

TÜRK ÇOCUK GASTROENTEROLOJİ,
HEPATOLOJİ ve BESLENME DERNEĞİ

GASTROENTEROLOJİDE
VE HEPATOLOJİDE

Kullanılan Tanı Testleri

Makbule EREN
Çiğdem ARIKAN
Merve USTA



İÇİNDEKİLER

Giriş.....	5
Sindirim Kanalına Yönelik Tanısal Testler.....	5
Malabsorpsiyon Testleri.....	5
Karbohidrat malabsorpsiyonu için tanısal testler	
Yağ malabsorpsiyonu için tanısal testleri	
Protein malabsorpsiyonu için kullanılan tanısal testler	
Safra tuzu/asidi absorpsiyon testleri	
B12 vitamin malabsorpsiyonu tanısı için test (Schilling testi)	
Bakteriyel aşırı çoğalma için testler	
Ter testi	
Çölyak hastalığı için kullanılan serolojik testler	
Motilite Testleri.....	15
Özofageal lümen içi çoklu kanal empedans testi	
Gastrointestinal manometre	
İnflamatuvar Hastalıklarda Kullanılan Testler.....	25
Serolojik Testler	
Fekal Testler	
Hepatobiliyer Sisteme Yönelik Tanısal Testler.....	31
Biyokimyasal aktiviteyi gösteren testler	
Karaciğer metabolizma kapasitesi ile ilgili testler	
Karaciğerin Sentez İşlevini Yansıtan Testler	
Hepatik Fibrozisin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	
Metabolik hastalıklarla ilgili testler	
Otoimmün hepatit için serolojik testler	
Pankreas Hastalıklarında Tanısal Testler.....	46
Serum amilazı	
Serum lipazı	
Kaynaklar.....	46

SUNUŞ

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği alanı ile ilgili tüm durum ve hastalıklarda ortak dili kullanmak ve ortak yaklaşımları sağlamak amacı ile rehberler hazırlamaktadır. Bu rehberler kanıta dayalı bilimsel araştırmalar ışığında ancak ülkemizin koşulları da göz önüne alınarak oluşturulmaktadır.

Her geçen gün artan ve gelişen tanısal testlerin bilinmesi ve doğru yöntemle uygulanıp doğru yorumlanması hastalıklara doğru yaklaşımın temelini oluşturmaktadır. Gastroenteroloji ve hepatolojide kullanılan testlerin birçoğunu bir arada bulabileceğiniz bu rehberin günlük pratiğinizi kolaylaştıracadığını ve testlerin uygulanması ve yorumunda standardizasyon getireceğini umuyorum.

Bilginin paylaşılarak çoğalması dileklerle

Prof. Dr. M. Ayře Selimođlu

Türk Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği Bařkanı

Aralık 2020

GİRİŞ

Günümüzde gastrointestinal sistem hastalıklarının tanısında basit direk bakıdan, genetik testlere ve invaziv endoskopik işlemlere kadar birçok tanılal yöntem kullanılabilir. Yeni hastalıkların ortaya çıkması, bilinen hastalıkların farklı prezentasyonlarının görülmeye başlanması kullanılacak tanı testlerinde de ve bunların önceliğinde de değişikliklere neden olmuştur. Eski tanı testlerinin yanında değişik özgüllük ve hassasiyete sahip serolojik ve mikrobiyolojik testler de geliştirilmiştir. Özellikle son 20 yılda genetik alanındaki gelişme ile beraber adlandırılmayan birçok semptom yeni tanı başlıkları ile literatürde yerini almaya başlamıştır. Bütün bu gelişmeler gastrointestinal sistem hastalıklarında sık başvuru tanı testlerinin gözden geçirilmesini gerekli kılmıştır.

Gastrointestinal sistemi ilgilendiren çok sayıda hastalık olup her biri için özel spesifik testler kullanılabilir. Bu rehberde hastalıklara özgü testler yer almamaktadır ancak tüm genel testler dâhil edilmiş ve tanılal testler iki ana başlık halinde ele alınmıştır:

1. Sindirim kanalı hastalıklarına yönelik tanılal testler
2. Hepatobiliyer sistem ve pankreasa yönelik tanılal testler

SİNDİRİM KANALINA YÖNELİK TANILAL TESTLER

Sindirim kanalını hastalıkları için kullanılan testler laboratuvar testleri, görüntüleme tetkikleri ve endoskopik işlemler başlığı altında ele alınabilir. Bu rehberde labortavuar tanı testleri sunulacaktır. Sindirim sistemi hastalıkları emilim, motilite ve inflamasyonu gösteren testler olarak özetlenecektir.

A-MALABSORPİSYON TESTLERİ

Malabsorpsiyon birçok gastrointestinal hastalığın semptomu olarak karşımıza çıkabilir. Bazı durumlarda tüm besin maddelerinin emilimi bozulabileceği gibi özel besin maddelerinin emilimi de bozulmuş olabilir.

1. Karbohidrat malabsorpsiyonu için tanılal testler

Diyetteki şekerler ve nişastalar sindirim kanalından emilemediğinde karbonhidrat malabsorpsiyonu oluşur. Disakkaridaz eksiklikleri (laktaz, sükroz, izomaltaz gibi) laktoz, sükroz ve maltoz gibi disakkaritlerin ince bağırsakta parçalanmasında sorun yaratırlar. Karbonhidrat sindirim ve emilim hastalıklarında nişasta glukoz veya disakkaritler, monosakkaritlere parçalanamaz. Genel bir kural olarak karbonhidrat malabsorpsiyonunda kullanılan testler, intestinal bakteriler tarafından fermente edilen, sindirilmemiş karbonhidratlara veya test dozundan sonra özgün besinlerin emiliminin doğrudan ölçümüne dayanır.¹

Karbonhidrat malabsorpsiyonu bakteriyel fermentasyon ile sonuçlanır. Bu biyokimyasal işlemde hidrojen gazı açığa çıkar, kandan emilir ve akciğerlerden atılır. Bu arada kanda glukoz düzeyi yeterince yükselmez. Kalın bağırsaktaki bakteriler karbonhidrat yükünü fermente ettiğinde ekspirasyon havasındaki hidrojen seviyesinde artış olur.² Bu nedenle karbonhidrat malabsorpsiyonunu tespit etmek için farklı nefes testleri oluşturulmuştur.

Laktoz tolerans testi

Test için açlıkta 2 g/kg maksimum 50 g laktoz alımı sağlanmalıdır. Kan glukoz düzeyleri 0, 60

ve 120. dakikalarda ölçülür. Kan glukozunda 20 mg/dl'den (1,1 mmol/l) fazla yükselme olmayışı ve ishal, karın ağrısı gibi semptomların gelişmesi tanısaldır. Diyabetli veya bakteriyel aşırı çoğalması olan hastalarda ve anormal gastrik boşalmada yanlış sonuçlar alınabilir. Testin diğer bir formu da laktoz yüklemesinin ardından nefeste hidrojenin ölçülmesidir. Nefeste hidrojen 20 ppm'den fazla artış tanısaldır.¹

D- ksiloz testi

D-ksiloz testi proksimal ince bağırsağın emilim kapasitesini ölçen bir testtir. İntestinal epiteldeki bozukluğun malabsorbsiyondan sorumlu olup olmadığını saptar. D-ksiloz, aktif sodyum taşıyıcısı ve pasif difüzyon yoluyla emilebilen pentoz bir monosakkarittir. Testte kullanılan doz pasif difüzyonla emilebilen doz olduğundan proksimal ince bağırsak geçirgenliğini ölçer.³

Bir gecelik açlık sonrası 5 gram standart doz veya 14,5 g/m² (maksimum doz 25 g) D-ksiloz suda % 10 solüsyon şeklinde oral olarak verilir. Sonraki 5 saatte idrar toplanır. Testten bir saat sonra venöz kan örneği alınır. Test şu durumlarda pozitif kabul edilir: ⁴

- 30 kg altındaki çocuklarda- 1. saatte serum seviyesi <25 mg/dl
- 30 kg üstündeki çocuklarda- 5. saatte üriner atılım <%15

Normal d-ksiloz atılımı 6,0 ±1,5 g'dır (normal bireylerde >65 alt limit 3,5 g). D-ksilozun daha az miktarlarda atılımı veya serum d-ksiloz konsantrasyonunun 20 mg/dl'den az olması anormal emilimi düşündürür. Düşük kan değerleri ve idrar atılımı çölyak gibi bir mukozal hastalığı akla getirir. Pankreatik yetersizlikte emilim normaldir.⁵

Yararlı bir test olmasına rağmen birçok durumda yanlış sonuçlar olabilir:

1. Renal disfonksiyonda veya yetersiz idrar alındığında, d-ksilozun serum değerleri normal olmasına rağmen düşük idrar değerleri görülebilir.
2. Bozulmuş gastrik boşalımı olanlarda, asiti olanlarda üriner retansiyonda veya bakteriyel aşırı birikmesi olanlarda yanlış pozitif sonuç alınabilir.
3. Neomisin, aspirin, indometasin ve glipizid gibi ilaçlar d-ksilozun üriner atılımını azaltır.

Nefes testleri

Kalın bağırsaktaki bakterilerin sindirilemeden kalın bağırsağa ulaşan karbonhidratları fermente etmesi ile H₂ ortaya çıkar. Nefesteki H₂ gazının tek kaynağı bakteriyel fermentasyondur. Metan gazı için de bu geçerlidir; bazı insanlarda H₂'den metan oluşturulur. Nefeste bu iki gazın ölçümü yapılabilir. Oral karbonhidrat yüklemesinden sonra nefeste H₂ konsantrasyonundaki artış (>20 ppm) karbonhidrat emilim bozukluğunu gösterir. İnce bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma nefesteki H₂ konsantrasyonunda erken bir yükselmeye neden olur.⁵ Testten önceki 4 hafta içinde antibiyotik kullanılmaması, bir gün öncesinden yavaş sindirilen yemeklerden uzak durulması (fasülye, yüksek lifli tahıllar gibi), laksatif veya lif desteği alınmaması, düşük lifli beslenme ve 12 saatlik açlık önerilir.

Glukoz, laktoz, fruktoz, sorbitol ve laktuloz nefes testleri yapılabilir. ⁶

- Glukoz nefes testinde H₂ iki kere 10 ppm üstünde tespit edilirse bakteriyel aşırı çoğalma için anlamlıdır.

• Laktuloz nefes testinde H₂'nin bazalin üzerinde >20 ppm artışı oroçekal transit zamanının uzamış olduğunu gösterir.

H₂/(13)CO₂ laktoz nefes testinin birlikte kullanımı daha hassastır. Nefesteki metanın ölçümü nefes hidrojen testinin kesinliğini artırabilir ancak henüz rutin kullanılmamaktadır.

Karbonhidrat Malabsorpsiyonu Tanısı İçin Öneri

Karbonhidrat malabsorpsiyonun özgün formlarının tanısı için nefes testleri kullanılabilir. Test öncesi antibiyotik kullanımını sorgulamak gerekir

2-Yağ malabsorpsiyonu için tanısal testler

Yağ malabsorpsiyonu yağın sindirimi veya intestinal mukozadan sistemik dolaşıma transportunda bozukluğa neden olan konjenital ya da edinilmiş bir hastalık sonucu oluşur. Kistik fibrozis, Shwachman-Diamond sendromu, lipaz, kolipaz eksikliği, konjenital pirimer safra asit malabsorpsiyonu doğumsal, karaciğer, safra kanal hastalıkları ile kronik pankreatit edinsel durumlara örnektir.

Dışkı testleri

Dışkıda yağ: Yağ malabsorpsiyonunu (steatore) araştırmak için çeşitli testler kullanılır. Tanı için altın standart geleneksel biyokimyasal analiz ile kantitatif dışkı yağ ölçümüdür. Alternatif olarak dışkıda bulunan fazla yağ değeri 'near-infrared yansıma' ve asit steatokrit gibi metotlarla ölçülebilir. Sağlıklı insanlarda dışkı ile günlük yağ atılımı 6 g'dan daha azdır ve yağ tüketimi 100-125 g/gün olsa bile sabit kalır.¹ Yaygın olarak kullanılan test, modifiye 'van de Kamer metodu' kullanarak dışkıda yağın kantitatif olarak ölçümüdür:

Yağ emilim katsayısı=Dışkıda ölçülen yağ miktarı (g)/Alınan yağ (g) x 100

- 6 ay altındaki bebeklerde > %85
- 6 ay üstü bebeklerde > %93-95 değerleri yağ malabsorpsiyonu açısından anlamlı kabul edilir.^{7,8}

Dışkı yağ testi için hastanın dışkı yağ atılımının uyarılması için standardize yüksek yağlı diyet tüketmesi tavsiye edilmektedir. Ergen ve erişkinler için 100 g yağ/gün, süt çocukları ve çocuklar için 2 g/kg yağ içeren diyet tüketilmesi önerilmektedir.^{7,9} Üç gün önceden standart yağ diyeti başlanmalı ve devam eden sonraki 3 gün boyunca dışkı toplanmalıdır. Kömür, metilen mavisi veya kızıl renkli emilmeyen bir göstergenin başlangıçta yüksek yağlı yemeğe katılır ve dışkı rengi değişince toplamanın başlanır.¹⁰ Çocuklar için bu göstergeler güvenilir olmayabilir. Bu nedenle pratikte 3 günlük yağ alımını hesaplayan sıkı diyet önerilir ve 3-5 günlük dışkı toplama idealdir. Dışkıda 6 g/günden fazla yağ atılımı patolojiktir ve steatoreli hastalarda sıklıkla 20 g/günden fazladır.

Sudan III boyası: Uygun yapıldığında, spot dışkı örneğinde sudan boyaması ile steatoreli hastaların %90'ından fazlası saptanabilir. Dışkıdaki yağ globullerinin büyüklük ve sayısının ölçümü ile testin kesinliğinin arttırılabileceği öne sürülse de testin yorumu ve yapılışındaki farklılıklar hassasiyet ve güvenilirliği sınırlar.^{11,12} Nötral dışkı yağının yanı sıra yağ asitleri de bakılabilir. Dışkı örnekleri asidifikasyondan önce, sonra ve ısıtıldıktan sonra sudan III ile boyanabilir. Sindirim ve emilim bozukluğunu ayırdığı düşünülse de çok geçerli bir yöntem değildir.

'Near infrared yansıtma analizi: Yeni bir metot olan 'Near infrared yansıtma analizi' (NİYA) 72 saatlik dışkı yağ toplanmasına eşit kesinliktedir ve daha az zaman alıcıdır. Bir örnekte aynı anda fekal yağ, nitrojen ve karbonhidratların ölçümüne izin verir.^{7,13}

Steatokrit-Asit steatokrit: Steatokrit, spot bir dışkı örneğinde dışkı yağının total dışkıya oranıdır. Küçük bir miktar dışkı (0,5 g kadar) toplanır, homojenize edilir ve 12,000 devirde 15 dakika santrifüj edilir. Yağ tabakasının uzunluğu total katı tabakanın uzunluğunun yüzdesi olarak ölçülür. Basit, ucuz ve hızlı bir metottur. Yağ oranı hakkında sadece bir tahmin verir özgüllüğü ve hassasiyeti düşüktür. Hassasiyet santrifüj öncesi örneğin asitleştirilmesi ile artırılabilir (asit steatokrit).¹⁴ Asit steatokriti değerlendiren bir çalışmada; 72 saatlik dışkı yağ toplanmasına kıyasla %100 hassasiyet %90 özgüllük ve % 90 pozitif tahmin değeri saptanmıştır.¹⁵

Fekal elastaz-1: Dışkıda fekal elastaz-1 (FE-1) ölçümü en fazla kullanılan indirekt pankreas fonksiyon testlerindedir. Endoluminal bakteriyel proteazlar tarafından parçalanmaya dirençli olması, geniş pH ve ısı aralığına rağmen biyokimyasal olarak stabil olması önemli avantajlarıdır. Ayrıca pankreatik elastaza karşı monoklonal antikolar kullanıldığı için pankreatik enzim replasman tedavisi alındığı zaman çapraz reaksiyon gözlenmez ve enzim replasmanı alanlarda FE-1 için ilacın kesilmesi gerekmez. Az miktarda dışkı yeterlidir. Normalde değerinin 1 gram kuru dışkıda 200 mg'dan daha yüksek olması gereklidir, <200 mg/g değer ekzokrin pankreas yetersizliğini gösterir. Değer 100 mg/g altında ise steatore ile birlikte. Pankreatik fonksiyonu yeterli ancak sulu ishali olanlarda dışkı dilüsyonuna bağlı düşük FE-1 değerleri olabilir. Bu durumda dışkı kurutularak dondurduktan sonra kuru ağırlığı kullanarak hesaplanmalıdır. FE-1 ciddi pankreatik yetersizliği tespit eder, izole enzim eksikliklerini göstermez.¹⁶

Dışkıda kimotripsin: Dışkıda kimotripsin tayini basit bir fotometrik analiz ile yapılabilir. Test FE-1'e göre daha az hassastır ve pankreatik enzim replasman tedavisini kesmeyi gerektirir. Pankreas enzim replasman tedavisine uyumun değerlendirilmesinde kullanılabilir.¹⁷

Serum Testleri

Beslenme göstergeleri: Ekzokrin pankreatik yetersizliği olanlarda yağda eriyen vitaminler, apolipoproteinler, total kolesterol, magnezyum, retinol bağlayıcı protein, kalsiyum, çinko, selenyum ve karoten bakılabilir. Selektif E vitamini eksikliği gelişebilir. Hemogloblin, albümin, prealbümin ve HbA1C düzeylerine bakmak ve kemik dansitesini değerlendirmek gerekir.

İmmün reaktif tripsinojen, lipaz ve amilaz: Pankreatik enflamasyon sırasında düzeyleri artar. Anormal olarak düşük serum seviyeleri ekzokrin pankreatik yetersizliği gösterebilir. İmmün reaktif tripsinojen (IRT) kistik fibrozisli hastalarda doğumda yüksek olur. Yenidoğan taraması IRT ile yapılır. Serum lipaz ve amilaz akut pankreatitte artar. Pankreatik yetersizliği olan kistik fibrozlu hastalarda IRT, amilaz, lipaz düşüktür. Özgüllük ve hassasiyetleri düşüktür; tanıyı desteklemek amaçlı kullanılır.^{7,18,19}

Nefes testleri

13C- Karışık trigliserit nefes testi: Sindirilmiş trigliseritlerin yıkım ürünlerinden biri olan C¹³ işaretli CO₂ ölçülür. Gece boyu açlık sonrası hastalara C¹³ işaretli karışık trigliserit ve tereyağı (veya benzer yağ) içeren bir tost yedirilir. Substrat, intestinal lümende pankreatik lipaz ve C¹³ işaretli oktanoata hidrolize olur.¹³

C-oktanoat karaciğer ve periferik dokularda metabolize olur, C¹³ işaretli CO₂ hastanın soluk havasında ortaya çıkar; kütle spektrometre veya yakın infrared analiz kullanılarak ölçülür. C¹³ işaretli CO₂ miktarı, mevcut lipaz aktivitesi ile ilişkilidir; test indirekt olarak pankreatik işlevi ölçer. Bu testin avantajı pankreas enzim replasman tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilmesi ve invaziv olmamasıdır. Testin geniş çeşitliliğinin olması, eksirasyondaki C¹³ işaretli CO₂ miktarının aktivite seviyesi ile birlikte fluktuasyon göstermesi dezavantajlarındandır. Ayrıca nefes test sonuçları, mide boşalım hızı, karaciğer hastalığı, emilimi etkileyen bağırsak hastalığı, akciğer hastalığı ve endojen CO₂ üretiminde etkilenebilir. Substrat bulunmasının zor oluşu, bebeklerde yapılmasının zor olması diğer bir dezavantajdır. Dışkıda yağ gibi ekzokrin pankreatik yetersizliği değil yağ malabsorbsiyonunu gösterir.⁸

İdrar testleri

Pankreoloüril test: Test pankreatik aril esterazların floresan dialüretın sindirimine dayanır. Serbest floresan, intestinal lümeninden sistematik olarak emilir ve idrarda ölçülebilir (kanda da ölçülebilir). Test intestinal geçirgenlikteki değişiklikleri düzeltmek için, ikinci bir gösterge mannitol eklenerek modifiye edilebilir. Sonuçlar floresan/mannitol oranı olarak bildirilir. Bebekler için spot idrar testi geliştirilmiştir. Ekzokrin pankreatik yetmezlik için <30 değer referans değeridir. FE-1 ile kıyasla pankreoloüril test yine de daha az kesindir.⁷

Pankreatik işlev testleri

Pankreatik işlev testleri (PİT) indirekt (uyarıcı olmayan) ve direkt uyarıcı testler olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 1).⁷

Tablo 1. Pankreatik İşlev Testleri.

İndirekt (Uyarıcı olmayan)	
Dışkı: yağ, fekal elastaz-1, kemotripsin	Özgün değil-sadece ciddi ekzokrin pankreas yetmezliğini (EPY) gösterir
Serum: besinsel göstergeler, immün reaktif tripsinojen (IRT), lipaz, amilaz	EPY tanısını desteklemek için kullanılır
Nefes: ¹³ C-karışık trigliserit nefes testi	Yaygın şekilde kullanılmıyor
İdrar: pankreolaüril	Yaygın şekilde kullanılmıyor
Direkt (Uyarıcı)	
Pankreatik uyarı testi ('dreiling' tüp testi)	Salgıların direkt toplanması-hastalar için zordur
ePİT (endoskopik pankreatik işlev testi)	Gelecekte yaygın kullanımı olacak

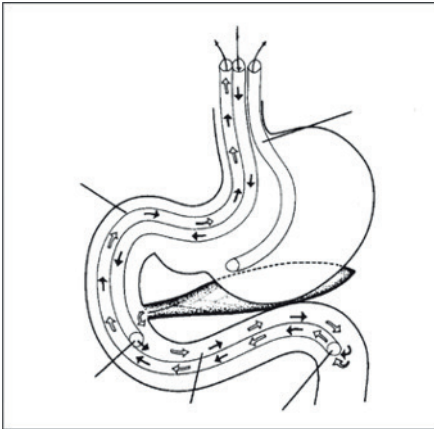
İndirekt (uyarıcı olmayan) pankreas işlev testleri: Direkt testlerle kıyaslandığında daha basit, yapılması daha kolay ve daha ucuz testlerdir. Belirgin ekzokrin pankreatik yetersizliğin tanısını koyarlar ancak erken dönem pankreatik yetersizlikte direkt testlere göre daha az hassastırlar. Diğer dezavantajları; yanlış pozitif sonuçlar ve dışkı toplama gereksinimidir.²⁰ Pankreatik enzim veya substratlarının ürünlerinin dışkı, serum veya nefeste bazal olarak ölçülmesidir.

Direk (uyarıcı) Pankreas işlev testleri: Pankreatik salgıların enzim aktivitesini ölçer.

Pankreatik uyarı testi (drenaj tüp testi)

Az uygulanmasına rağmen pankreatik uyarı testi ekzokrin pankreas işlevlerinin değerlendirilmesi için standart kriter olarak kabul edilmektedir. İntestinal salgıyı toplamak için aspirasyon deliği olan bir duodenal tüp yerleştirilir (Şekil 1).

