

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

**DIABETES MELLİTUS HASTALARINDA ÖZOFAGUS MOTİLİTESİNİN YÜKSEK
ÇÖZÜNÜRLÜKLÜ MANOMETRİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)



Dr. Nihan Eren

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Akyüz

İstanbul – 2020

I. ÖNSÖZ

Yuvam olarak gördüğüm İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Meliha Nalçacı'ya

Hem eğitimim hem de tez sürecimde her zaman yanımda olan, hastane içi veya dışı daima desteğini esirgemeyen, her sorunumla ilgilenen, birlikte çalıştığım için kendimi şanslı ve güvende hissettiğim hocam Sayın Prof. Dr. Filiz Akyüz'e,

Hem teşvik hem de destekleriyle yardımına koşan Doç. Dr. Aslı Çifcibaşı Örmeci ve Uzm. Dr. Bilger Çavuş'a,

Tez sürecimde güler yüzleri ve iş disiplinleriyle hayatımı kolaylaştıran Hemşire Mehtap Ataman ve Türkan Eles başta olmak üzere tüm Gastroenteroloji Bilim Dalı çalışanlarına,

Tezimin hazırlanmasında desteklerini sunan Sayın Prof. Dr. Kubilay Karşıdağ ve tüm Diyabet Bilim Dalı çalışanlarına,

Artık aramızda olmasa da hepimizin üzerinde karşılığı ödenemeyecek kadar emeği olan Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu'na,

Son dört yılda beraber çalıştığım, asistanlık sürecimi beraber yaşadığımız asistan, uzman, hemşire, sekreter, personel tüm çalışma arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük desteğin sahibi değerli aileme, artık kendisi de bir hekim adayı olan minik kardeşime ve eşim Doç. Dr. Rafet Eren'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nihan Eren

Haziran 2020, İstanbul

II. İÇİNDEKİLER

I.	ÖNSÖZ.....	i
II.	İÇİNDEKİLER.....	ii
III.	KISALTMALAR.....	iii
IV.	TABLolar.....	iv
V.	ŞEKİLLER.....	v
1.	ÖZET.....	1
	ABSTRACT.....	2
2.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
3.	GENEL BİLGİLER.....	4
	A. ÖZOFAGUS MOTİLİTE BOZUKLUKLARI VE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	4
	1. Normal Özofagus Fizyolojisi.....	4
	2. Yüksek Çözünürlüklü Manometri.....	5
	a. Teknik.....	6
	b. Kullanılan Ölçüm ve Sınıflamalar.....	7
	3. Özofagus Motilite Bozukluklarının Sınıflandırılması.....	8
	B. DİABETES MELLİTUS.....	11
	1. Tanı.....	12
	2. Sınıflandırma.....	13
	C. DİYABET İLİŞKİLİ GASTROİNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR..	15
	1. Özofageal komplikasyonlar.....	15
	2. Diyabetik gastroparezi.....	16
	3. Diyabetik enteropati.....	17
4.	HASTALAR VE YÖNTEM.....	19
5.	BULGULAR.....	23
6.	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	32
7.	KAYNAKLAR.....	36
VI.	EKLER.....	41
VII.	ÖZGEÇMİŞ.....	44

III. KISALTMALAR

AÖS:	Alt özofagus sfinkteri
BAG:	Bozulmuş açlık glukozu
BGT:	Bozulmuş glukoz toleransı
CDP:	Kontraktil deselerasyon noktası
CFV:	Kontraksiyon hızı
DCI:	Distal kontraktil integral
DL:	Distal gecikme
DM:	Diabetes mellitus
EPT:	Özofageal basınç topografisi
GÖRH:	Gastroözofageal reflü hastalığı
HRM:	Yüksek çözünürlüklü manometri
IRP:	Entegre relaksasyon basıncı
OAD:	Oral antidiyabetik
ÖGB:	Özofagogastrik bileşke
ÜÖS:	Üst özofagus sfinkteri
VKİ:	Vücut kütle indeksi

IV. TABLOLAR

Tablo 1: Özofagus motilite bozukluklarının sınıflandırılması.....	8
Tablo 2: Diabetes mellitus ve diğer glikoz metabolizma bozukluklarında tanı kriterleri.....	13
Tablo 3: Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri.....	19
Tablo 4: Hasta grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.....	23
Tablo 5: Hasta grubunun özofagogastroduodenoskopi bulguları.....	25
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun yüksek çözünürlüklü manometri bulguları.....	26
Tablo 7: Hasta grubunda VKİ'ne göre yüksek çözünürlüklü manometri bulgularının karşılaştırılması.....	28
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda manometrik tanıların karşılaştırılması.....	29
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunda manometri sonuçlarının diyabet komplikasyonlarına göre karşılaştırılması.....	31

V. ŞEKİLLER

Şekil 1: Yüksek çözünürlüklü manometri incelemesi ile elde edilen izobarik kontur haritası.....	6
Şekil 2: Normal özofageal motilite gösteren yüksek çözünürlüklü manometri.....	10
Şekil 3: Çalışmada kullanılan yüksek çözünürlüklü manometri kateteri.....	20
Şekil 4: Ilık suda bekleyen yüksek çözünürlüklü manometri kateteri.....	21
Şekil 5: Hasta grubunda semptomların dağılımı.....	24
Şekil 6: Hasta grubunda normal yüksek çözünürlüklü manometri örneği.....	29
Şekil 7: Hasta grubunda küçük mukozal defekt ve zayıf peristaltizm gösteren HRM örneği.....	30
Şekil 8: Hasta grubunda büyük mukozal defekt ve zayıf peristaltizm gösteren HRM örneği	30
Şekil 9: Hasta grubunda distal özofageal spazm.....	30
Şekil 10: ÖGB çıkış yolu obstrüksiyonu gösteren HRM.....	31

1. ÖZET

Giriş ve amaç: Diabetes mellitus tüm organ sistemlerini etkileyebilen ve çeşitli düzeylerde hasar yaratabilen sistemik bir hastalıktır. Diyabetik hastalarda gastrointestinal komplikasyonlar sıklıkla uzun süreli hastalığa eşlik etmektedir. Bu komplikasyonlardan biri de özofagus dismotilitesidir. Bu hastalarda özofagus motilitesinde bozulma olsa bile hastaların çoğu semptomatik olmamaktadır. Bu çalışmada amacımız diabetes mellitus nedeniyle takipli hastalarda yüksek çözünürlüklü manometri ile özofagus motilite bozukluklarının sıklığını araştırmak ve diyabetik hastalarda özofagus dismotilitesi ile ilişkili olabilecek faktörleri belirlemektir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya en az 5 yıldır tip 2 diabetes mellitus nedeniyle takip edilen 19 hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan 10 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, diyabet süreleri, komplikasyonları ve tedavileri kaydedildi. Hasta ve kontrol grubuna yüksek çözünürlüklü manometri uygulandı. Hasta grubuna ayrıca özofagogastroduodenoskopi yapıldı.

Bulgular: Sağlıklı gönüllüler diyabetik hastalara göre anlamlı olarak daha gençti (49.3 ± 15.4 'e karşı 60.3 ± 7.1 yıl, $p=0.045$). Hasta grubunda ortalama diyabet süresi 16.7 ± 6.1 yıldır. Hastaların ortalama HbA1C düzeyi 7.3 ± 0.9 idi. Hastaların 11'i (%57.9) asemptomatiktir. Beş hastada dispepsi, 2 hastada reflü, 1 hastada ise disfaji semptomları saptandı. Diyabetik grupta 5 (%26.3), kontrol grubunda 9 (%90) hastada HRM normal olarak sonuçlandı ($p=0.001$). Diyabet grubunda 3 hastada majör motilite bozukluğu, 9 hastada minör motilite bozukluğu, 2 hastada ise ÖGB çıkış yolu obstrüksiyonu saptandı; üç grup da hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.001$). $VKİ < 30$ kg/m^2 ve $VKİ \geq 30$ kg/m^2 olarak ayrılan hasta alt grupları arasında demografik, laboratuvar veya manometri sonuçları açısından anlamlı fark bulunamadı. Nefropati ile patolojik manometri sonucu arasında anlamlı korelasyon saptandı ($P=0.012$; $R=0.328$).

Sonuç: Diyabetik hastalarda özofagus motilite bozuklukları sağlıklı popülasyona göre daha sıktır. Bu durum obeziteden bağımsız olarak diyabetin direkt etkisi ile ilişkilidir.

ABSTRACT

Introduction and Aim: Diabetes mellitus is a systemic disease that can affect and damage all organ systems. Gastrointestinal complications in diabetic patients are usually associated with longer disease duration. One of these complications is esophagus dysmotility. Most of these patients remain asymptomatic despite having disrupted esophagus motility. In this study, we aimed to investigate the prevalence of esophagus motility disorders in patients with diabetes using high resolution manometry and determine the factors that may be associated with esophageal dysmotility in diabetic patients.

Patients and Method: Nineteen patients who were followed with type 2 diabetes mellitus for at least 5 years and 10 healthy controls were included in the study. Patients' demographic characteristics, laboratory findings, diabetes durations, diabetic complications and treatments were recorded. High resolution manometry was applied to all subjects in both patient and control groups. The patient group also underwent esophagogastroduodenoscopy.

Results: Healthy controls were significantly younger than diabetic patients (49.3 ± 15.4 vs. 60.3 ± 7.1 years, $p=0.045$). Mean diabetes duration was 16.7 ± 6.1 years. Mean HbA1C levels of diabetic patients was $7.3 \pm 0.9\%$. Eleven patients (57.9%) were asymptomatic. Five patients had symptoms of dyspepsia, 2 patients had reflux and 1 patient had dysphagia. Five patients (26.3%) in the diabetic group and 9 (90%) control subjects had normal HRM results ($p=0.001$). Within the diabetic group, 3 patients had major disorders of peristalsis, 9 patients had minor disorders of peristalsis and 2 patients had EGJ outflow obstruction, all of which were significantly higher in the patient group than the control group ($p=0.001$ for all). Patient subgroups divided as $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ and $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ had no significant difference in terms of demographic characteristics, laboratory, or manometry findings. Nephropathy had a significant correlation with pathological manometry results ($P=0.012$; $R=0.328$).

Conclusion: Esophagus motility disorders are more common in diabetic patients than the healthy population. This is directly associated with diabetes, independent of obesity.

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus tüm organ sistemlerini etkileyebilen ve çeşitli düzeylerde hasar yaratabilen sistemik bir hastalıktır. İyi bilinen mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) komplikasyonların yanı sıra gastrointestinal sistem ile ilişkili komplikasyonlar da izlenebilmektedir. Diyabetik hastalarda gastrointestinal komplikasyonlar sıklıkla uzun süreli hastalığa eşlik etmektedir. Bunlardan en iyi bilinenleri otonom nöropatiye bağlı diyabetik ishal ve gastroparezidir (1).

Diyabetik hastalarda görülebilen gastrointestinal komplikasyonlardan biri de özofagus dismotilitesidir. Diyabetik hastalarda otonom nöropati ve buna sekonder özofagus kaslarındaki etkilenmelere bağlı olarak anormal peristaltizm, spontan kontraksiyonlar ve AÖS tonusunda azalmalar görülebilir. Bu hastalarda özofagus motilitesinde bozulma olsa bile hastaların çoğu semptomatik olmamaktadır (2).

Özofagus motilite bozukluklarının değerlendirilmesinde altın standart yüksek çözünürlüklü manometridir (3). 2009 yılından bu yana özofagus dismotilite kılavuzlarında önerilen yöntem olup, elde edilen parametreler ve teknik kolaylık açısından konvansiyonel manometriye üstündür (4). Özofagus motilite bozukluklarının güncel kılavuzunda sınıflamalar yüksek çözünürlüklü manometri ile elde edilen parametreler kullanılarak yapılmaktadır (3).

Literatürde diyabetik hastalarda yüksek çözünürlüklü manometri ile yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada amacımız diabetes mellitus nedeniyle takipli hastalarda yüksek çözünürlüklü manometri ile özofagus motilite bozukluklarının sıklığını saptamak ve diyabetik hastalarda özofagus dismotilitesi ile ilişkili olabilecek faktörleri belirlemektir.

