

# Gastroenterolojide Güncel Yaklaşımlar

Özlem GÜL UTKU, Bilal ERGÜL, Dilek OĞUZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kırıkkale

## GİRİŞ

Gastroenteroloji, ağızdan başlayıp anüse kadar uzanan sindirim sistemi organlarının (özofagus, mide, ince barsak, kolon, rektum, pankreas, safra kesesi, safra kanalları, karaciğer) normal işleyişi ve bu organların hastalıklarının teşhis ve tedavisi ile ilgilenen bilim dalıdır. Günümüzde birçok bilim alanında olduğu gibi gastroenteroloji alanında da sıklıkla bilgiler güncellenmektedir ve bu bilgiler ışığında tanı, takip ve tedavide klasik uygulamalarımız bazen değişmektedir. Bu derlemede, gastrointestinal ve karaciğer hastalıklarının tanı ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımları son altı (6) ayda yayınlanmış çalışmalar ışığında sistematik bir şekilde tartıştık.

## ÖZOFAGUS VE MİDE HASTALIKLARI

### PPİ kullanımı ve Ölüm Oranları (BMJ Open 2017, Temmuz)

Ülkemizde proton pompa inhibitörleri (PPI) yaygın bir şekilde reçetelenmektedir. PPI kullanımının ölüm riski artışı ile ilişkili olup olmadığı belirsiz ve tartışmalı bir konudur. PPI kullanan bireylerde, bazı sağlık problemleri riskinde artış olabileceğini destekleyen birkaç gözlemsel çalışma mevcuttur (1). Bu çalışmalardan bir tanesi *BMJ* 2017/7 sayısında yayınlandı. Çalışmada PPI kullanımı ve tüm mortalite nedenleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek amaçlanmış ve yeterli düzeyde olgu sayısı ile çalışma yapılmıştır. 275.977 yeni PPI kullanıcısı

ile 73.335 yeni histamin -2 reseptör antagonisti ( $H_2$ RA) kullanıcısı arasındaki mortalite oranları, ortalama 5.7 yıllık izlem süresi boyunca değerlendirilmiş ve PPI kullanan katılımcılardaki mortalite oranları (%4,5/yıl)  $H_2$ RA kullananlara (%3,3/yıl) oranla yüksek bulunmuştur. Sonuçlar PPI kullanıcıları arasında ölüm riskinde artış olduğunu desteklemektedir; uzun dönem PPI kullanımı ile gastrointestinal hastalıklar olmaksızın ölüm riski artmaktadır (2). Çalışmanın kısıtlayıcı yönü yaşlı beyaz erkeklerin çoğunluğu oluşturması ve ölüm nedenlerinin açıklanmamış olmasıdır. PPI kullanımı ile ölüm riskinde artışın altında yatan neden henüz bilinmemektedir. Bu ilişkinin varlığını açıklayacak ilave çalışmalara ihtiyaç vardır, fakat yapılmış olan çalışmalar doğrultusunda PPI kullanımının tedavi süresinin bitiminde kısıtlanması, endikasyonlarının iyi değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) gibi uzun dönem PPI ihtiyacı olduğunda yakınmaları olunca kullanma (on demand) şeklinin de çift kör prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

### *Helicobacter pylori* Enfeksiyon Tedavisi (American Journal of Gastroenterology 2017, Mayıs)

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) dünyada gastrik kanser ve peptik ülser neden olduğu bilinen en yaygın bakteridir. Aynı zamanda son yıllarda fonksiyonel dispepsili hastalarda

