

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROHEPATOLOJİ BİLİM DALI**

**ASEMPTOMATİK DİYABETİK HASTALARDA
GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ VARLIĞININ
İMPEDANS YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Gastroenterohepatoloji Yan Dal Uzmanlık Tezi)

Uzm.Dr. Suut Göktürk

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Filiz Akyüz

İstanbul - 2013

Bu tez çalışması İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje no: 16174

Proje adı: DİYABETİK HASTALARDA GASTROÖZOFAGEAL REFLÜNÜNÜN İMPEDANS YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖNSÖZ

Gastroenteroloji yan dal ihtisasım sırasında yetişmemde emeği geçen ve tezimin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardım ve desteğini esirgemeyen tez hocam Sayın Doç. Dr.Filiz Akyüz'e

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Zeynel Mungan, Prof.Dr. Güngör Boztaş, Prof. Dr. Sabahattin Kaymakoğlu, Prof. Dr. Fatih Beşışık, Prof.Dr. Sadakat Özdil, Prof.Dr. Kadir Demir ve Prof. Dr. Çetin Karaca'ya en içten sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Yan dal ihtisasım süresince İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı yapan Sayın Prof. Dr. Kerim Güler ve Prof. Dr. Şükrü Öztürk'e

Tezimin hazırlanmasında desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr İlhan Satman, hemşire Elif Temel olmak üzere tüm Diyabet Blim Dalı çalışanlarına

İmpedans incelemelerinin yapılmasında ve yorumlanmasında büyük emek harcayan ve üzerimde çok hakkı bulunan Sayın Bio. Serpil Arıcı'ya

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım Uzm. Dr. Bülent Baran, Uz.Dr. Aslı Çiftçiabaşı, Uzm. Dr. Özlem Mutluay Soyer, Uzm.Dr. Sami Evirgen, hemşirelerimiz Sayın Şengül Kürkçü, Meryem Salhaoglu, Türkan EAÖS, Emine Demirel, Nurşen Günay, Hatice Çelen. ve sağlık teknisyeni Muzaffer Bayburt, sekreterlerimiz Sayın Songül Çobanoğlu, Hasret Karataş ve Elif Yalın ve tüm diğer sağlık çalışanlarına

En son olarak da beni bugünlere getiren çok değerli aileme ve her zaman bana destek olan eşime ve kızıma çok çok teşekkür eder saygı ve sevgilerimi sunarım.

Saygılarımla

Uzm. Dr. Suut Göktürk

İÇİNDEKİLER

I-ÖZETLER	
A- TÜRKÇE ÖZET	6
B- İNGİLİZCE ÖZET	7
II- GİRİŞ VE AMAÇLAR	9
III- GENEL BİLGİLER	10
IV-MATERYAL VE METOD	34
V- BULGULAR	41
VI- TARTIŞMA VE SONUÇ	51
VII- KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR

AÖS	: Alt özofagus sfinkteri
BET	: Bolusa maruz kalma süresi (bolus exposure time)
DM	: Diyabetes Mellitus
DMS	: De Meester Skoru
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyografi
GÖR	: Gastroözofageal reflü
GÖRH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
PPI	: Proton pompa inhibitörü
TAÖSR	:Transient (geçici) alt özofagus sfinkter gevşemesi
VKİ	: Vücut kütle indeksi

ÖZET

Giriş ve amaç : Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve özofagusl dismotilitesi diyabetik hastalarda sık görülmektedir. GÖRH, diyabetik hastalarda pek çok neden ile (mide boşalma zamanında gecikme, dismotilite vb.) oluşabilir. Bu hastalarda yapılan GÖRH çalışmaları sıklıkla semptomatik hasta gruplarında yapılmıştır. Özellikle nöropatisi olan hastalar asemptomatik olabilirler. Bu çalışmada GÖR semptomları açısından asemptomatik olan diyabetik hastalarda impedans yöntemi ile reflü sıklığının araştırılması ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanması amaçlandı.

Materyal metod : Çalışmaya GÖRH semptomları olmayan 19 kontrol grubu ve 35 DM'lu hasta grubu alındı. Vakaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, DM'lu hastaların hastalık süreleri, komplikasyonları, tedavileri kayıt edildi. Hastaların hepsine manometri ve 24 saatlik pH impedans incelemesi ve gastroskopi yapıldı. Kontrol grubunda her vakaya impedans incelemesi yapıldı. Gastroskopi ve manometrik inceleme kabul edenlere yapıldı. DM'lu hastalar kendi aralarında VKİ'ne göre obez (VKİ > 30 kg/m²) ve obez olmayan (VKİ < 30 kg/m²) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bulgular : DM'lu hastalarda kontrol grubuna göre ortalama yaş (p=0.02), glikoz ve HBA1C (p= 0.00) düzeyleri daha yüksek idi. Kontrol grubunda özofajit saptanmazken, hasta grubunda 2 hastada (% 7.5) endoskopik olarak özofajit görüldü (p > 0.05). DM'lu hastalarda (% 45.5) kontrol grubuna göre (% 11) özofagus dismotilite sıklığı daha fazla idi (p = 0.04). Nöropati varlığı dismotilite için bağımsız risk faktörü olarak saptandı. İmpedans testinde DM'lu hastalarda kontrol grubuna göre ort. Demeester skoru (25.6±32.5 ve 11.2±17, p=0.01) ve bolusa maruz kalma zamanı (2.1±1.3 ve 1.3±1.3 dak, p=0.009) daha yüksek idi. Alt grup analizlerinde bu farkın obez DM'lu hastalar ile kontrol grubu arasında olduğu görüldü (p < 0.05). Komplikasyon olmayan DM'lu hastalarda ortalama DMS, patolojik asit reflü ve özofagus dismotilitesi görülme oranları komplikasyonlu hastalara göre

daha yüksek idi ($p < 0.05$). Hem kontrol grubunda hemde DM'lu hastalarda ort. DMS ile BET arasında pozitif korelasyon saptandı (Kontrol grubu ; $p= 0.000$, $R=0.869$, DM grubu ; $p= 0.000$, $R=0.652$).

Sonuç : GÖRH semptomları açısından asemptomatik olan DM'lu hastalarda özofagus dismotilitesi ve asid reflü sıktır. Bu durum hiperglisemiden ziyade, özellikle nöropati ve obezite ile ilişkilidir.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Gastroesophageal reflux disease (GERD) and esophageal dysmotility occur frequently in patients with diabetes. GERD *in diabetics* has been attributed to several *causes including dysmotility and delay in the emptying of the stomach*. So far, most of the studies have only involved patients with symptomatic GERD. However, some patients, especially those with neuropathies may be asymptomatic. The aim of this study was to determine the prevalence of GERD in asymptomatic diabetic patients compared to healthy controls, using pH-impedance monitoring.

Materials and method: 19 healthy controls with no GERD symptoms and 35 patients with diabetes were enrolled in the study. Demographic and laboratory characteristics; duration, complications and treatment in patients with diabetes were reported. Esophageal manometry, 24 hour pH-impedance study and gastroesophageal endoscopy were performed on all patients. In the control group, impedance study was performed on all subjects, while gastroesophageal endoscopy and esophageal manometry were performed on those who consented to the procedures. Patients with diabetes were categorized as obese ($BMI > 30$ kg/m²) or non-obese ($BMI < 30$ kg/m²) and both groups were compared to healthy controls.

Results: The mean age ($p=0.02$), blood glucose and HbA1C levels ($p= 0.00$) of the patients with diabetes were higher than the control group. Endoscopy revealed esophagitis in two patients with diabetes (7.5%), but it was not observed in the control group ($p > 0.05$).

Esophageal dysmotility was higher in diabetics (45.5%) compared to the control group (11%) ($p = 0.04$). Neuropathy was found to be an independent risk factor for dysmotility. Mean Demeester score (25.6 ± 32.5 and 11.2 ± 17 , $p=0.01$) and bolus exposure time (2.1 ± 1.3 min. and 1.3 ± 1.3 , $p=0.009$) in the impedance studies were higher in patients with diabetes compared to the control group. According to the subanalysis, the difference was mainly between obese diabetics and the control group ($p < 0.05$). Mean DMS, pathological acid reflux and esophageal dysmotility values were higher in patients without complications of diabetes ($p < 0.05$). Positive correlation was observed between DMS and BET in both diabetes and control groups (control; $p= 0.00$, $R=0.869$, DM group; $p= 0.00$, $R=0.652$).

Conclusion: Esophageal dysmotility and acid reflux is common in diabetic patients without gastroesophageal reflux symptoms. This is associated with the existence of neuropathy and obesity rather than hyperglycemia.

GİRİŞ VE AMAÇ

Gastrointestinal semptomlar diyabet süresi uzun olan hastalarda sıklıkla bildirilmektedir. Bunlardan en iyi bilinenleri otonom nöropatiye bağlı diyabetik ishal ve gastroparezidir ⁽¹⁾. Diyabetik hastalarda klasik pH-metre ile yapılan çalışmalarda gastroözofageal reflü (GÖR) prevelansının arttığı bilinmektedir. Diyabet tanısı olsun veya olmasın, obezite tek başına GÖRH için predispozan bir risk faktörüdür⁽²⁾. Diyabetik hastalarda artmış GÖR prevelansı, obeziteye bağlı olduğu kadar diyabetik otonom nöropatiye de bağlı olabilir⁽³⁾. Diyabetik nöropatinin GÖR üzerinde etkili olduğu düşünülmele beraber literatürde bu konuda yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır. GÖR ve dismotilite tanısında uzun süreden beri klasik pH monitorizasyonu ve konvansiyonel manometri kullanılmaktadır. Bu teknikler hastalığın tanısında etkin olmakla beraber reflünün karakterini gösterememektedirler. İmpedans yöntemi ile hem GÖR olup olmadığı hemde reflü durumunda özofagus içine geri kaçan maddelerin karakteri hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. Literatürde diyabetik hastalarda özellikle impedans tekniği ile yapılmış olan özofagus dismotilite bozukluğu ve reflü çalışmaları bulunmamaktadır. İmpedans yeni geliştirilen ve alkalen reflü, zayıf asid reflü ve özofagusun klirensini inceleyen bir tekniktir. İlk defa 1991 yılında sıvı ve gaz içeriğinin kapalı lümen içinde hareketini inceleyen fonksiyonel bir test olarak ortaya çıktı. Manometri kontraktıl aktivite hakkında bilgi verirken, impedans özofageal bolus transit zamanı ile ilgili önemli veriler sağlar ^(4,5). Rutinde uygulanan pH analizi ile sadece reflü olduğunu saptamak mümkünken, reflünün karakterini (asid veya alkalen, sıvı, katı, hava veya mikst) belirlemek mümkün değildir. İmpedans yöntemi ise asid ve asid olmayan reflüyü, reflü materyalinin karakterini (sıvı, az, katı, mikst gibi) ve özofagusun klirens zamanını belirleyen rutin kullanıma yeni giren bir tekniktir ⁽⁴⁾. Bu çalışmanın amacı, GÖR semptomları olmayan diyabetik hastalarda GÖR varlığını impedans yöntemi ile değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

A- GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI VE KOMPLİKASYONLARI

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) normal antireflü bariyerinin yetersiz kalması sonucu anormal miktardaki mide içeriğinin hiçbir efor harcamaksızın özofagusa gelmesidir. Gastroözofageal reflü (GÖR) fizyolojik bir olaydır; herhangi bir semptom veya mukozal hasar vermeksizin gün içinde bir çok kez meydana gelebilir, ancak gece asla oluşmaz. GÖRH ise genellikle göğüs ağrısı ve asid regürjitasyonu gibi semptomlar ile birlikte olan, mukozal hasar ile birlikte veya endoskopik hasar olmadan (noneroziv) gelişen bir hastalıklar topluluğudur. Endoskopi sırasında hastaların çoğunda herhangi bir mukozal hasar görülmez iken (noneroziv GÖRH), diğerlerinde özofajit, peptik darlıklar, Barrett's özofagusu saptanır. Ekstraözofageal hastalık bulguları olarak akciğer (nefes darlığı), kulak, burun ve boğaza (ses kısıklığı) ait semptomlar ile hastalar başvurabilirler. GÖRH patogenezi multifaktöryel olup insan sağlığını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Ülkemizde ve diğer ülkelerde antiasid tedavisine büyük miktarlarda para harcanmaktadır ⁽⁶⁾.

Epidemioloji:

Semptomların değerlendirildiği Amerika Birleşik Devletleri'nden (A.B.D) toplum kökenli bir çalışmada insanların %44'ünün en az ayda bir defa göğüs ağrısından yakındığı bildirilmiştir. Yine A.B.D Minnesota Olmsted kasabasında yapılan 2200 kişilik bir çalışmada insanların %42'sinde göğüs ağrısı ve %45'inde asid regürjitasyonu olduğu görülmüştür. Normal sağlıklı popülasyonun rutinde gastroskopiye gitmemesinden dolayı özofajitin gerçek prevalansını saptamak biraz daha zordur. Amerika kaynaklı çalışmalarda eroziv özofajit oranı %7 iken, bu oran Avrupa çalışmalarında %2-10 arasında değişmektedir ⁽⁷⁾. Türkiye'de yeni yapılan çok merkezli reflü çalışması GÖRHEN'de ise haftada bir kez reflü ve/veya regürjitasyon tarif eden 1421 GÖRH tanılı hastanın %35'inde eroziv özofajit saptanmış;

bunların % 61'i grade A, % 34'ü grade B, % 4'ü grade C ve % 1'i grade D bulunmuştur. Endoskopik Barrett özofagusu ise hastaların % 4.2'sinde görülmüştür. Sonuç olarak ülkemizde; GÖRH'larında erozif özofajit ve Barrett özofagusu prevalansının batılı ülkelere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir ⁽⁸⁾. Semptomlar açısından erkekler ile kadınlar arasında beligin bir fark olmasa da özofajit ve Barrett's özofagusu erkeklerde daha sık görülmektedir. Yaşlanma ile paralel olarak GÖRH'nın komplikasyonlarının prevalansı artmaktadır. Bu muhtemelen zaman içinde, özofagustaki asid hasarının kümülatif hasar yapıcı etkisinden kaynaklanmaktadır ⁽⁹⁾.

Gastroözofageal reflü direk olarak ölüme yol açmasa da; özofageal ülserler (%5), peptik darlıklar (%4-20) ve Barrett's özofagusu (%8-20) gibi önemli morbiditeyi arttıran komplikasyonlara yol açmaktadır. Gastroözofageal reflü hastalığı, artrit, myokard infarktüsü, kalp yetersizliği ve hipertansiyon gibi kronik hastalıklar ile karşılaştırıldığında hayat kalitesini anlamlı olarak daha fazla bozmaktadır ⁽¹⁰⁾.

Refünün Patogenezi:

GÖRH kompleks bir patogeneze sahiptir. Antireflü bariyerleri, özofagusun asidden temizlenmesi ve doku direnci gibi koruyucu faktörler ile mide kaynaklı (gastrik asidite, gastrik içeriğin hacmi, duodenal içerik) agresif faktörler arasındaki dengesizlik sonucu gelişir. Antireflü bariyerini, intrinsik AÖS (alt özofagus sfinkteri), diyafragmatik kruslar, AÖS'nin intraabdominal yerleşimi, frenoözofageal ligamanlar ve dik His açısı oluşturmaktadır. Anti reflü bariyerinin esas parçası olan AÖS özofagusun son 3-4 cm'lik kısmını içerir ve yemek dışında tonik olarak kapalıdır. Hiatal herni tarafından diyafragmatik kruslardan tamamen uzaklaştırılsa bile reflüyü önler ⁽¹¹⁾. Proksimal AÖS sınırı skuamokolumnar bileşkedeki 1.5-2 cm kadar yukarıda bulunmaktadır, 2 cm uzunluğundaki distal segment ise karın boşluğu içinde yer almaktadır. AÖS'nin bu yerleşimi karın içi basıncının yükseldiği durumlarda gastroözofageal bariyerin dayanıklılığını artırır. GÖR'yü

engellemek için 5-10 mmHg'lık bir basınç dahi yeterli iken dinlenme esnasında AÖS basıncı 10-30 mmHg arasında bir koruma sağlar ⁽¹²⁾. AÖS gerek intrinsik kas tonusu gerekse kolinerjik uyarıcı nöronlar ile yüksek basınçlı bir alan meydana getirir. AÖS basıncı gün içinde belirgin farklılıklar gösterir; yemek sonrası en düşük değerlere inerken, geceleri en üst düzeye ulaşır. AÖS basıncı kandaki peptid ve hormonlardan, gıdalardan (özellikle yağlı) ve bir kısım ilaçlardan etkilenir (Tablo 1).

