Gastroenterolojide Güncel Konular 2013

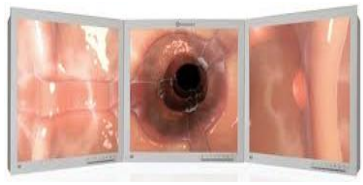
Ömer Şentürk

Anahat

1. Endoskopide yenilikler
2. İrritable barsak hastalığı tanısında yeni bir markır
3. H.pylori
4. Refrakter gastroözofageal reflü hastalığı
5. Proton pompa inhibitörleri & Clopidogrel
6. Fekal microbiata transplantasyonu
7. Glutende yeni tedavi yaklaşımları

Endoskopide Yenilikler

FUSE kolonoskopi



FUSE kolonoskopi

FUSE kolonoskopi

	Birinci değerlendirme (n=88)		Birinci değerlendirme (n=97)
Geleneksel kolonoskopi (Ortalama işlem zamanı: 12.2)	28 adenom Adenom kaçırma oranı %41.7	Full spectrum kolonoskopi	61 adenom Adenom kaçırma oranı %7.6
	İkinci değerlendirme (n=88)		İkinci değerlendirme (n=97)
Full spectrum kolonoskopi (Ortalama işlem zamanı 14.5)	20 ilave adenom	Geleneksel kolonoskopi	5 ilave adenom

Ian M. Gralnek– FUSE Study. DDW 2013

FUSE kolonoskopi

	Geleneksel Kolonoskopi (%)	Full Spektrum Endoskopi (%)	*p* değeri
İlave adenom saptama	8.2	71.4	<.0001
Adenom kaçırma	41.7	7.6	<.0001
Yalancı negatif kolonoskopi	5.7	0	-

FUSE kolonoskopi

✓ Geleneksel kolonoskopi ilk olarak yapıldığında 24 hastada adenoma saptadı, FUSE system bu hastaların 15'inde ilave polip ve ayrıca geleneksel kolonoskopi ile saptanmayan 5 hastada daha polip saptadı

✓ FUSE system ilk olarak yapıldığında 29 hastada polip saptadı, geleneksel kolonoskopi ile bu hastalar yeniden değerlendirildiğinde 5 hastada ilave polip bulunurken, FUSE sistemde hiç polip saptanmayan hastalarda geleneksel kolonoskopi ile yeni bir polip saptanmadı

Ian M. Gralnek– Fuse Study. DDW 2013

Anahat

1. Endoskopide yenilikler
2. İrritable barsak hastalığı tanısında yeni bir markır
3. H.pylori
4. Refrakter gastroözofageal reflü hastalığı
5. Proton pompa inhibitörleri & Clopidogrel
6. Fekal microbiata transplantasyonu
7. Glutende yeni tedavi yaklaşımları

İBS'de Yeni Bir Markır: Anti-vinculin Antikorları

Anti-vinculin Antikorları

- İlk olarak gastroenterite akut cevapta ortaya çıkan antikorlar olarak bulunmuşlardır
- Hücrelerin hareket ve yapışmasında rolü olan bir protein
- ROME 3 kriterlerine İBS tanılı 169, 30 İBH ve 26 kontrol grubunu içeren bir çalışmada anti-viculin ab'ları İBS'li hastalarda anlamlı oranda yüksek bulunmuş (bu bulgu akut gastroenterit sonrası niye bazı hastalarda İBS geliştiğini de izah edebilir?)

DDW 2013

Anahat

1. Endoskopide yenilikler
2. İrritable barsak hastalığı tanısında yeni bir markır
3. H.pylori
4. Refrakter gastroözofageal reflü hastalığı
5. Proton pompa inhibitörleri & Clopidogrel
6. Fekal microbiata transplantasyonu
7. Glutende yeni tedavi yaklaşımları

Helicobacter pylori

H.pylori eradikasyonu

Tedavi	İlaçlar
1.Basamak tedavi	
Standart üçlü tedavi*	PPİ 2x1+ claritromisin 2x500mg+ amoksisilin 2x1g **7-14 gün**
Ardışık tedavi	PPİ 2x1+ amoksisilin 2x1g **5 gün**, takiben PP 2x1+ claritromisin 2x500mg+ metronidazol 2x500mg, **5 gün**
Birlikte tedavi	**PPİ 2x1+claritromisin 2x500mg+ amoksisilin 2x1g+ metronidazol 2x500mg, 7-10 gün**
Hibrid tedavi	PPİ 2x1+amoksisilin 2x1g **7 gün**, takiben PPİ 2x1+ amoksisilin 2x1g + claritromisin 2x500mg+ metronidazol 2x500mg, **7 gün**
Bizmutlu dörtlü tedavi	**PPİ 2x1+ bismut 4x1+ tetrasiklin 4x500mg+ metronidazol 4x250mg, 10-14 gün**

*Claritromisin rezistansı < %10 ise kullanılır, ≥ 20 üzerinde ise kullanılmaz

H.pylori eradikasyonu

Tedavi	İlaçlar
2.Basamak tedavi	
Bizmutlu dörtlü tedavi	PPİ 2x1+ bismut 4x1+ tetrasiklin 4x500mg+ metronidazol 3x500mg, **10-14 gün**
Levofloxacinli tedavi**	PPİ 2x1+ levofloxacin 4x500mg+ amoksisilin 2x1g, **10 gün**
3.Basmak tedavi	
Kültür sonucuna göre tedavi	PPİ 2x1+ bismut 4x1+ kültür sonucuna göre 2 antibiyotik, **10 gün süreyle**
Levofloxacinli tedavi**	PPİ 2x1+ bismut 4x1+ levofloxacin 4x500mg+ + amoksisilin 4x500mg, **10 gün**
Rifabutinli üçlü tedavi	PPİ 2x1+ rifabutin 2x150mg+ amoksisilin 2x1g, **10 gün**
Furazolidinli dörtlü tedavi	PPİ 2x1+ tripotasyum dicitratobismuth 2x240mg+ furazolidin 2x200mg+ tetrasiklin 2x1g, **7 gün**

