

Endomikroskopi: İn Vivo Histopatoloji

Endomicroscopy: In Vivo Histopathology: Review

Yusuf ÜSTÜN,^a
Fatih KARAAHMET,^a
Yusuf COŞKUN,^a
Şahin ÇOBAN,^a
İlhami YÜKSEL^a

^aGastroenteroloji Kliniği,
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 27.08.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 12.11.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yusuf ÜSTÜN
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Gastroenteroloji Kliniği, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
yusufus@hotmail.com

ÖZET Gastrointestinal sistem malignitelerinde semptomatik tablo gelişmeden önce tanı konmasının sağkalım uzattığı gösterilmiştir. Bu hedefe yönelik olarak uygulanan tarama programlarındaki altın standart yöntem konvansiyonel videoendoskopidir. Konvansiyonel videoendoskopinin rezolüsyonu ile görülebilir olmadan önceki gelişme döneminde iken neoplaziyi yakalamak sağkalım için ek yarar sağlayacaktır. Bunun için kullanılmakta olan kromoendoskopi ve magnifikasyon endoskopi sistemleri biyopsi alınacak lezyon veya bölgeyi hedeflemede yarar sağlasa da, patolojik inceleme gerekliliğini son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterdiği gibi ortadan kaldıramamıştır. Yakın zamanda kullanılmaya başlanan endomikroskopi tekniği ile gastroözofageal reflü hastalığı, mide patolojileri, inflamatuvar barsak hastalığı ve kolorektal neoplazilerin erken dönem tanı ve izleminde ümit veren sonuçlar bildirilmiştir. Bu teknikte hedef doku yaklaşık 1000 kat büyütülerek lensin dokuya temas seviyesinde yakınlığı ile beyaz ışık mikroskopisindeki benzer şekilde görüntü dijital ortama aktarılarak değerlendirilmektedir. Görüntünün hücresel düzeyde değerlendirilebilir olması için de floresein (sistemik) ve acriflavine hidroklorür (topikal) gibi kontrast ajanları kullanılmaktadır. Bu teknikle, patolojik değerlendirmede sağlanan rezolüsyona yakın mikroskopik inceleme yapılabilmektedir. Bu yaklaşım “in vivo histopatoloji” veya “optik biyopsi” olarak da adlandırılmaktadır. Yararlarından biri, yeterli donanım ve uzmanlığın sağlandığı ekipman ve ekiple konvansiyonel histopatolojik prosedürün gecikmesinden kurtulmaktır. Buna ek olarak, özellikle preneoplastik evrelerde olan ve yeri belirlenmiş lezyonların izleminde ciddi yarar sağlayacağı düşünülmektedir. Bunun yanında tekniğin hâlihazırda pahalı bir sisteme ihtiyaç duyması ve eğitilmiş uzman gerekliliği de göz önünde tutulmalıdır. Bu çalışma ile söz konusu tekniğin ve uygulamalarının gelişimi ve geldiği durum değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Özofagus tümörleri; Barrett özofagusu; endoskopi, gastrointestinal

ABSTRACT It has been previously reported that diagnosing gastrointestinal malignancies in the pre-symptomatic stages prolongs the survival. In the current screening programs, aiming this goal, conventional white-light endoscopy is still the gold standard. To detect the neoplasia before reaching the size of standart white-light endoscopic resolution is crucial for favorable outcomes. Although it has passed two decades since the advent of clinical use of chromoendoscopy and magnification endoscopy techniques there is stil need for ex-vivo pathological investigation for the final malignancy diagnosis. Early studies using recently developed imaging modality, endomicroscopy, have reported successful results competing with the results of conventional pathological evaluation. This technique allows about x1000 magnification of the target tissue and requires close contact of the lens within the target tissue. During the procedure pictures of the tissue are captured, in digital means, continuously. In the context of the procedure fluorescein (i.v.) and acriflavine hydrochloride (topical) are used to make details visible at cellular level. This technique allows the evaluation of the histopathological features at a resolution and quality approaching to those of white-light endoscopy. One of the advantages of this technique is to shorten the time needed for the final diagnosis in comparison to conventional histopathological procedures. It has been suggested that using this modality gastrointestinal system mucosa can be investigated with similar accuracy of pathological investigation. In this paper we aimed to review the technique and current status as well as the future prospects for this novel modality.