3. GENEL BİLGİLER

A. ÖZOFAGUS MOTİLİTE BOZUKLUKLARI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Özofagus motilite bozuklukları özellikle disfaji, yanma ve göğüs ağrısı gibi semptomlarla prezante olan özofagusun nöromusküler disfonksiyonu ile ilişkili hastalıklardır (5). Primer (akalazya, diffüz özofageal spazm gibi) veya sekonder (bağ doku hastalıkları, diyabet, Chagas hastalığı gibi) olabilir. Özofagus motilite bozukluklarının tanısı alt özofagus sfinkter basıncı ve relaksasyonu, özofagus gövdesindeki peristaltik dalgaların varlığını, bu dalgaların amplitüd, süre ve natürünü ölçen özofagus manometri çalışmalarıyla konulur (6). Günümüzde özofagus motilite bozukluklarının değerlendirilmesi ve sınıflandırılmasında yüksek çözünürlüklü manometri parametrelerine yer veren Chicago sınıflaması kullanılmaktadır (3).

1. Normal Özofagus Fiziyojisi

Özofagusun ana fonksiyonu yutulan gıda bolusunun farenksten mideye iletilmesidir. Bolusun hipofarenkse gelmesi santral olarak kontrol edilen farengeal yutma yanıtını başlatır. Larenks yukarı ve öne hareket ederek gıdanın hava yoluna kaçmasını önler, aynı zamanda da üst özofagus sfinkteri (ÜÖS) açılmasını kolaylaştırır. ÜÖS 2-4 cm uzunluğundadır ve fiziyojik olarak krikofarengeal kas, bitişindeki inferior farengeal konstriktör ve servikal özofagusun proksimal kısmından oluşur. ÜÖS vagustan innerve olurken ÜÖS'inin yutma sırasında açılmasını sağlayan kaslar 5, 7 ve 12. kafa çiftlerinden innerve olur. Hem elastik özellikleri hem de krikofarengeal kasın nörojen kontraksiyonundan ötürü ÜÖS istirahatte kapalı kalır. Yutma sırasında ÜÖS'nin açılabilmesi için hem krikofarengeal kasın vagus ile uyarılmasının kesilmesi hem de larenksi yukarı ve ileri taşıyarak ÜÖS'ni açan suprahoid ve geniohyoid kaslarının eş zamanlı kasılması gerekmektedir.

ÜÖS'ne gelen bolus dil yardımıyla ilerletilir, ardından farenks ve özofagus boyunca artıkları temizleyen peristaltik kontraksiyonlar başlar. Gıda özofagusa girdiğinde alt özofagus sfinkteri (AÖS) gevşer ve peristaltik kontraksiyonlar bolusu mideye getirene kadar açık kalır. Yutma ile uyarılarak oluşan peristaltik kontraksiyonlara primer peristaltizm adı verilir. Özofagusun herhangi bir yerinde oluşan lokal distansiyonlar ise distansiyon noktasında oluşup distale ilerleyen sekonder peristaltizme neden olur. Tersiyer özofageal kontraksiyonlar ise floroskopide spontan olarak gözlenebilen nonperistaltik, düzensiz kontraksiyonlardır.

Özofagusun üst üçte birlik kısmı olan servikal özofagus, farenks gibi çizgili kaslardan oluşmakta ve vagusun motor nöronları ile direkt olarak innerve olmaktadır. Proksimal özofagustaki peristaltizm nükleus ambiguusta sırayla aktive olan vagal motor nöronlardan kaynaklanmaktadır. Buna karşın özofagusun alt üçte ikilik kısmı olan distal özofagus ve AÖS düz kastan oluşmakta ve özofageal myenterik pleksustaki eksitator ve inhibitör nöronlarla kontrol edilmektedir. Vagusun dorsal motor nükleusundan çıkan medüller preganglionik nöronlar primer peristaltizm sırasında bu ganglionik nöronlar aracılığıyla kasılmaları tetikler. Eksitator ganglionik nöronların nörotransmitterleri asetik kolin ve P maddesi iken inhibitör nöronlar vazodilatör intestinal peptit ve nitrik oksit kullanır. Önce inhibitör ardından da eksitator ganglionik nöronların aktivasyonu ve distalde inhibitör nöronların baskınlığı ile peristaltizm sağlanır.

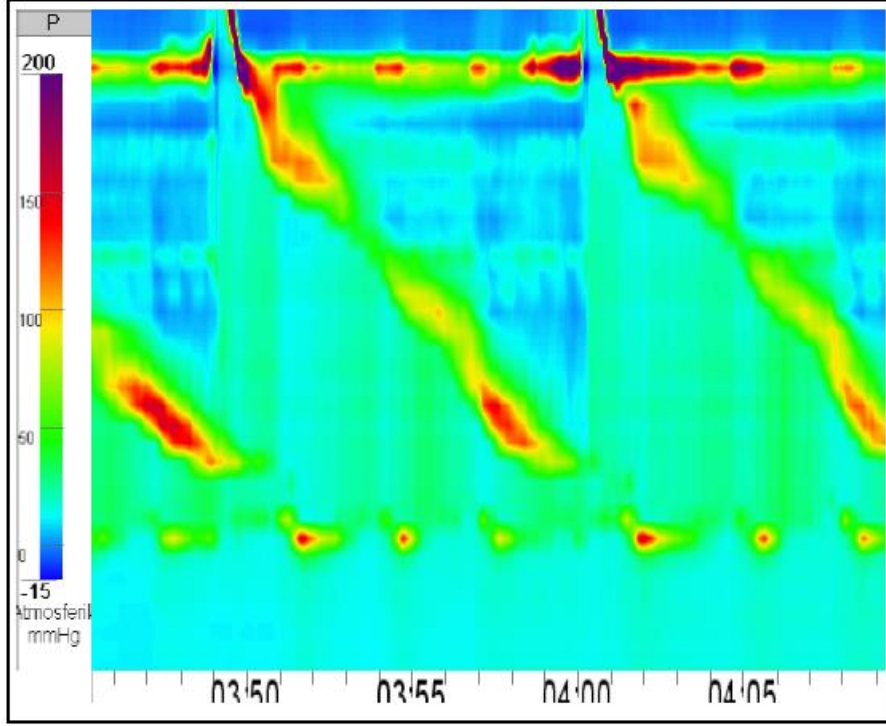
Alt özofagus sfinkteri 4-5 cm uzunluğundadır. AÖS relaksasyonu da yutma inhibisyonu ile başlar ve peristaltik sekans tamamlanana kadar devam eder. İstirahatte iste intrinsek miyogeni tonusu ve eksitator ganglionik stimülasyon nedeniyle AÖS kapalıdır. AÖS'nin intrinsek tonusu çevre dokulardan ayırt edilmesini sağlayan bir özelliktir. AÖS fonksiyonu sağ diafragmatik krusun çevreleyen kası tarafından desteklenir ve bu kas inspiryum, öksürük ve ıkınma gibi durumlarda eksternal sfinkter görevi görür (5, 7).

2. Yüksek Çözünürlüklü Manometri

Yüksek çözünürlüklü manometri (high resolution manometry – HRM), özofagus motilitesinin değerlendirilmesinde tercih edilen testtir (8). Konvansiyonel manometride 3-5 cm aralıkla yerleştirilmiş 4 ila 8 basınç sensörü bulunmaktayken, yüksek çözünürlüklü manometri kateterleri 1 cm aralıkla yerleştirilmiş 20-36 sensör içerir. Longitudinal ve radyal yerleşimli bu sensörler hem sfinkterler hem de aradaki özofagus gövdesinde, konvansiyonel manometriye kıyasla basınç değişikliklerini daha doğru olarak değerlendirebilir. Ayrıca konvansiyonel manometrideki gibi kateterin AÖS'ne oturtulması gerekmediğinden teknik olarak da kolaylık sağlar (9).

Özofageal basınç topografisi (esophageal pressure topography – EPT), HRM çalışmalarının incelemesi için geliştirilmiş üç boyutlu bir grafik formatıdır. Sensörler arasındaki basınç değerlerini interpolate ederek devamlı bir basınç grafiği oluşturur. Basıncın büyüklüğü ise soğuk renkler düşük basınç, sıcak renkler yüksek basınçlara denk gelecek şekilde bir renk skalasına dönüştürülür. Özofagus içindeki zaman ve lokalizasyon devamlı değişkenlerdir ve

basınç değerleri her x-y koordinatında renklerle ifade edilir. Sonuç olarak yukarıda üst özofagus sfinkterinden aşağıda alt özofagus sfinkterine uzanan bir izobarik kontur haritası elde edilir.



Şekil 1: Yüksek çözünürlüklü manometri incelemesi ile elde edilen izobarik kontur haritası

a. Teknik

Konvansiyonel manometride olduğu gibi, HRM kateteri transnazal yolla yerleştirilir. Konvansiyonel manometride sfinkterleri değerlendirmek için gereken tekrarlayan kateter manevraları, yüksek çözünürlüklü manometride gerekli değildir. Kateter ilerletildikten sonra tek bir pozisyonda her iki sfinkter ve özofagus gövdesi ile ilgili bilgi edinilebilir.

Kateter yerleştirildikten sonra, hasta supin pozisyona getirilir ve her biri yaklaşık 5 ml su ile toplam 10 kez yutkunma fonksiyonu gerçekleştirmesi istenir. Bu sırada gerçekleşen basınç değişiklikleri kullanılan yazılım ile kaydedilir. On yutkunma sonrasında kateter çekilerek işlem sonlandırılır.

b. Kullanılan Ölçüm ve Sınıflamalar

Chicago sınıflaması versiyon 3.0 (v3.0) yüksek çözünürlüklü manometri çalışmasını yorumlamada bakılacak topografik ölçümleri ve bunlara bağlı yapılacak sınıflamaları tanımlamaktadır (3). Temel topografik ölçümler şunlardır:

Entegre relaksasyon basıncı (integrated relaxation pressure – IRP): Entegre relaksasyon basıncı yutma ile AÖS’ndeki relaksasyonu değerlendiren bir parametredir. IRP, yutmadan (ÜÖS relaksasyonu) sonraki on saniyelik pencerede maksimal AÖS relaksasyonunun sağlandığı 4 saniyedeki AÖS basıncının ortalaması olarak tanımlanmaktadır. AÖS relaksasyonundaki bozukluk özofagus motilite bozukluklarının önemli bir belirteci olduğundan IRP değerlendirmesi kıymetlidir. Yetmiş beş asemptomatik kontrolden oluşan bir serinin 95.persantili olan 15 mm hg değeri IRP için normalin üst sınırı kabul edilmektedir (10). Ancak, eşik değerlerin kullanılan kateterin sensör tipine bağlı olarak değişebileceği unutulmamalıdır.

Kontraktil deselerasyon noktası (Contractile deceleration point – CDP): Özofagus kontraksiyonunun göstergesi olan ileti hızı EPT’de 30 mm Hg izobarik konturdaki eğim ile ölçülür. İleti hızı özofagus proksimalinde distale göre daha hızlıdır. Kontraktil deselerasyon noktası peristaltik hızın yüksek olduğu proksimal kısmı iletinin yavaş olduğu distal kısımdan ayıran ve ampullar boşalmanın ilerlemesini yansıtan noktadır.

Distal gecikme (distal latency – DL): Distal gecikme ise peristaltik hıza değil yutma inhibisyonuna dayanan bir peristaltik zamanlama ölçütüdür. ÜÖS relaksasyonu ile CDP arasındaki aralık olarak tanımlanır. Kontraksiyonlar DL’a göre prematür veya normal olarak tanımlanır.

Distal kontraktil integral (DCI): Distal kontraktil integral distal özofagustaki kontraksiyonun şiddetini gösterir. Esasen ortalama distal kontraktil amplitüd, distal özofagusun uzunluğu ve kontraksiyon süresinin bir bileşkesidir.

Özofagus kontraktilitesi sınıflamaları ise kontraksiyon kuvveti, kontraksiyon paterni ve intrabolus basınca göre yapılmaktadır.

