

Gastrointestinal Sistemde Anjiyodisplaziler

Hüseyin ATACAN¹, Arif Mansur COŞAR²

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Gastroenteroloji Bilim Dalı, Trabzon

GİRİŞ

Anjiyodisplazi, anormal damarsal yapılanma durumunu ifade eden genel bir kavramdır. Doğuştan, kalıtsal sendromlar ile birlikte erken yaşlarda ortaya çıkabileceği gibi, genellikle yaşamın ilerleyen dönemlerinde de ortaya çıkabilir. Anormal damar yapılanmaları, vücudun herhangi bir yerine oranla gastrointestinal sistemde (GİS) daha sık görülme eğilimindedir. GİS'deki vasküler patolojilerin tanısı sıklıkla endoskopik bulgular ile konulmaktadır (1). Bu vasküler lezyonlar, özellikle ileri yaşlarda ve antiagregan-antikoagülan kullananlarda; gizli veya aşikâr gastrointestinal kanamalara (GİK) neden olabilir.

Anjiyodisplaziler, gastrointestinal sistemde en sık görülen vasküler anomali olup; *anjiyodisplazi*, *arteriyo venöz malformasyon*, *anjiyoektazi* ve *vasküler ektazi* terimleri eş anlamlı olarak kullanılmıştır. **Telanjiektaziler**, anjiyodisplazilere anatomik olarak benzer olsa da genellikle sistemik veya konjenital hastalıklara eşlik etmesi nedeniyle anjiyodisplazilerden ayrılır. Bazı yazarlar genel terim olarak **anjiyoektaziyi** kullanır ve *kolonik lezyonlar için anjiyodisplazi* terimini saklı tutarlar.

Vasküler lezyonların isimlendirilmesinde karışıklığa yol açmamak için bazı kavramların anlaşılması önemlidir. Tablo 1'de vasküler terminoloji özetlenmiştir. Bu derlemede çoğu gastrointestinal kanalda kanamaya neden olabilen, klinik olarak önemli vasküler lezyonlar tartışılacaktır.

Vasküler anomaliler 3 ana başlıkta incelenebilir.

- 1. Vasküler tümör ya da anjiyomlar:** Hemanjiyom (benign), kaposi sarkomu veya anjiyosarkom (malign)
- 2. Konjenital ya da sistemik hastalık ilişkili vasküler anomaliler:** Klippel-Trénaunay-Weber sendromu, Ehlers-Danlos sendromu
- 3. Kazanılmış ve sporadik lezyonlar:** Anjiyodisplaziler, gastrik antral vasküler ektaziler (GAVE), radyasyon ilişkili vasküler ektaziler ve Dieulafoy lezyonları

GİS'deki anjiyodisplaziler endoskopik görünümüne göre; lokalizasyon, boyut ve sayıları temel alınarak da sınıflandırılmaktadır. Tablo 2'de bu özelliklere göre anjiyodisplazilerin sınıflandırılması özetlenmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

Gastrointestinal sistem anjiyodisplazileri (GİSA) sıklıkla 60 yaş üzeri hastalarda saptanmakla birlikte literatürde 30'lu yaşlarda görülen vakalar da bildirilmiştir (2,3). GİSA'nın prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Sağlıklı asemptomatik erişkinlerde (50 yaş üstü, ortalama yaş 62), tarama amacıyla kolonoskopik inceleme yapılan üç prospektif çalışmayı içeren bir analizde 964 hastanın 8'inde (%0,8) anjiyodisplazi saptanmıştır (4). GİSA; üst ve alt GİK epizodlarının, sırasıyla yaklaşık %20 ve %30'unu; ayrıca bu hastalarda tekrarlayan üst

Tablo 1. Vasküler terminoloji

Vas- Vasküler	(Vascular)	Damar (<i>Latince</i>)
Ange	(Angio)	Damar (<i>Yunanca</i>)
Ektasia	(Ectasia)	Bir kan damarının genişlemesine veya uzamasına yol açan süreci ifade eder (<i>Yunanca</i>)
Telanjiektazi	(Telangiectasia)	Bir damarın terminal yönünün (tele) dilatasyonundan kaynaklanan lezyon
Anjiyodisplazi	(Angiodysplasia)	Anormal olarak oluşan (dys, "kötü"; plasis, "kalıplanmış") damarın geliştiği lezyonu veya süreci tanımlamak için genel bir terim olarak kullanılır.
Arteriovenöz (AV) malformasyon	Arteriovenous (AV) malformation	Konjenital lezyonlardır.
Anjiyom	(Angioma)	Damarsal neoplazi

Tablo 2. Anjiyodisplazilerin sınıflandırılması

Lokalizasyon	Gastrik, duodenal, jejunal, ileal, kolonik.
Boyut	Küçük (<2 mm) Orta (2-5 mm) Büyük (>5 mm)
Sayı	Tek Multiple (2-10 lezyon) Diffüz (>10 lezyon)

GİK ataklarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Son dönem böbrek hastalığı, von Willebrand hastalığı ve aort darlığı olan hastalarda prevalans artmaktadır. Hastaların %40-60'ında, genellikle gastrointestinal sistemin ayrı bölümlerinde olmak üzere birden fazla anjiyodisplazi odağı bulunur. Kolon anjiyodisplazisinden kanama olduğu düşünülen bir vaka serisinde tekrarlayan kanama nedeni ile yapılan ileri araştırma esnasında vakaların %23'ünde ince bağırsak anjiyodisplazisi saptanmıştır (5). Bu veri; GİK tetkiki sırasında saptanan anjiyodisplastik bir oluşumun ancak aktif olarak kanadığı görüldüğünde güvenilir bir kanama odağı olarak kabul edilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Anjiyodisplazi ilişkili Durumlar

Yaşlı, GİK geçirmiş, son dönem böbrek hastalığı, von Willebrand hastalığı ya da aort darlığı gibi belirli predispozan durumları olan hastalarda anjiyodisplazi sıklığı artmış olarak bulunur.