Tablo 1: Alt özofagus sfinkteri basıncı üzerine etkili faktörler ⁽¹³⁾

	AÖS basıncını arttıranlar	AÖS basıncını azaltanlar
Hormonlar/Peptidler	Gastrin Motilin Substance P	Sekretin KoAÖSistokinin Somatostatin VIP
Nöral ajanlar	α -adrenerjik agonistler β -adrenerjik antagonistler Kolinerjik agonistler	α -adrenerjik antagonistler β -adrenerjik agonistler Kolinerjik antagonistler
Gıda	Protein	Yağ Çikolata Nane
Diğer	Histamin Antiasidler Metoklopramid Domperidon Sisaprid Prostoglandin F _{2α}	Teofilin Prostoglandin E ₂ ve I ₂ Serotonin Meperidin, Morfin Dopamin Kalsiyum kanal blokerleri Diazepam, Barbituratlar

Kaynak : Richter ve ark (13)

REFLÜ MEKANİZMALARI

Geçici alt özofagus sfinkter gevşemeleri: Geçici AÖS gevşemeleri normal sfinkter basınçlı hastalarda en çok görülen reflü mekanizmasıdır. Yutmadan bağımsız olarak gerçekleşir, özofageal peristaltizm ile birliktelik göstermez, yutma ile ilişkili AÖS gevşemesinden daha uzun süreli (> 10 sn), krural diyafragmanın inhibisyonu ile ilişkilidir. Geçici AÖS

gevşemeleri sağlıklı kişilerde görülen reflünün neredeyse tamamını, GÖRH'da ise özofajitin şiddetine göre %50-80'nini oluşturur⁽¹⁴⁾.

Yutma ile ilişkili alt özofagus sfinkter gevşemeleri: Tüm reflü epizodlarının yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Çoğunlukla yetersiz peristaltizm ile ilişkilidir. Normal yutma sırasında reflü sık değildir; çünkü diyafragma krusu gevşemez, AÖS gevşeme süresi rölatif olarak kısadır (5-10 sn), yeni oluşan peristaltik dalga reflü oluşumunu engeller. Bu tip reflü daha çok hiyatal hernilerde görülür. Bu hastalarda özofagogastrik bileşkenin kompliyansı düşüktür, intragastrik basıncın eşit ya da daha yüksek olduğu durumlarda açık olması reflünün nedenidir⁽¹³⁾.

Hipotansif alt özofagus sfinkter basıncı: GÖR, hipotansif AÖS'inde intraabdominal basıncın arttığı hallerde (öksürme, zorlanma, egzersiz vb.) veya serbest reflü olarak gelişebilir. AÖS basıncının 10 mmHg'nin üzerindeki durumlarda genelde görülmez. Serbest reflü intragastrik basınçta belirgin bir değişiklik olmadan özofagus içi pH'ın düşmesi ile karakterize olup genellikle AÖS < 5 mmHg olduğu durumlarda görülür. AÖS basıncının düşüklüğüne bağlı reflü, tüm reflü epizodlarının %25'ini oluşturur ve özofajiti olmayan insanlarda nadiren görülür. Özofajite bağlı olarak AÖS üzerinde etkili uyarıcı kolinerjik yolda zayıflama patogenezde rol alabilir⁽¹⁵⁾.

REFLÜNÜN KLİNİK ÖZELLİKLERİ :

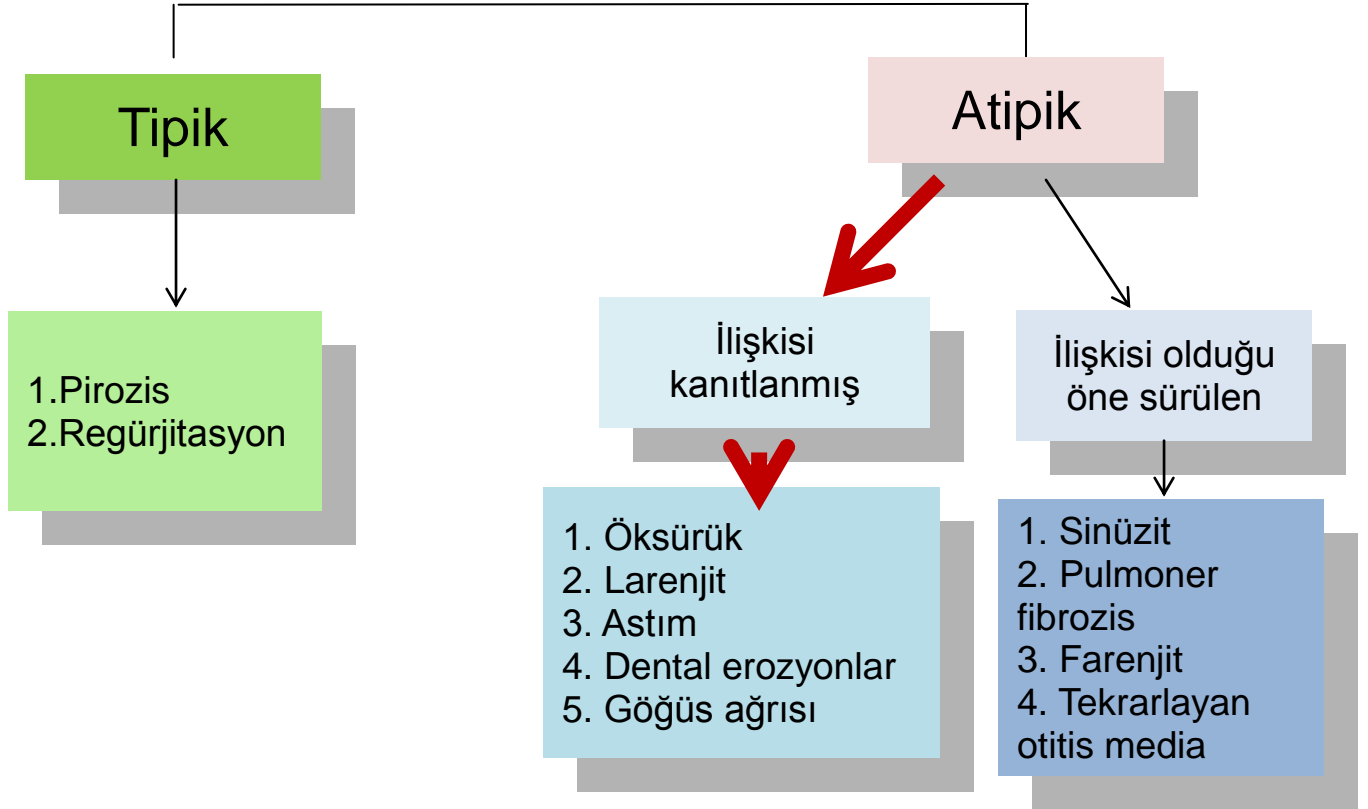
Retrosternal yanma (pirozis) en sık ve en tipik reflü semptomu olup, genellikle yemeklerden sonra görülür. Yatma ve öne eğilme durumunda yangı hissi artar. Gece olan retrosternal yanma uyuma güçlüklerine yol açabilir. 24 saatlik özofageal pH-metre ile değerlendirildiğinde retrosternal yanma GÖRH için %89 gibi yüksek özgülüğe sahip olmasına karşın duyarlılığı sadece % 38'dir. GÖRH tanısı genellikle haftada 2 veya daha fazla sayıda göğüste yanma ile konur, daha az semptom olması tanıyı ekarte ettirmez^(16,17).

Regürjitasyon daha çok yemek sonrası eğilmekle veya yatma ile ağıza asidik mide içeriğinin gelmesidir. Gün içinde regürjitasyonu çok olan hastalarda genellikle AÖS basıncı düşüktür. Genellikle de gastroparezi ve özofajit ile birlikteliktir. Klasik retrosternal yanmaya göre tedavi edilmesi daha zor bir semptomdur ⁽¹⁶⁾. Mide asidinin ağıza gelmesinden farklı olarak acı, tuzlu bir sıvının gelmesi 'water brush' olarak adlandırılmaktadır. Bu fizyopatolojisi çok iyi izah edilemeyen tükrük bezlerinin bir salgısıdır ve özofagosalivier refleksiyle oluşur ⁽⁶⁾.

Disfaji GÖRH olanların % 30'undan daha fazlasında bildirilmiştir. Genellikle altta uzun süreli retrosternal yanma vardır. Yavaş ilerleyici biçimde katılara karşı disfaji gelişir. Kilo kaybı çoğunlukla görülmez. Etiyolojide en sık sorumlu tutulan etkenler peptik striktür veya Schatzki halkasıdır. Diğer nedenler ise tek başına ciddi özofageal inflamasyon, peristaltik disfonksiyon, Barrett özofagusu zemininde gelişen özofagus kanseridir ⁽⁷⁾.

Daha nadir olan diğer semptomlar odinofaji, geçirme, hıçkırık, bulantı ve kusmadır. Ciddi ülseratif özofajitte odinofaji görülebilir. İnfeksiyonlar ve ilaç kullanımı gibi diğer özofajit nedenleride mutlaka sorgulanmalıdır. GÖRH olan özellikle yaşlı hastalar, azalmış reflü içeriği veya ağrı algılamalarındaki azalmaya bağlı olarak tamamen asemptomatik olabilirler ⁽⁹⁾. Bu hastalar hekime ilk defa komplikasyonlar ile başvurabilirler. Yapılan bir çalışmada Barrett özofagusu tanısı konan hastaların 1/3'ü tanı sırasında aside karşı hassasiyet saptanmamıştır ⁽⁷⁾. GÖRH'da öksürük, ses kısıklığı gibi atipik olarak adlandırılan semptomlarda görülebilir ⁽⁷⁾. GÖRH'da sıklıkla görülen semptomlar şekil 1'de gösterilmiştir.

GÖRH-Semptomatik Sınıflama



Şekil 1: GÖRH semptomatik sınıflaması

Göğüs ağrısı substernal bölgede sıkıştırıcı veya yakıcı karakterde olup; sırta, boyuna, kollara yayılabilir. Özofagus kaynaklı kalp dışı göğüs ağrısı etyolojisinde, GÖR ve ankoordine motilite bozuklukları en önemli nedenlerdir. GÖRH'nın neden olduğu göğüs ağrısının etyopatogenezi multifaktöryel olup, H⁺ iyon konsantrasyonu, asid reflünün hacmi ve süresi, sekonder özofageal spazm, longitudinal kasların uzamış kontraksiyonu ile ilişkilidir⁽¹⁸⁾.

GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ KOMPLİKASYONLARI:

Masif hemoraji ve özofageal perforasyon reflü özofajitin nadir komplikasyonlarından olup genellikle derin özofageal ülserler ve ciddi özofajitle ilişkilidir. Proton pompası inhibitörleri zamanında perforasyonlar son derece nadir olsa da, mediastinit ve ölümle sonuçlanabilir.

Klinik olarak ciddi hemoraji, GÖRH'larının %7-18'inde bildirilmiş olup, önemli bir demir eksikliği anemisi nedenidir ⁽¹⁹⁾.

Striktürler daha çok yaşlı erkekler olmak üzere tedavi edilmemiş reflü hastalarının %7-23'ünde görülmektedir (20). Striktür gelişimi ödemin eşlik ettiği geri dönüşümlü inflamasyon ile başlar. Bunu kollajen depolanması ve geri dönüşümsüz fibroz takip eder. Disfaji genellikle katı gıdalara karşı görülür, malign darlıkların aksine belirgin kilo kaybı görülmez. Darlık gelişimi kronik NSAID kullanımıyla da ilişkili olabilir, mutlaka sorgulanmalıdır ⁽²¹⁾.

GÖRH'nın en önemli komplikasyonu Barrett özofagusu gelişimidir. Barrett metaplazisi distal özofagusdaki skuamöz epitelin goblet hücresi içeren intestinal silindirik epitel ile yer değiştirmesidir. Genellikle 10 senenin üzerinde ağır reflüsü olan hastalarda görülür. Semptomatik reflü nedeniyle endoskopi yapılanların % 6-12'sinde Barrett özofagusu saptanmıştır ⁽²²⁾. Özofagusun adenokanserlerinin % 80-100'ünden Barrett özofagusu sorumludur. Adenokarsinom gelişme riskini normal kişilere göre 75 kat arttırmaktadır. Barrett özofagusunda yıllık hasta başı kanser gelişme insidansı % 0.5'dir. Son 20-30 yıl içinde peptik ülser ve antrum kanserinin azalmasına karşın, GÖRH ile kardiyaya ve özofagusun adenokanseri artmıştır ⁽²³⁾. Bu da toplumda obezitenin artışı ve olası sessiz reflü hastalığının varlığı ile ilişkili olarak artmış reflü sıklığına bağlanabilir.

B- REFLÜ TANISI VE ÖZOFAGEAL İMPEDANS

GÖRH tanısında hastaları değerlendirmek için çok sayıda test vardır. Çoğu zaman bu testler gereksizdir, tipik retrosternal yanma ve regürjitasyon tanıyı koyma ve tedavi başlamak için yeterlidir. Ancak her vakada bu geçerli olmayabilir, klinisyen hangi testi en az maliyetle nerede kullanabileceğini bilmelidir ⁽²⁴⁾.

Tablo 2: Gastroözofageal reflü hastalığı tanısında kullanılan diyagnostik testler ⁽²⁴⁾

Reflü için kullanılan testler

Intraözofageal pH monitorizasyonu

Ambulatuvar bilirubin monitorizasyonu (safra reflüsü)

Ambulatuvar impedans ve pH monitorizasyonu (non asid reflü)

Baryumlu özofagogram

Semptomları değerlendirmede kullanılan testler

Ampirik asid baskılayıcı tedavi

Semptom analizi ile birlikte intraözofageal pH monitorizasyonu

Özofageal hasarın değerlendirildiği testler

Endoskopi

Özofageal biyopsi

Baryumlu özofagogram

Özofagus fonksiyonunun değerlendirildiği testler

Özofageal manometri

Özofageal impedans

Ampirik asid baskılayıcı tedavi: Proton pompa inhibitörlerinin (PPI) bulunması ile birlikte alarm semptomları olmayan klasik ve atipik reflü semptomu olan hastalarda kullanılan birinci basamak tanı testi haline gelmiştir. Semptomlar genellikle PPI tedavisi ile 1-2 hafta içinde azalır. Eğer semptomlar tedavi ile geçip, tedavinin bırakılmasıyla yeniden başlıyorsa GÖRH tanısı konulabilir. Yapılan bir çalışmada ampirik PPI tedavisinin (omeprazol 40-80 mg, 2 hafta) GÖRH için tanı duyarlılığı %68-83 arasında bulunmuştur ⁽²⁵⁾. Tedaviye yanıt kriteri olarak 2 hafta sonunda retrosternal yanmada en az %50 azalma olması kabul edilmiştir. Ampirik PPI tedavisinin ucuz oluşu, ofis şartlarında tüm hekimlerce uygulanabilmesi avantajlarıdır. Dezavantajları ise plasebo etkisinin dışlanamaması ve uzamış tedavi ile semptomların tamamen kaybolmaması durumunda belli bir sonlanma noktasının bulunmayışıdır ⁽¹³⁾.

Endoskopi: pHmetre ile anormal özofageal reflü tespit edilen hastaların ancak %20-60'ında endoskopik incelemede özofajit saptanmıştır. Bu yüzden endoskopinin GÖRH tanısı için duyarlılığı düşük, ancak özgüllüğü %90-95 gibi oldukça yüksektir. Asid reflüde görülebilen en erken değişiklikler ödem, eritem gibi spesifik olmayan ve endoskopun görüntü kalitesine bağlı bulgulardır. Frajilite, yukarı doğru kırmızı çizgilenmeler, erozyonlar, kenarları eksüda ile çevrili mukozal çatlaklar reflü için daha güvenilir bulgulardır. Disfaji, odinofaji, kilo kaybı ve gastrointestinal kanama gibi alarm semptomları varlığında; infeksiyon, ülser, kanser, varis gibi önemli rahatsızlıkları dışlamak veya striktür/Barrett özofagusu gibi GÖRH'nın komplikasyonlarına erken tanı koymak için gastroskopi yapılmalıdır ⁽²⁶⁾.

Tablo 3: Özofajit için güncel endoskopik evreleme

Los AngeAÖS sınıflaması ⁽²⁷⁾

Grade A : Mukozal kıvrımlarda \leq 5 mm mukozal çatlaklar

Grade B : Mukozal kıvrımlarda $>$ 5 mm çatlaklar ancak kıvrımlar arası devamlılık yok

Grade C : Mukozal çatlaklar 2 veya daha fazla sayıdaki mukozal kıvrım arasında devamlı, ancak çepeçevre değil

Grade D : Çepeçevre uzanan mukozal çatlaklar (Özofagus lümeninin %75'inden fazlası)

Not: Ülser, darlık, Barrett's metaplazisi varlığı her evrede ayrıca belirtilmelidir.