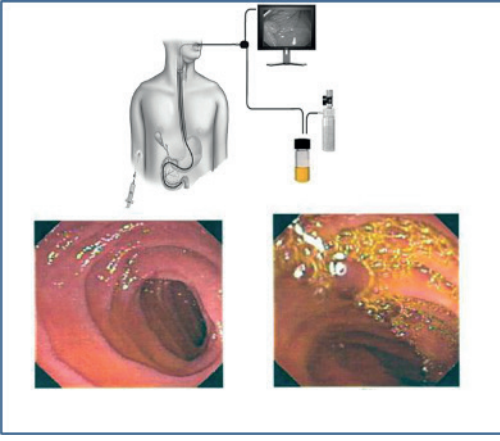
Bazal salgının alımından sonra kolesistokinin (CCK) 40 ng/kg/saat veya sekretin 0,2 mg/kg bir dakika içinde infüze edilir. Kombinasyon rejiminde, CCK sekretinden sonra infüze edilmelidir. Birçok protokolda intestinal salgılar bir saat boyunca her 15 dakikada bir toplanır. Salgılar buz içinde toplanmalı ve enzim aktivasyonun kaybolmasını önlemek için hızlıca dondurulmalıdır. Aspiratın hacmi, pH, bikarbonat, total protein konsantrasyonu ve pankreatik enzim aktivitesi kaydedilir. Amilaz, tripsin, kimotripsin ve lipaz analiz edilir. Bazı yazarlar, pik bikarbonat konsantrasyonunun kanal hücre işlevini yansıttığı için tanıda yararlı olduğunu savunurlar. Birçok durum sonuç yorumunu etkiler; gastrik asidin intestinal sıvı ile karışması pankreatik enzim aktivitesini değiştirebilir. Bu yüzden gastrik port aracılığı ile gastrik içeriğin aspirasyonuna gereksinim vardır. Distal aspirasyon deliği ve proksimal infüzyon deliği olan çift lümenli duodonal tüp kullanılması gerekir. İnfüzyon bölgesinden bilinen konsantrasyonda absorbe olmayan madde; polietilen glikol, gentamisin veya kobalamin devamlı olarak infüze edilir. Göstergenin konsantrasyonu aspire edilen sıvıda değerlendirilir. Dilüsyonun derecesi, duodonumda salgılanan sıvı miktarı ile doğrudan orantılıdır. Bazı doğrudan PFT protokollerinde göstergeler yerine distal duodonumu balon ile sıkıştırmak kullanılır. Pankreatik uyarı testi hafif veya orta düzeyde ekzokrin pankreatik yetmezliği gösterebilmesine karşılık invaziv olması, pratik olmaması ve çoğu merkezde bulunmaması dezavantajdır.^{7,21,22}



Şekil 1. Drenaj Tüp Testinin Şematik Gösterimi.^{7,21}

Endoskopik Pankreatik İşlev Testleri

Endoskopik pankreatik işlev testleri (ePİT) doğrudan teste göre daha pratik bir seçenektir (Şekil 2).^{7,23} Hastalara CCK (0,02 mg/kg) veya sekretin ya da her ikisi birden verilir. Standart üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılır ve midenin içeriği boşaltılır. Ampulla vateriye yakın duodonumun ikinci kısmındaki salgılar bir saat boyunca her 15 dakikada bir toplanır. Klor ve bikarbonat konsantrasyonları ölçülür. Bikarbonat > 80 mmol/l ise normal işlevi gösterir. İşlem öncesi hasta endoskopi için aç olmalı, iki gün öncesinde pankreatik enzim replasman tedavisini kesmelidir. Çocuklarda avantajları ve kısıtlamaları vardır. Endoskopik ultrasonografi ile birlikte yapılabilmesi avantajı, standart protokol ve referans değerlerin yokluğu dezavantajdır. Genel anestezi gerektirir. Anestezi esnasında atropin kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca enzim aktivitesi depolanmış örneklerde hızla düşebilmektedir.^{7,23-34}



Şekil 2. Endoskopik Pankreatik İşlev Testi.²³

Yağ Malabsorpsiyonu Tanısı için Öneri

Steatore tanısı için altın standart dışkıda kantitatif yağ ölçümüdür ancak uygulanması zor olduğundan near infra red yansıtma analizi veya asit steatokrit kullanılabilir.

Mevcut indirekt pankreas işlev testleri ile ciddi ekzokrin pankreas yetersizliği tanımlanabilir. Fekal elastaz 1 testi en pratik ve önerilen tarama testidir.⁷

3-Protein malabsorpsiyonu için kullanılan tanısal testler

Protein kaybettiren enteropatiye yönelik testler uygulanır. İntestinal protein kaybı primer olabileceği gibi konjenital kalp hastalığı, inflamasyon, besin alerjileri, lenfoma veya bakteriyel aşırı çoğalma gibi sekonder nedenlerden gelişebilir. Enteral protein kaybı dışkıda alfa -1 antitripsin ölçümü ile gösterilebilir. Masif enteral protein kaybında protein kaçağının kesin yeri ^{99m}Tc-albümin ve gamma kamera sintigrafi infüzyonu ile lokalize edilebilir.¹

Plazma sitrüllin ve arginin konsantrasyonları ince bağırsak uzunluğu ile yüksek korelasyon gösterir. Kısa bağırsak sendromlu hastalarda postabsorptif plazma sitrüllin değeri işlevsel emilimi olan bağırsak uzunluğunu tahmininde ve kalıcı intestinal yetmezlik olasılığını belirlemede yardımcı olur.²⁵

4-Safra tuzu/asidi absorpsiyon testleri

Safra tuzu nefes testi: Karbon pozisyonunda radyoaktif işaretlenmiş glisin ile glisin kolik asit gibi oral konjuge safra tuzu verilir. Safra tuzu dekonjuge olur ve ardından bakteriler tarafından metabolize olur; eğer bakteriyel aşırı çoğalma, ileal rezeksiyon veya hastalık gibi enterohepatik dolaşımın kesintiye uğradığı bir durum varsa radyoaktif işaretli artmış nefes karbon dioksit düzeyine sebep olur.

SeHCAT testi: Safra asit malabsorpsiyonunda kullanılabilen testtir. Objektif olarak koloretik enteropati tanısı koymak için selenyum homokolik asit taurin test (75SeHCAT) yapılabilir. Selenyum 75 işaretli sentetik safra asidi (selen-homotaurokolik asit) oral verilir. Tüm vücut görüntüsü veya gama kamera ile 7. günde safra asit retansiyonun ölçümü yapılır (%5'in altı anormaldir).²⁶ Ancak SeHCAT yerine kolestimamine cevapsız hastalarda dışkıda safra asitlerinin kantitatif ölçümü tanı için diğer bir seçenek olabilir.

5-B12 vitamin malabsorpsiyonu tanısı için test (Schilling testi)

B12 vitaminin malabsorpsiyonu, intrinsik faktör (İF) yetersizliği (pernisiyöz anemi, gastrik rezeksiyon), pankreatik yetersizlik, bakteriyel aşırı çoğalma, ileal rezeksiyon veya hastalık sonucu meydana gelebilir. Üç evre schilling testi bu durumların ayrılmasına yardım edebilir.

6-Bakteriyel aşırı çoğalma için testler

Aspire edilen intestinal sıvıdan direkt kantitatif bakteri sayısı ölçümü bakteriyel aşırı çoğalmanın tanısı için altın standarttır. Normal değerler jejunumda nadiren 10^4 ve ileumda 10^5 'i geçer. Bağırsak entübasyonu gerektiren bu testte kontaminasyondan da kaçınmak gerekir.²⁷ Hidrojen nefes testleri (laktuloz veya diğer karbonhidratlarla) ile de tanıya gidilebilir.¹

7- Ter testi

Ter testi, kistik fibrozis (KF) hastalığı tanısı için uygulanan bir testtir ve terde klor konsantrasyonunu ölçer. Terde sodyum miktarı da ölçülebilmektedir ama sadece şüpheli durumlarda terde her iki elektrolite de eşzamanlı olarak bakılmalıdır. Terde klor/sodyum oranınının 1'den büyük olması KF ile uyumludur.^{28,29} Klora duyarlı elektrotlarla direkt kondüktivite ölçümü ve "paper-patch" indikatör sistemleri gibi alternatif ter testi yöntemleri, yüksek oranda yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar verdiklerinden KF kesin tanısı için kullanılmaları önerilmemektedir.²⁸⁻³⁰

Ter testi mutlaka standart yöntemlerle ve deneyimli personel tarafından, "National Committee for Clinical Laboratory Standards" kılavuzlarına uygun olarak yapılmalıdır.²⁹

Ter testi 3 aşamadan oluşur: 1. Terin stimülasyonu 2. Terin toplanması 3. Analiz

Ter testi Gibson Cooke ve Macroduct® toplama yöntemiyle yapılabilmektedir. Her iki yöntemde de iyontoforez ve ardından ter toplama işlemi yapılır. Gibson Cooke yönteminde toplanan terde klorun analizi titrasyonla yapılır. Macroduct® toplama yönteminde toplanan terde klorun analizi kondüktivite ile ölçülür. Gibson Cooke yöntemi ile yapılan ter testinde klor konsantrasyonu

- 0-40 mmol/l aralığında ise normal
- 40-60 mmol/l arasında ise şüpheli
- 60 mmol/l ve üzerinde ise yüksek olarak yorumlanır.

Terde klor konsantrasyonunun 160 mmol/l'den daha fazla olması mümkün değildir. Bu sonuç yöntemde hata olduğunu gösterdiğinden tekrar edilmelidir. Yaşlara göre ter klor değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Terde Klor Düzeyi Ve Yaşlara Göre Yorumu.

Yaş	Terde klor düzeyi (mmol/l)	Yorum
<6 ay	<30	Negatif test. Kistik fibrozis olasılığı çok düşük
≥ 6 ay	<40	Negatif test. Kistik fibrozis olasılığı çok düşük
>6 ay	30-60	Sınırdadır. Test tekrarı ve ileri inceleme gerekir
≥6 ay	40-60	Sınırdadır. Test tekrarı ve ileri inceleme gerekir
Tüm yaşlar	≥60	Sınırdadır. Test tekrarı ve ileri inceleme gerekir

Macroduct® toplama yönteminde ölçülen değer kondüktivitedir ve terde sadece klorun değil, sodyum, potasyum, bikarbonat ve laktatın oluşturduğu kondüktivite ölçülmüş olur. Bu nedenle, bulunan kondüktivite değeri:

- 0-60 mmol/l aralığında ise normal
- 60-90 mmol/l aralığında ise şüpheli
- 90 mmol/l ve üzerindeki değerler yüksek olarak yorumlanır.

Kondüktivite değerleri pozitif ya da sınırdaki çıkarsa, tanının desteklenmesi için Gibson-Cooke yöntemiyle terdeki klor konsantrasyonunun direkt ölçümü yapılmalıdır.³¹ Ter tercihen ön kolun iç yüzünden toplanmalıdır. Katot elektrot aynı kolda iç veya dış yüze konulabilir. Güç kaynağı olarak en fazla 5 miliamper gücünde piller kullanılmalıdır.⁵ Elektrotlar değişik materyallerden yapılmakla birlikte sıklıkla kurşun, bakır veya çelik elektrotlar kullanılır. Anot elektrotlarda pilokarpin nitrat 2-5 g/l konsantrasyonda kullanılır. Pilokarpin sıvı veya disk jel halinde olabilir. Katot elektrotta pilokarpin nitrat kullanılabilceği gibi, alternatif olarak magnezyum sülfat veya potasyum sülfat (0,05-2,0 mol/l konsantrasyonda) da kullanılabilir. Ter filtre kâğıdı, gazlı bez veya bu amaçla geliştirilmiş "kollektörlere" (Makroduct®) toplanabilir. Klasik Gibson ve Cooke yönteminde 4 x 4 cm² büyüklüğünde bir filtre kâğıdı veya gazlı bez kullanılması önerilmektedir. Filtre kâğıdı veya gazlı bez işlem öncesi tartılmalıdır.

Ter genellikle 20 dakikada toplanmaktadır. Kollektör içindeki tüpten örnekler tüpün serbest ucu boş bir enjektör ile kapatılarak veya klemplenerek çıkartılır⁵. Terin toplandığı filtre kâğıdı tekrar tartıldıktan sonra ağzı iyice kapalı bir kaba konulur. Yeterli ter salgılama hızı 1 g/m²/dakikadır. Bunun altındaki toplanma değerleri, yetersiz ve yanlış ölçümlere neden olabilir. Filtre kâğıdı veya gazlı beze toplanan terin en az 75 mg olması istenir. Kollektöre toplanan terin en az 15µl olması istenir.³²

Tablo 3. Terde Kondüktivite Değeri.

Terde kondüktivite değeri	Yorum
0-50	Negatif test, KF olasılığı çok düşük
50-90	Sınırdaki değer, test tekrarı ve ileri inceleme gerekir
≥90	Pozitif test, KF tanısını destekler



Şekil 3. Gibson Cook (A)4, Macroduct® (B) Yöntemi ile Ter Toplama ve Ter Testi Analzi Cihazı (C).

8-Çölyak hastalığı için kullanılan serolojik testler

Çocuklarda en sık malabsorpsiyon nedenidir ve serolojik belirteçler tanıda çok önemlidir. Çölyak hastalığı tanısında kullanılan antikorlar hedef antijenlerine göre ikiye ayrılabilir.³³

- Otoantikorlar: Anti endomisyal antikor (EMA-IgA) ve anti doku transglutaminaz antikor (dTG Ig A, DTG Ig G)

- Gliadin hedefli antikorlar: Antigliadin antikor (AGA IgA, AGA IgG) ve sentetik deamine gliadinlerine karşı antikorlar (DGP IgA, DGP IgG)

Çocuklarda bu antikorların özgüllük ve hassasiyetleri Tablo 4’de gösterilmiştir.

Doku transglutaminaz antikorlar: dTG IgA testinin tanıda yüksek hassasiyet ve özgüllüğü vardır. Diğer serolojik testlere göre maliyet etkindir. Yalancı pozitif ve negatifliği gözlenebilir.³⁴ Test gluten içeren diyet alırken yapılmalıdır. Eğer test yapılmadan diyet başlanmışsa tanısız kesinlik için alınması gereken gluten miktarı ve süresi bilinmemekte olmasına rağmen çölyak tanısı için en az 3 g gluten/gün içeren bir diyetin en az 6 hafta aldıktan sonra antikor testi yapılmalıdır.³⁵ Serolojik testler glutensiz beslenme başlangıcında negatifleşebilir veya negatifleşmesi bazı hastalarda bir yıl veya daha uzun süre alabilir.³⁴ İkinci jenerasyon ELİSA teknolojisi kullanılarak yapılan dTG IgA’nın, hassasiyet ve özgüllüğü, biyopsi kanıtı çölyak hastalığında %96’nın üzerindedir.³⁶ İki yaş altı çocuklarda testin hassasiyeti biraz daha düşük olsa da %90 civarındadır.³⁷ Hızlı test kitlerinin daha az hassasiyet ve özgüllüğü vardı. Bu nedenle kuvvetli klinik şüphe varlığında ve hızlı test pozitif olduğunda laboratuvar bazlı testlerin yapılması önerilmektedir.³⁸

Endomisyum antikor: EMA düz kas hücrelerince çevrelenmiş bağ dokusuna bağlanır ve indirek immünflöresan ile karakteristik bir boyanma paterni gösterir. Hedef antijen doku transglutaminazı olarak tanımlanmıştır.³³

dTG IgA kadar kesindir ancak daha pahalı ve bakan kişi yorumuna bağlıdır. Genelde ikinci basamak testi olarak kullanılır. Özellikle tanıyı daha da netleştirmek için dTG ile birlikte kullanılır.³⁹

Antigliadin antikorları: Gliadin buğday depo proteini olan glutenin bir komponentidir. Antigliadin antikorları (IgA ve IgG) tanısız kesinliği az ve daha az güvenilir bulunduğu için kullanımı artık önerilmemektedir.³³

Deamide gliadin peptid: Tanısız değeri yüksek, özellikle iki yaş altı çocuklar için önerilen ikinci basamak testidir.⁴⁰

Antiretikülin antikorları: Özgünlüğü yüksek hassasiyeti düşüktür. Tanıda artık kullanılmamaktadır.

Tablo 4. Çocuklarda Çölyak Hastalığı için Kullanılan Serolojik Testlerin Hassasiyet ve Özgünlüğü.⁴¹

	Hassasiyet (%)	Özgünlük (%)
Doku transglutaminaz antikor (IgA, human)	90-100	95- 100
Antiendomisyum antikor (IgA)	93- 100	98- 100
Deamide gliadinpeptid (IgA)	80 - 91	91 - 95
Deamide gliadinpeptid (IgG)	88 - 95	86 - 98
Antigliadin antikor (IgA)	52- 100	72- 100
Antigliadin antikor (Ig G)	83- 100	47 - 94

Çölyak Hastalığı Tanısı İçin Öneriler

Özgün antikor testleri kanda anti-dTG ve EMA ölçümüdür. Anti DGP ölçümü de özgündür. Antikor testlerini yorumlarken, total Ig A seviyeleri, hastanın yaşı, gluten tüketimi, immünsupresif ilaç alımı olup olmadığı akılda tutulmalıdır. Ig A normal bireylerde sonuçlar Ig A sınıf antikor testlerinden olmalıdır. Serum Ig A düzeyi düşük bireylerde Ig G sınıf antikor testleri bakılmalıdır.

Çölyak tanısı için HLA testi (HLA DQ2 ve HLA DQ8) kullanışlı bir testtir. Tanısı net olmayan hastalarda hastalığı dışlamak için kullanılabilir. Klinik şüphe fazlaysa, çölyak özgün antikorlar çok yüksekse, ince bağırsak biyopsisi yapılmayacaksa HLA DQ2 ve HLA DQ-8 testi tanıyı güçlendirir. ÇH ile birlikte olabilen hastalığı olan asemptomatik bireylere HLA testi önerilebilir.⁴²

B-MOTİLİTE TESTLERİ

Gastroözofageal reflü hastalığının (GÖRH) tanısında özofageal lümen içi çoklu empedans testi (MII) ve pH metre kullanılmaktadır. Endikasyonları:

- Atipik GÖRH belirtileri olan çocuklarda tanı
- Tedavinin reflü süresi ve sıklığındaki etkinliğini değerlendirme

1-Özofageal lümen içi çoklu kanal empedans testi

Özofageal lümen içi çoklu kanal empedans testi (MII), özofagus içindeki bolus hareketini belirleyen bir metottur. MII, manometre veya pH metre ile birlikte yapılabilir. pH metre ile birlikte yapıldığında pH'dan bağımsız gastroözofageal reflünün belirlenmesine (asit, ait olmayan reflü) olanak sağlar.^{43,44}

Empedans testi elektrik akım direnç değişikliklerinin ölçümüne dayalıdır. Özofagusta gıda olmadığına elektrik akımı ortamda bulunan az miktardaki iyonlarla iletilir. Artmış sayıda iyon içeren sıvı gıdaların iletkenliği fazladır ve empedans ölçen segmente geldiklerinde empedansı en düşük değere düşürecektir. Empedans bolus segmente bulunduğu sürece düşük kalır ve bir kasılma ile bolus temizlendiğinde bazal seviyeye döner. Lümen içindeki çapraz kesitte bir azalmaya bağlı olarak kasılma, empedansta bazal değer üzerinde hafif bir artış sağlar. Geçici gaz geçişi, elektrik iletiminin zayıf oluşundan dolayı empedansta hızlı bir yükselişe (genellikle >3000 ohm) neden olur.

Çoklu kanalda empedans ölçümü bolus hareketinin yönünün saptanmasına izin verir.⁴³

MII ve pH metrenin birlikte yapılmasının avantajı, asit reflüye ek olarak asit olmayan reflülerin de tespittir.⁴⁴

MII kayıtlarının ana prensipi pH metreye benzer. Transnazal uygulanan bir proba reflü epizotlarının sıklık, süre ve ayrıca özofageal yüksekliğini belirler. MII'de reflü epizodu, distalden başlayan en az bir sonraki iki segmente retrograd olarak yayılan, empedansta bazal değerlerin %50'sinden daha az ardışık ilerleyen bir düşüştür. Asit ve asit olmayan reflüyü (hafif asit reflü pH > 4 ve pH < 7, hafif alkalin reflü pH > 7) sınıflandırmak için özofageal pH'nın aynı anda ölçülmesi önerilir.⁴⁵

Her yaş grubunda uygulanabilir. Asit (pH<4), zayıf asit (pH=4-7) veya asit olmayan bolus hareketler ya da gaz veya karışık (gaz ve sıvı) epizotlar tanımlanır (Tablo 5).

Kayıt aletleri, kayıt sonunda bilgisayara bağlanıp depolanan veri okunur. Alet küçüktür, ayaktan tetkike imkân sağlar.⁴⁵ Antimon elektrotlar en sık kullanılan bir veya iki pH sensörü olan elektrotlardır.⁴⁵ MII-pH metre için hasta boyutuna uygun kateterler (en az 6 empedans ve 1 distal pH kanallı) kullanılmalıdır. MII-pH kateterlerinin çapı 2.13 mm (6,4 F)'dir. Farklı yaş ve boyutlara uygun empedans kateterleri vardır:

- Bebek (boy <75 cm)
- Pediyatrik (boy > 75 ve < 150 cm)
- Erişkin (boy>150 cm)

Empedans halkaları ve pH sensörünün yeri arasındaki uzaklık farklı kateterler arasında değişiklik gösterir. Bebek kateterlerinde empedans halkaları 1,5 cm aralıktır ve eğer prob bir özofageal pH elektrodu içeriyorsa son MII kanalının ortasında ilk halkanın 0,75 cm üzerindedir. Çocuk ve erişkin kateterlerinde halkalar 2 cm aralıktır ve pH sensörü en distal empedans kanalının ortasında veya hemen proksimalindedir.⁴⁴

II-pH kateterindeki pH elektrodu üreticisinin talimatlarına uygun iki farklı pH solüsyonunda kalibre edilmelidir.

Her işlem öncesi kateter iki tampon solüsyonuna (genellikle pH 1.0 ve 7.0; antimon elektrotlar için pH 4.0 ve 7.0) oda sıcaklığında veya vücut sıcaklığında stabilizasyona ulaşıncaya kadar konulur. Stabil olmayan pH kalibrasyonu gösteren elektrotlar kullanılmamalıdır.^{44,45}

Erişkinlerde kateter alt özofagus sfinkterinin 5 cm yukarısına yerleştirilir. Çocuklarda yer floroskopi, Strobel formülü (burundan kardiya uzunluk= 5+ 0,252 [boy-cm] veya endoskopi ile belirlenebilir. İdeal olarak erişkindeki gibi manometre yardımıyla da belirlenebilir. Ancak pratik olarak zor ve her merkezde mümkün olmadığından en ideal yöntem floroskopidir.^{45,46}

II/pH metre öncesi 3-5 saatlik açlık dışında (kusma olmaması için) özel bir hazırlık yoktur. Burun delikleri için topikal anestezi sprey kullanılabilir; sedasyon, yutma ve AÖS basıncını etkilediğinden kullanılmamalıdır. Tedaviye yanıt değerlendirilmeyecek ise asit baskılayıcı ilaçlar 3-7 gün önce (H2 reseptör blokerleri ve PPI) kesilmelidir. Antiasitlere kayıt öncesi 6 saate kadar izin verilir. Prokinetikler işlem öncesi en az 48 saat önce kesilmelidir. Üst GIS endoskopi ile aynı gün yapılması önerilmez (sedasyon, hava verilmesi, açlık gibi nedenler). Baryumlu yutma grafisi ve radyonüklid sintigrafi için en az üç saat sonra işleme başlanmalıdır.⁴⁷ pH ve MII ölçümleri için kayıt süresi 24 saat, en az 18 saat olmalıdır ve gündüz ve gece periyotlarını içermelidir.⁴⁷

pH metre için klasik parametreler:⁴⁸

- Reflü epizotlarının total sayısı
- 5 dakikadan fazla süren reflü epizotlarının sayısı
- En uzun reflü epizotunun süresi
- Reflü indeksi (pH'nın 4'ün altına düştüğü tüm sürenin yüzdesi).