Key Words: Esophageal neoplasms; Barrett esophagus; endoscopy, gastrointestinal

Çeşitli retrospektif çalışmalar, gastrointestinal sistem kanserli olgulardan endoskopik inceleme ile saptananlarda semptomatik halde gelenlere göre sağkalımın daha uzun olduğunu göstermiştir.^{1,2}

Konvansiyonel videoendoskopi her ne kadar sürveyansta altın standart olsa da, bize sağlayabileceği yarar, yüzeysel mukozadaki değişiklikler ve altta yatan hastalığın neden olduğu klinik değişikliklerle sınırlıdır.³ Eksternal görüntüleme yöntemleri [bilgisayarlı tomografi (BT) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise henüz biyopsi yönlendirmesini sağlayabilecek bir rezolüsyon sağlayamamaktadır.

Magnifikasyon endoskopi sistemleri genelde kromoendoskopi, dar bant görüntüleme [narrow band imaging, (DBI)] veya otofloresans endoskopi ile birlikte kullanılarak, gastrointestinal sistemdeki şüpheli alanların tanımlanması için detaylı yüzey analizine olanak tanımaktadır. Buna karşılık gastrointestinal sistem hastalıklarının çoğunluğunda kesin tanı için histolojik inceleme halen altın standarttır.⁴

Batı dünyasında gastroözofageal reflü (GÖR) hastalığı ve Barrett özofagusu (BÖ) sıklığı giderek artmaktadır. Günümüze dek yayımlanan çalışmaların çoğunluğunu eroziv özofajit ve komplikasyonları olan striktürler ve BÖ oluşturuyor olsa da, reflü semptomları olan hastaların büyük çoğunluğunda endoskopik özofajit bulgusuna rastlanmaktadır. Bugün artık endoskopi pozitif reflü hastaları ile endoskopi negatif olan hastaların reflü paternleri, semptomlarının şiddeti, hayat kalitesindeki bozulma ve gerekli olan tedavi stratejileri ve yaklaşımının benzer olduğu bilinmektedir. GÖR'de en sık görülen form noneroziv reflü (NER) hastalığıdır. NER tanısı ile uyumlu histolojik bulgular elonge papillalar, bazal hücre proliferasyonu ve distal özofagusun çok katlı yassı epitelinde interselüler mesafenin artmış olmasıdır.⁵

BÖ'de, dört kadran random biyopsiler alınarak görme rezolüsyonu dışında kalan neoplaziler saptanmaya çalışılır.³ Usulüne uygun protokol dâhilindeki biyopsi yaklaşımı tüm Barnet özofagusu doku alanının %5'ini örnekleyebilmektedir.⁶ Erken

dönem neoplazilerin neden olduğu mukozal düzensizlikler klasik endoskopik izleme ile sıkça gözden kaçabilmektedir. Preoperatif olarak kesin yüksek derece displazi tanısı almış olan cerrahi specimenlerin %43'ünde adenokarsinom tanısı konduğu bildirilmektedir.³ Dört kadran biyopsi alma ve diğer biyopsi protokollerine rağmen alınan biyopsi örneğinin yeterince büyük olmaması ve patoloğlar arası değişkenlik tanındaki sorunlu alanlardandır. Bunlara ek olarak işlemin uzun sürmesi, kanama ve perforasyon gibi riskleri içermesi de mukozal displazi erken tanısında henüz yolun sonuna gelmediğini düşündürmektedir.^{6,7} Yakın zamanda geliştirilen endoskopik bir teknik olan konfokal lazer endomikroskopi (KLE), endoskopi sırasında canlı dokuda yüksek rezolüsyonlu histolojik bir analiz yapılabilmesini sağlamaktadır.⁸

