

DİYAREYE MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM

Editörler

Can ÖZLÜ

Hasan ALPAY

© Copyright 2019

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-605-258-635-8	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Diyareye Multidisipliner Yaklaşım	25465
Editörler	Baskı ve Cilt
Can ÖZLÜ	Özyurt Matbaacılık
Hasan ALPAY	Bisac Code
Yayın Koordinatörü	MED045000
Yasin Dilmen	DOI
	10.37609/akya.922

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özel-leştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Bu eserimizde; diare ile gelen hastalardan yola çıkılarak multidisipliner yaklaşım ile olası patolojiler ve güncel tanı ile tedavi yöntemleri ele alınmaktadır.

Günde üç defadan fazla sulu dışkılama durumu, diare olarak kabul edilir. Çok ağır diare vakalarında günde 13-14 litre kadar sıvı kaybedilebilir. Sulu veya cıvık dışkılama, acil ve sürekli olarak tuvalete gitme ihtiyacı, büyük tualeti tutamama, susuzluk, kusma, bulantı, halsizlikle karın bölgesinde gaz şikayeti de diarenin en büyük belirtilerinden sayılmaktadır. Pek çok farklı nedene bağlı olarak ortaya çıkabilen diare, çoğunlukla çevresel faktörlerle gelişir. Su ve gıda oral alım yolu ile gerçekleşen, bağırsağın mikrobik hastalıkları, süt ve süt ürünleri gibi gıdalara intolerans, çeşitli sindirim sistemi parazitleri, laksatif kullanımı, çeşitli ilaçların intestinal yan etkileri, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi bağırsak yapısını bozan hastalıklar, irritabl bağırsak hastalığı gibi bağırsağın işlevini bozan rahatsızlıklar gibi patolojilere bağlı diare gelişebilmektedir. Bu sebeple de diareye sebep olan patolojilerde multidisipliner yaklaşım önem taşımaktadır.

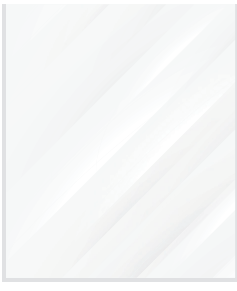
Yazarların tamamının farklı branşlardan oluştuğu multidisipliner eserimizde; öncelikle meslektaşımız olma yolunda ilerleyen tıp fakültesi öğrencileri, değerli meslektaşlarımız ve tüm sağlık profesyonelleri için güncel, bilimsel, geniş içerikli ve kalıcı bir eser ortaya koymayı amaçladık. İçeriğindeki genişliğin artması, yazılı kaynakların pratik kullanıma uygun yazılmasının önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu amaçla yazarları uzman hekimlerden oluşturulan ve okuyucularının da uzman hekim olması hedeflenen kitabımızda, bilim dili olarak Türkçe'nin yalın olarak kullanılması, güncel kaynakların bilimin ışığında ele alınması, konu için dönüm noktası olan yayınların ve analizlerin atlanmamasına özen gösterilerek, kullanımı kolay bir eser ortaya konması, editörler ve yazarlarımızın asıl amacı olmuştur.

Yoğun bir dayanışma içerisinde, keyifle yaptığımız bu eserimiz aracılığı ile bilimsel yolculuklarımız sürecinde yollarımızın kesiştiği, emeği geçen tüm değerli yazarlarımıza sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Son olarak; eserimizin oluşum sürecinde desteklerini, güvenlerini ve sevgilerini daima hissettığımız ailelerimize de özellikle teşekkür ederiz.

Bu kitabın uzman hekimler için hem klinik pratikte bir başvuru kaynağı, hem de sınavlara hazırlanırken okuması ve tekrarı kolay bir çalışma kaynağı olarak Türk Tıp dünyasına kazandırılmasından onur ve mutluluk duymaktayız.

Can ÖZLÜ
Hasan ALPAY



İÇİNDEKİLER

1	İrritable Barsak Sendromu Diyare Predominant Tip	1
	<i>Tuba ERÜRKER ÖZTÜRK</i>	
2	Malabsorbsiyonlarda Diyareye Yaklaşım	9
	<i>Orhan COŞKUN</i>	
3	İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında Diyare	25
	<i>Resul KAHRAMAN</i>	
4	Çölyak Hastalığında Diyareye Yaklaşım	35
	<i>Anıl UÇAN</i>	
5	Akut Enfektif Gastroenterit	45
	<i>Orçun BARKAY</i>	
6	Paraziter Enfeksiyonlar	53
	<i>Özlem GENÇ</i>	
7	Tüberküloz, Yersinia ve Amip Enfeksiyonlarında Diyare	65
	<i>Eyüp ARSLAN</i>	
8	Hıv ilişkili Diyare ve Enteropati	75
	<i>Mehmet Emirhan IŞIK</i>	
9	Mikroskopik Kolit	83
	<i>Mesut AYDIN</i>	
10	Kronik Pankreatit ve Diyare	91
	<i>SERHAT BULDUR</i>	
11	Barsak Rezeksiyonuna Bağlı Diyare Gelişimi	109
	<i>Samed CİN</i>	
12	Diyabetes Mellitusa Bağlı Otonom Nöropati İle Diare Gelişimi	117
	<i>Serpil ÇİFTEL</i>	
13	Tirotoksikoz ve İshal ilişkisi	125
	<i>Müjgan KAYA TUNA</i>	
14	Nöroendokrin Tümörler ve İshal	131
	<i>Mehmet Onur GÜL</i>	
15	Besin Proteinine Bağlı Enterokolit Sendromu	139
	<i>Ayşe Şenay ŞAŞİHÜSEYİNOĞLU</i>	

16	İntestinal Lenfomalarda Diare	147
	<i>Mehmet ODUNCU</i>	
17	Kolorektal Kanserlerde Diare	153
	<i>Fatma YALÇIN MÜSRİ</i>	
18	Radyoterapiye Bağlı Diare	167
	<i>Halil Cumhur YILDIRIM</i>	
19	Medikasyona Bağlı İndüklenmiş Diare	177
	<i>Duygu KÖSE</i>	
	<i>Muhammed YAYLA</i>	

Bölüm 1

İRRİTABLE BARSAK SENDROMU DİYARE PREDOMİNANT TİP

Tuba ERÜRKER ÖZTÜRK¹

GİRİŞ

İrritable barsak sendromu (İBS) dışkılama ya da barsak alışkanlıklarının değişiklikleri yanında tekrarlayan karın ağrısı ile ilişkilendirilmiş bir hastalıktır (1). Dünya genelindeki İBS prevalansı 80 çalışmayı içeren bir meta-analizde %11,2 olarak saptanmıştır (2). Hastalarda yaşam kalitesinin etkilenmesi ile birlikte genel sağlık sistemine de olumsuz ekonomik etkisi vardır. İlk kez Manning ve ark. tarafınca hastalarda sıkça gözlenen 6 semptom üzerine hastalık alt tipleri tanımlanmıştır (3). Bunu takip eden sürede semptoma yönelik tanının spesifitesinin düşük saptanması üzerine Kruis ve ark. tanı kriterlerine semptom başlama süresini eklemiştir (4). Klinik çalışmalar ışığında Manning ve Kruis kriterleri birleştirilerek Roma kriterleri oluşturulmuştur (5). Hastaların daha iyi tanınmasıyla birlikte 2016'da yayınlanan Roma IV'e göre İBS, fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların (FGH) fonksiyonel barsak hastalıkları (FBH) alt grubunda yer almaktadır (Tablo-1). İBS kendi içinde ise konstipasyon predominant, diyare predominant, karışık barsak hareketleri ve sınıflandırılamayan olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır (Tablo-2) (1).

Tablo 1: Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalıklar

Fonksiyonel Barsak Hastalıkları

- 1- İrritable barsak sendromu
- 2- Fonksiyonel konstipasyon
- 3- Fonksiyonel diyare
- 4- Fonksiyonel abdominal şişkinlik/ gerginlik
- 5- Özelleştirilemeyen fonksiyonel barsak hastalıkları
- 6- Opioid ilişkili konstipasyon

¹ Uzman doktor, Denizli Devlet Hastanesi Gastroenteroloji, drozturktuba@gmail.com

iyileştirebilir. Kolestiramin, kolestipol ya da kolesevelam diyareyi azaltmak için kullanılabilir (12-13).

Antispasmodikler karın ağrısı ve kramplarda etkilidir. 12 farklı antispasmodik ilacı içeren bir meta-analizde antispasmodiklerin İBS semptomlarını plaseboya göre belirgin azalttığını gösterilmiştir (14). Antispasmodik etkisi olan nane yağının İBS semptomlarını ve karın ağrısını rahatlatmış bulunmuştur. Ancak en sık yan etkisi mide yanmasıdır (15). Reflü ve mide yanması olan İBS hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Probiyotikler birçok farklı mekanizma ile tedavide yarar sağlar (16). Rando-mize, plasebo kontrollü iki çalışmada *Bifidobacterium infantis*'in İBS'deki karın ağrısı ve şişkinlik şikayetlerini plaseboya göre belirgin iyileştirdiği gösterilmiştir (17-18).

Sistemik emilimi olmayan bir antibiyotik olan rifaksimin de İBS-D tedavisinde kullanılabilir. İBS-D de 2 haftalık rifaksimin 550 mg günde 3 kez kullanımını değerlendiren iki büyük klinik çalışmada hastaların ilk 4 haftada semptomlarında belirgin iyileşme sağlanmıştır. 10 haftalık izlemde tedaviye yanıtın giderek azaldığı izlenmiştir. Rifaksiminin tekrarlayan kullanımlarında aynı etkinliğin devam ettiği gözlenmiştir (19).

5-HT3 selektif antagonisti alosetron İBS-D deki ağrı ve dışkılama sıklığını azaltmaktadır (20-21). Diğer 5-HT3 selektif antagonisti olan ondansetron ve ramosetron da tedavide etkindir (22-23).

Trisiklik antidepresanların İBS semptomlarını iyileştirdiği gözlenmiştir (24). Mast hücre stabilizörü olan disodyum kromoglisat İBS'de kullanılabilir (25). İBH'da kullanılan mesalaminin ise İBS'de etkisiz olduğu iki büyük randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir (26-27). Bitkisel tedavilerin ve fekal mikrobiota transplantasyonunun İBS deki etkinliğini değerlendiren bir çalışma henüz yoktur. Fizyolojik ve davranışsal tedaviler hastaları rahatlatılabilir.

KAYNAKLAR

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393-1407. e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.031.
2. Lovell RM, Ford AC. SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712-721.e4. doi:10.1016/j.cgh.2012.02.029
3. Manning AP, Heaton KW, Thompson WG, , et al. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J*. 1978;2(6138):653-654. doi:10.1136/bmj.2.6138.653
4. Kruis W, Thieme C, Weinzierl M, , et al. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1984;87(1):1-7. doi:10.1016/0016-5085(84)90119-7.
5. Drossman D, Corraziari E, Delvaux M, et al. Rome III: the functional Gastrointestinal Disorders. 3rd ed. McLean, VA: Degnon Associates; 2006

6. Simren M, Palsson OS, Whitehead WE. Update on Rome IV Criteria for Colorectal Disorders: Implications for Clinical Practice. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(4). doi:10.1007/s11894-017-0554-0
7. Patel P, Bercik P, Morgan DG, et al. Prevalence of organic disease at colonoscopy in patients with symptoms compatible with irritable bowel syndrome: Cross-sectional survey. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(7):816-823. doi:10.3109/00365521.2015.1007079
8. Rezaie A, Park SC, Morales W, et al. Assessment of Anti-vinculin and Anti-cytolethal Distending Toxin B Antibodies in Subtypes of Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2017;62(6):1480-1485. doi:10.1007/s10620-017-4585-z
9. Pimentel M, Morales W, Rezaie A, et al. Development and validation of a biomarker for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in human subjects. *PLoS One.* 2015;10(5):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0126438
10. Johannesson E, Simrén M, Strid H, et al. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):915-922. doi:10.1038/ajg.2010.480
11. Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, et al. Systematic review with meta-analysis: The prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(1):3-11. doi:10.1111/apt.13227.
12. Bajor A, Törnblom H, Rudling M, et al. Increased colonic bile acid exposure: A relevant factor for symptoms and treatment in IBS. *Gut.* 2015;64(1):84-92. doi:10.1136/gutjnl-2013-305965
13. Wong BS, Camilleri M, Carlson P, et al. Increased Bile Acid Biosynthesis Is Associated With Irritable Bowel Syndrome With Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(9):1-15. doi:10.1016/j.cgh.2012.05.006.
14. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:S2-S26. doi:10.1038/ajg.2014.187.
15. Khanna R, Macdonald JK, Levesque BG. Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2014;48(6):505-512. doi:10.1097/MCG.0b013e3182a88357.
16. Borowiec AM, Fedorak RN. The role of probiotics in management of irritable bowel syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9(5):393-400. doi:10.1007/s11894-007-0048-6
17. Whorwell PJ, Altringer L, Morel J, et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1581-1590. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x
18. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology.* 2005;128(3):541-551.
19. Pimentel M, Lembo A, Chey WD, et al. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *N Engl J Med.* 2011;364(1):22-32. doi:10.1056/NEJMoa1004409.
20. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE, et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 2014;109(Suppl 1):S2-S26; quiz S27.
21. Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014.
22. Garsed K, Chernova J, Hastings M, et al. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014;63:1617-1625.
23. Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in both male and female Japanese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:1202-1211.
24. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE, et al. Effect of antidepressants and psychological therapies,

- including hypnotherapy, in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1350–1365.
25. Leri O, Tubili S, De Rosa FG, et al. Management of diarrhoeic type of irritable bowel syndrome with exclusion diet and disodium cromoglycate. *Inflammopharmacology* 1997;5:153–158.
 26. Lam C, Tan W, Leighton M, et al. A multi-centre, parallel group, randomised placebo controlled trial of mesalazine for treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). *Gastroenterology* 2014;146(Suppl 1):S123–S124.
 27. Barbara G, Cremon C, Bellacosa L, et al. Randomized placebo controlled multicenter trial of mesalazine in patients with irritable bowel syndrome (IBS). *Gastroenterology* 2014;146 (Suppl 1):S124.

Bölüm 2

MALABSORBSİYONLARDA DİYAREYE YAKLAŞIM

Orhan COŞKUN¹

GİRİŞ

Yaşamın devamı için diyetle alınan yağlarının, karbonhidratların, proteinlerin, vitaminlerin, minerallerin ve eser elementlerin gastrointestinal sistemde parçalanması ve bağırsaktan emilerek dolaşıma verilmesi gerekmektedir. Maldigesyon; besin maddelerinin oral alımından sonra emilime kadar kusurlu ve yetersiz hidrolizidir. Besin maddelerinin bir ve bir kaçının kusurlu mukozal emilimine ise malabsorpsiyon denilir (1). Her ne kadar malabsorpsiyon ve maldigesyon patofizyolojik olarak farklı tanımlar olsada sindirim ve absorbsiyon işlemlerinin bir-biri ile iç içe geçmiş olmasından dolayı, klinikte ortaya çıkan semptom ve komplikasyonlar malabsorbsiyon sendromu olarak adlandırılır (2).

Malabsorpsiyon, ince bağırsak, mide, pankreas, karaciğer ve biliyer sistem hastalıklarından kaynaklanabilir. Bu hastalıkların bazılarında malabsorpsiyon sunum özelliği olabilirken bir kısmında malabsorpsiyon sadece küçük bir klinik problem olabilir veya sadece laboratuvar anormallliği olarak tespit edilebilir (3). Kronik diyare (> 4 hafta) malabsorpsiyona her zaman eşlik etmese de, sık bir özelliktir, bu nedenle malabsorpsiyonun altta yatan neden olarak ele alınmasını sağlar (4). Geçmişte, çoğu malabsorbtif hastalıkların ishal, yağlı dışkılama veya her ikisi ile tezahür ettiği inaniyordu. Ancak şişkinlik, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ve anemi, osteoporoz, menstürasyon bozukluğu gibi ekstraintestinal bozukluklarda malabsorbsiyona sekonder görülebilir (3).

Malabsorpsiyonlu hastaların klinik tabloları benzer olsa da, tedavi altta yatan patofizyolojiye dayanır ve oldukça farklı olabilir. Bu nedenle, malabsorpsiyon tanısı koymak sadece ilk adımdır; malabsorpsiyona neden olan altta yatan hastalık sürecini tanımlamak da aynı derecede önemlidir (5).

¹ Uzman Doktoru, Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji
drcoskunorhan@gmail.com.tr

hastalığın tedavisi diyet değişikliği gerektirmeden laktoz toleransını artırabilir. Ayrıca süt ürünlerine karşı oluşan intolerans mutlaka laktoz intoleransı nedeniyle değildir. Süt proteinlerine alerji, ayrıca psikolojik faktörler de rol oynayabilir.

Fruktoz intoleransı olan hastalarda yüksek miktarda fruktoz içeren gıdaların tüketiminden kaçınmaları önerilmelidir.

Ekzokrin pankreas yetersizliğine bağlı şiddetli maldigesyon ve steatorede tedavinin temel dayanağı, düşük yağlı bir diyet ve eksojen pankreas enzimlerinin verilmesidir. Her öğünde 30.000 uluslararası birim (IU) pankreas lipazı, kilo kaybı, steatorenin azaltılması ve önlenmesinde yeterli olacaktır. Bu dozun yarısı aprotiflerle birlikte verilmelidir. Semptomlar devam ederse H2 reseptör antagonistleri veya proton pompası inhibitörleri ile tamamlayıcı tedavi genellikle etkilidir (2).

KAYNAKLAR

1. UpToDate (2019). Overview of nutrient absorption and etiopathogenesis of malabsorption 2019 (28.09.2019) ([https://www.uptodate.com/contents/overview-of-nutrient-absorption-and-etopathogenesis-of-malabsorption?search=adresinden ulaşımıştış](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-nutrient-absorption-and-etopathogenesis-of-malabsorption?search=adresinden%20ulaşımıştış))
2. UpToDate (2018). Overview of the treatment of malabsorption 2019 (28.09.2019) ([https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-malabsorption?search=adresinden ulaşımıştış](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-malabsorption?search=adresinden%20ulaşımıştış))
3. Högenauer C, Hammer H.F.(2016). Maldigestion and Malabsorption. M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt (Eds.) Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease (10th ed., pp.1788-1823). Philadelphia.Elsevier
4. Schiller LR. Evaluation of chronic diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea in adults in the era of precision medicine. Am J Gastroenterol 2018; 113:660.
5. UpToDate (2019). Approach to the adult patient with suspected malabsorption 2019 (25.09.2019) ([https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-suspected-malabsorption?search=adresinden alınımıştış](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-patient-with-suspected-malabsorption?search=adresinden%20alınımıştış))
6. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 1999; 116:1464-86.
7. Pedersen NT, Halgreen H. Simultaneous assessment of fat maldigestion and fat malabsorption by a double-isotope method using fecal radioactivity. Gastroenterology 1985; 88:47-54.
8. Hammer HF, Petritsch W, Pristautz H, et al. Assessment of the influence of hydrogen nonexcretion on the usefulness of the hydrogen breath test and lactose tolerance test. Wien Klin Wochenschr 1996; 108:137-41.
9. Dandalides SM, Cavey W, Petras R, et al. Endoscopic small bowel mucosal biopsy: A controlled trial evaluating forceps size and biopsy location in the diagnosis of normal and abnormal mucosal architecture. Gastrointest Endosc 1989; 35:197-200.
10. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, et al. Meta-analysis: Capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22:595-604.
11. Daum S, Wahnschaffe U, Glasenapp R, et al. Capsule endoscopy in refractory celiac disease. Endoscopy 2007; 39:455-8.
12. Nylund K, Qdegaard S, Hausken T, et al. Sonography of the small intestine. World J Gastroenterol 2009; 15:1319-30.
13. Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, et al. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. Gut 2011; 60:902.

Bölüm 3

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIKLARINDA DİYARE

Resul KAHRAMAN¹

GİRİŞ

İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH) gastrointestinal sistemin kronik tekrarlayan ataklarla seyreden inflamatuvar hastalıklarıdır. Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı (CH) olmak üzere iki major alt gruba ayrılır. Bu hastalıkların etiyolojisinde genetik faktörler, çevresel faktörler, immünolojik faktörler rol oynamaktadır (1). İBH etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığı olan bireylerde stres, non steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımı gibi çevresel faktörler, immün sistemdeki dengenin bozulması ve bağırsak florasındaki bozulmanın hastalığı ortaya çıkardığı düşünülmektedir (2,3). İBH hastalarında klinik bulgular olarak tekrarlayan ishal, karın ağrısı, gastrointestinal kanama ve kilo kaybı en belirgin şikayetlerdir. Hastalığın en sık görülen bulgusu kronik tekrarlayan diyare ataklarıdır (4). Diyare; hastaların sosyal ve iş yaşamını ciddi olarak etkileyen hayat kalitesini bozan en önemli yakınmadır (5). İnflamatuvar bağırsak hastalığındaki ishalin nedenler arasında mukozal inflamasyon, intestinal iyon transportundaki bozulma, mukozal epitel bariyer fonksiyonlarında bozulma, malabsorbsiyon, intestinal bakteriyel aşırı çoğalma sayılabilir (6,7). Hastalıklardaki enflamasyonun şiddeti ile orantılı olarak ataklar sırasında ishal şiddetlenirken remisyon dönemlerinde ise ishal şikayetleri düzelir. İnce bağırsağın etkilendiği Crohn hastalığında sulu diyare daha belirgin iken kolonik tutulumlu CH ve ÜK hastalarında ise kanlı diyare görülebilir. Rektum ve sigmoid kolon tutulumuna bağlı olarak tenezzüm hissi, acil tuvalet hissi, inkontinans görülebilir (4,8).