1. Son dönem böbrek hastalığı

Son dönem böbrek hastalığında anjiyodisplazilerin sık görülme nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bir teoriye göre üremik etkiye bağlı olarak trombosit disfonksiyonu gelişmesi ve

buna bağlı olarak artan kanama riski nedeni ile bu hastalarda anjiyodisplazi daha sık saptanılmaktadır (6).

2. von Willebrand hastalığı

Anjiyodisplazi ile doğuştan veya edinilmiş von Willebrand hastalığı arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu ilişki son dönem böbrek hastalığı ilişkisine benzer şekilde, anjiyodisplazilerin altta yatan koagülasyon bozukluğu nedeniyle klinik olarak belirgin hale gelme durumunda artış ile ilişkilendirilebilir (7,8).

3. Aort stenozu

Dr. EC Heyde 1958 yılında aort stenozlu ve nedeni belirlenemeyen masif GİK'lı 10 hastadan oluşan bir seri yayınlamıştır. Daha sonra aort stenozu olan hastalarda anjiyodisplazi ve buna bağlı kanama arasındaki ilişki tespit edilince; aort stenozu olan hastalarda anjiyodisplazi kanaması **Heyde sendromu** olarak adlandırılmıştır (9). Literatürde, aort stenozu olan hastalarda aort kapak replasmanı sonrası anjiyodisplaziye bağlı kanamanın anlamlı miktarda azaldığının görülmesi iki durum arasındaki ilişkiye kanıt olarak gösterilmektedir (10).

HİSTOLOJİ-PATOFİZYOLOJİ

Anjiyodisplaziler morfolojik olarak tek başına endotel veya az miktarda düz kas ile birlikte endotel tarafından kaplanan dilate, ince duvarlı damarlardan oluşur. Genişlemiş arterler daha büyük anjiyodisplazilerde görülebilir ve arteriovenöz fistüller ile ilişkili olabilir. Bu durum bazı hastalarda kanamanın masif olmasına neden olabilir. Histolojik doğrulama genellikle zordur. Tek bir yüzey epitel tabakasıyla kaplanmış mukoza ve submukozada dilate damarlar gösterilebilir. Patofizyolojik

mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte *venöz obstrüksiyon hipotezine* göre; submukozal venlerin muskularis propria seviyesinde tekrarlayan aralıklı obstrüksiyonuna bağlı olarak drenaj alanlarında damar yapılanmalarında genişleme sonucu anjiyodisplazinin geliştiği öne sürülmektedir (11). Venöz obstrüksiyon hipotezi anjiyodisplazinin sıklıkla duvar geriliminin en yüksek olduğu sağ kolonda meydana geldiği gözlemlenmektedir. Bu artmış duvar gerilimi ince duvarlı damarları seçici olarak sıkıştırırken daha kalın duvarlı yüksek basınçlı arteriyollerden normal akışa izin verir.

SEMPTOM-KLİNİK PREZANTASYON

Anjiyodisplaziler, GİK değerlendirilmesi veya herhangi bir sebeple yapılan endoskopik inceleme sırasında insidental olarak tespit edilebilir. Kanama ile prezante olan olgularda kanama okkült olabileceği gibi hemodinamik instabilizasyona yol açarak yaşamı tehdit edecek derecelere de ulaşabilir. Kanama ile prezante olan olguların %90'ında kanamanın kendiliğinden durduğu tespit edilmekle birlikte, hastalarda tekrar kanama-kronikleşme eğiliminin artmış olduğu görülmüştür. Yeniden kanama nedenleri arasında; *alta yatan kalp kapak anomalileri, aritmi, sol ventrikül destek cihazları, kronik böbrek hastalığı, antikoagülan kullanımı, siroz, multipl GİSA varlığı ve hastanın GİSA kanaması geçirme öyküsü* bulunur. GİK; kolon, ince bağırsaklar ve mide dâhil olmak üzere gastrointestinal kanal içinde birçok bölgede ortaya çıkabilir. Kolonik lezyonlar sıklıkla sağ kolonda yerleşim gösterme eğilimindedir. Bir çalışmada görülme sıklığı; çekum %37, çıkan kolon %17, transvers kolon %7, inen kolon %7, sigmoid kolon %18, rektum %14 olarak bildirilmiştir (12). Nadir görülmekle birlikte anjiyodisplastik oluşumlar ince bağırsakta da bulunabilir ve bir meta-analizde ince bağırsak yerleşimli anjiyodisplastik oluşumlar yeniden kanama yönünden diğer lokalizasyonlara göre yüksek riskli bulunmuştur (13). GİK olan hastaların yaklaşık %5'inde, ilk yapılan üst ve alt GİS endoskopik incelemeleri ile belirgin bir odak tespit edilemediği, bu hastaların dörtte üçünde ince bağırsakta potansiyel bir kaynak bulunduğu rapor edilmiştir (14). İnce bağırsak vasküler lezyonları 40 yaşın üzerindeki hastalarda, ince bağırsak kökenli kanama epizodlarının yaklaşık %40'ından sorumlu tutulmaktadır. GİK sebeplerinin %4-7'si mide ve duodenum kaynaklı anjiyodisplazi oluşumlarıdır (15). Bu hastalarda anjiyodisplazi insidental olarak tespit edilebileceği gibi; gizli veya