TEKNİK

KLE'nin çalışma prensibi konvansiyonel bir endoskopa bir konfokal lazer mikroskopun entegrasyonu esasına dayanmaktadır. Endoskopun dış çapı 12,8 mm, çalışma kanalı (biyopsi kanalı) ise 2,8 mm genişliğindedir. KLE'de floresein ile işaretli alan objektif lensi ile odaklanarak düşük güçlü 488 nm dalga boyunda bir lazer akımı ile aydınlatılır.⁹ Konfokal bir mikroskop hedeflenen düzlemin üstü ve altındaki dokudan yansıyan ışığı elimine ederek histolojik doku kesitinde olduğu gibi belirli bir optik düzlemin görüntüsünün elde edilmesini sağlar.⁸ Elde edilen gri skala görüntü, incelenen örnekteki tek bir fokal düzlemi (optik kesit) temsil etmektedir.⁹ Konfokal görüntü verisi 0,8 görüntü/sn (1024x1024 pixel) veya 1,6 görüntü/sn (1024x512 pixel) tarama hızlarında elde edilmektedir. Optik kesit kalınlığı 7 µm ve lateral rezolüsyonu 0,7 µm (görüntülenen alan 475x475 µm)'dir. Derinlik yüzeysel tabakanın 0-250 µm altına kadar inebilmektedir.⁴

Günümüzde bu tekniğin kullanıldığı iki cihaz CE işareti taşımaya hak kazanmıştır bir üçüncüsü ise geliştirme aşamasındadır.⁸⁻¹⁰ Endoskop bazlı KLE'de (eKLE; Cellvizio, Pentax Corporation, Montvale, NJ, ABD ve Tokyo, Japonya) konvansiyonel bir endoskop veya kolonoskopun distal ucuna entegre edilmiş bir konfokal floresans endo-

mikroskop kullanılmaktadır. Prob temelli KLE (pKLE; Mauna Kea Technologies, Newtown, PA, ABD ve Paris, Fransa) ise fiberoptik prob demeti ile standart endoskopun aksesuar kanalına yerleştirilen bir lazer endomikroskoptan ibarettir. Lateral ve aksiyal rezolüsyon yönünden eKLE pKLE'den daha iyi olsa da, eKLE daha hacimli olduğundan dar manevra alanlarında pKLE daha kullanışlıdır.⁸

KONTRAST AJANLAR

KLE'de kullanılabilen kontrast ajanlar acriflavine, floresein, krezil viyole ve tetrasiklin olarak bildirilmekle birlikte, en yaygın kullanılanlar acriflavine hidroklorür (serum fizyolojik içinde %0,05 ve sadece topikal kullanım) ve floresein sodyumdur (%10'luk solüsyonun 5 mL'si, intravenöz (i.v.) kullanım).⁴ Floresein hafif asidik, hidrofilik bir boya olup nonspesifik boyama özellikleri bulunmaktadır. Floresein günümüzde oftalmologlarca floresan anjiyografide kullanılmaktadır. İntravenöz uygulamadan sonra saniyeler içinde kanda albumine bağlanarak tüm mukozada stabil bir dağılım gösterir ve güçlü bir kontrast sağlar. Sadece serbest moleküller karaciğer tarafından hızla dolaşımdan alınarak böbreklerle atılmaktadır. Floresein boyası ile görünür hale gelen yapılar kolonik pit paternleri, yüzey epitel hücreleri, lamina propriadaki bağ dokusu matriksi, damarlar ve eritrositlerdir. Floreseinin lipid membranları düşük oranda geçmesi ve nükleik asitlere bağlanma özelliği bulunmaması nedeni ile hücre çekirdekleri istenen düzeyde ayırt edilememektedir. Bununla birlikte düşük ve yüksek dereceli displaziyi ayırt etmede nükleusu değerlendirebilmek önemli olduğundan lokal acriflavine uygulaması ile bu sağlanabilmektedir.¹¹ Acriflavine ilk olarak lokal antiseptik solüsyonlarda antifungal olarak kullanım amacıyla geliştirilmiştir. Lipid membranlardan kolayca geçebilir ve topikal olarak kullanılır. Acriflavine asidik maddelere afinitesi olduğundan yüzey epitelinin nükleuslarını boyayarak kolumnar epitel, goblet hücreleri ve farklı normal ve patolojik paternleri ayırt edebilmede yararlı olmaktadır.⁴

KLİNİK UYGULAMA

Kolorektal patoloji tanısında ilk kez kullanıldığı 2004 yılından günümüze dek KLE çalışmalarından