- *Lundell LR ve ark* ⁽²⁷⁾

Özofagus biyopsisi: Klasik özofajitte neoplazm, infeksiyon, ilaç hasarı, eozinofilik özofajit veya büllöz cilt hastalıklarının dışlanması haricinde genellikle biyopsi alınmaz. Günümüzde özofagus biyopsisinin birinci endikasyonu Barrett özofagusu tanısıdır ⁽²⁷⁾.

Baryumlu özofagus pasaj grafisi: Non invazif, pahalı olmayan bir testtir. En yararlı olduğu yerler özofagusun anatomik darlıklarının gösterilmesinde, hiyatal herninin varlığı ve redüktabilitesinin değerlendirilmesidir. Endoskopide gözden kaçabilen Schatzki halkası, ve

web'leri de gösterilebilir. Hafif özofajiti genelde atlar, orta-ağır özofajiti saptayabilme duyarlılığı %79-100 arasındadır ⁽²⁸⁾.

Özofagus manometrisi: AÖS basıncı ve relaksasyonu ile özofagusun peristaltik aktivitesini değerlendirir. Komplike olmamış GÖRH'ında yeri yoktur, çünkü çoğunluğunda istirahat AÖS basıncı normaldir. Antireflü ameliyatı öncesi özofagus peristaltizminin normal olduğunun gösterilmesi için gereklidir. İnefektif motilite bozukluğu varsa komplet fundoplikasyon yerine modifiye ameliyatlar tercih edilir ⁽²⁹⁾.

Özofagus pH monitorizasyonu: Ambulatuvar intraözofageal pH monitorizasyonu patolojik reflüyü ortaya çıkarmada standart testtir. Günümüzde genel olarak 24 saatlik ölçümler yapılmaktadır. pH < 4 olması patolojik asid reflüsü olarak kabul edilir. Değerlendirmelerde sıklıkla pH < 4 olduğu zamanın yüzdesi en sık kullanılan parametredir. Bu oran normal insanlarda % 4-5.5 arasındadır ⁽³⁰⁾. Kayıt cihazı üzerindeki belirteçler sayesinde GÖR sırasındaki pozisyonel değişiklikler, yemek, uyku ve semptomlar işaretlenir. Böylece semptomlar ile reflü epizodları arasındaki ilişki araştırılır. pH probu transnazal olarak manometrik olarak belirlenen AÖS'nin 5 cm yukarısına yerleştirilir ve her 4-6 saniyede bir pH değeri kaydedilir. Günümüzde pH değerlendirmelerinde sıklıkla DeMeester skoru (DMS) kullanılmaktadır. De Meester ve arkadaşları fizyolojik ve patolojik reflüyü birbirlerinden ayırt etmek için sağlıklı insanlarla karşılaştırmalı yapılmış olan bu skorlama sistemini 1974'de geliştirmiştir. Günümüzde, kullanılan pH-metre cihazları DMS'nu otomatik olarak hesaplanmaktadır. Skorun > 14.72 olması patolojik asid reflüsü olarak kabul edilmektedir. Skorlama 6 parametreye dayanır ⁽³¹⁾

- pH < 4 reflü epizotu sayısı
- pH < 4 toplam zaman
- Ayakta pH < 4 zaman
- Yatarak pH < 4 zaman

- 5 dakikadan daha uzun süreli reflü epizodlarının sayısı
- 24 saat içinde en uzun reflü epizodunun süresi

Endoskopik olarak özofajit saptanan hastalarda pH-metre ile yapılan çalışmalarda duyarlılık %77-100, özgüllük ise %85-100 olarak bulunmuştur. Eroziv özofajiti olan hastalardan ziyade, noneroziv GÖRH düşünülen vakalarda yararlıdır. pH-metre'nin bozuk olması, probun mukozal katlantı içinde kalması nedeniyle reflü epizodlarının kaydedilememesi, non asid reflünün kaydedilememesi, hastaların test günü kendilerini kısıtlamaları nedeniyle yalancı negatif sonuçlar ve transnazal uygulamaya intolerans bu yöntemin dezavantajlarıdır ^(32,33).

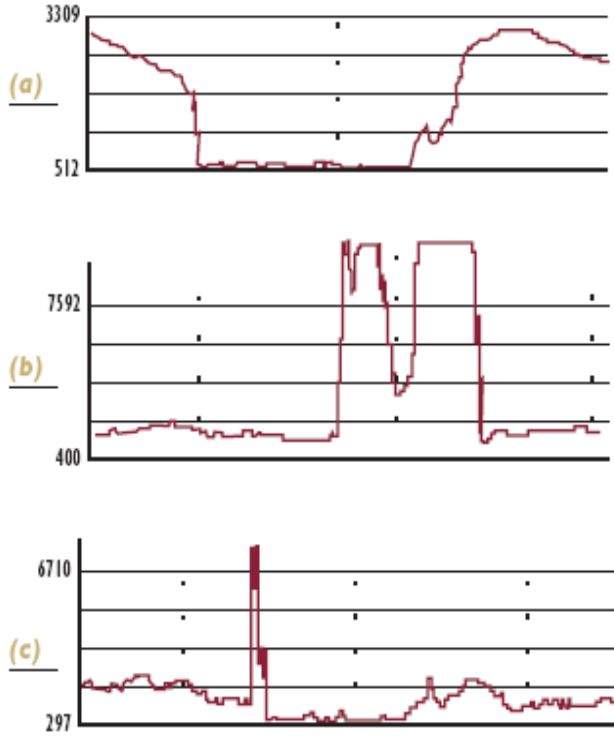
Özofageal impedans: İlk defa 1991'de Almanya'da Helmholtz enstitüsünde Silny tarafından geliştirilmiştir. İmpedans alterne akım devresinde elektrik akımına karşı direncin ölçümüdür. Ölçüm tekniği temelde pH monitorizasyonuna benzer. Transnazal olarak yerleştirilen özofagus probu bir kayıt cihazına bağlanır. 24 saatlik bir kayıt sonrası bilgiler spesifik programa aktarılır. İmpedans probunun üzerinde çok sayıda (genellikle 6) impedans ölçüm halkası vardır. İki elektrot arasında elektrik akımına karşı dirençteki değişiklikleri baz olarak gastroözofageal reflüyü saptar. İmpedans doku içindeki iyon miktarı ve akımıyla belirlenir. Özofagus duvarları arasında her zaman var olan bazal bir impedans vardır. Özofagusta bazal impedans 1500-2000 Ohm'dur. Özofajit ve Barrett özofagusu gibi mukozadaki değişikliğe bağlı olarak bu hastalarda bazal impedans anormal olarak düşük bulunur. Özofagus boş iken impedans yüksektir, özofagus içi pasaj olduğunda impedans azalır, hava geçişi sırasında ise impedans artar. Böylece impedans yöntemi ile pH düzeyinden bağımsız olarak tüm reflü epizodlarının içeriği, yönü ve lokalizasyonunu saptamak mümkün hale gelmiştir. Daha detaylı açıklamak gerekirse impedans çevredeki ortama (luminal içerik, mukoza, duvar kalınlığı) ve yatay kesit alanına bağlıdır. Elektriksel impedans iletkenliğin zıttıdır. Çevrede

hava varsa 2 halka arasında neredeyse hiç akım olmaz ve impedans çok yüksek ölçülür. Yatay kesit alanına bağlı değişim ise bolus geçişinde lümenin açılıp impedansın düşmesi, lümen kapandığında ise artmasıyla açıklanabilir ⁽³⁴⁻³⁶⁾. Farklı maddelerin özofagus içinde farklı derecelerde iletkenlikleri olacağından impedans değerleride farklı olacaktır (Tablo 4).

Tablo-4: Farklı iletkenlikleri olan maddelerin ortalama impedans değerleri:

	(Ohm*cm, 1kHz)
Gastrik içerik	30-100
Safra	90
Tükrük	110
Süt/Yoğurt	300
İskelet kası	250-700
İçme suyu	1100
Kola	1100
Hava	10.000.000

İmpedans yöntemi ile özofagus içinden geçen bolusun hangi karakterde olduğuda anlaşılabilir. Bu bolus sıvı, gaz veya miks (gaz-sıvı) karakterde olabilir (Şekil 2).



a) Sıvı reflü: Elektrik akımının sıvı bolus youuyla artmasıyla impedans düşer. Bolus peristaltik dalgayla temizlendiğinde impedans artar. Kas kontraksiyonu ile azalan çap ile impedans bazal değerinin de üzerine çıkar ve daha sonra bazal değerine düşer.

b) Gaz reflü: İmpedans hızla yükselir (tipik olarak 5000 Ohm'un üzeri değerler) ve hızla bazale döner.

c) Miks reflü: Gaz ve sıvı reflünün kombinasyonu gözükür.

Şekil 2: Sıvı, hava ve miks tip reflü epizotlarının impedans yöntemi ile değerlendirilmesi. (a) sıvı b) hava c) miks tip reflü) ⁽³⁶⁾

Kombine intraluminal çok kanallı impedans + pH monitorizasyonu:

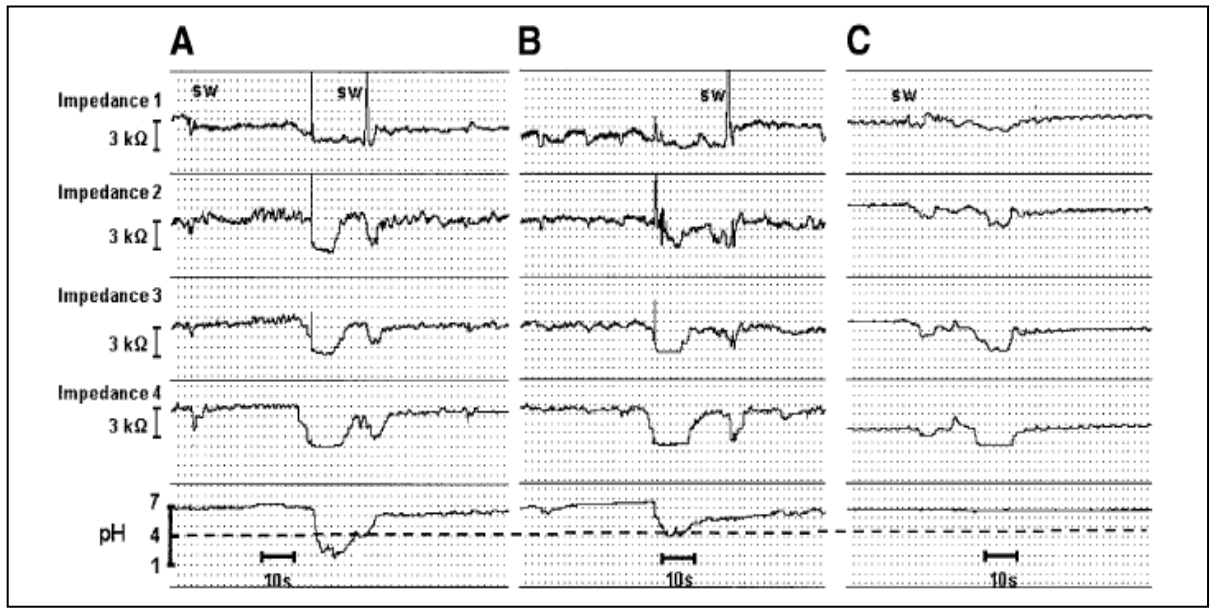
Tek kateterde birkaç ölçüm yerinin kullanılması özofagusda bolus hareketinin yönünü görmeyi sağlar. Proksimalden distale impedans değişikliğinin ilerlemesi yutkunma esnasında gözlenir. Distalden proksimale impedans değişikliğinin ilerlemesi ise reflüyü gösterir, böylece reflü olan materyalin özofagustaki yükselme düzeyide (proksimale uzanım) saptanabilmektedir ⁽³⁵⁾. İmpedans tekniği ile beraber pH sensörleri sayesinde reflünün asid, zayıf asid veya non asid yapıda olduğu anlaşılabilir. İmpedans değerinde bazal değer % 50 veya üzeri düşme tipik olarak özofagus lümeninde bolus pasajı olduğunun göstergesidir. Bir impedans epizotu sayılabilmesi için en az ardışık 3 halka hizasında yükselmesi gereklidir ⁽³⁶⁾. Reflü ataklarının asiditesi ile ilgili birden fazla sınıflandırma söz konusudur. Bu sınıflandırmalardan sıklıkla kullanılanı aşağıda verilmiştir.

2004 konsensusuna göre sınıflandırma ⁽³⁷⁾:

a) Asit reflü epizodu: Reflü sırasında pH 4'ün altına düşer veya sürekli pH 4'ün altında kalır. Süperimpoze reflü bu grubun bir alt grubudur.

b) Zayıf asit reflü epizodu: Reflü sırasında pH 4-7 arasındadır ve pH da en az 1 birimlik düşme olur.

c) Zayıf alkalen reflü: Reflü sırasında pH 7 ve üzerindedir



Şekil-3 (38): Eş zamanlı özofageal impedans ve pHmetre **A)** Tipik asit reflü, miks tip: Özofageal pH 4'ün altına düşer. İmpedansa gaz reflüye bağlı ani bir yükseliş sonrasında sıvı reflüyle hızlı retrograt düşme. **B)** Minor asit reflü, miks tip: Özofageal pH 1 birimden fazla düşer ancak 4'ün üzerinde kalır. **C)** Non-asit reflü, saf sıvı reflü: Sıvı reflüyle hızlı retrograt düşme görülmesiyle birlikte, pH 7'nin üzerinde kalır. **SW:** Yutkunma

Kombine intraluminal çok kanallı impedans + manometri:

Manometri özofagus kontraksiyonlarının amplitüdü ve progresyonu hakkında bilgi sağlar ancak bolus transit hakkında çok kısıtlı bilgi verir. Manometri ve videofloroskopik inceleme radyasyon kullanılması nedeniyle rutin klinikte kullanımını kısıtlıdır. Kombine intraluminal impedans+manometrinin ise özofagus basınçlarını ve bolus transit zamanını hesaplamada radyasyon kullanımına gerek yoktur^(39,40).

Yutkunmalar impedans monitorizasyonu ile komplet ve inkomplet bolus şeklinde ayrılabilir:

a) Komplet bolus transit: Alt özofagus sfinkterinden 15, 10 ve 5 cm uzaklıkta yerleşik bulunan impedans halkalarının hepsinden bolusun geçtiğinin gösterildiği pasajlardır.

b) İnkompakt bolus transit: Son üç impedans halkasından en az birinde bolus retansiyonunun olduğu pasajlardır. Bolus transitisi sağlıklı bireylerde sıvı yutkunmalar için \geq %80, vizköz yutkunmalar için \geq % 70 normal kabul edilmektedir⁽⁵⁾.

Manometriye impedansın eklenmesi fundoplikasyon yapılacak hastaları değerlendirmede daha seçkin bir yöntemdir. Bu şekilde sadece anormal bolus transitisi olan dismotiliteli hastalar parsiyel fundoplikasyona verilebilir. Manometri ile inefektif motilite bozukluğu kabul edilen pek çok hasta normal bolus transite sahip olabilir (41).

Özofageal impedansın kısıtlılıkları:

Kombine intraluminal çok kanallı impedans + manometri (Imp-EM) gibi 24 saatlik impedans-pH-metre konunun uzmanı doktorlar tarafından çok dikkatli bir şekilde yorumlanmalıdır. Bilgisayar analizleri araştırma amaçlı yapılan değerlendirmelerde yetersiz kalabilir, bu nedenle manuel inceleme ile de doğrulama yapmak gerekir. Bu analizler yeni başlayanlar için 2 saati aşabilmektedir. İmpedans kanalları bolusun yönü açısından dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir⁽⁴²⁾.

Non-asid reflünün günler arası ve yorumcular arasındaki değişkenliği düşündürücüdür. Videofloroskopide olduğu gibi impedansta yapısal anormallikler hakkında bilgi sahibi olamayız. İmpedans ile incelemenin gerek 24 saat sürmesi ve maliyetinin yüksek oluşu nedeniyle, şu an çoğu merkezde rutin hastalarda kullanımından daha çok klinik araştırmalarda ve seçilmiş hastalarda (aerofaji, PPI refrakter GÖRH, atipik reflü semptomları gibi) kullanılmaktadır ⁽³⁶⁾. Aşağıdaki tabloda motilite laboratuvarında kullanılan 3 tekniğin de karşılaştırılması yapılmaktadır.