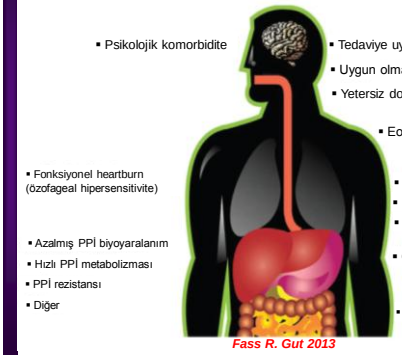
**Standart tedavi, ardışık tedavi, birlikte tedavi ve hibrid tedavi başarısız ise kullanılır

Anahat

1. Endoskopide yenilikler
2. İrritable barsak hastalığı tanısında yeni bir markır
3. H.pylori
4. Refrakter gastroözofageal reflü hastalığı
5. Proton pompa inhibitörleri & Clopidogrel
6. Fekal microbiata transplantasyonu
7. Glutende yeni tedavi yaklaşımları

Refrakter GÖRH

PPİ Tedavisine Rağmen "Persistan Heartburn": Altta Yatan Muhtemel Mekanizmalar



Fass R. Gut 2013

"Refrakter Heartburn": Tanısal Yaklaşımlar

1. Üst GİS endoskopisi
2. Özofagus biyopsisi
3. pH metre
4. İmpedans
5. Bilitec

Refrakter göğüs yanmasının değerlendirilmesinde gelecekte kullanılacak testler

1. Reflünün ölçülmesi
   a) İmpedans pH metrenin geliştirilmesi
      - Kayıt süresinin uzatılması (48 saat)
      - Kablosuz sistem
      - Reflünün proksimale olan yaygınlığının daha iyi tanımlanması
      - Gaz ve sıvı reflü volümünün kantitasyonu
      - Otomatik analiz
   b) Duodenogastro-özofageal reflü ölçümünün geliştirilmesi
      - Diyete ait değişikliklere ihtiyaç duymayan yeni sensörlü aletler
      - Safra reflüsünün daha iyi ortaya konması
      - İmpedans pH metre ile kombinasyonlar
2. Endoskopik tanı
   a) Mikroskopik mukozal değişikliklerin saptanması
   b) High-definition endoskopi
   c) Konfokal endoskopi ile dilate intersellüler alanın saptanması

Refrakter göğüs yanmasının değerlendirilmesinde gelecekte kullanılacak testler

3. Mekanik ve kimyasal stimulusa karşı oluşan hipersensitivitenin ölçülmesi
   a) Yeni prokavativ testler (örn. proksimal hava insuflasyonu)
   b) Stres testleri
   c) Prokavatif testler esnasında beynin görüntülenmesi

DDW 2013

"Persistan Heartburn": Tedavi Yaklaşımları

- Tedaviye uyumun sağlanması
- Yaşam tarzı modifikasyonu
- H-2 RA
- PPİ (Switch & Double doz)
- TLESR reducers (Baclofen -gama aminobutyric acid B reseptor agonisti-)
- Promotilite ilaçlar
- Safra asid bağlayıcı (kolestiramin) ve sucralfate
- Visseral ağrı düzenleyicileri
- Endoskopik reflü tedavisi (Stretta)
- Botilinum toksin enjeksiyonu
- Anti-reflü cerrahisi
- Alternatif tedaviler

Fass R. Gut 2013

Anahat

1. Endoskopide yenilikler
2. İrritable barsak hastalığı tanısında yeni bir markır
3. H.pylori
4. Refrakter gastroözofageal reflü hastalığı
5. Proton pompa inhibitörleri & Clopidogrel
6. Fekal microbiata transplantasyonu
7. Glutende yeni tedavi yaklaşımları

PPİ'leri Ne Kadar Güvenilir?

PPİ ve Yan Etkiler

1. Kalça, el bileği ve omurga kırığı
2. Kardiyak yan etkiler
   (Clopidegrol + PPİ kullanımı)
3. Demir eksikliği
4. Enterik enfeksiyonlar *(C.difficile, Campylobacter enteriti)*
5. Pnömoni
6. Gastrik asid rebound

Fass R. Gut 2013

PPİ ve Yan Etkiler

Adverse effect	*Comments*
Clostridium difficile infection[6-8]	Nosocomial and recurrent infection following hospital discharge Proposed mechanism is *C. difficile* overgrowth from elevated gastric pH
Community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia[9-11]	Histamine H_2 antagonists and PPIs have been implicated in pneumonia Sucralfate (Carafate) use does not alter gastric pH and may offer an advantage over PPIs and H_2 antagonists
Fractures of the hip, wrist, and spine[12-14]	The U.S. Food and Drug Administration requires labeling change for all PPIs Higher fracture risk with PPI use than with H_2 antagonists Mechanism is reduced calcium absorption from increased gastric pH
Gastric acid rebound or reflux symptoms after discontinuation of PPIs[15,16]	PPIs may exacerbate symptoms when discontinued
Iron deficiency anemia in patients with low baseline iron stores[17]	Acid suppression is proposed mechanism of reduced iron absorption
Major adverse cardiac events in the year following percutaneous angiography in those taking PPIs and clopidogrel (Plavix)[18,19]	Clopidogrel label changed to recommend avoiding concurrent omeprazole (Prilosec) use because it decreases the effectiveness of clopidogrel
Rehospitalization with concomitant use of PPIs and clopidogrel after admission for acute coronary syndrome[20-22]	The American College of Cardiology and the American Heart Association guidelines suggest that H_2 antagonists be considered for the treatment or prevention of gastrointestinal injury in patients on dual antiplatelet therap
Reinfarction in patients taking PPIs and clopidogrel[23]	Pantoprazole (Protonix) use does not affect clopidogrel effectiveness