Kontraksiyon kuvveti (Contraction vigor): Kontraksiyon kuvveti DCI parametresine göre kategorize edilmektedir. DCI<100 mg Hg.s.cm ise aperistaltizm, 100 ila 450 mg Hg.s.cm arasındaki DCI değerleri zayıf peristaltizm, 450 ila 8000 mg Hg.s.cm arasındaki DCI değerleri

normal, 8000 mg Hg.s.cm üzerindeki değerler ise hiperkontraktil olarak adlandırılmaktadır. İnefektif peristaltizm hem aperistaltizm hem de zayıf peristaltizmi kapsamaktadır.

Kontraksiyon paterni: 20 mm Hg izobarik konturda kontraksiyon paternindeki defektler fragmente peristaltizm olarak tanımlanmaktadır. Ancak küçük defektler sık görülebileceğinden >450 mm Hg.s.cm DCI'de yalnızca >5 cm uzunluğundaki büyük defektler bu kapsama alınmıştır. DL <4.5 saniye ise prematür kontraksiyon olarak adlandırılmaktadır. Bu tanımlara girmeyen diğer kontraksiyonlar ise intakt kontraksiyon kapsamına girmektedir.

İntrabolus basınç paterni: İntrabolus basınç 30 mm Hg izobarik konturda skorlanır ve özofagus basıncının >30 mm Hg olduğu bölgeler anormal basınç olarak adlandırılır. İntrabolus basıncın uniform biçimde ÜÖS'nden AÖS'ne kadar >30 mm Hg olduğu durumlar panözofageal basınçlanma, kontraktilitenin önünden AÖS'ne >30 mm Hg basınçlanma kompartmantalize özofageal basınçlanma, AÖS ile CD arasındaki zonla sınırlı ise de özofagogastrik bileşke basınçlanması olarak adlandırılır.

3. Özofagus Motilite Bozukluklarının Sınıflandırılması

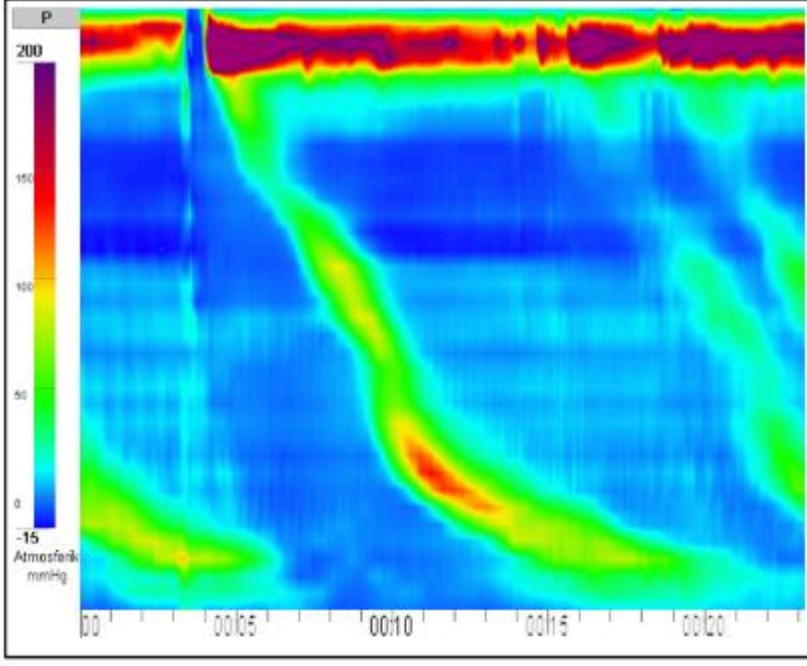
Özofagus motilite bozuklukları Chicago sınıflamasına göre sınıflandırılmaktadır. Chicago sınıflaması versiyon 3.0 2014 yılında yayınlanmış olup günümüzde halen bu sınıflama kullanılmaktadır (3). Özofagus motilite bozuklukları ve tanıları için kullanılan HRM kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Özofagus motilite bozukluklarının sınıflandırılması

AKALAZYA VE ÖGB ÇIKIŞ OBSTRÜKSİYONU	KRİTER
Tip I akalazya (klasik akalazya)	Medyan IRP artmış (>15 mm Hg), %100 aperistaltizm
	DCI<100 mm Hg
	DCI<450 olan prematür kontraksiyonlar aperistaltizm olarak kabul edilir.
Tip II akalazya (özofageal kompresyonlu)	Medyan IRP artmış (>15 mm Hg), %100 aperistaltizm, yutmaların $\geq$ 20'sinde panözofageal basınçlama
	Kontraksiyonlar özofageal basınçlama ile maskelenebilir ve DCI hesaplanmamalıdır

Tip III akalazya (spastik akalazya)	Medyan IRP artmış (>15 mm Hg), normal peristaltizm yok, yutmaların ≥ 20 'sinde DCI >450 mm Hg.s.cm olan prematür (spastik) kontraksiyonlar
	<i>Panözofageal basınçlama ile karışabilir</i>
MAJOR PERİSTALTİZM BOZUKLUKLARI	<i>Normal olgularda izlenmez</i>
Kontraktilite yokluğu	Normal medyan IRP, %100 aperistaltizm
	<i>IRP değerlerinin sınırdaki ve özofageal basınçlama bulgusu olan durumlarda akalazya düşünülmelidir</i>
	<i>DCI<450 olan prematür kontraksiyonlar aperistaltizm olarak kabul edilir.</i>
Distal özofageal spazm	Normal medyan IRP, ≥ 20 DCI >450 mm Hg.s.cm olan prematür kontraksiyonlar. Normal peristaltizm görülebilir.
Hiperkontraktil özofagus (jackhammer)	DCI >8000 mm Hg.s.cm olan en az iki yutma
	<i>Hiperkontraktilite AÖS'ini içerebilir veya AÖS'ine lokalize olabilir</i>
MİNÖR PERİSTALTİZM BOZUKLUKLARI	<i>(Kontraksiyon kuvveti ve paternine göre sınıflandırılır)</i>
İnefektif özofageal motilite (IEM)	≥ 50 inefektif yutma
	<i>İnefektif yutmalar aperistaltik veya zayıf olabilir (DCI <450 mm Hg.s.cm)</i>
	<i>Peristaltik rezervi belirlemek için çoklu tekrarlayan yutma değerlendirmeleri faydalı olabilir</i>
Fragmente peristaltizm	≥ 50 DCI >450 mm Hg.s.cm olan fragmente kontraksiyonlar
NORMAL ÖZOFAGEAL MOTİLİTE	Yukarıdaki kriterlerin herhangi birini doldurmayan (Şekil 2)

(Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(2):160-174)



Şekil 2: Normal özofageal motilite gösteren yüksek çözünürlüklü manometri

Akalazya

Özofagus motilite bozukluklarının prototipi olan akalazya, özofagusta peristaltizmin kaybı ve alt özofagus sfinkterinde gevşeme kusuru ile karakterizedir (5). Özofagus myenterik plexusunda hem eksitator (kolinerjik) hem de inhibitör (nitrik oksit) karakterde ganglionik nöronlarda hasar izlenir (11). İlk akalazya vakası yaklaşık 300 yıl önce Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır (12). Kesin etioloji bilinmemekle birlikte ön planda otoimmün myenterik pleksopati ve human herpes simpleks virüs-1 (HSV-1) gibi viral tetikleyici faktör düşünülmektedir (5, 11). Daha çok 30 ila 60 yaşları arasında görülmekte ve kadın ve erkekleri eşit düzeyde etkilemektedir. Toplum insidansı yaklaşık 1:100000'dir.

Akalazyanın en önemli semptomları hem sıvı hem de katılara karşı yutma güçlüğü, regürjitasyon ve göğüs ağrısıdır. Tanıda baryumlu özofagus grafisi ve özofagus manometrisi kullanılır. Baryumlu grafide temel olarak özofagusta dilatasyon ve alt özofagus sfinkteri bölgesinde “kuş gagası” görünümü izlenir. Distal özofagusta epifrenik divertiküle rastlanması da akalazya açısından anlamlıdır (6). Özofageal manometri ise tanıda anahtar testtir (13). Manometrik incelemelerde AÖS’nde yüksek rezidü basınçlar ve peristaltik kontraksiyonların yokluğu (simultane kontraksiyon veya hiç kontraksiyon olmaması) akalazya açısından tanı koydurucudur. (11).

Tedavide uygulanabilecek yöntemler alt özofagus sfinkterindeki obstrüksiyonu azaltmaya yöneliktir. Peristaltizmi geri döndürmeye yönelik bir yaklaşım bulunmuyor olsa da özofagus basıncı peristaltizmi maskeleyebildiğinden basınç azaldığında peristaltik kontraksiyonlar tekrar izlenebilir. Akalazya tedavisinde kullanılan medikal tedaviler nitratlar ve kalsiyum kanal blokerleridir. Ancak bu ilaçların etkinliği düşüktür ve tansiyon düşürücü etkilerinden dolayı kullanımı güç olabilir (11). İntrasfinkterik botulinum toksin enjeksiyonu endoskopi sırasında uygulanabilir ve hastaların yaklaşık %90'ında fayda sağlar. Pnömotik dilatasyonda 30 ila 40 mm çapında bir balon yerleştirilerek alt özofagus sfinkterinin liflerini yırtacak şekilde şişirilir. Bu sayede hastaların yaklaşık %70'inde 5 yıllık başarı elde edilir. Klinik yanıt balonun çapı ile doğru orantılıdır (14). Ancak bu işlemin %2'ye varan oranlarda özofagus perforasyon riski mevcuttur. Üçüncü yaklaşım ise cerrahi olarak uygulanan Heller miyotomidir. Bu prosedürde AÖS'nin 2 cm üstünden başlayıp 6 cm altına kadar miyotomi uygulanır ve ardından gastroözofageal reflüyü önlemek için fundoplikasyon gerçekleştirilir (5). Randomize kontrollü çalışmalar pnömotik dilatasyon ile Heller miyotominin 2 yıllık sonuçlarının benzer olduğunu ortaya koyduğundan bu yaklaşım geri planda kalmıştır (15). Per oral endoskopik miyotomi (POEM) adı verilen yeni bir endoskopik yaklaşım ise laparoskopik miyotomiye alternatif olarak görülmektedir. (16).

Tedavisiz kalan veya tedaviye refrakter vakalarda özofagus dilatasyonu ilerler ve “mega özofagus” denilen tablo oluşur. Bu durum kilo kaybı, tekrarlayan aspirasyon pnömonileri veya trakeal basıya neden olabilir. Ayrıca ileri derecede dilate özofagusta staz özofajiti görüleceğinden skuamöz hücreli karsinom riski artar. Bu tip ileri vakalarda özofajektomi gerekebilir (5).

Tedaviye yanıt genellikle semptomlardaki rahatlama ile izlenir. Ancak hastaların yaklaşık %30'unda semptomlarda gerileme sağlansa da özofagus boşalması düzelmemiş olabilir (17). Bu tip hastalarda takip amaçlı manometri gerekebilir (18).

B. DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik ve tüm organ sistemlerini etkileyebilen bir metabolizma hastalığıdır (19). 2008 yılında tüm dünyadaki diyabet nüfusu yaklaşık 347 milyon olarak ön görülürken (20) bu sayının 2030 yılında 578 milyona ulaşması beklenmektedir (21). 1997-1998 yıllarında ülke

genelinde 270 köy ve 270 mahalle merkezinde gerçekleştirilen ve rastgele seçilmiş 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışmasının (TURDEP-I) sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7.2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı ise %6.7'dir (22). 2010 yılında TURDEP I çalışmasının ikincisi olarak Türkiye'nin aynı bölgelerinde, aynı yaş grubunda ve aynı yöntemle yapılan TURDEP II çalışmasının sonuçlarına göre diyabet prevalansı %16.5 olup ülkemizde 6,5 milyon diyabetli kişi bulunmaktadır (23).