¹ Uzman Hekim, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Umranıye Eğitim Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, drkahraman@hotmail.com

Tablo 3: Ülseratif Kolit Hastalarında Cerrahi Endikasyonları

Ülseratif Kolit Hastalarında Cerrahi Endikasyonlar

Kontrol edilemeyen masif kolonik kanama
Toksik Megakolon
Kolonik perforasyon
Medikal tedaviye refrakter Fulminan hastalık
Medikal tedavinin yan etkiler nedeniyle tolere edilememesi
Kolonda displazi veya karsinom saptanması
Sistemik komplikasyonlar
Darlığa bağlı ileus gelişmesi

KAYNAKLAR

1. Ananthakrishnan AN, Bernstein CN, Iliopoulos. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):39-49. doi:10.1038/nrgastro.2017.136.
2. Zhang M, Sun K, Wu Y et al. Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2017;8:942. doi:10.3389/fimmu.2017.
3. Shouval DS, Rufo PA. The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *JAMA pediatrics*. 2017;171(10):999–1005. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.
4. Wenzl HH. Diarrhea in chronic inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(3):651–75. doi:10.1016/j.gtc.2012.06.006. PMID: 22917170.
5. De Boer AG, Bennebroek Everts F, Stokkers PC. Employment status, difficulties at work and quality of life in inflammatory bowel disease patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;28(10):1130-6. doi: 10.1097/MEG.0000000000000685.
6. Priyamvada S, Gomes R, Gill RK. Mechanisms Underlying Dysregulation of Electrolyte Absorption in Inflammatory Bowel Disease-Associated Diarrhea. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2926–35. doi:10.1097/MIB.0000000000000050.
7. Binder HJ. Mechanisms of diarrhea in inflammatory bowel diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1165:285–93. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04039.x.
8. T Wilkins, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *Am Fam Physician*. 2011;84:1365-1375.
9. Ward JB, Keely SJ, Keely SJ. Oxygen in the regulation of intestinal epithelial transport. *J Physiol*. 2014;592(12):2473–89. doi:10.1113/jphysiol.2013.270249. PMID: 24710059
10. Ghishan FK, Kiela PR. Epithelial transport in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):1099–109. doi:10.1097/MIB.0000000000000029
11. Seidler U, Lenzen H, Cinar A. Molecular mechanisms of disturbed electrolyte transport in intestinal inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1072:262–75. doi:10.1196/annals.1326.024.
12. Rocha F, Musch MW, Lishansky L. IFN-gamma downregulates expression of Na(+)/H(+) exchangers NHE2 and NHE3 in rat intestine and human Caco-2/bbe cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280(5):C1224–32. doi:10.1152/ajpcell.2001.280.5.C1224.
13. Amin MR, Orenuga T, Tyagi S. Tumor necrosis factor-alpha represses the expression of NHE2 through NF-kappaB activation in intestinal epithelial cell model, C2BBel. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(3):720–31. doi:10.1002/ibd.21419. PMID: 20722069. [PMC free article] [PubMed]

[CrossRef] [Google Scholar]

14. Sullivan S, Alex P, Dassopoulos T et al. Downregulation of sodium transporters and NHERF proteins in IBD patients and mouse colitis models: potential contributors to IBD-associated diarrhea. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(2):261–74. doi:10.1002/ibd.20743.
15. Amin MR, Malakooti J, Sandoval R. IFN-gamma and TNF-alpha regulate human NHE3 gene expression by modulating the Sp family transcription factors in human intestinal epithelial cell line C2BBel1. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;291(5):C887–96. doi:10.1152/ajpcell.00630.2005. PMID: 16760259
16. Firsov D, Gautschi I, Merillat AM. The heterotetrameric architecture of the epithelial sodium channel (ENaC). *EMBO J*. 1998;17(2):344–52. doi:10.1093/emboj/17.2.344. PMID: 9430626
17. Amasheh S, Barmeyer C, Koch CS et al. Cytokine-dependent transcriptional down-regulation of epithelial sodium channel in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126(7):1711–20. PMID: 1518816
18. Zeissig S, Bergann T, Fromm A. Altered ENaC expression leads to impaired sodium absorption in the noninflamed intestine in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1436–47. PMID: 18355814.
19. Greig ER, Boot-Handford RP, Mani V. Decreased expression of apical Na⁺ channels and basolateral Na⁺, K⁺-ATPase in ulcerative colitis. *J Pathol*. 2004;204(1):84–92. PMID: 15307141.
20. Ghishan FK, Kiela PR. Epithelial transport in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(6):1099–109. doi:10.1097/MIB.000000000000029. PMID: 24691115
21. Allgayer H, Kruis W, Paumgartner G. Inverse relationship between colonic (Na⁺ + K⁺)-ATPase activity and degree of mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 1988;33(4):417–22.
22. Odenwald MA, Turner JR. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2017;14(1):9–21. doi:10.1038/nrgastro.
23. Bischoff SC, Barbara G, Buurman W. Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:189. doi:10.1186/s12876-014-0189-7.
24. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Jan 5;12(1):17–31. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx101.
25. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth Det al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1;11(7):769–784. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx009.
26. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Jan 5;12(1):1–16. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx061.

Bölüm 4

ÇÖLYAK HASTALIĞINDA DİYAREYE YAKLAŞIM

Anıl UÇAN¹

GİRİŞ

Çölyak hastalığı gluten ile gluten eşleniği diğer proteinlere maruziyet sonrası ortaya çıkan, proximal ince barsak yerleşimli mukozal inflamasyon patogenezi, villüs atrofi ve kript hiperplazisi histolojisi ve glutensiz diete geçtikten sonra düzelen kronik ishal ve malabsorbsiyon ile seyreden bir hastalıktır (1). Çölyak hastalığının teşhisi çölyak hastalığı açısından risk faktörleri olan diğer aile bireyleri açısından da önem taşır. Çölyak hastalığının patogenezinde yalnızca genetik faktörler değil, çevresel ve immünolojik faktörler de yer alır. Ancak çölyak hastalığının oluşumunda insan lökosit antijenleri (HLA) denilen genler ile kuvvetli bağlantıların olduğu bilinmektedir .

Çölyak hastalığı kendini sıklıkla pediatrik yaş grubunda ve gluten içeren tahılların diyetle eklenmesi ile erken yaşta ve çoğunlukla kusma, kilo kaybı, büyüme geriliği ve gelişme geriliği, kronik diyare ve buna ikincil gerçekleşen emilim ve sindirim problemleri ile göstermektedir. Bu bilinen klinik prezentasyon, erişkinlerde tamamen farklı olarak 'atipik çölyak' diye adlandırılan ve barsak dışı şikayetlerin ön sırada olduğu bir tablo olarak kendini gösterebilir (2). Çölyak hastalığının günümüzde etkisi kanıtlanan tek tedavisi yaşam boyu glutensiz diet uygulanması olsa da özellikle beslenme alışkanlıklarının yaş ile beraber değişimin zorluğu, enteriyel gıdalarda yaygın şekilde gluten varlığı ve glutensiz gıdalara ulaşımın zorluğu hastalığın tedavisinde hastaların motivasyonunu ve remisyonunu geciktiren en önemli nedenlerdir (3,4). Her yaş grubunda değişik klinik tablolarda görülebilen bu hastalığa multidisipliner ve sorgulayıcı bir yaklaşım gerekmektedir.

¹ İç Hastalıkları Uzmanı, Eskişehir Şehir Hastanesi, anil-ucan@hotmail.com

olmak üzere, deneyimli klinisyenler tarafından yeniden gözden geçirilmelidir. Tanı netleştikten sonra diet konusundaki sorunlar üzerinde çalışılabilir.

Hastalarda histolojik iyileşme aylar ve yıllar içerisinde gerçekleşir ve hastaların diyet tedavisine uyumunun düşük olduğu gözlenirse de, yaklaşık %95'i glutensiz diyeti sürdürmenin sonucu günler ve haftalar içinde klinik iyileşme hissederler (24,25). Çölyak hastaları ve ailelerinin tedavi motivasyonu sürekli izlenmeli, tekrarlayan diyet eğitimleri verilmelidir. Hastalığın takibinde rutin endoskopi önerilmez fakat hastalar antikör değerleri normalleşene kadar 3-6 aylık takiplere alınmalıdır (26).

Sonuç olarak; halen hastalık hakkında aşı geliştirme, toksik olmayan gluten içeren ve immunitiyi daha az tetikleyen tahılların üretilmesi üzerinde çalışmalar devam edilmektedir. Glutensiz diyetle alternatif olarak glutenin toksik olmayan parçalanmasını sağlayan bakteriyel oligopeptidaz kullanımı pH bağımlı etkilerine rağmen umut verici bir alternatif olabilir (27). Hastalığın tedavisindeki yapılacak araştırmaların amaçlarından biri de aşı veya immunterapi yoluyla glutensiz diyet olmadan uzun süre remisyon sağlamak olmalıdır.

Sonuç olarak Çölyak hastalığının bir çok sistemi etkilemesi ve tedavisinde çok fazla değişken barındırması nedeniyle multidisipliner bir yaklaşım şarttır.

KAYNAKLAR

1. SERİN Y, AKBULUT G. Celiac Disease and the Contemporary Approach to Gluten-Free Diet Treatment. *Türkiye Klin J Heal Sci* [Internet]. 2017 [cited 2019 Sep 25];2(3):192–200. Available from: <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-celiac-disease-and-the-contemporary-approach-to-gluten-free-diet-treatment-76788.html>
2. Rodrigo-Sáez L, Fuentes-Álvarez D, Pérez-Martínez I, Alvarez-Mieres N, Niño-García P, de-Francisco-García R, et al. Differences between pediatric and adult celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* [Internet]. 2011 May [cited 2019 Sep 25];103(5):238–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21619387>
3. Koehler P, Wieser H, Konitzer K. Celiac disease and gluten : multidisciplinary challenges and opportunities [Internet]. Elsevier Science; 2014 [cited 2019 Sep 25]. 273 p. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=DAR0AwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=-Koehler+P,+Wieser+H,+Konitzer+K.+Treatment+of+celiac+disease.&ots=D57Xr7qm0p&sig=iGmTPsmSQc4iB-8pGJSr-TRvDyk&redir_esc=y#v=onepage&q=Koehler P%2C Wieser H%2C Konitzer K
4. Zarkadas M, Cranney A, Case S, Molloy M, Switzer C, Graham ID, et al. The impact of a gluten-free diet on adults with coeliac disease: results of a national survey. *J Hum Nutr Diet* [Internet]. 2006 Feb [cited 2019 Sep 25];19(1):41–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-277X.2006.00659.x>
5. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac Disease: From Pathogenesis to Novel Therapies. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Sep 25];137(6):1912–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19766641>
6. Dalgıç B, Sarı S, Özcan B, Baştürk B, Eğritaş Ö, Ensari A, et al. Türk çocuklarında çölyak hastalığı ile ilişkili olası etmen ve belirtilerin değerlendirilmesi. *Türk Pediatr Arşivi* [Internet]. 2011 Dec 15 [cited 2019 Sep 25];46(4):323–30. Available from: <http://www.turkpediatriarsivi.com/jvi.aspx?un=TPA-02439>

7. Vilppula A, Collin P, Mäki M, Valve R, Luostarinen M, Kerkelä I, et al. Undetected coeliac disease in the elderly. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2008 Oct [cited 2019 Sep 25];40(10):809–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467196>
8. Rashtak S, Murray JA. Celiac disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2009 Sep [cited 2019 Sep 25];38(3):433–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19699406>
9. Lad R, Jacobson K. The changing face of celiac disease. *Paediatr Child Health* [Internet]. 2001 Nov [cited 2019 Sep 25];6(9):644–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20084136>
10. Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 Jan 17 [cited 2019 Sep 25];346(3):180–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796853>
11. Peters U, Schneeweiss S, Trautwein EA, Erbersdobler HF. A Case-Control Study of the Effect of Infant Feeding on Celiac Disease. *Ann Nutr Metab* [Internet]. 2001 [cited 2019 Sep 25];45(4):135–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11463995>
12. Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, Persson LÅ. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2019 Sep 25];75(5):914–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11976167>
13. Molberg Ø, McAdam S, Lundin KEA, Kristiansen C, Arentz-Hansen H, Kett K, et al. T cells from celiac disease lesions recognize gliadin epitopes deamidated in situ by endogenous tissue transglutaminase. *Eur J Immunol* [Internet]. 2001 May [cited 2019 Sep 25];31(5):1317–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11465088>
14. Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* [Internet]. 2019 Jul 23 [cited 2019 Sep 25];17(1):142. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31331324>
15. Kamycheva E, Goto T, Camargo CA. Celiac disease is associated with reduced bone mineral density and increased FRAX scores in the US National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoporos Int* [Internet]. 2017 Mar 6 [cited 2019 Sep 25];28(3):781–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27714440>
16. American Academy of Family Physicians. TD, Viera AJ. American family physician. [Internet]. Vol. 89, American Family Physician. American Academy of Family Physicians; 1970 [cited 2019 Sep 28]. 99–105 p. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2014/0115/p99.html>
17. TAYLOR KB, TRUELOVE SC, THOMSON DL, WRIGHT R. An immunological study of coeliac disease and idiopathic steatorrhoea. Serological reactions to gluten and milk proteins. *Br Med J* [Internet]. 1961 Dec 30 [cited 2019 Sep 28];2(5269):1727–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13919978>
18. Dahlbom I, Olsson M, Forooz NK, Sjöholm AG, Truedsson L, Hansson T. Immunoglobulin G (IgG) Anti-Tissue Transglutaminase Antibodies Used as Markers for IgA-Deficient Celiac Disease Patients. *Clin Vaccine Immunol* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2019 Sep 28];12(2):254–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699419>
19. LEWIS NR, SCOTT BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Jan [cited 2019 Sep 28];31(1):73–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664074>
20. Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, et al. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2019 Sep 28];64(4):469–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12651074>
21. Kagnoff MF. AGA Institute Medical Position Statement on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2006 Dec [cited 2019 Sep 28];131(6):1977–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508506022268>
22. Leffler DA, Dennis M, Hyett B, Kelly E, Schuppan D, Kelly CP. Etiologies and Predictors of Diagnosis in Nonresponsive Celiac Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2007 Apr [ci-

- ted 2019 Sep 28];5(4):445–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382600>
23. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu T, Murray JA. Clinical Staging and Survival in Refractory Celiac Disease: A Single Center Experience. *Gastroenterology* [Internet]. 2009 Jan [cited 2019 Sep 28];136(1):99–107. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18996383>
 24. HALL NJ, RUBIN G, CHARNOCK A. Systematic review: adherence to a gluten-free diet in adult patients with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 Aug 15 [cited 2019 Sep 28];30(4):315–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19485977>
 25. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Oct 25 [cited 2019 Sep 28];357(17):1731–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960014>
 26. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2006 Dec [cited 2019 Sep 28];131(6):1981–2002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087937>
 27. Pyle GG, Paaso B, Anderson BE, Allen DD, Marti T, Li Q, et al. Effect of pretreatment of food gluten with prolyl endopeptidase on gluten-induced malabsorption in celiac sprue. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2005 Jul [cited 2019 Sep 28];3(7):687–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206502>

Bölüm 5

AKUT ENFEKTİF GASTROENTERİT

Orçun BARKAY¹

GİRİŞ

Diyare tanımı çeşitlilik göstermekle beraber genellikle dışkının içerdiği su oranının %85'ten daha fazla olması, erişkinlerde günlük dışkı miktarının 200-250 gram üzerine çıkması şeklinde tanımlanmaktadır. Ancak burada klinik önem taşıyan durum, hastanın günlük dışkılama sayısının artmış olmasıdır. Bu durum mutlaka anamnezde dikkatlice irdelenmelidir.

EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

İshaller enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan nedenlerden kaynaklanabilmektedir. Akut ishallerin nedeni çoğunlukla enfeksiyöz etkenlerdir. Bakteri, virüs ya da parazit nedeni olabilmektedir. Gastrointestinal enfeksiyonlar, özellikle de enfeksiyöz diyareler, bütün dünyada üst solunum yolları enfeksiyonlarından sonra en sık görülen enfeksiyonlardır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre akut ishaller ilk beş ölüm nedeni içinde yer almaktadır. Akut enfeksiyöz diyareler yılda yaklaşık 2.5 milyon ölüme neden olmaktadır. Gelişmemiş ülkelerde çocuklar, gelişmiş ülkelerde ise yaşlılar ve immunsupresifler risk altındadır (1). Epidemiyolojik incelemede çevresel, kişisel ve mikroorganizmaya ait faktörlerin hastalığın oluşumunda rol oynadığı gözlenmektedir. Çevresel faktör olarak; çevrenin hijyen ve temizleme işlemlerinin yetersizliği ve kalabalık yaşam muhakkak ki ishal dahil her enfeksiyon gelişimi ve yayılımı için bir risk faktörüdür. Kişinin steroidler gibi immünsupresif ilaç kullanımı, mide asiditesini azaltan ilaç kullanımı, barsak florasını bozacak antibiyotik kullanılması, hücrel bağışıklığı azaltan hastalığının bulunması vb. gibi aslında immunsupresyon başlığı altında toplanabilecek durumlar ise kişisel fak-

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, o.barkay1985@gmail.com

hale edilebilir. Yeni geliştirilen düşük ozmolariteli ORS (75mEq/L sodyum ve 75 mmol/L glukoz) ile en şiddetli ishal vakalarında bile parenteral sıvı replasmanı gereksiniminin klasik ORS'ye göre %33 oranında azaldığı tespit edilmiştir (12). Glutamin içeren ORS ile de daha iyi sonuçlar alındığı görülmüştür (4). Ayrıca bu yöntemle elektrolit kaybı da minime indirilmiş olmaktadır. İkinci önemli nokta ise hastanın antimikrobiyal ihtiyacının olup olmadığının belirlenmesidir çünkü çoğu enfeksiyöz ishalde dahi antimikrobiyal gerekli değildir. Mümkünse öncelikle destek tedavisi başlanmalı, gaita mikroskopisi ve kültürü istenmeli, mikroskopide enflamatuvar tipte ishal düşünülürse en sık izole edilen organizmalar ve direnç oranları göz önünde bulundurularak antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Bu bağlamda ülkemiz koşulları için en uygun olan antimikrobiyal grubu kinolonlardır (13-15). Kinolonların kullanılmadığı durumlarda alternatif tedavi olarak azitromisin, rifaksimın gibi ajanlar kullanılabilir (4, 16). Unutulmaması gereken önemli bir nokta da antiperistaltik, antikolinergik ajanların enfeksiyöz ishal tedavisinde kullanılmamasıdır. Aksi takdirde toksik megakolon gelişme riski ve enfeksiyon süresinin uzama riski mevcuttur.

Sonuç olarak; akut enfektif gastroenteritler halen dünyada ve ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olarak göze çarpmaktadır. Erken tanı ve tedavi ile morbidite ve mortalite kolaylıkla engellenebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dupont LH. (1999). Diarrhea and gastroenteritis. In Root KR, Waldvogel F, Corey L, Stamm WE (Eds.), *Clinical infectious diseases, a practical approach*. (pp. 581). New York: Oxford University Press.
2. Kurt H, Gündeş S, Geyik MF. (2016). Enfeksiyon Hastalıkları. (2). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
3. Willke Topcu A, Söyletir G, Doğanay M. (2017). *Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. (4). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri
4. Steiner TS, Guerrant RL. (2010). Principles and syndromes of enteric infection. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.), *Principles and practice of infectious diseases*. (pp. 1335-51). Philadelphia: Churchill Livingstone.
5. Guerrant RL, Araujo V, Soare E, et al. Measurements of fecal lactoferrin as a marker of fecal leucocytes. *J Clin Microbiol*. 1992;30:1238-42.
6. Okhuysen PC, Clinton White AC Jr. Parasitic infections of the intestines. *Curr Opin Infect Dis*. 1999;12(5):467-72.
7. Rossignol JF. Parasitic gut infections. *Curr Opin Infect Dis*. 1998;11:597.
8. Guerrant RL. Bacterial and protozoal gastroenteritis. *N Eng J Med*. 1991;325(5):327-40.
9. Bandreas CJ, Dupont LH. (2004). Approach to the patient with diarrhea. In Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (Eds.), *Infectious Diseases*. (pp. 597-603). Philadelphia: WB Saunders Company.
10. Jones TF, Gerner Smidt P. Nonculture diagnostic tests for enteric diseases. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(3):513-14.
11. Tam CC, O'Brien SJ, Tompkins DS, et al. Changes in causes of acute gastroenteritis in the united kingdom over 15 years: microbiologic findings from 2 prospective, population based studies of infectious intestinal disease. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1275-86.

12. World Health Organization. Essential medicines and health products information portal. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4950e/2.4.html#Js4950e.2.4> (Erişim Tarihi: 01.08.2019)
13. Parlak M, Bayram Y, Çıkman A, ve ark. Kan ve dışkı örneklerinden izole edilen salmonella ve shigella suşları ve antibiyotiklere direnç oranları. *ANKEM Derg.* 2012;26(3):126-30.
14. Çelik C, Gözel MG, Dayı F, ve ark. 2002-2011 yılları arasında dışkı örneklerinden izole edilen shigella türleri ve antibiyotiklere direnç dağılımları. *ANKEM Derg.* 2012;26(3):143-47.
15. Feierl G, Berghold C, Fürpa BT, et al. Further increase in ciprofloxacin-resistant campylobacter jejuni/coli in styria, austria. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5:59.
16. Dupont LH. New antibacterial agents in the management of acute infectious diarrhea. *Clinical Updates In Infectious Diseases.* 2004;7(2):1-4.

Bölüm 6

PARAZİTER ENFEKSİYONLAR

Özlem GENÇ¹

GİRİŞ

Özelikle gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyöz diyareler önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre; diyare dünya çapında ölümlerin %4'ünde sorumlu olup, her yıl gelişmiş ülkelerde başta çocuklar olmak üzere 2,2 milyon kişiyi etkilemektedir. Güneydoğu Asya ve Afrika'da diyare, sırasıyla tüm ölümlerin %8,5 ve %7,7'sinden sorumludur (1). Enfeksiyöz diyare etkenleri içinde en sık bakteriler ve virüsler tespit edilmesine rağmen protozoon ve helmintler de daha az oranda bulunabilmektedir. Parazitler, hem akut hem de kronik diyareye sebep olabilmekte ve nadiren de olsa ciddi klinik tablolara yol açabilmektedirler. Akut parazitler diyarelerin en sık sebebi *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium spp* ve *Dientomeoba fragilis* olarak sıralanabilir. Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde gastrointestinal patojenlerin prevalansını araştıran ve 1980 ve 2010 yılları arasında yayımlanan 60 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde; gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde 0-12 yaş çocuklarda en sık saptanan parazitin *G.intestinalis* (prevalans: %0,1-2,7 arasında) olduğu bildirilmiştir. Yine aynı meta-analizde; 12 yaştan büyük hastalarda gelişmiş ülkelerde *Cryptosporidia* ve *G.intestinalis*'in (prevalans: %0,3) en sık tespit edilen parazitler olduğu, gelişmekte olan ülkelerde ise özellikle Sahra-altı Afrika ülkeleri başta olmak üzere ilk sıralarda *Blastocystis spp.* ve *E.histolytica*'nın da yer aldığı belirtilmiştir (2).

Diyareli Olgulara Genel Yaklaşım

Akut, persistan yada kronik diyarede öncelikle; hastanın detaylı anamnezinin alınması önemlidir. Protozoon ve helmintlerin en sık bulaşma sebebi olan; kirli

¹ Doktor Öğretim Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ozlem.genç@ksbu.edu.tr

lar yoluyla trakeaya ulaşan larvalar tekrar yutulur ve bağırsaklarda erişkin forma dönüşür. Çoğu hastada semptom yoktur, yada hafif karın ağrısı, kronik diyare ve malabsorbsiyon gözlenir. İntestinal kanalda, biliyer veya pankreatik kanallarda mekanik obstrüksiyonlara sebep olabilir (13). Tedavide albendazol, mebendazol kullanılmaktadır.