Ament PW. Am Fam Physician. 2013

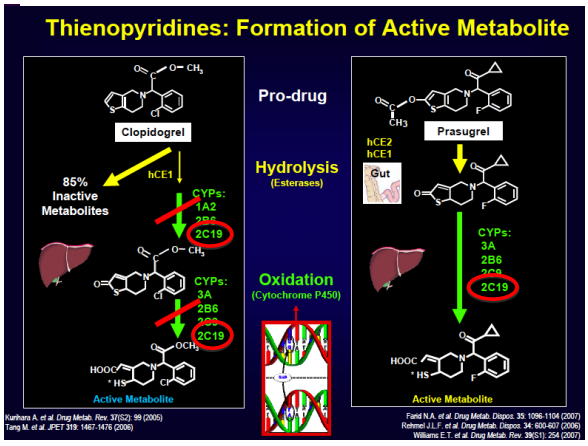
Olgu

Kardiyak yakınmaları nedeniyle anjiografi yapılarak değerlendirilen diyabetik hastaya statin, β-bloker, ACE inhibitörü, ASA 80mg ve clopidogrel 75 mg başlanıyor. Bir hafta sonra epigastrik rahatsızlık hissi nedeniyle yeniden değerlendirilen hastanın öncesine ait gastrit tanısı mevcut. Fizik muayene bulguları normal bulunan hastaya…

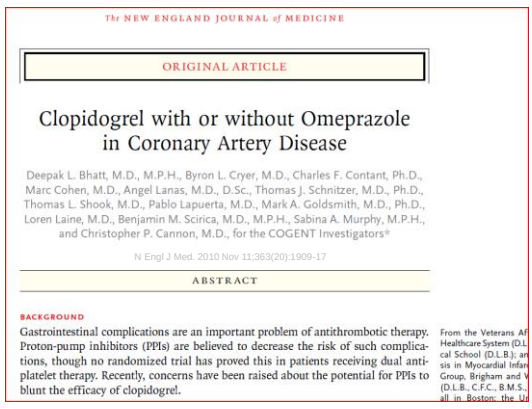
Soru

…hangi ilacı başlarsınız?

A. Lansoprazole
B. Omeprazole
C. Pantoprazole
D. Ranitidine
E. Hiçbiri



COGENT study


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Clopidogrel with or without Omeprazole in Coronary Artery Disease

Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Byron L. Cryer, M.D., Charles F. Contant, Ph.D., Marc Cohen, M.D., Angel Lanas, M.D., D.Sc., Thomas J. Schnitzer, M.D., Ph.D., Thomas L. Shook, M.D., Pablo Lapuerta, M.D., Mark A. Goldsmith, M.D., Ph.D., Loren Laine, M.D., Benjamin M. Scirica, M.D., M.P.H., Sabina A. Murphy, M.P.H., and Christopher P. Cannon, M.D., for the COGENT Investigators*

N Engl J Med. 2010 Nov 11;363(20):1909-17

ABSTRACT

BACKGROUND

Gastrointestinal complications are an important problem of antithrombotic therapy. Proton-pump inhibitors (PPIs) are believed to decrease the risk of such complications, though no randomized trial has proved this in patients receiving dual antiplatelet therapy. Recently, concerns have been raised about the potential for PPIs to blunt the efficacy of clopidogrel.

COGENT: GI olaylar

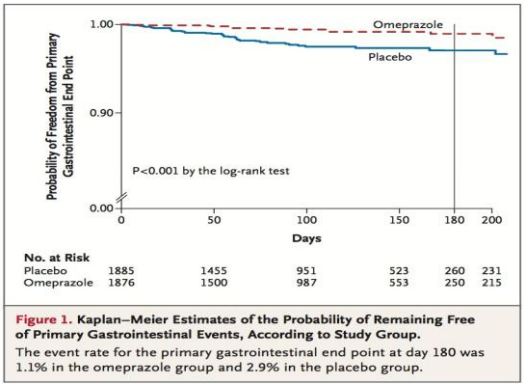


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of the Probability of Remaining Free of Primary Gastrointestinal Events, According to Study Group.
The event rate for the primary gastrointestinal end point at day 180 was 1.1% in the omeprazole group and 2.9% in the placebo group.

COGENT: C-V olaylar

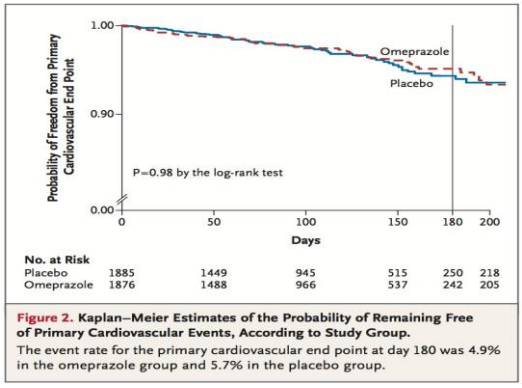


Figure 2. Kaplan–Meier Estimates of the Probability of Remaining Free of Primary Cardiovascular Events, According to Study Group.
The event rate for the primary cardiovascular end point at day 180 was 4.9% in the omeprazole group and 5.7% in the placebo group.