1. Tanı

Diyabet tanısı açlık plazma glukozu, 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) rastgele plazma glukozu ya da glikozillenmiş hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c} ya da A_{1c}) ile konulabilir. En az 8 saatlik açlık sonrası plazmada ölçülen glukoz 126 mg/dl ve üzeri olması, 75 gram OGTT'de 2.saat plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzeri olması, diyabet semptomlarının eşlik ettiği durumlarda herhangi bir zamanda rastgele bakılan plazma glukozunun 200 mg/dl ve üzeri olması ya da HbA_{1c}'nin %6.5 ve üzeri olması diyabet tanısı için yeterlidir. Ancak A_{1c} testinin tanı testi olarak kullanımı tartışmalıdır. Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association – ADA) güncel kılavuzunda standardize bir yöntem ile bakılan A_{1c}'nin tanıda kullanılabileceğini belirtse de ülkemizde HbA_{1c} standardizasyonu olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

“Prediyabet” ise plazma glukoz seviyesi diyabet kriterlerini tutturmayan, ancak normal olarak da sınıflandırılmayacak kadar yüksek olan bireyleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Prediyabetik bireyler bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve/veya bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve/veya %5.7-6.4 düzeyinde A_{1c}'ye sahip olabilirler. Bozulmuş açlık glukozu en az 8 saatlik açlık sonrası bakılan plazma glukoz düzeyinin 100-125 mg/dl olması iken bozulmuş glukoz toleransı 75 gram OGTT'de 2.saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl olması ile ifade edilir. Tanı testlerine göre diyabet, BAG ve BGT değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir (19).

Tablo 2: Diabetes mellitus ve diğer glikoz metabolizma bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (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 (39-47 mmol/mol)

!*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. !**)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

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

Kaynak: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2019

2. Sınıflandırma

Diabetes mellitus tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve diğer sebeplere bağlı spesifik diyabet tipleri olarak dört klinik tipte sınıflandırılmaktadır. Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM primer, spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet formları olarak da bilinmektedir.

Tip 1 diyabet pankreasta insülin salgılayan β hücrelerin yıkımına bağlı olarak mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir. β hücre yıkımı hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında nonotoimmün süreçlerle gerçekleşmektedir. Otoimmün yıkımla karakterize tip 1 diyabet adacık hücre otoantikorları ile GAD, insülin, IA-2 ve IA2b tirozin fosfatazları ve ZnT8'e karşı otoantikorlar ile ilişkilidir (ADA). Hastalık genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adölesan dönemde (20 yaş civarı) üç pik görülür. Ancak daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun da çocukluk çağı tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir. Tip 1 diyabetli çocuklar genellikle hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular ile prezante olur. Hastaların üçte biri ise diyabetik ketoasidoz (DKA) tablosu ile tanı alır (ADA). Tablo akut ise tanı anında A1C düşük gelebilir. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır.

Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hâkim 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. Tedavisi sürekli insülin kullanımının (enjektör, kalem ya da pompa ile) yanı sıra mutlaka tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz ve eğitimi içermelidir.

Tip 2 diyabet genellikle insülin direnci zemininde β hücre insülin salgısında progresif kayıpla karakterizedir (24). Hücre reseptör defektine bağlı olarak üretilen insülinin etki gösterememesi nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz (insülin direnci). İlerleyen dönemlerde ise pankreas kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamamaya başlar. İnsülin sekresyonundaki azalmaya ek olarak kontrinsülinler sistem hormonlarının da etkisiyle hepatik glukoz yapımı artar. Tip 2 diyabet genellikle 30 yaş sonrası görülse de artan obezite nedeniyle son yıllarda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları da artmaktadır. Tip 2 diyabette güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yük arttıkça, gelecek nesillerde diyabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar sıklıkla obez veya fazla kiloludur. Pek çok tip 2 diyabet hastasında başlangıçta hiçbir semptom görülmez. Klasik diyabet semptomları (polidipsi, poliüri, polifaji) ile başvuran hastaların yanı sıra bazıları da diyabet komplikasyonlarına bağlı gelişen hastalıkların belirti ve bulguları ile de başvurabilirler (bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar infeksiyonları, yara iyileşmesinde gecikme, göğüs ağrısı vb). Tedavisinde, tıbbi beslenme tedavisi, diyabet eğitimi, egzersiz, oral antidiyabetik (OAD) ilaçlar ve gereğinde insülin kullanılmakta, ayrıca eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi gibi hastalıkların yönetimi de önemli rol oynamaktadır (19).

Gestasyonel diabetes mellitus, pregestasyonel dönemde aşikâr diyabeti olmayan kadınlarda gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde tanı konan diyabettir (24). Fizyopatolojisinde gebeliğe bağlı insülin direnci ve genetik yatkınlık bulunmaktadır. Çoğunlukla gebelikten sonra düzelir. Tedavide ilk basamak tıbbi beslenme tedavisi ve egzersizdir. Eğer bu şekilde glisemik kontrolü sağlanamazsa insülin tedavisi başlanmalı ve evde kan şekeri takibine göre doz ayarı yapılmalıdır (19).

Sekonder diyabet de denebilen diğer sebeplere bağlı spesifik diyabet tipleri ise geniş bir spektrumdur. Monogenik diyabet sendromları (neonatal diyabet ve gençlerde görülen erişkin tip diyabet [maturity-onset diabetes of the young - MODY] gibi), ekzokrin pankreas hastalıkları

(kistik fibroz, kronik pankreatite bağı ekzokrin yetmezlik vb), ilaç veya kimyasal ilişkili diyabet (glukokortikoid kullanımı, HIV/AIDS tedavisi, organ transplantasyonu sonrası vb) bu kapsama girmektedir.

C. DİYABET İLE İLİŞKİLİ GASTROİNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR

DM, hemen hemen bütün organ sistemlerini etkileyebilen kronik ve sistemik bir hastalıktır. Hastalığın süresi ve şiddetine bağı olarak her organ sisteminde farklı derecelerde hasar oluşturabilir. Gastrointestinal (GI) komplikasyonlar sıklıkla uzun süreli hastalığa eşlik eder ve görülen semptomlar genellikle gözden kaçır. Bu komplikasyonların zamanında tanı ve tedavisi, uzun süreçte diyabetik hastaların bakımında ve hayat kalitelerinin artırılmasında büyük öneme sahiptir (2).

1. Özofageal komplikasyonlar

Torakik özofagus ve AÖS myenterik plexus tarafından innerve edilen düz kaslardan oluşmaktadır. Uzun süreli diyabetik hastalarda otonom nöropatiye sekonder bu sinirler etkilenebilir. Otonom nöropati ve buna sekonder özofagus kaslarındaki etkilenmelere bağı olarak anormal peristaltizm, spontan kontraksiyonlar ve AÖS tonusunda azalmalar görülebilir (25). Hayvan modellerinde diyabetin özofagus anatomisinde önemli değişikliklere yol açtığı ortaya konmuştur (26). Literatürde diyabetik hastalardaki özofagus dismotilitenin arttığı gösterilmiş olup (27), dismotilite prevalansı %50-63 olarak bildirilmektedir. Aynı çalışmada bu motilite bozukluklarının DM'un tipine ve cinsiyete bağı olmadığı fakat retinopati ve hastalık süresi ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (28). Diyabetik hastalarda özofagus dismotilitesi artmış olsa bile hastaların çok azında GÖRH'nın klasik semptomları görülmektedir (29).

Diyabetik nöropatisi olan hastalarda erozif özofajitin (EÖ), nöropati izlenmeyen hastalara kıyasla daha sık olduğu bildirilmiştir (sırasıyla %66.7 ve %33.3). Ayrıca diyabetik nöropatili hastalarda asemptomatik EÖ de daha sık izlenmiştir. Tip 2 DM'lu hastalarda periferik nöropatinin EÖ gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu rapor edilmiş ve bu hastaların asemptomatik dönemde de özofagogastroduodenoskopi ile taranması önerilmiştir (30). Ayrıca metabolik sendromlu ve düşük adiponektin (viseral yağ birikimini azaltır) düzeyi olan tip 2 DM hastalarında GÖRH prevalansı daha yüksek olarak saptanmıştır (31).

Kötü glisemik kontrolün GÖRH ile ilişkili olduğu ve kan şekeri regülasyonunun sağlanmasının özofageal dismotilite ve reflünün gerilemesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (32). Tip 2 DM'lu hastalarda iki haftalık eritromisin (prokinetik etki) tedavisi sonrası ortalama özofagus pasaj zamanı ve mide boşalma zamanının azaldığı gösterilmiştir (33). Fakat bu çalışmaların önemli bir kısmı özofagus pH monitorizasyonu ve konvansiyonel manometrik teknikler ile yapılmıştır. Yüksek çözünürlüklü manometri 2009'dan bu yana özofagus motilite bozukluklarının değerlendirilmesinde tercih edilen yöntem olmak ile birlikte diyabetik hastalarda HRM kullanılarak yapılan özofagus dismotilite çalışmaları sınırlıdır.

2. Diyabetik gastroparezi

Diyabetik gastroparezi, diyabetik hastalarda en iyi tanınan 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 (34). Mide retansiyonuna yol açarak 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 (35). Bazı nöral ve humoral mekanizmalarda bozulmalara sekonder 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 diyabet varlığı ve mikro/makrovasküler 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 (2).

Hastanın antikolinergikler 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 (2). Diyabetik gastroparezinin tanısında günümüzde en önemli tanısal testler sintigrafik

yöntemlerdir. Sintigrafik testler, ^{99m}Tc Teknesyumla (^{99m}Tc) 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 midede duruyorsa diyabetik gastroparezi tanısı konulmaktadır (36). İyi bir glisemik kontrol ile sıvı ağırlıklı yiyecekler ve gerektiğinde metoklopramid ve domperidon 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 (2).

3. Diyabetik Enteropati

İnce bağırsak ve kolorektal disfonksiyonlar özellikle uzun süreli diyabeti olan ve gastroparezinin eşlik ettiği hastalarda görülmektedir (37). Diyabetik enteropati ishal, konstipasyon veya fekal inkontinans şeklinde prezante olabilir. Fizyopatolojisi üst gastrointestinal sistem tutulumu ile benzerlik göstermektedir (38). Otonomik nöropatiye sekonder gelişen myenterik plexus zedelenmeleri ve intestinal kaslardaki fibroze 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 olarak da ishal atakları oluşabilir (2).

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 daha çok konstipasyon ile alterne ishal atakları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. İshal tipik olarak ağrısız olup fekal inkontinans eşlik edebilir. Glikoz regülasyonu kötü, hastalık süresi uzun ve nöropatisi olan hastalarda daha sık görülmektedir (39). 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 (40). İnternal ve eksternal sfinkter kusurlarına bağlı fekal inkontinans 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 olsa da işlem sırasında kontaminasyon

riski ve aşırı gelişimin yamalı olabilmesi nedeniyle her zaman tanı koydurucu olamayabilir (41).

Tedavide genellikle semptomatik yaklaşım tercih edilmektedir. Literatürde, hipergliseminin kontrol altında tutulması diyabetik nöropati ve diyabetik enteropatiye bağlı semptomların düzelmesine ciddi anlamda katkıda bulunduğu bildirilmektedir (42). 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 hem de gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. Rifaksimin verilen hastalarda başarı oranlarının %84'lere kadar çıkabildiği bildirilmiştir. Ayrıca kinolonlar, metronidazol ve neomisin de bakteriyel aşırı gelişime bağlı ishallerde verilebilir. Konstipasyonu olan hastalarda bol sıvı ve lifli gıdaların tüketimi önerilir. Laktuloz ve laksatifler şikayetleri daha ağır olan hastalarda verilmelidir. Prukaloprid ve lubiproston yeni geliştirilmiş ilaçlar olup, bu hastaların konstipasyon şikayetlerinin azaltılmasında faydalı olabileceği üzerinde durulmaktadır (2).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye ve Diyabet polikliniklerine başvuran, 18-70 yaş arası, en az 5 yıldır tip 2 diabetes mellitus tanısına sahip ve oral antidiyabetik ve/veya insülin tedavisi kullanmakta olan hastalar dahil edildi. Daha önceden özofageal ya da gastrik cerrahi geçirmiş olan, ağır kardiyopulmoner hastalığı olan, malignite öyküsü olan ve motiliteyi etkileyebilen ilaç kullanan hastalar çalışmadan dışlandı (Tablo 2). Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi; çalışmaya özgü hazırlanmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde yazılı ve sözlü onamları alındı (Ek-1).