Kancalı helmintler *A.duodenale* ve *N.americanus*, ince bağırsakta yaşarlar ve kan emerek yaşamlarını sürdürürler. Bu parazitlerin enfeksiyonlarında anemi en sık gözlenen semptomdur. Hastalarda nadiren gastrointestinal bulgular gözlenmektedir (13). Tanı dışkıda yumurtalarının gösterilmesi ile konulur. Tedavide albendazol ve mebendazol etkin ilaçlardır.

T.trichiura kalın bağırsağı enfekte eder ve yumurtalarının kontamine yiyeceklerle alınmasıyla bulaşır. Çoğu enfeksiyon asemptomatiktir. Nadiren kanlı diyare ile karakterize dizanteri sendromuna ve rektal prolapsusa sebep olabilmektedir. Dizanteri sendromu genellikle çocuklarda gözlenmektedir (47). Dışkıda yumurtaların görülmesi tanı koydurucudur. Bazen kolonoskopi sırasında helmintler görülebilmektedir. Tedavi metranidazol yada albandezol ile yapılmaktadır.

T.saginata larva içeren az pişmiş yada çiğ sığır etinin, *T.solium*'da aynı özellikteki domuz etinin yenmesi ile bulaşmaktadır. Semptomlar minimaldir veya oldukça hafiftir. Kronik diyare ve abdominal rahatsızlık gibi semptomları olanlarda bu parazitler de düşünülmelidir. Tanı direkt mikroskopide yumurtaların dışkıda gösterilmesidir. Tedavide prazikuantel ilk seçenektir.

Schistosoma'lar üriner ve hepatobiliyer sistemi enfekte eden trematodlardır. Nadiren gastrointestinal semptomlara sebep olurlar. *S.mansonii*'nin dışkıda ve *S.haematobium*'un idrarda yumurtalarının görülmesi tanı koydurucudur. Tedavide prazikuantel tercih edilecek olan ilk antiparaziter ilaçtır.

KAYNAKLAR

1. WHO (2016). *Water related diseases*. Geneva (Switzerland): (01.07.2019 tarihinde https://www.who.int/water_sanitation_health/diseases-risks/diseases/diarrhoea/en/ adresinden ulaşılmıştır).
2. Fletcher SM, McLaws ML, Ellis JT. Prevalance of gastrointestinal pathogens in developed and developing countries: systematic review and meta-analysis. *J Public Health Res*. 2013;16;2(1):42-53. Doi: 10.4081/jphr.2013.e9.
3. Sell J, Dolan B. Common gastrointestinal infection. *Prim Care Clin Office Pract*. 2018;45(3):519-532. Doi: 10.1016/j.pop.2018.05.008.
4. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları: Bulaşıcı Hastalıklar Tanı Rehberi. Akut sendromik yaklaşım rehberi, Akut gastroenterit. Standart No: SY-01. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No:934, Ankara, 2014.
5. Kaiser L, Surawicz CM. Infectious causes of chronic diarrhoea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Oct;26(5):563-71. Doi: 10.1016/j.bpg.2012.11.001.
6. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical

- Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2017;65(12):e45–e80. Doi:10.1093/cid/cix669.
7. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları: Bulaşıcı Hastalıklar Tanı Rehberi. Akut sendromik yaklaşım rehberi, Dışkı örneklerinin parazitolojik incelenmesi. Standart No: P-ÖY-01. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No:934, Ankara, 2014.
 8. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. PLoS One. 2013;8(9):e72788. Doi: 10.1371/journal.pone.0072788. eCollection 2013.
 9. Ryan U, Caccio CM. Zoonotic potential of *Giardia*. Int J Parasitol. 2013;43:943-956. Doi: 10.1016/j.ijpara.2013.06.001.
 10. Muhsen K, Levine MM. A systematic review and meta-analysis of the association between *Giardia lamblia* and endemic pediatric diarrhea in developing countries. Clin Infect Dis. 2012;55(suppl 4):S271-S293. Doi: 10.1093/cid/cis762.
 11. Gale AR, Wilson M. Diarrhea initial evaluation and treatment in the emergency department. Emerg Med Clin N Am. 2016;34:293-308. Doi: 10.1016/j.emc.2015.12.006.
 12. Einarsson E, Ma'ayeh S, Svard SG. An up-date on *Giardia* and giardiasis. Curr Opin Microbiol. 2016;34:47-52. Doi: 10.1016/j.mib.2016.07.019.
 13. Chifunda K, Kelly P. Parasitic infections of the gut in children. Pediatrtrics and International Child Health. 2019;39(1):65-72. Doi: 10.1080/20469047.2018.1479055.
 14. Cernikova L, Faso C, Hehl AB. Five Facts about *Giardia lamblia*. PLoS Pathog. 2018;14(9):e1007250. Doi: 10.371/journal.ppat.1007250.
 15. Bartelt LA, Sartor RB. Advances in understanding *Giardia*: determinants and mechanisms of chronic sequelae. F1000Prime Rep. 2015;7:62. Doi: 10.12703/P7-62.
 16. Yaman K, Taylan Özkan A, Akarsu G et al. Investigation of *Giardia intestinalis* in fresh stool specimens by using microscopy and EIA. Flora 2014;19(1):54-58.
 17. Ansell BR, McConville MJ, Ma'ayeh SY et al. Drug resistance in *Giardia duodenalis*. Biotechnol Adv. 2015;33(6 Pt 1):888-901. Doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.04.009.
 18. Ali IK. Intestinal amebae. Clin Lab Med. 2015;35(2):393-422. Doi: 10.1016/j.cll.2015.02.009.
 19. Plutzer J, Karanis P. Neglected waterborne parasitic protozoa and their detection in water. Water Research. 2016;101:318-332. Doi: 10.1016/j.watres.2016.05.085.
 20. Saidin S, Othman N, Noordin R. Update on laboratory diagnosis of amoebiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019; 38 (1): 15-38. Doi: 10.1007/s10096-018-3379-3.
 21. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları: Bulaşıcı Hastalıklar Tanı Rehberi. Akut sendromik yaklaşım rehberi, Amibiyazın mikrobiyolojik tanısı. Standart No: P-MT-01. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No:934, Ankara, 2014.
 22. Fotedar R, Stark D, Beebe N, et al. Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. Clin Microbiol Rev. 2007;20:511-532.
 23. Kantor M, Abrantes A, Estevez A, et al. Entamoeba histolytica: Updates in clinical manifestation, pathogenesis, and vaccine development. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:4601420. Doi: 10.1155/2018/4601420.
 24. Marie C, Petri WA Jr. Amoebic dysentery. BMJ Clin Evid. 2013; pii: 0918.
 25. Ulusal Mikrobiyoloji Standartları: Bulaşıcı Hastalıklar Tanı Rehberi. Cryptosporidium türlerinin mikrobiyolojik tanısı. Standart No: P-MT-03. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No:934, Ankara, 2014.
 26. Eckert J. Protozoa. In: Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinkernagel RM (eds). Medical Microbiology. Thieme New York, USA. 2005, p.476-542.
 27. Wang RJ, Li JQ, Chen YC. Widespread occurrence of *Cryptosporidium* infection in patients with HIV with HIV/AIDS: Epidemiology, clinical feature, diagnosis, and therapy. Acta Trop. 2018;187:257-263. Doi: 10.1016/j.actatropica.2018.08.018.
 28. Wang ZD, Liu Q, Liu HH, et al. Prevalence of *Cryptosporidium*, *microsporidia* and *Isospora* infection in HIV-infected people: A global systematic review and meta-analysis. Parasit Vectors. 2018;11(1):28. doi: 10.1186/s13071-017-2558-x.

29. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet*. 2013;382(9888):209-22. Doi: 10.1016/S0140-6736(13) 60844-2.
30. Mahmoudi MR, Ongerth JE, Karanis P. *Cryptosporidium* and cryptosporidiosis: The Asian perspective. *Int J Hyg Environ Health*. 2017;220(7):1098-1109. Doi: 10.1016/j.ijheh.2017.07.005.
31. Dabas A, Shah D, Bhatnagar S, et al. Epidemiology of *Cryptosporidium* in pediatric diarrheal illnesses. *Indian Pediatr*. 2017;54(4):299-309.
32. Chalmer RM, Katzer F. Looking for *Cryptosporidium*: the application of advances in detection and diagnosis. *Trends Parasitol* 2013;29(5):237-251. Doi: 10.1016/j.pt.2013.03.001.
33. Fletcher SM, Stark D, Harkness J, et al. Enteric protozoa in the developed world: A public health perspective. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(3):420-49. Doi: 10.1128/CMR.05038-11.
34. Checkley W, White AC Jr, Jaganath D, et al. A review of global burden, novel diagnostic, therapeutics and vaccine targets for *Cryptosporidium*. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):85-94. Doi: 10.1016/S1473-3099(14) 70772-8.
35. Cama AV, Mathison BA. Infection by intestinal *Coccidia* and *Giardia duodenalis*. *Clin Lab Med*. 2015;35(2):423-444. Doi: 10.1016/j.cll.2015.02.010.
36. Lai KK, Goynes HE, Hernandez-Gonzalo D, et al. *Cystoisospora belli* infection of gallbladder in immunocompetent patients: A clinicopathologic review of 18 cases. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(8):1070-4. Doi: 10.1097/PAS.0000000000000660.
37. McHardy IH, Wu M, Shimizu-Cohen R, et al. Detection of intestinal protozoa in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol*. 2014;52(3):712-20. Doi: 10.1128/JCM.02877-13.
38. Chain-Bonila. Epidemiology of *Cyclospora cayentanensis*: A review focusing in endemic areas. *Acta Trop*. 2010;115(3):181-193. Doi: 10.1016/j.actatropica.2010.04.001.
39. Helmy MMF. *Cyclospora cayentanensis*: a review, focusing on some of the remaining questions about cyclosporiasis. *Infect Disord Drug Targets*. 2010;10(5):368-375.
40. Wong ZW, Faulder K, Robinson JL. Does *Dientamoeba fragilis* cause diarrhea? A systematic review. *Parasitol Res*. 2018;117(4):971-980. Doi: 10.1007/s00436-018-5771-4.
41. Aykur M, Caliskan-Kurt C, Dirim Erdogan D, et al. Investigation of *Dientamoeba fragilis* prevalence and evaluation of sociodemographic and clinical features in patients with gastrointestinal symptoms. *Acta Parasitol*. 2019;64(1):162-170. doi: 10.2478/s11686-018-00017-5.
42. Stark D, Barrat J, Chan D, et al. *Dientamoeba fragilis*, the neglected *Trichomonad* of the human bowel. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):553-80. Doi: 10.1128/CMR.00076-15.
43. Garcia LS. *Dientamoeba fragilis*, one of the neglected intestinal protozoa. *J Clin Microbiol*. 2016;54(9):2243-50. Doi: 10.1128/JCM.00400-16.
44. Guillet LJV, Saul Z, Miljkovic G, et al. *Strongyloides stercoralis* among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected patients in the United States of America: A case report and review of literature. *Am J Case Rep*. 2017 Apr 3;18:339-346. Doi: 10.12659/ AJCR.902626.
45. Van Lieshout L, Roestneberg M. Clinical consequences of new diagnostic tools for intestinal parasites. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:520-528. Doi: 10.1016/j.cmi.2015.03.015.
46. Natrajan K, Medisetty M, Gawali R, et al. Strongyloidosis hyperinfection syndrome in an HIV-infected Patient: A rare manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Case Rep Infect Dis*. 2018;6870768. Doi: 10.1155/2018/6870768.
47. Zeehaida M, Zueter A, Zairi NZ, et al. *Trichuris* dysentery syndrome: Do we learn enough from case studies? *Trop Biomed*. 2015 Sep;32(3):545-50.

Bölüm 7

TÜBERKÜLOZ, YERSİNİA VE AMİP ENFEKSİYONLARINDA DİYARE

Eyüp ARSLAN¹

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ishali, 24 saatte üç veya daha fazla yumuşak veya sıvı dışkılama veya bir kişi için normalden daha sık dışkılama olarak tanımlar (1).

Enfeksiyöz ishaller, yetersiz sağlık sistemi ve hijyenin olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde daha sık ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte; ekonomik gelişme, küresel seyahat, gıda ithalatı, gıdaların toplu üretim ve dağıtımı, nüfusun geniş kesimlerine hizmet eden belediye su sistemleri, eğlence amaçlı su tesisleri ve çocuk bakımının yaygın olarak kullanılması enterik patojenlerin varlığını koruması ve iletilmesi için fırsatlar yaratır. Diğer risk faktörleri arasında hastaneye yatış, hayvan maruziyetleri ve bazı cinsel uygulamalar yer almaktadır. Kirlenmiş yiyecek ve suya bağlı salgınlar ve enfekte insanlarla ve hayvanlarla temas devam ettiği sürece enfeksiyöz ishaller önemli bir sağlık sorunu olmaya devam edecektir.

Sonuç olarak tüm yaş gruplarında akut veya persistan enfeksiyöz diyareye neden olabilen patojenlerle endemik ve salgınla ilişkili enfeksiyonların geniş çeşitliliği nedeniyle dünyada ciddi bir ishal yükü ortaya çıkmaktadır (2). Bu bölümde *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia enterocolitica* ve *Entamoeba histolytica* kaynaklı diyareler anlatılacaktır.

TÜBERKÜLOZDA DİYARE

Mycobacterium tuberculosis, tüberküloza (TB) neden olur ve dünya çapında erişkinlerde ölüme neden olan HIV'den sonra en sık ikinci enfeksiyon nedenidir. İnsan konakçı olup *M. tuberculosis* için doğal bir rezervuar görevi görür. Organizmanın latent bir enfeksiyon oluşturması, dünyadaki bireylerin neredeyse üçte birine yayılmasını sağlamıştır (3).

¹ Uzman Doktor, Bismil Devlet Hastanesi, dreyuparslan@hotmail.com

sitesi, mikroskopiden daha fazla duyarlılık ve erken enfeksiyonda ve endemik bölgelerde (serolojinin daha az yararlı olduğu durumlarda) teşhis potansiyeli gibi birçok avantaja sahiptir. *E. histolytica* ile *E. dispar* arasında ayırım yapılabilir.

Dolaylı hemagglütinasyon (IHA) en hassas serolojik analizdir. Semptomatik intestinal enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık yüzde 90'ında pozitifdir (34).

TEDAVİ

Tüm *E. histolytica* enfeksiyonları, semptomlar olmasa bile, invaziv hastalığın gelişme riski ve aile üyelerine yayılma riski göz önüne alındığında tedavi edilmelidir (24,34). Bağırsak amebiyazının tedavisinin amacı invaziv trofozoitleri ortadan kaldırmak ve organizmanın bağırsaktan geçişini durduraktır.

İnvaziv kolit genellikle metronidazolle (alternatif tedaviler arasında tinidazol, ornidazol ve nitazoksanit bulunur), ardından lümen içi kistleri ortadan kaldırmak için lümenal bir ajan (paromomisin, diiodohidroksikin veya diloxanid furoat) ile tedavi edilir. On günlük bir metronidazol kürü birçok vakada lümen içi enfeksiyonu ortadan kaldırır, ancak ikinci bir ajan hala gerekli olabilir. *E. histolytica* ile enfekte asemptomatik hastalar, sadece bir lümen içi ajan ile tedavi edilmelidir.

Metronidazol dozu yetişkinlerde 7 ila 10 gün boyunca günde üç kez ağız yoluyla 500 ila 750 mg ve çocuklarda 7 ila 10 gün boyunca üç bölünmüş dozda günde 35 ila 50 mg / kg'dır. Daha kısa süreli tedavi genellikle tavsiye edilmez. Metronidazol, gastrointestinal sistemden iyi emilir. İntravenöz tedavi, hasta oral ilaçlar alabildiği ve ince bağırsak emiliminde önemli bir kusuru olmadığı sürece önemli bir avantaj sunmaz. Metronidazolün alternatifleri arasında tinidazol (üç gün ağızdan günde 2 g) ve ornidazol vardır. Tinidazol kür oranları yüzde 90'ın üzerindedir (35). Tinidazol ayrıca metronidazolden daha iyi tolere edilir. Ancak, *E. histolytica*'nın dışkıdan temizlenmesinde tinidazolün metronidazolden üstün olup olmadığı kesin değildir (36).

Sonuç olarak; diyare ile başvuran hastalarda dışkılamanın vasfı, sıklığı, akut veya kronik olup olmadığı, eşlik eden semptom ve bulgular mutlaka sorgulanmalıdır. *Mycobacterium*, *Yersinia* ve *Entamoeba*'ya bağlı diyarelerde uygun antibiyoterapinin uygulanması önemlidir. Özellikle ekstraintestinal manifestasyonların da eşlik edebildiği bu enfeksiyonlarda multidisipliner yaklaşımla cerrahi tedavi seçeneklerinin de zamanında değerlendirilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization (WHO). Diarrhea. Available at: <http://www.who.int/topics/diarrhea/en/>. Accessed 15 January 2015.
2. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 IDSA Guidelines for the Diagnosis and Manage-

- ment of Infectious Diarrhea • CID 2017;65 (15 December)
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed on July 07, 2015).
 4. Sloot R, Schim van der Loeff MF, et al. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(9):1044.
 5. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Clinical practice. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1441.
 6. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120:305-15.
 7. Donoghue HD, Holton J. Intestinal tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 Oct;22(5):490-6.
 8. Debi U, Ravisankar V, Prasad KK, et al. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: revisited. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14831–14840. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14831
 9. Singh V, Jain AK, Agrawal AK, et al. Clinicopathological profile of abdominal tuberculosis. *Br J Clin Pract*. 1995;49(1):22.
 10. Rath P, Gambhire P. Abdominal Tuberculosis. *J Assoc Physicians India*. 2016;64(2):38.
 11. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1129. Ankara. 2019
 12. Tony J, Sunilkumar K, Thomas V. Randomized controlled trial of DOTS versus conventional regime for treatment of ileocecal and colonic tuberculosis. *Indian J Gastroenterol*. 2008 Jan;27(1):19-21.
 13. Park YS, Jun DW, Kim SH, et al. Colonoscopy evaluation after short-term anti-tuberculosis treatment in nonspecific ulcers on the ileocecal area. *World J Gastroenterol*. 2008 Aug;14(32):5051-8.
 14. El Qouqa IA, El Jarou MA, Samaha AS, et al. *Yersinia enterocolitica* infection among children aged less than 12 years: a case-control study. *Int J Infect Dis*. 2011 Jan;15(1):e48-53. Epub 2010 Dec 4.
 15. Ostroff SM, Kapperud G, Lassen J, et al. Clinical features of sporadic *Yersinia enterocolitica* infections in Norway. *J Infect Dis*. 1992;166(4):812.
 16. Tauxe RV, Vandepitte J, Wauters G, et al. *Yersinia enterocolitica* infections and pork: the missing link. *Lancet*. 1987;1(8542):1129.
 17. Tacket CO, Davis BR, Carter GP, et al. *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. *Ann Intern Med*. 1983;99(1):40.
 18. Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(2):257.
 19. Mäki-Ikela O, Heesemann J, Toivanen A, et al. High frequency of *Yersinia* antibodies in healthy populations in Finland and Germany. *Rheumatol Int*. 1997;16(6):227.
 20. Pham JN, Bell SM, Hardy MJ, et al. Comparison of beta-lactamase production by *Yersinia enterocolitica* biotype 4, serotype O:3 isolated in eleven countries. *Contrib Microbiol Immunol*. 1995;13:180.
 21. Preston M, Brown S, Borczyk A, et al. Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Yersinia enterocolitica* isolated in Canada from 1972 to 1990. *Contrib Microbiol Immunol*. 1995;13:175.
 22. Stolk-Engelaar V, Meis J, Mulder J, et al. Activity of 24 antimicrobials against *Yersinia enterocolitica*. *Contrib Microbiol Immunol*. 1995;13:172.
 23. Gayraud M, Scavizzi MR, Mollaret HH, et al. Antibiotic treatment of *Yersinia enterocolitica* septicemia: a retrospective review of 43 cases. *Clin Infect Dis*. 1993;17(3):405.
 24. Haque R, Huston CD, Hughes M, et al. Amebiasis. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1565.
 25. Shirley DT, Farr L, Watanabe K, et al. A Review of the Global Burden, New Diagnostics, and Current Therapeutics for Amebiasis. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(7):ofy161. Epub 2018 Jul 5.
 26. Bercu TE, Petri WA, Behm JW. Amebic colitis: new insights into pathogenesis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(5):429.
 27. Weinke T, Friedrich-Jänicke B, Hopp P, et al. Prevalence and clinical importance of *Entamoeba histolytica* in two high-risk groups: travelers returning from the tropics and male homosexuals. *J Infect Dis*. 1990;161(5):1029.
 28. Salit IE, Khairnar K, Gough K, et al. A possible cluster of sexually transmitted *Entamoeba his-*

- tolytica: genetic analysis of a highly virulent strain. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):346.
29. Ximénez C, Morán P, Rojas L, et al. Reassessment of the epidemiology of amebiasis: state of the art. *Infect Genet Evol*. 2009;9(6):1023.
 30. Stanley SL Jr. Amoebiasis. *Lancet*. 2003;361(9362):1025.
 31. Gonzales MLM, Dans LF, Sio-Aguilar J. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD006085. Epub 2019 Jan 9.
 32. Saidin S, Othman N, Noordin R. Update on laboratory diagnosis of amoebiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(1):15. Epub 2018 Sep 25
 33. Rayan HZ. Microscopic overdiagnosis of intestinal amoebiasis. *J Egypt Soc Parasitol*. 2005;35(3):941.
 34. Peterson KM, Singh U, Petri WA Jr. Enteric Amebiasis. In: *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 3rd ed, Guerrant R, Walker DH, Weller PF (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2011. p.614.
 35. Misra NP, Gupta RC. A comparison of a short course of single daily dosage therapy of tinidazole with metronidazole in intestinal amoebiasis. *J Int Med Res*. 1977;5(6):434.
 36. Gonzales MLM, Dans LF, Sio-Aguilar J. Antiamoebic drugs for treating amoebic colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1:CD006085. Epub 2019 Jan 9.