Tablo -5: Reflüde ve non-obstruktif disfaji tanısında kullanılan motilite inceleme metotlarının karşılaştırılması ⁽⁴³⁾

	Manometri	pHmetre	İmpedans
Reflünün fark edilmesi	indirekt	sadece pH deęişiklięi olursa	evet
Gaz ve sıvı reflünün birbirinden ayrılması	hayır	hayır	evet
Reflünün dağılımı	hayır	sadece asidik olursa	evet
Reflü hızının ölçümü	hayır	hayır	evet
Reflü hacminin ölçümü	hayır	hayır	evet
Reflü mekanizmasının tespiti	evet	hayır	hayır

C- DİYABETES MELLİTUS : TANI VE SINIFLANDIRMA

Tanı : Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 15 yılda değişiklikler yapılmıştır. Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2010 yılında eski klavuzların revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri tanımlanmıştır ⁽⁴⁴⁾ (Tablo 6).

Tablo 6 : DM ve diğer glikoz metabolizma bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşık DM	İzole IFG ^(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C^(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

l*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. l**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. l***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Kaynak : Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği DM ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem klavuzu-2013

Sınıflandırma : Diyabet hastalığı primer veya diğer hastalıklar ve ilaçların kullanımına bağlı sekonder olarak görülebilir. Primer diyabetes mellitus, Tip 1 DM, Tip 2 DM ve gestasyonel DM olarak üç ayrı grupta tanımlanmıştır ⁽⁴⁴⁾ .

Tip 1 DM'ta mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) b-hücre yıkımı söz konusudur. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adoAÖSan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak son 20 yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı (<15 yaş altı) tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. Bu hastalar diğer diyabet formlarına göre Diyabetik ketoasidoza (DKA) daha yatkındırlar. Tedavisi, tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve özellikle sürekli insülin kullanımınıdır⁽⁴⁴⁾.

Tip 2 DM ise daha çok erişkin yaşlarda görülmekte olup fizyopatolojisinde insülin direncindeki artış sorumlu tutulmaktadır. Hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (hücre içi hipoglisemi vardır!). Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücrelerinde glukoz tutulumu (uptake) azalmıştır. Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adoAÖSan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları da bildirilmiştir. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Hastalar klasik diyabet semptomlarının (polidipsi, poliüri, polifaji) yanında bazende diyabet komplikasyonlarına bağlı gelişen

hastalıkların semptomları ile de başvurabilirler (bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları, yara iyileşmesinde gecikme, göğüs ağrısı vb). Tedavisinde, diyabet eğitimi, egzersiz, oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar (insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, insülin sekretogogları, alfa glukozidaz inhibitörleri) ve gereğinde insülin kullanılmaktadır ⁽⁴⁴⁾.

D- DİYABET İLE İLİŞKİLİ GASTROİNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR

DM, hemen hemen bütün organ sistemlerini etkileyebilen kronik bir hastalıktır. Hastalığın süresi ve şiddetine bağlı olarak her organ sisteminde farklı derecelerde hasar oluşturabilir. Gastrointestinal (GI) komplikasyonlar sıklıkla uzun süreli hastalığa eşlik eder ve görülen semptomlar genellikle hekimlerce göz ardı edilmektedir. Bu komplikasyonların erken tespiti ile uygun tedavileri, uzun süreçte hastaların diyabetik bakımında ve hayat kalitelerinin artırılmasında oldukça önemlidir ⁽⁴⁵⁾.

Özofageal komplikasyonlar; Torasik özofagus ve AÖS'i myenterik plexus tarafından innerve edilen düz kaslardan oluşmaktadır. Uzun süreli diyabetik hastalarda otonom nöropatiye sekonder bu otonom sinirler etkilenebilir. Otonom nöropati ve buna sekonder özofagus kaslarındaki etkilenmelere bağlı olarak anormal peristaltizm, spontan kontraksiyonlar ve AÖS tonunda azalmalar görülebilir ⁽⁴⁶⁾. Hayvan çalışmalarında diyabetin özofagus morfolojisinde ciddi değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir ⁽⁴⁷⁾. Literatürde diyabetik hastalardaki özofagus dismotilite prevalansı % 50-63'e olarak bildirilmektedir. Aynı çalışmada bu dismotilite bozukluğunun DM'un tipine ve cinsiyete bağlı olmadığı fakat retinopati ve hastalık süresi ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır ⁽⁴⁸⁾. Diyabetik hastalarda özofagus dismotilitesi artmış olsa bile hastaların çok azında GÖRH'nın klasik semptomları görülmektedir ⁽⁴⁹⁾.

Diyabetik nöropatisi olan hastalarda eroziv özofajit (EÖ), nöropatisi olmayanlara göre daha sık olarak bildirilmiştir (sırasıyla % 66.7 ve % 33.3). Aynı grupta asemptomatik EÖ de daha sık olarak görülmüştür. Tip 2 DM'lu hastalarda periferik nöropati EÖ gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak rapor edilmiş ve bu hastalar asemptomatik olsa bile gastroskopi önerilmiştir ⁽⁵⁰⁾. Ayrıca metabolik sendromlu ve düşük adiponektin (viseral yağ birikimini azaltır) düzeyi olan tip 2 DM lu hastalarda GÖRH prevalansı artmış olarak saptanmıştır ⁽⁵¹⁾.

Kötü glisemik kontrolün GÖRH ile ilişkili olduğu ve iyi bir glisemik kontrolün özofageal dismotilite ve reflünün gerilemesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir ⁽⁵²⁾. Tip 2 DM'lu hastalarda iki haftalık eritromisin (prokinetik etki) tedavisi sonrası ortalama özofagus pasaj zamanı ve mide boşalma zamanının azaldığı gösterilmiştir ⁽⁵³⁾. Fakat bu çalışmaların önemli bir kısmı özofagus pH monitorizasyonu ve konvansiyonel manometrik teknikler ile yapılmıştır.

Özofageal reflü ve dismotilite tanısında uzun süreden beri pH monitorizasyonu ve konvansiyonel manometri kullanılmaktadır. Bu teknikler hastalığın tanısında etkin olmakla beraber reflünün karakterini gösterememektedirler. İmpedans yöntemi ile hem GÖR olup olmadığı hemde reflü durumunda özofagus içine geri kaçan maddelerin karakteri hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. Literatürde asemptomatik diyabetik hastalarda özellikle impedans tekniği ile yapılmış olan özofagus dismotilite bozukluğu ve reflü çalışmaları bulunmamaktadır.

Diyabetik gastroparezi: DM'lu hastalarda en sık görülen gastrointestinal komplikasyonlardan biridir. Gastroparezi diyabetik hastalarda sık görülen bir durum olmamakla beraber (tip 1 DM için % 5.2/10 yıl ve tip 2 DM için % 1/10 yıl) normal popülasyon ile kıyaslandığında (% 0.2/10 yıl) insidansı belirgin olarak artmıştır ⁽⁵⁴⁾. Mide retansiyonuna neden olup özellikle katı gıdaların mideden boşalımında gecikmelere neden olur. Mide boşalmasında gecikme tip 1 DM'lu hastaların % 27-65'inde tip 2 DM'lu

hastaların ise yaklaşık % 30 unda bildirilmiştir ⁽⁵⁵⁾. Bazı nöral ve humoral mekanizmalardaki anormalliklerin gelişmesiyle; pilor basıncında artma, gastroduodenal basınç gradyentinde azalma ve motor komplekslerin azalması/ yokluğu gibi değişikliklerin diyabetik gastroparezi etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Yüksek HBA1c değerleri, 10 yıldan daha uzun süreli hastalık varlığı ve mikro/makro vasküler komplikasyonların gelişmiş olması diyabetik gastroparezi gelişimi için kabul edilen en önemli risk faktörleridir. Erken doyma, karında şişkinlik hissi, bulantı ve kusma en sık görülen belirtilerdir. Hastaların önemli bir kısmında kilo kaybı görülürken bazı hastalarda da kilo artışları görülebilir. Hastaların iyi giden glisemik durumlarının bozulması, yeni gelişen hipoglisemik atakların görülmesi de diyabetik gastroparezinin habercisi olup hekim için uyarıcı olmalıdır ⁽⁴⁵⁾. Mide boşalmasının gecikmesi GÖRH patogenezinde önemli bir yer almaktadır, dolayısıyla diyabetik hastalarda gastroparezi gelişimide GÖRH'ni kolaylaştırabilir.

Hastanın antikolinerjikler ve opioidler gibi gastropareziyi şiddetlendirebilecek ilaçları kullanıp kullanmadığı sorgulanmalıdır. Ayrıca her hastada endoskopik ve radyolojik yöntemlerle mide boşalımını geciktirebilecek diğer organik ve anatomik sebeplerin varlığı araştırılmalıdır. Mide çıkış yolu obstrüksiyonu yokken 12 saatlik açlıktan sonra gastroskopik olarak mide de halen kadı gıdanın var olması diyabetik gastroparezi için önemli bir göstergedir ⁽⁴⁵⁾. Diyabetik gastroparezinin tanısında şu an için en önemli tanısal testler sintigrafik yöntemlerdir. Sintigrafik testler, ^{99m}Teknesyumla işaretlenmiş yiyeceklerin verilmesinden sonra mide boşalma zamanının ölçülmesine dayanmaktadır. ^{99m}Tc ile işaretli yiyeceklerin alınmasından 1 saat sonra gıdanın % 90'ından fazlası, 2. saat sonunda % 60'ından fazlası ve 4. saat sonunda % 10 dan fazlası mide de duruyorsa diyabetik gastroparezi tanısı konulmaktadır ⁽⁵⁶⁾. İyi bir glisemik kontrol ile beraber, sıvı ağırlıklı yiyecekler ve gereğinde metoclopramide ve domperidone gibi dopamin agonistleri, eritromisin gibi makrolid grubu antibiyotikler ve sisaprid (piyasadan kardiyak yan etkiler

nedeni ile kaldırılmıştır) tedavide prokinetik ajanlar olarak kullanılabilirler. Son yıllarda gastrik “pacemaker “ uygulanması ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir ⁽⁴⁵⁾.

Diyabetik enteropati: İnce bağırsak ve kolorektal disfonksiyonlar özellikle uzun süreli ve gastroparezili hastalarda görülmektedir ⁽⁵⁷⁾. Diyabete bağlı ishal; konstipasyon veya fekal inkontinans şeklinde prezente olabilir. Fizyopatolojisi üst gastrointestinal sistem tutulumları ile benzerlik göstermektedir ⁽⁵⁸⁾. Otonomik nöropatiye sekonder gelişen myenterik plexus zedelenmeleri ve intestinal kaslardaki fibroza bağlı olarak intestinal hareketlerde bozulmalar görülmektedir. Azalmış bağırsak hareketlerine bağlı olarak kronik konstipasyon ve ara ara taşma (overflow) şeklinde ishaller sık görülmektedir. İntestinal stazın yol açtığı bakteriyel aşırı gelişime bağlı olarakda ishal atakları oluşabilir ⁽⁴⁵⁾.

Uzun süreli diyabetik hastalarda konstipasyon sık görülen bir problemdir (% 50-60). Ciddi kabızlığa bağlı megakolon ve kolonik intestinal pseudoobstruksiyon çok nadir olarak görülebilir. İshal ise konstipasyon alterne ishal atakları şeklinde sıklıkla görülür. İshal tipik olarak ağrısız olup fekal inkontinas eşlik edebilir. Şeker regülasyonu kötü, hastalık süresi uzun ve nöropatisi olan hastalarda daha sık görülmektedir ⁽⁵⁹⁾. Pankreatik yetersizlik, safra tuzu malabsorbsiyonu, steatore ve ilaçlar (metformin) da diğer ishal nedenleri olarak sayılabilir. Diyabetik enteropati tanısı konulmadan önce tüm etiyolojiler açısından hasta dikkatlice değerlendirilmelidir ⁽⁶⁰⁾. İnternal ve eksternal sfinkter kusurlarına bağlı fekal inkontinas gelişebilir ve bu durum hastaların hayat kalitesini oldukça olumsuz etkileyebilir.

Diyabetik enteropati tanısı konulmadan önce olası diğer etiyolojilerin dışlanması amacıyla endoskopi, batin ultrasonografisi ve abdominal tomografi istenmesi önerilir. Jejunal aspirat bakteriyel aşırı gelişim tanısı için altın standart olsada işlem sırasında kontaminasyon riski ve aşırı gelişimin yamalı olabilmesi nedeniyle her zaman tanı koydurucu olmayabilir ⁽⁶¹⁾.

Tedavide genellikle semptomatik yaklaşım tercih edilmektedir. Literatürde, hipergliseminin kontrol altında tutulması diyabetik nöropati ve diyabetik enteropatiye bağlı semptomların

düzelmesine ciddi anlamda katkıda bulunmaktadır⁽⁶²⁾. Antidiyareik ilaçlar toksik megakolon riskini arttırmaları nedeniyle dikkatli olarak, semptomları ağır olan hastalarda sekonder nedenler dışlandıktan sonra kullanılmalıdır. Bakteriyel aşırı gelişim olan hastalarda rifaksimin verilebilir. Rifaksimin, intestinal emilimi çok az olup hem gram negatif hemde gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. Rifaksimin verilen hastalarda başarı oranlarının %84'lere kadar çıkabildiği bildirilmiştir. Ayrıca kinolonlar, metronidazol ve neomisinde bakteriyel aşırı gelişime bağlı ishallerde verilebilir. Konstipasyonu olan hastalarda bol sıvı ve lifli gıdaların tüketimi önerilir. Laktuloz ve laksatif kullanımı şikayetleri daha ağır olan hastalarda verilmelidir. Prucalopride ve lubiprostone yeni geliştirilmiş ilaçlar olup, bu hastaların konstipasyon şikayetlerinin azaltılmasında faydalı olabileceği üzerinde durulmaktadır⁽⁴⁵⁾

E. OBEZİTE VE GÖRH

Obezite tüm dünyada prevalansı giderek artan ve bir çok hastalığın patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen önemli bir sağlık sorunudur. Yayınlanan prevalans çalışmalarında yetişkin nüfusun yaklaşık 1/3 ü obez olarak bildirilmiştir ve bu oran 25 yıl öncesinin iki katıdır. Giderek artmaktadır^(2,63). GÖR ile VKİ arasındaki ilişkiye değinen fazla çalışma olmamakla beraber yakın zamanda yapılmış bir meta analizde, VKİ arttıkça GÖRH semptomlarının da arttığı belirtilmiştir⁽⁶⁴⁾. Yine kliniğimizde impedans yöntemi ile yapılan bir çalışmada GÖR semptomları açısından asemptomatik olan obez sağlıklı kişilerde VKİ arttıkça asid reflünün artmış olduğu gösterilmiştir⁽²⁾. Ayrıca obezitenin GÖRH'nın komplikasyonları ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur.

Obezitenin GÖRH için risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar olmakla birlikte bunun hangi mekanizmalar ile ilişkili olduğu bilinmemektedir. Obezitenin özellikle de intraabdominal obezitenin karın içi basıncı arttırarak intragastrik basıncı yükselttiği ve bunun da gastroözofageal reflüyü kolaylaştırabileceği bildirilmiştir. Gastroözofageal basınç farkının

artması hiyatal herni oluşumunu kolaylaştırarak da reflüye yol açabilir. GÖRH patogeneğinde gastrik gerilmeye bağlı oluşan geçici AÖS relaksasyonlarının rolü gösterilmiştir. Hiatal hernisi olmayan obez hastalarda yapılan bir çalışmada yemek sonrası geçici alt özofagus sfinkter gevşemelerinin VKİ ile korele olarak arttığı ve bu hastalardaki reflü patofizyolojisinde önemli rolünün olduğu bildirilmiştir ⁽⁶⁵⁾.

Tüm bu bulgular eşliğinde GÖRH diyabetik hastalarda pek çok neden ile (mide boşalma zamanında gecikme, dismotilite, gibi) oluşabilir. Nöropati nedeni ile diyabetik hastalar asemptomatik olabilirler. Bu çalışmada GÖR semptomları açısından asemptomatik olan diyabetik hastalarda impedans yöntemi ile reflü sıklığı araştırılmış ve sonuçlar ayrıca sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. Obez kişilerde yapılan çalışmalarda VKİ ile reflü arasında pozitif korelasyon gösterildiğinden⁽²⁾ diyabetik hastalar VKİ'lerine göre de ayrıca gruplandırılmıştır.

MATERYAL - METOD

Bu prospektif çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Endokrin ve Metabolizma hastalıkları diyabet polikliniğinden takipli olan ve GÖR semptomları olmayan 35 kişilik diyabetik hasta ve 19 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 54 vaka alındı. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde yazılı onamları alındı.