Uyku uyanıklık beslenme, yemek sonrası açlık ve vücut pozisyonu ve semptomlarla ilişkisi kaydedilir.⁴⁵

Birçok reflü skor sistemleri geliştirilmiştir (Johnson-Demeester Composite Score, Jolley, Branicki, Kaye, Boix-Ochoa skor sistemleri).

Bu parametrelerin çoğunluğu erişkinlerde reflü özofajiti değerlendirmek için geliştirilmiştir. Yine de hem çocuk hem erişkinler için ne tek bir parametre ne tek bir belirti özofajit için özgün değildir (pH 4 altındaki alan hariç). Özofageal asit maruziyet zamanı önemlidir; MII'de taban çizgisindeki empedans özofajitle ilişkilidir zira enflamasyonda empedans düşer. Ancak 4 yaşına kadar taban hattı empedansı yaşa bağlıdır. Özofajit için endoskopi ve histoloji hala altın standarttır.⁴⁵ Özofageal asit maruziyet zamanı >%7 ise anormal, %3'ün altındaysa normal, %3-7 arası ise belirsiz olarak değerlendirilir. Empedans için çocuklarda tanımlanmış normal değerler henüz yoktur.

Tablo 5. MII İle Saptanmış Reflü Tiplerinin Tanımı⁴⁵

Sıvı GÖR: Empedansta bazal değerlerin %50'sinden az düşüş
Asit GÖR: En az 4 saniye pH< 4 olması veya 4 saniyeden fazla süre en az 1 pH birimi düşük seyretmesi
Asit olmayan reflü: Zayıf asidik veya zayıf alkalin reflü
Zayıf asit reflü: Bazal pH'nın 7-4 arasında kalması ile birlikte 4 saniyeden uzun en az 1 pH birimi pH düşüşü
Zayıf alkalin reflü: pH 7nin altına düşmez
Gaz reflü: Empedansta hızlı ve belirgin yükselme

Ayrıca ortalama bolus temizlenme zamanı (bolusun özofagustan temizlenmesi için gereken zaman), bolus maruziyet indeksi (özofagusta bolusun olduğu zamanın yüzdesi) ve ortalama asit temizlenme zaman (özofagustan asitin temizlenmesi için gereken zaman) gibi reflü parametreleri de tanımlanmıştır.⁴⁴

2-Gastrointestinal manometre

Gastrointestinal geçiş ve motilite hastalıklarının tanısında gastrointestinal manometre yararlı bir tanısal metottur. Anorektal, özofageal, antrodedonal ve kolonik manometri daha açık olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda olan en önemli teknik avantaj yüksek çözünürlüklü manometrinin (YÇM) geliştirilmesidir.

Özofageal manometre

Lümen içi özofagus basıncını, peristaltizmi ve bolus geçişini değerlendirir. Disfaji, kardiyak olmayan göğüs ağrısı olduğunda ve GÖRH için antireflü cerrahi öncesi faydalanılır.⁴⁵ Konvansiyonel manometre veya YÇM kullanılarak yapılabilir. İki manometrik sistem arasındaki ana fark özofageal kateterlerde bulunan basınç sensörlerinin sayısıdır. Konvansiyonel manometrede 3-5 cm aralıkla ayrılan 4-8 basınç sensörü, YÇM kateterlerinde 1 cm aralarla ayrılan fazla sayıda basınç sensörü (20-36 kanallı) vardır. YÇM, özofagus motilitesinin değerlendirmesi için daha tercih edilen bir monometrik tekniktir. İki tip manometre kateter sistemi vardır.

- Su perfüzyon sistemi longitudinal olarak uzanan çoklu kapiller tüpleri içerir. Bu sistemin avantajı rölatif olarak kalıcı ve pahalı olmayan bir sistem olması, dezavantajı ise kullanımı ve devamında bu konuda tecrübeli personel gereksinimi ve farengal basınçların kesin olarak kayıt edilememesidir.
- Katı-durum sistemi, basınç değişikliklerine rölatif olarak geniş ve hızlı cevap verir. Farenks dâhil herhangi bir lümen içi basınç kaydı için uygundur ve vücut pozisyonundan etkilenmez.

Manometrik kateter yerleştirildiğinde hastaya her seferinde 5 ml su ile sırtüstü ve yarı kalkar durumda 10 kez yutma işlemi yaptırılır. Özofagusun üç işlevsel bölgesi vardır: Üst özofagus sfinkteri (ÜÖS), özofagus, alt özofagus sfinkteri (AÖS). ÜÖS analiz edilirken hipofarenks basıncı referans noktası alınıp en alt ÜÖS basıncı ölçülerek ÜÖS gevşeme derecesi ölçülür. Bolus basıncının büyüklüğü, ÜÖS boyunca akıma direncin bir ölçüsüdür. Farengial peristaltizm varlığı veya yokluğu ölçülür.

Özofagus motor işlevi basınç dalgalarının yayılması ve genişliği ile değerlendirilir. Alt özofageal sfinkter (AÖS) işlev analizinde yeri, bazal basınç ve gevşeme derecesi değerlendirilir.⁴⁵

Sfinkter bölgelerinde yutma ve diğer uyarılara karşı gevşeme olur ve özofagusta uyarının yayılması için kontraksiyonlar olur. ÜÖS çizgili kas, doğumda 0,5-1 cm erişkinde 3 cm'dir. Yutma olduğunda gevşer. Manometrik çalışması zordur çünkü lümen içindeki kayıta larinks ve sfinkterin hareketleri uyumsuzdur. YÇM ile daha kesin ölçümler sağlanmıştır.⁴⁶ Erişkinlerde ÜÖS için kullanılan metoda bağlı 40-193 mmHg gibi geniş aralıkta basınç ölçümleri bildirilmiştir.⁴⁷ Çocuklarda basıncı 18-44 mmH₂O ve 116 ± 9,6 mm Hg bildiren iki çalışma vardır.^{48,49} Özofagus gövdesinin uzunluğu yaşa bağlı değişir. Erişkinlerde üst %5'i sadece çizgili kas, orta %35-40 karışık, distal % 50-60 düz kastan oluşur. Çocuklarda bu konuda bir veri yoktur. İstirahat basıncı genellikle mide basıncından düşüktür ve solunumla değişiklik gösterir. Yutkunma sonrası primer peristaltizm oluşur. Hava, sıvı veya bir balonla lümenin gerilmesine cevap olarak sekonder peristaltizm oluşur. Üçüncül kasılmalar kendiliğinden, rastlantısal peristaltik olmayan kasılmalardır.⁴⁶ Primer peristaltizm 2-4 cm/sn hızındadır. Genelde distal özofagusta <35 mmHg basınç hipotansif, >180 mmHg kasılmalar hipertansif olarak değerlendirilir. Eş zamanlı monometrik, videofloroskopik ve impedans çalışmalarında 30 mmHg eşik değer etkili ve etkili olmayan peristaltizmi ayırmak için kullanılır. Peristaltik kasılmaların tipik süresi yaklaşık 4 saniyedir. Çocuklarda bu konuda veri kısıtlıdır; bir çalışmada ortalama kasılma büyüklüğü üst özofagusta 60,7 ± 9,5 mm Hg, alt özofagusta 94 + 3,3 mm Hg, kasılma süresi ise 3,5 ± 0,1 saniye bulunmuştur. AÖS tonik olarak kasılır. AÖS basıncı, bireye göre ve kullanılan metoda göre değişiklik gösterir. Çalışmalarda değişik sonuçlar bildirilmiştir. Erişkinlerde 10-45 mmHg, çocuklarda 24 ± 2 mm Hg, 22 ± 5 mm Hg, 15 ± 2 mm Hg, 29 ± 2 mm Hg gibi sonuçlar yayınlanmıştır. Yutma ile birlikte, bazen de yutma olmadan geçici AÖS gevşemesi olur. AÖS basınç ölçümü intragastrik basınca bağlı olarak yapılır. AÖS gevşemesi için >%90 ıslak yutma olmalı ve mide içi basınçta bir düşme ile tamamlanır. AÖS basınç ölçümü için solunum ortası ve ekspiryum sonu gibi farklı metotlar kullanılır.⁴⁶⁻⁴⁸ YÇM'de yeni parametreler tanımlanmıştır. IRP (bütüncül gevşeme basıncı) AÖS gevşemesinden sonra 10 saniye zaman süresinde elektronik parça ölçümler sağlar ve elektronik parça değerinin en az olduğu dört saniyeyi bulur. IRP; o dört saniye süresince ortalama basınçtır; yutma sonrası periyotta, AÖS gevşemesi, diyafragma 'crus'unun kasılması, bolus içi basıncından etkilenir. Çocuklarda geçerliliği yoktur ancak yaygın kullanılır.⁵⁰

Manometre kateteri genellikle topikal anestezi sonrası nazal olarak yerleştirilir (prematürelde oral). İşlemden 48 saat önce motiliteyi etkileyebilecek ilaçlar kesilir; 4-6 saatlik açlık gerekir. Çocuklarda özofageal manometre için standart bir protokol yoktur. Kooperasyonda kurulan zorluklara ek olarak yaşla özofagus uzunluğunun değişmesi ve standart kateterin tüm motilite konusunda tam bilgiyi verememesi gibi zorluklar vardır. YÇM ile bu sorun kalkmıştır.⁴⁶

Eğer standart aletler kullanılacaksa yavaş 'pull-through' tekniği kullanılması önerilir.¹ YÇM yapılıyorsa kateter mide içine yerleştirilir.¹² Dönüştürücü problemlerin sayısı verilerek tüm özofagus uzunluğu ölçülür. Büyük çocuklarda 36 delikli, 6F olan, küçük çocuklarda 25 dönüştürücü kateter kullanılır.^{51,52}

Oda sıcaklığında ıslak yutmaların yapılması gereklidir (bebeklerde 1 ml, daha büyük çocuklarda 3-5 ml su) çünkü su ile yapılan yutmalar salya ile yapılanaya göre daha istikrarlı peristaltik cevap oluştururlar.^{46,51} Tipik bir işlemde 10 ayrı ıslak yutma değerlendirilir.⁵³ Farklı viskozitedeki diğer yutmalar da değerlendirilir. Küçük çocuklarda yutmalar için farklı teknikler kullanılır. Çocuğun yüzüne nazıkçe hava üfleyince (Santmeyer refleksi) yutma uyarılır. Bu teknik nörolojik bozukluğu olan hastalar için de uygulanır.⁶

YÇM'nin klasik manometreye göre birçok avantajı vardır. Özofagusta diğerlerinden ayrı basınç bölgelerinin olduğu, özofageal peristaltizmin özel sekansiyel basınç bölge zincirinden oluştuğunu göstermiştir. Anormal bolus geçişini daha kesin olarak gösterir. Klinik olarak önemli motor disfonksiyonu daha iyi tanımlar. Özofagogastrik birleşkenin daha iyi sınıflandırılmasını sağlar.^{46,50}

Erişkinlerde YÇM için Chicago sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 6). Çocuklar için bu konuda çalışma yoktur.

Tablo 6. Chicago Sınıflaması.⁵⁰

Akalazya	
Akalazya tip 1	Klasik akalazya: ortalama IRP > NÜS, % 100 peristaltizm yok
Akalazya tip 2	Özofageal baskı ile birlikte olan akalazya: ortalama IRP > NÜS, normal peristaltizm yok, yutmaların %20'si ile birlikte panözofageal basınç altında tutma
Akalazya tip 3	Ortalama IRP >NÜS, normal peristaltizm yok, distal peristaltizmde korunmuş bölümler veya yutmaların % 20 ile olan prematür (spastik) kasılmalar
Özofagogastrik bileşke çıkış obstrüksiyonu	Ortalama IRP >NÜS, bazı aralarda peristaltizm veya küçük aralıklarla zayıf peristaltizm (akalazya kriterlerini karşılamayan)
Motilite bozuklukları	
Distal Özofageal spazm	Normal ortalama IRP, %20 prematür kasılmalar
Hiperkontraktıl özofagus	Tek bir pik veya multipl pik yapan kasılmalarla birlikte DCI > 8000 mm Hg-s-cm olan en az bir yutma
Peristaltizm yokluğu	
Peristaltizm bozuklukları	
Geniş peristaltik defektlerle birlikte olan zayıf peristaltizm	Ortalama IRP <15 mmHg ve 20 mmHg'da yutmaların %20'sinden fazlasında geniş aralıklar olması Izobarik kontür (uzunluğu >5 cm)
Küçük peristaltik defektlerle birlikte olan zayıf peristaltizm	Ortalama IRP <15 mmHg ve 20 mmHg'da yutmaların %30'sinden fazlasında küçük duraklamalar olması Izobarik kontür (uzunluğu 2-5 cm)
Sık peristaltizm yokluğu	Yutmaların >%30 ancak <% 100 azında peristaltizm yok
Normal latenste hızlı kasılmalar	Yutmaların %20'sinde hızlı kasılma var, DL>4,5 s
Kaynak: Bredenoord et al. ² DCI, distal kasılma bütünlüğü (integrali) IRP, birleştirilmiş gevşeme basıncı NÜS; normalin üst sınırı	

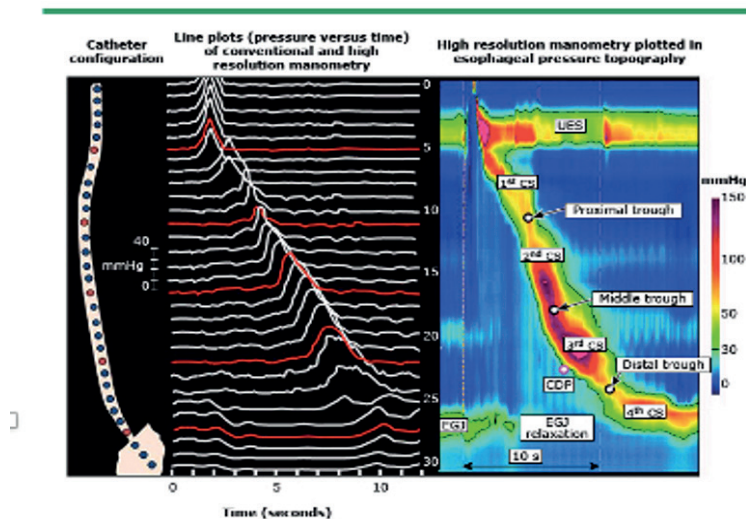
Standart özofageal manometre kullanarak dört manometrik bulgu akalazya için özgündür (Tablo 7). Standart özofageal manometre ile difüz özofageal spazm, 'nutcracker' özofagus, ve özgün olmayan özofagus motilite bozukluklarının tanısı koyulabilir (Tablo 7).

Tablo 7. Klasik Manometre ile Primer Özofagus Motor Hastalıklarının Tanısı.⁴⁶

Akalazya
AÖS basıncının artması
Özofageal peristaltizm yokluğu (tanı için mutlaka gerekli)
Anormal veya tamamlanmamış AÖS gevşemesi
Mide içi basınçla kıyaslandığında özofagus içi basıncın artmış bulunması
Difüz Özofageal spazm
Tekrarlayıcı, eş zamanlı (peristaltik olmayan) kasılmalar (ıslak yutmaların en az % 20'si)
Normal peristaltik sekans periyotları
Kasılma dalgalarında değişiklikler; normal amplitüdü hastalar da olabilmesine karşılık tekrarlayıcı, süre ve amplitüdü artmış dalgalar
Çoğu hastada AÖS normal ancak tam olmayan AÖS gevşemesi veya hipertansif sfinkter de tanımlanmıştır
Birincil bulgu koordine olmayan motilitedir
'Nutcracker' özofagus
Distal peristaltik amplitüdün artması (180 mm Hg)
Distal peristaltik sürenin artması (>6 s)
Birincil bulgu distal peristaltik amplitüdün artmasıdır
Özgün olmayan özofageal motor bozukluklar
Düşük amplitüdü kasılmalar (<30 mm Hg)
Üçlü pik yapmış dalgalar, spontan izole kasılmalar ve retrograd kasılmalar
Uzamış kasılmalar (>6 s)
Aperistaltizm veya geçiş yapmayan kasılmalar (ıslak yutmaların %20'sinden fazlasında görülen)
Eş zamanlı kasılmalar (ıslak yutmaların >% 30)
Tanımlanmış bir duruma uymayan anormal manometrik paternler

Yüksek Çözünürlüklü Manometre (YÇM)

YÇM, özofagus motilite bozukluklarının değerlendirilmesinde kullanılır, 36'ya kadar uzunlamasına dağıtılmış sensörlü kateteri vardır ve sfinkter ve özofagus gövdesindeki basınçların anında okumasına izin verir. Özofageal basınç topografisi (ÖBT), YÇM çalışmasının betimlenmesi için geliştirilmiş üç boyutlu grafik formatıdır. Basınç büyüklüğü renk sklasına değiştirilir; soğuk renkler düşük basınçları, sıcak renkler yüksek basınçları gösterir (Şekil 4).



Şekil 4. Konvansiyonel manometre ve özofagus basınç topografisi ile birlikte yüksek çözünürlüklü manometre⁵⁴

YÇM yapım hazırlığında konvansiyonel manometredeki gibi hasta hazırlık ve transnazal entübasyon gerekir. YÇM'de ÖGJ boyunca yerleştirildiğinde tekrar pozisyon vermek gerekmez. Tek sabitlenmiş bir pozisyonda kateterle tek bir seri yutkunma ile özofagus gövde ve sfinkterlerinin eş zamanlı değerlendirilmesi mümkündür. Klasik manometrede sfinkter ve farklı özofagus bölgelerinin değerlendirilmesi için, geri çekme, kateterin tekrar yerleştirilmesi gerekir. Verilerin toplanma zamanı da YÇM'de daha kısa olma eğilimindedir.

Kateter yerleştirildikten sonra sırt üstü pozisyonda 5 ml su ile olan 10 yutma 10 yutma protokolü uygulanır. Bu ana protokole kaygan ve katı gıdalarla dik pozisyonda ve uyarılmış yutma eklenebilir.

Klinik ÖBT çalışmalarının yorumu, özofageal motor hastalıklarının anahtar patofizyolojik belirtilerini vurgulamak için özelleştirilmiş değişik ölçülerin geliştirilmesi gerekir. Bunlardan önemlileri yutma ile birlikte ÖGB gevşemesinin yeterliliğini değerlendiren IRP (bütünleştirilmiş gevşeme basıncı), distal özofageal kasılmanın gücünü karakterize etmek için distal kontraktıl integral (DKİ) ve prematür distal özofageal kasılma örneklerini tanımlamak için distal latensdir (DL).

Özofageal motilitenin Şikago sınıflaması versiyon 3.0 (SS-3), klinik ÖBT çalışmalarından özofagus motilite hastalıklarının tanısı için algoritmik bir şemadır.⁵⁴

Antrodedonal Manometre

Antrodedonal manometre antrum ve duodenumun lümen içi basıncını ölçer ve klinik olarak antrodedonal bölgedeki kontraksiyon paternleri hakkında faydalı bilgiler verir.¹ Çocuklarda faydası normal paternlerin tanımlanmamış olması nedeniyle kısıtlıdır.⁴⁶

Pseudo-obstruksiyon tablosunun varlığını saptar; miyopatik ve nöropatik formlar şeklinde sınıflar. Hastanın semptomlarına göre motilite problemini dışlar. Açıklanamayan bulantı ve kusmayı değerlendirir. Psödoobstruksiyonlu intestinal transplantasyon adayı hastalarda endikedir. Pseudo-obstruksiyonlu hastalarda ilaç kullanımından sonra veya beslenmeden sonra sonucu tahmin etmek için yararlı olabilir. Tahmin edilmeyen tıkanıklığı akla getirir.

İnce bağırsak motilitesi katı durum basınç transduserları, empedans sensörleri veya perfüze olan kateterlerle yapılabilir. Yüksek çözünürlüklü antrodedonal manometre (katı durum veya perfüze kateterlerle birlikte) geliştirilmiştir.^{46,51}

Testten en az 48 saat önce motiliteyi etkileyebilecek ilaçlar kesilmelidir. Kateter burundan veya gastrostomi veya jejunostomiden postpilorik olarak endoskopik veya floroskopik yerleştirilir. Antrumda en az bir, ince bağırsakta üç küçük kayıt bölgesi olmalıdır; duodonal ve jejunal delikler arasındaki mesafe hastanın yaşına göre 3-10 cm arasında değişir. Bazı zamanlarda radyografi veya floroskopi ile test anında yerleşimin doğruluğunu yeniden belirlemek gerekebilir. Perfüze çalışmalar yapıldığında özellikle küçük çocuklarda sıvı yükünden kaçınmak için hasta yakın takip edilmelidir. Düzenli perfüzyon aletleri birçok laboratuvarında vardır. Akım hızını kontrol eden çelik kapiller veya diğer tüpler kullanılır ve perfüzyon hızı 0,1-0,4 ml/dakika/port arasında değişir. Erişkin laboratuvarlarında kateter distile su ile perfüze edilir; çocuklarda hiponatremiden kaçınmak için 0,2-0,5 normal salin veya oral hidrasyon solüsyonları, kullanılır. Prematüre ve küçük bebeklerde perfüzyon hızını 0,01-0,012 ml/dakikaya indirmek için sistem uyarlanır. Anestezi ve sedasyondan kaçınmak tercih edilir. Bu yüzden birçok merkezde kateter yerleştirdikten bir gün sonra test yapılır.

Testin ideal süresi bilinmemektedir; birçok merkez 3-4 saatlik açlık periyodu sonrası 2 saat postprandial periyot şeklinde uygular. En az üç saat açlık (veya iki göç eden motor kompleks (MMC)) ve en az 1 postprandiyaal saat önerilir. Kateterin sık yer değiştirmesi nedeniyle ayaktan yapılan testler postprandiyaal antral aktiviteyi değerlendirmek için güvenilir olmaz.^{46,51,55}

Veri analizi vizüel inspeksiyonla yapılır. Açlıkta mide ve ince bağırsak MMC diye bilinen sıklık paterni gösterir. Sıklık aktivite üç faza bölünür. Faz III en karakteristik olanıdır ve proksimal başlayan ve aşağı ileuma giden düzenli peristaltik kasılmalar içerir. Faz III'deki düzenli kasılmalar antrumda 2-3/dak, ince bağırsakta 11-12/dak hızda olurlar.