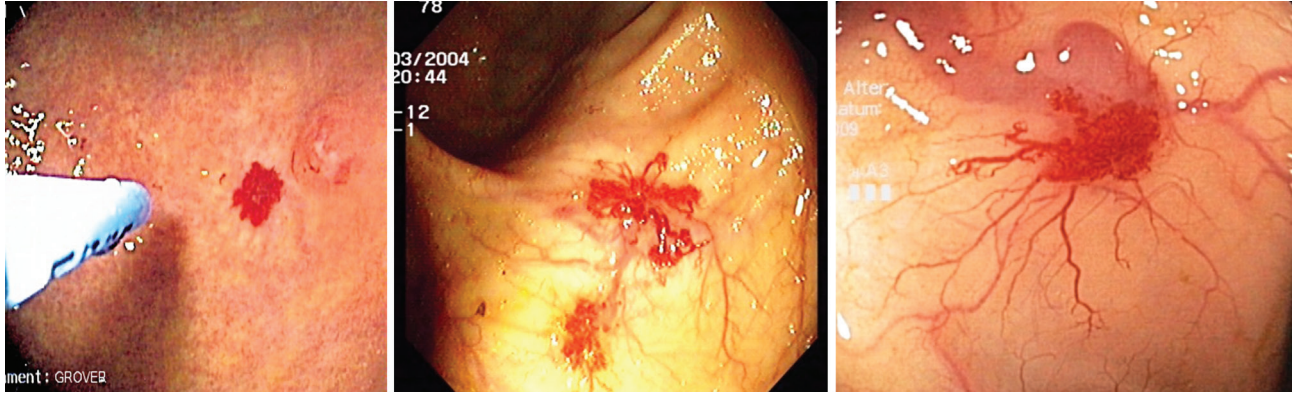
aşikar kanama tablolarının araştırılması esnasında da tespit edilebilir. Çeşitli endikasyonlar için yapılan üst endoskopi sırasında gastrik veya duodenal anjiyodisplazi tanısı alan 41 hastayı içeren bir çalışmada lezyonlar 11 hastada (%27) aşikâr kanama ve 9 hastada (%22) gizli kanama ile ilişkili bulunmuştur. Kalan 21 hastada (%51) gizli veya aşikâr kanama yoktu ve anjiyodisplazi insidental bulgu olarak kabul edildi (16).

TANI

Anjiyodisplazi genellikle GİK değerlendirmek için yapılan endoskopi ile teşhis edilir, ancak bazı durumlarda tespit için radyografik görüntüleme veya cerrahi gerekebilir. Tanı yaklaşımı klinik koşullara bağlı olarak bireyselleştirilmelidir. Örneğin; kan transfüzyonu gerektirmeyecek şekilde kanama ile prezante olan bir olguda, yapılan üst GİS endoskopi ve kolonoskopinin negatif olarak saptanması durumunda ileri tetkiklere başvurulması için acele edilmemelidir. Tanı yöntemleri şu şekilde sıralanabilir:

Endoskopik İncelemeler

Anjiyodisplazi tanısı için endoskopik seçenekler olarak üst GİS endoskopi, kolonoskopi, kapsül enteroskopi ve balonlu enteroskopi sayılabilir. Anjiyodisplazi gastrointestinal kanal boyunca farklı yerlerde yerleşebildiğinden tanı için endoskopik tekniklerin kombinasyonu gerekli olabilir. Anjiyodisplaziler karakteristik olarak küçük (5 ile 10 mm), düz, kiraz-kırmızı lezyonlar, eğrelti otu benzeri bir damar paterni ya da merkezi bir damardan yayılan ektazik kan damarları şeklinde görünür (Resim 1). Karakteristik görünüm kolonda daha belirgindir. Anjiyodisplazilerin saptanması için altın standart yöntem anjiyografi olmakla birlikte kolonoskopik inceleme de %80'i aşan oranlarda duyarlı kabul edilmektedir (16). İdeal bağırsak hazırlığına sahip olmayan veya lezyonların haustral bir kıvrımın arkasında yer aldığı hastalarda kolonoskopi sırasında anjiyodisplazinin tespiti zor olabilir. Ek olarak opioid sedasyonunun uygulanması nedeniyle geçici olarak azalan mukozal kan akımı anjiyodisplaziyi daha az görünür hale getirebilir. Bu nedenle bir opioid antagonistinin uygulanmasının veya işlem sırasında havanın geri çekilmesinin lezyonların görünürlüğünü/belirlenebilmesini artırması olasıdır. Gizli-aşikâr kanama veya demir eksikliği anemisi nedeni ile kolonoskopi yapılan 60 yaşından büyük 144 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 12 hastada (%8) anjiyodisplazi tespit edilmiştir. Çekuma



Resim 1. Çeşitli gastrointestinal anjiyektazi örnekleri.

ulaştıktan sonra hastalara *nalokson hidroklorür* (intravenöz olarak 0.4 ile 0.8 mg) verilmesini takiben daha önce anjiyodisplazi tespit edilemeyen 4 hastada daha anjiyodisplazi tespit edilmiştir (17).

Radyolojik Görüntüleme

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans anjiyografi, anjiyodisplaziyi teşhis etmede bir diğer yöntem olarak görülmektedir. BT anjiyografik görüntülemeyi standart anjiyografi ve kolonoskopik yöntemle kıyaslamayı amaçlayan 26 kolonik anjiyodisplazi şüphesi olan hasta grubunda yapılan bir çalışmada BT anjiyografi, kolonoskopiye oranla %70 duyarlı olarak saptanmıştır (18). Standart anjiyografi ile karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık görülmemiştir. Tekrarlayan GİK veya persistan demir eksikliği anemisi vakalarında minimal invaziv yollarla (örn. endoskopi ve BT anjiyografi) etiolojinin belirlenemediği vakalarda anjiyografi diagnostik ve küratif olarak kullanılabilir.

