent verildi. Biraz değişiklik yapıldıktan sonra, 7 Temmuz 1932'da, Wolf, 662.788 kayıt numarası ile yarı esnek gastroskop tasarımı için patent aldı. İkinci model distal ucunda bulunan bir bronz bobini tarafından sağlanan bir elastik basınç iletiltikten sonra tüpün içinde tüp boyunca yer değiştirebilen lensler içermekteydi. Böylece bobin üzerindeki gerilim artırılarak lenslerin sert ve esnek bölümleri ayıran üst ucuna doğru itilmesi sağlanmaktaydı. Bu tasarım o kadar başarılı oldu ki, gastroskopik yöntemi yaygınlaşmasında, neredeyse bir patlama yaşandı. Tasarımının ulaştığı başarının farkında olmayan Wolf, üç yıl içinde bu gastroskop için ABD patenti aldı ve 17 Mart 1935 tarihinde yarı esnek gastroskopa 1,995.196 kayıt numarası ile ABD patenti verildi.

## Heinrich Lamm

Schindler'in yarı esnek gastroskop efsanesinin aslında çok farklı olabileceğini belirtmek gerekir. Münih'te bir tıp öğrencisi olan Heinrich Lamm, Schindler'in gastroskopunu gözlemlemek fırsatını buldu ve bunun yeterli esneklikten yoksun olduğu sonucuna vardı. Keskin zekasıyla, esnek cam elyaf kullanımının mantıklı bir çözüm olacağı sonucuna vardı. İç yansıma hakkında çok az şey bilmesine rağmen, tutarlı düzenlenmiş kuvars veya cam elyaf demetlerinin bir görüntüyü noktalar halinde taşıyabileceğini düşünüyordu. Bir görüntünün noktalar halinde taşıyabileceği fikrinden yola çıkarak, bir lif demetinin terminal yüzeye ayarlanması ve buna bir mercekle bakılması ile lif demetlerinin görüntüyü doğru biçimde iletebileceği sonucuna vardı. Yalnızca tıp fakültesi üçüncü sınıf öğrencisi olmasına rağmen, Lamm Schindler'i projeyi finanse etmesi için ikna etti ve ayrıca sonradan Alman atom bombası programına dahil olan tanınmış fizikçi bir olan Walter Gerlach'tan yardım aldı. Lamm, cam elyafı G. Rodenstock Optic Works (Bu isim tesadüfen "net sopa" anlamına gelmektedir) firmasından satın aldı. Cam lifleri başarılı bir biçimde demet haline getirerek ışığın kavimli bir yolu izleyebileceğini gösterdi. Sonuçlarını kanıtlamak için, bir buzlu camdan yapılmış bir ampulün içinde bulunan V şeklindeki telden çıkan parlak ışığın görüntüsünü cam elyaf demetin öbür ucunda gösterdi. Bu görüntü fotoğraf filmi üzerine kaydedildi. Ampulün camı açık değildi ve elyaf fiberler tam olarak uyumlu biçimde yerleştirilmemişti. Yine de bu resim, optik iletilen görüntünün ilk örneği olmaya devam etmektedir. Başarılarının verdiği coşkuyla Alman patent ofisine başvuran Lamm, Clarence Hansell'e (ABD Patent no. 1.751.584-Görüntü İletim) zaten verilmiş olduğunu gördü.

İngiliz lisansı bulunan Marconi Şirketi, ona ne Hansell'in ne de kendilerinin 'bu ilkedan yararlanmaya çalışmadıklarını' bildirdiler. Pes etmeden, Lamm, 'Esnek Fiber Optik Aletler' adı altında, Zeitschrift für Instrumentkunde dergisinin Ekim 1930 sayısında tek yazar olarak yaptığı çalışmayı yayınladı. Bu dönemde Almanya'da sıradışı bir biçimde tek yazar olarak yayın yapması Schindler'in güven eksikliği ya da işin başarısız olduğu sonucuna varmış olması şeklinde yorumlanabilir. Makalesinde Lamm 'görüntüleri çoklu fiber bir iletken üzerinden iletmenin deneysel olarak kanıtlandığını' ileri sürdü. Ayrıca 'bazı optik firmalarının bir esnek gastroskop oluşturmak için benden daha fazla deneyimi, kaynakları ve araçları olacağını umuyorum,' dedi.