Bölüm 8

HIV İLİŞKİLİ DİYARE VE ENTEROPATİ

Mehmet Emirhan IŞIK¹

GİRİŞ

1981 yılında HIV(Human immunodeficiency virus)/AIDS(acquired immune deficiency syndrome) keşfinden sonra 74,9 milyon insan bu hastalığa yakalanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre günümüzde dünya genelinde 37,9 milyon insan bu hastalıkla yaşamaya devam etmektedir (1). Ancak yüksek etkili anti-retroviral tedavinin (HAART- Highly active antiretroviral therapy) kullanımı ile ölümcül hastalık olmaktan çıkarak kronik hastalık olarak nitelendirilmiştir (2). Ayrıca erken tanı ve tedavisinin kolay ulaşılır olması sonucunda yaşam beklentisinin enfekte olmayan insanlar ile aynı olduğu görülmüştür. Gastrointestinal (Gİ) sorunlar hastalığın kendisine bağlı olarak görülebildiği gibi, tedavide kullanılan ilaçlara bağlı da görülebilmektedir. (3). En sık Gİ problemler ve belirtiler; diyare, bulantı-kusma, şişkinlik, karın ağrısı ve kilo kaybıdır (3). HIV enfekte bireylerin yaklaşık %60'ı diyare ve bulantı/kusma şikayetlerinin olduğunu belirtmektedirler (4). Diyare, yaşam kalitesi ve süresini kısaltabilmekte, hastalık maliyetini hastaneye yatış oranlarını arttırmaktadır (5). Hatta ilaca bağlı diyarelerde ilacın etkinliği azalmakta hatta ilaç kesilmektedir (6).

Diyare daha sıklıkla CD4+ sayısı < 200 hücre/uL hastalarda görülmektedir. HIV/AIDS hastalarında diyare etkeni olarak viral, bakteriyel, fungal, protozoal 25'den fazla etken görülebilmektedir (3) (Tablo 1). En sık etkenler CMV, HSV, *M. avium intercellulare complex*, *P. jiroveci*, *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidia*, *Isospora belli*, *E. coli*, *C. jejuni*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *C. difficile*, *Cryptococcus neoformans* ve *C. albicans*'dır(5). Hastaların yaklaşık %30'unda etken saptanamamaktadır. HIV keşfinin ilk zamanlarında yapılan bir çalışmada HIV enteropati hastaların %15-60'ında görülmektedir (4).

¹ Uzman Doktor, SBÜ Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, emirhan82@gmail.com

talarda oral ve intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi yararlı olabilmektedir. Diğer kontrast çalışmaları (örneğin, baryum çalışmaları) bu hastalarda diyare değerlendirilmesinde genellikle yararlı değildir, çünkü çoğu hastalık mukozal biyopsi gerektirir (13).

Komplikasyonlar

Yetersiz beslenme, HIV ile enfekte hastalarda diyare, hastalığın ciddi bir komplikasyonu olabilir. Çünkü besinlerin malabsorpsiyonu diyareye eşlik edebilir. Diyare hastaları bağırsak semptomlarını ve dışkılama sıklığını azaltmak için oral alımı en aza indirebilirler. Kötü beslenme, HIV ile enfekte olanlarda morbidite ve mortalitenin güçlü bir göstergesi olmaya devam etmektedir. Özellikle şiddetli kriptosporidyozun oluşumunda önemli elektrolit bozuklukları da meydana gelebilir.

Empirik Tedavi

Kültür ve görüntüleme yöntemleri negatif olan hastalarda potansiyel etken olabilecek tüm patojenleri kapsaması açısından kinolon ve metronidazol tedavisi başlanması önerilmektedir. Kültür sonucuna göre patojen belirlenmiş hastalarda ise o patojene yönelik tedavi verilir. Empirik tedavinin yan etkileri (ilaç toksisitesi, ilaç etkileşimi vb.) nedeniyle kliniği belirgin olmayan hastalarda empirik tedavi konusunda dikkatli olunmalıdır.

Eğer HAART kaynaklı bir diyare olduğu düşünülüyor ise alternatif ilaçlar kullanılmalıdır. Kronik ishal teşhissiz olarak azalmaya devam ederse, bir antimotilite ilacı ile semptomatik tedavi (Loperamid veya atropinli difenoksilat vb.) başlanabilir. Non enfeksiyöz hastalarda kullanılmak üzere endikasyonu bulunan *Crofelemer* kullanılabilir (21). *Crofelemer*'in güvenliği ve etkinliği için enfeksiyöz olmayan ishalleri 374 HIV enfekte hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; *Crofelemer* alan hastaların %17,6'sında, plasebo alan hastaların yüzde 8'inde klinik yanıt alındı. *Crofelemer* dozu günde iki kez oral olarak 125 mg'dır.

Vücut kitle indeksi (BKİ) düşükse veya açıklanamayan kilo kaybı varsa, beslenme değerlendirmesi, diyetisyen kontrolü ve nütrisyonel desteğe de dikkat edilmelidir. Antibiyoterapinin yanında hidrasyonun sağlanması ve diyet düzenlemesi yapılması hastaların metabolik açıdan stabilizasyonunu sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sheet F, Update GA, Hiv N, Hiv N. 2018 GLOBAL HIV STATISTICS. 2019;1-6.
2. Report MW. Thirty Years of HIV HIV Surveillance — United States ., 2011;60(21).
3. Hall VP. Common Gastrointestinal Complications Associated with Human Immunodeficiency Virus / AIDS : An Overview. Crit Care Nurs Clin NA [Internet]. 2017; Available

- from: <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.10.009>
4. Kotler DP, Gaetz HP, Lange M, Klein EB, Holt PR. Enteropathy Associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* [Internet]. 1984 Oct 1;101(4):421–8. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-101-4-421>
 5. Mitra AK, Drph MPH, Do CDH, Rph CAH, Siddiq Z. Management of diarrhoea in HIV-infected patients. 2015;630–9.
 6. Dikman AE, Schonfeld E. Human Immunodeficiency Virus-Associated Diarrhea : Still an Issue in the Era of Antiretroviral Therapy. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2015;2236–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-015-3615-y>
 7. Brechley JM, Douek DC. HIV infection and the gastrointestinal immune system. 2008;1(1):23–30.
 8. Tract TG, Organ I, Features S. The Gastrointestinal Tract in HIV-1 Infection : Questions , Answers , and More Questions ! 12(Figure 1).
 9. Anton PA, Elliott J, Poles MA, McGowan IM, Matud J, Hultin LE, et al. Enhanced levels of functional HIV-1 co-receptors on human mucosal T cells demonstrated using intestinal biopsy tissue. *AIDS* [Internet]. 2000;14(12). Available from: https://journals.lww.com/aidsonline/Fulltext/2000/08180/Enhanced_levels_of_functional_HIV_1_co_receptors.11.aspx
 10. Agents ROFA, Article I. Etiology and Pharmacologic Management of Noninfectious Diarrhea in HIV-Infected Individuals in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. 2012;55:860–7.
 11. Feasey NA, Healey P, Gordon MA. Alimentary Pharmacology and Therapeutics Review article : the aetiology , investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. 2011;587–603.
 12. Cello JP. Opportunistic Pathogens. *YGAST* [Internet]. 2019;136(6):1952–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.073>
 13. Mel Wilcox C. Evaluation of the HIV-infected patient with diarrhea [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-hiv-infected-patient-with-diarrhea?search=cel m wilcox hiv diarrhae&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6#H1
 14. Angulo FJ, Swerdlow DL. Bacterial Enteric Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1995 Aug 1;21(Supplement_1):S84–93. Available from: https://doi.org/10.1093/clinids/21.Supplement_1.S84
 15. Francisco S. Intra-abdominal Mass Associated With Gastrointestinal Hemorrhage : A New Manifestation of Bacillary Angiomatosis. 2014;2011–4.
 16. Jacobson MA. AIDS-related cytomegalovirus gastrointestinal disease [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 15]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/aids-related-cytomegalovirus-gastrointestinal-disease>
 17. Chioralia G, Trammer T, Kampen H, Seitz HM. Relevant Criteria for Detecting Microsporidia in Stool Specimens. 1998;36(8):2279–83.
 18. Kearney DJ, Steuerwald M, Koch J, Cello JP, Francisco S. A Prospective Study of Endoscopy in HIV-Associated Diarrhea. 1999;94(3):0–6.
 19. Didier ES, Orenstein JANM, Aldras A, Bertucci D, Rogers LB, Janney FA. Comparison of Three Staining Methods for Detecting Microsporidia in Fluids. 1995;33(12):3138–45.
 20. Sharpstone D, Gazzard B. HIV series Gastrointestinal manifestations of HIV infection. 1996;348:379–83.
 21. FDA. Fulyzaq (crofelemer) prescribing information [Internet]. 2013 [cited 2019 Jul 15]. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202292s000lbl.pdf

Bölüm 9

MİKROSKOPİK KOLİT

Mesut AYDIN¹

GİRİŞ

Mikroskobik kolit(MK) , genellikle orta yaşlarda ortaya çıkan, sulu ve kansız diyare ile karakterize, kolonu tutan, makroskobik olarak kolonun genellikle normal izlendiği, mikroskobik bulgularla tanısı konulabilen, kronik inflamatuvar özelliklere sahip bir sendromdur (1). MK'nin, kollojenöz kolit(KK) ve lenfositik kolit(LK) olmak üzere 2 ana alt tipi mevcuttur (2).

Bu iki durumun aynı hastalığın farklı fenotipleri mi yoksa farklı hastalıklar mı olduğu net değildir. Bazı yazarlar KK ve LK'in aynı hastalığın farklı histolojik alt tipleri olarak görülmesi gerektiğini savunmaktadır (3,4).

KK, ilk olarak 1976'da Lindström, LK ise ilk kez 1989'da Lazenby ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (5,6).

EPİDEMİYOLOJİ

Çeşitli araştırmalarda kronik, tekrarlayıcı kansız diyaresi olan ve diğer etyolojik sebepler dışlanarak kolonoskopisi olağan saptanan hastaların %4 ila 29'unda MK saptanmıştır (7).

MK prevalansı,100.000 kişide 42 ila 219 arasında bildirilmiştir (8).

Yapılan bir meta analizde KK yıllık insidansı 100.000 kişide 4.14,LK insidansı ise 100.000 kişide 4.85 bulunmuştur (9). Danimarka merkezli bir çalışmada MK tanısının 2002'den 2011 yılına kadar 100.000 kişide 4,6'dan 24,7'ye çıktığı gösterilmiştir (10). Yaşlı bireylerde ortaya çıkan diyarenin %10 ila 20'sinin nedenidir (11).

MK hastalarının %25'ine 45 yaşından önce tanı konulmaktadır. Bu sebeple MK, genç hastalarda da ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (12).

¹ Uzman Doktor Batman Bölge Devlet Hastanesi, gmstaydin@gmail.com

masa da yapılan bir vaka takdiminde budesonide yanıt alınamayan bir hastada 11 ay 3 kez fekal transplantasyon sonrası klinik yanıt alınamayınca bu kez verilen budesonid hastayı klinik remisyona sokmuştur (53).

Cerrahi tedavi yalnızca şiddetli ve tedaviye yanıtız MK vakalarında başvurulması gereken bir yöntemdir(33). Refrakter ve şiddetli semptomları olan hastalarda kolektomili veya tek başına ileostomi uygulanabilecek tedavi seçenekleridir (13).

Prognoz

MK'in prognozu genel olarak iyidir. LK'in KK'e kıyasla spontan remisyona daha meyilli olan daha hafif bir seyri olduğu öne sürülmüştür (54).Bir kaç yıllık izlemde hastaların çoğunda diyare düzelir ve genellikle medikal tedavinin devamı gerekmez (55). MK, kolorektal kanserler için risk oluşturmaz.Bu nedenle MK hastalarında spesifik tarama gerekmez (56).

KAYNAKLAR

1. Rutgeerts P. Lymphocitic and collagenous colitis (microscopic colitis). Up To Date 2015
2. Münch A, Aust D, Bohr J, et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. J Crohns Colitis 2012;6:932-45.
3. Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ, et al. Microscopic colitis: a review. Am J Gastroenterol. 2002; 97(4):794-802
4. Rasmussen MA, Munck LK. Systematic review: are lymphocytic colitis and collagenous colitis two subtypes of the same disease ---- microscopic colitis? Aliment Pharmacol Ther. 2012;36:79-90.
5. Lindström CG. Collagenous colitis with watery diarrhea- a new entity? Pathol Eur 1976;11:87.
6. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, et al. Lymphocytic colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. Hum Pathol 1989;20(1):18-28.
7. Yamile Z, Carme F, Montserrat A, et al. Advances for improved diagnosis of microscopic colitis in patients with chronic diarrhoea. Gastroenterol Hepatol. 2017;40(2):107-116
8. Pardi DS, Tremaine WJ, Carrasco-Labra A. American Gastroenterological Association institute technical review on the medical management of microscopic colitis. Gastroenterology 2016;150:247-274.
9. Tong J, Zheng Q, Zhang C, et al. Incidence, Prevalence, and Temporal Trends of Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2015;110:265-267
10. Bonderup OK, Wigh T, Nielsen GL, et al. The epidemiology of microscopic colitis: a 10-year pathology-based nationwide Danish cohort study. Scand J Gastroenterol. 2015;50:393-398.
11. Pardi DS. Microscopic colitis. Clin Geriatr Med. 2014; 30(1):55-65
12. Bohr J, Tysk C, Eriksson S, et al. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. Gut 1996;39:846-51.
13. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. Gastroenterology 2011;140:1155-65.
14. Wickbom A, Bohr J, Eriksson S, et al. Stable incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Örebro, Sweden, 1999-2008: a continuous epidemiologic study. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:2387-93.
15. Sonnenberg A, Genta RM. Lymphocytic and collagenous colitis: epidemiologic differences and similarities. Dig Dis Sci. 2013;58:2970-5.

16. Jarnerot G, Bohr J, Tysk C, et al. Faecal stream diversion in patients with collagenous colitis. *Gut*. 1996;38:154-155.
17. Masclee GM, Coloma PM, Kuipers EJ, et al. Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:749-759.
18. Capurso G, Marignani M, Attilia F, et al. Lansoprazole-induced microscopic colitis: an increasing problem? Results of a prospective caseseries and systematic review of the literature. *Dig Liver Dis*. 2011;43:380-385.
19. Chande N, Driman DK. Microscopic colitis associated with lansoprazole: report of two cases and a review of the literature. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42:530-533.
20. Marlicz W, Łoniewski I, Grimes DS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1699-709.
21. Chassany O, Michaux A, Bergmann J.F. Drug-induced diarrhoea *Drug Saf*. 2000 Jan;22(1):53-72.
22. Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, et al. The prevalence of diarrhea and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2816-23.
23. Storr MA. Microscopic colitis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and current management: an update. *ISRN Gastroenterol*. 2013; 2013:352718
24. Kao KT, Pedraza BA, McClune AC, et al.: Microscopic colitis: a large retrospective analysis from a health maintenance organization experience. *World J Gastroenterol*. 2009, 7:3122-7.
25. Vigren L, Sjöberg K, Benoni C, et al. Is smoking a risk factor for collagenous colitis? *Scand J Gastroenterol*. 2011 Nov;46(11):1334-9
26. Abboud R, Pardi DS, Tremaine WJ, et al.: Symptomatic overlap between microscopic colitis and irritable bowel syndrome: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013, 19:550-3.
27. Bjornbak, C., Engel, P.J., Nielsen, P.L. et al. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34: 1225-1234
28. Mellander MR, Ekblom A, Hultcrantz R, et al.: Microscopic colitis: a descriptive clinical cohort study of 795 patients with collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51:556-62.
29. Fernandez-Banares F, Salas A, Forne M, et al. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:418--23.
30. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992;33:65-70.
31. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Sequential histologic evaluations in collagenous colitis. Correlations with disease behavior and sampling strategy. *Dig Dis Sci* 1992;37:1903-9.
32. Offner FA, Jao RV, Lewin KJ, et al. Collagenous colitis: a study of the distribution of morphological abnormalities and their histological detection. *Hum Pathol* 1999;30:451-7.
33. Bohr J, Wickbom A, Hegedus A, et al.. Diagnosis and management of microscopic colitis: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2014;7:273-84.
34. Taha Y, Carlson M, Thorn M, et al. Evidence of local eosinophil activation and altered mucosal permeability in collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:888-97.
35. Hjortswang H, Tysk C, Bohr J, et al. Defining clinical criteria for clinical remission and disease activity in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Dec;15(12):1875-81.
36. Stewart MJ, Seow CH, Storr MA. Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;9(10):881-90
37. Miehke S, Heymer P, Bethke B, et al. Budesonide treatment for collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Gastroenterology*. 2002 Oct;123(4):978-84.
38. Miehke S, Madisch A, Karimi D, et al. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2009 Jun;136(7):2092-100.

39. Miehke S, Madisch A, Kupcinskas L, et al. Budesonide is more effective than mesalamine or placebo in short-term treatment of collagenous colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 1222-1230. e1-2
40. Miehke S, Madisch A, Bethke B, et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1510-1516
41. Münch A, Bohr J, Miehke S, et al. Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut* 2014; Epub ahead of print
42. Gentile NM, Abdalla AA, Khanna S, et al. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2013 Feb;108(2):256-9.
43. Münch A, Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(2):228-236.
44. Park T, Cave D, Marshall C. Microscopic colitis: A review of etiology, treatment and refractory disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:8804-10.
45. Geoffrey C. Nguyen, Walter E. et al. and the Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Medical Management of Microscopic Colitis. *Gastroenterology* 2016;150:242-246
46. Nguyen GC, Smalley WE, Vege SS, et al. A; Clinical Guidelines Committee. American gastroenterological association Institute guideline on the medical management of microscopic colitis. *Gastroenterology.* 2016;150(1):242-246.
47. Calabrese C, Fabbri A, Areni A, et al. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 809-814
48. Ingle SB, Adgaonkar BD, Ingle CR, Hinge C. Microscopic colitis: common cause of unexplained nonbloody diarrhea. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(1):48-53.
49. Pardi DS, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. Treatment of refractory microscopic colitis with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterology.* 2001 May;120(6):1483-4.
50. Esteve M, Mahadevan U, Sainz E, et al. Efficacy of anti- TNF therapies in refractory severe microscopic colitis. *J Crohns Colitis* 2011;5:612-618.
51. Madisch A, Miehke S, Eichele O, et al. *Boswellia serrata* extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(12):1445-1451
52. Tromm A, Niewerth U, Khoury M, et al. The probiotic *E. coli* strain Nissle 1917 for the treatment of collagenous colitis: first results of an open-label trial. *Z Gastroenterol.* 2004;42(5):365-369.
53. Günaltay S, Rademacher L, Hultgren Hörnquist E, et al. Clinical and immunologic effects of faecal microbiota transplantation in a patient with collagenous colitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(7):1319-1324.
54. Calabrese C, Gionchetti P, Liguori G, et al. Clinical course of microscopic colitis in a single-center cohort study. *J Crohns Colitis.* 2011;5:218---21.
55. Bonner GF, Petras RE, Cheong DM, et al. Short- and long-term follow-up of treatment for lymphocytic and collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 85-91
56. Yen EF, Pokhrel B, Bianchi LK, et al. Decreased colorectal cancer and adenoma risk in patients with microscopic colitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57:161---9.

Bölüm 10

KRONİK PANKREATİT VE DİYARE

Serhat BULDUR¹

GİRİŞ

Bu bölümde kronik pankreatitte oluşan diyare hakkında bilgiler verilecektir. Fakat diyareye ilerleyen patogenezin tam olarak anlaşılabilmesi için hastalık hakkında güncel bilgileri gözden geçirmenin faydalı olacağını düşünüyoruz.

Kronik pankreatit (KP), pankreasta ekzokrin ve endokrin fonksiyonlarda bozulmalara yol açan kalıcı yapısal hasarla sonuçlanan ilerleyici yangısal değişikliklerle seyreden bir sendromdur (1). KP tanısı tanımlayıcı morfolojik özellikler veya histolojik değişikliklerin varlığı ile konabilir. Doku tanısı altın standart olma özelliğini korumakla birlikte, pankreatik doku örnekleme geçmiştten günümüze uygulanması zor bir girişim olarak kalmıştır (2). 20. yüzyılın ilk yarısında KP tanısı konulmasında ana dayanak noktası, düz karın grafisinde epigastrik alanda gözlenen kalsifiye alanlardı (3). 1970’lerde ise abdominal ultrason, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ve bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikleri KP tanısı için öne çıkmışlardır (4-6). Teknolojideki son 30 yıldaki gelişmelere istinaden yüksek çözünürlüklü BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve endoskopik ultrason (EUS), KP tanısı için önemli birer araç olarak gelişmişler ve tanısal amaçlı ERCP’nin yerini almışlardır (7-10).

Abdominal x-ray, ultrason ve erken dönem BT tarayıcılarının düşük duyarlılığı dolayısıyla, erken dönemde yapılan çalışmalarda KP tanısı konan çok sayıda hastada yalnızca ileri düzey bulgular (örneğin geniş kalsifikasyonlar) mevcuttu. Teknolojinin gelişimi ile birlikte yüksek çözünürlükle BT, MRI/MRCP ve EUS kullanılarak KP’nin erken dönem morfolojik bulguları (daha küçük kalsifikasyonlar, kanal düzensizlikleri, vb.) saptanabilmiştir. Böylece günümüzde KP, daha erken dönemde tanı konulabilen bir hastalık haline gelmiş, diğer varyantların da

¹ Operatör Doktor, İzmir Çiğli Bölge Eğitim Hastanesi, drsbuldur@gmail.com

120 ml formül mamaya karşılık 2000 ile 4000 ünite lipaz verilerek de doz ayarlaması yapılabilir (80).

Süt çocuğunda ve çocuklarda günlük verilen dozun üst sınırı 10000 ünite lipazı aşmamalıdır (80).

TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi oldukça güçtür. Her 3 günde bir fekal yağ testi yapılarak yağ emilimi ve nitrojen emilimi katsayısının değerlendirilmesi günlük pratiğe uygun değildir. FE-1 ölçümü tedaviye yanıtı ölçmek için uygun değildir. Klinik sonuçlar ise öznel olabilir. Bazı klinikler 13C üre-nefes testini kullansa da bu test yaygın olarak her kurumda mevcut değildir. Bazı uzmanlar hastanın tedaviye yanıt vermediği durumlarda doz artırımını önermektedirler ki toplam verilen enzim dozunun sağlıklı bir pankreastan salgılanan doza göre oldukça küçük olduğu göz önüne alındığında oldukça mantıklı bir öneridir. Yine de tedaviyi başarısızlığa götürebilecek (ilaç alım zamanlaması veya bakteriyel çoğalma gibi) diğer nedenler de mutlaka akla gelmelidir.

PERT'in Komplikasyonları

Gut, renal yetmezlik veya hiperürisemisi olan hastalarda ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. Hastalarda domuz alerjisi olup olmadığı mutlaka sorgulanmalıdır. Varsayımsal olarak pankreatik enzim preparatlarından viral geçiş her daim mümkündür.