Clopidogrel with or without Omeprazole in coronary artery disease: COGENT study

Cogent Criticisms
- Lower risk population – only 42% were taking clopidogrel for ACS
- Fixed dose formulation used quite distinct from individual dosing
- Study stopped early as sponsor lost funding – only 77% of planned subjects were enrolled

"There was no apparent cardiovascular interaction between clopidogrel and omeprazole, but our results do not rule out a clinically meaningful difference in cardiovascular events due to use of a PPI. "

Bhatt DL et al. NEJM 2010; 363: 1909-17

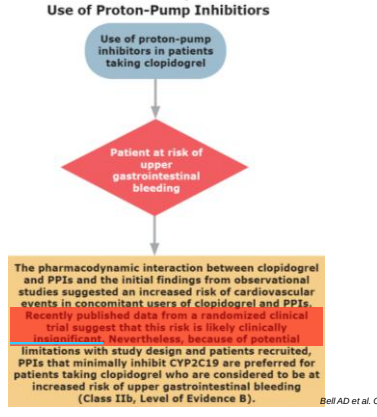
Product Monograph

Use with Proton Pump Inhibitors (PPI):
Omeprazole, a moderate CYP2C19 inhibitor, reduces the pharmacological activity of PLAVIX. Avoid use of strong or moderate CYP2C19 inhibitors with PLAVIX. Consider using another acid-reducing agent with less CYP2C19 inhibitory activity, or alternative treatment strategies.
Pantoprazole, a weak CYP2C19 inhibitor, had less effect on the pharmacological activity of PLAVIX than omeprazole

Özet: PPİ & Clopidogrel

- PPİ antiplatelet tedavi alan hastalarda ÜGİ kanama riskini anlamlı derecede azaltır
- Bununla beraber PPİ CYP 2C19 inhibisyonu yapmak suretiyle clopidogrel'in aktif metabolit oluşumunu olumsuz yönde etkiler
- PPİ farmakokinetik özellikleri birbirinden farklılık gösterir: ilaç etkileşiminde **omeprazol** en fazla etkiye sahipken, **pantoprazol** en az etkiye sahip olandır

Interaction between clopidogrel and PPIs: CCS 2013



Bell AD et al. Can J Cardiol. 2013

Anahat

1. Endoskopide yenilikler
2. İrritable barsak hastalığı tanısında yeni bir markır
3. H.pylori
4. Refrakter gastroözofageal reflü hastalığı
5. Proton pompa inhibitörleri & Clopidogrel
6. Fekal microbiata transplantasyonu
7. Glutende yeni tedavi yaklaşımları

Fekal Microbiata Transplantasyonu

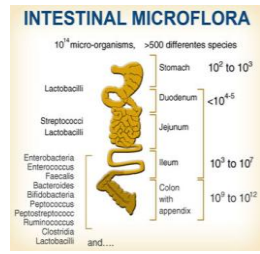
Fekal Microbiota Transplantasyonu (FMT)

- ***Tanım*:** Sağlıklı bireyden hasta olana dışkının değişik yollardan verilmesi
- ***Gerekçe*:** İntestinal microbiatada (dysbiosis) dengesizlik bir hastalık nedeni veya onunla birlikte olan bir durum olabilir, donor feçesinin verilmesi ile de bu durum düzelebilir

Brandt LJ ACG Meeting Oct. 2012

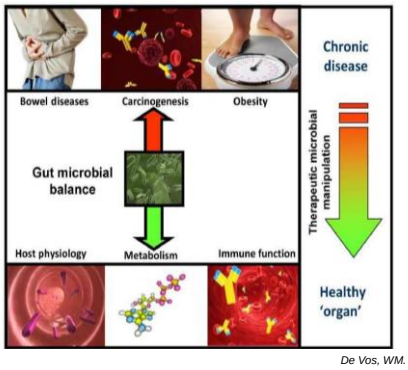
İntestinal Microbiota

- Bakteri, virus, fungi ve parasitler içerir
- > 50 bakteri tanımlanmıştır
  - Çoğu anaerobik
  - *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Actinobacteria, Proteobacteria*
  - 10^{14} bakteri h.leri → Vücudumuzdaki hücrelerden 10 kat daha fazla