Faz III'ü sessizlik periyodu (faz I) izler bu evre düzensiz motor aktivite (faz II) ile kesilir. Faz I'de kasılmalar kayıt edilmez. Faz II'de kasılmaların boyut ve periyodisitesi değişir. Faz I antrumda, faz II duodenum ve jejunumda baskındır. Erişkinlerde faz I 12-20 dakika, faz II 30-130 dakika, faz III 3-15 dakika sürer. Çocuklarda siklusun normal süresi ile ilgili standart yoktur; erişkinlere benzer olduğu düşünülür.

Besin alımından sonra çeşitli amplitüdlere birlikte olan düzensiz kasılmalarla açlık paterninden yeme paternine geçilir. Katı gıdalardan sonra sıklıkla antrumda tekrarlayıcı kasılmalar başlar ve duodonal cevap, yeme durumunda kasılmaların sıklık ve amplitüdü daha büyük olmasına karşın faz II'ye benzer. Bu kasılmaların sıklık ve amplitüdünü hesaplamak için antral motilite indeksi (MI) kullanılır: MI (amplitüt x kasılma sayısı + 1). Bu hesaplamanın yararlı ve kıyaslanabilir olması için 2 saat olmalı, prepilorik antrum pnömohidrolik perfüzyon manometrisi ile değerlendirilmeli ve pilorun 1-2 proksimalindeki kontraksiyonları sayılabilmelidir.

Yiyecek paterninin karakteristiği tip, kompozisyon ve miktara göre değişir. Erişkinlerde en az 400 kkal olarak standardize edilmiştir. Çocuklarda standardizasyon olmasa da 5-10 ml/kg, 20 kkal/kg veya 400-600 kkal önerilir (ağızdan veya intragastrik olarak en az 10 kkal/kg veya 400 kkal (>%30 lipitlerden)).

Genel olarak MMC'nin anormal yayılması veya konfigürasyonu, 30 dakikanın üstünde kalan fazik basınç aktivitesinin intestinal koordine olmamış patlamaları, yemeğin yeme paterni oluşturamaması veya koordine olmayan intestinal basınç aktivitesi anormal olarak değerlendirilir. Dört saat açlıktan sonra MMC'nin faz III'ünün kaybolması (%95 normal çocuk 4 saat açlıktan sonra faz III olur), faz III'ün anormal migrasyonu, faz III arasında kısa aralıklarla (< 30 dk) devam eden düşük amplitütlü kasılmalar (kasılmaların %90'undan fazlasının < 20 mmHg olması), devam eden tonik-fazik kasılmalar, postprandial hipomotilite; yemekten sonra ilk 30 dakikada antrum ve duodenumda MI < 600 mmHg/30 dk, yüksek amplitütlü retrograd yayılan kasılmalar gastrointestinal motilite hastalıkları ile birliktelik gösterir.

- Antral hipomotilite: Midede katıların mide boşalımının bozulması ile bağlantılı postprandiyaal distal antral kasılmaları olan düşük MI
- Miyopatik hastalıklar: Düşük amplitütlü kasılmalarla <20 mmHg ve ortalama <10 mmHg
- Nöropatik hastalıklar: Antral hipomotilite olur, faz III aktivitesi kaybolur, MMC'nin anormal yayılımı, 'burst'ler, koordine olmayan basınç aktivitesi, yeme cevabının yokluğu görülür
- Mekanik tıkanıklık: Postprandiyaal kümelenmiş kasılmalar (> 30 dakikadan fazla) veya anlık uzamış kasılmalar (>8 sn) veya toplanmış kasılmalar.⁴⁶

Son zamanlarda YÇM antrodedonal bölgenin çalışılması için kullanılmaya başlanmıştır. Pilor bölgesi ve işlevi konusunda daha iyi tanımlamaya olanak sağlamıştır. Kateter yer değiştirmesi dezavantajlar yoktur ve lümen içi basınç profilleri konusunda daha objektif bilgi sağlar.⁵⁶

Kablosuz motilite kapsül testi

Yutulabilen kapsül formunda kablosuz teknoloji ile gastrik boşalma, intestinal transit, kolonik transit ve tüm bağırsağın transitinin değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir. Kapsül ile geçen süre ve gerçek zamanlı olarak basınç, sıcaklık ve pH ölçümü kayıt edilebilir. Ana endikasyonlar gastrik boşalma ve kolonik transit ölçümleridir. Yine de kapsül lümen içi fazik basınç aktivitesini ölçtüğünden motilite hakkında da bilgi verebilir. Tam yerinin bilinmemesi, bir basınç deliği olması gibi kısıtlamalarına karşı antrum, ince bağırsak kolon kasılmaları ile ilgili bilgi verir. Çocuklarda bu konuda kısıtlı bilgi vardır.⁴⁶

Kolonik Manometre

Özellikle inatçı kabızlık ve postoperatif problemler için kullanılabilir. Erişkinlerde yavaş geçiş kabızlık ve cerrahi adayları olan hastalar için kullanılır. Kolonik yayılan kasılmalar iki şekildedir: düşük amplitütlü yayılan kasılmalar (DAYK) ve yüksek amplitütlü yayılan kasılmalar (YAYK). YAYK, en az 75-100 mmHg olan 10 sn süren ve en az 30 cm yayılan kasılmalardır. DAYK, 5-40 mmHg olan yayılan dalgalarıdır. Açlıkta motor aktivite düşük amplitütlü (5-50 mmHg), segmental ileriye yöneltmeyen dalgalarıdır. Yemek yemenin kolon motilitesinde önemli bir etkisi vardır. Yanıt 2-3 saat sürer, segmental kasılmalar vardır ve kolonik düz kas tonusu ve YAYK artar. Yağ ve karbonhidrat önemli bir uyarıcıdır, proteinin inhibitör etkisi olabilir. Kolonik manometride bulunan diğer bir siklik aktivite, rektal motor kompleksidir; ortalama 10 dakika sürer, kasılmaların ortalama sıklığı 2-4/dak ve dalga büyüklüğü >5 mmHgdir.^{46,57}

Kolonik manometre, perfüze sistem veya katı durum kateterleri ile yapılabilir. Katı durum kateterlerinin daha geleneksel su-perfüzyon düzeneğine kıyasla dışkılama bozukluklarında YAYK kaydında daha hassas olduğu bulunmuştur. Ayrıca katı durum kateterleri taşınabilir, daha güvenli olması ve daha uzun sürede veri sağlaması gibi avantajları vardır. Kayıt eden deliklerin aralığı değişkenlik gösterir genellikle 10-15 cm aralıktır. Son zamanlarda YÇM kateterleri kullanılmaktadır.^{46,58}

Kolonoskopi ile kateter yerleştirilir. Genelde kılavuz tel hepatik fleksura veya transvers kolona yerleştirilir kolonoskop geri çekilir. Motilite kateteri telin üzerinden beslenir. Tüpün pozisyonu floroskopi ile kontrol edilir. Kateter kolonoskopi sırasında kolonoskop ile istenen yere götürülebilir. Hatta istenen bölgede kliplenebilir. Bazı merkezlerde floroskopi ile kateter yerleştirilir. Kolonoskopi hazırlığı kolonik motiliteyi değiştirebilir. Yine de dengeli elektrolit solüsyonları ile temizlik yapılır. Genellikle lavmanlar verilmez. Test günü kolon temizliği yapılmaz. Motiliteyi etkileyecek ilaçlar iki gün öncesinden kesilir. Birçok merkezde kolonoskopi yapıldıktan 1 gün sonra test yapılır. Son bir çalışmada en az dört saat sonra yapılabileceği ve temizlenmemiş kolonda motilite çalışmanın zor olduğu belirtilmiştir.

Kolonik motilite testinde açlık kaydı 1-2 saat yapılır sonra hasta beslenir. Yemek konusunda bir standart yoktur; genellikle MI en az 30-60 dakika önce ve yemekten sonra olmak üzere basınç altındaki alan ölçülerek hesaplanır. YAYK analizden dışlanır.

YÇM yapımındaki son gelişmeler kolonda da uygulanmasına olanak sağlamıştır. Kolonik motor olayların karakterizasyonunda daha iyidir ve artefaktlar daha azdır. Fiberoptik alanındaki son gelişmeler YÇM kateterlerinin tüm kolona ulaşabilmesine izin vermiştir. Zaman uzamsal basınç haritalanmasında ve üç boyutlu kolonik aktivite görüntülenmesindeki gelişmeler de kolonik motilite olaylarının daha iyi anlaşılmasına izin vermektedir.

Aynı zamanda daha önce bahsedildiği gibi kablosuz motilite kapsülü de kolon geçişi ve bağırsak geçiş zamanı hakkında bilgi verir. Erişkinlerde kolonik geçiş değerlendirilmesinde güvenilir bir araç olarak onaylanmıştır. Kolon hazırlığı gerektirmemesi ve kolay uygulanması avantajıdır.⁴⁶

Anorektal manometre

Çocuklarda en sık yapılan motilite testlerinden biridir ve dışkılama bozukluklarını değerlendirmek için kullanılır. Ana endikasyon internal anal sfinkter (IAS) akalazyası ve Hirschprung hastalığında olan gevşemeyen IAS'ı dışlamaktır. Birçok nedene bağlı dışkı kaçırmanın değerlendirilmesinde önemli rolü vardır.⁴⁶

Anorektal manometre yapmak için farklı teknikler kullanılır. Çocuklarda sıklıkla longitudinal ve radyal akslarda farklı seviyelerde kenar delikleri olan su perfüzyon kateterleri kullanılır. Balon distal segmente iliştilir ve rektal distansiyon için şişirilir. Özofageal manometredeki gibi katı durum kateterleri de kullanılır. YÇM çocuklarda kabızlığın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.^{46,51} Daha büyük hastalarda manometriden bir gece önce lavman verilir; anorektal işlevi etkileyeceği bilinen ilaçlar (prokinetik, opiyatlar, antikolinerjikler) testten 48 saat önce kesilmelidir. Eğer ciddi dışkı birikmesi varsa testten 2-3 gün önce temizleme yapılmalıdır. Eğer sedatizasyon olacaksa ve rektal biyopsi de yapılacaksa işlemiden 4-6 saatlik bir açlık istenir.

İstirahat anüs içi basıncı ölçmek için 3 ana yol vardır: sabit, yavaş içinden çıkarma, sabit içinden çıkarma. Çocuklarda genellikle sabit içinden çıkarma yapılır; monometrik düzenek yüksek basınçlı bölge tanımlanana kadar itilir (intra anal basınç). Prob maksimum basınçlı alana yerleştirilir; genellikle anal sınıra 1-2 cm mesafede YÇM'de geri çekmeye gerek kalmaz. Yüksek basınçlı alan tanımlandıktan sonra balon RAİR (rektoanal inhibitör refleksi) ortaya çıkarmak için şişirilir ve relaksasyonun karakteristiği çalışılır. Relaksasyonun ortaya çıktığı en az hava saptanır. Relaksasyon hacmi, balonu şişirme hızından etkilenir. IAS ve EAS hava eklenerek hastanın rahatlaması veya kritik hacime dönüşme basıncı saptanır.⁴⁶

Anal sfinkter işlevi: İstirahat sfinkter basıncı, sızdırma sfinkter basıncı ve anal kanalın işlevsel uzunluğu ile değerlendirilir. Maksimum istirahat ve kanal tonus internal anal sfinkter, istemli ve sızdırma basıncı eksternal anal sfinkter işlevini yansıtır.

• **Maksimal istirahat anal basıncı:** İstirahat anal basıncı intrarektal basınç ile en fazla kayıt edilen istirahat anal sfinkter basıncı arasındaki farktır. Yaş ve cinsiyete göre değişir. Kadınlarda ve yaşla azalır.

• **Maksimum sızdırma basıncı:** Sızdırma manevrası sırasında anal kanalın içinde herhangi bir seviyede kayıt edilen intrarektal basınçtan en yüksek basıncın çıkarılması ile tanımlanır. Düşük basınçlı değerler hastanın uyumunun kötülüğüne bağlı olabilir, EAS'in kas veya sinir incinmesine bağlı olarak zayıflığından olabilir. Zayıf sızdırma basınçları EAS veya açık anal kanalı araştırmak için yüksek özgünlüğe sahiptir.

- **Fonksiyonel anal kanal uzunluğu:** Rektumda 5 mmHg'nın üzerinde veya istirahatte maksimal basıncın yarısından fazla olduğu anal kanal uzunluğu olarak tanımlanır.
- **Rektoanal refleks aktivitesi:** Rektumun hızlı distansiyonu rektal basınçta geçici bir artış, EAS kasılması (rektoanal kontraktıl refleks) ile birlikte anal basınçta geçici artış ve sırayla internal anal sfinkterin gevşemesine bağlı (RAİR) anal basınçta uzamış düşüş olur.
- **Rektal hassasiyet:** Rektal hassasiyet, dışkılama isteği, maksimal tolere edilen hacim ve hassasiyeti hissettiren en düşük hava hacmini ölçer. Dışkı kaçırmada anormaldir.
- **Dışkılama girişiminde anal ve rektal basınçlarda değişiklikler:** Dışkılama teşebbüsünde normal cevap rektal basıncın artması ve EAS azalmasıdır. Dissinerjik dışkılamada anal manometrede relaksasyon bozulmuştur, pelvik taban kaslarının uygunsuz kasılması ve/veya boşaltım uyarıldığında yeterli olmayan ileriye itici güç olur. Dışkılama indeksi=dışkılarken maksimum rektal basınç/ dışkılarken minimum anal rezidüel basınç formülü ile hesaplanır (normal dışkılama indeksi >1,5).⁴⁵

Erişkinlerde standart anorektal manometre içim normal değerler yayınlanmıştır. Çocuklarda bu konuda çalışmalar vardır. Bir çalışmada yüksek basınç alanı veya anal kanal uzunluğu yenidoğanlarda $1,67 \pm 0,34$ cm, süt çocuklarında $1,86 \pm 0,6$ cm, çocuklarda $3,03 \pm 0,52$ cm bulunmuştur. Ortalama anal kanal istirahat basıncı yenidoğanlarda $31,07 \pm 10,9$ mm Hg, süt çocuklarında $42,43 \pm 8,9$ mm Hg, çocuklarda $43,43 \pm 8,79$ mm Hg bulunmuştur. Hepsinde RAİR (+) ve ortalama RAİR eşik hacimleri sırasıyla $9,67 \pm 3,6$, $14,0 \pm 9,5$ ve $25,0 \pm 11,6$ ml bulunmuştur.⁵⁹ Anorektal YÇM hem erişkin hem de çocuklarda yapılmaktadır ve özofagus manometresi gibi altın standart olma yolundadır.⁴⁶

C-İNFLAMATUAR HASTALIKLARDA KULLANILAN TESTLER

Gastrointestinal kanalda inflamasyon akut gastroenteritlerde olduğu gibi sadece epiteli etkileyen enfeksiyöz bir patolojiden kaynaklanabileceği gibi inflamatuvar bağırsak hastalığındaki gibi mukoza ve submukozayı ya da serozayı da kapsayacak şekilde gelişebilir. Tanı amaçlı kullanılacak testler serolojik, fekal ve görüntüleme tetkikleri olarak 3 ana başlık altında toplanır. Ancak burda görüntüleme dışındaki tetkiklerden bahsedilecektir.

1-Serolojik Testler

Gastrointestinal kanal inflamasyonu tanısında sistemik inflamasyonda etkilenebilecek olan beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, CRP, sedimantasyon, albümin gibi inflamatuvar belirteçlerin dışında gastrik kanala özgü biyobelirteçler ve sitokinler de önemli yere sahiptir.

Biyobelirteçler

Bir biyobelirteç bir hastalığı fizyolojik bir durumdan ayırt etmede kullanılan, hastalık oluşumu ve rekürrensi ile korele olan idrar, kan ve dışkıda ölçülebilen endojen veya eksojen bir madde olarak tanımlanır.⁶⁰ Bazı durumlarda hastalığın tedavi yanıtı ve progresyonu için de kullanılabilir. İnflamasyon belirteci olarak kullanılacak bazı serolojik biyobelirteçler şunlardır:

Sitrülin: Sitrülin endojen olarak karaciğerde üre siklusunun bir bileşeni olarak ornitin ve karbomilfosfottan, enterositte glutaminden ve arjininden üretilen bir aminoasittir. Enterosit ana kaynağı olup daha çok da duodenojejunal bölgededir ve enterositin hem kitlesini hem

fonksiyonunu gösterir. Eşik değeri 20 mikromol/l olarak kabul edilir; diyetten etkilenmez. Böbrekte arjinine dönüştürülüp atılır, bu nedenle glomerüler filtrasyon hızı 50 ml/kg'nin altındaki durumlarda plazmada yükselir. Sitrülin miktarının ince bağırsak uzunluğu ile pozitif korele olduğu, kısa bağırsak sendromu tanısında, izlemde, parenteral nütrisyon ihtiyacının belirlenmesinde, intestinal transplant sonrası akut rejeksiyonda kullanılabileceği bildirilmiştir. Ağır ve akut intestinal rejeksiyonda 13 mikromol/l' nin altına düştüğünde erişkinde %96,4 hassasiyetle rejeksiyon gösterir. Ancak değerlendirme yaparken posttransplant süre, alıcı ve verici antropometrik özelliklerine dikkat edilmelidir. Ayrıca nekrotizan enterokolit, çölyak hastalığı ve diğer enteropatiler, malabsorpsiyon değerlendirmesinde, inflamatuvar bağırsak hastalığında, mukozit gibi akut enteropatilerin tanısında ve izleminde önerilmiştir.⁶¹⁻⁶³ Yapılan çalışmalar plazma sitrülin seviyesinin inflamasyondan ziyade enterosit fonksiyon bozukluğundan ve kitlesinin azalmasından etkilendiğini ima etmektedir.^{64,65}

Anti-Saccharomyces cerevisiae antikoru (ASCA): İntestinal lümende bulunan bir mantar olan *Saccharomyces cerevisiae*'nin hücre duvarına karşı gelişen bir antikordur. Ülseratif kolite göre Crohn hastaları daha yüksek oranda ASCA pozitifliği gösterirler.⁶⁵⁻⁶⁸ Ancak normal toplumda da ASCA pozitifliği görülebilir; bu durum testin sensitivite ve spesifitesini düşürür⁷⁰

Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA): Nötrofil granüllerine karşı gelişen antikordur. IBH haricinde Wegener granülomatozide, romatoid artrit gibi otoimmün hadiselerde de pozitifdir.^{69,70} ANCA daha çok ülseratif kolitte tespit edilmesine rağmen Crohn hastalarında da görülebilir ancak immünfloresan boyanma şekilleri farklılık gösterir. Ülseratif kolit hastalarında daha çok peri nükleer boyanma (pANCA) görülür.⁶⁸⁻⁷⁰ Ancak ASCA da olduğu gibi sağlıklı kontrollerde de pANCA pozitif olabilir.⁶⁹

İntestinal yağ asit bağlayıcı protein (I-YABP) ve ileal safra asit bağlayıcı proteini (I-SABP): Enterosit içerisindeki bağlayıcı proteinlerdir. Matur, dökülmek üzere olan enterositlerde belirgindirler. Mukozal hasarda ve Crohn hastalığında kullanılabileceğine dair az sayıda çalışma mevcuttur.⁶¹

2-Fekal Testler

Mikroskopik analizler ve dışkı parazit testleri: Dışkıda lökosit ve eritrosit akut veya kronik inflamasyonu düşündürür. Eozinofil lökositler besin alerjisi gibi alerjik durumların bulgusu olabilir. Paraziter enfestasyonlar patojenik protozoaların tanıları için kist ve trofozoidin direk bakı ile görülmesi gerekir. Helmintlerde ise yumurta ve parazitin kendisinin görülmesi ile tanı konulabilir. Genel inanın aksine 2. ve 3. dışkı analizlerinin tanısız gücü artırmadığı görülmüştür. Direk bakı veya gece "cellophane" bant ile *Enterebius*un yumurtaları veya parazitin kendisi tespit edilmeye çalışılır.

Ülkemizde sık görülen parazitler akut durumlarda amip, kronik durumlarda daha çok giardial enfestasyonlardır. Amip için direk bakının yanında ELISA yöntemleri de kullanılabilir. Sensitivitesi ve spesifitesi direk bakıdan üstündür ve *E. histolytica*'yı diğer amiplerden (*E. dispar* ve *E. moshkovskii*) ayırt eder.⁷¹ Real-time PCR ise antijen testine göre daha üstündür ancak teknik olarak kompleks ve pahalıdır. Diğer entameboalardan farklı olarak *E. histolytica* ile enfeksiyon serokonversiyona da neden olur. Ancak amebik apse durumu haricinde serolojik testlerin tanısız değeri düşüktür.⁷¹ Giardia için antijen testinin sensitivitesi direk bakıya üstündür. Yine "real time PCR" sensitivitesi %90'a, spesifitesi %100'e ulaşan test yöntemidir.⁷²

Strongyloides, Cyclospora, Cystoisospora gibi nadir parazitler için lügol veya paraziti tespit eden özel boyalar ile asit fast boyama ve ıslak camlar hazırlanıp bakılabilir. C. cayetanensis için değişik PCR yöntemleri ve semptomatik hastalar için antikör testleri kullanılabilir.

Dışkıda Gizli Kan Testleri: Dışkıda gizli kan (DGK) testleri kolorektal kanser taramasında ve kanamaya neden olabilecek inflamasyon, polip gibi durumlarda gözle görülmeyen kanın tespitinde kullanılmaktadırlar. Tanı koymak için değil endoskopik işlem endikasyonunu belirlemek için kullanılan testlerdir.