etyopatogenezde rol aldığı ve *H. pylori* tedavisinden sonra hastaların fayda gördüğü kabul edilmektedir. Ayrıca düşük doz aspirin ve nonsteroid antiinflatuvar ilaç kullanan hastalarda ülser riskini arttırdığı bilinmektedir. Sebebi açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve idopatik trombositopenik purpura etiolojisinde de önemli role sahip olduğu düşünülmektedir. *H. pylori* tedavisi hem antibiyotik direnci hem de ilaç yan etkileri yüzünden hekimler için önemli bir problemidir. Hastanın tedaviye uyumu önemli sorun oluşturmaktadır. *American Journal of Gastroenterology* Mayıs 2017 sayısında *Helicobacter pylori* tedavi klavuzu yayınlandı (3). Bu klavuzla göre birinci basamak antibiyotik tedavisi; makrolid direncini oluşturan risk faktörleri ve penisilin allerjisi durumuna göre değerlendirilmelidir. Makrolid direnci için risk faktörleri; daha önce makrolid maruziyeti ve lokal klaritromisin direnç oranlarının %15'den fazla olması ya da klaritromisinli 3'lü tedavi ile başarı oranlarının %85'den az olmasıdır. Makrolid direnci için risk faktörlerine sahip olanlar ve penisilin allerjisi olan bireyler bizmut içeren dörtlü tedavi rejimleri ile tedavi edilmelidir. Alternatif olarak levofloksasinli ardışık tedavi rejimleri penisilin allerjisi olmayan hastalarda tercih edilebilir. Makrolid direnci risk faktörü olmayan hastalarda PPI ile klaritromisin tabanlı üçlü tedavi rejimleri kullanılır. Penisilin allerjisi olan bireylerde amoksisilin yerine metronidazol tedavisi kullanılır. Ancak hasta çok yakın zamanlarda metronidazol kullanmış ise bizmut içeren dörtlü tedavi rejimleri kullanılmalıdır. Amoksisilin tabanlı hibrid (Amoksisilin 2 gr/gün + standart doz PPI 7 gün süre ile ardından amoksisilin 1 gr/gün, klaritromisin 1 gr/gün, metronidazol veya tinidazol 1 gr/gün ve standart doz PPI 7 gün süre ile) veya ardışık tedavi ve levofloksasin içeren ardışık tedavi diğer potansiyel birinci basamak rejimlerdir. Ancak amoksisilin tabanlı hibrid tedavi karmaşıklığı göz önüne alındığında birinci basamak tedavi olarak henüz kabul edilmemiştir. Bazı Kuzey Amerika klavuzları ardışık tedavi ile ilgili verileri yetersiz bulduğu için, ardışık tedavi rejimlerinin birinci basamak tedavi yöntemi olarak kullanılmasını önermemektedirler (4). Birinci basamak tedavi rejimleri için kullanım süresi 10-14 gün olarak önerilmiştir (3).

Vonoprazan, *Helicobacter pylori* tedavisinde 2010 yılından itibaren araştırılmakta olan bir moleküldür. Vonoprazan bir potasyum-rekabetçi asit inhibitörüdür (PCAB). Araştırmaları 2017'de hız kazanmış olup, güncel olarak etkinliği PPI'lara üstün kabul edilmektedir. Potasyum-rekabetçi asit inhibitörleri

(PCAB), paryetal hücrenin luminal tarafında potasyum için rekabet ederek asit pompasını hızlı ve geri dönüşümlü olarak inhibe ederler ve dolayısıyla asit salınımı inhibe olur. Jung YS ve arkadaşlarının yapmış oldukları meta-analizde vonoprazan içeren üçlü tedavi rejimi, PPI içeren tedavi rejimine oranla üstün bulmuştur. Vonoprazan içeren grupta başarı oranı %87,9 iken PPI içeren grupta başarı oranı %72,8 dir (5). Vonoprazan ile *Helicobacter pylori* eradikasyonu tedavisi ile ilgili yalnızca bir tane randomize klinik çalışma ve dokuz tane retrospektif çalışma mevcuttur. Randomize kontrollü çalışma 650 denek üzerinde yapılan, tutarlı sonuçları olan bir çalışmadır. Vonoprazan içeren grupta tedavi başarı oranı %92,6 iken, PPI içeren grupta başarı oranı %75,9 tespit edilmiştir. Klaritromisin dirençli suşlar arasında eradikasyon oranları vonoprazan alan grupta (%81,2) PPI alan gruba (%40,9) göre daha yüksekti (6). Asya kıtası dışında PCAB'ler bulunmamaktadır ve bu ajanların güvenlik etkinlik karşılaştırma verileri sınırlı olmasına rağmen Vonoprazan, nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlara bağlı ülser ve peptik ülser hastalığının tedavisinde Japonya'da tedavi onayı almıştır. Bir başka PCAB, revaprazan, Kore'de onaylanmıştır. Ancak PCAB'ler ile ilgili etkinlik ve güvenilirliğin değerlendirilebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır

## İNCE BARSAK ve KOLON HASTALIKLARI

### CD 55 Eksikliği ile İlişkili Erken Başlangıçlı Protein Kaybettiren Enteropate Eculizumab Tedavisi (N Engl J Med 2017, Haziran)