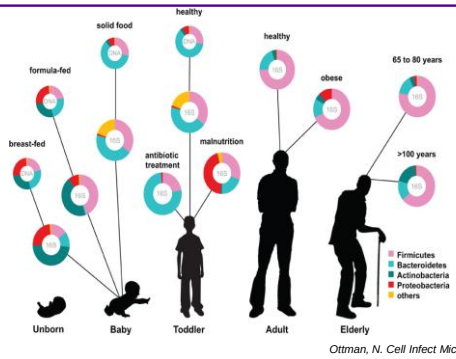
Eckburg, PB et al. Science 2005

Intestinal Microbiota: Sağlık ve Hastalık Üzerine Etkileri



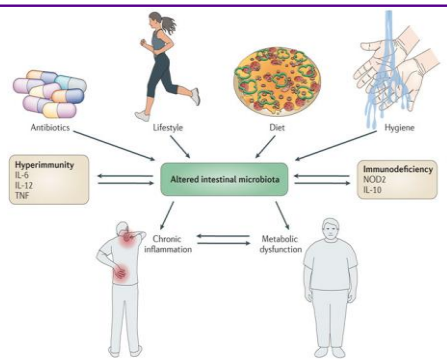
De Vos, WM. SelfCare 2012

İntestinal Microbiota: İnsan Yaşamı Boyunca Olan Değişiklikler



Ottman, N. Cell Infect Microbiol. 2012

İntestinal Microbiota:
Çevresel etmenler ve İmmun cevap



Fekal Microbiata Tx Hazırlama Protokolü

- Donör seçimi
  - Eş(ler)
  - 1.dereceden yakını
  - Aynı evde yaşayan
  - Universal donor
- Donor dışlanması
  - Son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanma öyküsü
  - Diyare, konstipasyon, İBS, İBH, kolorektal CA, immunyetmezlik durumu, anti-neoplastik ilaç kullanımı, obesite, metabolik sendrom, atopi
- Donor testleri
  - ***Dışkı*:** kültür, listeria, C.diff, H.pylori Ag, Giardia Ag, acid-fast stain (cyclospora, isospora), cryptosporium Ag, Rotavirus
  - ***Kan*:** Hep A, Hep B, Hep C, sifiliz, HIV

Brandt LJ ACG 2012

Fekal Microbiata Tx Hazırlama Protokolü

Donor dışlanması

1. Mutlak

a. Enfeksiyon riski
- HIV, HBV, HCV
- Uyuşturucu kullanımı
- Tattoo veya body piercing
- Salgın hastalığa sahip olma (ÜSYE gibi)
- Creutzfeldt-Jakob hastalığı
- Son 6 ay içerisinde ishal salgını olan bölgeye seyahat etme

b. Gastrointestinal komorbidite
- İBH öyküsü
- İBS, idiopatik konstipasyon veya kronik diyare öyküsü
- GİS malignensi veya polipozis öyküsü

Johan S. Bakken. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011

Fekal Microbiata Tx Hazırlama Protokolü

Donor dışlanması

1. Mutlak

c. İntestinal microbiota kompozisyonunu etkileyebilecek faktörler
- Son 3 ay içerisinde AB kullanma öyküsü
- Major immunosuppressive ilaç kullanma
- Sistemik entineoplastik ajan kullanımı

d. Diğer
- Yakın zamanda potansiyel allerjen kullanma öyküsü

Johan S. Bakken. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011

Fekal Microbiata Tx Hazırlama Protokolü

Donor dışlanması

2. Göreceli

a. Majör GİS cerrahi öyküsü (örn. gastrik bypass)
b. Metabolik sendrom
c. Sistemik otoimmunite (örn. MS, kollagen doku hast.)
d. Atopik hastalıklar (örn. astım, ekzema, GİT'ın eozinofilik hast.)
e. Kronik ağrı sendromu (örn. kronik yorgunluk sendromu, fibromyalji)

Johan S. Bakken. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011

Fekal Microbiata Tx Hazırlama Protokolü

Donore yapılacak testler

1. Dışkı testleri
   a. *Clostridium difficile toksin B veya toksin A*
   b. Enterik patojenler için rutin bakteriyel kültür
   c. Fekal *Giardia antigen*
   d. Fekal *Cryptosporidium antigen*
   e. *Cyclospora ve Isospora* için acid-fast boyama
   f. Dışkıda parazit ve yumurta
   g. *Helicobacter pylori fekal antigen*
2. Serolojik testleri
   a. HIV
   b. HAV IgM
   c. HBsAg, anti-HBc IgG ve IgM
   d. HCV Ab

Johan S. Bakken. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011

Fekal Microbiata Tx Hazırlama Protokolü

Donore yapılacak testler

2. Serolojik testleri
   a. HIV
   b. HAV IgM
   c. HBsAg, anti-HBc IgG ve IgM
   d. HCV Ab

Johan S. Bakken. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011

Fekal Microbiata Tx Hazırlama Protokolü

- Alıcı
  - İşlemden 2-3 günönce antibiyotik
  - İşlemden önce barsak temizliği
  - İşlemden önce Loperamide kullanımı
- Verici
  - İşlemden önce yumuşak bir laxative kullanımı
  - Taze hazırlanan dışkı 6-8 saat içerisinde kullanılır
  - Dışkı dondurulmamalıdır

Brandt LJ ACG 2012

Fekal Microbiata Tx Uygulama Protokolü

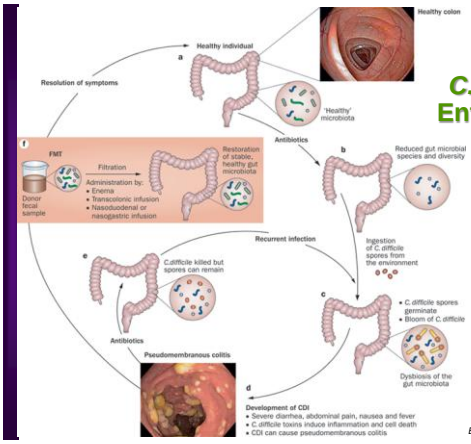
Dışkı Tx

- Donor dışkısı non-bakteriostatik saline ile karıştırılır
- Verilemesini zorlaştıracak maddeleri uzaklaştırmak için filtre edilir
- 50 cc şiringa ile verilir
- Yaklaşık 300ml volum ileum ve/veya asendan kolona verilir
- Hasta 4-6 saat tuvalete gitmesi yasaklanır