Ölçüm tekniğine göre kimyasal, immunokromotografi ve DNA testi (pek kullanılmaz) olmak üzere 3 çeşit DGK test yöntemi vardır. En sık kimyasal teknikler kullanılır:

1. Guaiac (Gayak) testi: Hemoglobinin içindeki hem, gayak kâğıdındaki gayak asidinin hidrojen peroksit ile etkileşimini ve okside olmasını sağlar. Bu esnada gayak mavisini denenen bir mavi renk oluşur. Evde dahi uygulanabilecek bir testtir ancak birçok faktörden etkilenir. Testten en az 2-7 gün öncesinde kırmızı et ve yeşil yapraklı sebzeler kesilmelidir. Yeşil yapraklı sebzeler klorofilleri nedeniyle psödoperoksidaz aktivitesine, brokoli, karnabahar, kavun, greyfurt, domates, balkabağı ve diğer bazı kabak türleri de doğal peroksidaz aktiviteleri nedeniyle yanlış pozitifliğe neden olabilmektedirler. Ayrıca nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAI), vitamin C ve demir kullanımı yanlış pozitifliğe neden olur. Diyet uyumsuzluğu nedeniyle tanısal değerinin spesifitesi %50'lere kadar düşer.^{73,74}

2. 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB): Gayak testinin alternatifidir. Serbest hemoglobinin veya miyoglobinin etken maddeyi okside etmesi ve test kâğıdının yeşil mavi renk değiştirmesine dayanır. Uygulaması kolaydır ancak sadece dışkının dış yüzeyindeki kanı tespit eder. Gayak testine benzer şekilde kırmızı et, yeşil yapraklı sebzeler ve narenciyeden etkilenir; en az 3 günlük diyet gerektirir.⁷⁴⁻⁷⁶

3. Fekal immunobiyokimyasal test (İFOBT): Hemoglobinin globülin fraksiyonunu bağlayan antikörler ile kan tespiti yapılır. Nicel ve nitel olmak üzere iki çeşit İFOBT vardır. Nicel testler otomatik bir analizör ile hemoglobin konsantrasyonunu ölçer. Nitel testler ise önceden hazırlanmış test kasetlerinde anında ölçüm yapma imkânı verir. Defekasyon sonrası dışkının değişik yerlerinden numune alınır, özel bir tampon solüsyon ile karıştırıldıktan sonra kasetteki test bölgesine yerleştirilir. Dışkıda kan var ise test çubuğunda renkli bir bant belirir. İFOB testinin en önemli avantajı hayvan hemoglobininin, sebze ve meyvelardan, ilaçlardan etkilenmemesi ve hastaların diyet yapmak zorunda kalmamasıdır; sensitivite ve spesifitesi gayak testine göre daha yüksektir.^{77,78} Ülseratif kolitte mukozal iyileşmeyi tahminde sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %95 ve %95 bulunmuştur. Eşik değerinin üzerinde İFOB değerlerinde mukozal iyileşme olmaması ihtimali %26 olarak bildirilmiştir.^{79,80}

Fekal Biyobelirteçler: İdeal bir fekal biyobelirteç tespit edilmek istenen hastalıkta yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalı, lezyon bölgesini ve inflamasyonun derecesini gösterebilmeli, dışkıda homojen olarak dağılmalı, enzimatik degradasyona dirençli olmalı, oda ısısında stabil olmalı, tekrarlayan dondurma ve çözme işlemlerinden etkilenmemeli, günden güne değişik seviyeler göstermemeli, yaştan diyetten etkilenmemeli, aynı zamanda ucuz ve hızlı sonuç verebilmelidir. Bugüne kadar çalışılmış olan hiçbir fekal biyobelirteç bu özelliklerin tümüne sahip değildir. Yine de kalprotektin ve kalgranulin (S100A12) gibi birçok granülosit proteininin

inflamasyonun eşlik ettiği bağırsak hastalıklarında biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir. Mukozada ve lümende bulunan nötrofiller ve makrofajlar tarafından sekrete edilen sitozolik proteinler dışkıda tespit edilebilirler. Ancak nütropenin eşlik ettiği enteropati ve mukozitte inflamasyon olmasına rağmen nütropeni nedeniyle bu proteinlerin normal kontrollere göre yükselmediği gösterilmiştir.^{61,81-83}

1-Fekal kalprotektin

S100 ailesinden bir protein olup aktive ya da hasarlı granülositlerde, monositlerde, makrofajlarda ve epitelde salgılanan sitozolik kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir. Metalloproteinazları inhibe eder, antifungal ve antibakteriyel aktiviteye sahiptir, bakteriyel yıkıma dirençlidir. Yaşla miktarı değişir; yenidoğanlarda yüksektir, 1. haftada düşer ve 5 yaşından sonra erişkin düzeylerinde sabit kalır. Oda sıcaklığında 1 hafta dayanıklıdır ve 5 gramdan daha az dışkıda ELİSA ile kolayca çalışılabilir. Çok sayıda değişik ELİSA test kiti bulunmaktadır ve tanıl keskinlik kullanılan teste göre değişir. Monoklonal testlerin poliklonal testlere göre daha üstün olduğu bildirilmiştir.^{84,85} Günümüzde klasik ELİSA testleri ile oldukça iyi korele olan 30 dk. içinde yatak başında yapılabilen testler vardır.^{86,87}

Çocuklarda IBH tanısında erişkinlerdeki sensitiviteye (%95-100) sahip iken spesifitesi düşüktür (%44-93).⁸⁸⁻⁹⁰ Bu düşük spesifiteye rağmen pediatrik IBH tanısında kolonoskopi endikasyonunu belirlemede kullanılmaktadır. Bir mata-analizde endoskopi öncesi FK bakılmasının kolonoskopi oranını erişkinlerde %67, çocuklarda ise %35 oranında azalttığı buna karşılık yanlış negatiflik nedeniyle IBH tanısında %6 oranında gecikmeye neden olduğu gösterilmiştir.⁹¹ Erişkinlerde FK düzeyi IBH tanısında klinik, endoskopik histolojik aktivite ile korele bulunmuş ve IBH tanısı konduktan sonra asemptomatik hastada hastalık aktivitesini izlem için kullanılabilirliği bildirilmiştir.⁷⁴ Kolonoskopik remisyonu gösterebileceği,³⁶ Crohn hastalarında 250 µg/g'ın altındaki değerlerin mukozal iyileşmeyi %94 sensitivite, %62 spesifite ile gösterdiği ve pozitif prediktif değerinin %48 negatif prediktif değerinin %96 olduğu erişkin çalışmalarında gösterilmiştir.^{74,92} FK'nın erişkin ve çocuklarda tedavi monitorizasyonunda kullanılabilirliğini, tek ölçümden ziyade tekrarlayan ölçümlerin daha uygun olduğunu destekler çalışmalar vardır.^{83,93-96} Tekrarlayan ölçümlerde sebat eden fekal kalprotektin yüksekliği takip eden 12 ay içinde artmış relaps ile ilişkili bulunmuştur ve relaps tahmininde sensitivitesi %78 ve spesifitesi %73 olarak bildirilmiştir.⁹⁷ FK değeri < 250 mikrogram/g ise remisyon, > 500 mikrogram/gram ise aktivasyon kabul edilmiş olup 250-500 mikrogram/g ise daha sık FK kontrolü önerilmiştir.⁹⁷

Cerrahi sonrası FK seviyesinin normale indiği, relaps ile beraber 200 mikrogram/gramın üzerine çıktığı gösterilmiştir ve kullanımı önerilmiştir.⁸⁰ Ancak kontrollerin operasyondan 2-3 ay sonra başlaması gerektiği vurgulanmalıdır.

FK'nın kullanımını kısıtlayan bazı faktörler vardır:^{85,99,100}

1. Bazı hastalar sürekli dışkı vermek istememektedir.
2. IBH için spesifik değildir. Yüksek oranda sensitif olmasına rağmen spesifite düşük olup %80'lerdedir. Spesifite çocuklarda daha düşüktür. Gastroenterit, divertikülit, kistik fibrozis, GİS malignansı, reflü gibi durumlarda da FK düzeyi yükselir.
3. Dışkıda homojen dağılır ancak günden güne değişkenlik gösterir.

4. Eşik değeri tam belli değildir. Genelde 150 mikrogram/gr'ın üzerinde kolonoskopi endikasyonu olduğu bilinir ancak 50-150 mikrogram/g arasındaki sebat eden değerler için kolonoskopi yapılmalıdır, henüz bu konuda fikirbirliği yoktur.

5. Komorbid durumlardan ve çevresel faktörlerden etkilenir.

6. Düşük lifli beslenme, az egzersiz, ileri yaş, PPI kullanımı, obezite gibi durumlar FK'de yükselmeye neden olur. Yaştaki her 10 yıllık artış FK seviyesinde %31'lik artışa, vücut kitle indeksindeki (VKI) deki 19 kg/m² 'lik artış FK seviyesinin %40 artmasına neden olmaktadır. VKI ile FK seviyesi arasında U şeklinde bir ilişki vardır.

7. İleal hastalığı tespit etmede gücü zayıftır. Sadece ileal tutulumu olan Crohn hastalığında klinik ve endoskopik aktiviteye rağmen düzey normal olabilir

8. CH ve UK ayırımını yapamaz. IBH'nin lokalizasyonunu belirlemek için yararlı değildir.

2-Fekal Laktoferrin

Demir bağlayıcı bir glikoprotein olup eksternal patojen ile temasta olan tükürük, anne sütü, ter, gözyaşı, vajinal sekresyon gibi birçok mukozal yüzey sekresyonunda ve dışkıda bulunur. Akut inflamatuvar olayın birincil bileşenidir. İnflamasyon sırasında nötrofil granüllerinde bulunur ve antimikrobiyaldir. Sindirime dayanıklı olup dışkıda 7 gün dayanır ve ELISA ile ölçülür.⁹⁹

IBH tanısında FK'den sonra ikinci en sık çalışılmış biyobelirteçtir. Ancak FK kadar yaygın kullanıma ulaşamamıştır. Aktif ve inaktif IBH' lerde HBS'ye göre FL'nin düzeyleri artmış olarak tespit edilmiş ve eşik değeri 13 µg/g olarak saptanmıştır.¹⁰¹ IBH'yi IBS'den ayırmada sensitivite %56-100, spesifite %61-%100 aralığında, ÜK'de daha yüksek sensitivite bildirilmiştir.¹⁰² Endoskopi yapılması gereken hastaların seçiminde ve hastalık aktivitesinin izleminde diğer belirteçler ile beraber kullanılabilir.^{102,103}

Fekal laktoferinin kullanımını kısıtlayan bazı faktörler mevcuttur:¹⁰³

1. IBH'ye spesifik değildir. Bağırsakta akut inflamasyonun olabileceği diğer durumlarda da yükselir; IBH tanısından ziyade aktivitesini izlemek için yararlı olur.

2. Aktiviteyi belirlemede ESR, CRP, ASCA ve ANCA' ya göre daha üstün, kalprotektine göre daha zayıftır.

3. Eşik değer konusunda değişik bildirimler olup erişkinlerde 1,58-7,5 mikrogram/ml arası, çocuklarda 13 µg/g verilmiştir.

4. Crohn hastalığında tanısal değeri ÜK'ye göre düşüktür. Bu durum KH'nin tam kat, ÜK'nin mukozal tutulumuna bağlanmıştır.

3-M2-PK

PK glikolitik yolda kullanılan purivat kinazın heterodimeridir ve bütün hücrelerde bulunur. M2-PK'nin poşitte, gastrointestinal tümörlerde, çoklu travmada ve kalp yetmezliğinde nötrofillerdeki aktivitesi artmış olarak tespit edilmiştir. Ayrıca IBH'nin IBS'den ayırımında kullanılabilmesi, sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %73 ve %74 olduğu ve IBH'nin klinik aktivitesi ile lineer korelasyon gösterdiği erişkin çalışmalarda gösterilmiştir.⁹⁹

4-Metalloproteinazlar (MPS)

Çinko bağımlı endopeptitazlardandır ve nötrofillerden sekrete edilir. ÜK'de MMPS'lerden 1,2,3 ve 9'un fekal düzeyleri kontrollere göre artmış bulunmuştur. MPS-9 ile ilişkili çalışmalar daha çoktur ancak eşik değeri tam belirlenmemiştir; erişkin çalışmaları 245 ng/ml sınırını kullanırken bir pediatri çalışmasında 6 ng/ml olarak alınmıştır. Bu pediatri çalışmasında IBH tanısında sensitivite %70,6 spesifite %88,9 bildirilirken, erişkinde sırasıyla % 85 ve %100 olarak tespit edilmiştir. FK ve FL'den farklı olarak Crohn hastalığında ÜK'ye oranla daha yüksek bildirilmiştir.¹⁰⁴

5-Miyeloperoksidaz (MPO)

Bir lizozomal protein olup degranulasyon sırasında aktive nötrofillerdeki fagozomların içerisine sekrete edilirler. IBH gibi birçok inflamatuvar durumda miyeloperoksidaz aktivasyonu olur. IBH hastalarında kontrollere göre MPO'nun artmış olduğu, IBH'ler içerisinde de aktif olanlarda inaktif olanlara göre daha yüksek olduğu görülmüş ve fekal MPO'nun IBH tanısından sonra hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı izlemek için de kullanılabileceği ileri sürülmüştür.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ Çocuk çalışmaları yetersizdir ve henüz klinik kullanımı önerecek meta analiz sonuçları yoktur.

6-Kalgranülin C (S100A12)

Nötrofillerde bulunan proinflamatuvar sitozolik proteinlerdendir; aktif inflamasyonda pozitifdir.¹⁰⁸ Dış ortamda 7 güne kadar dayanır. FK ile benzer olmasına rağmen daha az çalışılmıştır. Eşik değerinin 10 mg/kg olarak alındığı çocuk çalışmalarında IBH'li hastaları sağlıklı kontrollerden ayırmada sensitivitesi %97-96 spesifitesi %97-92 olarak bulunmuştur.^{99,109} Kalgranulin CRP, ESR, trombosit sayısı ve albumin seviyesi ile korele bulunmamıştır.^{109,110} Kalgranulin C'nin FK'ye üstünlüğü henüz kanıtlanmamıştır. Ancak yine de çalışmaların çoğunluğunda FK'ye göre biraz daha yüksek spesifite bildirildiğini, fikir birliği olmasa da bazı çalışmalarda ince barsak lezyonlarının tespitinde FK'den biraz daha üstün olduğunu vurgulamak gerekir.¹¹¹ Kalgranulin C de hastalığa spesifik değildir, standart bir çalışma yöntemi yoktur ve eşik değeri belli değildir.

7-Fekal HMGB1

Non histon DNA bağlayıcı 3 proteinden (HMGB1,2,3) biridir, proinflamatuvar sitokin olarak bilinir. Çocuk çalışması az olsa da aktif hastalık durumunda hem Crohn hastalığı hem de ÜK'de FK ile korele olacak şekilde yüksek tespit edilmiştir. Klinik remisyonu olan ancak mikroskopik inflamasyonu devam eden hastalarda FK düşerken HGMB1 düzeyinin halen yüksek seyrettiği gözlenmiştir. Bu nedenle remisyonda olan hastaların izleminde relapsı tahmin etmede kullanılabileceği bildirilmiştir.^{88,111,112}

8-Fekal Lizozim

Muramidaz olarak da bilinir; nötrofillerde, makrofajlarda ve intestinal epitelde bulunur. Bazı çalışmalara göre IBH'de özellikle aktif ÜK'de lizozim düzeyi artmıştır.⁹⁹ IBH'nin klinik tanısında kullanımı için yeterince kanıt yoktur.⁹⁹

9-Fekal PMN elastaz

Aktive nötrofillerden salınır; fekal elastaza veya alfa-1 antitripsine bağlı olarak ölçülür. IBH ve İBS ayırıcı tansında sensitivitesi %84 ve spesifitesi %87 olarak bulunmuştur. Endoskopik ve klinik aktiviteyi gösteren belirteçler ile korele bulunmuştur.⁹⁹ IBH'de aktivasyonu belirleme açısından

FK ile %70, FL ile %80 tanısal uyumluluğa sahiptir. Çocuklarda bu bilgiyi destekleyecek yeterli veri yoktur.

10-Fekal Neopterin

Biopterinin bir ara metabolitidir. Gama interferon ile uyarıldıktan sonra T hücreleri ve aktive makrofajlardan salınır. Aktif IBH'de yüksek bulunmuştur ve inflamasyonun derecesi ile de korele olduğu görülmüştür. IBH açısından tanısal kesinlik FK ile karşılaştırılabilir olup FK gibi UK' de KH kolitine göre daha iyi sonuç vermektedir. Ancak tedavi izleminde FK ile korele bulunmamıştır. Kalptektinde olduğu gibi fekal neopterin de nonspesifik olup bazı başka viral enfeksiyonlar tarafından uyarılabilir.

11-Kolonik Nitrik oksit (NO)

Endojen üretilen bir gazdır. Proinflamatuvar sitokinlere cevap olarak intestinal lökositler ve epitel hücrelerinden sentezi artar. NO lümen içerisinden kolonoskop veya rektumdan silikon kateter aracılığıyla toplanır. Kolonik tutulumlu aktif Crohn hastalığı ve UK'de arttığı gösterilmiştir. Ancak işlemin invaziv ve zordur; klinik uygulama alanı bulamamıştır.⁹⁹

12-Fekal Lipokalin ("Nötrofil associated gelatinase lipocalin" (NGAL))

Nötrofil granüllerinde, adiposit, intestinal ve ürogenital epitelde ekprese edilir. Demir bağlayıcı bakteriostatik etkilidir. Kodlayıcı geni LCN2'nin IBH'de yüksek oranlarda ekprese olduğu gösterilmiştir. FK ve FL inflamasyonda lümene sekrete edilen nötrofillerde varken NGAL intestinal epitel hücresinde de bulunur. Bu durum aktivitesi yoğun olmayan az nötrofil içeren kronik IBH'de NGAL'ı FK ve FL'den daha değerli bir belirteç haline getirebilir. Ancak yeterli çalışması yoktur.⁹⁹

13-Fekal AAT (alfa-1 antitripsin)

Hepatosit haricinde, nötrofil, makrofaj, paneth hücresi ve enterosit tarafından da üretilen bir serin proteaz inhibitörüdür. Akut inflamasyon durumunda ekspresyonu artar. IBH'de klinik ve endoskopik aktivite indeksleri ile korele olduğunu gösteren yayınlar olduğu gibi tersini gösterenler de vardır. Ayrıca relaps IBH'lerde relapstan 6 ay öncesinden itibaren fekal AAT'nin seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir.⁸⁸

14-Fekal insan DNA/total DNA oranı

Fekal DNA miktarının total vücut DNA'sına oranının enterosit kaybını göstereceği öngörülmüştür. Mukozit tanısında kullanılabileceği ileri sürülse de çok az sayıda çalışma vardır.

15-Diğer fekal belirteçler

Eozinofilik protein X, insan β -defensin-2, HNP (alfa defensin), CHI3L1 proteini gastrointestinal lümendeki inflamasyonun tespitinde önerilen diğer biyobelirteçlerdir. Ancak çoğunluğunun tanısal gücü düşük ya da yeterli çalışması yoktur.

HEPATOBİLİYER SİSTEME YÖNELİK TANISAL TESTLER

Karaciğer hastalıklarının tanısında kullanılan laboratuvar yöntemleri genel anlamda "karaciğer hastalığının varlığını araştıran testler" ile "karaciğer hastalığının nedenini araştıran testler" olarak iki grupta incelenebilir. Birinci grupta yer alan testler yanlış, ancak yerleşmiş bir tanımlamayla karaciğer fonksiyon testleri olarak adlandırılmakla birlikte karaciğer testleri olarak kullanılması daha doğrudur.

Gerçekte bu laboratuvar bulgularının bir kısmı karaciğerdeki yapısal değişiklikleri, bir kısmı biliyer sisteme ilişkin patolojileri bazıları ise karaciğerin sentez kapasitesini göstermekte olup bu yönüyle bir karaciğer hastalığının varlığını, niteliğini ve bir ölçüde de ağırlığını yansıtan testlerdir. Karaciğer testleri denildiğinde genel kapsamıyla aşağıdaki testler ifade edilmektedir (Tablo 8).

Tablo 8. Karaciğer testleri

1. Biyokimyasal aktiviteyi gösteren testler - Karaciğer hücre hasarını gösteren testler (ALT, AST, LDH) - Kolestazi gösteren testleri - ALP, GGT, 5'-NT, LAP, bilirubin (total, konjuge, ankonjuge, delta) - İdrar ürobilinojeni - Serum ve idrar safra asitleri
2. Sentez fonksiyonunu gösteren testler - Albümin ve diğer serum proteinleri - PT ve diğer hemostaz parametreleri - Amonyak - Plazma ve idrar aminoasitleri - Serum lipit, lipoproteinleri, kolesterol ve trigliseridler
3. Niceliksel(kantitatif) testler
4. Görüntüleme yöntemleri
5. Histokimyasal testler
6. Çeşitli spesifik serum testleri (antitripsin, seruloplazmin, alfa fetoprotein vb.)

1- Biyokimyasal aktiviteyi gösteren testler

Aminotransferazlar (Transaminazlar): Alaninaminotransferaz (ALT, eski deyimle SGPT) ve aspartat aminotransferaz (AST, eski deyimle SGOT) vücutta bir çok organ ve dokuda yaygın olarak bulunan hücre içi enzimlerdir. ALT öncelikle karaciğer ve böbreklerde bulunup, kalp ve iskelet kasında daha az miktarda mevcut iken, AST daha çok kalp kası, karaciğer ve iskelet kaslarında bulunur. Karaciğerdeki ALT seviyesi serumdan 3000 kat, AST aktivitesi ise yaklaşık 7000 kat daha fazladır. ALT hücre sitoplazmasında bulunurken AST hem sitoplazmada hem de mitokondride bulunur. ALT'nin yarı ömrü 47 ± 10 saat, AST'ninki ise 17 ± 5 saattir. Karaciğer hasarını belirlemede kullanılan ilk basamak testlerdir. Laboratuvar referans değerleri göz önüne alınarak değerlendirme yapılmakla birlikte 18 ay altında erkeklerde 60 ve kızlarda 55 IU/L, 18 aydan sonra ise erkeklerde 40 IU/L, kızlarda 35 IU/L olarak kabul edilmektedir (Tablo 9). Serum aminotransferaz düzeyinin artması hepatosellüler nekroz sonucu hücre içindeki enzimin seruma geçmesi şeklinde olabildiği gibi nekrozla sonlanmayan düzeydeki bir hücre hasarında membran geçirgenliğinin artmasından da kaynaklanabilir. Aminotransferazlar idrarla atılmazlar, safraya az miktarda geçebilir, eliminasyonu temel olarak retikuloendotelial sistemde gerçekleşir. Aminotransferaz yüksekliği saptanan hastalarda ilk basamak karaciğer kaynaklı olup olmadığını saptamaktır. Enzimlerin yüksekliği hastalığın şiddetini göstermez.

Aminotransferaz artışları

1. Spesifik karaciğer hastalıklarına bağlı
2. Karaciğeri etkileyen sistemik hastalıklara bağlı
3. Kullanılan ilaçlara bağlı
4. Karaciğer dışı dokulardan kaynaklanan artışları olarak gruplandırılabilir.

Serum aminotransferazları genellikle birlikte yükselip ve düşerler. Yükselen AST/ALT oranı (DeRitis) kötü prognozu, alçalan AST/ALT iyi prognozu işaret edebilir. Siroz ve akut karaciğer yetmezliğinde düşük transaminaz değerleri gözlenebilir. INR ve PT uzamasına ve bilirübin yükselmesine eşlik eden transaminaz düşmesi karaciğerde hepatosit rezervinin hızla azaldığının göstergesidir. Biliyer obstrüksiyonda transaminaz değerleri nadiren 1000 IU üzerine çıkar. Oysa iskemik veya toksik hasarda değerler en yüksek düzeylerde seyredebilir, bunu akut hepatit izler.

İzole AST yüksekliği çocuklarda zor venöz girişimlerde, sistemik viral hastalıklar, kas hastalıkları ve MakroAST nedeni ile görülebilir. MakroAST, AST'nin IgG ile kompleks yaparak dolaşımdan temizlenmesini yavaşlatan nadir bir durumdur. İzole AST yüksekliklerinde makroAST polietilen glikol ve/veya elektroforez ile araştırılmalıdır. Bu durum zararsız olup erken dönemde saptanarak gereksiz tetkiklerin yapılması önlenmelidir.

Serum testlerinin anormalliklerine bakılarak hepatoselüler hasar, kolestatik hasar ve miks tip olmak üzere 3 tip durum tanımlanmıştır. Enzim yüksekliklerinin düzeyi ve R oranı hastanın değerlendirilmesinde izlenecek yolu belirler.