PERT her daim gıda ve su ile alınmalıdır. Preparatlar kesinlikle çiğnenmemeli veya kırılmamalıdır. Beraberinde alınan antasitler ilacın üzerindeki kaplamanın açılmasına neden olabilir ve eğer mide antrumda asidik bir alan var ise enzimlerin denatüre olmasına neden olabilirler.

Bazı hastalar tedavi sonrası karın ağrısı ve diyare şikayetlerinde bulunsalar da güncel literatürde bu durumu açıklayan bir çalışma bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. N Engl J Med. 1995;332(22):1482-90.
2. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology. 2001;120(3):682-707.
3. Wirts CW, Jr., Snape WJ. Disseminated calcification of the pancreas; subacute and chronic pancreatitis. Am J Med Sci. 1947;213(3):290-9.
4. Filly RA, Freimanis AK. Echographic diagnosis of pancreatic lesions. Ultrasound scanning techniques and diagnostic findings. Radiology. 1970;96(3):575-82.
5. Zimmon DS, Falkenstein DB, Abrams RM, Seliger G, Kessler RE. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the diagnosis of pancreatic inflammatory disease. Radiology. 1974;113(2):287-92.

6. Haaga JR, Alfidi RJ, Zelch MG, Meany TF, Boller M, Gonzalez L, et al. Computed tomography of the pancreas. *Radiology*. 1976;120(3):589-95.
7. Buscail L, Escourrou J, Moreau J, Delvaux M, Louvel D, Lapeyre F, et al. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. *Pancreas*. 1995;10(3):251-7.
8. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(4):507-11.
9. Pungpapong S, Wallace MB, Woodward TA, Noh KW, Raimondo M. Accuracy of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis: a prospective comparison study. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(1):88-93.
10. Hansen TM, Nilsson M, Gram M, Frokjaer JB. Morphological and functional evaluation of chronic pancreatitis with magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7241-6.
11. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2192-9.
12. O'Sullivan JN, Nobrega FT, Morlock CG, Brown AL, Jr., Bartholomew LG. Acute and chronic pancreatitis in Rochester, Minnesota, 1940 to 1969. *Gastroenterology*. 1972;62(3):373-9.
13. Andersen BN, Pedersen NT, Scheel J, Worning H. Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. *Scand J Gastroenterol*. 1982; 17: 247-252. PMID: 7134849.
14. Dzieniszewski J, Jarosz M, Ciok J. Chronic pancreatitis in Warsaw. *Mater Med Pol*. 1990; 22: 202-204.
15. Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined german population. *Pancreatology*. 2002; 2: 469-477.
16. Dite P, Stary K, Novotny I, Precechtelova M, Dolina J, Lata J, et al. Incidence of chronic pancreatitis in the Czech Republic. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13: 749-750.
17. Spanier B, Bruno MJ, Dijkgraaf MG. Incidence and mortality of acute and chronic pancreatitis in the Netherlands: a nationwide record-linked cohort study for the years 1995- 2005. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 3018-302.
18. Lévy P, Barthet M, Mollard BR, Amouretti M, Marion- Audibert AM, Dyard F. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006; 30: 838-844.
19. Dominguez-Muñoz JE, Lucendo A, Carballo LF, Iglesias- García J, Tenías JM. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014; 106: 239-245.
20. Lin Y, Tamakoshi A, Matsuno S, Takeda K, Hayakawa T, Kitagawa M, et al. Nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2000; 35: 136-141.
21. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, et al. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatology*. 2012; 12: 79-84.
22. Cavallini G, Frulloni L, Pederzoli P, Talamini G, Bovo P, Bassi C, et al. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy. *Scand J Gastroenterol*. 1998; 33: 880-889.
23. Talamini G, Bassi C, Falconi M, Frulloni L, Di Francesco V, Vaona B, et al. Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis. *Pancreas*. 1996; 12: 131-137.
24. Frulloni L, Gabbrielli A, Pezzilli R, Zerbi A, Cavestro GM, Marotta F, et al. Chronic pancreatitis: report from a multicenter Italian survey (PanCroInfAISP) on 893 patients. *Dig Liver Dis*. 2009; 41: 311-317.
25. Wilcox CM, Sandhu BS, Singh V, Gelrud A, Abberbock JN, Sherman S, et al. Racial differences in the clinical profile, causes and outcome of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2016.
26. Whitcomb DC, Yadav D, Adam S, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, et al. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States: the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2). *Pancreatology*. 2008; 8: 520-531.
27. Yadav D, Hawes RH, Brand RE, Anderson MA, Money ME, Banks PA, et al. Alcohol consump-

- tion, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis. *Arch Intern Med.* 2009; 169: 1035-1045.
28. Kristiansen L, Gronbaek M, Becker U, Tolstrup JS. Risk of pancreatitis according to alcohol drinking habits: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol.* 2008; 168: 932-937.
 29. Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, Brand RE, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet.* 2012; 44: 1349-1354.
 30. Derikx MH, Kovacs P, Scholz M, Masson E, Chen JM, Ruffert C, et al. Polymorphisms at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in a European replication study. *Gut.* 2015; 64: 1426-1433.
 31. Aghdassi AA, Weiss FU, Mayerle J, Lerch MM, Simon P. Genetic susceptibility factors for alcohol-induced chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2015; 15 4 Suppl: S23-S31
 32. Midha S, Khajuria R, Shastri S, Kabra M, Garg PK. Idiopathic chronic pancreatitis in India: phenotypic characterisation and strong genetic susceptibility due to SPINK1 and CFTR gene mutations. *Gut.* 2010; 59: 800-807
 33. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 252-261.
 34. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Ferec C, Le Marechal C, Hentic O, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut.* 2009; 58: 97-103.
 35. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994; 107: 1481-1487.
 36. DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology.* 2013; 144: 1292-1302.
 37. Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J, and Jamidar PA. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Dis Mon.* 2014; 60: 530-550.
 38. John A. Williams et al. 2016: Pancreatitis. U.S.A.: Michigan Publishing.
 39. Lerch MM and Gorelick FS. Models of acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013; 144: 1180-1193.
 40. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, and Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology.* 1984; 86: 820-828.
 41. Natesan S, Lee J, Volkamer H, and Thoureen T. Evidence- Based Medicine Approach to Abdominal Pain. *Emerg Med Clin North Am.* 2016; 34: 165-190.
 42. Ceyhan GO, Michalski CW, Demir IE, Muller MW, and Friess H. Pancreatic pain. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2008; 22: 31-44.
 43. Elman R, Arneson N, and Graham EA. Value of blood amylase estimations in the diagnosis of pancreatic disease. *Arch Surg.* 1929; 19: 943-967.
 44. Gunkel U, Bitterlich N, and Keim V. Value of combinations of pancreatic function tests to predict mild or moderate chronic pancreatitis. *Z Gastroenterol.* 2001; 39: 207-211.
 45. Hernandez CA, Nicolas JC, Fernandez J, and Pizarro P. Determination of plasma trypsin-like activity in healthy subjects, patients with mild to moderate alcoholic chronic pancreatitis, and patients with nonjaundice pancreatic cancer. *Dig Dis Sci.* 2005; 50: 2165-2169.
 46. Rinderknecht H, Stace NH, and Renner IG. Effects of chronic alcohol abuse on exocrine pancreatic secretion in man. *Dig Dis Sci.* 1985; 30: 65-71.
 47. Schmiegel W, Burchert M, Kalthoff H, Roeder C, Butzow G, Grimm H, et al. Immunochemical characterization and quantitative distribution of pancreatic stone protein in sera and pancreatic secretions in pancreatic disorders. *Gastroenterology.* 1990; 99: 1421-1430.
 48. Printz H, Siegmund H, Wojte C, Schafer C, Hesse H, Rothmund M, et al. "Human pancreas-specific protein" (procarboxypeptidase B): a valuable marker in pancreatitis? *Pancreas.* 1995; 10: 222-230.
 49. Perez-Johnston R, Sainani NI, Sahani DV. Imaging of chronic pancreatitis (including groove

- and autoimmune pancreatitis). *Radiol Clin North Am.* 2012; 50(3): 447-466.
50. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut.* 1984; 25(7): 756-759.
 51. Bian Y, Wang L, Chen C, Lu J-P, Fan J-B, Chen S-Y, et al. Quantification of pancreatic exocrine function of chronic pancreatitis with secretin-enhanced MRCP. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(41): 7177-7182.
 52. Kato K, Nihashi T, Ikeda M, Abe S, Iwano S, Itoh S, et al. Limited efficacy of (18)F-FDG PET/CT for differentiation between metastasis-free pancreatic cancer and mass-forming pancreatitis. *Clin Nucl Med.* 2013; 38(6): 417-421.
 53. Chey WY, Chang TM. Secretin: historical perspective and current status. *Pancreas* 2014; 43(2):162182.
 54. Chandra R, Liddle RA. Recent advances in pancreatic endocrine and exocrine secretion. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27(5):439-443.
 55. Dockray GJ. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2012; 19(1):8-12.
 56. Dockray GJ. Gastrointestinal hormones and the dialogue between gut and brain. *J Physiol* 2014.
 57. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. *Gut* 2005; 54 Suppl 6:vi1-28.
 58. DiMagno EP, Go VLW, Summerskill WHJ. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N E J M* 1973; 288(16):813-815.
 59. Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgway PF, Conlon KC. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014; 29(3):348-354.
 60. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(2):219-228.
 61. Dumasy V, Delhay M, Cotton F, Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(7):1350-1354
 62. Lankisch PG, Schreiber A, Otto J. Pancreolauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct tests for exocrine pancreatic function. *Dig Dis Sci.* 1983; 28(6): 490-493. PMID: 6602697.
 63. Siegmund E, Lohr JM, Schuff-Werner P. [The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests-a meta-analysis]. *Z Gastroenterol.* 2004; 42(10): 1117-1128. PMID: 15508057.
 64. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clin Chem.* 1996; 42(2): 222-226. PMID: 8595714.
 65. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, Mayerle JV, Layer P. Tests of pancreatic exocrine function-clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009; 23(3): 425-439. PMID: 19505669
 66. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G, Jr., Van Lente F, Lopez R, Purich E, et al. A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2008; 67(3): 458-466. PMID: 18294508.
 67. Stevens T and Parsi MA. Update on endoscopic pancreatic function testing. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(35): 3957-3961. PMID: 22046082
 68. James O. The Lundh test. *Gut.* 1973; 14(7): 582-591. PMID: 4581004.
 69. Iglesias-Garcia J, Vilarino-Insua M, Iglesias-Rey M, Lourido V and Dominguez-Munoz E. Accuracy of the optimized 13C-mixed triglyceride breath test for the diagnosis of steatorrhea in clinical practice. *Gastroenterology.* 2003; 124(4): Suppl1: A631.
 70. Safdi M, Bekal PK, Martin S, Saeed ZA, Burton F, Toskes PP. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2006; 33(2): 156-162. PMID: 16868481.
 71. Lieb JG II, Draganov PV. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World J*

- Gastroenterol. 2008; 14(20): 3149-3158. PMID: 18506918.
72. Keller J, Layer P. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease. Gut 2005; 54 Suppl 6:vi1-28.
 73. DiMagno EP, Malagelada JR, Go VL, Moertel CG. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. N Engl J Med 1977; 296(23):1318-1322.
 74. Robinson P, Sly PD. Placebo-controlled trial of misoprostol in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990; 11(1):37-40.
 75. Heijerman HG, Lamers CB, Bakker W, Dijkman JH. Improvement of fecal fat excretion after addition of omeprazole to pancrease in cystic fibrosis is related to residual exocrine function of the pancreas. Dig Dis Sci 1993; 38(1):1-6.
 76. Proesmans M, DeBoeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. Eur J Pediatr 2003; 162(11):760- 763.
 77. Dominguez-Munoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Curr Gastroenterol Rep 2007; 9(2):116-122.
 78. Dominguez-Munoz JE, Iglesias-Garcia J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(8):993-1000.
 79. Anthony H, Collins CE, Davidson G, Mews C, Robinson P, Shepherd R et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. Pediatric Gastroenterological Society and the Dietitians Association of Australia. J Paediatr Child Health 1999; 35(2):125-129.
 80. Baker SS. Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis. Ther Clin Risk Manag 2008; 4(5):1079-1084.

Bölüm 11

BARSAK REZEKSİYONUNA BAĞLI DİYARE GELİŞİMİ

Samed CİN¹

GİRİŞ

Diyare, 24 saat içinde üç veya daha fazla kez meydana gelen yumuşak, sulu dışkıları tanımlamak için kullanılan yaygın bir terimdir (1). Diyarenin kronik olarak kabul edilmesi için semptomların dört veya daha fazla hafta boyunca devam etmesi gerekir (2). Diyare ile gelen bir hastanın kesin tanısı koyabilmemiz için anamnezi derinleştirmemiz ve semptomları iyi anlamamız gerekir. Çoğu hasta, sıklıktan bağımsız olarak, yumuşak ve sulu dışkılamayı tanımlamaktadır.

ETYOLOJİ

Diyarenin etyolojisi birçok nedene bağlı olabileceği için oldukça geniştir. Dışkılamanın niteliğini tetkiklerle ve anamnezde sorgulayarak üç ana başlık altında toplayabiliriz (3) :

1. Sulu diyare
2. Yağlı diyare
3. İnflamatuvar diyare

Sulu diyare sebepleri arasında; **osmotik diyare** (osmotik laksatif kullanımı, laktoz-fruktoz malabsorbsiyonu, çölyak hastalığı), **sekretuar diyare** (alkolizm, safra asidi malabsorbsiyonu, kolera gibi bakteriyel intoksikasyon, hipertiroidizm, gastrinoma, vipoma, karsinoid tümör gibi nöroendokrin tümörler), **fonksiyonel diyare** (irritabl barsak sendromu)

Yağlı diyare sebepleri arasında; **emilim bozuklukları** (orlistat- akarboz kullanımı, gastrit bypass, çölyak hastalığı, mezenterik iskemi, giardia, kısa barsak sendromu, whipple hastalığı) **sindirim bozuklukları** (hepatobiliyer sistem bozuklukları, yetersiz safra asit salgısı, pankreatik enzim yetersizliği)

¹ Uzman Hekim, İzmir Özel Ege Şehir Hastanesi , Genel Cerrahi Kliniği, sametcin@yahoo.com

neden olabilir. Bu durumda doz düşürülebilir ve tedaviye antibiyotikler eklenebilir.

Parenteral nutrisyonun kesilmesi için net bir zaman aralığı yoktur. Oral alım ile yeterli kalori ve sıvı alımı, idrar çıkışı sağlandıkça kademeli olarak azaltılabilir. Hastanın, vitamin, mineral açısından ömür boyu takibinde fayda vardır.

Prognoz

- Barsak rezeksiyonuna giden hastaların yüzde 15'i kısa barsak sendromu olurken, bu yüzde 15'in yüzde 75'i ilk rezeksiyonda, yüzde 25'i multiple rezeksiyon sonrası gelişir (25).
- Yeni tanıli kısa barsak sendromlu hastaların yaklaşık olarak yüzde 70'i taburcu olur (26).
- 5 yıllık survey yaklaşık yüzde 70-80 düzeylerindedir (27).
- En düşük survey, uç jejunostomili ve çok kısa barsağı kalan hastalardadır. Ayrıca komorbidite, hastanın yaşı, ekibin deneyimi, kronik barsak obstrüksiyonu survey üzerine etkilidir (28).
- Kısa barsak sendromlu hastaların, 5 yıllık takipte, yaklaşık yüzde 50'sinde parenteral nutrisyon kesilebilir (29).

KAYNAKLAR

1. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM, Wanke C, Warren CA, Cheng AC, Cantey J, Pickering LK. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin. Infect. Dis. 2017 Nov 29;65(12):e45-e80.
2. Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic Diarrhea: Diagnosis and Management. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2017 Feb;15(2):182-193.e3
3. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, Fox MR, Hungin P, Kelman L, Major G, O'Connor M, Sanders DS, Sinha R, Smith SC, Thomas P, Walters JRF. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. Gut. 2018 Aug;67(8):1380-1399
4. Thompson JS, Rochling FA, Weseman RA, Mercer DF. Current management of short bowel syndrome. Curr Probl Surg 2012; 49:52.
5. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, et al. Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:6.
6. L, Ament M, Fleming CR, et al. Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United States. Gastroenterology 1995; 109:355.
7. Quirós-Tejeira RE, Ament ME, Reyén L, et al. Long-term parenteral nutritional support and intestinal adaptation in children with short bowel syndrome: a 25-year experience. J Pediatr 2004; 145:157.
8. Messing B, Crenn P, Beau P, et al. Long-term survival and parenteral nutrition dependence in adult patients with the short bowel syndrome. Gastroenterology 1999; 117:1043.
9. Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S, et al. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. JPEN J Parenter Enteral Nutr 1996; 20:275.
10. Jeong SH, Lee HJ, Bae HJ, et al. Factors affecting postoperative dietary adaptation in short bowel syndrome. Hepatogastroenterology 2009; 56:1049.

11. Longshore SW, Wakeman D, McMellen M, Warner BW. Bowel resection induced intestinal adaptation: progress from bench to bedside. *Minerva Pediatr* 2009; 61:239.
12. Hofmann AF, Poley JR. Role of bile acid malabsorption in pathogenesis of diarrhea and steatorrhea in patients with ileal resection. I. Response to cholestyramine or replacement of dietary long chain triglyceride by medium chain triglyceride. *Gastroenterology* 1972; 62:918.
13. Van Citters GW, Lin HC. Ileal brake: neuropeptidergic control of intestinal transit. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8:367.
14. Debonnie JC, Phillips SF. Capacity of the human colon to absorb fluid. *Gastroenterology* 1978; 74:698
15. Thiesen A, Drozdowski L, Iordache C, et al. Adaptation following intestinal resection: mechanisms and signals. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:981.
16. Hanson WR, Osborne JW, Sharp JG. Compensation by the residual intestine after intestinal resection in the rat. II. Influence of postoperative time interval. *Gastroenterology* 1977; 72:701.
17. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1386
18. Koopmann MC, Liu X, Boehler CJ, et al. Colonic GLP-2 is not sufficient to promote jejunal adaptation in a PN-dependent rat model of human short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2009; 33:629.
19. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1386.
20. Kato J, Sakamoto J, Teramukai S, et al. A prospective within-patient comparison clinical trial on the effect of parenteral cimetidine for improvement of fluid secretion and electrolyte balance in patients with short bowel syndrome. *Hepatogastroenterology* 2004; 51:1742.
21. Joly F, Dray X, Corcos O, et al. Tube feeding improves intestinal absorption in short bowel syndrome patients. *Gastroenterology* 2009; 136:824.
22. Jeppesen PB, Høy CE, Mortensen PB. Deficiencies of essential fatty acids, vitamin A and E and changes in plasma lipoproteins in patients with reduced fat absorption or intestinal failure. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54:632.
23. Kelly DG, Nadeau J. Oral rehydration solution: A "Low-Tech" oft neglected therapy. *Nutr Issues Gastroenterol* 2004; 28:51
24. King RF, Norton T, Hill GL. A double-blind crossover study of the effect of loperamide hydrochloride and codeine phosphate on ileostomy output. *Aust N Z J Surg* 1982; 52:121.
25. Thompson JS. Comparison of massive vs. repeated resection leading to short bowel syndrome. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:101
26. Thompson JS, Langnas AN, Pinch LW, et al. Surgical approach to short-bowel syndrome. Experience in a population of 160 patients. *Ann Surg* 1995; 222:600.
27. Scolapio JS, Fleming CR, Kelly DG, et al. Survival of home parenteral nutrition-treated patients: 20 years of experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:217.
28. Carbonnel F, Cosnes J, Chevret S, et al. The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 1996; 20:275
29. Amiot A, Messing B, Corcos O, et al. Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. *Clin Nutr* 2013; 32:368

Bölüm 12

DİYABETES MELLİTUSA BAĞLI OTONOM NÖROPATİ İLE DİARE GELİŞİMİ

Serpil ÇİFTEL¹

GİRİŞ

Nöropati, diyabetteki mortalite ve morbiditenin önemli bir kısmından sorumludur ve periferik nöropati ve otonomik nöropati olmak üzere çeşitleri vardır. İnce veya miyelinsiz oldukları için, otonom sinirler özellikle vasküler ve metabolik hasara karşı duyarlı olabilir. Diyabetik otonom nöropati, kardiyovasküler, genitoüriner, nöroendokrin ve gastrointestinal sistemi etkileyebilir. Üst GI (gastrointestinal) semptomları uzun süredir devam eden tip 1 diabetes mellituslu hastalarda daha yaygın olabilir. Glisemik kontrolün kötü olması üst GI semptomları için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetiklerde GI sistemde oluşan anormallikler, kısmen enterik sinir sisteminin otonom nöropatisi ile de ilişkilidir. Amerikan Diyabet Derneği, tip 2 diyabet tanısı sırasında ve tip 1 diyabet tanısından beş yıl sonra otonom nöropati açısından tarama önermektedir. Diabetes mellitus (DM) hastalarında gastrointestinal semptomların prevalansını değerlendiren çoğu çalışmada, diyabet hastalarının kontrollerle karşılaştırıldığında GI semptomları yaşama ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (1-2). Uzun süreli tip 1 DM'li hastalarda üst GİS semptomları daha sık görülebilir (3).

DİYABETİK DİARE

Diyabetik otonom nöropatinin başlıca gastrointestinal belirtileri gastroözofageal reflü hastalığı, gastroparezi, konstipasyon ve diaredir.