çeşitli klinik alanlarda ümit vaat eden sonuçlar elde edilmiştir.^{9,12} KLE'nin endoskopik biyopsi endikasyonu olan bütün alanlarda kullanılma potansiyeli mevcuttur.⁹ Hem eKLE hem de pKLE'nin BÖ ve Barret ilişkili neoplastik değişikliklerin tanısında yüksek KLE (≥ 90) sahip olduğu gösterilmiştir.¹³ Konfokal lazer endomikroskopi aynı zamanda kronik diyarede lenfositik ve kollajenöz koliti ayırtabilmekte, erken gastrik karsinomun mikromarisini belirleyebilmekte, *Helicobacter pylori* (HP) enfeksiyonunu saptayabilmekte ve çölyak hastalığında villöz atrofiyi ortaya koyabilmektedir.^{14,15}

NER hastalığının endomikroskobik bulgularını saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada, mukozal yüzeyin üst üçte bir bölümünde her bir endomikroskobik inceleme alanında beşten fazla kapiller lup bulunması ve interselüler aralığın ≥ 7 μ m olmasının yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğu ileri sürülmüştür. Bu bulguların gözlenebilmesi için en uygun hedefe yönelik biyopsilerin Z çizgisinin 2 cm üstünden alınmasının uygun olacağı ileri sürülmektedir. Bu bulgular ışığında gelecekte proton pompa inhibitörü (PPI) tedavisine yanıtı farklı reflü formlarında izleyebilmek ve BÖ'ye ilerleyişi yavaşlatmak veya durdurmak mümkün olabilecektir.⁵

BÖ'nün GÖR hastalarında premalign bir durum olduğu ve bunun özofagus adenokarsinomu ile ilişkisi yaygın kabul görmüş bir görüştür. BÖ'nün kabul görmüş tanımı, alt özofagusta özelleşmiş kolumnar epitel hücrelerinde goblet hücrelerinin gözlenmesine dayanmaktadır. BÖ'nün tanısı hasta için rahat olmayan, patolog ve endoskopistin iş yükünü artıran ve buna rağmen intestinal metaplazi yakalayabilme oranının düşük bir seviyede kaldığı protokol biyopsileri gerektirmektedir. NBI ile intestinal metaplazi yönünden şüpheli alanların saptanarak hedefe yönelik biyopsilerin alınması daha önceleri tanımlanmış bir tekniktir.¹⁶ Buna ek olarak yakın zamandaki çalışmalarla endomikroskopinin benzer sensitivite ve spesifisite ile BÖ'de hedefe yönelik biyopsi alınmasını sağladığı gösterilmiştir.⁵ Endomikroskobik inceleme sırasında makroskobik olarak kolumnar epitel ayırt edilebilirken goblet hücreleri intestinal

tip epitel hücreleri arasında koyu renkli hücreler olarak seçilebilir. Gastrik tip epitel, intestinal tip epitelden ayırt edilerek hedefe yönelik biyopsiler bu işlem esnasında alınabilmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda Barrett ve ilişkili malignitelere dair bir sınıflama sunulmuştur (Tablo 1).¹³

HP enfeksiyonunu izleyen atrofik gastrit zemininde intestinal metaplazi prekanseröz bir durumdur. HP, 1. sınıf bir kanserojen olarak kabul edilmektedir. İlk kez 2005 yılında acriflavine kullanılarak gerçekleştirilen endomikroskopide 70 yaşındaki bir erkek hastada HP in vivo olarak saptanmıştır.¹⁷ Bakteri yüzeyel gastrik epitelde beyaz noktalar olarak gözlenebilmekte hatta flagelleri de seçilebilmektedir. Magnifikasyon endoskopisinin de HP ilişkili gastrit ve gastrik atrofiyi belirlemede yararlı olduğu bildirilmiştir.⁵ Mide korpus mukozasında magnifiye endoskopik bulgular dört tip olarak sınıflanmış ve bu sınıflamanın endomikroskopide de kullanılabilirliği ileri sürülmüştür; Tip 1, kapiller damar (KD)'ların düzenli yerleşmiş olması ve subepitelyal kapiller ağ (SKA)'ın bal peteği görünümünde olması; Tip 2, SKA'nın ağız bal peteği benzeri görünümde olması, kript ağızlarının (pit) düzenli ve yuvarlak olması, KD kaybı; Tip 3, Normal SKA ve KD'nin kaybı ve kript ağızlarının eritemle çevrili olarak beyaz ve büyük olması; Tip 4, normal SKA ve yuvarlak pit paterninin kaybı ile KD'nin düzensiz yerleşimi.⁵ Bu sınıflamaya göre Tip 1, HP enfeksiyonu yönünden negatif, normal gastrik mukoza ile uyumludur. Tip 2 ve 3 HP gastriti için prediktif özelliktedir. Tip 4 ise gastrik atrofiye işaret etmektedir. Endomikroskopi diğer yüksek teknoloji endoskopi tekniklerinden farklı olarak