1. Hepatoselüler hasar: AST ve ALT artışının ALP artışına göre orantısız yüksek olması
2. Kolestatik hasar: ALP artışının aminotransferazlara göre daha fazla olması
3. Miks patern: Hem ALT/AST hem de ALP'nin birlikte yükselmesi
4. İzole hiperbilirübinemi enzim artışı olmaksızın bilirübin artışıdır.
5. R oranı $\frac{ALT+AST}{ALP}$ üst normal değeri/ALP üst normal değeri olup >5 ise hepatoselüler hasar, <2 ise kolestatik hasar, 2-5 arası ise miks tip olarak sınıflandırılmıştır. İlaç ilişkili karaciğer hasarında kullanımı önerilmektedir.

Hızlı ve yüksek aminotransferaz (>10 kat) artışı şu durumlarda görülebilir:

1. Akut hepatitler: Viral (A, B, C hepatiti, Adenovirus, EBV, HHV-6, CMV), toksik (ilaçlar, mantar alımı, bitkisel destekler vb.) otoimmün, kardiyak (kalp yetmezliği, hemodinamik şok), akut biliyer obstrüksiyon, akut vasküler obstrüksiyon
2. Metabolik hastalıklar: Wilson Hastalığı, aminoasit metabolizma bozuklukları, vb.
3. Herediter kolestazlar

Persistan ve ılımlı aminotransferaz (<10 kat) artışı, kronik viral hepatitler, metabolik hastalıklar, herediter kolestazlar, otoimmün hepatitler ve biliyer problemlerde görülebilir.¹¹³⁻¹¹⁵

Persistan hipertransaminazemide yaklaşım Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Persistan hipertransaminazemide yaklaşım

Birinci basamak
ALT, AST, GGT, ALP, CK, LDH Total bilirübin/direkt bilirübin Protein elektroforezi Protrombin zamanı Tam kan sayımı Viral seroloji (HBsAg, anti-HCV, EBV ve CMV serolojisi)

İkinci Basamak

Total IgG, IgA, oto antikorlar ANA, ASMA, LKM, LC1, tTG)
Seruloplazmin, serum bakır, 24 saatlik idrar bakır, Keiser Fleischer halkası
Serum alfa-1 antitripsin düzeyi ve fenotipi
Serum demir ve ferritin düzeyi, transferrin saturasyonu
sT4, TSH, bazal kortizol
Ter testi, fekal elastaz
Laktat, amonyak, trigliserit düzeyi, ürik asit
Kan gazı
İdrar fosfor ve kreatinin (tübüler fosfor reabsorpsiyonu)
Kardiyak ekokardiyografi
MRCP

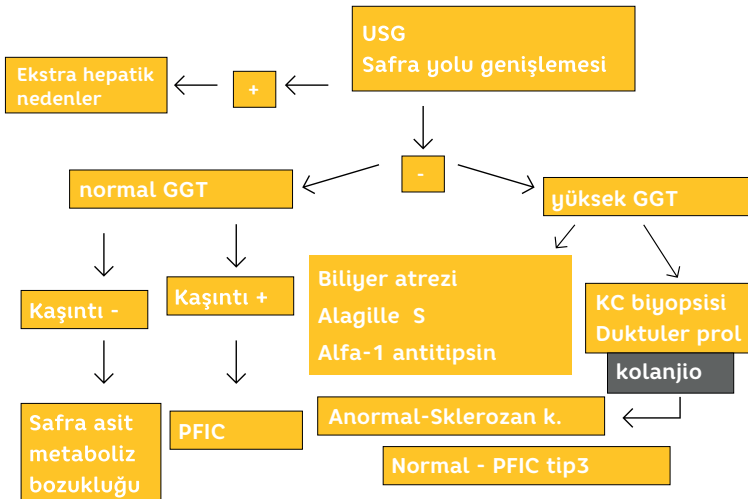
Üçüncü basamak

Karaciğer biyopsisi
Genetik testler

Alkalen fosfataz ve GGT: Alkalen fosfataz çinko metalloproteinler ailesindedir ve hepatositlerin kanaliküler yüzünde yer alır, safra kanalında bulunmaz. Karaciğer dışında kemik, plasenta, böbrek ve ileal mukazada yüksek miktarlarda bulunan bir enzimdir. Yarı ömrü 3 gün kadardır. Klinik pratikte karşılaşılan ALP yükseklikleri büyük ölçüde karaciğer veya kemik kaynaklı yüksekliklerdir. ALP düzeyi yaş ile yakından ilişkilidir. Osteoblastik aktiviteye bağlı olarak büyüme çağındaki çocuklarda yüksek bulunur. ALP artışının kaynağını laboratuvar yöntemleri ile (ısı inaktivasyonu vb.) belirlemek gerekir. Bu tür testlerin ayırım kapasitesi sınırlıdır. Kolestaz varlığında hepatositlerin ALP sentezi uyarılır, safra tuzları ve diğer yüzey aktif moleküller de hücreden ALP salınışını artırılır. ALP artışının karaciğer kaynaklı olduğunun desteklenmesi için safra epiteli kaynaklı GGT (Gamma-glutamyltransferase) bakılmalıdır.

GGT renal proksimal tubuluslarda, karaciğer, pankreas ve ince bağırsaklarda bulunan bir enzimdir. Serum GGT aktivitesi çok büyük ölçüde karaciğerin GGT aktivitesini yansıtır, yarı ömrü 28 gündür. ALP'den farklı olarak gebelik (plasenta) ve kemik kökenli nedenlere bağlı olarak artış göstermez. Vücut kitle indeksi, karbamazepine, cimetidine, furosemide, heparin, isotretinoin, methotrexate, oral kontraseptifler, fenitoin, fenobarbital, valproik asit gibi ilaçlardan etkilenir, Kronik alkol kullanımı da GGT'yi yükseltir.

Eğer GGT yüksekliği sebat ediyor ise, USG, tomografi veya karaciğer biyopsisi yönünden değerlendirmek gereklidir. İlaç kullanımı sorgulanmalı ve kesildikten sonra test yinelenmelidir. Çocuklarda kolestaz nadir olmayan bir durum olup erişkinden farklı olarak, GGT normal ve yüksek kolestaz olarak yaklaşmak gereklidir (Şekil 5)



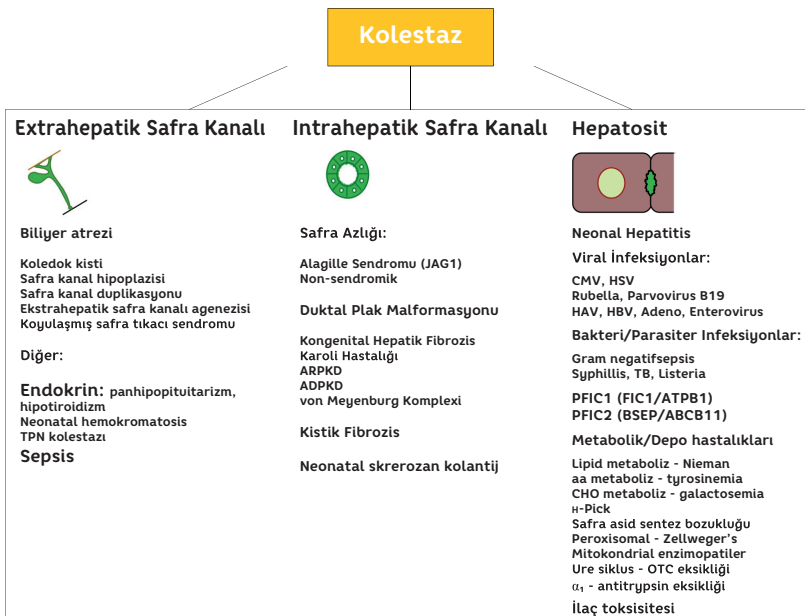
Şekil 5. Kolestazli hastada GGT'ye göre yaklaşım şeması. GGT: gama glutamyl transferaz, **PFIC: Progressf intrahepatic kolestaz**

Bilirübinler: Bilirübin hemoglobinin yıkım ürünüdür ve metabolizması için hem karaciğerdeki enzimlerin hem de safranin normal olması gerekir. Serumda suda erimeyen formu olan unkonjüge bilirübin albümin bağlı olarak bulunur ve idrarla atılamaz. Karaciğerde bulunan üridin 5 difosfo glukoronil transferaz bilirubini suda erir hale getirir (konjüge bilirubin) ve safrayla bağırsağa atılmasını ve bakterilerce ürobilinojene dönüştürülerek idrar ve dışkı ile atılmasını sağlar. Dışkı rengini bu ürün verir ve safra akımının olmadığı durumlarda dışkı renksiz, akolik olur. Unkonjüge bilirubin total serum bilirübünün %70'ini oluşturur. Total serum bilirubin 1,2 mg/dl altındadır. Enzim eksikliklerinde, artmış yıkımda indirekt bilirubin artışı tanı koydurur. Bu nedenle öncelikle hangi tür bilirübünün arttığı belirlenir. İndirekt bilirubin artışı görülmüşse başlangıçta hemolizle seyreden hastalıkların dışlanması önemlidir.

Bundan sonraki aşamada diğer hastalıklar ayırıcı tanıya alınır; en muhtemel neden Gilbert sendromudur. Hiperbilirubinemi tespit edilen bir hastada öneriler:

- Yaşamın 2. haftasından sonra sarılığı devam eden her term bebekte total ve direkt bilirübin ölçülmelidir. Anne sütü alan bebeklerde fizik muayene, idrar ve dışkı normale yakın takip ile bu tetkikler 3. haftaya bırakılabilir.
- Akut gelişen veya nedeni bilinen sarılığı olan ancak uygun tedaviye rağmen sarılığı devam eden her süt çocuğu yeniden değerlendirilmeli ve testleri tekrarlanmalıdır.
- Kolestatik her süt çocuğuna ultrasonografi yapılmalıdır.
- Kolestatik açıklanmayan süt çocuğunda karaciğer biyopsisi önerilir.
- Sintigrafi ve duodenal aspirat rutin olarak önerilmemektedir.
- Kolestatik bebekte MRCP ve ERCP rutin olarak önerilmemektedir ancak deneyimli merkezlerde faydalı olabilir.

Kolestaz herhangi bir nedenden dolayı safra akımındaki veya yapımındaki azalma sonucu kan, karaciğer ve değişik dokularda bilirübin, safra asitleri ve kolesterol gibi maddelerin birikmesi ile seyreden bir tablodur. Neonatal kolestatik nedenleri Şekil 6'de verilmiştir.



Şekil 6. Neonatal kolestatik nedenleri . ARPKD: otozomal resesif polikistik hastalık, CMV: sitomegalovirüs, HSV: Herpes simplex virüs, BSEP: bile salt export pump, MDR: multi drug resistant, OTC: "ornithin transcarbamylase" TPN: total parenteral nutrisyon

2-Karaciğer metabolizma kapasitesi ile ilgili testler

Karaciğer tarafından metabolize edilen ilaç ve kimyasal maddelerin metabolizma olma hızı ve oranlarına dayanan testlerdir. Bu amaçla kullanılan başlıca maddeler antiprin, aminoprin, fenasetin, kafein ve galaktozdur. Çocuklarda monoetilglicinexlidid (MEGX) testi kullanılır; basit ve dinamik bir testtir ve lignocain injeksiyonundan 60 dakika sonraki MEGX düzeyinin ölçümüne dayanır.

3-Karaciğerin sentez işlevini yansıtan testler

Serum proteinlerinin çoğunun kaynağı karaciğerdir. Albümin, fibrinojen, diğer koagülasyon faktörleri, alfa ve beta proteinlerin çoğu (alfa antitripsin, haptogloblin, seruloplazmin, transferrin) parankimal hücrelerde sentezlenir. Gamma globulinler ise B lenfositlerde sentezlenir. Protrombin zamanı ve serum albümini hepatik sentez ve sekresyonu yansıtır. Hepatoselüler ve kolestatik hastalıklarda plazma lipitlerinde ve karaciğerin sentezlediği lipoproteinlerde de bazı anormallikler ortaya çıkar.

Albumin ve Diğer Serum Proteinleri: Kantitatif olarak plazmadaki en önemli protein olan albümin karaciğerde sentezlenir. Normal serum değerleri 3,2-4,2 g/dl arasındadır. Erişkinde ortalama 300-500 g albumin vücut sıvılarına dağılmış haldedir (albümin havuzu). Yapım hızı yaklaşık 12-15 g/gün'dür (200 mg/kg/gün). Hastalık hallerinde albümin havuzu 2000-3000 grama kadar çıkabilir ve kayıp veya dilüsyona (hızlı asit gelişimi) bağlı olarak kan düzeyinin düştüğü hallerde sentezi iki kat artabilir. Yarı ömrü 20 gündür, bu nedenle akut karaciğer hastalıklarında hepatik protein sentezinin iyi bir göstergesi değildir. Günde yaklaşık %4'ü katabolize olur, kalanı gastrointestinal sistemden kaybedilir.

Albümin kanda onkotik basıncı sağlamanın yanısıra endojen aminoasit kaynağıdır. Serum albümin düzeyi oldukça stabildir. Herhangi bir zamandaki serum düzeyi sentez hızına, sekresyona, katabolizma hızına ve vücut sıvılarındaki dağılımına bağlıdır. Albümin sentezi beslenme, hormonal denge, osmotik basınç ve karaciğerin fonksiyonel durumuna göre düzenlenmektedir. Beslenme ve portal ven ile karaciğere ulaşan aminoasit miktarı karaciğerde protein sentezini etkileyen en önemli faktördür. İnsülin ve büyüme hormonu da protein sentezini artırır. Tiroid hormonları ve kortikosteroidler albümin sentezini ve katabolizmasını etkiledikleri için plazma konsantrasyonu üzerine olan etkileri değişiktir. Androjenlerin bir etkisi olmamasına karşılık östrojenler protein sentezini azaltırlar. Karaciğere ulaşan kanın ozmotik basıncının azalması albümin yapımını artırır. Dekstran ve gamma globülin verilerek ozmotik basınç artırıldığında ise sentez azalır.

Serum albümin düzeyi karaciğer hastalığının tanısı, hastalığın ciddiyetinin ve prognozunun değerlendirilmesinde değerli bir testtir. Ancak karaciğer hastalığı için spesifik değildir ve protein malnütrisyonu, böbrek ve sindirim yolundan kayıp ve kronik infeksiyon hallerinde de hipoalbüminemi gelişebilir. Prealbümin karaciğerde sentez edilen ve yarı ömrü oldukça kısa olan bir proteindir; karaciğer hastalıklarında yapımının azalması serum düzeyinin düşmesine yol açar. Bu özellikle akut karaciğer hastalıklarında önemlidir.

Serum globülinleri serumdaki total proteinlerle albuminin farkı hesaplanarak ölçülür. Serum protein elektroforeziyle farklı alt gruplara ayrılır. a1, a2, B ve y fraksiyonları farklı serum proteinlerinden oluşmaktadır.

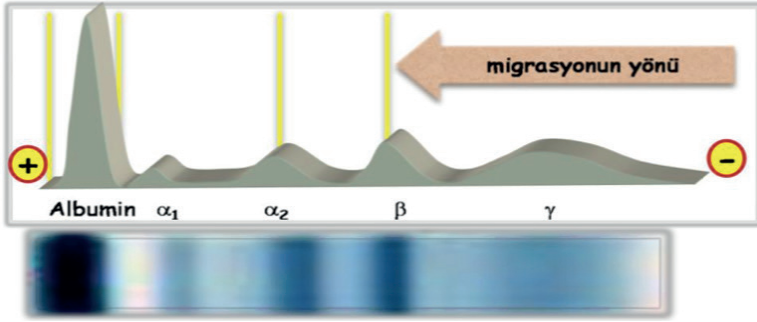
Serum protein elektroforezi: Elektroforez, proteinlerin fiziksel özellikleri baz alınarak proteinleri ayıran bir metottür. Kantitatif değerlendirmeden çok serum proteinlerinin referans aralığını geçen durumları belirlemek için kullanılmaktadır. Ayrıca yeni bandların saptanması farklı protein artışlarının tanınmasına da olanak sağlar. Elektroforezde temel olarak iki major protein oluşur: albümin ve globülin. Albümin, en geniş pik, pozitif elektroda en yakın konumdadır. Sonraki dört bileşen ise alfa-1, alfa-2, beta-1, beta-2 ve gama globülinlerden oluşur (Şekil 7 ve 8). Globülinler total serum protein içeriğinin çok az bir fraksiyonunu oluşturur.

Alfa 1 fraksiyonu: Albümini izleyen bir veya iki banttandır. Buradaki en önemli protein alfa 1-antitripsindir.

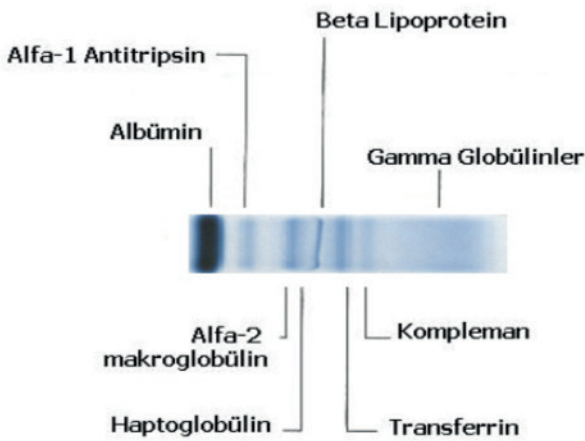
Alfa-2 fraksiyonu: İki banttandır. Haptoglobün, alfa-2 makroglobülin, seruloplazmin, alfa-2 glikoproteini içerir. Alfa-2 ile beta fraksiyonları arasında görülen bant ise beta lipoprotein bantı olup lipid elektroforezinde beta bandında olduğu için böyle tanımlanmıştır.

Beta fraksiyonu: C3 ve transferrinden oluşur.

Gama fraksiyonu: IgA, IgG ve IgM'den oluşur.



Şekil 7. Normal serum protein elektroforezi paterni



Şekil 8. Protein elektroforez fraksiyonları ve bu fraksiyonları oluşturan başlıca proteinler

Seruloplazmin: Karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteinidir. İnflamasyon durumunda artabilir. Wilson hastalığı (WH) tanısında kullanılmakla birlikte Menkes Hastalığı, herediter hiposeruloplazminemi, ağır beslenme bozukluklarında ve akut karaciğer yetmezliğinde düşük olabilir. Yaşamın ilk 6 ayında düzeyi düşük, erken çocukluk döneminde ise eriskin döneme göre daha yüksektir. WH % 80'inde çok düşük, % 10-15'inde orta derecede düşük, % 5-10'unda

ise normal (>20 mg/dl) bulunur. Bunun yanında WH olmayanların % 10 kadarında düşük olabilir. Taşıyıcıların % 20'sinde orta derecede düşüklük saptanmaktadır.

Ferritin: Karaciğerde üretilir. Depo demiri gösterir. Akut faz reaktanıdır ve demir depolarından bağımsız olarak özellikle inflamasyonda, karaciğerin nekroinflamasyonunda ve alkolik karaciğer hastalıklarında da artar. Transferin satürasyonu vücut demir birikimini göstermede en duyarlı tetkiktir ve çalışmalarda belirlenen eşik değer %45'tir. Transferrin satürasyonunun hesaplanması önemlidir ve aşağıdaki formülle hesaplanır:

Transferrin satürasyonu= serum demiri/serum total demir bağlama kapasitesi x100

Transferrin satürasyonundaki artışla birlikte yüksek ferritin değerleri hereditör hemokromatozis tanısında kullanılır. Ferritin yüksekliği nedenleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Artmış ferritin nedenleri

Artmış serum ferritin düzeyleri	Demir yüklenmesi olmadan artmış ferritine neden olan durumlar
<ul style="list-style-type: none">Aşırı demir yüklenmesiAkut inflamatuvar olaylarKaraciğer hastalığıAşırı alkol alımı	<ul style="list-style-type: none">Karaciğer hastalığı – NASH veya viral hepatitler (B/C),AlkolKronik inflamatuvar olaylar; Romatoid artrit, İBHOtoinflamatuvar hastalıklarHematolojik malignitelerTirotoksikozFamiliyal hiperferritinemi ve katarakt sendromu

İBH:İnflamatuvar bağırsak hastalığı, NASH: non alkolik steatohepatit

Hemostazın sağlanması - Koagülasyon Bozukluğu: Karaciğer (KC) tüm pıhtılaşma faktörlerinin yapıldığı yerdir. Karaciğer hastalığı olan çocuklarda %75-85 oranında laboratuvar incelemelerinde bozuk sonuçlar elde edilir. Karaciğerin koagülasyonun kontrolünde 3 önemli rolü vardır:

- von Willebrand hariç tüm koagülasyon faktörlerinin üretimi
- Fibrinolizde görevli plazminojen gibi faktörlerin üretim ve parçalanması
- Aktive edilmiş pıhtılaşma faktörlerinin dolaşım sisteminden uzaklaştırılması

Karaciğer hastalıklarında kanamaya neden olan faktörler ve dengelenmesi Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Karaciğer hastalıklarında kanamaya neden olan faktörler ve dengelenmesi

Kanamaya eğilim	Kanamayı frenleyen mekanizma
Trombositopeni	Artmış vWF
Trombosit işlev bozukluğu	Azalmış ADAMTS-13
Artmış NO ve prostasiklin yapımı	Artmış kan faktör VIII düzeyi
Azalmış faktör II,V,VII,IX,X ve XI	Azalmış Pr C, Pr S, AT, alfa-2 makroglobulin ve heparin kofaktör II
Vitamin K eksikliği	
Disfibrinojemi	
Artmış fibrinoliz ve t-PA	Düşük kan plazminojen düzeyi
Azalmış alfa-2 antiplazmin, faktör XIII ve TAFI	Artmış PAI-1

TAFI: trombin activated fibrinolysis inhibitor, NO: nitrit oksit, ADAMTS-13: a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1, von Willebrand factor-cleaving protease, t-PA: doku plazminogen activator, PAI-1: plazminogen activator inhibitor-1

Karaciğer hastalıklarında tüm faktörler azalmış olarak bulunurken faktör VIII düzeyi normal hatta yüksek bulunabilir. Bunun nedeni faktör VIII'in KC haricinde endotelde de sentezlenebilmesidir.

Antitrombin-3 pıhtılaşmanın en önemli fizyolojik inhibitörüdür, trombin yanında diğer serin proteazları da (faktör VII, IX, X, XI ve XII) inhibe eder. Karaciğerde sentezlenir ve 48-58 saat yarılama süresi vardır. KC yetersizliği ve kronik karaciğer hastalıklarında AT3 düzeyi azalır, bu azalmış yapım yanında, artmış yıkım ya da her ikisine birden bağlı olabilir. Protein C, faktör V ve VIII'in inhibitörüdür. Protein S, protein C'nin kofaktörüdür. Her iki protein yanında trombomodülün ve t-PA da KC hastalıklarında azalır.

Hemostatik durumu değerlendirmek için standart testler kullanılır. PT (protrombin zamanı), INR (International normalized ratio), PTT (parsiyel tromboplastin zamanı), trombosit sayısı ve fibrinojen düzeyi ilk basamak testler olmalıdır. Bu testler hastalığın ağırlığını ve tedavi gereksinimini gösterir.