İntraoperatif Enteroskopi

Endoskopik ve radyografik değerlendirmelerin sonuçsuz kaldığı bazı hastalarda kanama, ileri değerlendirme gerektirebilir. Bu durumda intraoperatif enteroskopi bir yaklaşım olarak öngörülmektedir. Enteroskopi sırasında, değerlendirilen bağırsak segmentinde, endoskopik probun temasına sekonder mukozal abrazyonlar olabileceğinden, endoskopun temasında önce muhtemel alanlar dikkatlice değerlendirilmelidir (19). Kolonoskopik incelemede olduğu gibi, akut GİK olan hastalarda, özellikle anemi, hipotansiyon varlığı veya inceleme sırasında opiatların verildiği durumlarda, ince bağırsak anjiyodisplazisinin görülmesi bu işlemden de çok zor olabilir.

TEDAVİ

GİSA yönetimine ilişkin kararlar büyük ölçüde teşhis edildiği klinik duruma bağlıdır. Örneğin kanama ile ilişkili semptomları olmayan, rastlantısal olarak bulunan lezyonlar için tedaviye gerek yoktur; bu lezyonların gelecekte kanama riski azdır ve çoğu asemptomatik olarak kalır. (20). Öte yandan rutin bir endoskopik inceleme sırasında anjiyodisplazi saptanan bir hastanın kolonunda veya gastrointestinal kanalın başka bölümlerinde muhtemelen saptanmamış lezyonları bulacaktır (21). İnvaziv tedavi alternatifleri, lezyonların büyüklüğüne, sayısına veya anemi ve kan kaybının klinik ciddiyetine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Anjiyodisplazilerin tedavisinde çeşitli girişimleri değerlendiren prospektif, randomize, kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar nispeten azdır. Bu nedenle tedavi verilerinin çoğu vaka serilerine dayanmaktadır.

Endoskopik Yaklaşım

Anjiyodisplazi tedavisinde yaygın olarak elektrokoagülasyona dayalı endoskopik yaklaşımlar kullanılmaktadır. Seçilecek yaklaşım; lezyonun konumuna, endoskopistin deneyimine ve eldeki ekipmanlara bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Argon plazma koagülasyon (APC)

Elektrik akımı ve argon gazının senkronizasyonu ile uygulanır. Argon gazı iyonize olur ve yüksek frekans akımının doğrudan temas olmaksızın hedef lezyon veya dokuya iletilmesine izin verir. Anjiyodisplazi tedavisinde en yaygın kullanılan yöntem haline gelmiştir. Aynı zamanda gastrointestinal kanaldaki diğer kanayan ve kanamayan lezyonlar için de kullanılmaktadır. APC'nin önemli bir avantajı, hayvan çalışmalarında sıklıkla

vurgulanan doku yaralanma derinliğinin sınırlı olması özelliğidir (22). İnce bağırsakta anjiyodisplazilerin tedavisinde balonlu enteroskopi kullanılarak APC'nin güvenliğini, etkinliğini ve uzun dönem sonuçlarını değerlendiren bir çalışmada yeniden kanama oranları %11-19 arasında değişmekte olup 18 aya kadar uzatılan takip sürelerinde ciddi komplikasyon saptanmamıştır (23). Kolonik anjiyodisplazi tedavisinde APC'nin performansı 100 hasta üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada ortaya konulmuştur. İşlem sonrası hastaların %90'ında aktif kanamanın durduğu, bir hastada kontrol altına alınamayan kanama nedeni ile operasyon gerektiği, tedavi sonrası ortalama hemoglobin düzeylerinin yükseldiği, 1 ve 2 yıllık izlemede tekrar kanama oranının sırasıyla %2 ve %10 olduğu ve işlemlerin %1,7'sinde çeşitli komplikasyonlar meydana geldiği bildirilmiştir (24).

Elektrokoagülasyon

1980'li yılların başında anjiyodisplazi tedavisinde ilk kullanılan yöntem *hot-biyopsi forsepsleri* ile uygulanan monopolar elektrokoagülasyon yöntemi idi. Güncel pratikte yüksek oranda görülen perforasyon oranları nedeni ile önerilmemektedir (vakaların %9'unda inen kolon ve çekum bölgesinde perforasyon görülmüştür) (25). 1980'lerin sonlarında anjiyodisplazi tedavisi için *kontakt prop* uygulamaya girmiştir ve halen güncel pratikte de kullanılmaktadır. Günümüzde ticari olarak temin edilebilen birkaç cihaz bulunmaktadır: Elektrik akımı ile ısıtılan ve basınç uygulayarak dokuya doğrudan ısı transferine izin veren bir iç bobin içeren monopolar bir cihaz olan *HeatProbe (Olympus, Japonya)* özellikle uzak doğuda sıklıkla kullanılmaktadır. Bir diğer örnek ise iki kutuplu bir cihaz olan *GoldProbe (Boston Scientific)*'dir. Bipolar probun ucundaki iki elektrot arasında akan bir akım ile ısı açığa çıkar. Doku hasarı yüzey alanı ve perforasyon riski bu uygulama ile azalmaktadır (26).

Kontakt proplar ve APC ile termal ablasyon, anjiyodisplazi tedavisinde benzer etki profilleri ile kullanılmaktadır. Perforasyon da dahil olmak üzere komplikasyonlar her iki teknikte de bildirilmiştir. Bununla birlikte APC'nin etkinliğini ve güvenliğini destekleyen yayınlanmış kanıt miktarı, kontakt proplarinkiler ile karşılaştırıldığında çok daha fazladır. Her iki teknik de çekum ve çıkan kolonda dikkatli kullanılmalıdır. İleriye dönük karşılaştırmalı çalışmaların mevcut olmadığından hali hazırda APC'nin ilk seçenek olarak kullanımı önerilmektedir (27).