endoskopi sırasında glandular epitel içinde koyu renkli goblet hücrelerini gösterebilmesi ile intestinal metaplazili alanların belirlenmesini kolayca gerçekleştirebilmektedir. İntestinal metaplazi ve gastrik karsinom tanısı güvenilir bir operatörler arası fark ile endomikroskopi kullanılarak konabilmektedir. Daha önceleri sadece ex vivo histolojik inceleme ile tanısı konabilen intestinal metaplazinin in vivo olarak endomikroskopi ile konabilmiş olması tarama ve belki de daha çok izlemde endomikroskopi tercih edilen yöntem konumuna getirecektir.⁵

Normal kolon mukoza yüzeyi muscularis mucosaya yönelik yerleşmiş düz yapılar olan birçok kriptten oluşmaktadır. Floreseinin i.v. uygulanması ile hem yüzey epiteli hem de lamina proprianın derin tabakaları güçlü bir şekilde boyanırlar. KLE ile elde edilen görüntülerde kriptlerin lümenal açıklıklarını (pit) epitel hücrelerince (kolumnar ve goblet hücreleri) çevrelenmiş siyah delikler olarak görebilmekteyiz. Kolonda müsün içeren goblet hücreleri karanlık inklüzyonlar olarak kolayca ayırt edilebilmektedir (floreseinin müsünlerle karışım oluşturmaması nedeni ile).⁴ Mikrovasküler yapılar mukozanın derinliklerinde lamina proprianın içinde görüntülenebilmektedir. Kolon mukozasının damarsal yapıları, mukozal glandları çevreleyen damar ağları, tipik bir bal peteği görünümü vermektedir. Kapiller yapılar parlak bir şekilde görünürken içindeki değişik kan hücreleri koyu inklüzyonlar olarak seçilebilmektedir. Damarsal yapılarındaki değişiklikler inflamasyon ve neoplazi tanısı koymada yararlı olabilmektedir. Kolonda endoskopi işlemi sırasında yapılan KLE ince-

TABLO 1: Özofagus alt uç endomikroskopik sınıflaması (Barret, gastrik tip epitel ve neoplazi).¹³

Konfokal tanı	Vasküler yapı
Gastrik tip epitel	Sadece mukozanın derin kısmında görülebilen düzenli kapiller dizilim
Barret epiteli	Yüzeyel ve derin mukozada, kolumnar tabakanın altında yerleşik, düzenli kapiller dizilim
Neoplazi	Yüzeyel ve derin mukozada irregüler kapiller ağ yapısının görülmesi. Lamina propriada sinyal yoğunluğunun artışı ve parlaklığa neden olan kontrast ajan ekstrasvasyonu
Konfokal tanı	Hücresel yapı
Gastrik tip epitel	Düzenli kolumnar tip epitel ve birlikte yuvarlak glandüler açıklımlar ve tipik kaldırım taşı manzarası
Barret epiteli	Yüzeyel mukozada kolumnar tip epitel hücreleri arasında koyu karanlık müsün içeren goblet hücreleri Daha derin tabakalarda villöz yapıda koyu renk silindirik şekilli kolumnar tip Barret epiteli varlığı
Neoplazi	Apikal ve distal kenarları düzensiz ve çevre dokuyla yüksek oranda kontrast oluşturan siyah renkli hücreler

lemesi normal doku, nonneoplastik değişiklikler (inflamasyon ve hiperplazi gibi) ve intraepitelyal neoplastik değişiklikler arasında ayırım yapabilmeye yararlı olabilecektir.⁴