Çalışma dizaynı; Çalışma öncesi tüm vakalar çalışmayı yürüten hekim tarafından GÖR semptomları (retrosternal yanma, regürjitasyon vb. şekil 1) açısından ayrıntılı olarak sorgulandı. Tüm hastalardan anamnez alındı, öz ve soygeçmişleri, kötü alışkanlıkları (alkol ve sigara) yönünden sorgulandıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Boy, kilo ve vücut kütle indeksleri [VKİ: kilo(kg) / boy (m²)] hesaplandı. Diyabetik hastaların, hastalık süreleri, komplikasyonları, laboratuvar değerleri ve tedavi şekilleri not edildi. Hastalar VKİ ne göre Dünya sağlık örgütünün sınıflama kriterleri (18.5–24.9 kg/m² (normal), 25 -30 kg/m² (Fazla kilolu), 30–40 kg/m² (obez) and >40 morbid obez) kullanılarak gruplandırıldı ⁽⁶⁶⁾.

Tablo 7 ; Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

<u>Çalışmaya dahil edilme kriterleri</u>	<u>Çalışmadan dışlanma kriterleri:</u>
<ul style="list-style-type: none">• 18-70 yaş arası olmak• GÖR semptomu olmayan hastalar• DM varlığı• Bilinen GİS hastalığı olmayanlar	<ul style="list-style-type: none">• GÖR semptomları olanlar• GİS'le ilgili herhangi bir hastalığı olanlar• Geçirilmiş Özofagus/mide ameliyatı hikayesi• Ağır kardiyopulmoner hastalığı olanlar• Malignitesi olanlar• GÖR'ye neden olabilecek ilaçları kullanan ve bu ilaçları kesilemeyecek veya kesmek istemeyen hastalar (Aspirin, NSAİİ, antidepresanlar, kalsiyum kanal blokerleri)• Asit baskılayıcı tedavi alanlar

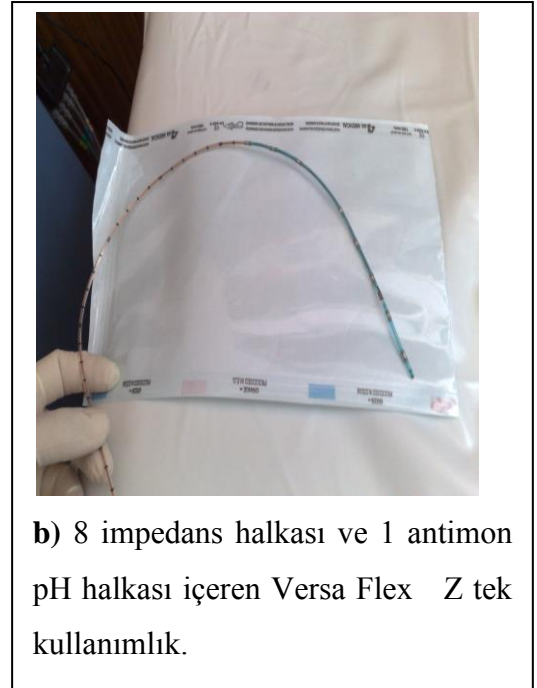
Sağlıklı gönüllüler, hastane personeli ve polikliniğe rutin kontrol amaçlı gelen günümüzde ve geçmişte hiçbir sağlık problemi yaşamamış kişilerden seçildi. Bu kişiler GİS semptomları açısından sorgulandı. Çalışmaya kontrol grubu olarak, ilaç kullanmayan, bilinen herhangi bir hastalığı olmayan, GÖR ve GİS semptomları olmayan kişiler dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerini (Tablo 7) karşılayan hastalar ile kontrol grubundaki vakalara İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Manometri Laboratuvarında Özofagus manometrisi ve 24 saatlik özofageal impedans-pH metre işlemi yapıldı. İşlem öncesi tüm vakalar Manometre laboratuvarında görevli doktor tarafından ikinci kez GÖR semptomları açısından (şekil 1) ayrıntılı olarak sorgulandı. Tüm hastalara ve kabul eden gönüllülere manometri ve pH impedans incelemesinden sonra farklı bir günde İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Endoskopi ünitesinde gastroskopi yapıldı.

Hastalar ve kontrol grubu, sabah 08.00'de İTF Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Motilite Laboratuvarı'na aç olarak alındılar. Bütün vakalar, buradaki hekim tarafından da GÖR semptomları açısından sorgulandı. GÖR semptomları tarif edenlere işlem yapılmadı. Uygun olan hastalara, ilk önce manometrik inceleme MMS konvansiyonel balonlu kuru sistem ile yapıldı. Manometrik değerlendirme sırasında AÖS yeri saptandı. Ardından, transnazal yoldan özofageal impedans pH-metre kateteri alt özofagus sfinkterinin 5 cm üstünde olacak şekilde yerleştirildi. Yerleştirme işlemi sonrası kateterin ucunun istenilen yerde olup olmadığı PA akciğer grafisi çekilerek de kontrol edildi. Hastalara alet hakkında bilgi verildi, gıda ve ilaç alımında, yatarken ve reflü, öksürük gibi semptomları olduğunda basacakları düğmeler gösterildi. Hastalar normal alışkanlıklarını bozmayacak şekilde gün içi aktivitelerine devam etmeleri önerildi. 24 saatlik özofageal impedans pH-metre kayıtları alındı. Kateterin takıldığı günün ertesi sabah 08.00'de kateter çıkarıldı. Özofageal impedans pH-metre sonucunun incelenmesi İTF Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Motilite Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. 24 saatlik trase analizi otomatik ve manuel olarak yapıldı.

İntralüminal özofageal impedans pH-metre: Çalışmada mobil kayıt cihazı olarak Ohmega Ambulatuvar impedans-pHmetre, MMS, Enschede, Netherlands ve kateter olarak da 8 impedans halkası ve 1 antimon pH ölçüm halkası içeren Versa Flex Z tek kullanımlık impedans pH-metre kateterleri (Alpine bio Med, Fountain Valley, CA, USA) kullanıldı (Resim 1).



a) Ohmega Ambulatuvar impedans-pHmetre ölçüm



b) 8 impedans halkası ve 1 antimon pH halkası içeren Versa Flex Z tek kullanımlık.

Resim 1a-b: Mobil kayıt cihazı ve impedans kateteri

İşlem öncesi pH-metre kateteri pH 4 ve 7 tampon solüsyonları ile kalibre edildi (Resim 2). Daha sonra transnazal yoldan kateter hastaya yutturuldu (Resim 3). pH ölçüm halkası alt özofagus sfinkterinden 5 cm yukarıda olacak şekilde yerleştirildi. 24 saatlik incelemenin ardından alet çıkarıldı ve kayıt cihazı bilgisayara takılarak içindeki bilgiler aktarıldı. Motilite laboratuvarının bilgisayarında ilgili program altında otomatik ve manuel olarak yorumlandı.



Resim 2 : pH-metre kateteri pH 4 ve 7 tampon solüsyonları ile kalibre edildi



Resim 3 : Transnazal yoldan kateterin hastaya yutturulması

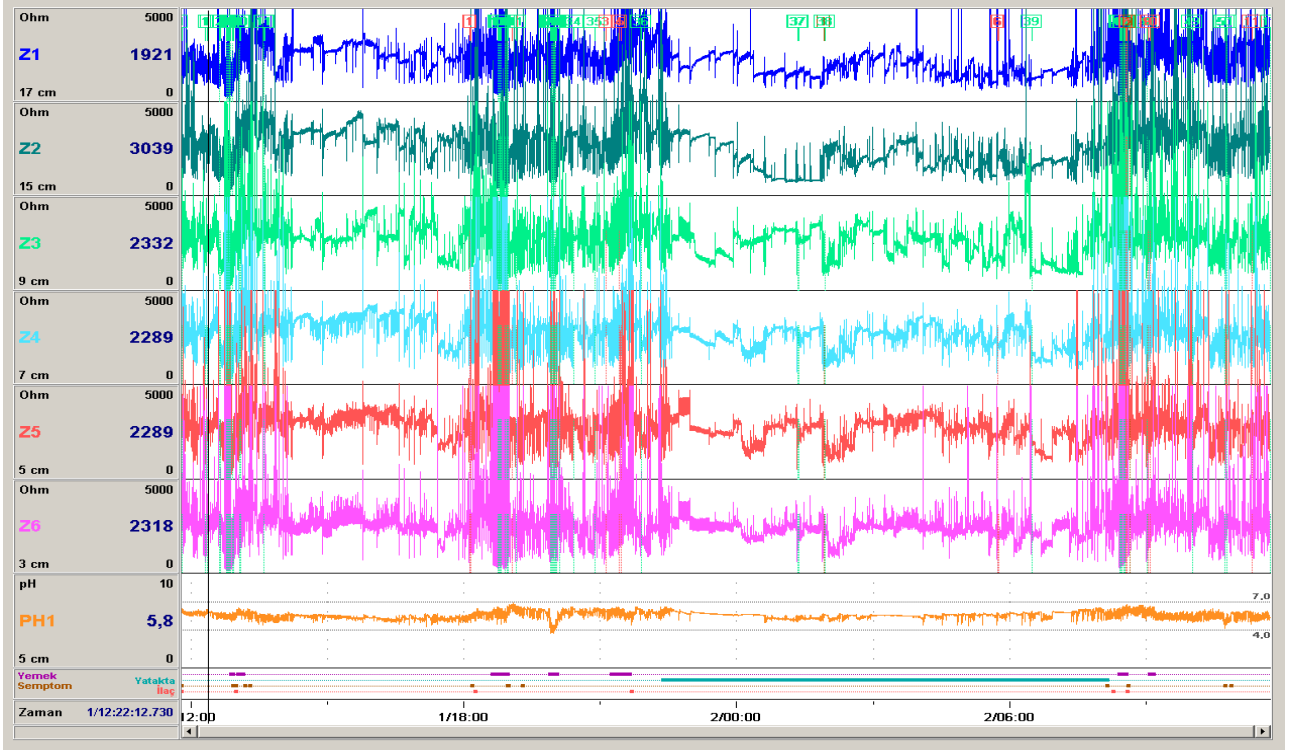
GÖR bazale göre impedansta **en az %50'lik bir düşüş** olması ve distalde AÖS'in 3 cm üstünde retrograt olarak başlayan ve bu değişikliğinin distaldeki impedans halkası dahil en az 3 impedans halkası kadar yukarı yayılması olarak kabul edildi. İmpedansta saptanan reflü pH'daki değişikliğe göre aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:

Asit reflü: Reflü sırasında en az 4 saniye süre pH 4'ün altına düşerse (Şekil 4b).

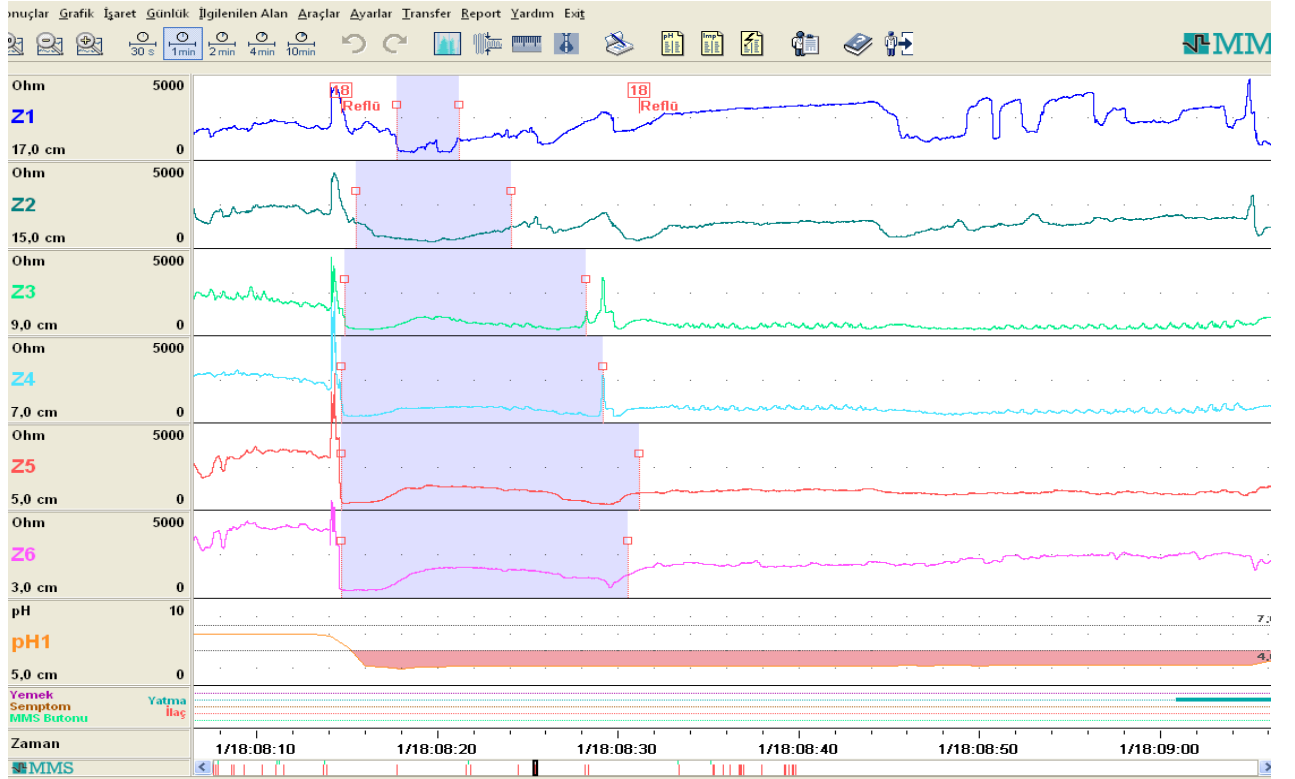
Zayıf asid reflü: En az 4 saniye süre ile pH'da en az 1 birim düşüşün görüldüğü ancak reflü sırasında pH'nın 4-7 arasında kaldığı durum olarak tanımlandı. (Şekil 4c)

Non asid (zayıf alkaleen reflü): Reflü sırasında pH'nın 7'nin üzerinde kalmasıdır (şekil 4d).

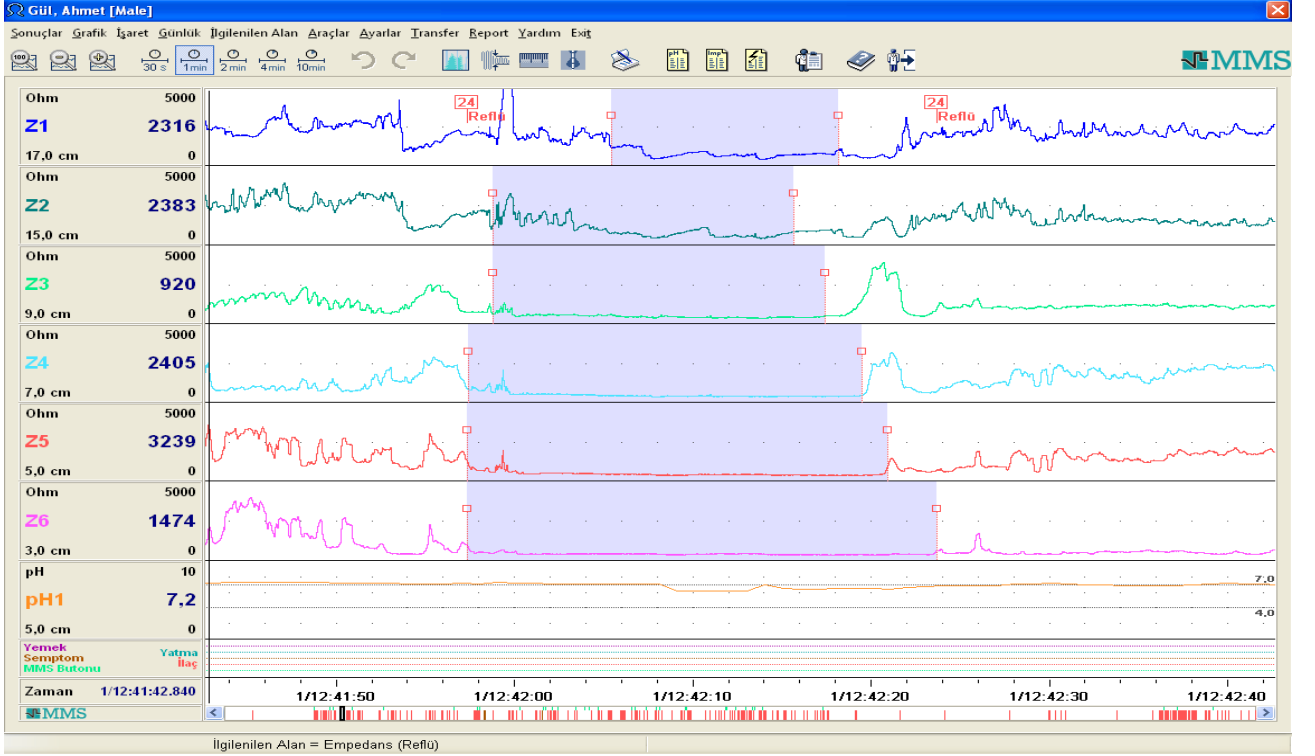
Her reflü epizodu kendi içinde sıvı, gaz ve miks reflü olarak sınıflandırıldı. İmpedans ile sıvı, gaz, miks, asid, zayıf asid ve non asid reflü, toplam zamana göre pH < 4 geçen zamanın yüzdesi, pH < 4 epizot sayısı; 24 saatlik tüm kayıt zamanı, ayakta, yatarak olacak şekilde ayrı ayrı değerlendirildi. Proksimale uzanan reflü epizodu sayısı (AÖS'den 15 cm yukarı uzanan reflü epizodu sayısı) ve yüzdesi, bolusa maruz kalma zamanı (BET), yutkunma sayısı ve Demeester skorları (DMS) 24 saatlik tüm kayıta değerlendirildi. Değerlendirmede normal değerler olarak Zerbib ve arkadaşlarının sağlıklı insanlar üzerinde yapmış oldukları çalışma baz alındı ⁽⁶⁷⁾. Ayrıca sağlıklı kontrol grubu ile hasta grubunun değerleri karşılaştırıldı.