Brandt LJ ACG 2012

Fekal Microbiata Tx Uygulama

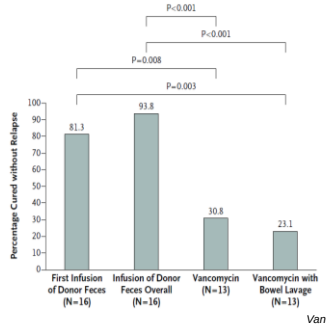
- Dezavantajları
  - Estetik olarak nahoş
- Dikkat edilmesi gereken husus
  - Patojen mo'ların potansiyel olarak geçişi
- Olumlu yanları
  - Bozulmuş intestinal microbiotayı restore etme
  - Ucuz
  - Etkisi >%90
  - Hızlı etkili (saatler-günler içerisinde etkinlik)



C.difficile Enf.da FMT

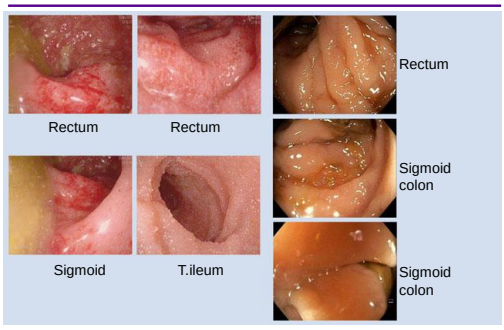
Borody, T. J. Nature 2011

Tekrarlayan C.difficile Enfeksiyonunda FMT
Oral Vancomisin & FMT (RCT)



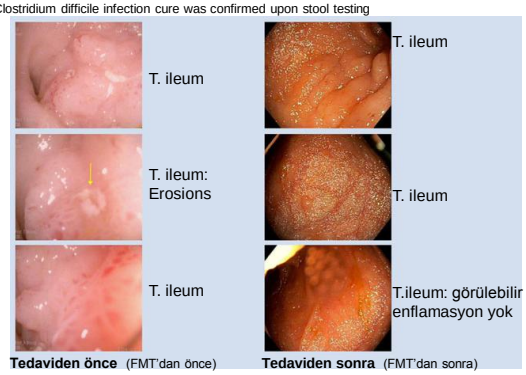
Van Nood N et. al. NEJM 2013

A 33-year-old male with **ulcerative colitis** presented with abdominal pain, bloody diarrhea, and mucus discharge. Failing standard antiinflammatory drugs with frequent relapses, fecal microbiota transplantation (FMT) was introduced. FMT was first administered via a transcolonoscopic route followed by daily enemas, reducing to twice weekly, weekly, and then fortnightly. After 80 FMT infusions, he was passing normal stool once per day and was off all drugs for 7 months. He was recolonoscoped, and the difference is shown



Tedaviden önce (FMT'dan önce) **Tedaviden sonra** (FMT'dan sonra)

A 14-year-old boy with ***C.difficile*** and severe **Crohn's ileitis** poorly controlled on prednisone and azathioprine was treated with fecal microbiota transplantation, with a total of 60 home infusions. He experienced marked clinical improvement, and, incidentally, his severe facial acne also healed within 7 days. Ileoscopy showed pronounced improvement in the inflammation, and Clostridium difficile infection cure was confirmed upon stool testing



Tedaviden önce (FMT'dan önce) **Tedaviden sonra** (FMT'dan sonra)

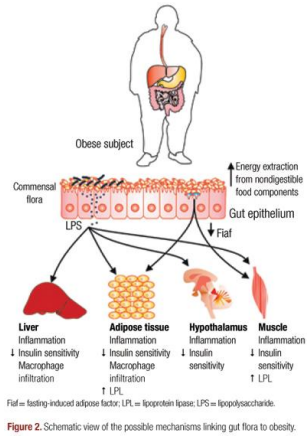
Obesite & İntestinal Microbiata

Intestinal microbiota and obesity.

The human gut harbors a highly diverse microbial ecosystem of approximately 400 different species, which is characterized by a high interindividual variability. The intestinal microbiota has recently been suggested to contribute to the development of obesity and the metabolic syndrome. Transplantation of gut microbiota from obese mice to nonobese, germ-free mice resulted in transfer of metabolic syndrome-associated features from the donor to the recipient. **Proposed mechanisms** for the role of gut microbiota include the provision of additional energy by the conversion of dietary fiber to short-chain fatty acids, effects on gut-hormone production, and increased intestinal permeability causing elevated systemic levels of lipopolysaccharides (LPS). This metabolic endotoxemia is suggested to contribute to low-grade inflammation, a characteristic trait of obesity and the metabolic syndrome. Finally, activation of the endocannabinoid system by LPS and/or high-fat diets is discussed as another causal factor. In conclusion, there is ample evidence for a role of gut microbiota in the development of obesity in rodents. However, the magnitude of its contribution to human obesity is still unknown.

Blout M DDW 2013

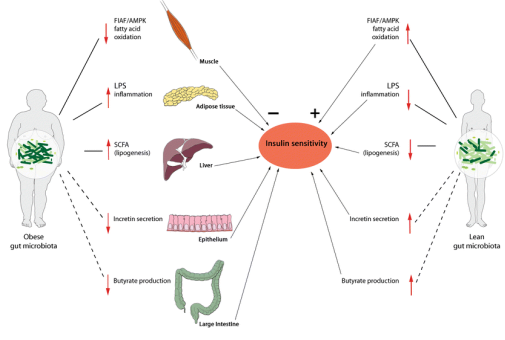
Obesite & İntestinal Microbiata



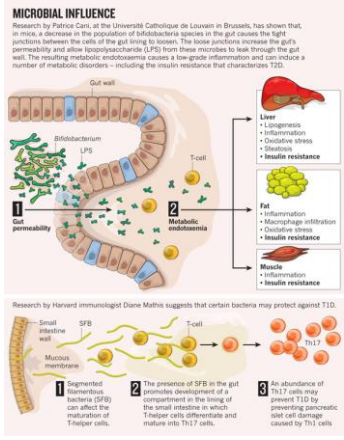
Fiaf = fasting-induced adipose factor; LPL = lipoprotein lipase; LPS = lipopolysaccharide.