Endoskopik ligasyon

Multi band ligasyon cihazları ile gastrik anjiyodisplazi kanamasının başarılı tedavisi birkaç vaka serisinde ortaya konmuştur (28). Prospektif tek bir çalışmada ciddi komplikasyonlar bildirilmemiştir ve etkinlik bipolar elektrokoagülasyona eşdeğer bulunmuştur (29). Ljubici ve arkadaşları üst gastrointestinal sistem anjiyodisplazili 11 hastada yeni ayrılabilir mini loop ligasyon cihazını kullanmıştır. Ligasyon sonrası sadece tek bir vakada endoskopik müdahale gerektirecek duodenal ülser kanaması bildirilmiştir (30). Endoskopik multiband ligasyonu ile ince bağırsak anjiyodisplazisine sekonder kanaması olan 14 hastada hemostaz sağlanmıştır, bununla birlikte ortalama 18 aylık takip süresi boyunca hastaların %43'ünde yeniden kanama gözlenmesi, tekniğin uzun vadeli etkinliği konusunda şüphelerin devamına yol açmaktadır (31).

Anjiyografi

Genellikle endoskopik tedavinin başarısız olduğu veya endoskopinin uygun bir seçenek olmadığı aktif GİK olan hastalarda endikedir. Cerrahinin yüksek riskli olduğu hastalarda cerrahiye alternatif işlem ya da cerrahi öncesi lezyon lokalizasyonu amacı ile göz önünde bulundurulmalıdır. Perfüzyonun azaltılması amacı ile lezyon bölgesine *intraarteriyel vasopresinin infüzyonu* kanama kontrolünün sağlanmasında etkin bir yöntem olabilir. Bu yöntemdeki yüksek tekrar kanama oranlarına ek olarak vazokonstriksiyon ve iskemiye yol açan sistemik komplikasyonlara ilişkin endişeler de vardır. Koroner arter hastalığı, şiddetli hipertansiyon, periferik vasküler hastalık ve aritmileri olan bireylerde bu işlem kontrendikedir. Bununla birlikte özellikle erişilemeyen lezyonlarda faydalı alternatif yöntem olarak görülmektedir. "*Süper selektif trans kateter embolizasyon*" anjiyodisplazi ile ilişkili kanama tedavisi için mevcut anjiyografik yöntemdir. En yaygın kullanılan maddeler *biyo-çözünür özellikli jelatin, sünger ve mikrokoillerdir*. Diğer seçenekler arasında *polivinil alkol ve siyanoakrilat* gibi sıvı maddeler bulunur. Bu teknik nispeten düşük yeniden kanama oranları ile hastaların %80-90'ında başarılı bulunmuştur. Tekrar kanama meydana gelirse embolizasyon tekrarlanabilir. Genel olarak komplikasyonlar hastaların yaklaşık %5-9'unda görülebilirken, modern tekniklerle hematoma, arter diseksiyonu, tromboz, psödo-anevrizma oluşumu ve bağırsak enfarktüsü gibi ciddi komplikasyonlar %2'nin altında rapor edilmektedir (32,33).

Cerrahi

Endoskopik ve anjiyografik tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler anjiyodisplazik kanaması olan hastalarda operatif müdahale ihtiyacında belirgin bir azalmaya neden olmuştur. Cerrahi rezeksiyon diğer alternatifler tarafından kontrol edilmeyen akut, şiddetli kanaması, sürekli kan transfüzyonu ihtiyacı ve tekrarlayan kronik kanaması olan veya kanama kaynağı net olarak ortaya konulamayan hastalar için düşünülmelidir. Cerrahi küratif yöntemdir; fakat preoperatif dönemde lokalizasyonun doğru şekilde belirlenmesi gastrointestinal kanalları başka yerlerinde olabilen ve gözden kaçırılan lezyonlardan kanama tekrarı riski açısından önem taşır.

Farmakolojik Tedavi

Anjiyodisplazilerin endoskopik, anjiyografik ve cerrahi teknikler kullanılarak yapılan tedavisi, ciddi komplikasyonlarla ilişkili olabilir ve bazen GIK nüksetmesini önlemede etkisiz kalabilir. Bu durum özellikle ince bağırsak gibi tüm lezyonların kesin lokalizasyonunun saptanmasının genellikle zor olmasından kaynaklanabilir. Bu nedenle, yüksek komplikasyon riski içeren komorbiditeleri olan, diğer tedavi yöntemlerine cevap alınmayan hastalarda tercih edilebilecek güvenli ve uygun maliyetli bir farmakolojik ajan alternatif bir tedavi seçeneği olabilir (34).

Hormonoterapi

Literatürde yaygın ve sporadik kanamalı anjiyodisplazisi olan hastaların yönetiminde kombine hormon tedavisinin (*östrojen ve progesteron*) etkinliğini değerlendiren, çoğu 1990 ve 2001 yılları arasında yayınlanan çalışmalar bulunmaktadır (35). Çalışma metodolojilerinde zayıflıklar olmakla birlikte ortak sonuç, kanama epizodlarının ve transfüzyon gereksinimlerinin azaldığı yönündedir (31-36).

Talidomid

Vasküler endotelial growth faktörün (VEGF) ekspresyonunu baskılayıp anjiyogenezini inhibe ederek etki eder. Anjiyodisplaziye bağlı kronik kanamanın tedavisinde etkinliği ilk olarak, son on yılda yayınlanan birçok vaka raporunda ve vaka serisinde gösterilmiştir. Tedavi sonrası anjiyodisplazi sayısının ve boyutunun azaldığı da bildirilmiştir (37). Kontrollü bir çalışmada tüm katılımcılar başlangıçta 1 yıl boyunca gözlenmiş ve daha sonra 4 ay boyunca günlük 100 mg oral talidomid veya 100 mg oral demir tedavisi almak üzere randomize

edilmiştir. Çalışmanın ilk değerlendirmesinde tedaviye yanıt; kanama ataklarında en az %50 azalma olarak ön görülmüştür. Yanıt oranı talidomid grubunda (%71), demir tedavisi verilen kontrol grubundan (%4) anlamlı derece yüksek bulunmuştur (38).