Protein kaybettiren enteropati, gastrointestinal traktan aşırı protein kaybı ile karakterize bir hastalıktır ve değişik hastalık gruplarından kaynaklanabilir. Özen A. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; erken başlangıçlı protein kaybettiren enteropati ve primer barsak lenfanjeiktazisi olan 11 hastanın tüm genom dizilimini incelemişler ve CD55 kodlayan gen de homozigot işlev kaybını gösteren yeni bozukluğu tespit etmişlerdir. Otozomal resesif kalıtılan bu yeni hastalıkta, CD 55 eksikliği, kompleman hiperaktivasyonu, anjiopatik tromboz ve erken başlangıçlı protein kaybettiren enteropati karakteristik bulgular olarak tanımlanmıştır. Bu tablo CHAPLE sendromu olarak adlandırılmıştır (7). Yine bir olgu sunumunda; CAHPLE sendromlu bir ailenin üç hastası C5'e karşı oluşturulmuş humanize monoklonal antikor olan eculizumab ile tedavi edilmiştir. Bu olguda tedavi başlangıcından yüz gün içinde kompleman aktivasyonunda azalma, serum albümin

ve total protein konsantrasyonlarında artma, diyarede düzelmeye olduğu bildirilmiştir (8). Bu bilgiler protein kaybettiren enteropatilerin bir grubunda kompleman aktivasyonunun önemli olabileceğini göstermektedir. Ancak hala tedavide kompleman sisteminin blokajının rolü net olarak aydınlatılabilmemiş değildir.

### **Ülseratif Kolit Tedavisinde Tofacitinib (N Engl J Med 2017, Mayıs)**

Tofacitinib, romatoid artrit tedavisinde kullanılan oral bir ilaç olup Janus kinaz 1-3 inhibitörüdür. Sanborn WJ ve arkadaşları, orta ve şiddetli ülseratif kolitli hastalarda yapmış oldukları 3 fazlı, çift kör, randomize kontrollü çalışmada erişkin hastalara tofacitinib vermişler. Çalışmaya daha önce önceden konvansiyonel ya da anti-tümör nekrozis faktör (TNF) tedavi alan orta ve şiddetli ülseratif kolitli hastalar dahil edilmiş. İndüksiyon 1'de orta şiddetli ülseratif kolitli (n:598), induksiyon 2'de şiddetli ülseratif kolitli (n:541) hastalar tofacitinib (günde 2 kez 10 mg) veya plasebo ile 8 hafta tedavi edilmiş. Primer sonlanım noktası 8 hafta olarak belirlenmiş. İndüksiyon 1'de tofacitinib alan grupta tedavi cevabı %18,5 iken placebo grubunda %8,2 (P=0,007), induksiyon 2'de sırasıyla %16, %3,6 (P<0,001) bulunmuş. İndüksiyon tedavisine cevap veren 593 hasta rastgele seçilerek devam tedavisi (tofacitinib 5 mg veya 10 mg günde iki kez) grubuna alınmış. Devam tedavisinde sonlanım noktası 52 hafta olarak belirlenmiş. Devam tedavisinde 5 mg gün tofacitinib alan grupta %34,3, 10 mg gün tofacitinib alan grupta 40,6%, plasebo grubunda ise tedavi başarı oranı %11,1 (P<0,001, her iki grup plasebo ile karşılaştırıldığında) imiş. İndüksiyon 1-2 tedavi basamağında genel ve ciddi enfeksiyon oranları tofacitinib alan grupta plaseboya oranla yüksek bulunmuş. Devam tedavi grubunda genel enfeksiyon oranları her 3 grupta da eşit bulunmuş ancak ciddi enfeksiyon ve *Herpes zoster* enfeksiyonu tofacitinib grubunda plaseboya oranla yüksek bulunmuş. Tüm çalışma boyunca melanom dışı cilt kanseri tofacitinib alan grupta beş hastada, plasebo grubunda bir hastada oluşmuş. Kardiyovasküler olay tofacitinib alan grupta 5 hastada plasebo grubunda hiçbir hastada gözlemlenmemiş (9). Tedavi cevapsız orta ve şiddetli kolitite tofacitinib umut verici bir ilaç olarak görülmektedir.