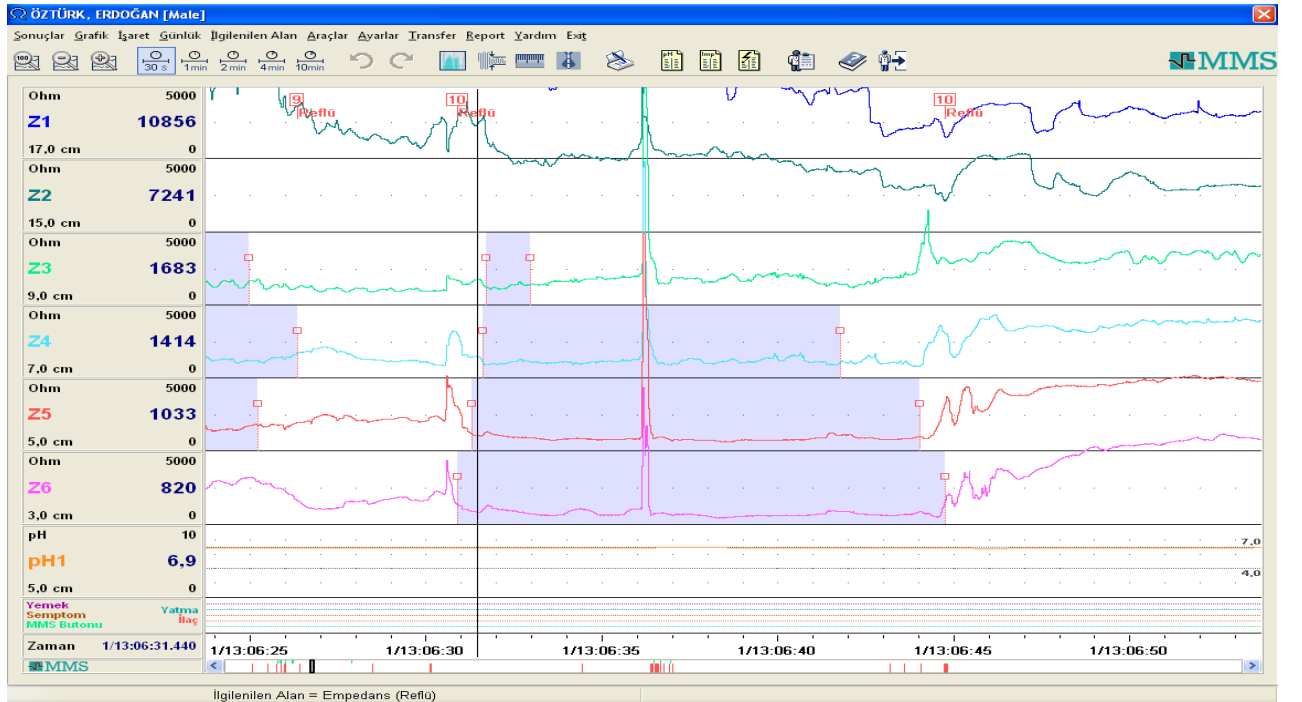
Şekil 4a : 24 saatlik impedans trasesi.



Şekil 4b : Asit reflü örneği (pH'in 4 sn den daha uzun 4 ün altında olması)



Şekil 4c : Zayıf asit reflü



Şekil 4d : Sıvı ve hava ile birlikte alkalen reflü örneği

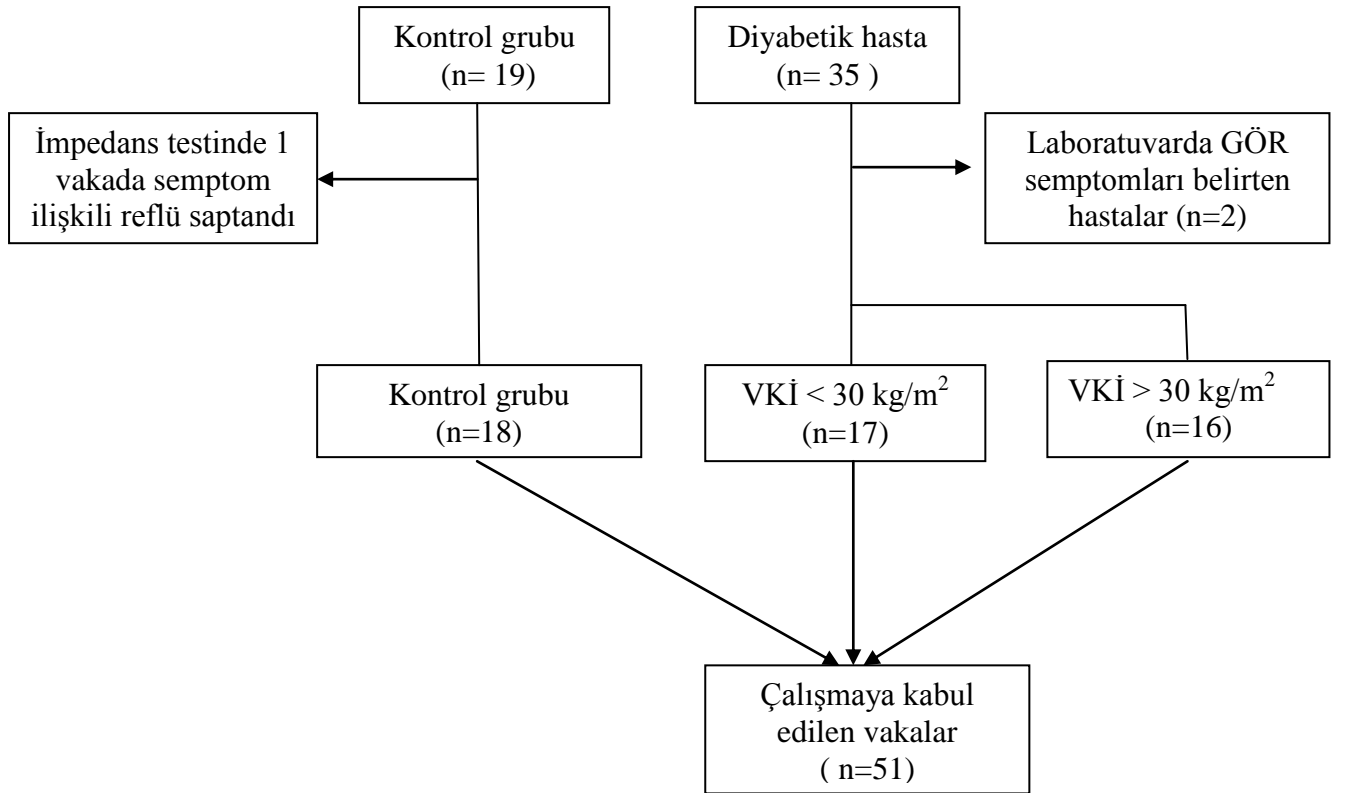
İstatistik değerlendirme

Kişisel bilgisayarda SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler aksi belirtilmedikçe ortalama±SD olarak belirtildi. Kendi aralarında bağımsız olan gruplar arasındaki farklılıklar non parametrik Mann–Whitney U ve Ki-kare testi ile araştırıldı. Korelasyon analizleri Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile yapıldı. “p değeri” 0.05’ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı. Çalışmada kullanılan özofageal impedans pH-metre kateterleri alımında İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 16174 no’lu proje olarak desteklenmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan diyabetik hastalardan 2'si manometre laboratuvarındaki hekimin sorgusu sırasında reflü semptomları tarif ettiğinden, kontrol grubundaki bir vakanın da impedans testinde semptom ilişkili reflü saptanması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. İstatistikî çalışma 33 diyabetik ve 18 kontrol grubu olmak üzere toplam 51 vaka ile yapıldı (Şekil 5)



Şekil 5 : Çalışmaya alınan vakaların grup dağılımları

Tüm vakaların 31'i (% 60.8) erkek ve ortalama yaşları 47.9±12.2 yıl (20-69 yıl) idi. Kontrol grubu ve diyabetik gruptaki vakaların sırasıyla 11'i (%61.1) ve 20'si (%60.6) erkek olup, ortalama yaşları 42.7±9.9 yıl (23-61 yıl) ve 50.73±12.5 yıl (20-69 yıl) idi. Hastaların diğer demografik özellikleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 8) .

Tablo 8 : Hastaların demografik özellikleri

Ort±SD	Kontrol (n=18)	DM (n=33)	*p	DM VKİ < 30 kg/m ² (n=17)	DM VKİ>30 kg/m ² (n=16)	#p
Yaş, yıl	42.7±9.9	50.7±12.5	0.02	46.2±13.6	55.4±9.6	0.047
Erkek, n (%)	11 (61)	20(60.6)	0.97	12 (70.6)	8 (50)	0.23
Kilo, kg	82±12.9	79.3±13.6	0.07	70.4±9	88.9±10	0.00
Boy, cm	171.1±8.7	166.5±8.6	0.5	169±8	163.9±8.5	0.1
KoAÖSterol (mg/dl)	150.6±36	175.4±31	0.05	170±26	180.4±36	0.5
Trigliserit (mg/dl)	88.8±46	116±59	0.2	107±50	125±67	0.5
HBA1C	5±0.2	7.6±1.6	0.00	7.8±1.8	7.3±1.4	0.4
Glikoz (mg/dl)	87.5±4.3	152±52	0.00	163±58	140±38	0.24
Kreat (mg/dl)	1±0.8	0.9±0.2	0.83	0.9±0.2	0.9±0.2	0.6
ALT (U/L)	29.2±24	21.3±11	0.17	21±13	20.3±9	0.85
Sigara, n (%)	2 (11)	11(33.3)	0.08	5 (29.4)	6 (37.5)	0.3
Alkol, n (%)	3 (16.7)	1(3)	0.12	1 (6)	0	0.6

*p= Kontrol vs DM

#p = VKİ <30 kg/m² DM vs VKİ >30 kg/m² DM

Vakaların demografik özelliklerine bakıldığında DM grubundaki hastaların yaş ortalaması daha yüksek idi (p=0.02). Beklendiği gibi DM grubunda kontrol grubuna göre HBA1C ve glikoz değerleri daha yüksek idi. Obez ve obez olmayan diyabetiklerde bu oranlar benzer idi.

Endoskopi sonuçları: Kontrol grubundaki 9 hastaya ve diyabet grubundaki tüm hastalara gastroskopi yapıldı. Sadece diyabet grubunda biri obez diğeri normal kilolu gruptan olmak üzere iki hastada (% 7.5) özofajit (Los AngeAÖS sınıflamasına göre biri grade A, diğeri grade B) görüldü. Kontrol grubunda hiçbir hastada endoskopik olarak özofajit görülmedi. Endoskopik olarak özofajit görülen 2 hastada DM grubunda olmasına rağmen iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0.786$)

Manometri sonuçlarının değerlendirilmesi: Vakaların manometri sonuçları Tablo 9a ve 9b'de gösterilmiştir.

Tablo 9a: Kontrol grubu ve DM'lu hastaların manometrik sonuçları

Manometri sonuç	Kontrol (n=9)	DM (n=33)	p
Normal , n(%)	8 (89)	18 (54.5)	
Patolojik, n(%)	1 (11)	15 (45.5)	0.04
• İnefektif motilite bozukluğu	1	11	
• Ankoordine motilite bozukluğu	0	1	
• Aperistaltik özofagus	0	3	
AÖS basıncı (mmHg)	16±1.5	17.6±5.7	0.4

DM'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak özofagus dismotilitesi daha fazla idi ($p=0.04$). Ortalama AÖS basınçları her iki grupta benzerdi.

Aperistaltik özofagus saptanan 3 hasta sekonder hastalıklar açısından incelendi, ancak diyabet dışında herhangi bir patoloji saptanmadı.

Tablo 9b: DM'lu hastaların VKİ'ne göre Manometri sonuçları

Manometri sonuç	VKİ < 30 kg/m ² (n=17)	VKİ>30 kg/m ² (n=16)	p
Normal, n (%)	9 (53)	9 (56.3)	
Patolojik, n (%)	8 (47)	7 (43.7)	0.85
• İnefektif motilite bozukluğu	6	5	
• Ankoordine motilite bozukluğu	0	1	
• Aperistaltik motilite bozukluğu	2	1	
AÖS basıncı (mmHg)	15±3.6	20.2±6.4	0.013

Diyabetik obez hastalar ile obez olmayanlar arasında özofagus dismotilitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0.46).

Obez hastaların ortalama AÖS basıncı obez olmayanlara göre yüksek bulundu (p=0.013), ancak her iki grubun ortalama AÖS basınçları normal değer aralığında olmasından dolayı bu fark klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.

İmpedans sonuçlarının değerlendirilmesi: Tüm vakaların impedans olayları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Vakaların impedans sonuçları

İmpedans sonuçları	Kontrol (n=18)	DM (n=33)	*p	DM VKİ < 30 (n=17)	DM VKİ>30 (n=16)	#p
İmpedans Tanı sonucu n,(%)						
Normal	4 (22.2)	3 (9.1)		2 (11.8)	1 (6.3)	
Anormal	14 (77.8)	30 (90.9)	0.19	15 (88.2)	15 (93.7)	0.7
• Patolojik asit reflü	4	16		6	10	
• Zayıf Asit reflü	10	14		9	5	
• Alkalen reflü	0	0		0	0	
DMS, ort±SD	11.2±17	25.6±32.5	0.013	19±21	32.6±40.6	0.17
BET (dak), ort±SD	1.3±1.3	2.1±1.3	0.009	2±1.5	2.2±1.1	0.4
Asid reflü sayısı, ort±SD	28±18	32±29	0.8	27±29	37±30	0.3
• Ayakta	24±16	26±25	0.9	22±20	30±30	0.6
• Yatarken	4±4	6±8	0.4	5±10	7±6	0.12
pH < 4 zamanı (%),ort±SD	3.9±4.8	6±8	0.2	4.8±5.6	8±10	0.1
Zayıf asit sayısı , ort±SD	107±155	52±34	0.2	49±28	56±40	0.6
• Ayakta	95±140	42±26	0.1	41±24	43±29	0.7
• Yatarken	12±17	21±5	0.3	8±6	13±15	0.5
pH>4 periyot sayısı, Ort±SD	110±154	60±41	0.4	59±38	62±45	0.8
• Ayakta	98±140	48±32	0.2	49±34	47±31	0.9
• Yatarken	12±17	12±14	0.3	9±7	15±19	0.5
Alkali periyot sayısı, ort±SD	75±106	38±48	0.3	43±43	33±54	0.2
Gaz reflü sayısı, ort±SD	58±113	29±21	0.5	32±25	26±14	0.9
• Ayakta	53±103	23±19	0.2	27±23	20±11	0.5
• Yatarken	5±11	5±6	0.2	5±4	6±7	0.9
• Asidik gaz	2±2	1±3	0.7	1±2	2±4	0.7
• Asid olmayan gaz	56±113	27±20	0.4	31±25	24±13	0.9

DMS : Demeester skoru, BET : Özofagusun bolus maruziyet süresi, *p : Kontrol grubu ve DM'lu hastalar arasındaki p değeri, #p : Obez ve obez olmayan DM'lu hastalar arasındaki p değeri, VKİ kg/m²

DM grubunda 30 hastada (% 91), kontrol grubunda 14 hastada (% 77.8), impedans patolojik olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p= 0.19)

DM'lu hastalarda kontrol grubuna göre ortalama DMS'ları (p=0.013) ve ortalama BET (p=0.009) anlamlı olarak daha yüksekti. Alt grup analizinde bu farklılığın kontrol grubu ve obez diyabetik hastalar arasında anlamlı olduğu (p değerleri sırasıyla 0.008 ve 0.004), fakat kontrol grubu ve obez olmayan DM'lu hastalar arasında ise benzer olduğu görüldü (p >0.05).