Ayrıca İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Polikliniğine rutin kontrol için başvuran, herhangi bir hastalığı ve şikâyeti olmayan hastalardan çalışmaya katılmayı kabul edenler de kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu olgulardan da çalışmaya özgü hazırlanmış bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde yazılı ve sözlü onamları alındı.

Tablo 3: Hasta grubu için çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri

<u>Çalışmaya dahil edilme kriterleri</u>	<u>Çalışmadan dışlanma kriterleri:</u>
• 18-70 yaş arası olmak • En az 5 yıldır tip 2 DM varlığı • Çalışmaya onam verme	• 18 yaş altında veya 70 yaş üstünde olmak • Gebelik • Geçirilmiş özofagus/mide ameliyatı hikayesi • Ağır kardiyopulmoner hastalık • Malignite öyküsü • Motiliteyi etkileyebilecek ilaç kullanımı

Çalışma grubundaki hastalarda yüksek çözünürlüklü manometri ile özofagus motilite bozuklukları ve motilite bozukluğuna etkili olabilecek faktörler araştırıldı. Ayrıca kontrol grubundaki sağlıklı olgulara da yüksek çözünürlüklü manometri uygulanarak diyabetik hastalarla özofagus dismotilite sıklığı karşılaştırıldı.

Çalışma öncesi tüm hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), diyabet süresi, diyabet komplikasyonları (retinopati, nefropati, nöropati), ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, boy, kilo, sigara ve alkol kullanımı çalışmayı yürüten hekim tarafından oluşturulan veri toplama formu

kullanılarak toplandı. Boy (m) ve kilo (kg) verileri kullanılarak vücut kütle indeksi (VKİ) (kg/m^2) hesaplandı. Güncel laboratuvar sonuçları (üre, kreatinin, AST, ALT, HbA1C, trigliserit, LDL) kaydedildi. Hastalar özofagus motilite bozukluğuna işaret edebilecek semptomatoloji açısından (yutma güçlüğü, yanma, göğüs ağrısı, regürjitasyon vb) sorgulandı.

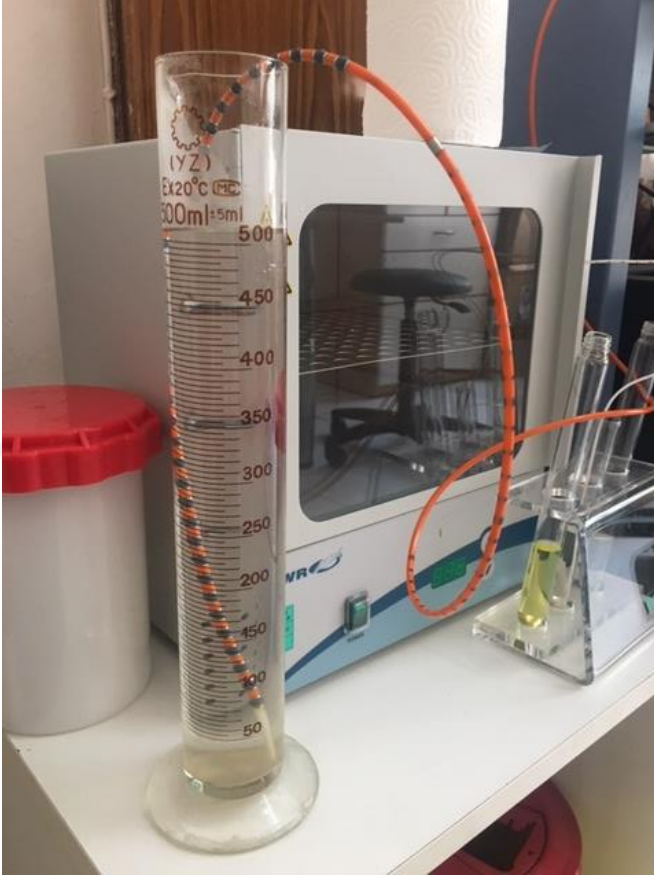
Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerini (Tablo 3) karşılayan hastalar ile kontrol grubundaki vakalara İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Manometri Laboratuvarında yüksek çözünürlüklü manometri işlemi uygulandı. Yüksek çözünürlüklü manometri için Unisensor UniTip High Resolution kateter (MMS, Netherland solid state kateter) kullanıldı (Şekil 3). İşlem öncesi tüm vakalardan işlem için tekrar onam alındı.



Şekil 3: Çalışmada kullanılan yüksek çözünürlüklü manometri kateteri

Hastalar ve kontrol grubu, sabah 08.00'de İTF Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Motilite Laboratuvarı'na aç olarak alındı. İşlem öncesi yüksek çözünürlüklü manometri kateterinin en az 10 dakika ılık suda beklemiş olması sağlandı (Şekil 4). Nazofarenkse lidokain sprey sıkıldıktan sonra yüksek çözünürlüklü manometri kateteri hastaya oturur pozisyonda transnazal yolla yerleştirildi. Ardından hasta sağ yana yatar pozisyona alınarak prosedüre başlandı. Hastadan toplam on kez 5 ml su içerek yutkunması istendi. Her bir yutkunma sırasındaki peristaltik kontraksiyon dalgasının oluşturduğu izobarik kontur haritası kullanılan yazılım aracılığıyla kaydedildi. İşleme koopere olamayan hastalarda on beşe yakın yutma işlemi tekrarlandı. On

yutma sonrası kateter çekilerek işlem sonlandırıldı. Her işlem sonrası yüksek çözünürlüklü manometri kateteri orto-fitalaldehit içeren dezenfektan solüsyon ile sterilize edildi.



Şekil 4: Ilık suda bekleyen yüksek çözünürlüklü manometri kateteri

Veriler MMS Investigation and Diagnostic Software v9.1 yazılımı kullanılarak analiz edildi. Her yutmada alt ve üst özofagus sfinkteri, peristaltik dalga ve hiatal herni varlığı; IRP, DCI, DL, CDP, basınç değişme noktası (pressure inversion point – PIP), peristaltik kesintiler, intrabolus basınç paterni parametreleri ile değerlendirildi. Bulgular Chicago sınıflaması versiyon 3.0 kullanılarak sınıflandırıldı (Tablo 1). Her hastaya için Chicago sınıflamasına göre uygun tanıyı ve ek gözlemleri içeren rapor oluşturuldu.

Tüm hastalara yüksek çözünürlüklü manometri incelemesinden sonra İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Endoskopi ünitesinde özofagogastroduodenoskopi işlemi uygulandı. İşlem öncesi hastalar midazolam kullanılarak sedatize edildi. Kullanılan sedatifin hastanın kooperasyonu, yutkunma fonksiyonu ve motiliteyi etkileme olasılığı olduğundan manometrik inceleme her zaman endoskopik işlem öncesinde sedasyonsuz

uygulandı. İşlem sonucu hastaların sonuçları, hiatal herni ve özofajit durumları veri toplama formuna kaydedildi.

Çalışma için İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Onay no: 2019/515).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS v26.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama±standart sapma (SS) veya sayı (yüzde) olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi, devamlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin korelasyon analizinde Spearman rank testi kullanıldı. “p değeri” 0.05’ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 19 tip 2 DM hastası dahil edildi. Bu hastaların biri özofagogastroduodenoskopi yapılmasını kabul etmediğinden 19 hastaya yüksek çözünürlüklü manometri, 18 hastaya endoskopik işlem uygulandı. Ayrıca kontrol grubu için de 10 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Tablo 4: Hasta grubunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Ortalama±SS	DM (n=19)	DM VKİ<30 kg/m ² (n=11)	DM VKİ≥30 kg/m ² (n=8)	p* değeri
Yaş, yıl	60.3±7.1	63.5±5.2	55.9±7.3	>0.05
Cinsiyet, n (%)				>0.05
Erkek	11 (57.9)	7 (63.6)	4 (50)	
Kadın	8 (42.1)	4 (36.4)	4 (50)	
VKİ (kg/m ²)	29.4±2.67	27.5±1.5	32.0±1.4	<0,05
Sigara, n (%)	9 (47.4)	6 (54.5)	3 (37.5)	>0.05
Alkol, n (%)	3 (15.8)	0 (0)	3 (37.5)	>0.05
DM süresi (yıl)	16.7±6.1	18.1±5.3	14.8±6.9	>0.05
Komplikasyon, n (%)	10 (52.6)	6 (54.5)	4 (50)	
Nefropati	5 (26.3)	2 (18.2)	3 (32.5)	>0.05
Nöropati	3 (15.8)	2 (18.2)	1 (12.5)	>0.05
Retinopati	7 (36.8)	4 (36.4)	3 (32.5)	>0.05
DM tedavisi, n (%)				
OAD	9 (47.4)	6 (54.5)	3 (37.5)	>0.05
OAD+insülin	10 (52.6)	5 (45.5)	5 (62.5)	>0.05
Dislipidemi, n (%)	16 (84.2)	8 (72.7)	8 (100)	>0.05
Semptom, n (%)				
Yok	11 (57.9)	7 (63.6)	4 (50)	>0.05
Dispepsi	5 (26.3)	2 (18.2)	3 (37.5)	>0.05
Reflü	2 (10.5)	1 (9.1)	1 (12.5)	>0.05
Disfaji	1 (5.3)	1 (9.1)	0 (0)	>0.05
HbA1C (%)	7.3±0.9	7.4±0.9	7.2±1.03	>0.05
Glikoz (mg/dl)	138.6±27.4	138.8±25.9	138.3±31.1	>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.9±0.2	0.9±0.2	0.8±0.1	>0.05
AST (U/L)	20.9±5.6	22.4±5.7	18.8±5.0	>0.05
ALT (U/L)	21.9±9.6	21.6±6.9	22.4±13.0	>0.05
LDL (mg/dl)	113.4±34.4	99.9±23.4	132.0±39.7	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	175.3±85.0	148.5±85.2	212.2±74.3	>0.05

SS: standart sapma, DM: diabetes mellitus, VKİ: vücut kütle indeksi, OAD: oral antidiyabetik

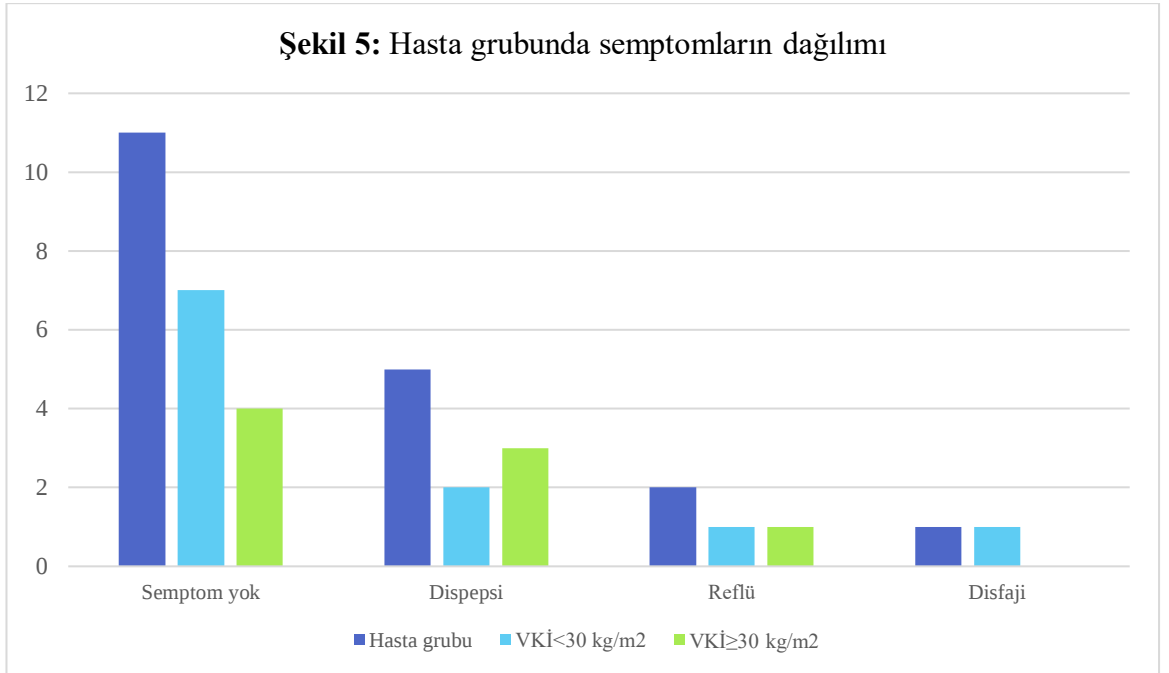
p*: VKİ<30 ve ≥30 gruptaki DM hastalarının karşılaştırması