Ne yazık ki Lamm Yahudi idi ve Adolf Hitler'in yükselişi onun Avrupa'daki tıbbi ve bilimsel ilerlemesini engelledi. Breslau Yahudi hastanesindeki asistanlığı sona erince doktor eşi ile birlikte 1937 yılında Almanya'dan Amerika'ya kaçarak Kansas'ta bir psikiyatri hastanesinde çalışmaya başladı. İçinde cerrahi için taşıdığı dayanılmaz istekle Texas güney ucunda 1,500 kişilik bir şehirde bir asistanlık ayarladı ve böylece dehasıyla onun endoskopi-nin çehresini değiştiren çalışmalarına başladı. Schindler, Lamm'ın ABD'de olduğunu bilmekle birlikte onunla teması geçmedi. Otuz yıl kadar sonra ilk fiber-optik gastroskop detayları ile sunulduğunda da, Lamm'ın bu fikri Eylül 1928'de ileri sürdüğünü ve 'onların' (Lamm ve o) cam elyaf demetlerin kaplamasının yapılamaması nedeniyle başarılı olmadıklarını ve bu başarının fizikçilerin katkısıyla gerçekleştiğini söyledi!



Münih'te, 22 yaşındaki tıp öğrencisi olan Heinrich Lamm Qeß tarafından 1930 yılında, cam elyaf fiberlerin bir dönemde, bir ampulün içindeki telden görüntüsünün iletimini yapabileceğini kanıtlamak için kullanılan araç (sağda). V şeklindeki çıplak tel resmi (sol alta) kabaca inşa edilmiş cam dolgu maddesinden oluşan paket üzerinden iletildi ve fotoğraf filmi üzerine kaydedilmiş bir bulanık ama tanınabilir bir görüntü (sol) oluşturuldu.



## Kongre ve Toplantı Takvimi

TARİH	YER	KONGRE
26-28 Nisan 2012	İstanbul	I I. Çapa Gastroenterohepatoloji Günleri
03-05 Mayıs 2012	Basel/İsviçre	Falk Sempozyum Ibd Patogenezinde Yeni Yaklaşımlar
19-23 Mayıs 2012	San Diego/Amerika	DDW
25-26 Mayıs 2012	Bodrum/İzmir	İv. Hepatoloji Okulu
06-08 Eylül 2012	Elazığ	Doğu ve Güneydoğu Anadolu 10.Ulusal Hepotoloji Kongresi
14-15 Eylül 2012	Viyana/Avusturya	Falk Sempozyum Safra Asiti
26-30 Eylül 2012	Kıbrıs	9. HEBİPA Kongresi
03-06 Ekim 2012	Mainz/Almanya	Falk Sempozyum Gastroenteroloji Arabirimler
18-21 Ekim 2012	Antalya	9. Ulusal Çocuk Gastroenteroloji Hepatoloji Ve Beslenme Kongresi
20-24 Ekim 2012	Amsterdam/Hollanda	UEGW
09-13 Kasım 2012	Boston/Amerika	AASLD
15-18 Kasım 2012	Antalya	29. Ulusal Gastroenteroloji Haftası
29 Mayıs-02 Haziran 2013	İstanbul	9. Ulusal Hepatoloji Kongresi
2015	İstanbul	25. APASL Kongresi





[www.ugh2012.org](http://www.ugh2012.org)

# 29. ULUSAL GASTROENTEROLOJİ HAFTASI



20-25 KASIM 2012  
Susesi Otel, Antalya