KOLON KANSERİ

Kolon kanseri dünyada en sık görülen üçüncü kanser ve kanserden ölümlerde en sık dördüncü nedeni oluşturmaktadır.¹⁸ Tanı esnasında semptomatik olanların ortalama beş yıllık sağkalım, %5-60 arası değişen oranda kötü bir prognoz göstermektedir.¹⁹ Mevcut prognoz değerlerini iyileştirmek erken evrede ve hatta öncül evrelerde tanı konması ile mümkün olacaktır. Erken evrede tanı konması, hastanın işlem sırasında endoskopik rezeksiyonla tedavi edilmesi (kür) olanağını sağlamaktadır. Kolon kanseri için en önemli risk faktörü olan adenomatöz polip tanısı yüzey epitel matürasyonunun olmaması, kript dallanması, vasküler paternde değişme ve hücre polaritesi kaybı ile konabilmektedir.²⁰

Flat (düz) lezyonları standart endoskopik yöntemlerle tespit etmek güç olmaktadır. Yeni endoskopik görüntüleme teknikleri olan otofloresan görüntüleme (OFG) ve NBI gastrointestinal sistemde şüpheli alanları saptamada değerlendirilmekle birlikte, yine de histolojik tanı ile bu durumun doğrulanması gerekmektedir. Kolon malignitesini in vivo olarak saptamada endomikroskopi geçerli bir yöntem olarak ileri sürülmektedir. KLE'nin maligniteyi değerlendirme kriterleri tipik olarak; kript ve goblet hücre kaybı ile hücre mimarisinde majör bozukluklardır. Ayrıca, malign tabloda, damarların genelde dilate ve bükümlü olup kontrast ajan sızdırması da sıkça gözlenmektedir.⁴

ÜLSERATİF KOLİT

İnflamatuvar barsak hastalığı olanlar kolorektal kanser gelişimi yönünden yüksek risk altındadır. Bu riskin kolondaki persistan inflamasyonun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Yayınlanmış geçerli kılavuzlarda, yüksek risk taşıyan bu populasyonda tarama amaçlı olarak kolonoskopi önerilmektedir. Displastik veya neoplastik alanları saptamak için çok sayıda dört kadran random bi-

yopsi önerilmektedir. Bununla birlikte bu kadar çok sayıda random biyopsi nadiren gerçekleştirilebilmektedir. KLEi kullanılarak yapılan kolonoskopik inceleme, hasta başına alınan biyopsi sayısını anlamlı derecede azaltacağından bu sorunu çözmeye yararlı olacaktır. Diğer yandan kolonun tüm yüzeyini endomikroskobik olarak incelemek de pratikte mümkün olamayacağından, endomikroskopi ile kromoendoskopinin birlikte kullanılması mantıklı bir yaklaşım olacaktır.⁴ Kolonoskopi sırasında KLE kullanılarak neoplastik değişikliklerin doğrulanması ülseratif kolitli hastaların klinik izleminde önemli olumlu gelişmeler sağlayabilecektir. Ülseratif kolitteki inflamatuvar değişiklik, hücre yapısı normal kalmakla birlikte kript mimarisinin değişmesi olarak tanımlanmaktadır. Kronik inflamatuvar infiltrat lamina proprianın kalınlaşmasına neden olur ve kriptler arası mesafe artar. Bütün bu değişikliklere ek olarak mukozada damarlanma artmış olarak gözlenmektedir. KLE yüksek bir doğrulukla intraepitelyal neoplazileri doğrulamada kullanılabilir. Nitekim biyopsiler ilgili lezyonlarda hedeften daha kesin bir şekilde alınabilir.⁴