Hasta grubundaki 19 hastanın ortalama yaşı 60.3±7.1 idi. On bir hasta (%57.9) erkek, 8 hasta (%42.1) kadındı. Ortalama boy 160.1±8.4 cm, ortalama kilo 75.6±10.5 kg idi. Ortalama vücut kütle indeksi (VKİ) 29.4±2.67 kg/m² olarak hesaplandı. Ortalama diyabet süresi 16.7±6.1 yıldır. Dokuz hasta (%47.4) oral antidiyabetik kullanmaktayken 10 hastanın (%52.6) kan şekeri regülasyonu oral antidiyabetiğin yanı sıra insülin tedavisi ile sağlanmaktaydı. Beş hastada

(%26.3) nefropati, üç hastada (%15.8) nöropati, yedi hastada (%36.8) ise retinopati vardı. Toplamda 10 diyabetik hastada (%52.6) diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyon bulunmaktaydı. Hastaların ortalama HbA1C düzeyi 7.3 ± 0.9 idi. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tip 2 diyabetli gruptaki hastalar $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ve $<30 \text{ kg/m}^2$ (obez ve obez olmayan) olarak iki grupta incelendi. $VKİ <30 \text{ kg/m}^2$ olan grupta 11, $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan grupta ise 8 hasta bulunmaktaydı. Bu iki grup arasında yaş, cinsiyet, DM süresi, komplikasyon varlığı, kullanılan diyabet tedavisi veya laboratuvar parametreler açısından bir farklılık bulunmamaktaydı (tüm parametreler için $p > 0.05$) (Tablo 4).

Tip 2 diyabetli hastalara özofagus dismotilitesi ile ilişkili olabilecek semptomlar sorulduğunda 11 hastada (%57.9) herhangi bir semptom olmadığı görülmüştür. Bu hastaların ise 10'unda manometri incelemesi patolojik sonuçlanmıştır (8 minör motilite bozukluğu, 1 major motilite bozukluğu, 1 ÖGB çıkış yolu obstrüksiyonu). Beş hasta (%26.3) dispeptik yakınmalar tarif etmiş, 2 hastada (%10.5) ise reflü ile ilişkili semptomlar saptanmıştır. Yalnızca bir hasta (%5.3) yutma güçlüğü tarif etmiştir. Bu hastanın yüksek çözünürlüklü manometri incelemesinde distal özofagus spazmı olduğu görülmüştür. $VKİ$ 'ne göre ayrılan alt gruplarda semptomlar arasında anlamlı farklılık olmadığı izlenmiştir (Tablo 4). Semptomların dağılımı Şekil 5'te özetlenmiştir.



Kontrol grubundaki 10 hastanın 6'si (%60) erkek, 4'ü (%40) kadındı. Sağlıklı gönüllüler diyabetik hastalara göre anlamlı olarak daha genç bulundu (49.3 ± 15.4 'e karşı 60.3 ± 7.1 yıl, $p=0.045$).

Hasta grubundan 18 hastaya özofagogastroduodenoskopi yapıldı. Üç hastada (%16.7) hiatal herni saptandı. Bu hastaların üçü de (%100) $VKI \geq 30$ kg/m² olan gruptaydı. Beş hastada (%27.8) ise özofajit bulguları izlendi. Bu hastaların 2'si (%40) obez, 3'ü (%60) non-obez gruptaydı (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta grubunun özofagogastroduodenoskopi bulguları

n, (%)	Hiatal Herni	Özofajit
DM (n=18)	3 (16.7)	5 (27.8)
VKI<30 kg/m ² (n=10)	0	3
VKI≥30 kg/m ² (n=8)	3	2

DM: diabetes mellitus, VKİ: vücut kütle indeksi

Tüm hasta ve kontrol grubuna yüksek çözünürlüklü manometri uygulandı. Hasta grubunda 19 hastanın 5'inde (%26.3) manometri normal sonuçlanırken 14'inde (%72.7) patolojik olarak sonuçlandı. Kontrol grubunda ise 9 hastada (%90) HRM normal sonuçlanırken yalnızca 1 (%10) hastada patolojik sonuçlandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$) (Tablo 6).

ÜÖS IRP 0.2 diyabetik hastalarda (15.8 ± 15.2 mmHg) sağlıklı gönüllülere göre (4.5 ± 5.9 mmHg) anlamlı olarak yükseltti ($p=0.035$). IRP 0.8 ise DM grubunda 45.2 ± 23.5 , kontrol grubunda 35.9 ± 23.4 olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). ÜÖS ortalama istirahat basıncı ve ortalama rezidü basıncı arasında da iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak ÜÖS gevşeme yüzdesi diyabetiklerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür (80.0 ± 17.5 'e karşı 93.4 ± 5.8 ; $p=0.048$) (Tablo 6).

AÖS IRP tip 2 diyabetli hastalarda 3.87 ± 9.5 , kontrol grubunda ise -0.1 ± 10.5 mmHg idi. AÖS ortalama istirahat basıncı diyabetiklerde 32.1 ± 22.0 mmHg iken sağlıklı gönüllülerde 23.1 ± 29.7 mmHg olarak bulundu. Gruplar arasında her iki parametrede de anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (her ikisi için $p>0.05$) (Tablo 6).

Distal kontraktıl integral açısından diyabetikler (1114.7 ± 990.2 mmHg.s.cm) ve kontrol grubu (1478.3 ± 617.1 mmHg.s.cm) arasında anlamlı farklılık yoktu. Kontraksiyon hızı diyabetiklerde (25.1 ± 52.0 cm/s) kontrol grubuna göre (4.5 ± 1.4 cm/s) daha yüksek izlense de bu fark istatistiksel anlamlılığı ulaşamadı ($p>0.05$). Distal gecikme de her iki grup arasında benzerdi (hasta grubunda 7.3 ± 1.3 s; kontrol grubunda 7.7 ± 1.7 s) (Tablo 6).

Büyük (>5 cm) mukozal kesintiler hasta grubunda 5 (%26.3) kişide görülürken kontrol grubunda izlenmedi. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 6).

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunun yüksek çözünürlüklü manometri bulguları

Ortalama + SS	DM (n=19)	Kontrol (n=10)	p değeri
Manometri bulguları			
Normal	5 (26.3)	9 (90)	0.003
Patolojik	14 (72.7)	1 (10)	
Üst Özofagus Sfinkteri			
IRP 0.2 (mmHg)	15.8±15.2	4.5±5.9	0.035
IRP 0.8 (mmHg)	45.2±23.5	35.9±23.4	>0.05
Ortalama istirahat basıncı (mmHg)	204.4±109.7	231.6±117.9	>0.05
Ortalama rezidü basıncı (mmHg)	26.5±18.4	30.3±59.2	>0.05
Gevşeme yüzdesi (%)	80.0±17.5	93.4±5.8	0.048
Alt özofagus sfinkteri			
IRP (mmHg)	3.87±9.5	-0.1±10.5	>0.05
Ortalama istirahat basıncı (mm Hg)	32.1±22.0	23.1±29.7	>0.05
DCI (mmHg.s.cm)	1114.7±990.2	1478.3±617.1	>0.05
CFV (cm/s)	25.1±52.0	4.5±1.4	>0.05
Distal gecikme (s)	7.3±1.3	7.7±1.7	>0.05
Mukozal kesinti (cm)			
Küçük	14 (73.7)	10 (100)	>0.05
Büyük (>5 cm)	5 (26.3)	0 (0)	>0.05
Peristaltik dalgalar (%)			
İntakt	58.1±40.7	80.8±29.8	>0.05
Zayıf	40.4±40.0	19.2±29.8	>0.05
Aperistaltik	1.1±3.4	0	>0.05
Kontraksiyon (%)			
Normal	83.1±11.8	96.5±6.6	0.003
Hızlı	10.2±11.1	2.0±6.3	0.045
Prematür	8.7±9.2	1.5±3.2	0.040
Hiper	0	0	
İntrabolus basınç (%)			
Normal	60.9±28.8	55.1±31.3	>0.05
Özofagogastrik bileşke	4.6±9.9	4.5±9.55	>0.05
Kompartmantalize	19.9±20.3	22.5±18.7	>0.05
Panözofageal	1.4±4.2	0	>0.05

SS: standart sapma, DM: diabetes mellitus, IRP: entegre relaksasyon basıncı , DCI: Distal kontraktıl integral, CFV: kontraksiyon hızı

Diyabetik hastalarda manometrik incelemenin %58.1±40.7'sinde intakt peristaltizm, %40.4±40.0 zayıf peristaltizm, %1.1±3.4'ünde ise aperistaltik dalgalar izlendi. Kontrol grubunda %80.8±29.8 oranında intakt, %19.2±29.8 oranında zayıf peristaltizm izlenirken

aperistaltik kontraksiyon izlenmedi. İki grup arasında peristaltik bütünlük açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 6).

Diyabetik hastalarda 83.1 ± 11.8 normal kontraksiyon, 10.2 ± 11.1 hızlı kontraksiyon, 8.7 ± 9.2 prematür kontraksiyon izlenirken hiperkontraksiyon izlenmedi. Kontrol grubunda ise normal kontraksiyonların sıklığı anlamlı olarak fazlayken (96.5 ± 6.6 , $p=0.003$) hızlı (2.0 ± 6.3 , $p=0.045$) ve prematür kontraksiyonlar (1.5 ± 3.2 , $p=0.040$) anlamlı olarak daha az izlendi (Tablo 6).

İntrabolus basınç paterni açısından incelendiğinde ise hasta grubunda 60.9 ± 28.8 normal, 4.6 ± 9.9 özofagogastrik bileşke (ÖGB), 19.9 ± 20.3 kompartmantalize ve 1.4 ± 4.2 patern izlendi. Kontrol grubunda ise normal, ÖGB ve kompartmantalize patern oranları sırasıyla 55.1 ± 31.3 , 4.5 ± 9.6 ve 22.5 ± 18.7 iken panözofageal patern izlenmedi. İntrabolus basınç paterni iki grup arasında farklılık göstermemekteydi ($p>0.05$) (Tablo 6).

Diyabetik hastalar VKİ'ne göre iki gruba ayrılarak incelendiğinde obez olan grupta 6 (75.0) kişide HRM patolojik olarak sonuçlanırken obez olmayan grupta 8 hastada (72.7) patolojik sonuçlandı. Üst özofagus sfinkterinde IRP 0.2, IRP 0.8, ortalama istirahat basıncı, ortalama rezidü basıncı ve gevşeme yüzdesi, alt özofagus sfinkterinde IRP ve ortalama istirahat basıncı, DCI, CFV, distal gecikme, mukozal kesinti, peristaltik bütünlük, kontraksiyon paterni ve intrabolus basınç paterni açısından da iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 7).