Diyabetik diarenin bilinen prevalansı yüzde 8 ile 22 arasında değişmektedir (4,5). Ancak, gerçek insidansın büyük ölçüde daha düşük olması muhtemeldir. Popülasyona dayalı bir çalışmada ise insüline bağımlı olmayan diyabetikler, in-

¹ Uzman Doktor, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Endokrinoloji Bilim Dalı, serpil.ciftel@atauni.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalance of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15.000 adults. Arch Intern Med. 2001;161:1989-96
2. Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, et al. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. Scand J Gastroenterol 1993; 28:427.
3. Schvarcz E, Palmér M, Ingberg CM, et al. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus. Diabet Med 1996; 13:478.
4. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. Ann Intern Med 1983; 98:378.
5. Dandona P, Fonseca V, Mier A, et al. Diarrhea and metformin in a diabetic clinic. Diabetes Care 1983; 6:472.
6. Lee TH, Lee JS. Ramosetron might be useful for treating diabetic diarrhea with a rapid small bowel transit time. Korean J Intern Med. 2013;28:106-107.
7. Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. Am J Gastroenterol. 1999;94:2165-2170.
8. Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR. Chronic diarrhea in diabetes mellitus: mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc 1993; 68:691.
9. Chang EB, Fedorak RN, Field M. Experimental diabetic diarrhea in rats. Intestinal mucosal denervation hypersensitivity and treatment with clonidine. Gastroenterology 1986; 91:564-569.
10. Scarpello JH, Hague RV, Cullen DR, et al. The 14C-glycocholate test in diabetic diarrhoea. Br Med J 1976; 2:673-675.
11. Suhr O, Danielsson A, Steen L. Bile acid malabsorption caused by gastrointestinal motility dysfunction? An investigation of gastrointestinal disturbances in familial amyloidosis with polynuropathy. Scand J Gastroenterol 1992; 27:201-207.
12. Mahmud FH, Murray JA, Kudva YC, et al. Celiac disease in type 1 diabetes mellitus in a North American community: prevalence, serologic screening, and clinical features. Mayo Clin Proc 2005; 80:1429-1434.
13. Hardt PD, Ewald N. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus: a complication of diabetic neuropathy or a different type of diabetes? Exp Diabetes Res 2011; 2011:761950.
14. Von der Ohe MR. Diarrhoea in patients with diabetes mellitus. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7:730.
15. He CL, Soffer EE, Ferris CD, et al. Loss of interstitial cells of cajal and inhibitory innervation in insulin-dependent diabetes. Gastroenterology 2001; 121:427.
16. Gotfried J, Priest S, Schey R. Diabetes and the Small Intestine. Curr Treat Options Gastroenterol 2017; 15:490.
17. Low PA, Walsh JC, Huang CY, et al. The sympathetic nervous system in alcoholic neuropathy. A clinical and pathological study. Brain 1975; 98:357.
18. Spångéus A, El-Salhy M, Suhr O, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients. Scand J Gastroenterol 1999; 34:1196.
19. Bytzer P, Talley NJ, Jones MP, Horowitz M. Oral hypoglycaemic drugs and gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15:137.
20. Badiga MS, Jain NK, Casanova C, Pitchumoni CS. Diarrhea in diabetics: the role of sorbitol. J Am Coll Nutr 1990; 9:578.
21. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. Expert Opin Investig Drugs. 2009;18:349-358.
22. Fedorak RN, Field M, Chang EB. Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. Ann Intern Med 1985; 102:197.
23. Mourad FH, Gorard D, Thillainayagam AV, et al. Effective treatment of diabetic diarrhoea with somatostatin analogue, octreotide. Gut 1992; 33:1578.
24. Dudl RJ, Anderson DS, Forsythe AB, et al. Treatment of diabetic diarrhea and orthostatic hypotension with somatostatin analogue SMS 201-995. Am J Med 1987; 83:584.

25. Walker JJ, Kaplan DS. Efficacy of the somatostatin analog octreotide in the treatment of two patients with refractory diabetic diarrhea. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:765.
26. Wald A, Tunuguntla AK. Anorectal sensorimotor dysfunction in fecal incontinence and diabetes mellitus. Modification with biofeedback therapy. *N Engl J Med* 1984; 310:1282-1287.
27. LR, Schmulen AC. Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus: evidence for internal-anal-sphincter dysfunction. *N Engl J Med* 1982; 307:1666-1671

Bölüm 13

TİROTOKSİKOZ VE İSHAL İLİŞKİSİ

Müjgan KAYA TUNA

GİRİŞ

Tiroid hormonları; vücudumuzdaki tüm organlar üzerinde etkili olan ve organizmanın bazal metabolik hızını düzenleyen proteinlerdir (1). Tiroid fonksiyonlarındaki bozulmalar çok sayıda gastrointestinal hastalık bulgusu ile kendini gösterebilir. Gastrointestinal belirti ve bulguların gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir (2). Bunun yanında sindirim sistemine ait semptom ve bulgular tiroid hastalığı için bize ipucu verebilir (3). Yapılan çalışmalarda, tiroid fonksiyon bozukluğu olan kişilerde sindirim sisteminde spesifik patolojilerin gelişme sıklığı arttığı tespit edilmiştir (4).

Gastrointestinal sistem ile tiroid ilişkili durumlar literatürde raporlanmasına rağmen, tiroid bozukluklarının farklı sonuçlarına ait ayrıntılı literatür yeterli değildir. Semptomların ana sebebi olarak gastrointestinal motor disfonksiyon kabul edilmekle birlikte, pek çok karmaşık durum tam olarak aydınlatılamamıştır (5,6,7).

Tirotoksikoz tiroid hormonunun fazla olma durumudur ve tiroid hormonlarının fazla üretilmesi olan hipertiroidizm durumu ile eş anlamlı değildir. Tirotoksikozisin majör etiyolojileri, hipertiroidizme neden olan Graves, toksik multinodüler guatr (TMNG) ve toksik adenomlardır (8). Tirotoksikoz olan hastalarda ishal gelişmesinin en önemli nedeni, gastrointestinal geçişte artma sonucunda tam emilimin sağlanamamasıdır. Sağlıklı erişkinde dışkı miktarının 300 g/gün veya fazla olması ishal olarak kabul edilir. Kronik ishal olan hastalarda dismotilitateye bağlı olarak hipertiroidizm akla gelmelidir.

zitif bir korelasyon vardır ama ortak bir ototimmün başlangıç henüz ispatlanamamıştır (5,17). Bu iki hastalığın bağlantılı olduğu vakalar mevcuttur fakat ortak bir patogeneze tespit edilmemiştir (18). Primer bilier siroz ile hipertroidizm bağlantısı seyrek görülmektedir ve sadece birkaç olguda gösterilmiştir (19). Bir çalışmada Graves hastalığı olup tirotoksik belirtiler gösteren hastalarda %5 oranında pernisiyöz anemi prevalansı olduğu gösterilmiştir (20).

TANI

Hipertiroidizm semptom ve bulguları gösteren hastalarda, kesin tanı için ilk yapılacak laboratuvar testi TSH ve T4 olmalıdır.

Laboratuvar olarak hipertiroidi tanısının doğrulanması sonrasında, etyolojiye yönelik ayırıcı tanı testlerinin başında teknesyum (Tc) ve radyoaktif iyot (RAI) tutulum testleri yapılmalıdır. Böylece düşük tutulumlu tirotoksikoza (tiroidit, eksojen tiroid hormon kullanımı) normal ve yüksek tutulumlu hipertiroididen (Graves, TMNG, TA) ayırmak mümkün olabilir.

Tiroid Krizi

Yaşamı tehdit edebilecek hipertiroidizm bulguları ile seyreden seyrek görülen bir patolojidir. Ateş, deliryum, koma, nöbetler, **kusma**, **ishal** ve sarılık ile seyreder. Tedavi de yüksek dozlarda propisiltiyourasil (PTU), nazogastrik tüp veya oral yolla uygulanır. Propranolol T4'den T3'e dönüşümü azalttığı ve taşikardiye düzelttiği için verilmelidir. Glukokortikoidler, antibiyotikler, kolestimamin ve O₂ verilen tedavileridir (2,8).

Hipertiroidizm tedavisi sonrası veya otoimmün hastalığa sekonder olarak hipotiroidizm gelişebilir. Hipotiroid durumda diyare barsak motilitesinin azalmasına bağlı bakteriyel çoğalma sonucu görülebilmektedir.

Sonuç olarak; Tiroid bozuklukları sindirim sisteminde ve iç organlarda farklı klinik bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Bu klinik tek başına hormon seviyesinde değişikliğe bağlı olabildiği gibi spesifik bir tiroid hastalığına da bağlı olabilmektedir. Altta yatan patofizyoloji karmaşıktır, yeni çalışmalarla desteklenmelidir. Sindirim sistemi hastalıklarının, tiroid hormon anormallikleri veya belli başlı tiroid hastalıkları ile bağlantılı olabileceğini hatırlamalıyız.

KAYNAKLAR

1. Hall, J. E. 1. (2016). Guyton and Hall textbook of medical physiology (13th edition.). Philadelphia, PA: Elsevier.
2. J. Larry Jameson; Susan J. Mandel; Anthony P. Weetman (2018). HARRISON'S Principles of Internal Medicine (20th Edition). Chapter 377
3. Noto H, Mitsuhashi T, Ishibashi S, Kimura S.(2000). Hyperthyroidism presenting as dysphagia. Intern Med ; 39: 472-473

4. CL, Biswas M, Benton A, Jones MK, Kingham JG. (2005). Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* ; 62: 303-306
5. Bonapace ES, Srinivasan R. (2001) Simultaneous occurrence of inflammatory bowel disease and thyroid disease. *Am J Gastroenterol* ; 96: 1925-1926
6. Gunsar F, Yilmaz S, Bor S, Kumanlioğlu K, Cetinkalp S, Kabalak T, Ozutemiz OA. (2003). Effect of hypo- and hyperthyroidism on gastric myoelectrical activity. *Dig Dis Sci* ; 48: 706-712
7. Pfaffenbach B, Adamek RJ, Hagelmann D, Schaffstein J, Wegener M. (1997). Effect of hyperthyroidism on antral myoelectrical activity, gastric emptying and dyspepsia in man. *Hepatogastroenterology* ; 44: 1500-1508
8. Merck Manual Tanı tedavi el kitabı, 18. Baskı, Bölüm 12, Tiroid hastalıkları
9. Kim D, Ryan J. Gastrointestinal manifestations of systemic diseases. In: Feldman M, Friedman L, Sleisenger M, eds. (2002). *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/ Diagnosis/ Management*. 7th edition. Philadelphia: Saunders,
10. Chiu WY, Yang CC, Huang IC, Huang TS. (2004). Dysphagia as a manifestation of thyrotoxicosis: report of three cases and literature review. *Dysphagia* ; 19: 120-124
11. Maser C, Toset A, Roman S. (2006). Gastrointestinal manifestations of endocrine disease. *World J Gastroenterol* ; 12: 3174-3179
12. Hoogendoorn EH, Cools BM. (2004). Hyperthyroidism as a cause of persistent vomiting. *Neth J Med* ; 62: 293-296
13. Jonderko K, Jonderko G, Marcisz C, Gołab T. (1997) Gastric emptying in hyperthyroidism. *Am J Gastroenterol* ; 92: 835-838
14. Kaise M, Sumitomo H, Hashimoto K, Takahashi Y, Matsui J, Tanaka S, Kobayashi Y, Nishimura M. (1990) Hypergastrinemia and type A gastritis in Basedow's disease] *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* ; 89
15. Evsyutina YI, Trukhmanov AI, Ivashkin VI, Storonova OI, Godjello EI. (2015). Case report of Graves' disease manifesting with odynophagia and heartburn.
16. Deen KI, Seneviratne SL, de Silva HJ. (1999). Anorectal physiology and transit in patients with disorders of thyroid metabolism. *J Gastroenterol Hepatol* ; 14: 384-387
17. Nishimura M, Yamamoto T, Iijima H, Moriwaki Y, Takahashi S, Hada T. (2001). Basedow's disease and chronic ulcerative colitis: a case report and review of the Japanese literature. *Intern Med* ; 40: 44-47
18. Inokuchi T, Moriwaki Y, Takahashi S, Tsutsumi Z, KA T, Yamamoto T. (2005). Autoimmune thyroid disease (Graves' disease and hashimoto's thyroiditis) in two patients with Crohn's disease: case reports and literature review. *Intern Med* ; 44: 303-306
19. Yaşar DG, Ozenirler S, Doğan M. (2007). A patient with primary biliary cirrhosis accompanied by Graves disease and Hurthle cell adenoma. *Turk J Gastroenterol* ; 18: 198-200
20. Furszyfer J, McConahey WM, Kurland LT, Maldonado JE. (1971). On the increased association of Graves' disease with pernicious anemia. *Mayo Clin Proc* ; 46: 37-39

Bölüm 14

NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER VE İSHAL

Mehmet Onur GÜL¹

GİRİŞ

Bir asırdan fazla bir süredir karsinoid tümör tanımlanmış olup özellikle gastro-intestinal sistem ve akciğerin endokrin hücrelerinden kaynaklanarak karşımıza çıkar. Submukozal endokrin hücreleri pankreas, akciğer, timus, üst solunum yolları, serviks, mesane, prostat, over, uterus, böbrek, safra yolları, gibi birçok organda görülür¹. Nöroendokrin tümörler (NETs) birçok organda görülebilir buna rağmen gastrointestinal organlarda daha sık olarak görülür. Gastrointestinal (GI) kanaldaki nöroendokrin hücreler vücuttaki en büyük endokrin sistemi oluşturur. Nöroendokrin hücreler parakrin, otokrin ve lokal nöromodülatör etkileri vardır (1,2).

Nöroendokrin tümörlerin çoğu semptomatik olmazlar ve çoğunlukla vazoaktif peptidler (histamine, serotonin) salgılamazlar. Semptomatik olanların çoğu obstruktif patolojiler nedeni ile semptomatik olup % 35 kadarı vazoaktif peptidler salgılar (3). Semptomatik olan tümörler ishal, hırıltılı solunum, hipertansiyon, kalp hastalığı ve epizodlar halinde olan cilt kızarmalarına neden olabilir (4). Karsinoid sendrom u sıklıkla metastatik midgut nöroendokrin tümörlerinde görülür. Karsinoid sendromdan esas sorumlu hormon serotoninidir. Somatostatin analoglarının karsinoid sendromda etkili olduğu gösterilmiştir. Somatostatin analogları birçok hastada hastalığı tamamen düzeltemez ve bazılarında direnç gelişebilir (5-9).

Nöroendokrin Tümörler :

Nöroendokrin tümörleri WHO sınıflamasına göre sınıflayarak değerlendirmek gerekir. Kötü diferansiye nöroendokrin tümörler ve iyi diferansiye nöroendokrin tümörler WHO 2010 sınıflamasına göre ayrı olarak değerlendirilmesi ge-

¹ Uzman Doktor, Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Cerrahi Onkoloji, mehmetonurgul@hotmail.com

nez ve muayenesi yapılacak tetkiklerin başında gelmekte olup biyokimyasal testler ve radyolojik görüntülemelerle tanı desteklenebilir. Kronik ishal ayırıcı tanısı yapılırken hormon üreten tümörler ve karsinoid sendromda akıldan bulundurulup düşünülmesi gerekmektedir. Nöroendokrin Karsinom hastaları genelde ileri evrede tanı konup cerrahi şansını kaybetmiş olsalar da palyatif tedaviler ile hastanın konforu sağlanmaya çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Yao, J. C., Hassan, M., Phan, A., et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology*. 2008; 26(18), 3063-3072
2. Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA oncology*. 2017; 3(10), 1335-1342.
3. Rorstad O. . Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the Gastrointestinal tract. *J SurgOncol* 2005;89(3):151-60.
4. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Currentstatus of gastrointestinalcarcinoids. *Gastroenterology* 2005;128(6):1717-51.
5. Toumpanakis C, Garland J, Marelli L, et al. Long-term results of patients with malignant carcinoid syndrome receiving octreotide LAR. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:733-740.
6. Ruszniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology*. 2004;80:244-251.
7. Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2013;42:557-577.
8. Vinik AI, Chaya C. Clinical presentation and diagnosis of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30:21-48.
9. Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors:Building on success. *J Clin Oncol* 2015;33:1855-1863.
10. Korse, C. M., Taal, B. G., van Velthuysen,et al. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: experience of two decades of cancer registry. *European journal of cancer*. 2013; 49.8: 1975-1983.
11. Rindi G, Wiedenmann B. . Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:54-64.
12. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97:934-959.
13. Garbrecht, N., Anlauf, M., Schmitt, A. , et al. Somatostatin-producing neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas: incidence, types, biological behavior, association with inherited syndromes, and functional activity. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15:229-241.
14. Singhi, A. D., Chu, L. C., Tatsas, A, et al. Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: a clinico-pathologic study. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1666-1673.
15. Anlauf, M., Garbrecht, N., Bauersfeld, J.,, et al. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Archiv*, 2007, 451.1: 29-38.
16. Larson, A. M., Hedgire, S. S., Deshpande, V.,et al. Pancreatic neuroendocrine tumors in patients with tuberous sclerosis complex. *Clinical genetics*, 2012; 82.6: 558-563.
17. Hallet, J., Law, C. H. L., Cukier, M.,et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*, 2015, 121.4: 589-597.
18. Curran, T., Pockaj, B. A., Gray, R. J., et al. Importance of lymph node involvement in pancreatic

- neuroendocrine tumors: impact on survival and implications for surgical resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2015, 19.1: 152-160.
19. Qadan, M., Ma, Y., Visser, B. C., et al. Reassessment of the current American Joint Committee on Cancer staging system for pancreatic neuroendocrine tumors. *Journal of the American College of Surgeons*, 2014, 218.2: 188-195.
 20. Pasioka, J. L., McKinnon, J. G., Kinnear, S., et al. Carcinoid syndrome symposium on treatment modalities for gastrointestinal carcinoid tumours: symposium summary. *Canadian Journal of Surgery*, 2001, 44.1: 25.
 21. Neary, N. M., Lopez-Chavez, A., Abel, B. S., et al. Neuroendocrine ACTH-producing tumor of the thymus experience with 12 patients over 25 years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97.7: 2223-2230.
 22. Alexanraki, Krystallenia I.; GROSSMAN, Ashley B. The ectopic ACTH syndrome. *Reviews in endocrine and metabolic disorders*, 2010, 11.2: 117-126.
 23. Palaniswamy C¹, Frishman WH, Aronow WS. Carcinoid heart disease. *Carcinoid heart disease*. 2012 ; 20(4):167-76.
 24. Soga J¹, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases. *J Exp Clin Cancer Res*.1999; 18(2):133-41.
 25. Choti, M. A., Bobiak, S., Strosberg, J. R., et al. "Prevalence of functional tumors in neuroendocrine carcinoma: An analysis from the NCCN NET database." (2012): 4126-4126.
 26. Gabriel, M., Decristoforo, C., Kendler, D., et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *Journal of Nuclear Medicine*, 2007, 48.4: 508-518.
 27. Sadowski, S. M., Neychev, V., Millo, C., Shih, J., et al. Prospective study of 68Ga-DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34.6: 588.
 28. Srirajaskanthan, R., Kayani, I., Quigley, A. M., Soh, J., et al. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine*, 2010, 51.6: 875-882.
 29. Qian, Z. R., Ter-Minassian, M., Chan, J. , et al. Prognostic significance of MTOR pathway component expression in neuroendocrine tumors. *Journal of clinical oncology*, 2013, 31.27: 3418.
 30. Kim, H. S., Lee, H. S., Nam, K. H., et al. p27 Loss is associated with poor prognosis in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 2014, 46.4: 383.
 31. Flejou, J. F. WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition. In: *Annales de pathologie*. 2011. p. S27.
 32. Mukherjee, J. J., Lee, K. O., & Kaltsas, G. Epidemiology and Classification of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine, and Surgery*, 2018, 919-929.
 33. Schiller LR, Pardi DS, Spiller R, et al. Gastro 2013 APDW/WCOG Shanghai working party report: chronic diarrhea definition, classification, diagnosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:6–25.
 34. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999 Jun;116(6):1464–86.
 35. Schiller LR. Chronic diarrhea. *Gastroenterology* 2004; 127:287–293.
 36. Feldman, M., Friedman, L. S., & Brandt, L. J. . *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2015.
 37. Mahvi KS. Stomach. In: Townsend CM, Evers BM, Mattox KL, eds. *Sabiston textbook of surgery*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.
 38. Bures J, Cyrany J, Kohoutova D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16:2978–2990.
 39. Quigley EM, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin North Am*

- 2010;24:943–959.
40. Poley JR, Hofmann AF. Role of fat maldigestion in pathogenesis of steatorrhea in ileal resection: fat digestion after two sequential test meals with and without cholestyramine. *Gastroenterology* 1976;71:38–44.
 41. Donohoe CL, Reynolds JV. Short bowel syndrome. *Surgeon* 2010;8:270–279.
 42. Theis VS, Sripadam R, Ramani V, et al. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22:70–83.
 43. Schiller LR, Rivera LM, Santangelo WC, et al. Diagnostic value of fasting plasma peptide concentrations in patients with chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 1994;39:2216–2222.
 44. Han, S. L., Cheng, J., Zhou, H. Z., et al. Surgically treated primary malignant tumor of small bowel: a clinical analysis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 2010, 16.12: 1527.
 45. Kizilgul, M., & Delibasi, T. . Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). *Translational Gastrointestinal Cancer*, 2014, 4.1: 39-56.
 46. Kiesewetter B, Raderer M: Ondansetron for diarrhea associated with neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2013;368:1947-1948.
 47. Fisher, G. A., Wolin, E. M., Liyanage, N., et al. Patient-Reported Symptom Control of Diarrhea and Flushing in Patients with Neuroendocrine Tumors Treated with Lanreotide Depot/Autogel: Results from a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind and 32-Week Open-Label Study. *The oncologist*, 2018, 23.1: 16-24.
 48. Vinik, A. I., Wolin, E. M., Liyanage, N., et al. Evaluation of lanreotide depot/autogel efficacy and safety as a carcinoid syndrome treatment (ELECT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocrine Practice*, 2016, 22.9: 1068-1080.
 49. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 2017;35:14–23.
 50. Liu EH, Solorzano CC, Katznelson L et al. Aace/ Ace disease state clinical review: Diagnosis and management of midgut carcinoids. *Endocr Pract* 2015; 21:534–545.
 51. Pavel M, O’Toole D, Costa F et al. ENETS consensus guidelines update for themanagement of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology* 2016; 103:172–185.
 52. Oberg K, Knigge U, Kwekkeboom D et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 124–viii130.
 53. National Comprehensive Cancer Network.NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) neuroendocrine tumors. Version 3.2017.
 54. , W. M., Parikh, R., Ray, D., et al. The sequencing of lanreotide (LAN) after octreotide LAR (OCT) for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). 2018.

Bölüm 15

BESİN PROTEİNİNE BAĞLI ENTEROKOLİT SENDROMU

Ayşe Şenay ŞAŞIHÜSEYİNOĞLU¹

GİRİŞ

Besin tüketimi sonrası ortaya çıkan her türlü anormal yanıtı istenemeyen besin reaksiyonu adı verilmektedir. Bu reaksiyonlar immunolojik veya non-immunolojik mekanizmalarla oluşabilir. İmmün aracılı besin reaksiyonlar laktoz intoleransı gibi metabolik, kafein etkisi gibi farmakolojik, toksik veya tanımlanamayan mekanizmalarla ortaya çıkabilir ve bu reaksiyonlara besin entoleransı adı verilir. Besin entoleransında klinik genellikle doz bağımlıdır ve tekrarlayabilir. Besinlere karşı immün mekanizma ile ortaya çıkan reaksiyonlara ise besin alerjisi adı verilmektedir.