SONUÇ

Endomikroskopi medikal olarak satışta olmakla birlikte, hâlihazırda mevcut algoritmalar içindeki yerinin belirlenmesine konvansiyonel histolojik incelemelerle kıyaslanarak devam eden karşılaştırmalarla çalışılmaktadır.³ Uygun kontrast ajanlarla KLE hücre düzeyinden daha alt seviyede bir rezolüsyon potansiyeli ile tanı için gerekli biyopsi sayısını ve moleküler inceleme gerekliliğini azaltmaktadır.^{8,21} Bununla birlikte eldeki KLE cihazları dar bir görüntüleme alanına sahiptir, yüzeyel mukozal tabakalardan derine görüntüsel olarak penetre olamamaktadır, dokunun tam bir moleküler profilini sağlayamamakta ve kontrast ajanların yarılanma ömrünün kısa olması nedeni ile işlem süresini ve yeniden görüntülemeyi kısıtlayıcı sınırları vardır.^{6,8} Bu nedenle, endomikroskopi, eldeki veriler ışığında tek başına değil ama bir diğer endoskopi sisteminin yönlendirmesi ile in vivo histolojik inceleme için ve/veya bilinen öncül bir patolojisi olan olguların izleminde yararlı görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wang KK, Sampliner RE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(3):788-97.
2. van Sandick JW, van Lanschot JJ, Kuiken BW, Tytgat GN, Offerhaus GJ, Obertop H. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut* 1998;43(2):216-22.
3. Carignan CS, Yagi Y. Optical endomicroscopy and the road to real-time, in vivo pathology: present and future. *Diagn Pathol* 2012;7:98.
4. Gheonea DI, Saftoiu A, Ciurea T, Popescu C, Georgescu CV, Malos A. Confocal laser endomicroscopy of the colon. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010;19(2):207-11.
5. Gheorghe C, Iacob R, Becheanu G, Dumbrav Abreve M. Confocal endomicroscopy for in vivo microscopic analysis of upper gastrointestinal tract premalignant and malignant lesions. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008;17(1): 95-100.
6. Wax A, Terry NG, Dellon ES, Shaheen NJ. Angle-resolved low coherence interferometry for detection of dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011;141(2):443-7.
7. Bergman JJ, Tytgat GN. New developments in the endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Gut* 2005;54(Suppl 1):i38-i42.
8. Paull PE, Hyatt BJ, Wassef W, Fischer AH. Confocal laser endomicroscopy: a primer for pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135(10):1343-8.
9. De Palma GD. Confocal laser endomicroscopy in the "in vivo" histological diagnosis of the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2009;15(46):5770-5.
10. Wallace MB, Fockens P. Probe-based confocal laser endomicroscopy. *Gastroenterology* 2009;136(5):1509-13.
11. Kiesslich R, Neurath MF. Endomicroscopy is born-do we still need the pathologist? *Gastrointest Endosc* 2007;66(1):150-3.
12. Kiesslich R, Burg J, Vieth M, Gnaendiger J, Enders M, Delaney P, et al. Confocal laser endomicroscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology* 2004;127(3):706-13.
13. Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, Dahlmann A, Vieth M, Stolte M, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(8):979-87.
14. Kiesslich R, Hoffman A, Goetz M, Biesterfeld S, Vieth M, Galle PR, et al. In vivo diagnosis of collagenous colitis by confocal endomicroscopy. *Gut* 2006;55(4):591-2.
15. Ji R, Li YQ, Gu XM, Yu T, Zuo XL, Zhou CJ. Confocal laser endomicroscopy for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25(4): 700-5.
16. Gheorghe C. Narrow-band imaging endoscopy for diagnosis of malignant and premalignant gastrointestinal lesions. *J Gastrointestin Liver Dis* 2006;15(1):77-82.
17. Kiesslich R, Goetz M, Burg J, Stolte M, Siegel E, Maeurer MJ, et al. Diagnosing *Helicobacter pylori* in vivo by confocal laser endomicroscopy. *Gastroenterology* 2005;128(7):2119-23.
18. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300(23):2765-78.
19. van Rossum LG, van Rijn AF, van Munster IP, Jansen JB, Fockens P, Laheij RJ, et al. Earlier stages of colorectal cancer detected with immunochemical faecal occult blood tests. *Neth J Med* 2009;67(5):182-6.
20. Sanduleanu S, Driessen A, Gomez-Garcia E, Hameeteman W, de Bruïne A, Masclee A. In vivo diagnosis and classification of colorectal neoplasia by chromoendoscopy-guided confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(4):371-8.
21. Goetz M, Kiesslich R. Advances of endomicroscopy for gastrointestinal physiology and diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;298(6):G797-806.