Hasta ve kontrol gruplarında Chicago sınıflamasına göre manometrik tanımlar karşılaştırıldı. Diyabetik grupta 19 hastanın 5'inde (26.3) HRM normal iken kontrol grubunda 10 hastanın 9'unda (90) normaldi ($p=0.001$). Majör motilite bozukluğu diyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (3/19'a karşı 0/10, $p=0.001$). Major motilite bozukluğu olan üç hastada da tanı distal özofageal spazm olarak raporlandı. Bu üç hastanın hiçbirinde özofagogastroduodenoskopide hiatal herni veya özofajit saptanmadı; ikisinde kardiya gevşekliği görüldü. Diyabetik grupta 19 hastanın 9'unda (47.4), kontrol grubunda ise 10 hastanın yalnızca 1'inde (10) minör motilite bozukluğu izlenmiş olup fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.001$). Minör motilite bozukluklarının tümü inefektif motilite bozukluğu kapsamına girmekte olup diyabetik grupta 5 hastada zayıf peristaltizm ile küçük mukozal kesintiler, 4 hastada zayıf peristaltizm ve büyük mukozal kesintiler izlenirken kontrol grubundaki bir hastada zayıf peristaltizm ile küçük mukozal kesintiler izlendi. Minör motilite bozuklukları Benzer şekilde ÖGB çıkış yolu obstrüksiyonu da hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (2/19'a karşı 0/10, $p=0.001$) (Tablo 8). ÖGB çıkış yolu

obstrüksiyonu olan hastaların birinde özofagogastroduodenoskopide antrumda ülser, diğerinde özofagus alt uçta polip izlendi. İkisinin de patoloji sonuçları benign olarak raporlandı. Hiatal herni veya özofajit izlenmedi.

Tablo 7: Hasta grubunda VKİ'ne göre yüksek çözünürlüklü manometri bulgularının karşılaştırılması

Ortalama + SS	DM VKİ<30 kg/m ² (n=11)	DM VKİ≥30 kg/m ² (n=8)
Manometri bulguları		
Normal	3 (27.3)	2 (25.0)
Patolojik	8 (72.7)	6 (75.0)
Üst Özofagus Sfinkteri		
IRP 0.2 (mmHg)	18.8±19.0	11.6±6.6
IRP 0.8 (mmHg)	45.1±23.2	45.4±25.5
Ortalama istirahat basıncı (mmHg)	194.7±101.9	217.8±125.6
Ortalama rezidü basıncı (mmHg)	25.6±18.0	27.9±20.3
Gevşeme yüzdesi (%)	78.5±18.3	82.1±17.2
Alt özofagus sfinkteri		
IRP (mmHg)	1.41±10.2	7.3±7.8
Ortalama istirahat basıncı (mmHg)	28.5±20.2	37.7±24.8
DCI (mmHg.s.cm)	833.8±575.6	1500.9±1324.1
CFV (cm/s)	29.6±63.6	18.8±33.2
Distal gecikme (s)	7.6±1.3	6.8±1.1
Mukozal kesinti (cm)		
Küçük	8 (72.7)	6 (75.0)
Büyük (>5 cm)	3 (27.3)	2 (25.0)
Peristaltik dalgalar (%)		
İntakt	58.5±38.6	57.6±46.3
Zayıf	38.9±37.2	42.4±46.3
Aperistaltik	1.9±4.4	0
Kontraksiyon (%)		
Normal	81.3±12.0	85.6±11.9
Hızlı	10.5±11.5	9.9±11.3
Prematür	9.2±8.8	8.1±10.2
Hiper	0	0
İntrabolus basınç (%)		
Normal	59.0±28.6	63.5±30.7
Özofagogastrik bileşke	4.7±10.7	4.5±9.6
Kompartmantalize	19.5±19.6	20.6±22.6
Panözofageal	2.4±5.3	0

SS: standart sapma, DM: diabetes mellitus, VKİ: vücut kütle indeksi, IRP: entegre relaksasyon basıncı, DCI:

Distal kontraktıl integral, CFV: kontraksiyon hızı

DM grubunda VKİ<30 ve ≥30 olanlar arasında tüm parametreler için p>0.05

Manometrik tanıları hasta grubunda VKİ'ne göre ayrılan alt gruplar arasında da karşılaştırıldı. VKİ<30 kg/m² ve ≥30 kg/m² olan alt gruplarda majör motilite bozukluğu (2/11'e karşı 1/8), minör motilite bozukluğu (5/11'e karşı 4/8) ve ÖGB çıkış yolu obstrüksiyonu (1/11'e karşı 1/8) açısından anlamlı fark izlenmedi (tüm tanılarda p>0.05) (Tablo 8).

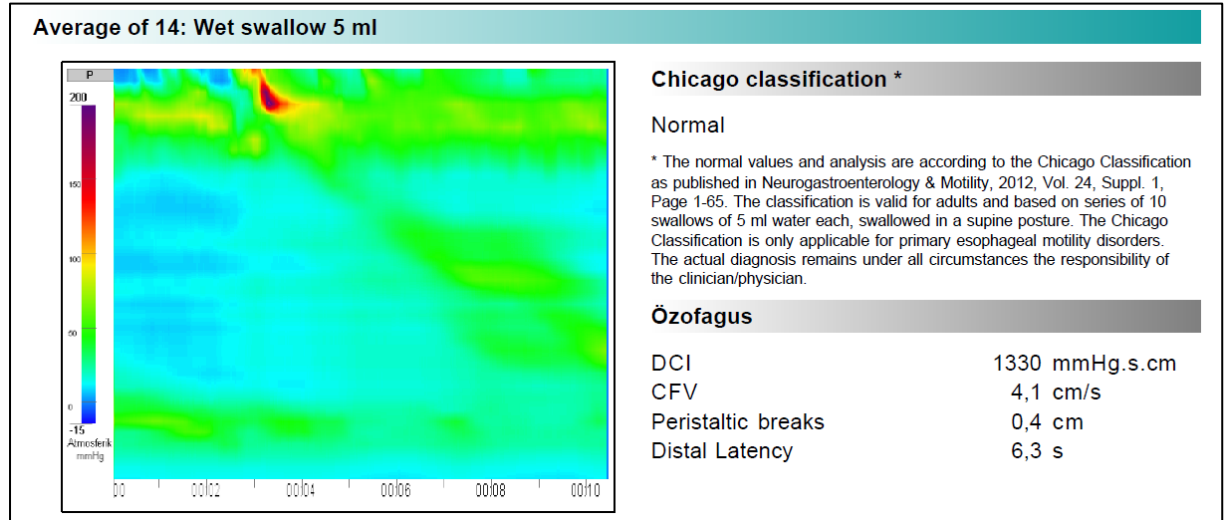
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda manometrik tanıların karşılaştırılması

Manometrik tanı	DM (n=19)	DM VKİ<30 (n=11)	DM VKİ≥30 (n=8)	Kontrol (n=10)	p* değeri
Normal	5 (26.3)	3 (27.3)	2 (25.0)	9 (90)	0.001
Majör motilite bozukluğu	3 (15.8)	2 (18.2)	1 (12.5)	0 (0)	0.001
Minör motilite bozukluğu	9 (47.4)	5 (45.5)	4 (50.0)	1 (10)	0.001
ÖGB çıkış yolu obstrüksiyonu	2 (10.5)	1 (9.1)	1 (12.5)	0 (0)	0.001

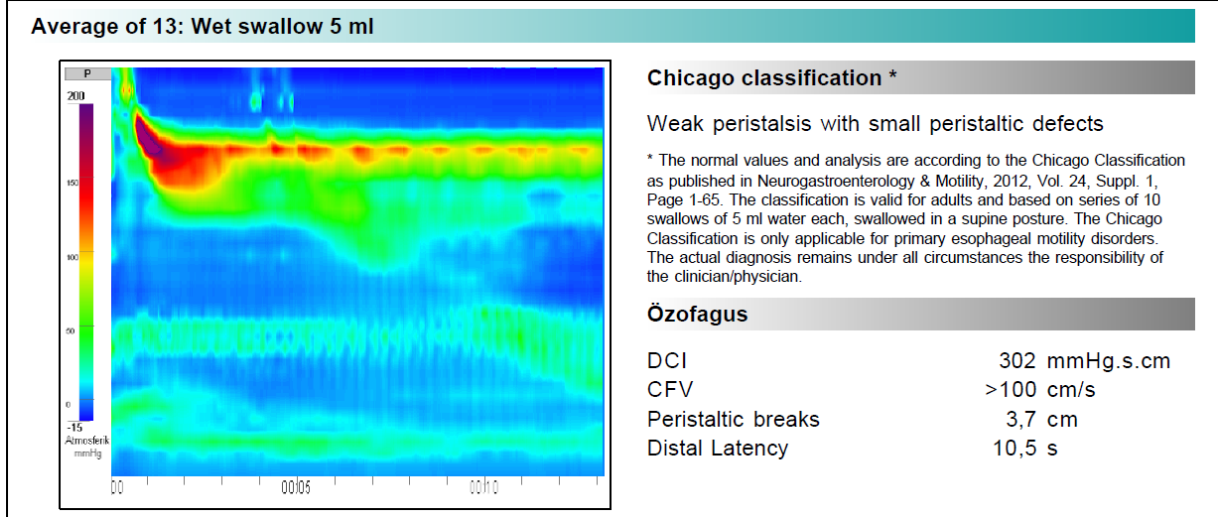
DM: diabetes mellitus, VKİ: vücut kütle indeksi, ÖGB: özofagogastrik bileşke

p*: DM ve kontrol grubundaki hastaların karşılaştırması

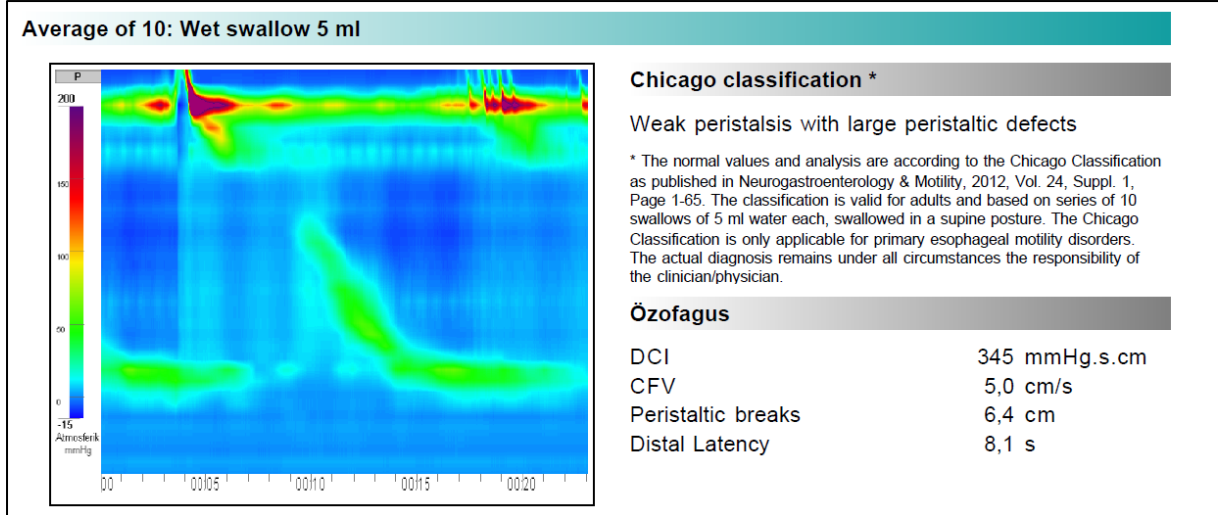
DM grubunda VKİ<30 ve ≥30 olanlar arasında tüm parametreler için p>0.05