Obez DM'lu hastalarda, obez olmayanlara göre ortalama DMS'ları ve BET daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10).

Tüm gruplar arasında diğer impedans olayları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Diyabetes Mellitus ve GÖR ilişkisi

Obez ve obez olmayan DM'lu hastaların diyabet ile ilişkili verileri tablo 10'da verilmiştir. Mikrovasküler (nefropati, retinopati, nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlardan (iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı vb) en az birinin olması durumunda hastalar komplikasyon gelişmiş hastalar olarak kabul edildi. Komplikasyon varlığına göre hastaların özellikleri tablo 11'de verilmiştir.

Komplikasyonları olan hastalarda olmayanlara göre glikoz regülasyonu daha kötü ve ortalama HBA1C düzeyleri daha yüksek idi. Buna rağmen komplikasyon olmayan hastalarda ortalama DMS, patolojik asit reflü ve özofagus dismotilitesi görülme oranları daha yüksek idi (p<0.05). Bu durum komplikasyon olmayan hastaların daha obez olmaları ile ilişkilendirildi (Tablo 11).

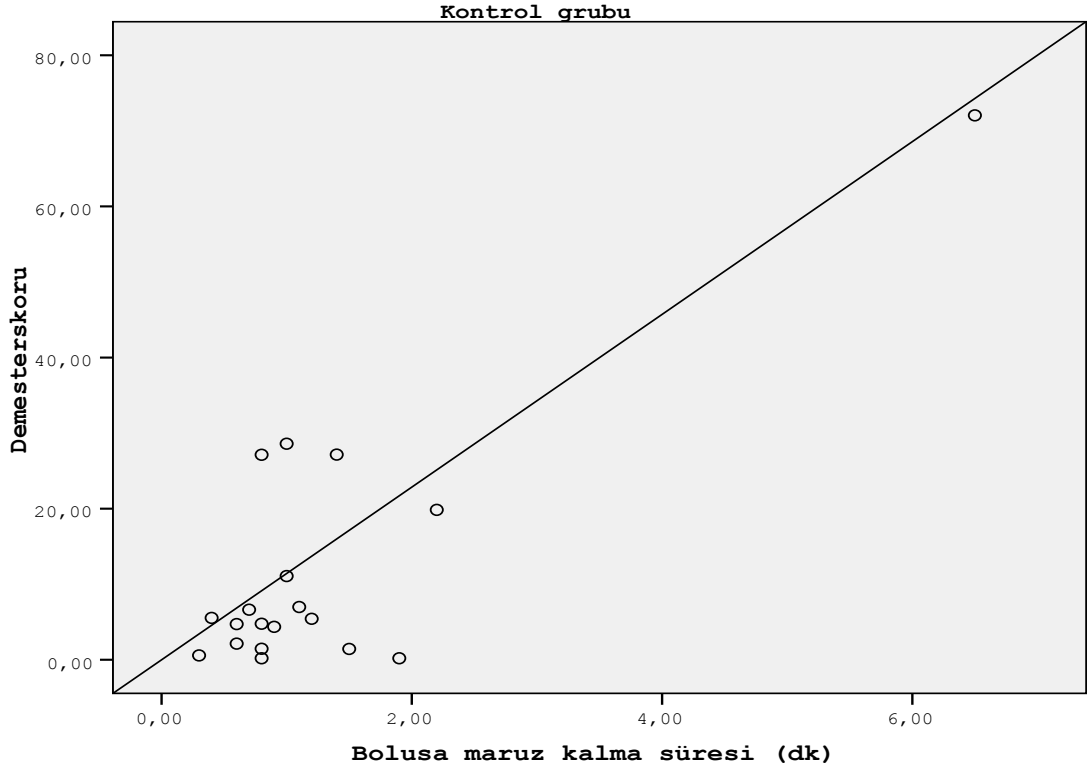
Tablo 11 : DM'lu hastaların komplikasyon durumlarına göre ayrılması

Hasta Özellikleri	Komplikasyon var (n=10)	Komplikasyon yok (n=23)	p
Yaş (yıl), ort±SD	49.6±12	49.6±12	0.4
Cinsiyet, E (%)	7 (70)	13 (56.5)	0.5
Sigara	3 (30)	8 (34.8)	0.8
Alkol	0	1 (4.3)	0.5
VKİ (kg/m ²), ort±SD	27.9±4.8	29±5.2	0.5
Ortalama Diyabet yaşı (yıl), ort±SD	14.6±5.8	7.3±5.7	0.002
Glikoz mg/dL, ort±SD	180±65	140±38	0.07
HBA1C, ort±SD	8.8±2.2	7±1.1	0.004
Tedavi, n(%)			0.002
• İnsülin almayan	1 (10)	16 (69.6)	
• İnsülin alan	9 (90)	7 (30.4)	
DMS, ort±SD	9.9±7.7	32.4±36	0.046
Özofagusun bolus maruziyeti (dak), ort±SD	1.8±1.4	2.3±1.3	0.2
Patolojik asit varlığı (pH<4), n(%)	2 (20)	14 (60.9)	0.04
İmpedans n(%)			0.15
• Normal	2 (20)	1 (4.3)	
• Patolojik	8 (80)	22 (95.7)	
AÖS basıncı (mmhg), ort±SD	17.2±4.3	17.7±6.2	0.92
Özofajit, n(%)	0	2 (8.7)	0.3
Özofagus dismotilitesi (manometri), n(%)	5 (50)	10(43.5)	0.73

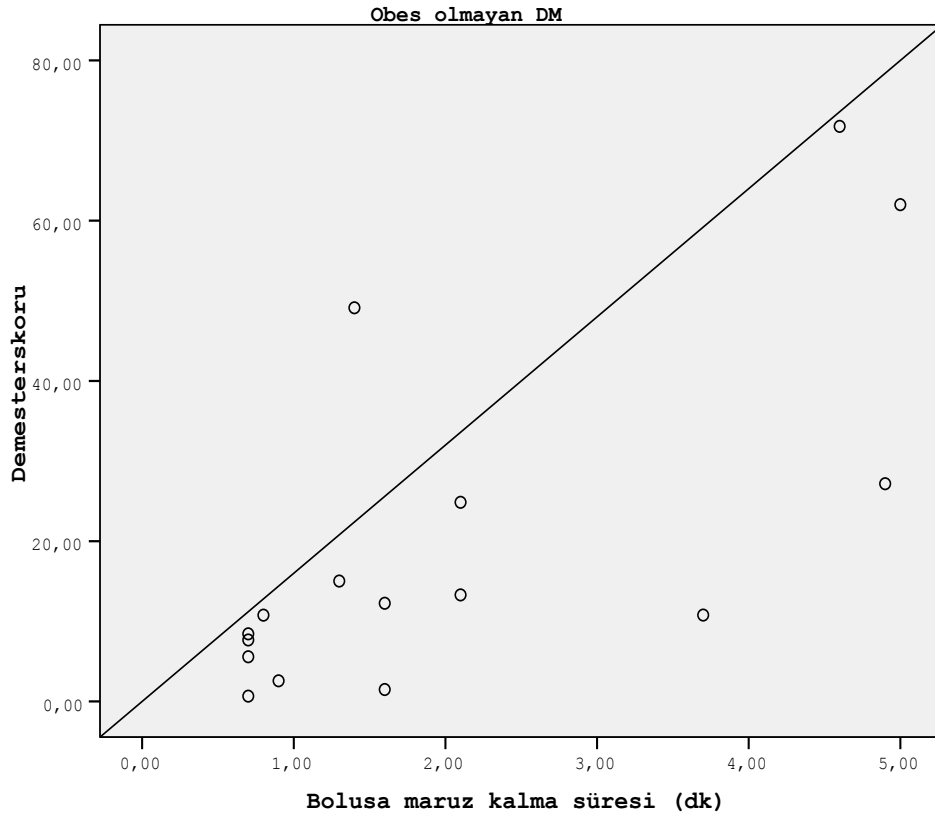
Diyabetik hastalarda komplikasyonlar açısından alt analizler yapıldığında, multivaryant analizde nöropati varlığı dismotilite için bağımsız risk faktörü olarak bulundu (p=0.012).

Endoskopi, ortalama AÖS basınçları, BET'ları ve diğer impedans olayları açısından her iki grupta anlamlı fark saptanmadı.

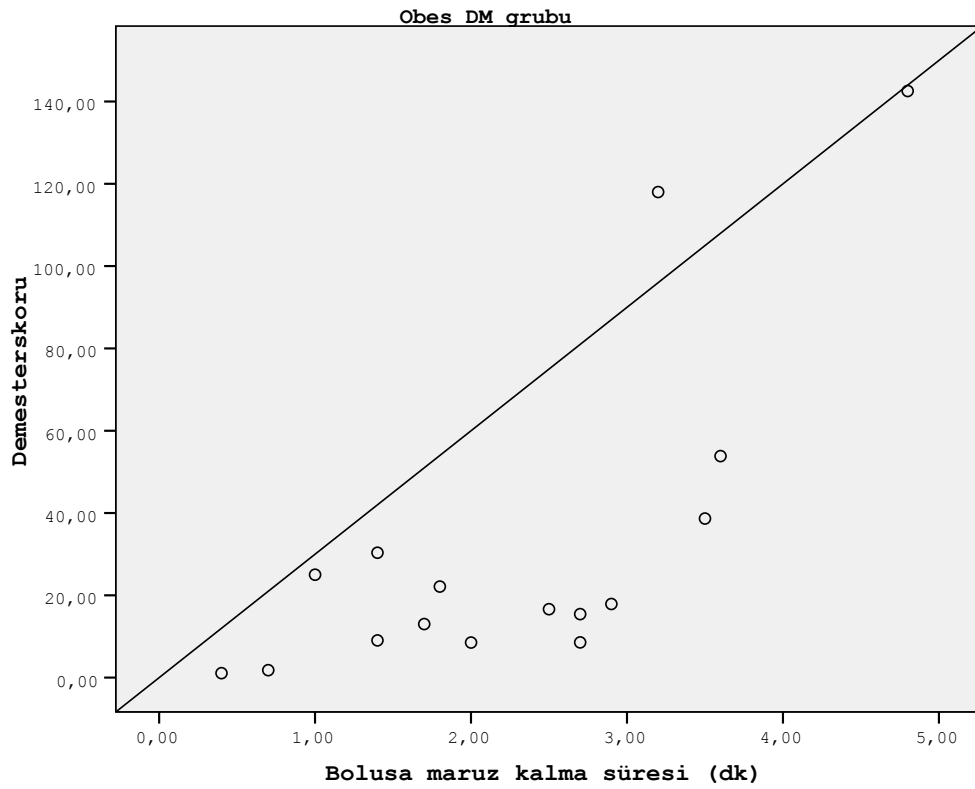
Korelasyon testleri: Hem kontrol grubunda hemde diyabetik gruplarda ortalama DMS ile BET arasında pozitif korelasyon saptandı (şekil 6 a,b,c).



Şekil 6a : Kontrol grubunda ortalama DMS ve BET arasında pozitif korelasyon ($R=0.869$, $p= 0.00$)



Şekil 6b : Obez olmayan DM'lu hastalarda ortalama DMS ve BET arasında pozitif korelasyon ($R= 0.706$, $p= 0.002$)



Şekil 6 : Obez DM'lu hastalarda ortalama DMS ve BET arasında pozitif korelasyon ($R= 0.725$, $p= 0.001$)

Diyabetik hastalarda nefropati ile retinopati ($p=0.001$, $R=0.547$), nefropati ile iskemik kalp hastalığı ($p=0.000$, $R=0.684$) ve nöropati ile retinopati arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0.25$, $R=0.389$).

TARTIŞMA

Gastroözofageal reflü hastalığı özofagusa mide içeriğinin reflüsüne bağlı semptom ve/veya lezyonların birlikteliği olarak tanımlanır. GÖR ile ilişkili semptomlar morbid obez ve diyabetik hastalarda sık görülmektedir. GÖRH'nın tanısında altın standart bir yöntem olmadığından esas olan semptomların değerlendirilmesidir. Ancak şimdiye kadar tanıda endoskopi ve klasik pH-metre sıklıkla kullanılmıştır. GÖRHEN çalışmasında GÖRH olgularının %65'inde endoskopik olarak non-erozif reflü hastalığı olduğu görülmüştür ⁽⁸⁾. Yine reflü hastalarında yapılan dış merkezli başka bir çalışmada 24 saatlik intraözofageal pH-metre vakaların %30-50'sinde normal saptanmıştır ⁽³⁹⁾. Bu durum GÖRH tanısında bu testlerin yetersiz olduğunu göstermektedir. 24 saatlik pH-metre'de sınır değer pH < 4 kabul edilmiştir. Bunun nedeni pH 4'ün üzerine çıkması durumunda pepsinojenin pepsine dönüşümünün çok az olduğu varsayımdır. Halbuki son zamanlarda pepsin aktivasyonunun pH 6.5'a kadar sürdüğü gösterilmiştir. Başta özofagopulmoner reflü olmak üzere değişik sorunların zayıf asid ve non-asid reflüleri ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. pH 4-7 arası ölçümü önemli olması nedeni ile impedans tekniği geliştirilmiştir. pH-metre ile kombine edildiğinde pH'dan bağımsız olarak zayıf asid ve non-asid reflüleri de ölçülebilir ⁽³⁵⁾. Diyabetik hastalarda özellikle mikrovasküler komplikasyonlar geliştiğinde ağrı eşiği artar ve bu durum daha farklı komplikasyonların gelişmesine yol açabilir (diyabetik ayak vb.). Ağrı eşiğinin artması özellikle nöropatik komplikasyonlarla ilişkilidir. Diyabetik hastalar GÖR semptomları açısından asemptomatik olsalar bile, reflü ve özofagus dismotilitesi görülebilir. İmpedans yöntemi ile hem özofagusdaki materyalin özellikleri, hemde özofagus dismotilitesi, bolusa maruz kalma süresi incelenerek dolaylı yoldan değerlendirilebilir. Bu çalışmada GÖR semptomları açısından asemptomatik olan diyabetik hastalarda impedans yöntemi ile GÖR sıklığı ve özofagus dismotilitesi araştırıldı ve sonuçlar ayrıca sağlıklı

kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Obez kişilerde yapılan çalışmalarda VKİ ile asid reflü arasında pozitif korelasyon gösterildiğinden ⁽²⁾ diyabetik hastalar VKİ'ine göre obez ve obez olmayan olmak üzere 2 alt grupta incelendi.

Endoskopinin GÖRH tanısı için duyarlılığı düşük, özgüllüğü %90-95 gibi oldukça yüksektir. Erozif özofajit ve evrelemesi sadece endoskopi ile anlaşılabilir. Normal sağlıklı toplumda gastroskopi yapılmadığı için özofajitin gerçek prevalansını saptamak zordur. Türkiye'de yeni yapılan çok merkezli reflü çalışması GÖRHEN'de haftada bir kez reflü ve/veya regürjitasyon tarif eden 1421 GÖRH tanılı hastanın %35'inde erozif özofajit saptanmıştır. Kliniğimizde, asemptomatik sağlıklı obez bireylerde yapılan bir çalışmada endoskopik olarak özofajit oranı % 46 olarak saptanmıştır ⁽²⁾. Lee SD ve ark'larının tip II DM'lu hastalarda (n=95) yaptığı çalışmada erozif özofajit (EÖ) %18.9 olarak bildirilmiş ve aynı çalışmada EÖ diyabetik nöropatisi olan hastalarda, nöropatisi olmayanlara göre daha sık olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %31.5 ve % 10.5, p = 0.022). Aynı grupta asemptomatik EÖ oranında yüksek olduğu gözlemlenmiştir (sırasıyla %21.1 ve %5.1, p= 0.018). Tip 2 DM'lu hastalarda periferik nöropati varlığı EÖ gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak rapor edilmiş ve bu hastalar asemptomatik olsalar bile gastroskopi önerilmiştir ⁽⁵⁰⁾. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda endoskopik olarak özofajit saptanmaz iken, hasta grubunda eroziv özofajit oranı % 7.3 idi. Ayrıca nöropati özofagus dismotilitesi için, ileri yaş ise özofajit gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulundu (p<0.05).