### **Pozitif İmmünokimyasal Dışkı Testi Sonrası Kolonoskopi Aralığı (JAMA 2017, Mayıs)**

Pozitif immünokimyasal dışkı testinin (FIT) değerlendirilmesi için kolonoskopik takibin hangi sürede yapılacağı ke-

sin değildir. Bireysel veya bölgesel olarak karar verilmektedir. Coley ve arkadaşları 50-70 yaş arasında positif FIT tespit edilen, 70000'in üzerinde hastayı dahil ettikleri, retrospektif kohort çalışmada herhangi bir kolorektal kanser ya da ileri evre kanser tespit oranlarının positif FIT ve kolonoskopi aralığı arasındaki uzama ile belirtmişler ve FIT testi pozitif tespit edildikten mümkün olan en kısa sürede kolonoskopinin yapılmasını önermişlerdir (10).

## **HEPATOLOJİ**

### **Direk Etkili Antiviral Ajan Rejimleriyle Başarısız Olan HCV'li Hastalar için Gelecekteki Seçenekler (N Engl J Med 2017, Haziran)**

Kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu için direkt etkili antiviral (DAA) tedavilerle yüksek oranda virolojik yanıt görülmesine karşın, muhtemelen viral direncin oluşmasıyla virolojik başarısızlık ortaya çıkabilir ve bu da tedavinin etkinliğini düşürebilir. Tüm oral direkt etkili antiviral tedavi rejimleri ile tedavi başarısız olmuş kronik HCV'li hastalar için tekrar tedavi seçenekleri sınırlıdır. Fakat yeni geliştirilen tedavi rejimleri umut vericidir. NS5A inhibitörü içeren ya da NS5A inhibitörü içermeyen direkt etkili antiviral ajanlarla tedavi başarısız olmuş genotip 1'den VI'ya kadar 600'ün üzerinde olguyu kapsayan POLARIS-1 ve POLARIS-4 çalışmaları 2 fazlı olarak yürütülmüştür. Bu çalışmalarda 12 hafta boyunca sofosbuvir (nükleotid polimeraz inhibitörü) + velpatasvir (NS5A inhibitörü) + voxilaprevir (yeni proteaz inhibitörü) verilerek tedavi başarıları değerlendirilmiştir. POLARIS-1 çalışmasında önceden NS5A inhibitörü içeren tedavi rejimi alan HCV genotip 1'li hastalar rastgele 1:1 oranında seçilmiş ve velpatasvir + sofosbuvir + voxilaprevir ile 12 haftalık kombine tedavi rejimini alan 150 hasta ile 150 placebo grubu karşılaştırılmıştır. Tedavi alan grupta kalıcı viral cevap %96 oranındayken placebo grubunda %0 olarak tespit edilmiştir. POLARIS-4 çalışmasında ise, HCV genotip 1, 2, 3 ile enfekte daha önce direkt etkili antiviral ajan rejimi alan fakat NS5A inhibitörü kullanmayan hastalar rastgele 1:1 oranında seçilmiş ve bir gruba sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (163 hasta), diğer gruba sofosbuvir + velpatasvir (151 hasta) 12 hafta süreyle verilmiş. Üçlü tedavi alan grupta tedavi başarıları %98, ikili tedavi alan grupta tedavi başarıları %90 olarak tespit edilmiştir (11). Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir ile 12 haftalık tedavinin kalıcı viral yanıt oranı daha önce direkt etkili ajanlarla tedavi

başarısız olmuş kronik HCV'li hastalarda yüksek bulunmuştur. Açık etiketli, faz II MAGELLAN-1 çalışmasında daha önce DAA ajanlarla tedavi başarısız hastalara glecaprevir (GLE) + pibrentasvir (PIB) ± ribavirin (RBV)'li rejimler verilerek tedavi başarısı araştırılmıştır. Çalışma sirozu olmayan toplam 50 hasta ile 3 kolda yürütülmüştür. Bu çalışmada birinci grup (Grup A); 200 mg GLE+80 mg PIB, ikinci grup (Grup B); 300 mg GLE+120 mg PIB+800 mg/gün RBV ve üçüncü grup (Grup C); 300 mg GLE+120 mg PIB, tedavisini 12 hafta boyunca almışlardır. Bu protokollerde tedavi sonu başarı sırasıyla %100, %95, %86 olarak bulunmuştur. GLE ve PIB kombinasyonu kalıcı viral cevabı sağlamada oldukça üstün ajanlar olarak görülmüş olup bu rejimlerde tedaviye ribavirin eklenmesi tedavi başarı oranını artırmamıştır (12).