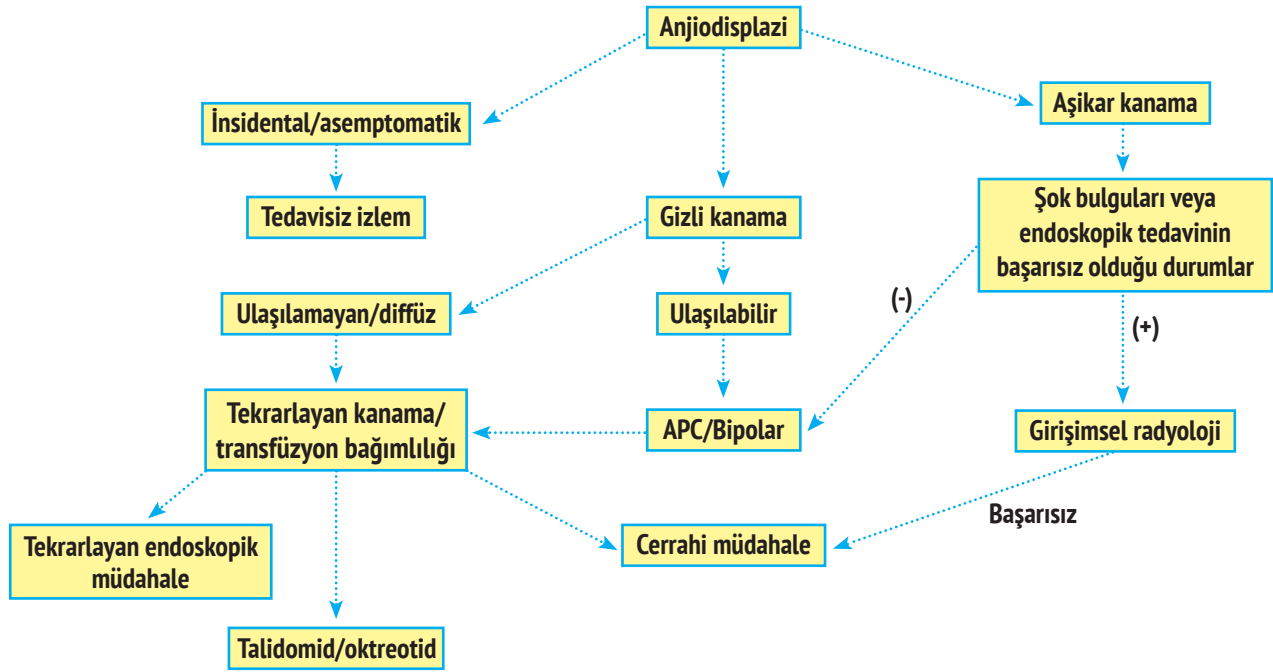
Oktreotid

Somatostatin analogu oktreotidin anjiyodisplazi kanamaları üzerindeki etkisinin; VEGF'nin down-regülasyonu ile *anjiyogenez inhibisyonu, vasküler dirençte artış, azalmış splanknik kan akımı ve artan trombosit agregasyonu* dâhil olmak üzere çeşitli mekanizmalara bağlı olduğu düşünülmektedir (39). Anjiyodisplazi yönetimindeki rolü prospektif randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiş olmakla birlikte çoklu vaka serileri etkin olduğunu göstermiştir (40-42). Bon ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kronik tekrarlayan kanaması olan 15 hastada oktreotid değerlendirilmiş ve uzun etkili formunun 6 ay boyunca ayda 20 mg IM uygulaması ile kanama epizodlarında ve transfüzyon gereksiniminde anlamlı bir azalma görülmüştür (43). Bu sonuç oktreotidin anjiyodisplazi kaynaklı tekrarlayan kronik kanaması olan hastaların tedavisinde yararlı ve kullanılabilir bir yöntem olduğunu göstermektedir. İyi tolere edilebilmesi ve ciddi yan etkilerinin bulunmamasının yanında özellikle IM olarak ayda bir kez kullanılabilir olması hasta uyumu artıran olumlu bir diğer yönüdür.

Anjiyodisplazi tespit edildiğinde uyulacak bir algoritim örneği Şekil 1'de özetlenmiştir.

Yeni terapötik ajanlar

Bevacizumab (Avastin), yeni biyolojik antianjiyojenik ajanlar üzerinde en çok çalışılanıdır. Bu ajan, proteine doğrudan bağlanarak VEGF inhibisyonu sağlar. Ligandın reseptöre bağlanmasının ardından anjiyogenezini inhibe ederek etki gösteren rekombinant bir monoklonal antikordur (44-46). Bir vaka serisi çalışmasında, endoskopik tedavi ile başarı sağlanamayan, GİSA'ya bağlı kanamalı 3 hastaya bevacizumab verilmesinin ile bazı yararlar sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalara ilk doz için 10 mg/kg ve sonraki 2 doz için 5 mg/kg olmak üzere 3 kere bevacizumab infüzyonu verilmiş. 4,5 aylık takipte, her 3 hastanın da hemoglobin seviyelerinde düzelme (%17,6 artış), transfüzyon sayısında azalma (%61,7) ve kanamaya bağlı daha az hastaneye yatış olduğu görülmüş (47). Bununla birlikte bevacizumab'ın gecikmiş yara iyileşmesi, arteriyovenöz



Şekil 1. Anjiyodisplazi tespit edildiğinde uyulacak bir algoritim örneği (49).

tromboembolik olaylar, nefrotik sendrom, hipertansif kriz, gastrointestinal perforasyon, konjestif kalp yetmezliği, hemoraji gibi ciddi, ölümcül olabilen komplikasyonları olabileceği akılda tutulmalıdır.