Özofagus motilite bozukluklarının tanısında sıklıkla kullanılan manometrik testlerde özellikle AÖS basıncı ve özofagus kontraksiyonları değerlendirilir. Uzun süreli diyabetik hastalarda otonom nöropatiye sekonder özofagus dismotilitesi görülebilir. Otonom nöropati ile ilişkili olarak özofagus kontraksiyonlarında bozukluk ve anormal peristaltizm, spontan kontraksiyonlar ve AÖS tonunda azalmalar görülebilir. **Gustafsson RJ**⁽⁴⁸⁾ ve ark.nın yaptığı bir çalışmada (n=84) diyabetik hastalarda özofagus dismotilite prevelansı %63 olarak

bildirilmektedir. Aynı çalışmada, dismotilitenin retinopati ve hastalık süresi ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da DM'lu hastalarda özofagus dismotilite oranı % 45 olarak saptandı. Diyabetik hastalarda nöropati varlığı dismotilite için bağımsız risk faktörü olarak bulundu ($p=0.012$). Univaryant analizde obez olmayan DM grubunda özofajit için ileri yaş risk faktörü olarak saptanmıştır ($p=0.05$). Retinopati ($p=0,000$, $R=0.663$) ve nefropatinin ($p=0.003$, $R=0.499$) hastalık süresi ile pozitif korele olduğu bizim çalışmamızda da doğrulanmıştır. Nefropati ile retinopati ($p=0.001$, $R=0.547$), nefropati ile iskemik kalp hastalığı ($p=0.000$, $R=0.684$) ve nöropati ile retinopati arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0.25$, $R=0.389$). Ancak, GÖR, dismotilite ve VKİ, diyabet süresi, HBA1C düzeyleri ile herhangi bir ilişkisi saptanmadı. Ortalama AÖS basınçları, kontrol ve DM'lu hastalarda benzerdi. Obez diyabetik hastalarda ortalama AÖS basıncı, obez olmayanlara göre daha yüksek olmakla birlikte normal sınırlar içinde idi. Promberger R. ⁽⁶⁸⁾ ve ark'larının yaptığı çalışmada tip 2 DM'lu hastalarda kontrol grubuna göre ortalama AÖS basınçları daha yüksek saptanmıştır ($p=0.0016$). Aynı çalışmada DM'lu grubun kontrol grubuna göre VKİ'de daha yüksek bulunmuş ($p<0.001$). Ancak bu durumun DM veya obezite ile mi ilişkili olduğu belli değildir. Bizim çalışmamızda da obez DM hastalarında normal sınırlarda olmakla beraber AÖS basıncı kontrole göre anlamlılığa yakın olarak yüksekti (20.2 ± 6.24 vs 16.4 ± 1.8 mmHg, $p=0.06$). Ayrıca obez hastalarda AÖS basıncı obez olmayanlara göre anlamlı olarak yüksekti. (15 ± 3.6 vs 20.2 ± 6.4 mmHg, $p = 0.013$). Aperistaltik özofagus saptanan 3 DM hastası sekonder hastalıklar açısından incelenmesine rağmen başka bir patoloji saptanmadı. Bu durumda DM'a sekonder gelişen dismotilite olarak değerlendirildi.

Bugüne kadar bilgilerimiz dahilinde literatürde DM'lu hastalarda özofageal impedans ile yapılmış bir çalışma bulunamadı. Bizim çalışmamızda, DM'lu hastalarda kontrol grubuna göre ortalama DMS'ları ($p=0.013$) ve ortalama BET ($p=0.009$) değerleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Kontrol grubu ile obez olmayan DM'lu hastalar karşılaştırıldığında,

ortalama DMS ve BET arasında anlamlı fark saptanmazken, bu fark obez grupta saptanmıştır. Bu nedenle obez DM grubundaki bu farklılığın belirgin olması, reflünün daha çok VKİ ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Obez hastalarda AÖS basıncının yüksek olması, bolus maruz kalma süresinin uzun olmasına katkıda bulunabilir. Literatürde semptomatik hastalarda VKİ ile GÖRH arasında pozitif bir ilişki olduğunu gösteren farklı çalışmalar mevcuttur ⁽⁶⁹⁻⁷²⁾. Bunun yanında GÖR semptomları açısından asemptomatik olan sağlıklı obezlerde kliniğimizde yaptığımız başka bir çalışmada da VKİ ile ortalama DMS arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ⁽²⁾. Bizim çalışmamızda da hastalar asemptomatik olup, her üç grupta ortalama DMS ve BET arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Tablo 12). Diğer impedans olayları açısından kontrol grubu ile, VKİ <30 kg/m² olan DM ve VKİ <30 kg/m² olan DM'lu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Hastalar komplikasyon olup olmamasına göre ayrıldığında komplikasyonları olan hastalarda olmayanlara göre glikoz regülasyonu daha kötü ve ortalama HBA1C düzeyleri daha yüksek idi. Buna rağmen komplikasyon olmayan hastalarda ortalama DMS ve patolojik asid reflü görülme oranları daha fazla olup istatistiksel olarak hafif anlamlı idi. Bu durum komplikasyon olmayan hastaların daha obez olmaları ile ilişkilendirildi (29±5.2 vs 27.9±4.8 kg/m²) (Tablo 11). Çalışmamızda nöropati, obez DM'lu hastalarda özofagus dismotilitesi açısından bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. İleri yaş ise obez olmayan DM'lu hastalarda özofajit için risk faktörü olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak özofageal impedans yöntemi ile yapılan incelemede asemptomatik DM'lu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre asid reflü oranı fazladır. İki grup arasındaki bu farkın, özellikle obez olan DM'lu hastalarda belirgin olması GÖR'ün doğrudan VKİ ile ilişkili olduğu düşündürmektedir. Bunun yanında özofageal dismotilitede asemptomatik DM hastalarında siktir. Reflü ile dismotilite arasında ilişki saptanmaması nedeni ile motilite bozukluğunun reflüden ziyade, diyabete bağlı otonom nöropatiye sekonder gelişmiş

olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamız, özellikle asemptomatik diyabetik hastalarda reflü özofajit ve dismotilite olabileceğini göstermesi açısından ilk olması nedeni ile önemlidir. Özellikle ileri yaş ve nöropatisi olan hastalarda semptomatik olmasalar bile, reflü özofajit ve dismotilite açısından değerlendirilmelidir. Diyabetik hastalarda reflü daha çok asid reflü olup hiperglisemiden ziyade obezite ile ilişkilidir. Dismotilite ve bolusa maruziyet süresinin uzun olmasında katkıda bulunabilecek diğer faktörlerdir.

KAYNAKLAR

1. Katz LA, Spiro HM. Gastrointestinal manifestations of diabetes. *N Engl J Med* 1966; 275 :1350–1361.
2. Akyuz F, Uyanikoglu A, Ermis F et al. Obesity and reflux: An esophageal impedance- pH study. *GUT* 2010;59(suppl)A227.
3. LLuch I, Ascaso JF, Mora F et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus, *Am J Gastroenterol* 1999;94 : 919–924.
4. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Mot* 1991; 3: 151-162.
5. Bredenoord AJ, Tutuian R, Andrea JP, et al. Technology review: Esophageal impedance monitoring. *Am J Gastreterol* 2007;102:187-194.
6. Uyanikoglu A, Ermis F, Akyuz F et al. Gastroözofageal reflü hastalığı. *Güncel Gastroenteroloji* 2013;17(1):39-45.
7. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd: Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999; 106: 642–649
8. Bor S, Vardar R, Vardar E et al. Endoscopic findings of gastroesophageal reflux disease in Turkey: Multicenter prospective study (GORHEN). *Gastroenterology* 2008; 134:4, Suppl 1, A-600)
9. Johnson DA, Fenerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patientswith gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 660-664.
10. Enck P, Dubois D, Marquis P et al. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: Results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999; 34 (Suppl 231): 48-54.

11. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ et al. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: Hiatal hernia, low esophageal sphincter or both ? *Ann Intern Med* 1992; 117: 977-982.
12. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in normal human subjects. *N Engl J Med* 1982; 307: 1547-1552.
13. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and It's complications. *Gastrointestinal and Liver Disease 8th Edition*. Ed. Feldman M, Friedman SL, Brandt JL. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006, pp: 905-936.
14. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC et al. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol* 1995; 268: G128-133.
15. Herwaarden MV, Samsom M, Smout AJP et al. Excess gastroesophageal reflux in patients with hiatus hernia is caused by mechanisms other than transient AÖS relaxation. *Gastroenterology* 2000; 119: 1439-1446.
16. Klauser AG, Schindlebeck NE, Muller-Lissner SA et al. Symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-208.
17. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence based appraisal of reflux disease management: The Geneva report. *Gut* 1999; 44(Suppl): 1.
18. Richter JE. Approach to the patient with non-cardiac chest pain. In *Textbook of Gastroenterology*. Ed. Yamada T. JB Lippincott, Philadelphia, 1995, pp: 648.
19. Da Costa N, Guillaume C, Merle C, et al. Bleeding reflux esophagitis: A prospective 1-year study in a university hospital. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:47-51.
20. Richter JE. Peptic strictures of the esophagus. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 875-891.

21. El-Serag HB; Sonnenberg A. Association of esophagitis and esophageal strictures with diseases treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 52-56.
22. Falk GW. Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002; 122: 1569-1591.
23. Brown LM, Devessa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 235-256.
24. Richter JE. Diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci* 2003; 326: 300-308.
25. Fass R, Ofman JJ, Granelk I, et al. Clinical and economic assesment of the omeprazole test in patients with symphomatic suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2161-2168.
26. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200.
27. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assesment of esophagitis: Clinical and functional correlation and further validation of the Los AngeAÖS classification. *Gut* 1999; 45: 172-180.
28. Ott DJ. Gastroesophageal reflux disease. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 1147-1166.
29. Waring JP, Hunter JG, Oddsdottir M. Preoperative evaluation of patients considered for laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 35-38.
30. De Meester TR, Johnson LF, Joseph GJ, et al. Pattern of gastroesophageal reflux in health and disease. *Ann Surg* 1976; 184: 459-470.
31. Johnson LF, De Meester TR. Twenty-four hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitive measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 325-332.

32. Kahrillas PJ, Quigley EM. Clinical esophageal pH recording: A technical review for practice development. *Gastroenterology* 1996; 110: 1982-1996.
33. Booth MI, Stratford J, Dehn TCB et al. Patient self-assessment of test-day symptoms in 24 hour pHmetry for suspected gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 795-799.
34. Tutuian R, Castell DO. Clinical application of impedance-manometry for motility testing and impedance-pH for reflux monitoring. *Businesss Briefing: US Gastroeneterology Review* 2005.
35. Vandeplas Y, Salvatore S, Vieira MC, et al. Will esophageal impedance replace pH monitoring ?. *Pediatrics* 2007; 119: 118-122.
36. Uyanikoglu A, Ermis F, Akyuz F, Mungan Z. İmpedans pH-metre. *Güncel Gastroenteroloji* 2012;16(4):268-271.
37. Sifrim D, Castell D, Dent J, et al. Gastroesophageal reflux monitoring: Review and consensus report on detection and definitions of acid, non acid and gas reflux. *Gut* 2004; 53: 1024-1031.
38. Sifrim D, Holloway R, Silny J, et al. Acid, non acid and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-Impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120: 1588-1598.
39. MantyenT, Farkilla M, Kunonamo I, et al. The impact of upper GI endoscopy referral volum on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease and it's complications: A 1-year cross sectional study in a referral area with 260.000 inhabitants. *Am J Gastroenterol* 2002;10: 2524-2529.
40. Fass J, Silny J, Braun J, et al. Measuring esophageal motility with a new intraluminal impedance device. First clinical results in reflux patients. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 693-702.

41. Fibbe C, Layer P, Keller J, et al. Esophageal motility in reflux disease before and after fundoplication: A prospective, randomized, clinical and manometric study. *Gastroenterology* 2001; 121: 5-14.
42. Shay S. Esophageal impedance monitoring: The ups and downs of a new test. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(6): 1020-1022.
43. Nguyen HN, Domingues GR, Winograd R, et al. Impedance characteristics of esophageal motor function in achalasia. *Dis Esophagus* 2004; 17: 44-50.
44. Satyman İ. İmamoğlu Ş. Yılmaz C ve ark. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem kılavuzu-2013. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu
45. Babu Krishnan, Shithu Babu, Jessica Walker et al. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2013; 4: 51-63.
46. Frokjaer JB, Andersen SD, Ejksjaer N et al. Impaired contractility and remodeling of the upper gastrointestinal tract in diabetes mellitus type-1. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4881-4890.
47. Yang J, Zhao J, Liao D, et al. Biomechanical properties of the layered oesophagus and its remodelling in experimental type-1 diabetes. *J Biomech* 2006; 39: 894-904.
48. Gustafsson RJ, Littorin B, Berntorp K, et al. Esophageal dysmotility is more common than gastroparesis in diabetes mellitus and is associated with retinopathy. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 268-275.
49. Lluch I, Ascaso JF, Mora F et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 919-924.
50. Lee SD, Keum B, Chun HJ et al. Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus With or Without Peripheral Neuropathy. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17: 274-278.

51. Hirata A, Kishida K, Nakatsuji H, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in type 2 diabetics with hypoadiponectinemia and metabolic syndrome. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 4.
52. Lauffer A, Forcelini CM, Ruas LO et al. Gastroesophageal reflux disease is inversely related with glycemic control in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2011; 21: 864-870.
53. Chang CT, Shiau YC, Lin CC et al. Improvement of esophageal and gastric motility after 2-week treatment of oral erythromycin in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 141-144.
54. Choung RS, Locke GR, Schleck CD et al. Risk of gastroparesis in subjects with type 1 and 2 diabetes in the general population. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 82-88.
55. Parkman HP, Yates K, Hasler WL, et al. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:1056-1064; quiz e133-134.
56. Abell TL, Camilleri M, Donohoe K, et al. Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 753-763.
57. Phillips LK, Rayner CK, Jones KL, et al. An update on autonomic neuropathy affecting the gastrointestinal tract. *Curr Diab Rep* 2006; 6: 417-423.
58. Chandrasekharan B, Anitha M, Blatt R, et al. Colonic motor dysfunction in human diabetes is associated with enteric neuronal loss and increased oxidative stress. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23: 131-138, e26.
59. Lee TH, Lee JS. Ramosetron might be useful for treating diabetic diarrhea with a rapid small bowel transit time. *Korean J Intern Med* 2013; 28: 106-107.

60. Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2165-2170.
61. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology* 1990; 98: 302-309.
62. Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP, et al. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab* 1998; 24: 530-536.
63. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006;295: 1549–55.
64. Eslick G. Gastrointestinal symptoms and obesity: a meta-analysis. *Obesity Reviews* 2012; 13: 469–479.
65. Wu JC, Mui LM, Cheung CM, et al. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2007; 132:883–889.
66. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 3–5 June, 1997. WHO/NUT/NCD/98.1. Technical Report Series Number 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
67. Zerbib F, Roman S, Bruley Des Varannes S, et al. Groupe Français De Neuro-Gastroentérologie. Normal Values of Pharyngeal and Esophageal 24-Hour pH Impedance in Individuals on and off Therapy and Interobserver Reproducibility. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:366-372.
68. Promberger R, Lenglinger Y, Riedl O et al. Gastro-oesophageal reflux disease in type 2 diabetics: symptom load and pathophysiologic aspects - a retro-pro study. *BMC Gastroenterology* 2013, 13:132.

69. Wang X, CS Pitchumoni, Chandrarana K et al. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 709-712.
70. Ayazi S, Hagen JA, Chan LS, et al. Obesity and gastroesophagealreflux: quantifying the association between body mass index, esophageal acid exposure, and lower esophageal sphincter status in a large series of patients with reflux symptoms. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1440–1447.
71. Hajar N, Castell DO, Ghomrawi H, Rackett R, Hila A. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. *Dig Dis Sci* 2012;57:1875-1879.
72. Schneider JM, Brücher BL, Küper M, Saemann K, Königsrainer A, Schneider JH. Multichannel intraluminal impedance measurement of gastroesophageal reflux in patients with different stages of morbid obesity. *Obes Surg* 2009; 19:1522-1529.