### **HCV Antiviral Tedavi Süresince HBV Reaktivasyonu (Ann Intern Med 2017, Mayıs)**

Kronik HCV+Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu bulunan hastalarda direk etkili ajanlarla (DAA) HCV tedavisi sırasında HBV reaktivasyonu oluşabileceği bildirilmektedir. Hem ABD Gıda ve İlaç İdaresi Başkanlığına (FDA) bildirilen hem de 2013 ile 2016 yılları arasında literatürde tanımlanmış 29 vaka bulunmaktadır. Bu vakalarda HBV reaktivasyon süresi tedavi başlangıcından itibaren ortalama elliüç (53) gün olarak tespit edilmiş. HBV reaktivasyonu herhangi bir HCV genotipi ve tedavi rejimi ile ilişkili bulunmamış. Bu vakalardan ikisinin fatal seyrettiği ve bir vakanın da transplantasyona ihtiyacı olduğu raporlanmıştır (13). HCV tedavisine başlamadan önce HBV enfeksiyonu açısından testler yapılmalı ve tedavi kriterlerini karşılayan hastalara tedavi başlanmalıdır. Başlangıçta HBV tedavi kriterlerini karşılamayan hastalar, direk etkili ajanlarla tedavi süresi boyunca HBV reaktivasyonu açısından izlenmelidir. HBV reaktivasyonu için risk faktörlerinin belirlenmesine, izleme sıklığının saptanmasına ihtiyaç olup bu alanda araştırmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte bu araştırmalar gündeme HBV profilaksisini getirebilir veya tedaviden fayda sağlayabilecek hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir.

### **Asetaminofen Kaynaklı Karaciğer Hasarı için İmmünoassay (Clin Gastroenterol Hepatol 2017, Mayıs)**

Asetaminofen (APAP) toksisitesine ait klinik tablo oral alımdan 24 saat ile birkaç günden fazla sürede ortaya çıkabilir. Bu sürede APAP düzeyi tespit edilemeyebilir, tanının saptanması

zor olabilir. Bu alanda yapılan yeni bir gözlemsel kohort çalışmada; APAP ile oluşmuş akut karaciğer hasarlı hastalarda ortaya çıkan ve serumda bulunan APAP-protein eklentilerinin yeni hızlı immünosay yöntemi ile tespit edilebildiği gösterilmiştir. Bu çalışma, immünosay yönteminin yüksek rezolüsyonlu kromatografi ile karşılaştırıldığında (referans standart olarak) %100 sensitif ve %100 negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermiştir (14). Eğer bu sonuçlar gelecekteki klinik çalışmalar ile doğrulanırsa asetaminofene bağlı karaciğer hasarının belirlenmesi ve diğer nedenlerin dışlanması açısından kıymetli olacaktır.

### **Kolestatik Kaşıntılar İçin İleal Safra Asit Taşıyıcı İnhibitörlerin Kullanımı (Lancet 2017, Nisan)**

Kolestaz ile ilişkili kaşıntılar için mevcut tedavilerin etkinliği sınırlıdır. Primer biliyer kolanjitler için standart birinci basamak tedavi olan ursodeoksikolik asit kaşıntı için büyük oranda etkisizdir. İlk veriler safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını kesen ileal safra asidi taşıma (IBAT) inhibitörlerinin gelecekte etkili bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Kaşıntısı olan primer biliyer sirozlu 22 hastanın dahil edildiği randomize, plasebo kontrollü çapraz çalışmada, insan ileal safra asit transport selektif inhibitörü (IBAT) olan (GSK2330672) etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Tedaviden 2 hafta sonra hastaların total safra asidi ve konjuge safra asidi seviyelerinde ve kaşıntıda azalma tespit edilmiştir. İlaç yan etkisi olarak ilaç doz azaltımına veya kesilmeye neden olmayan diyare saptanmıştır (15). Kolestaz ilişkili kaşıntı tedavisinde IBAT inhibitörlerinin etkinliğini değerlendirmek için daha uzun süreli büyük çalışmalara gerek vardır.