Potansiyel/gelecek tedaviler

GİSA gelişiminde rol oynayan biyobelirteçlerin tespiti, GİSA'ya sekonder kanama gelişen olguların tedavisinde yeni gelişmelere kapı aralayabilir. Holleran ve arkadaşları, serum örnekleri ve doku biyopsileri kullanarak GİSA'lı hastalarda anjiyogenik faktörlerin ekspresyonunu [VEGF, endoglin, angiopietin-1 (Ang-1), angiopietin-2 (Ang-2)], platelet-derived growth factor (PDGF), tümöz nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa)] incelemişler. GİSA'lı 40 hasta ve 40 kontrol grubundan oluşan çalışmada, serumda Ang-1'in Ang-2'ye oranının GİSA'lı hastalarda kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermişler. Ang-2, GİSA doku örneklerinde kontrole kıyasla yüksekmış ve Ang-1/Ang-2 oranı kontrollere göre daha düşükmüş. Bu anjiyopietin yolu ile GİSA arasında bağlantı kurulan ilk literatür çalışmasıdır. GİSA'larının medikal tedavisinde yeni bir ufuk açması beklenilmektedir (48).

SONUÇ

Anjiyodisplazi gastrointestinal kanalın en yaygın vasküler malformasyondur. En sık olarak yaşlı hastalarda saptanır ve daha sıklıkla çekum ve çıkan kolonda yer alır. Hastaların çoğunluğu gastrointestinal kanalın bir veya daha fazla bölgesinde, birden fazla lezyona sahiptir. Klinik prezentasyon; asemptomatik seyirden yaşamı tehdit eden aşırı kanamaya kadar değişebilir. Aort stenozu, kronik renal yetmezlik ve von Willebrand hastalığı ile anjiyodisplazili lezyonların kanama artışı arasında ilişki kurulmuştur ve yeni kanıtlar kompleks mekanizmalar ile bu ilişkiyi destekler niteliktedir. Günümüzde endoskopik yaklaşım lezyonların teşhis ve tedavisinde tercih edilen yöntemdir. APC en uygun ve maliyet efektif endoskopik tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Talidomid ve oktreotid gibi farmakolojik tedaviler seçilmiş hasta gruplarında kar/zarar oranı dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra ikinci bir tedavi yöntemi olarak tercih edilebilir. Ağır kanaması olan hastalarda anjiyografik yaklaşım etkin bir tanı ve tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Özellikle tekrarlayan inatçı GİSA'lı hastaların tedavisinde halen optimal bir yöntem belirlenememiş ve bu konuda prospektif kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Schmit A, Van Gossum A. Proposal for an endoscopic classification of digestive angiodysplasias for therapeutic trials. The European Club of Enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 1998; 48:659.
- Gunnlaugsson O. Angiodysplasia of the stomach and duodenum. *Gastrointest Endosc* 1985;31:251-4.
- Jesudason SR, Devasia A, Mathen VI, et al. The pattern of angiodysplasia of the gastrointestinal tract in a tropical country. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:525-31.
- Fouch PG, Rex DK, Lieberman DA. Prevalence and natural history of colonic angiodysplasia among healthy asymptomatic people. *Am J Gastroenterol* 1995;90:564-7.
- Steger AC, Galland RB, Hemingway A, et al. Gastrointestinal haemorrhage from a second source in patients with colonic angiodysplasia. *Br J Surg* 1987; 74:726-7.
- Chalasanani N, Cotsonis G, Wilcox CM. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure: role of vascular ectasia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2329-32.
- Duray PH, Marcal JM Jr, LiVolsi VA, et al. Gastrointestinal angiodysplasia: a possible component of von Willebrand's disease. *Hum Pathol* 1984;15:539-44.
- Alhumood SA, Devine DV, Lawson L, et al. Idiopathic immune-mediated acquired von Willebrand's disease in a patient with angiodysplasia: demonstration of an unusual inhibitor causing a functional defect and rapid clearance of von Willebrand factor. *Am J Hematol* 1999; 60:151-7.
- Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis (letter). *N Engl J Med* 1958;259:196.
- King RM, Pluth JR, Giuliani ER. The association of unexplained gastrointestinal bleeding with calcific aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1987;44:514-6.
- Boley SJ, Di Biase A, Brandt LJ, Sammartano RJ. Lower intestinal bleeding in the elderly. *Am J Surg* 1979;137:57-64.
- Höchter W, Weingart J, Kühner W, et al. Angiodysplasia in the colon and rectum. Endoscopic morphology, localisation and frequency. *Endoscopy* 1985;17:182-5.
- Jackson CS, Gerson LB. Management of gastrointestinal angiodysplastic lesions (GIADs): a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:474-83.
- Raju GS, Gerson L, Das A, et al. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133:1697-717.
- Gunnlaugsson O. Angiodysplasia of the stomach and duodenum. *Gastrointest Endosc* 1985;31:251-4.
- Marwick T, Kerlin P. Angiodysplasia of the upper gastrointestinal tract. Clinical spectrum in 41 cases. *J Clin Gastroenterol* 1986;8:404-7.
- Brandt LJ, Spinnell MK. Ability of naloxone to enhance the colonoscopic appearance of normal colon vasculature and colon vascular ectasias. *Gastrointest Endosc* 1999;49:79-83.
- Junquera F, Quiroga S, Saperas E, et al. Accuracy of helical computed tomographic angiography for the diagnosis of colonic angiodysplasia. *Gastroenterology* 2000;119:293-9.
- Averbach M, Marques OW Jr, Corrêa PA, et al. Small-bowel angiodysplasia and intestinal bleeding: a diagnostic challenge. *Gastrointest Endosc* 2006;64:1008; discussion 1009.
- Fouch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2145-6.
- Duray PH, Marcal JM Jr, LiVolsi VA, et al. Small intestinal angiodysplasia in the elderly. *J Clin Gastroenterol* 1984;6:311-9.
- Goulet CJ, Disario JA, Emerson L, et al. In vivo evaluation of argon plasma coagulation in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2007;3:457-62.
- Godeschalk MF, Mensink PB, van Buuren HR, Kuipers EJ. Primary balloon-assisted enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding: findings and outcome of therapy. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:195-200.
- Olmos JA, Marcolongo M, Pogorelsky V, Varela E, Davolos JR. Argon plasma coagulation for prevention of recurrent bleeding from GI angiodysplasias. *Gastrointest Endoscope* 2004;6:881-6.
- Richter JM, Christensen MR, Colditz GA, Nishioka NS. Angiodysplasia. Natural history and efficacy of therapeutic interventions. *Dig Dis Sci* 1989;34:1542-6.
- Naveau S, Aubert A, Poynard T, Chaput JC. Long-term results of treatment of vascular malformations of the gastrointestinal tract by neodymium YAG laser photocoagulation. *Dig Dis Sci* 1990;35:821-6.
- Laine L. Therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. Bipolar/multipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* 1990;36(5 Suppl):S38-41.
- Asge Technology Committee, Conway JD, Adler DG, Diehl DL, et al. Endoscopic hemostatic devices. *Gastrointest Endosc* 2009;69:987-96.
- Ertekin C, Taviloglu K, Barbaros U, Guloglu R, Dolay K. Endoscopic band ligation: alternative treatment method in nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2002;12:41-5.
- Matsui S, Kamisako T, Kudo M, Inoue R. Endoscopic band ligation for control of nonvariceal upper GI hemorrhage: comparison with bipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc* 2002;55:214-8.
- Ljubicic N. Endoscopic detachable mini-loop ligation for treatment of gastroduodenal angiodysplasia: case study of 11 patients with long-term follow-up. *Gastrointest Endosc* 2004;59:420-3.
- Junquera F, Brullet E, Campo R, Calvet X, Puig-Divi V, Vergara M. Usefulness of endoscopic band ligation for bleeding small bowel vascular lesions. *Gastrointest Endosc* 2003;58:274-9.
- Schenker MP, Duszak R Jr, Soulen MC, et al. Upper gastrointestinal hemorrhage and transcatheter embolotherapy: clinical and technical factors impacting success and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:1263-71.
- Mirsadraee S, Tirukonda P, Nicholson A, Everett SM, McPherson SJ. Embolization for non-variceal upper gastrointestinal tract haemorrhage: A systematic review. *Clin Radiol* 2011;66:500-9.
- Jarbandhan S, van der Veer WM, Mulder CJ. Double-balloon endoscopy in the diagnosis and treatment of hemorrhage from retrovalvular angiodysplasias. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:333-4.
- www.uptodate.com (Angiodysplasia of the gastrointestinal tract) Son güncelleme: 24 Ağustos 2018
- Bauditz J, Lochs H, Voderholzer W. Macroscopic appearance of intestinal angiodysplasias under antiangiogenic treatment with thalidomide. *Endoscopy* 2006;38: 1036-9.
- Lewis BS, Salomon P, Rivera-MacMurray S, Kornbluth AA, Wenger J, Waye JD. Does hormonal therapy have any benefit for bleeding angiodysplasia? *J Clin Gastroenterol* 1992;15:99-103.