Figure 2. Schematic view of the possible mechanisms linking gut flora to obesity.

İntestinal Microbiata & Metabolism



İntestinal Microbiata & Metabolism



Alkol Dışı Karaciğer Yağlanması Hastalığı ve İntestinal Microbiata

Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease.

Despite evidence that the intestinal microbiota (IM) is involved in the pathogenesis of obesity, the IM composition of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has not been well characterized. This prospective, cross-sectional study was aimed at identifying differences in IM between adults with biopsy-proven NAFLD (simple steatosis [SS] or nonalcoholic steatohepatitis [NASH]) and living liver donors as healthy controls (HC). Fifty subjects were included: 11 SS, 22 NASH, and 17 HC. One stool sample was collected from each participant. Quantitative real-time polymerase chain reaction was used to measure total bacterial counts, Bacteroides/Prevotella (herein referred to as Bacteroidetes), Clostridium leptum, C. coccoides, bifidobacteria, Escherichia coli and Archaea in stool. Clinical and laboratory data, food records, and activity logs were collected. Patients with NASH had a lower percentage of Bacteroidetes (Bacteroidetes to total bacteria counts) compared to both SS and HC (P = 0.006) and higher fecal C. coccoides compared to those with SS (P = 0.04). There were no differences in the remaining microorganisms. As body mass index (BMI) and dietary fat intake differed between the groups (P < 0.05), we performed linear regression adjusting for these variables. The difference in C. coccoides was no longer significant after adjusting for BMI and fat intake. However, there continued to be a significant association between the presence of NASH and lower percentage Bacteroidetes even after adjusting for these variables (P = 0.002; 95% confidence interval = -0.06 to -0.02).

Conclusion

There is an inverse and diet-/BMI-independent association between the presence of NASH and percentage Bacteroidetes in the stool, suggesting that the IM may play a role in the development of NAFLD.

Mouzaki M. Hepatology 2013

NASH & Probiyotik Tedavisi

Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study.

Probiotics have profound effect on nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in animal models. We aimed to test the hypothesis that probiotics treatment was superior to usual care in reducing liver fat in NASH patients.

Patients with histology-proven NASH were randomized to receive probiotics (n = 10) or usual care (n = 10) for 6 months. The Lepicol probiotic formula contained Lactobacillus plantarum, Lactobacillus deslbrueckii, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium bifidum. The primary endpoint was change in intrahepatic triglyceride content (IHTG), as measured by proton-magnetic resonance spectroscopy, from baseline to month 6. Secondary endpoints included changes in liver biochemistry and metabolic profile.

IHTG decreased from 22.6 ± 8.2% to 14.9 ± 7.0% in the probiotic group (P = 0.034) but remained static in the usual care group (16.9 ± 6.1% to 16.0 ± 6.6%; P = 0.55). Six subjects in the probiotic group had IHTG reduced by more than 30% from baseline, compared to 2 subjects in the usual care group (P = 0.17). The probiotic group also had greater reduction in serum aspartate aminotransferase level (P = 0.008). On the other hand, the use of probiotics was not associated with changes in body mass index, waist circumference, glucose and lipid levels.

Conclusions

Probiotics treatment may reduce liver fat and AST level in NASH patients. The therapeutic potential of probiotics in NASH should be tested in larger studies.

Wong VW. Ann Hepatol 2013

Gelecekte Fekal Microbiata Tx

- "Universal" donor
- RePOOPulate
  - Alternatif olarak "artificial synthetic stool"
- Endikasyonlar
  - Şiddetli, komplike C.difficile enfeksiyonu
  - Diğer GI: İBH, İBS, konstipasyon, diyare, halitozis
  - Non-GI: DM, metabolik sendrom, obesite, Parkinson, MS, İTP, RA, sacroileit, acne, insomnia, major depresyon, otizm?
- Verilme şekli
  - LGI transplant UGI Tx'dan daha iyi?
  - Enema, kolonoskopik verilmeye göre daha etkin?
  - **Gelecekte lyophilized, encapsulated, enteric-coated capsules ile oral tedavi?**
  - **Yine gelecekte AB verilenlere rutin olarak oral FMT verilerek kendi doğal Gİ mikroçevresini koruması sağlanacak…**

Anahat

1. Endoskopide yenilikler
2. İrritable barsak hastalığı tanısında yeni bir markır
3. H.pylori
4. Refrakter gastroözofageal reflü hastalığı
5. Proton pompa inhibitörleri & Clopidogrel
6. Fekal microbiata transplantasyonu
7. Glutende yeni tedavi yaklaşımları

Gluten hastalığı: Teni tedaviler

Gluten tedavisinde yeni umutlar…

- Glutenin diyetten uzaklaştırılması
  - Hastaların çoğunda güvenilir ve etkili,
  - Ucuz (?)
  - Uyumu zor
  - Diyete rağmen küçük bir hasta grubunda semptomlar sürekli
  - Komplikasyon gelişimi (diyete rağmen)

Gluten tedavisinde yeni umutlar…

▪ Bu nedenlerden dolayı yeni tedaviler üzerinde durulmaktadır:

1. Glutene olan maruziyeti azaltma (glutenin parçalanması sağlayan enzimleri kullanılması) (Kumamolisin-As, "KumaMax")

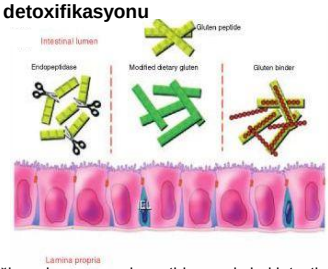
2. İntestinal permiabiliteyi düzeltme (parasellüler permiabilite inhibitörleri ile glutenin lamina propria içerisinde migrasyonu azaltılır)

3. İmmun aktivasyonun düzenlenmesi

+ = ?