Protrombin zamanı: Plazmaya kalsiyum ve tromboplastin (doku faktörü) eklenerek ekstrinsik yoldan fibrin pıhtısı oluşana kadar geçen süredir, çok standardize bir test olmadığından yerine INR kullanılmaktadır. INR, tüm ticari tromboplastinlerin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından hazırlanan Uluslararası Referans preparatı (IRP) ile karşılaştırıldığı bir kalibrasyon işlemidir ve tromboplastin reaktifleri arasındaki farkları en aza indirmeye çalışan bir standardizasyon yöntemidir. PT, Child-Pugh ve Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD) skorlarında yer alan prognostik bir parametredir.

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT): İntrensek yolak ve ortak yolaktaki faktörlerin fonksiyonunu belirlemede kullanılır. Bu yollardaki faktörlerin eksiklikleri veya onlara karşı gelişmiş antikor varlığında uzamış bulunur. Disemine intravasküler koagülasyon (DİK), karaciğer hastalığı, masif kan transfüzyonu, heparin tedavisi veya örneğe heparin karışması aPTT'yi uzatan nedenlerdir. Faktör seviyesinin yaklaşık olarak normalin %30-50'sine düşmesi aPTT seviyelerini uzattığı kabul edilse de, değişik kitlerin faktörlere karşı duyarlılığı sonuçları etkilemektedir. Yaşlara göre PT ve aPTT değerleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Yaşlara göre PT ve APTT değerleri

Postnatal Dönem	PT(s)	Aktive PTT(s)
1.Gün	13,0 (10,6 - 16,2)	53,6 (27,5 - 79,4)
5.Gün	12,5 (10,0 - 15,3)	50,5 (26,9 - 74,1)
30.Gün	11,8 (10,0 - 13,6)	44,7 (26,9 - 62,5)
90.Gün	12,3 (10,0 - 14,6)	39,5 (28,3 - 50,7)
180.Gün	12,5 (10,0 - 15,0)	37,5 (21,7- 53,3)
Erişkin	12,4 (10,8 - 13,9)	33,5 (26,6 - 40,3)

Fibrinojen: Bir akut faz reaktanıdır ve trombin tarafından fibrine dönüştürülür. Fibrinojen düzeyleri karaciğer hastalıklarında normal düzeylerde olabilir (ekstrahepatik dokularda da sentezlendiği için), fakat akut faz reaktanı olduğu için kolestatik karaciğer hastalıklarında fibrinojen düzeyleri yükselir. Kompanse karaciğer hastalığında sentezi normalken son dönem karaciğer hastalığında düzeyi azalır. Düzeyin düşmesi, azalan sentez, intravasküler alana kayıp (asit), artan katabolizma ve masif kanama nedeniyle olabilir. Disfibrinojenemi ise, kronik karaciğer hastalığında görülen erken bir pıhtılaşma bozukluğudur ve fibrinojen fonksiyonunun bozulmasını ifade eder. Disfibrinojenemi, artmış fibrin yıkım ürünleri veya D-dimer düzeyinde artış olmaksızın trombin zamanının uzaması ile anlaşılır. Ciddi hipofibrinojenemi (<100 mg/dl)

nadirdir ve dekompanse siroz veya DIK'de görülür. Fibrinojen düzeyinin 80 mg/dl altına inmesi PT ve PTT'yi belirgin olarak uzatır.

Karaciğer hastalığının ciddiyetini gösterse de, PT ve PTT değerleri kanama riskini doğrudan gösteremez çünkü karaciğer hastalarında hemostaz, endotel, trombositler, fibrinolizis, prokaogulanlar ve inhibitörler arasındaki kompleks ilişkiye bağlıdır. PT ve PTT'nin sirozda koagülasyonu tam olarak yansıtmamasının nedeni, sirozda hem protein C ve antitrombin gibi antikoagulanların hem de prokaogulanların birlikte azalmasıdır. Oysa PT ve PTT değerleri sadece prokaogulan faktörlerden etkilenir. Karaciğer hastalığında plazma protein C konsantrasyonunun azalması ek bir prokaogulan etki oluşturur. PT ve PTT sadece trombinden fibrin oluşumunu ölçer ve fibrinolitik faktörlerin etkisini değerlendirmez. Bu nedenle de sadece PT ve PTT'yi koagülasyon fonksiyonlarını araştırmak için kullanmak kanama riskini ortaya koymaz.

Eğer PT ve aPTT birlikte uzamışsa hastanın klinik tablosuna göre ön planda birden fazla faktörü ilgilendiren bir problem akla gelmelidir. Faktörlerin yapım bozukluğu (karaciğer yetersizliği, K vitamini eksikliği veya K vitamini antagonisti kullanımı), faktörlerin anormal tüketimi (yaygın damar içi pıhtılaşması sendromu), seyrek olarak ortak yol bozuklukları ve konjenital kombine faktör eksiklikleri düşünülmelidir. Karaciğer yetersizliğinin ilk dönemlerinde öncelikle PT uzaması gerçekleşir. Karaciğer yetersizliği ağırlaştığında bütün faktörlerin yapımı bozulur, aPTT de uzar. Yenidoğanda, uzun süre parenteral beslenen ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanan olgularda K vitamini yetersizliğine bağlı faktör II, VII, IX ve X aktivasyonu bozulur; hem PT, hem de aPTT uzar. K vitamini antagonisti ilaçlar ve zehirler (warfarin, süper warfarinler) terapötik dozun üstünde K vitamini antagonizması yaparlarsa PT ve aPTT birlikte uzayabilir. Tanı FVIII aktivitesi normalken, K vitaminine bağımlı faktörlerin eksik olmasıyla konur. Yaygın damar içi pıhtılaşması sendromunda tüketime bağlı tüm faktörler ve trombositler azalır. Fibrinojen azalmış, fibrin yıkım ürünleri artmıştır. Periferik yaymada eritrosit fragmantasyonu tipiktir.

Tromboelastogram: Rotasyonel tromboelastometre (ROTEM) ve standart tromboelastogram (TEG) cihazları tam kanda hemostazın viskoelastik testlerini yapan hasta başı cihazlardır. Her iki cihaz ile hemostatik sistemin genel değerlendirilmesi, pıhtı oluşumunun başlamasından fibrinolyze kadar olan yol ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi yapılır. Benzer çalışmaya prensiplerine sahip bu sistemlerde elde edilen viskoelastisite tabanlı grafik ile pıhtılaşma izlenebilir ve birçok değişken sayısal olarak ölçülebilir. Tromboelastometre ölçümleriyle konvansiyonel koagülasyon testlerinin aksine pıhtı oluşması için geçen sürenin ölçülmesinin yanında oluşan pıhtının kalitesi de değerlendirilir. Dolayısıyla hemostatik sistemin hem kantitatif hem de kalitatif olarak ölçülmesi mümkün olur.

Amonyak Düzeyi (NH₃)

Aminoasit metabolizmasının ürünü olan amonyak karaciğer tarafından üreye çevrilerek kandan uzaklaştırılır. Böylece kanın amonyak konsantrasyonu, üretimi ve atılımı arasındaki denge ile düzenlenmektedir. Kronik karaciğer hastalıklarında arteriyel amonyak düzeyi yükselme eğilimindedir. Kan amonyak yükseklikleri durumunda öncelikle örneğin doğru alınıp alınmadığı ve transportunun uygun olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Plazma ve idrarda Aminoasit Düzeyleri

Kanda ve idrarda aminoasit düzeylerinin ölçümü, karaciğer hastalığı olan çocuklarda teşhis için önemli ipuçları verir. Herediter geçişli hastalıkların (galaktozemi, fruktoz intoleransi, Wilson hastalığı) yanı sıra ciddi hepatosellüler hastalıklarda da kanda metiyonin, fenilalanin ve tirozin düzeyleri yükselir. Spesifik enzim defektlerinde de ilişkili aminoasitlerin düzeylerinde yükselme görülmektedir.

Lipit ve Lipoproteinler

Lipitler bağırsak mukozasından emildikten sonra şilomikron olarak lenfatik dolaşıma girerler. Bu moleküller lipidleri adipoz dokuya taşır. Burada ihtiyaç halinde kullanılmak üzere trigliserit olarak depolanır. Kendilerine ihtiyaç duyulduğunda trigliseritler hormona duyarlı lipaz ile parçalanarak serbest yağ asidi şeklinde dolaşıma verilir ve karaciğere taşınır. Karaciğere gelen yağ asitleri mitokondride enerji oluşturacak şekilde yıkılır veya çok düşük ağırlıklı lipoprotein (VLDL) sentezinde kullanılır.

4-Hepatik Fibrozisin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Fibrozis karaciğer hastalıklarının birçoğunun seyrinde gelişen aslında hasarı sınırlamaya yönelik bir yanıtıdır ve dinamik bir olaydır. Klasik ultrasonografi ve diğer görüntüleme yöntemleri karaciğer parankimi ve yapısı hakkında kaba bir fikir verdiğinden tanıda altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak invaziv olması nedeniyle alternatif yöntemler geliştirmiştir. Girişimsel olmayan değerlendirme klinik bulgular, laboratuvar ve radyolojik inceleme ile yapılır. Standardizasyonu ve otomatizasyonu mümkün olup girişimsel olmaması nedeniyle serum belirteçleri klinikte özellikle izlemde kullanılmaktadır.

Serum Belirteçleri: Serum hepatik fibrozis belirteçleri, fibroziste rol alan proteinler ve moleküllerdir. Kaynaklarına göre direkt ve indirekt belirteçler olarak iki gruba ayrılırlar.

1-Direkt belirteçler: Karaciğerdeki hücre dışı matriks yapım-yıkım dengesini doğrudan yansıtabilir ve fibrogenezin moleküler mekanizmalarıyla ilişkilidir. Kollajen tip IV, hyaluronik asit (HA), PIIINP, PICP (prokollajen I C-terminal propeptidi), TGF-beta, PIVCP (prokollajen IV C-terminal propeptidi), MMP ailesi ve TIMP grubu bunlardan bazıları ve en sık kullanılanlardır.

2-İndirekt belirteçler: Hücre dışı matriks metabolizmasını doğrudan yansıtamaz; fibrozisle ortaya çıkan hepatik fonksiyonlardaki değişim ile ilişkilidirler ve genellikle bir algoritma içinde kullanılır. Karaciğerde inflamasyon durumunda ve hepatosellüler hasar sonucu serum düzeyleri artan ALT, AST gibi enzimler, karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörleri, kolesterol, apolipoprotein A, alfa-2 makroglobulin, haptoglobulin gibi moleküller indirekt belirteçler grubunda yer alırlar. Bu belirteçlerin kombinasyonları da çeşitli algoritmalar içinde kullanılmaktadır. Bu testler erişkinde özellikle viral hepatitlere bağlı fibrozisin izlemi ve antiviral tedavide karaciğer esnekliğinin ölçümü ile birlikte kullanılmaktadır (Tablo 13). Bu nedenle çocukluk çağında kullanımları erişkinlerde olduğu gibi yaygın değildir.

Tablo 13. Kronik karaciğer hastalığında fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılan serum belirteçleri.¹¹⁶

HCV
Fibrotest® (Biopredictive, Paris, France): α -2-macroglobulin, γ GT, apolipoprotein A1, haptoglobin, total bilirubin, Yaş ve cinsiyeti birleştiren patentli formula
Oluşturulan indeks = $7,811 - 3,131 \times \ln(\text{trombosit sayısı}) + 0,781 \times \ln(\text{GGT}) + 3,467 \times \ln(\text{yaş}) - 0,014 \times (\text{kolesterol})$
AST trombosit oranı (APRI) = $\text{AST} (\text{/ULN}) / \text{trombosit} (10^9/\text{l}) \times 100$
FibroSpectil® (Prometheus Laboratory Inc, San Diego, USA) patentli formül: α -2-macroglobulin, hyaluronate ve TIMP-1'yi birleştirir ;
MP3 = $0,5903 \times \log(\text{PIIINP} [\text{ng/ml}]) - 0,1749 \times \log(\text{MMP-1} [\text{ng/ml}])$
Enhanced Liver Fibrosis score® (ELF) (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) patentli formül: yaş, hyaluronate, MMP-3 ve TIMP-1 birleştirir
Fibrosis Probability Index (FPI) = $10,929 + (1,827 \times \ln[\text{AST}]) + (0,081 \times \text{yaş}) + (0,768 \times \text{geçmiş alkol kullanımı}) + (0,385 \times \text{HOMA-IR}) - (0,447 \times \text{kolesterol})$
Hepascore® (PathWest, University of Western Australia, Australia) patentli formül bilirubin, γ GT, hyaluronate, α -2- macroglobulin, yaş ve cinsiyet birleştirir
Fibrometer® (Echosens, Paris, France) patentli formül: trombosit sayısı, prothrombin index, AST, α -2-macroglobulin, hyaluronate, ure ve yaş birleştirir
Lok index = $-5,56 - 0,0089 \times \text{platelet} (10^3/\text{mm}^3) + 1,26 \times \text{AST/ALT ratio} = 5,27 \times \text{INR}$
Goteborg Üniversitesi siroz indeksi (GUCI) = $\text{AST} \times \text{prothrombin} - \text{INR} \times 100 / \text{trombosit}$
Virahep-C model = $-5,17 + 0,20 \times \text{race} + 0,07 \times \text{yaş (yıl)} + 1,19 \ln(\text{AST} [\text{IU/l}]) - 1,76 \ln(\text{trombosit sayısı} [10^3/\text{ml}]) + 1,38 \ln(\text{alkaline phos- phatase} [\text{IU/l}])$
Fibroindex = $1,738 - 0,064 \times (\text{trombositler} [10^4/\text{mm}^3]) + 0,005 \times (\text{AST} [\text{IU/l}]) + 0,463 \times (\text{gamma globulin} [\text{g/dl}])$
HALT-C model = $-3,66 - 0,00995 \times \text{trombositler} (10^3/\text{ml}) + 0,008 \times \text{serum TIMP-1} + 1,42 \times \log(\text{hyaluronate})$
HBV
Hui score = $3,148 + 0,167 \times \text{BMI} + 0,088 \times \text{bilirubin} - 0,151 \times \text{albumin} - 0,019 \times \text{trombosit}$
Zeng score = $-13,995 + 3,220 \log(\alpha\text{-2-macroglobulin}) + 3,096 \log(\text{age}) + 2,254 \log(\text{GGT}) + 2,437 \log(\text{hyaluronate})$
HIV-HCV
FIB-4 = $\text{yaş (yıl)} \times \text{AST} [\text{U/l}] / (\text{trombosit} [10^9/\text{l}] \times (\text{ALT} [\text{U/l}])^{1/2})$
SHASTA index = $-3,84 + 1,70 (1 \text{ if HA } 41\text{-}85 \text{ ng/ml, yoksa } 0) + 3,28 (1 \text{ if HA } >85 \text{ ng/ml, yoksa } 0) + 1,58 (\text{albumin } <3,5 \text{ g/dl, yoksa } 0) + 1,78 (1 \text{ if AST } >60 \text{ IU/L, yoksa } 0)$
NAFLD
NAFLD Fibrosis Skoru (NFS) = $(-1,675 + 0,037 \times \text{yaş (yıl)} + 0,094 \times \text{BMI} (\text{kg/m}^2) + 1,13 \times \text{IFG/diabet (evet = 1, hayır = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT oranı} - 0,013 \times \text{trombosit sayısı} (\times 109/\text{l}) - 0,66 \times \text{albumin} [\text{g/dl}])$
BARD skoru (BMI $\geq 28 = 1$; AST/ALT ratio $\geq 0,8 = 2$; diabet = 1; skore ≥ 2 , ileri fibrosis için ods oranı = 17)

5-Diğer spesifik tanısal, moleküler ve genetik incelemeler

Hepatit B ve hepatit D ile ilişkili serolojik göstergelerin yorumu sırasıyla Tablo 14 ve 15'de gösterilmiştir.

Tablo 14. HBV enfeksiyonu serolojik tanısı

	Akut	Geçirilmiş	Kronik	Aşılama
HBsAg	Genellikle +	-	+	-
Anti-HBc	+	+	+	-
IgM anti-HBc	+	-	-	-
HBeAg	+	-	±	-
Anti-HBe	- (+)	-	±	-
Anti-HBs	-	+	-	+

Tablo 15. HDV İnfeksiyonunda seroloji ve seyir

	Ko-enfeksiyon	Superenfeksiyon	Kronik HBV+HDV
HBsAg	+	+	+
IgM anti-HBc	+	-	-
anti-HBc	+	+	+
IgM anti-HDV	+	+	+
IgG anti-HDV	-	+	+
IgA anti-HDV	-	?	+
Prezentasyon	Akut/fulminan	Akut/fulminan	Kronik KH
Seyir	İyileşme	Kronik KH	Siroz genellikle

6-Metabolik hastalıklarla ilgili testler

Serum bakır düzeyi

Wilson hastalığında (WH) serum Cu düzeyi (seruloplazmine inkorpore olan bakır da dahil) çoğunlukla azalır. WH'na bağlı fulminan karaciğer yetmezliğinde dokulardan ani Cu salınımına bağlı olarak serum Cu düzeyi çok yükselir. Hastalığın diğer şekillerinde tanı değeri yoktur; düşük, normal ya da yüksek bulunabilir. Serbest Cu konsantrasyonu WH için tanisal test olarak önerilmektedir. Seruloplazmin ile ilişkili bakır miktarı yaklaşık olarak her bir mg seruloplazmin için 3,15 mikrogram bakırdır. Böylelikle serbest serum bakır düzeyi (mikrogram/dl): Total serum bakır (mikrogram/dl) - [Seruloplazmin (mg/dl) X 3] formülü kullanılarak hesaplanabilir. Normal değeri <15 mikrogram/dl'dir. Tedavi edilmemiş WH'larının çoğunda >25 mikrogram/dl'dir. Serbest bakır sadece WH'ında değil herhangi bir sebebe bağlı akut karaciğer yetmezliğinde, kronik kolestaz ve bakır intoksikasyonunda da yükselebilir. WH tanısından çok tedavinin izlenmesinde daha değerlidir.

24 saatlik idrarda bakır düzeyi

Dolaşımdaki serbest Cu miktarını yansıtır. İdrar, Cu içermeyen kaplarda ve tam olarak toplanmalıdır. Yüz microgram /gün üzerindeki değerler (normal<40 mikrogram/gün) WH'nı düşündürür, hatta fulminan seyirli hastalarda çok daha yüksektir (>1000 mikrogram). Ancak presemptomatik hastalarda ve WH tanısı almış olanların % 16-23'ünde yanlış negatif veya arada sonuçlar (40-100 mikrogram/gün) elde edilebilir. Taşıyıcılarda da normalden yüksek (40-100 mikrogram/gün) olabilir. Bu yüzden 40 mikrogramın üstündeki değerleri olanlar WH açısından araştırılmalıdır. Anormal idrar Cu atılımı WH için spesifik değildir ve primer biliyer siroz, kronik aktif hepatit, otoimmün hepatit, fulminan hepatit ve kolestazi olan hastalarda da yükselebilir. D-Penisilamin verildikten sonra 24 saatlik idrarda Cu tayini de yararlı olabilir. Bu test sadece çocuklarda standardize edilmiştir. İlk 24 saatlik idrar örneği toplandıktan sonra, ikinci 24 saatlik örnek, hastanın ağırlığına bakılmaksızın başlangıçta ve 12. saatte 500 mg penisilamin verilerek toplanır. Penisilaminin sonra Cu atılımı 1600 mikrogram/gün (25 mikromol/gün)'ün üzerinde ise WH için tanisal kabul edilmekle birlikte son yıllarda yapılan bir çalışmada kesin WH olanlarda duyarlılığı %76, özgüllüğü %93 saptanmıştır.

Karaciğer doku bakırı

Obstrüktif karaciğer hastalığı yoksa, tanı için hala altın standarttır Normal karaciğer Cu konsantrasyonu 50-55 mikrogram/g kuru karaciğer ağırlığının altındadır. Homozigotlarda genellikle >250 pg/g kuru ağırlıktır. Özellikle diğer testler WH için kesin tanı koydurucu olmadığına güvenilecek en önemli testtir. Değerlendirme için yeterli büyüklükte (1,6 mm'lik iğneyle 1 cm) doku alınmalıdır. Fakat <250 mikrogram/g kuru ağırlıktan daha düşük değerler hastalığı her zaman ekarte ettirmediği gibi uzun süre kolestaza neden olan diğer karaciğer hastalıklarında da nadir de olsa >250 pg/g dokuyu aşabilir.

Radyoaktif işaretli bakırın seruloplazmine inkorporasyonu

Tanı için oldukça değerli ve invaziv olmayan bir test olmasına rağmen izotop sağlanması zor olduğundan rutin yapılmamaktadır. Sekiz saatlik açlığı takiben 0,3-0,5 mCi ⁶⁴Cu içeren 2,0 mg cupric asetat, 100-150 ml meyve suyu ile birlikte oral alınır. Serum ⁶⁴Cu konsantrasyonu, 48 saat boyunca (1, 2, 4, 24 ve 48. saatlerde) seri olarak ölçülür. Normal kişide serumda radyoaktif Cu 1. ve 2. saatlerde artar ve sonra azalır, 24. ve 48. saatlerde yeni sentezlenen seruloplazmine inkorporasyonu sonucunda ikincil bir artış gösterir. WH da ise ikincil serum Cu artışı görülmez. Heterozigot olanlarda ise, hastalar ve normal bireylerde elde edilen değerlerin arasında kalır.

Metabolik hastalıklarda diğer testler

a1AT düzeyi ve fenotipi, ferritin, laktik asit/pirüvik asit, kan gazı, amonyak düzeyi, serum lipit profili, idrar kan aminoasit düzeyleri, idrar organik asit düzeyi, idrarda süksinil aseton, açil karnitin profili, asit lipaz, ferritin izoelektroforezi, kemik iliği incelemesi, kemik grafileri, tubuler fosfor reabsorpsiyonu (TPR), ter testi, endokrin testler (bazal kortizol, sT4-TSH) tanıda kullanılan diğer testlerdir. Kalıtsal kolestatik hastalıklar için serum GGT, safra asit düzeyi, safra asit kromatografisi, karaciğer biyopsisinin ışık ve elektron mikroskopik değerlendirilmesi ve genetik inceleme (spesifik, NGS veya WES) yapılabilir.

7-Otoimmün hepatit için serolojik testler^{116,117}

Antinükleer antikor (ANA) sistemik otoimmün hastalıkların taranması amacıyla en sık kullanılan serolojik testtir. Anti-nükleer antikorlar, hücre çekirdeğinde bulunan farklı antijenleri hedefleyen çok geniş bir oto antikor grubunu içermektedir. İnsan epidermoid larinks karsinom (HEp-2) hücreleri kullanılarak gerçekleştirilen indirekt immünflorasan (IIF) yöntemi ANA saptanmasında kullanılan en duyarlı ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Bu yöntemle elde edilen sonuçların güvenilir olması tanı açısından büyük önem taşımaktadır. Antinükleer antikor tarama dilüsyonu ile ilgili olarak uluslararası literatürde; 1:160 önerilmektedir. ANA pozitifliği sağlıklı popülasyonda ve başka klinik durumlarda da görülebildiğinden pozitif sonuçların mutlaka klinikle birlikte yorumlanması gerekmektedir.

Sağlıklı kontrollerde düşük titre (1/40-1/80) ANA pozitifliği genel olarak %13-15 oranında görülmekle birlikte %40-45 oranlarının saptandığı uluslararası raporlarda bulunmaktadır.