39. Ge ZZ, Chen HM, Gao YJ, et al. Efficacy of thalidomide for refractory gastrointestinal bleeding from vascular malformation. *Gastroenterology* 2011;141:1629-37.
40. Szilagyi A, Ghali MP. Pharmacological therapy of vascular malformations of the gastrointestinal tract. *Can J Gastroenterol* 2006;20:171-8.
41. Almadi M, Ghali PM, Constantin A, Galipeau J, Szilagyi A. Recurrent obscure gastrointestinal bleeding: dilemmas and success with pharmacological therapies. Case series and review. *Can J Gastroenterol* 2009;23:625-31.
42. Blich M, Fruchter O, Edelstein S, Edoute Y. Somatostatin therapy ameliorates chronic and refractory gastrointestinal bleeding caused by diffuse angiodysplasia in a patient on anticoagulation therapy. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:801-3.
43. Bon C, Aparicio T, Vincent M, et al. Long-acting somatostatin analogues decrease blood transfusion requirements in patients with refractory gastrointestinal bleeding associated with angiodysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:587-93.
44. Baldeosingh K, Jackson C, Olafsson S. Bevacizumab as a novel treatment for gastrointestinal angioectasias. Las Vegas (NV): American College of Gastroenterology; 2012. Program No. P727; Annual Scientific Meeting Abstracts.
45. Mitchell A, Adams LA, Mac Quillan G, et al. Bevacizumab reverses need for liver transplantation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Liver Transpl* 2008;14:210-3.
46. Buscarini E, Manfredi G, Zambelli A. Bevacizumab to treat complicated liver vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a word of caution. *Liver Transpl* 2008;14:1685-6.
47. Dabak V, Kuriakose P, Kamboj G, et al. A pilot study of thalidomide in recurrent GI bleeding due to angiodysplasias. *Dig Dis Sci* 2008;53:1632-5.
48. Holleran G, Hall B, O'Regan M, et al. Expression of angiogenic factors in patients with sporadic small bowel angiodysplasia. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:831-6.
49. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:15-34.



**MARTIN LUTHER
(1483-1546)**

Dünyayı değiştirmek istiyorsanız, elinize kaleminizi alın ve yazmaya başlayın.