### **PANKREATİK ve BİLİYER HASTALIKLAR**

#### **Akut Pankreatitte Erken Yeniden Beslenme (Ann Intern Med 2017, Haziran)**

Akut pankreatitte yeniden beslemenin en uygun zamanı sorusunun cevabı hala belirsizdir. Akut pankreatitli 948 hastayı içeren 11 randomize çalışmanın sistematik derlemesinde; erken ( $\leq 48$  saat) yeniden beslenmeye başlayan hastalarla, geç ( $>48$  saat) yeniden beslenmeye başlayan hastaların karşılaştırıldığı çalışmalar değerlendirilmiş. Erken yeniden beslenmenin semptomları arttırmadığı ve olumsuz etkilere yol açmadığı gösterilmiştir. Erken beslenmenin hafif-orta dereceli pankreatitleri içeren yedi çalışmanın dördünde hastanede

kalış süresini azalttığı gözlemlenmiştir. Ancak bu değerlendirmede aynı zamanda beslenme protokollerinde ve rapor edilen sonuçlarda belirgin bir heterojenite olduğu ve birçok

çalışmanın yanlışlık riski taşıdığı rapor edilmiştir (16). Akut pankreatitte erken enteral ( $\leq 48$  saat) beslenmenin faydalarını tanımlamak için ek randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors. *JAMA internal medicine*. 2016 Feb;176(2):172-4. PubMed PMID: 26751904.
2. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ open*. 2017 Jul 04;7(6):e015735. PubMed PMID: 28676480.
3. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. *The American journal of gastroenterology*. 2017 Feb;112(2):212-39. PubMed PMID: 28071659.
4. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):51-69 e14. PubMed PMID: 27102658.
5. Jung YS, Kim EH, Park CH. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on Helicobacter pylori eradication. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017 Jul;46(2):106-14. PubMed PMID: 28497487.
6. Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, Funao N, Nishimura A, Asaka M. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a phase III, randomised, double-blind study. *Gut*. 2016 Sep;65(9):1439-46. PubMed PMID: 26935876. Pubmed Central PMCID: 5036253.
7. Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, Dominguez Conde C, Dalgic B, Beser OF, et al. CD55 Deficiency, Early-Onset Protein-Losing Enteropathy, and Thrombosis. *The New England journal of medicine*. 2017 Jul 06;377(1):52-61. PubMed PMID: 28657829.
8. Kurolop A, Eshach-Adiv O, Hershkovitz T, Paperna T, Mory A, Oz-Levi D, et al. Loss of CD55 in Eculizumab-Responsive Protein-Losing Enteropathy. *The New England journal of medicine*. 2017 Jul 06;377(1):87-9. PubMed PMID: 28657861.
9. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine*. 2017 May 04;376(18):1723-36. PubMed PMID: 28467869.
10. Corley DA, Jensen CD, Quinn VP, Doubeni CA, Zauber AG, Lee JK, et al. Association Between Time to Colonoscopy After a Positive Fecal Test Result and Risk of Colorectal Cancer and Cancer Stage at Diagnosis. *Jama*. 2017 Apr 25;317(16):1631-41. PubMed PMID: 28444278.
11. Bourliere M, Gordon SC, Flamm SL, Cooper CL, Ramji A, Tong M, et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection. *The New England journal of medicine*. 2017 Jun 01;376(22):2134-46. PubMed PMID: 28564569.
12. Poordad F, Felizarta F, Asatryan A, Sulkowski MS, Reindollar RW, Landis CS, et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment. *Hepatology*. 2017 Aug;66(2):389-97. PubMed PMID: 28128852.
13. Bersoff-Matcha SJ, Cao K, Jason M, Ajao A, Jones SC, Meyer T, et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Annals of internal medicine*. 2017 Jun 06;166(11):792-8. PubMed PMID: 28437794.
14. Roberts DW, Lee WM, Hinson JA, Bai S, Swearingen CJ, Stravitz RT, et al. An Immunoassay to Rapidly Measure Acetaminophen Protein Adducts Accurately Identifies Patients With Acute Liver Injury or Failure. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017 Apr;15(4):555-62 e3. PubMed PMID: 27641661. Pubmed Central PMCID: 5528860.
15. Hegade VS, Kendrick SF, Dobbins RL, Miller SR, Thompson D, Richards D, et al. Effect of ileal bile acid transporter inhibitor GSK2330672 on pruritus in primary biliary cholangitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover, phase 2a study. *Lancet*. 2017 Mar 18;389(10074):1114-23. PubMed PMID: 28187915.
16. Vaughn VM, Shuster D, Rogers MAM, Mann J, Conte ML, Saint S, et al. Early Versus Delayed Feeding in Patients With Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Annals of internal medicine*. 2017 Jun 20;166(12):883-92. PubMed PMID: 28505667.