Tablo 16. Otoimmün hepatit tedavi ve tanısında otoantikörler

Otoantikör	Hedef	Tanı	Diğer
ANA	Çok hedefli Kromatin Rinonukleoproteinler	AIH PBC PSC ilaç ilişkili Kronik hepatit C kronik hepatit B NASH	Tip1 AIH tanısı
SMA1	Mikrofilamentler (filamentöz aktin) ve intermediate filamentler (vimentin, desmin)	AIH PBC PSC ilaç ilişkili Kronik hepatit C kronik hepatit B NASH	Tip 1 AIH tanısı
LKM1	Sitokrom P450 2D6 (CYP2D6)	Tip 2 AIH Kronik hepatit C	Tip 2 AIH tanısı
LC1	Formiminotransferaz siklo deaminaz (FTCD)	Tip 2 AIH Kronik hepatit C	Tip 2 AIH tanısı Prognostik gösterge Ağır hastalık
pANCA (atipik)	Nükleer lamina proteinler	Tip1 AIH PSK	Tip 1 AIH tanısı Kriptonjenik kronik hepatitler yeniden sınıflanmıştır
SLA	tRNP(SER)Sec	AIH Kronik Hepatit C	AIH tanısı Prognostik gösterge Ağır hastalık Tedavi bağımlılığı
LKM3	family 1 UDP glucuronosyl transferases (UGT1A)	Tip2 AIH Kronik hepatit D	Tip 2 AIH tanısı
ASPGR	Asialoglycoprotein receptor	AIH PBS ilaç ilişkili hepatit Kronik hepatit B, C, D	PrognostikAğır hastalık Histolojik aktiviterelaps
LKM2	Cytochrome P450 2C9	Ticrynafen ilişkili hepatit	Ticrynafen kesilince tekrarlamaz
LM	Cytochrome P450 1A2	Dihidralazin ilişkili hepatit APECED hepatit	APECED tanısı

ANA: anti nükleer antikör, SMA1mouth muscle antikör, LKM1: liver kidney mikrozomal antikör 1", LC1: Liver sitoplazmik antikör, pANCA: Anti nötrofil sitoplazmik antikör, SLA: soluble Liver Antijen, LKM2: Liver Kidney mikrozomal 2. LKM 3: Liver Kidney Mikrozomal 3,ASPGR:Asialoglikoproteinreseptör ,LM:Liver mikrozomal

Tablo 17. AIH'de tanı kriterleri; >7 kesin AIH¹⁶

Parametre	Değerlendirme	Puan
ANA veya ASMA	1/20	1
ANA veya ASMA	1/40	2
Veya LKM	1/20	2
Veya SLA/LP	Herhangi bir titre	2
IgG veya γ -globulin düzeyi	> Üst normal limit Üst normalin 1,1 katı	2 1
Histopatoloji	Uyumlu Tipik Atipik	2 1 0
Viral hepatit yokluğu	Yok Var	2 0

ANA: anti nükleer antikör, ASMA: anti smooth muscle antikör, LKM: liver kidney mikrozomal antikör , SLA: soluble Liver Antijen, LP: Liver Pankreas

Çocuklarda ANA-SMA için 1/20 ve LKM1 için 1/10 titrede pozitiflik anlamlıdır.

Sınıflamada ANA-ASMA (Tip 1 AIH) ve LKM1-LC (tip 2 AIH) bakılmalıdır. Diğer antikörler prognoz tedavi yanıtı ve yardımcı kriterler olarak araştırılmalıdır. Otoimmün hepatit tanısındaki otoantikörler ve otoimmün hepatit tanı kriterleri Tablo 16 ve 17 de gösterilmiştir.

PANKREAS HASTALIKLARINDA TANISAL TESTLER

Pankreas hastalıklarının tanısında hastalığa bağlı olarak genetik, fonksiyonel ve morfolojik testler faydalı olabilir. Fonksiyonu ile ilgili testler bu yazının malabsorpsiyon testleri bölümünde verilmiştir. Pankreatit gibi inflamasyon durumunda amilaz, lipaz değerlerinde laboratuvar üst sınırının en az 3 katı kadar yükselme görülür. Bu enzimlerin düzeyleri ile hastalık derecesi arasında korelasyon yoktur. Bunların dışında pankreatit durumunda fosfolipaz A2, tripsin ve elestaz serum seviyesinde artma olur. Ancak bu testler klinikte yaygın uygulama alanları bulamamışlardır.

Serum amilazı

Sağlıklı kişilerde pankreatik amilaz total amilazın %40'ına tekabül eder. Pankreatit durumunda pankreatik amilazın ölçülmesi tanıda kolaylaştırıcı olur. Pankreatik amilazın yarı ömrü 2-3 saattir. Ancak akut durumlarda kolay ölçülür ve ucuz olması nedeniyle total amilaz ölçülmektedir. Düzey 6-12 saat içerisinde yükselir ve yarı ömrü 10 saattir; %25'inden azı böbreklerden atılır. Akut pankreatitin 6-12. saatinde yükselir ve komplike olmayan durumlarda 3-5 gün yüksek kalır. Ancak serum amilazının özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür. Ovarian ve tükrük bezi patolojileri gibi pankreas dışı hastalıklarda da yükselebileceği gibi ağır fatal pankreatitte, hafif pankreatitte, kronik zeminde gelişen akut pankreatitte ve hipertrigliseridemi durumunda serum seviyesi yükselmeyebilir. Hipertrigliseridemide dilüsyonel olarak bakmak gerekir.

Amilaz/Kreatinin Klirensi (Cam/Ccr) = (Amilaz (idrar)Xkreatinin (serum)/amilaz (serum)X kreatinin (idrar))x 100 formülü ile hesaplanır. Değerin >%4 olması pankreatit açısından anlamlıdır. Ancak renal yetmezlikte ve yanıkta kleransın artabileceği unutulmamalıdır.

Serum Lipazı

Lipaz pankreas haricinde karaciğer, mide, dil gibi başka organlarda da üretilir. Akut inflamatuvar olayda duyarlılığı amilaza denk, özgüllüğü amilazdan daha yüksektir. Düzeyi 4-8 saat içerisinde artar ve 24-48 saatte pik yapar, 8-14 gün yüksek kalır.

Her iki enzimin de normal popülasyonda bir miktar (laboratuvar üst sınırının 3 katından az) yüksek olabileceğini, makroamilazeminin görülebileceğini unutmamak gerekir. Bu açıdan her iki enzim de pankreatik bir hastalığın tanısında öncü ve yardımcı tetkikler olarak değerlendirilirler.

KAYNAKLAR

1. Deres S, Grover S. Test for fat malabsorption In: UptoDate Clinical features and diagnosis of malabsorption Mason JB, Milovic V eds. UptoDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on July 05, 2017).
2. Yao CK, Tuck CJ. The clinical value of breath hydrogen testing. J Gastroenterol Hepatol 2017;32:20-2.
3. Peled Y, Doron O, Laufer H, et al. D-xylose absorption test. Urine or blood? Dig Dis Sci 1991;36:88.
4. Guandolini S. Pediatric malabsorption syndromes. Medscape (updated oct 06,2017) <https://emedicine.medscape.com/article/931041>

5. Gabrielli M, D'angelo G, Di Rienzo T, et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:30-5.
6. Rana SV, Malik A. Hydrogen breath tests in gastrointestinal diseases. *Ind J Clin Biochem* 2014; 29:398-405.
7. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, et al. ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61:144-53. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:515.
8. Rings EH, Minich DM, Vonk RJ, et al. Functional development of fat absorption in term and preterm neonates strongly correlates with ability to absorb long-chain fatty acids from intestinal lumen. *Pediatr Res* 2002;51:57-63.
9. Thompson JB, Su CK, Ringrose RE, et al. Fecal triglycerides. II. Digestive versus absorptive steatorrhea. *J Lab Clin Med* 1969;73:521-30.
10. Fosmon SJ. *Nutrition of Normal Infants*. St Louis, MO: Mosby; 1993.
11. Fine KD, Ogunji F. A new method of quantitative fecal fat microscopy and its correlation with chemically measured fecal fat output. *Am J Clin Pathol* 2000;113:528.
12. Simko V. Fecal fat microscopy. Acceptable predictive value in screening for steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1981;75:204.
13. Neumeister V, Henker J, Kaltenborn G, et al. Simultaneous determination of fecal fat, nitrogen, and water by near-infra red reflectance spectroscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:388.
14. Tran M, Forget P, Van den Neucker A, et al. The acid steatocrit: a much improved method. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:299-303.
15. Amann ST, Josephson SA, Toskes PP. Acid steatocrit: a simple, rapid gravimetric method to determine steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2280.
16. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:199-201.
17. Molinari I, Souare K, Lamireau T, et al. Fecal chymotrypsin and elastase-1 determination on one single stool collected at random: diagnostic value for exocrine pancreatic status. *Clin Biochem* 2004;37:758-63.
18. Paracchini V, Seia M, Raimondi S, et al. Cystic fibrosis newborn screening: distribution of blood immunoreactive trypsinogen concentrations in hypertrypsinemic neonates. *JIMD Rep* 2012;4:17-23.
19. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:306-10.

20. Withcomb DC. Pancreatic function tests In: UpToDate Exocrine pancreatic insufficiency. Stevens T, Conwell DL eds. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on september 2018.)
21. Carriere F, Barrowman JA, Verger R, et al. Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology* 1993;105:876–88.
22. Dominguez Munoz JE. Diagnosis of kronik pancreatitis: functional testing. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:233–41.
23. Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G Jr, et al. A prospective crossover study comparing secretin-stimulated endoscopic and Dreiling tube pancreatic function testing in patients evaluated for kronik pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:458–66.
24. Conwell DL, Zuccaro G Jr, Vargo JJ, et al. An endoscopic pancreatic function test with cholecystokinin-octapeptide for the diagnosis of kronik pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:189–94.
25. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, et al. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 2000;119:1496.
26. Wildt S, Nørby Rasmussen S, Lysgård Madsen J, et al. Bile acid malabsorption in patients with kronik diarrhoea: clinical value of SeHCAT test. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:826.
27. Rubio-Tapia A, Barton SH, Rosenblatt JE, et al. Prevalence of small intestine bacterial overgrowth diagnosed by quantitative culture of intestinal aspirate in celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:157.
28. Cinel G. Ter testi. Tana Aslan A, Kiper N, editörler, Çocuk Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri, İstanbul TUSAD 2016:118-24.
29. Doğru D. Kistik fibroziste tanı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002;23:209-17.
30. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis-approved guideline [Document C34-A]. Wayne (PA): The Committee; 1994.
31. Doğru Ersöz D. Türk toraks derneği kistik fibrozis tanı ve tedavi rehberi. *Turk Thoracic J* 2011;12:31-4.
32. LeGrys VA, Applequist R, Briscoe DR, et al. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI). Sweat testing: Sample Collection and Quantitative Analysis: Approved Guideline. Third edition, Clinical Laboratory Standards Institute, 2009.
33. Kelly CP. Diagnosis of celiac disease in adults. In: UpToDate Lamont JT, Grover S eds. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on November 2018.)
34. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. American College of Gastroenterology ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656.

35. Leffler D, Schuppan D, Pallav K, et al. Kinetics of the histological, serological and symptomatic responses to gluten challenge in adults with coeliac disease. *Gut* 2013;62:996.
36. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1
37. Panetta F, Torre G, Colistro F, et al. Clinical accuracy of anti-tissue transglutaminase as screening test for celiac disease under 2 years. *Acta Paediatr* 2011;100:728.
38. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease *Ann Intern Med* 2007;147:294.
39. Rashtak S, Ettore MW, Homburger HA, et al. Combination testing for antibodies in the diagnosis of coeliac disease: comparison of multiplex immunoassay and ELISA methods. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:805-13.
40. Prause C, Ritter M, Probst C, et al. Antibodies against deamidated gliadin as new and accurate biomarkers of childhood coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:52.
41. Hill ID. Diagnosis of Celiac disease in children. In: UpToDate Diagnosis of Celiac disease in children. UK Li B, Hoppin AG DL eds. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>
42. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:136-60. Erratum in: *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:572.
43. Talley NJ, Grover S. Esophageal multichannel intraluminal impedance testing. In UpToDate, Tutuian R, Castell DO (Eds), UpToDate, Waltham,MA.
44. Wenzl TG, Beninga MA, Loots CM, et al. Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standart protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:230-4.
45. Talley NJ, Grover S. Overview of gastrointestinal motility testing. In: UpToDate Overview of gastrointestinal motility testing. Lembo AJ. ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>
46. Nurko S. Gastrointestinal manometry: methodology and indications. Kleinman RE, Goulet OJ, Mieli-Vergani G eds *Walker's pediatric gastrointestinal disease*. Sixth edition. Raleigh, North Carolina: People's Medical Publishing House-USA, 2018.
47. Kahrilas PJ, Clouse RE, Hogan WJ. American gastroenterological association technical review on the clinical use of esophageal manometry. *Gastroenterology* 1994;107:1865-84.
48. Chitkara D, Fortunato C, Nurko S. Prolonged monitoring of esophageal motor function in

healthy children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:192–7.

49. Sondeheimer JM. Upper esophageal sphincter and pharyngoesophageal motor function in infants with and without gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1983;85:301–5.

50. Bredenoord AJ, Fox M, Kahrilas PJ, et al. Chicago classification criteria of esophageal motility disorders defined in high resolution esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:57–65.

51. Di Lorenzo C, Hillemeier C, Hyman P, et al. Manometry studies in children: minimum standards for procedures. *Neurogastroenterol Motil* 2002;14:411–20.

52. Goldani HA, Staiano A, Borrelli O, et al. Pediatric esophageal high-resolution manometry: utility of a standardized protocol and size-adjusted pressure topography parameters. *Am J Gastroenterol* 2010;105:460–7.

53. Jalil S, Sperandio M, Tutuian R, et al. Are 10 wet swallows an appropriate sample of esophageal motility? Yes and no. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:30–4.

54. Talley NJ, Robson KM. High resolution manometry. In: UpToDate Kahrilas PJ, Pandolfino KJ eds. UpToDate Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>

55. Camilleri M, Hasler WL, Parkman H, et al. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology* 1998;115:747–62.

56. Desipio J, Friedenber FK, Korimilli A, et al. High-resolution solid-state manometry of the antropyloroduodenal region. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:188–95.

57. Camilleri M, Bharucha AE, Di Lorenzo C, et al. American neurogastroenterology and motility society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:1269–82.

58. Liem O, Burgers RE, Connor FL, et al. Solid-state vs water-perfused catheters to measure colonic high-amplitude propagating contractions. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:345–e167.

59. Kumar S, Ramadan S, Gupta V, et al. Manometric tests of anorectal function in 90 healthy children: a clinical study from Kuwait. *J Pediatr Sur.* 2009;44:1786–90.

60. Imran Siddiqui, Hafsa Majid, Shahab Abid. Update on clinical and research application of fecal biomarkers for gastrointestinal diseases *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017;8:39-46.

61. Kuiken NSS, Rings NM. Blijlevens Wim A, et al. Biomarkers and non-invasive tests for gastrointestinal mucositis. *Support Care Cancer* 2017; 25:2933–41.

62. Crenn P, Messing B, Cynober L. Citrulline as a biomarker of intestinal failure due to enterocyte mass reduction. *Clin Nutr* 2008;27:328–39.

63. Lutgens LC, Deutz N, Granzier-Peeters M, Beets-Tan R, et al. Plasma citrulline concentration: a surrogate end point for radiation-induced mucosal atrophy of the small bowel. A feasibility study in 23 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:275–85.

64. Lee EH, Ko JS, Seo JK. Correlations of plasma citrulline levels with clinical and endoscopic score and blood markers according to small bowel involvement in pediatric crohn disease *JPGN*

2013;57:570–5.

65. Diamanti A, Knafelz D, Panetta F, et al. Plasma citrulline as surrogate marker of intestinal inflammation in pediatric and adolescent with Crohn's disease: preliminary report. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26:1445–51.

66. Bennike T, Birkelund S, Stensballe A, Andersen V. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: Current status and proteomics identification strategies. *World J Gastroenterol* 2014;20:3231–44

67. Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J, et al. IBD serological panels: facts and perspectives. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1561–6.

68. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, et al. Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:730–4.

69. Bernstein CN, El-Gabalawy H, Sargent M, et al. Assessing inflammatory bowel disease-associated antibodies in Caucasian and First Nations cohorts. *Can J Gastroenterol* 2011;25:269–73.

70. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, et al. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:707–12.

71. Mohapatra S, Singh DP, Alcid D, et al. Beyond O&P times three. *Am J Gastroenterol* 2018;113:805–18.

72. Soares R, Tasca T. Giardiasis: an update review on sensitivity and specificity of methods for laboratorial diagnosis. *J Microbiol Methods* 2016;129: 98–102.

73. Kościelniak-Merak B, Radosavljević B, Zając A, et al. Faecal occult blood point-of-care tests. *J Gastrointestinal Cancer* 2018; 49:402–5.

74. Benton SC, Seaman HE, Halloran SP. Faecal occult blood testing for colorectal cancer screening: the past or the future. *Curr Gastroenterol Rep* 2015;17:428.

75. Tinmouth J, Lansdorp-Vogelaar I, Allison JE. Faecal immunochemical tests versus guaiac faecal occult blood tests: what clinicians and colorectal cancer screening programme organisers need to know. *Gut* 2015;64:1327–37.

76. Huang Y, Li Q, Ge W, et al. Predictive power of quantitative and qualitative fecal immunochemical tests for hemoglobin in population screening for colorectal neoplasm. *Eur J Cancer Prev* 2014;23:27–34.

77. Huddy JR, Ni MZ, Markar SR, et al. Point-of-care testing in the diagnosis of gastrointestinal cancers: current technology and future directions. *World J Gastroenterol* 2015;21:4111–20.

78. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer* 2013;49:3049–54.

79. Dai C, Jiang M, Sun MJ. Fecal markers in the management of inflammatory bowel disease. *Postgraduate Med* 2018;130:597–606.
80. Dai C, Jiang M, Sun MJ, et al. Fecal immunochemical test for predicting mucosal healing in ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33:990–7.
81. Sidler MA, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12 and fecal calprotectin as noninvasive markers for inflammatory bowel disease in children. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:359–66.
82. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis* 2003;35:642–7.
83. Gibson RJ. Gut microbiome and intestinal mucositis: a new challenge for researchers. *Cancer Biol Ther* 2009;8:512–3.
84. Lehmann FS, Burri E, Beglinger C. The role and utility of faecal markers in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2015;8:23–36.
85. Burri E, Manz M, Rothen C, et al. Monoclonal antibody testing for fecal calprotectin is superior to polyclonal testing of fecal calprotectin and lactoferrin to identify organic intestinal disease in patients with abdominal discomfort. *Clin Chim Acta* 2013;416: 41–7.
86. Kolho K, Turner D, Veereman-Wauters, G, et al. Rapid test for fecal calprotectin levels in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:436–9.
87. Wassell, J, Wallage M, Brewer E, Evaluation of the quantum blue rapid test for faecal calprotectin. *Ann Clin Biochem* 2012; 49: 55–8.
88. Ruscio MD, Vernia F, Ciccone A, et al. Surrogate fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: rivals or complementary tools of fecal calprotectin? *Inflam Bowel Dis* 2018;24:78–92.
89. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:637–45.
90. Fall T, Mandic-Havelka A, Helmersson-Karlqvist J, et al. Reference intervals for fecal calprotectin in adults using two different extraction methods in the Uppsala-SCAPIS cohort. *Clin Lab* 2017;63:1493–6.
91. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369.
92. D’Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2218–24.
93. Tursi A, Elisei W, Picchio M, et al. Accuracy of rapid fecal calprotectin test in monitoring inflammatory bowel diseases under treatment with TNFalpha antagonists. *Dig Dis Sci* 2015;60:1406–13.
94. Kolho K, Raivio T, Lindahl H, et al. Fecal calprotectin remains high during glucocorticoid therapy in children with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:720–5.

95. Kolho K, Sipponen T. The long-term outcome of anti-tumor necrosis factor- therapy related to fecal calprotectin values during induction therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:434–41.
96. Boon GJ, Day AS, Mulder CJ, Geary RB. Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol* 2015;21:11469–80.
97. Mao R, Xiao Y, Gao X, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1894–9.
98. Heida A, Park KT, Van Rheeën PF. Clinical utility of fecal calprotectin monitoring in asymptomatic patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and practical guide. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:894–902.
99. Dai C, Jiang M, Sun MJ. Fecal markers in the management of inflammatory bowel disease *Postgraduate Med* 2018;130:597–606.
100. Mendall MA, Chan D, Patel R, et al. Faecal calprotectin: factors affecting levels and its potential role as a surrogate marker for risk of development of Crohn's Disease. *BMC Gastroenterology* 2016;16:126.
101. Borkowska A, Liberek A, Łuczak G, et al. Fecal lactoferrin, a marker of intestinal inflammation in children with inflammatory bowel disease *Acta Biochemical Polonica* 2015;62:541–5.
102. Buderus S, Boone JH, Lentze MJ. Fecal lactoferrin: reliable biomarker for intestinal inflammation in pediatric IBD. *Gastroenterology Research and Practice* 2015, Article ID 578527.
103. Wang Y, Pei F, Wang X, et al. Diagnostic accuracy of fecal lactoferrin for inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:12319–32.
104. Annahazi A, Molnar T, Farkas K, et al. Fecal MMP-9: a new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:316–20.
105. Hansberry D R, Shah K, Agarwal P, et al. Fecal myeloperoxidase as a biomarker for inflammatory bowel disease. *Cureus* 2017;9 e1004.
106. Masoodi I, Kochhar R, Dutta U, et al. Evaluation of fecal myeloperoxidase as a biomarker of disease activity and severity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:1336–40.
107. Wagner M, Peterson CG, Ridefelt P, et al. Fecal markers of inflammation used as surrogate markers for treatment outcome in relapsing inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:5584–9.
108. Gelfand MJ, Parisi MT, Treves ST, Pediatric Nuclear Medicine Dose Reduction Workgroup. Pediatric radiopharmaceutical administered doses: 2010 North American consensus guidelines. *J Nucl Med* 2011;52:318–322.
109. De Jong NS, Leach ST, Day AS. Fecal S100A12: a novel noninvasive marker in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:566–72.

110. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H et al. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56:1706–13.
111. Palone F, Vitali R, Cucchiara S, et al. Fecal HMGB1 reveals microscopic inflammation in adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease in clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:2886–93.
112. Theede K, Holck S, Ibsen P, et al. Level of fecal calprotectin correlates with endoscopic and histologic inflammation and identifies patients with mucosal healing in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1929–36.
113. Lamuri T, McLin V, Nobili V, Vajro P. A practical approach to the child with abnormal liver tests. *Clinics and Research Hepatology and Gastroenterology* 2014;38:259-62
114. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical guideline: evaluation of abnormal liver chemistries. *Am J Gastroenterol* 2017;112:18–35.
115. Castera L, Chan HL, Arrese M, Afdhal N, et al. EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
116. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193–221
117. Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, et al. Diagnosis and management of pediatric autoimmune liver disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *JPGN* 2018;66:345-60.