Gluten tedavisinde yeni umutlar…

1. Glutenin detoxifikasyonu



Polimerik bağlayıcılar veya endopeptidaz enzimleri intestinal lümende gluten peptidlerinin zararlı immunogenetik etkilerini azaltır. İmmunostimulator gluten peptidleri özelliği bulunmayan nontoksik buğday türleri glutensiz diyete alternatif olabilir.

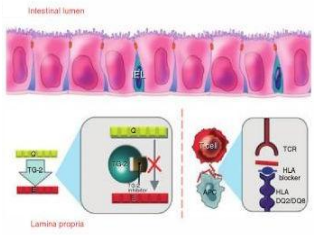
Gluten tedavisinde yeni umutlar…

2. Permiabilitenin azaltılması

Zonulin antagonist (AT-1001) ZOT Receptorlere bağlanır, mukozal permiabiliteyi azaltır, tight junction önler

Gluten tedavisinde yeni umutlar…

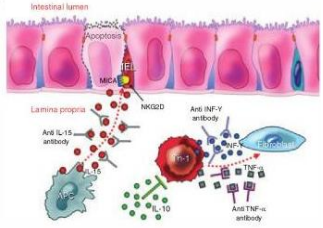
3. Antijen Sunumunun Önlenmesi



TG 2 inhibitörleri ve HLA-blockerleri kullanılarak adaptiv immünitenin inhibisyonu sağlanır

Gluten tedavisinde yeni umutlar…

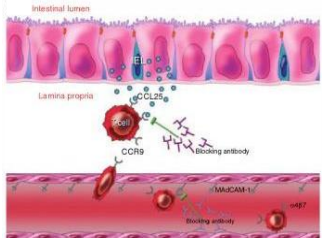
4. Sitokin Tedavisi



İnflamatuvar sitokinlere karşı (örn. INF-gamma, TNF-alpha ve IL-15 gibi) monoklonal antikorlar kullanılarak mukozal hasar azaltılır. IL-10 gibi düzenleyici sitokinler kullanılarak da Th1 aktivasyonu suprese edilebilir.

Gluten tedavisinde yeni umutlar…

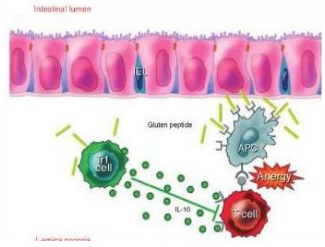
5. T-hücre toplanmasının inhibisyonu



Anti α_4 antikorları gibi anti-adhezyon bileşikleri intestinal dokuya immün hücrelerin migrasyonunu önler

Gluten tedavisinde yeni umutlar…

6. Oral tolerans indüksiyonu



IL-10 sekresyonu aracılığıyla düzenleyici T-hücreleri üzerinden "low-dose tolerance" sağlanabilir

Underlying pathology	Therapeutic approach	Compound/Organism	Development stage
Immunodominant Gluten Peptides	Dietary Modification		
	Wheat Variants Non-immunogenic ancient wheat species Genetically modified harmless wheat strains		
	Gluten Detoxification Enzymatic cleavage of gluten fragments Inactivation by polymeric binders Probiotic preparation	Prolyl Endopeptidases P (HEMA-co-SS) Lactobacilli	Preclinical Preclinical/phase I clinical trial
Impaired Mucosal Barrier	Permeability inhibition and mucosal reconstruction		
	Zonulin/ZOT receptor Blockade Mitogenic compounds	AT-1001 R-spondin 1	Phase IIb clinical trial Phase III clinical trial for Crohn's Disease
Adaptive Immunity	Antigen Presentation Suppression		
	Tissue Transglutaminase 2 Inhibition	KCC009, L-682777	Preclinical
	HLA DQ2/DQ8 blockade		Preclinical

Underlying pathology	Therapeutic approach	Compound/Organism	Development stage
Inflammatory Response	Cytokine therapy and Anti Inflammation		
	Anti Inflammatory compounds Regulatory Cytokines augmentation IL-10 Inflammatory Cytokine blockade Antagonist peptides Anti INF- gamma	Budesonide	Preclinical
	Anti TNF –alpha	Infliximab	Preclinical
	Anti IL-15	AMG 714	Preclinical
Lymphocyte Recruitment	Adhesion Blockade		
	Anti $\alpha_4\beta_7$/MAdCAM-1 Anti CCR9/CCL25	Natalizumab Ccx282-B,CCX025	Preclinical Preclinical
Overreactive Otoimmune Response	Immunomodulation		
	Tolerance Induction		
	Gluten Vaccination	*Nexvax2*	Phase I clinical trial
	Parasite Infection Chemotherapy and stem cell Transplant	Necator Americanus	Phase II clinical trial

Gastroenteroloji 2013: TÜRKİYE

Türk Gastroenteroloji Derneği Yönetimi Değişti

Seçim olana kadar "nasıl değiştirilebilir"…(ilk 6 ay)

Seçimden sonra "nasıl da değiştirildi"…(İkinci 6 ay)

konuşuldu !..

Gastroenteroloji 2013: Ö. Şentürk

Enteroskopi, Kapsül endoskopi, EMR, ESD…

“Endoskopik Ultrasonografi”yi kullanmaya başladık…