Alerjik besin reaksiyonları immunglobulin E(Ig E) aracılığı ile, hücre aracılıklı(non-Ig E) veya her ikisinin birlikte olduğu mikst(karma) reaksiyonlar şeklinde olabilir. Ortaya çıkan semptomlar altta yatan mekanizmaya göre değişir. Gastrointestinal besin alerjilerinden ani gastrointestinal aşırı duyarlılık ve oral alerji sendromu Ig-E aracılı; eozonifolik alerjik özafajit-gastrit-gastroenterit mikst tip reaksiyon; besin proteini ilişkili proktokolit-enteropati-entrokolit sendromu non-Ig E aracılı reaksiyonlarla meydana gelir.

Besin proteini ilişkili enterokolit sendromu(BPIES) genellikle yaşamın ilk aylarında klinik bulguların ortaya çıktığı, ince ve kalın bağırsakların inflamatuvar olaya katıldığı non-IgE reaksiyon kaynaklı besin alerjisidir. Akut formda dehidratasyona neden olabilecek tekrarlayan kusma ve diare görülürken kronik formda gelişme geriliği, malnütrisyon gibi bulgulara da neden olabilir (1). Genellikle yaşamın ilk birkaç ayında belirtiler ortaya çıkar.

¹ Uzman Doktor, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Alerji ve İmmunoloji Kliniği, ssashuseyinoglu@yahoo. com

Özellikle çoklu tetikleyicisi olan BPİES tanılı çocuklar; endişeleri nedeniyle ebeveynler tarafından uygulanan katı diyet kısıtlaması ve buna bağlı beslenme eksikliği riski altındadır. Bu nedenle diyetisyen rehberliğinde diyet planı yapılmalıdır. Yaşamının ilk yılında BPİES tanısı alan bebeklerde tahıllar, baklagiller ve kümes hayvanları gibi yüksek riskli besinlerin geç başlanmasını öneren araştırmacılar olduğu gibi ampirik diyet eliminasyonuna gerek olmadığını öne süren kaynaklar da mevcuttur (18,27). BPİES’li hastalarda katı besinlerin diyet eklenmesi diğer bebeklerde olduğu gibi 6 aylık oduktaki sonra başlanmalıdır (36).

PROGNOZ

Genellikle iyi prognozludur ve erken çocukluk döneminde tolerans gelişir. Çalışmalar inek sütü ile tetiklenen BPİES’da süt spesifik IgE tespit edilmesi durumunda sürecin uzadığı tespit edilmiştir (4). Tolerans gelişme süresi toplumdan topluma değişebilir. İnek sütü ile indüklenen BPİES ile ilgili yapılan çalışmalarda Amerika Birleşik Devletleri’nde hastaların %20’sinde 3 yaşında, Kore’de hastaların %60’ında 10 aylıkken, İsrail’de %90’nında 30 aylıkken tolerans gelişmiştir (1,21,37).

Tolerans gelişimi son reaksiyondan en az 12 ay sonra besin yükleme testi ile değerlendirilmelidir (23). Besin yükleme testi zamanlaması kişisel tercih ve besinin diyetteki önemine göre planlanabilir.

Sonuç olarak; BPİES hakkındaki farkındalık arttıkça daha erken tanı konulup yanlış tanı ve tedavinin önüne geçilecektir. Hastalığın immünolojik temelini anlaşılmaması ve prognozu belirlemek için sentisitif ve spesifik biyobelirteç bulunması tanı ve takibini kolaylaştıracaktır. Bunun için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:382-9.
2. Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14:208-16.
3. Gryboski J. Gastrointestinal milk allergy in infancy. *Pediatrics* 1967;40:354-362
4. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4): 1111–1126. e4.
5. Mehr S, Frith K, Barnes EH, et al. Food protein induced enterocolitis syndrome in Australia: A population based study 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1323-1330
6. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow’s milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647-53.
7. Alonso SB, Ezquiaga JG, Berzal PT, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Increased prevalence of this great unknown-results of the PREVALE study. *J Allergy Clin Immunol*

- 2019;143:430.
8. Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1199–1200.
 9. Tan JA, Smith WB. Non-IgE- mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2: 355–357.
 10. -Węgrzyn A, Katz Y, Mehr S et al. Non-IgE- mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 1114–1124.
 11. Gonzalez-Delgado P, Caparros E, Moreno MV, et al. Clinical and immunological characteristics of a pediatric population with food protein-induced enterocolitis syndrome(FPIES) to fish. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27:269-75.
 12. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, et al. Expression of transforming growth factor beta 1, transforming growth factor I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:150-154
 13. Kimura M, Ito Y, Tokunaga F, et al. Increased C-reactive protein and fever in Japanese infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Int.* 2016;58:826-30.
 14. Berin MC. Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1108-13.
 15. Goswami R, Blazquez AB, Kosoy R, et al. Systemic innate immune activation in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:1885-1896, e9.
 16. Mane SK, Bahna SL. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014; 14:217-21.
 17. Leonard SA, Chehade M. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):525–6.
 18. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):382–9.
 19. Delahaye C, Chauveau A, Kiefer S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome(FPIES) in 14 children. *Arch Pediatr* 2017; 24: 310–316.
 20. Ludman S, Harmon M, Whiting D, et al. Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the United Kingdom. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(3):290–4.
 21. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, et al. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:1257-65.
 22. Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009; 9:371-7.
 23. Cherian S, Varshney P. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome(FPIES): Review of Recent Guidelines. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18:28
 24. Arik Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:54-62.
 25. Çokuğraş FÇ, Çokuğraş H (2015). Besin proteinine bağlı gelişen proktokolit, enterokolit ve enteropati sendromları. Bülent Şekerel (Ed.), Çocukluk Çağında Alerji-Astım-İmmunoloji (s.659-665). Ankara:Ada Basın Yayın Ltd. Şti Şekerel; sayfa 660
 26. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
 27. Lee E, Campbell DE, Barnes EH, et al. Resolution of acute food protein-induced enterocolitis syndrome in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 486–488.
 28. Mehr S, Kakakios A, Frith K, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009; 123: e459–e464.
 29. Järvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome(FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(4):317– 322. e4.

30. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, et al. Work group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: S365–S383.
31. Fiocchi A, Claps A, Dahdah L, et al. Differential diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14:246-54.
32. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54:136-60.
33. Guerrerio AL, Frischmeyer-Guerrerio PA, Lederman HM, et al. Recognizing gastrointestinal and hepatic manifestations of primary immunodeficiency diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51:548-55.
34. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrerio PA, et al. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132: 1219–1220.
35. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cow's milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust* 2008; 188: 109–112.
36. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):149–56.
37. Hwang J, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child*. 2009;94(6):425–8

Bölüm 16

İNTESTİNAL LENFOMALARDA DİARE

Mehmet ODUNCU¹

GİRİŞ

Genellikle yaygın nodal hastalığa sekonder tutulum şeklinde seyreden gastrointestinal lenfomalar, tüm lenfoma hastalarının %5-25'inde ektranodal tutulum yapar. Sistemik lenfoma hastalarının yaklaşık üçte birinde intestinal tutulum izlenmekle birlikte, primer intestinal lenfoma tüm gastrointestinal sistem tümörlerinin %1-4 kadarını oluşturur. Ektranodal tutulum karakteri nedeniyle primer gastrointestinal lenfomalar tipik olarak Non-Hodgkin lenfoma histopatolojisindedir. %90 büyük B hücreli lenfoma tipinde olmakla birlikte, nadiren T hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma histopatolojisi taşıyabilmektedir. İleoçekal bölgeden köken lenfomada ortalama beklenen 5 yıllık sağ kalım süresi %72'dir. Aynı bölgenin B hücreli ve T hücreli lenfoma karşılaştırmasında ortalama 5 yıllık sağ kalım süresi sırası ile %71'e karşılık %28'dir. Gastrointestinal sisteme ek olarak trakeobronkial epitel, tükürük bezleri ve tiroid bezinde bulunan mukoza ilişkili ektranodal lenf dokusunu tutar (1,4).

Gastrointestinal sistemde mukoza ilişkili lenfoid doku, kendine özgü immünolojik ve fizyolojik özellikler gösterir. Farklı histolojik özellikler nedeniyle farklı biyolojik davranışlar sergiler. Gastrointestinal lenfomaların patogeneğinde *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, inflamatuvar barsak hastalıkları, viral enfeksiyonlar veya iyatrojenik nedenlerle oluşmuş immünosupresyonun rol aldığı düşünülmektedir (2).

Hastaneye başvuru anında diğer gastrointestinal tümörler gibi tümörün yeri ile ilişkili semptom ve bulgulara sebep olurlar. Akut semptomlarda kanama, obstrüksiyon veya perforasyona rastlanabilmektedir. Hastaların semptomları iyi değerlendirilmeli, radyolojik görüntülemeler dikkatli bir gözle değerlendirilmeli ve cerrahi endikasyon atlanmamalıdır.

¹ Operatör Dokto, Özel Güneypark Hastanesi, mehmetoduncu@gmail.com

barsak duvarındaki kitleden yapılan kesitlerde; kesit yüzeyinde balık eti görünümü mevcuttur. Barsak duvarındaki bu kalınlaşma kitle etkisi yaratarak, barsak ansında obstrüksiyona veya hemorajiye sebep olur. İncebarsak lenfomaları ile karşılaştırıldığında, kalınbarsak lenfomalarında; muhtemelen semptomların daha erken ortaya çıkması nedeniyle hastalar, daha erken evrelerde hastaneye başvurmaktadır. Bu nedenle kalınbarsak lenfması olan hastaların büyük kısmı, cerrahi tedaviye gerek kalmadan kemoterapi veya radyoterapi ile tedavi edilebilmektedir.

Kalınbarsak lenfoması hastaların yarısından fazlasında sistemik yayılım göstermesine rağmen kemoterapi ve radyoterapiye iyi yanıt verir. Bu nedenle cerrahi tedavi günümüzde son basamak tedavidir (22).

Radyoterapi, düşük dereceli ve lokal veya tek bölge yerleşimli kalınbarsak lenfomalarında ilk tercih iken; orta ve yüksek dereceli veya birden fazla alanda yerleşmiş kalınbarsak lenfomalarında kemoterapi ve radyoterapi birlikte uygulanmalıdır.

Cerrahi yaklaşım; tanısı konulamamış veya evrelemesi yapılamayan hastalarda planlanabilir.

Yaygın hastalığı olanlarda ve AIDS ilişkili kalınbarsak lenfomalarında prognozun kötü seyirli olduğu bilinmektedir.

Sonuç olarak; İntestinal lenfomalar; cerrahi uygulama alanında nadir olarak karşılaşılan hastalıklardandır. İncebarsak kökenli lenfomalar daha çok akut karın tablosu ile obstrüksiyon, perforasyon ve kanama gibi durumlarla karşımıza çıkarken, kalınbarsak kökenli lenfomalar ise daha çok akut olmayan tablo ile karın ağrısı, kronik ishal ve kanlı-ağrılı dışkılama gibi durumlarla karşımıza çıkmaktadır. Özellikle 4 haftadan uzun süren, günde 3 veya daha fazla sayıda şekilsiz dışkılaması olan hastalarda mutlaka kolonoskopi ile değerlendirme yapılmalıdır. Kolonoskopi yapılacak hastaların aktif hastalık döneminde olmasına karşılık, olası komplikasyonlar açısından hazırlıklı olunmalıdır. Ayırıcı tanıda inflamatuvar barsak hastalıkları ile sıklıkla karışmaktadır. İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı konulup tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, kolorektal lenfomalar mutlaka ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. İntestinal lenfomaların ayırıcı tanı, tedavisi ve takibinde genel cerrahi, gastroenteroloji, medikal onkoloji ve radyasyon onkolojisinin multidisipliner yaklaşımı oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. Worl Journal of Gastroenterology. 2011;17(6):697-707
2. Müler AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma(NHL): trends, geographic distrubition and etiology. Annals of Hematology 2005;84: 1-12

3. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *British Journal of Surgery* 1961;49:80-89
4. Kim SJ, Choi CW, Mun YC, et al. Multicenter retrospective analysis of 581 patients with primary intestinal non-hodgkin lymphoma from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma(CISL). *BMC Cancer*. 2011 Jul 29;11:321
5. d'Amore F, Brincker H, Gronbaek K, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract: a population-based analysis of incidence, geographic distribution, clinicopathologic presentation features, and prognosis. Danish Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1994;12(8):1673-1684.
6. Ko YH, Kim CW, Park CS, et al. REAL classification of malignant lymphomas in the Republic of Korea: incidence of recently recognized entities and changes in clinicopathologic features. Hematolymphoreticular Study Group of the Korean Society of Pathologists. Revised European-American lymphoma. *Cancer*. 1998;83(4):806-812.
7. Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, et al. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer*. 2003;97(10):2462-2473.
8. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3861-3873.
9. Zinzani PL, Magagnoli M, Pagliani G, et al. Primary intestinal lymphoma: clinical and therapeutic features of 32 patients. *Haematologica*. 1997;82(3):305-308.
10. Kohno S, Ohshima K, Yoneda S, et al. Clinicopathological analysis of 143 primary malignant lymphomas in the small and large intestines based on the new WHO classification. *Histopathology*. 2003;43(2):135-143.
11. Lee J, Kim WS, Kim K, et al. Intestinal lymphoma: exploration of the prognostic factors and the optimal treatment. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(2):339-344.
12. Wong MT, Eu KW. Primary colorectal lymphomas. *Colorectal Dis*. 2006;8(7):586-591.
13. Li B, Shi YK, He XH, et al. Primary non-Hodgkin lymphomas in the small and large intestine: clinicopathological characteristics and management of 40 patients. *Int J Hematol*. 2008.
14. Kako S, Oshima K, Sato M, et al. Clinical outcome in patients with small intestinal non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009. pp. 1-7.
15. Kim YH, Lee JH, Yang SK, et al. Primary colon lymphoma in Korea: a KASID (Korean Association for the Study of Intestinal Diseases) Study. *Dig Dis Sci*. 2005;50(12):2243-2247.
16. Yin L, Chen CQ, Peng CH, et al. Primary small-bowel non-Hodgkin's lymphoma: a study of clinical features, pathology, management and prognosis. *J Int Med Res*. 2007;35(3):406-415.
17. Amer MH, el-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology*. 1994;106(4):846-858.
18. Domizio P, Owen RA, Shepherd NA, et al. Primary lymphoma of the small intestine. A clinicopathological study of 119 cases. *Am J Surg Pathol*. 1993;17(5):429-442.
19. Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: II. Combined surgical and conservative or conservative management only in localized gastric lymphoma--results of the prospective German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3874-3883.
20. Daum S, Ullrich R, Heise W, et al. Intestinal non-Hodgkin's lymphoma: a multicenter prospective clinical study from the German Study Group on Intestinal non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(14):2740-2746.
21. CJ. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 6th edition. 1199-1212,2007
22. Pandey M, Wadhwa MK, Patel HP, et al. Malignant lymphoma of the gastrointestinal tract. *European Journal of Surgical Oncology*. 1999;25(2):164-167

Bölüm 17

KOLOREKTAL KANSELERDE DİARE

Fatma YALÇIN MÜSRİ¹

GİRİŞ

Kolorektal kanser dünya çapında en yaygın kanserler arasındadır ve her yıl 600.000'den fazla ölüme sebep olur (1). Kolon kanserinin primer küratif tedavisi segmental veya total kolektomi cerrahisidir. Hastalık evresine göre cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanır. Kolorektal kanserde sağkalımı etkileyen en önemli faktör evredir. Erken evrelerde yapılan tedaviler, tedaviye ilişkin uzun vadeli komplikasyonların farkındalığını gerektirmektedir. Kolorektal cerrahi ve adjuvan kemoterapi veya radyoterapiden sonra, en başta diyare olan gastrointestinal komplikasyonlar yaygındır (2).

Adjuvan tedavi veya metastatik hastalık sırasında kullanılan kemoterapi ajanlarında belirgin gastrointestinal yan etkileri vardır.

Kolorektal kanserde ishal alta yatan inflamatuvar barsak hastalığı , enfeksiyöz durumlar , ilaçlar gibi genel sebepler dışında primer hastalık ile ilişkili ,cerrahi sonrası , kemoterapi ajanları , radyasyon ile ilişkili olarak görülebilir.

KOLOREKTAL KANSER

Kanserin kendisine bağlı kronik ishal görülebilir. Burada inflamatuvar veya eksudatif ishal görülür. Dışkı incelemede artmış lökosit sayısı, gizli veya aşık kanama veya irin görülebilir. Kilo kaybı veya aile öyküsü anamnezi ile birlikte fizik muayenede abdominal muayene ve rektal tuşe önemlidir. Ardından şüphe varlığında kolonoskopik inceleme gereklidir. Kolorektal kanserin erken yakalanması küratif tedavi açısından önemlidir. 5 yıllık sağkalım lokal hastalıkta %90 , lokorejyonel hastalıkta %68, uzak metastazda %10'dur (3).

¹ Uzman doktor, S.B.Ü. Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, yalcinfatma@hotmail.com

Çoğu kemoterapi ajanı için, tedavi rutin olarak 2. derece veya daha kötü diyare için durdurulur ve sadece toksisite düzeldikten sonra yeniden başlatılır. Düzeltme hastaların en az 48 saat boyunca diyaresi olmaması ve tekrar tedavi edilmeden önce bazal çizgide diare için tedavi ihtiyacı olmaması durumudur. Doz azaltma ihtiyacı, önceki bir tedavi döngüsü boyunca grade 2 ve üstü diyare, özellikle de komplike diyare gelişen hastada düşünülmelidir (14).

Sonuç olarak; Kolorektal kanserde cerrahi ve medikal tedavilerin yol açacağı en büyük yan etkilerden biri ishaldir. İyi yönetilmesi hastanın yaşam kalitesi ve tedavi uyumu için çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kolligs FT. Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer. Visc Med. 2016 Jun;32(3):158-64. doi: 10.1159/000446488. Epub 2016 Jun 16.
2. Andreyev J, Ross P, Donnellan C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. Lancet Oncol. 2014 Sep;15(10):e447-60. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70006-3.
3. Abdullah M, Firmansyah MA. Clinical approach and management of chronic diarrhea. Acta Med Indones. 2013 Apr;45(2):157-65.
4. Theodoropoulos GE, Karantanos T, Stamopoulos P, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life after laparoscopic colectomy for cancer. Tech Coloproctol. 2013 Feb;17(1):27-38. doi: 10.1007/s10151-012-0869-7.
5. Haanstra JF, de Vos Tot Nederveen Cappel WH, Gopie JP, et al. Quality of life after surgery for colon cancer in patients with Lynch syndrome: partial versus subtotal colectomy. Dis Colon Rectum. 2012 Jun;55(6):653-9. doi:10.1097/DCR.0b013e31824f5392
6. You YN, Chua HK, Nelson H, et al. Segmental vs. extended colectomy: measurable differences in morbidity, function, and quality of life. Dis Colon Rectum. 2008 Jul;51(7):1036-43. doi: 10.1007/s10350-008-9325-1.
7. Theodoropoulos GE, Papanikolaou IG, Karantanos T, et al. Post-colectomy assessment of gastrointestinal function: a prospective study on colorectal cancer patients. Tech Coloproctol. 2013 Oct;17(5):525-36. doi:10.1007/s10151-013-1008-9.
8. Ohigashi S, Hoshino Y, Ohde S, et al. Functional outcome, quality of life, and efficacy of probiotics in postoperative patients with colorectal cancer. Surg Today. 2011 Sep;41(9):1200-6. doi: 10.1007/s00595-010-4450-6.
9. Papa MZ, Karni T, Koller M, et al. Avoiding diarrhea after subtotal colectomy with primary anastomosis in the treatment of colon cancer. J Am Coll Surg. 1997 Mar;184(3):269-72.
10. Aldini R, Roda A, Festi D, et al. Bile acid malabsorption and bile acid diarrhea in intestinal resection. Dig Dis Sci. 1982 Jun;27(6):495-502.
11. Quigley EM. Gut bacteria in health and disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013 Sep;9(9):560-9.
12. Van Citters GW, Lin HC. Ileal brake: neuropeptidergic control of intestinal transit. Curr Gastroenterol Rep. 2006 Oct;8(5):367-73.
13. Maljaars PW, Peters HP, Mela DJ, et al. Ileal brake: a sensible food target for appetite control. A review. Physiol Behav. 2008 Oct 20;95(3):271-81. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.07.018.
14. Benson AB 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. J Clin Oncol. 2004 Jul 15;22(14):2918-26.
15. Osterlund P, Ruotsalainen T, Peuhkuri K, et al. Lactose intolerance associated with adjuvant 5-fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004 Aug;2(8):696-703.
16. Leichman CG, Fleming TR, Muggia FM, et al. Phase II study of fluorouracil and its modula-

- tion in advanced colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1995 Jun;13(6):1303-11.
17. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2005 Feb 3;352(5):476-87.
 18. Cascinu S, Barni S, Labianca R, et al. Evaluation of factors influencing 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. An Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD) study. *Support Care Cancer.* 1997 Jul;5(4):314-7.
 19. Chansky K, Benedetti J, Macdonald JS. Differences in toxicity between men and women treated with 5-fluorouracil therapy for colorectal carcinoma. *Cancer.* 2005 Mar 15;103(6):1165-71.
 20. van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zonnenberg BA, et al. Dihydropyrimidine deficiency and severe 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res.* 2003 Oct 1;9(12):4363-7.
 21. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 Aug;27(8):1386-422. doi: 10.1093/annonc/mdw235.
 22. Ikuno N, Soda H, Watanabe M, et al. Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Dec 20;87(24):1876-83.
 23. Abigeres D, Chabot GG, Armand JP, et al. Phase I and pharmacologic studies of the camptothecin analog irinotecan administered every 3 weeks in cancer patients. *J Clin Oncol.* 1995 Jan;13(1):210-21.
 24. Hecht JR. Gastrointestinal toxicity of irinotecan. *Oncology (Williston Park).* 1998 Aug;12(8 Suppl 6):72-8.
 25. Pazdur R. Irinotecan: toward clinical end points in drug development. *Oncology (Williston Park).* 1998 Aug;12(8 Suppl 6):13-21.
 26. Wasserman E, Myara A, Lokiec F, et al. Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol.* 1997 Oct;8(10):1049-51.
 27. Takasuna K, Hagiwara T, Hirohashi M, et al. Involvement of beta-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. *Cancer Res.* 1996 Aug 15;56(16):3752-7.
 28. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 15;19(18):3801-7.
 29. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20;25(30):4779-86.
 30. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1;22(1):23-30.
 31. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al; Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
 32. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España, et al. Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 20;25(27):4224-30.
 33. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 20;24(30):4914-21.
 34. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 1;22(7):1201-8.

35. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007 May 1;25(13):1658-64.
36. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomý R, et al. Afibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer.* 2014 Jan;50(2):320-31. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.013.
37. Folprecht G, Pericay C, Saunders MP, et al. Oxaliplatin and 5-FU/folinic acid (modified FOL-FOX6) with or without aflibercept in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the AFFIRM study. *Ann Oncol.* 2016 Jul;27(7):1273-9. doi: 10.1093/annonc/mdw176.
38. Vehreschild MJ, Vehreschild JJ, Hübel K, et al. German Society of Hematology and Oncology. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol.* 2013 May;24(5):1189-202. doi: 10.1093/annonc/mdt001. Epub 2013 Feb 10.
39. Maroun JA, Anthony LB, Blais N, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea. *Curr Oncol.* 2007 Feb;14(1):13-20.
40. Wadler S, Haynes H, Wiernik PH. Phase I trial of the somatostatin analog octreotide acetate in the treatment of fluoropyrimidine-induced diarrhea. *J Clin Oncol.* 1995 Jan;13(1):222-6.
41. Barbounis V, Koumakis G, Vassilomanolakis M, et al. Control of irinotecan-induced diarrhea by octreotide after loperamide failure. *Support Care Cancer.* 2001 Jun;9(4):258-60.
42. Harris AG, O'Dorisio TM, Woltering EA, et al. Consensus statement: octreotide dose titration in secretory diarrhea. Diarrhea Management Consensus Development Panel. *Dig Dis Sci.* 1995 Jul;40(7):1464-73.

Bölüm 18

RADYOTERAPİYE BAĞLI DİARE

Halil Cumhur YILDIRIM¹

GİRİŞ

Radyoterapi (RT) kanser hastalarının çoğunda; primer, adjuvan ya da palyatif tedavi amaçlı kullanılmaktadır. Son yıllarda kanser insidansının artmasıyla uygulama sıklığı da artmıştır. Kanserli hücrelere etkinliğinin yanında komşu dokularda da bazı etkiler yapabilmektedir. Bu yan etkileri tamamen engellemek mümkün değildir, ancak bunların farkındalığı ve yönetimi erken dönemde tedaviye uyumu ve başarı şansını arttırmakta, geç dönemde ise yaşam kalitesinde belirgin artışa yol açmaktadır. RT lokal bir tedavi uygulamasıdır ve etkileri uygulandığı bölgeye göre değişmektedir. Batın ve pelvise RT uygulamalarında gastrointestinal sistem organlarının etkilenmesine bağlı olarak birçok klinik belirti meydana gelebilmektedir. Diare bunlardan en sık görülenlerden biridir. Çoğunlukla gastrointestinal, jinekolojik ve genitoüriner sistem tümörleri nedeniyle yapılan RT sonrası görülür. Pelvik RT uygulanan hastaların neredeyse tamamı barsak alışkanlıklarının değiştiğini ve yaklaşık yarısı yaşam kalitesinde belirgin azalma olduğunu bildirmektedir (1). Radyoterapiye bağlı barsak hasarı Crohn Hastalığı'ndan daha fazla görülür ancak hem hekimler hem de hastalar arasında farkındalığı yeterli değildir (2). Bu bölümde, RT sırasında ve sonrasında gelişebilecek etkilerin temel mekanizmaları, klinik belirtileri ve tedavi seçeneklerinin özetlenmesi amaçlanmıştır.

PATOGENEZ

Radyasyona bağlı ilk hasar hızlı proliferasyon olan - dolayısıyla hücre döngüsünde radyosensitif G2-M fazına daha çok giren - kript epitel hücre ölümleri ile başlar. Özellikle kök hücrelerdeki hasar, villus epitelinde yetersiz replasmana ve enterosit

¹ Uzman Doktor, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, hcumhur@yahoo.com

mukoziti engellediği saptanmış (37), ancak radyasyon enteritinde yeterli kanıt bulunamamıştır (38). Sükralfatin hasarlı mukoza üzerinde koruyucu bariyer oluşturabileceği düşünülmüş ancak RT'ye bağlı diarede etkinliği gösterilememiştir (39).

Rektum kanseri nedeniyle RT uygulanan hastalarda, plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) ve proteaz-aktive reseptör-1 (PAR-1)'de genetik polimorfizm akut toksisite ile ilişkili bulunmuştur (40). Genetik belirteçlerin erken ve geç normal doku toksisitesini belirlemede etkisi araştırma konusudur.

Sonuç olarak; RT son yıllarda artan kanser insidansına bağlı olarak daha fazla uygulanmaktadır. Teknolojideki gelişmelere rağmen batın ve pelvis ışınlamalarında radyasyon enteropatisi en önemli sorunlardan birisidir. Akut yan etkiler genelde iyi yönetilmekte ancak geç yan etkilere hasta ve hekim tarafından gereken düzeyde önem verilmemektedir. Yan etkilerin farkındalığı ve multidisipliner yaklaşımlar, tedavilerin daha etkin olmasına ve yaşam kalitesinde belirgin artışa yol açabilir.

KAYNAKLAR

1. Olopade FA, Norman A, Blake P et al. A modified Inflammatory Bowel Disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are simple ways to identify patients with significant gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy. *Br J Cancer*. 2005 May 9;92(9):1663-70.
2. Denham JW, Hauer-Jensen M. Radiation induced bowel injury: a neglected problem. *Lancet*. 2013 Dec 21;382(9910):2046-7.
3. Carr KE. Effects of radiation damage on intestinal morphology. *Int Rev Cytol*. 2001;208:1-119.
4. Wedlake L, Thomas K, McGough C et al. Small bowel bacterial overgrowth and lactose intolerance during radical pelvic radiotherapy: An observational study. *Eur J Cancer*. 2008 Oct;44(15):2212-7.
5. Theis VS, Sripadam R, Ramani V et al. Chronic radiation enteritis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Feb;22(1):70-83.
6. Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJ. Radiation enteropathy--pathogenesis, treatment and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug;11(8):470-9.
7. Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014 Jan;5(1):15-29.
8. Khalid U, McGough C, Hackett C et al. A modified inflammatory bowel disease questionnaire and the Vaizey Incontinence questionnaire are more sensitive measures of acute gastrointestinal toxicity during pelvic radiotherapy than RTOG grading. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Apr 1;64(5):1432-41.
9. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995 Mar 30;31(5):1341-6.
10. NCI, NIH 2017. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. (27/07/2019 tarihinde https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf adresinden ulaşılmıştır).
11. Sourati A, Ameri A, Malekzadeh M. (2017). *Acute Side Effects of Radiation Therapy*. İsviçre: Springer
12. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol*. 2007 Nov;8(11):1007-17.
13. Yavuz MN, Yavuz AA, Aydin F et al. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiati-

- on-induced diarrhea: a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Sep 1;54(1):195-202.
14. Martenson JA, Halyard MY, Sloan JA et al. Phase III, double-blind study of depot octreotide versus placebo in the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: results of North Central Cancer Treatment Group N00CA. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5248-53.
 15. Nout RA, van de Poll-Franse LV, Lybeert ML et al. Long-term outcome and quality of life of patients with endometrial carcinoma treated with or without pelvic radiotherapy in the post operative radiation therapy in endometrial carcinoma 1 (PORTEC-1) trial. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1692-700.
 16. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 20;27(21):3547-56.
 17. RTOG 2019. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema (27/07/2019 tarihinde <https://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx> adresinden ulaşılmıştır).
 18. Andreyev HJ, Davidson SE, Gillespie C et al. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. *Gut*. 2012 Feb;61(2):179-92.
 19. Andreyev HJ, Vlavianos P, Blake P et al. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: role for the gastroenterologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Aug 1;62(5):1464-71.
 20. Vanneste BG, Van De Voorde L, de Ridder RJ et al. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Oct;30(10):1293-303.
 21. Quigley EM, Abu-Shanab A. Small intestinal bacterial overgrowth. *Infect Dis Clin North Am*. 2010 Dec;24(4):943-59, viii-ix.
 22. Morris KA, Haboubi NY. Pelvic radiation therapy: Between delight and disaster. *World J Gastrointest Surg*. 2015 Nov 27;7(11):279-88.
 23. Kamal-Bahl SJ, Burke T, Watson D et al. Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice. *Am J Cardiol*. 2007 Feb 15;99(4):530-4.
 24. Gibson RJ, Keefe DM, Lalla RV et al. Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2013 Jan;21(1):313-26.
 25. Gothard L, Cornes P, Brooker S et al. Phase II study of vitamin E and pentoxifylline in patients with late side effects of pelvic radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2005 Jun;75(3):334-41.
 26. Marshall GT, Thirlby RC, Bredfeldt JE et al. Treatment of gastrointestinal radiation injury with hyperbaric oxygen. *Undersea Hyperb Med*. 2007 Jan-Feb;34(1):35-42.
 27. Thomas RJ, Holm M, Williams M et al. Lifestyle factors correlate with the risk of late pelvic symptoms after prostatic radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013 Apr;25(4):246-51.
 28. Baglan KL, Frazier RC, Yan D et al. The dose-volume relationship of acute small bowel toxicity from concurrent 5-FU-based chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Jan 1;52(1):176-83.
 29. Roeske JC, Bonta D, Mell LK et al. A dosimetric analysis of acute gastrointestinal toxicity in women receiving intensity-modulated whole-pelvic radiation therapy. *Radiother Oncol*. 2003 Nov;69(2):201-7.
 30. Banerjee R, Chakraborty S, Nygren I et al. Small bowel dose parameters predicting grade ≥ 3 acute toxicity in rectal cancer patients treated with neoadjuvant chemoradiation: an independent validation study comparing peritoneal space versus small bowel loop contouring techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Apr 1;85(5):1225-31.
 31. Wiesendanger-Wittmer EM, Sijtsema NM, Muijs CT et al. Systematic review of the role of a belly board device in radiotherapy delivery in patients with pelvic malignancies. *Radiother Oncol*. 2012 Mar;102(3):325-34.
 32. Yang B, Zhu L, Cheng H et al. Dosimetric comparison of intensity modulated radiotherapy

- and three-dimensional conformal radiotherapy in patients with gynecologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Radiat Oncol.* 2012 Nov 23;7:197.
33. Wang YH, Yao N, Wei KK et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Nov;70(11):1246-1253.
 34. Wedlake LJ, Silia F, Benton B et al. Evaluating the efficacy of statins and ACE-inhibitors in reducing gastrointestinal toxicity in patients receiving radiotherapy for pelvic malignancies. *Eur J Cancer.* 2012 Sep;48(14):2117-24.
 35. Gu J, Zhu S, Li X et al. Effect of amifostine in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014 May 2;9(5):e95968.
 36. Kouloulis V1, Kouvaris J, Mystakidou K et al. Prevention of acute radiation-induced rectal toxicity by amifostine: efficacy and evaluation of objective and subjective endpoints for radiation therapy-induced mucositis. *Support Cancer Ther.* 2006 Oct 1;4(1):23-9.
 37. Müge A, Sevilay İ, Gül G. The Effect of Using Oral Glutamine on the Side Effect of Mucositis in Patients with Head and Neck Cancer Who Are Receiving Chemoradiotherapy: Retrospective Evaluation with Clinical and Immunological Parameters. *Turk J Oncol* 2018;33(3):115–21
 38. Cao DD, Xu HL, Xu M et al. Therapeutic role of glutamine in management of radiation enteritis: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017 May 2;8(18):30595-30605.
 39. Martenson JA, Bollinger JW, Sloan JA et al. Sucralfate in the prevention of treatment-induced diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy: A North Central Cancer Treatment Group phase III double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 2000 Mar;18(6):1239-45.
 40. Zhang H, Wang M, Shi T et al. Genetic polymorphisms of PAI-1 and PAR-1 are associated with acute normal tissue toxicity in Chinese rectal cancer patients treated with pelvic radiotherapy. *Onco Targets Ther.* 2015 Aug 27;8:2291-301.

Bölüm 19

MEDİKASYONA BAĞLI İNDÜKLENMİŞ DİARE

Duygu KÖSE
Muhammed YAYLA

GİRİŞ

Yan etki sıklığı ve hastalığın ciddiyeti ilaç seçiminde belirleyici olmakla birlikte, tedavi için zorunlu olan durumlarda hafif komplikasyonlar kar-zarar dengesi göz önüne alınarak ilaç tercihi yapılabilmektedir. Pek çok ilaç gastrointestinal yan etkilere yol açmaktadır. GİS yan etkileri arasında bulantı, kusma, ishal, kabızlık yaygın görülen şikayetlerdir. Bunların arasında tüm ilaçlara bağlı yan etkilerin yaklaşık %7'si ishaldir. Her ilaç ishal yapabildiği gibi tanınması zor bir durumdur. Genelde ilaç tedavisi başlamasıyla eşzamanlı ishal olması ve tedavi kesildiğinde sonlanması ilaca bağlı ishali düşündürmektedir. Özellikle birden fazla ilaç kullanan kişilerde ishale sebep olan ilacın ortaya çıkarılması zor olmaktadır. Bilinen 700'den fazla ilacın ishale sebep olabileceği gösterilmiştir. İlaça bağlı gelişen ishallerin en önemli sorunlarından birisi ilacın kendi emiliminin azalmasına yol açmasıdır. İkinci olarak ise kişinin ilaca karşı ön yargı geliştirmesi ve sonrasında da tedavide başarısızlıkla sonuçlanmasına yol açmaktadır. Çocuklarda ise bu durum ciddi sonuçlara yol açabilmektedir. İshal sonrasında oluşan dehidratasyon ve güç kaybı aynı zamanda kişinin günlük aktivitelerinin de olumsuz yönde etkilemektedir. Bu yüzden tedavi stratejilerinde hangi ilaçların ve hangi mekanizmalar ile ishale yol açtığı ve tedavi sırasında bu durumun nasıl önlenmesi gerektiğinin de iyi analiz edilmesi gerekmektedir. İlaçların ishale yol açma mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda ilaca bağlı gelişen ishallerin ozmotik etkiye bağlı, sekretuar özellikleri, motiliteyi artırması ya da inflamatuar etkinliğinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Osmotik etkili olan ilaçların kullanımı sonrasında ishal, bağırsak lümeninde ozmotik basıncı arttırarak pasif difüzyonla emilen suyun lümeninde toplanmasına

Proton Pompa İnhibitörleri (PPI)

PPI'leri özellikle peptik ülser ve reflü tedavisinde gastrik asit salgısını inhibe etmek için en çok tercih edilen ilaç grubudur. Gastrik asit salgısının inhibisyonu özellikle Clostridium difficile enfeksiyonu için artış gösterebilmektedir. PPI'lerin ishale yol açmasında ki en önemli sebepler arasında PPI kullanıma bağlı Kollajen kolit ve Lenfosittik kolit gelişimidir (37,38). Aynı zamanda PPI ve H2 reseptör blokerlerinin kombine kullanımının Crohn hastalığı gelişme riskini artırdığı da gösterilmiştir (39). Bu yüzden hastalarda PPI'leri tercih ederken diğer GİS problemlerinin bilinmesi ve hastanın yönlendirilmesi gerekmektedir.

Antibiyotikler

Antibiyotiklerin ishale yol açması en sık görülen yan etkileri arasındadır. Özellikle çocuklarda antibiyotiğe bağlı ishal sıklığının %11 ile %40 arasında olduğu gösterilmiştir (40). Antibiyotiklerden geniş spektrumlu olanların, dar spektrumlu olanlara göre daha fazla risk oluşturduğu, en yüksek riskin ise klindamisin, sefalosporin ve florokinolon kullanımı sırasında gözlemlendiği gösterilmiştir (41). Ancak yapılan çalışmalar sonucunda hangi antibiyotiklerin ishal oluşumu bakımından yüksek riskli olduğu ya da mikroorganizmalar üzerine en belirgin olumsuz etkisinin olduğu konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır (42). Antibiyotik kullanımına bağlı gelişen ishalde bazı enteropatojenlerin üremesinin arttığı gösterilmiştir. Antibiyotik kullanımına bağlı ishal olgularında Clostridium difficile en sık gösterilen bakteridir (43). Clostridium difficile ishali ise erişkinlerde yaygın olarak görülmesine rağmen çocuklarda da görülebilmektedir (44).

KAYNAKLAR

1. Phillips S, Donaldson L, Geisler K, et al. Stool composition in factitial diarrhea: a 6-year experience with stool analysis. *Annals of internal medicine*, 123(2), 97-100.
2. Hoque KM, Chakraborty S, Sheikh IA, et al. New advances in the pathophysiology of intestinal ion transport and barrier function in diarrhea and the impact on therapy. *Expert review of anti-infective therapy*, 10(6), 687-99.
3. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *The Journal of clinical investigation*, 111(7), 931-43.
4. Abraham BP, Sellin JH. Drug-induced, factitious, & idiopathic diarrhoea. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 26(5), 633-48.
5. Ratnaik RN, Jones TE. Mechanisms of drug-induced diarrhoea in the elderly. *Drugs & aging*, 13(3), 245-53.
6. Abraham B, Sellin JH. Drug-induced diarrhea. *Current gastroenterology reports*, 9(5), 365-72.
7. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug safety*, 22(1), 53-72.
8. Philip NA, Ahmed N, Pitchumoni CS. Spectrum of Drug-induced Chronic Diarrhea. *Journal of clinical gastroenterology*, 51(2), 111-7.
9. Fuentes AV, Pineda MD, Venkata KCN. Comprehension of Top 200 Prescribed Drugs in the US as a Resource for Pharmacy Teaching, Training and Practice. *Pharmacy*, 6(2).
10. Oster JR, Materson BJ, Rogers AI. Laxative abuse syndrome. *The American journal of gastroenterology*, 74(5), 451-8.

11. Neims DM, McNeill J, Giles TR, et al. Incidence of laxative abuse in community and bulimic populations: a descriptive review. *The International journal of eating disorders*, 17(3), 211-28.
12. Makinodan T, Kay MM. Age influence on the immune system. *Advances in immunology*, 29, 287-330.
13. Jain V, Pitchumoni CS. Gastrointestinal side effects of prescription medications in the older adult. *Journal of clinical gastroenterology*, 43(2), 103-10.
14. Isaacs PE, Sladen GE, Filipe I. Mefenamic acid enteropathy. *Journal of clinical pathology*, 40(10), 1221-7.
15. Bridges AJ, Marshall JB, Diaz-Arias AA. Acute eosinophilic colitis and hypersensitivity reaction associated with naproxen therapy. *The American journal of medicine*, 89(4), 526-7.
16. Jimenez-Saenz M, Gonzalez-Campora R, Linares-Santiago E, et al. Bleeding colonic ulcer and eosinophilic colitis: a rare complication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of clinical gastroenterology*, 40(1), 84-5.
17. Alfadda AA, Storr MA, Shaffer EA. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 4(5), 301-9.
18. Permpalung N, Upala S, Sanguankeo A, et al. Association between NSAIDs and Clostridium difficile-Associated Diarrhea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2016, 7431838.
19. El Feghaly RE, Stauber JL, Tarr PI, et al. Intestinal inflammatory biomarkers and outcome in pediatric Clostridium difficile infections. *The Journal of pediatrics*, 163(6), 1697-704 e2.
20. Naggie S, Miller BA, Zuzak KB, et al. A case-control study of community-associated Clostridium difficile infection: no role for proton pump inhibitors. *The American journal of medicine*, 124(3), 276 e1-7.
21. Regnault H, Bourrier A, Lalande V, et al. Prevalence and risk factors of Clostridium difficile infection in patients hospitalized for flare of inflammatory bowel disease: a retrospective assessment. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 46(12), 1086-92.
22. Soes LM, Holt HM, Bottiger B, et al. Risk factors for Clostridium difficile infection in the community: a case-control study in patients in general practice, Denmark, 2009-2011. *Epidemiology and infection*, 142(7), 1437-48.
23. Suissa D, Delaney JA, Dial S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Clostridium difficile-associated disease. *British journal of clinical pharmacology*, 74(2), 370-5.
24. Oliveira AM, Santiago I, Carvalho R, et al. Isolated Visceral Angioedema Induced by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. *GE Portuguese journal of gastroenterology*, 23(3), 162-5.
25. Thalanayar PM, Ghobrial I, Lubin F, et al. Drug-induced visceral angioedema. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*, 4(4).
26. Gabriel JG, Vedantam V, Kapila A, et al. Recognizing a Rare Phenomenon of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: Visceral Angioedema Presenting with Chronic Diarrhea-A Case Report. *The Permanente journal*, 22, 17-030.
27. Chase MP, Fiarman GS, Scholz FJ, et al. Angioedema of the small bowel due to an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Journal of clinical gastroenterology*, 31(3), 254-7.
28. Kulai T, Arnason T, MacIntosh D, et al. Severe sprue-like enteropathy associated with olmesartan. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*.
29. Talbot GH. Small bowel histopathologic findings suggestive of celiac disease in an asymptomatic patient receiving olmesartan. *Mayo Clinic proceedings*, 87(12), 1231-2; author reply 2.
30. Philpott HL, Nandurkar S, Lubel J, et al. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Postgraduate medical journal*, 90(1065), 411-9.
31. Hall RI, Petty AH, Cobden I, et al. Enteritis and colitis associated with mefenamic acid. *British medical journal*, 287(6400), 1182.
32. Bettge K, Kahle M, Abd El Aziz MS, et al. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(3), 336-47.

33. Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia*, 59(5), 954-65.
34. Saeed MA, Narendran P. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes: a review of the literature. *Drug design, development and therapy*, 8, 2493-505.
35. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2(6), 464-73.
36. Bray GA, Ryan DH. Drug treatment of the overweight patient. *Gastroenterology*, 132(6), 2239-52.
37. Keszthelyi D, Jansen SV, Schouten GA, et al. Proton pump inhibitor use is associated with an increased risk for microscopic colitis: a case-control study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 32(9), 1124-8.
38. Bonderup OK, Fenger-Gron M, Wigh T, et al. Drug exposure and risk of microscopic colitis: a nationwide Danish case-control study with 5751 cases. *Inflammatory bowel diseases*, 20(10), 1702-7.
39. Badiga MS, Jain NK, Casanova C, et al. Diarrhea in diabetics: the role of sorbitol. *Journal of the American College of Nutrition*, 9(6), 578-82.
40. Turck D, Bernet JP, Marx J, et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 37(1), 22-6.
41. Graul T, Cain AM, Karpa KD. Lactobacillus and bifidobacteria combinations: a strategy to reduce hospital-acquired Clostridium difficile diarrhea incidence and mortality. *Medical hypotheses*, 73(2), 194-8.
42. Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ, et al. Prevention and medical management of Clostridium difficile infection. *Bmj*, 340, c1296.
43. McFarland LV. Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future microbiology*, 3(5), 563-78.
44. Gogate A, De A, Nanivadekar R, et al. Diagnostic role of stool culture & toxin detection in antibiotic associated diarrhoea due to Clostridium difficile in children. *The Indian journal of medical research*, 122(6), 518-24.