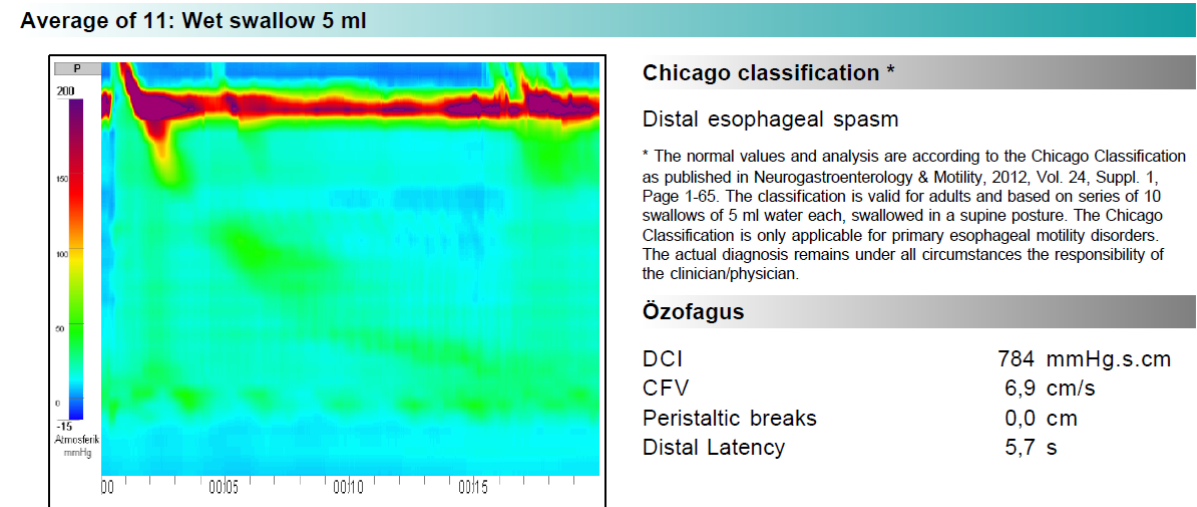
Şekil 6: Hasta grubunda normal yüksek çözünürlüklü manometri örneği



Şekil 7: Hasta grubunda küçük mukozal defekt ve zayıf peristaltizm gösteren HRM örneği

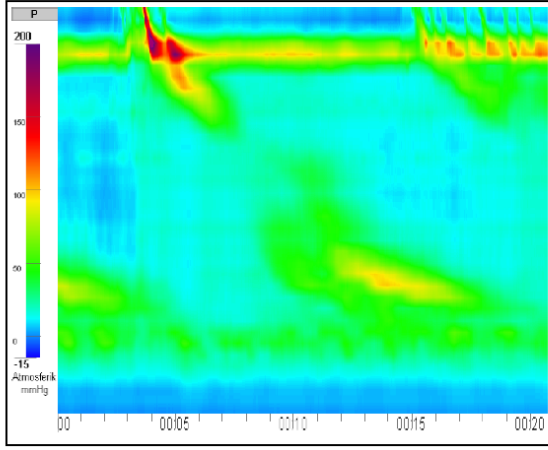


Şekil 8: Hasta grubunda büyük mukozal defekt ve zayıf peristaltizm gösteren HRM örneği



Şekil 9: Hasta grubunda distal özofageal spazm

Average of 11: Wet swallow 5 ml

**Chicago classification ***

EGJ outflow obstruction

* The normal values and analysis are according to the Chicago Classification as published in Neurogastroenterology & Motility, 2012, Vol. 24, Suppl. 1, Page 1-65. The classification is valid for adults and based on series of 10 swallows of 5 ml water each, swallowed in a supine posture. The Chicago Classification is only applicable for primary esophageal motility disorders. The actual diagnosis remains under all circumstances the responsibility of the clinician/physician.

Özofagus

DCI	2361 mmHg.s.cm
CFV	19,1 cm/s
Peristaltic breaks	0,5 cm
Distal Latency	5,6 s

Şekil 10: ÖGB çıkış yolu obstrüksiyonu gösteren HRM

Hasta grubunda mikrovasküler komplikasyonlara göre özofagus dismotilitesi incelendi. Nöropati, nefropati ve retinopatisi olanlar ile olmayanlar arasında patolojik manometri açısından anlamlı fark saptanmadı (üçü için $p>0.05$) (Tablo 9). Ancak korelasyon analizinde nefropati ile patolojik manometri arasında anlamlı korelasyon izlendi ($P=0.012$; $R=0.328$).

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubunda manometri sonuçlarının diyabet komplikasyonlarına göre karşılaştırılması

Komplikasyon	Manometri		p değeri
	Normal	Patolojik	
Nöropati			
Var	1	2	>0.05
Yok	4	12	
Nefropati			
Var	0	5	>0.05
Yok	5	9	
Retinopati			
Var	1	6	>0.05
Yok	4	8	

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada diyabetik hastalarda özofagus dismotilitesinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha sık olduğu saptandı. Diyabetik hastalarda özofagus dismotilitesinin obezite, nöropati ve retinopatiden bağımsız olduğu görüldü. Ancak, nefropati varlığı ile patolojik yüksek çözünürlüklü manometri bulguları arasında anlamlı korelasyon izlendi. Ayrıca diyabetiklerde özofageal dismotilite özofagogastroduodenoskopi bulguları ve gastrointestinal semptomlarla da korelasyon göstermemekteydi.

Diyabette gastrointestinal motilite bozuklukları birçok farklı mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Vagusu etkileyen nöropati, motor koordinasyonu etkileyen intrinsek inhibitör nöronların sayısında azalma, interstisyel Cajal hücrelerinde azalma, akut hiperglisemi, nitrik oksit sentetaz ekspresyonunda azalma, uzun süreli diyabete bağlı mikrovasküler hasardan kaynaklanan özofagus sertliğinde artış ve kompiyansında azalma ve kolesistokinin gibi hormon düzeylerindeki değişikliklere ikincil olarak özofageal dismotilite izlenebilmektedir (28, 43, 44, 45, 46, 47). Özofageal dismotiliteli hastalarda postprandiyal glikoz pikinin 4 saate kadar uzayabildiği, bu nedenle de diyabet regülasyonunun zorlaştığı gösterilmiştir (48). İlk olarak 1967’de Mandelstam ve Lieber diyabetin bir komplikasyonu olarak özofageal dismotilite gelişebileceğini bildirmiştir (49). Bu çalışmadan sonra diyabetik hastalarda özofageal dismotiliteye ilişkin birçok çalışma yapılmıştır, ancak bu çalışmalarda ağırlıklı olarak konvansiyonel manometri kullanılmış olup sınırlı sayıda çalışmada motilite incelemesinde yüksek çözünürlüklü manometri tercih edilmiştir. Konvansiyonel manometri ile yapılan çalışmalarda, Ohlsson ve arkadaşları diyabetik hastalarda %57 (48), Gustafsson ve arkadaşları ise %63 oranında özofageal dismotilite olduğunu göstermiştir (28). Ancak bu iki çalışmada da kıyaslanabilecek bir kontrol grubu bulunmamaktadır. Göktürk ve arkadaşları ise asemptomatik diyabetik hastaları konvansiyonel manometri ve impedans incelemesi ile taradıkları çalışmalarında, özofagus dismotilitesinin diyabet hastalarında (%45) kontrol grubuna (%11) göre daha fazla olduğunu bulmuştur (27). Yüksek çözünürlüklü manometri kullanan çalışmalarda ise Roman ve arkadaşları 17’si tip 1 DM olan 20 diyabetik hastayla 10 sağlıklı kontrol ve 20 GÖRH hastasını karşılaştırdığı çalışmasında özofageal motilite bozukluklarının benzer dağılım gösterdiğini bildirmiştir (50). Ancak bu çalışma retrospektif olup hastaların çoğunluğu gastroparezi şüphesiyle tetkik edilmişti. Bizim çalışmamız ise bildiğimiz kadarıyla literatürde tip 2 diyabetli hastaların semptomlarına bakılmaksızın yüksek çözünürlüklü manometri ile tarandığı ve endoskopiyle incelendiği ilk prospektif çalışmadır. Yüksek

çözünürlüklü manometri ile diyabetik hastalarda özofagus dismotilitesinin (%72.7) sağlıklı kontrollerden (%10) anlamlı olarak daha sık olduğu saptanmıştır (p= 0.003).

Çalışmamızda diyabetik hastalarda Chicago sınıflamasına göre üç hastada majör motilite bozukluğu, 9 hastada minör motilite bozukluğu, 2 hastada ise ÖGB çıkış yolu obstrüksiyonu saptanmış olup tümü kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sıktı. George ve arkadaşlarının disfaji nedeniyle HRM yapılan hastaları retrospektif olarak diyabetik ve nondiyabetik olarak ikiye ayrılarak incelediği çalışmada, diyabetik hastalarda ÖGB çıkış yolu obstrüksiyonunda artış eğilimi izlenmiştir. ÖGB çıkış yolu obstrüksiyonu saptanan dokuz hastanın birinde daha önceden dilatasyon uygulanan Schatzki halkası, birinde ise 3 cm hiatal herni saptanmıştır (51). Bizim çalışmamızda ise ÖGB çıkış yolu obstrüksiyonu saptanan hastaların birinde antrumda ülser, diğerinde özofagus alt uçta polip izlendi. Major motilite bozukluklarının da hepsi distal özofageal spazm karakterinde olup hiçbirinde hiatal herni veya özofajit saptanmadığından manometrik bulgunun özofajite sekonder olmadığı düşünüldü.

Çalışmamızda manometrik bulgulardan IRP, DCI, CFV, distal gecikme ve AÖS istirahat basıncı açısından diyabet ve kontrol hastaları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak ÜÖS IRP 0.2, ÜÖS gevşeme yüzdesi ve kontraksiyon paterni açısından anlamlı fark bulunmuştur. Boronikolos ve arkadaşları 28 diyabetik ve 20 normal glikoz toleransı olan hastayı karşılaştırdığında özofageal motilite değişkenleri açısından fark saptanmadığını bildirmiştir (52). Bizim çalışmamızın aksine Roman ve arkadaşları AÖS istirahat basıncı, IRP, CFV, distal gecikme ve DCI parametrelerinin diyabetik hastaları ile kontrol vakaları arasında anlamlı farklılık gösterdiğine işaret etmiştir (50). George ve arkadaşları ise bizimle benzer şekilde aperistaltik kontraksiyonların diyabetlilerde benzer olduğunu göstermiş, IRP, DCI ve distal gecikmede anlamlı fark bulamamıştır (51).

Literatürde gastrointestinal semptomların özofagus motilitesi ile ilişkisi olmayabileceği, hastalarının önemli bir kısmının asemptomatik olabileceği bildirilmiştir (2). Ohlsson ve arkadaşlarının çalışmasında hiçbir semptomun diyabetik hastalarda özofageal dismotiliteyi ön gördürmediği sonucuna varılmıştır (48). Benzer şekilde Gustafsson ve arkadaşları da gastrointestinal semptomların objektif bulgularla ilişkili olmadığına işaret etmiştir (28). Bizim çalışmamızda da diyabetik hastaların %57.9'u asemptomatiktir. Kalan %42.1'lik hasta dilimi ise dispepsi, yanma, regürjitasyon veya disfaji nedeniyle hastane başvurusu olmamış, dikkatli sorgulamada semptomları saptanmıştı. Asemptomatik 11 hastanın 10'unda manometri incelemesi patolojik sonuçlandı. Semptomu olanların da patolojik manometrik tanımlarla korelasyon göstermediği bulundu.

Mevcut çalışmada diyabetik hastalar $VKİ \geq 30$ kg/m²(obez) ve <30 kg/m² (nonobez) olarak alt gruplara ayrılarak incelendi. Her iki alt gruptaki hastalar yaş, cinsiyet, DM süresi, DM tedavisi, diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ve HbA1C açısından benzerdi. Ancak bu iki grup arasında da özofagus dismotilitesi açısından fark izlenmemiştir. Côté-Daigneault ve arkadaşları bariatrik cerrahi planlanan 53 hasta ile yaptıkları çalışmada obez hastalarda özofagus dismotilitesinin prevalansının yüksek olduğunu ve patolojik manometrik bulguların hastaların komorbiditeleriyle ilişkili olmadığını bulmuştur (53). Bizim çalışmamızda ise obez ve non-obez diyabetik hastalarda özofagus dismotilitesi açısından fark bulunmamış olması bu hasta grubundaki yüksek özofageal dismotilite sıklığının primer olarak diyabetten kaynaklanıyor olabileceğine işaret etmektedir.

Özofageal dismotilitenin diyabetin farklı mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Frøkjaer ve arkadaşları tip 1 diyabetli hastalarda nöropati varlığında özofagus kontraktilesinin olumsuz etkilendiğini öne sürmüştür (25). Göktürk ve arkadaşları da nöropatinin özofageal dismotilite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuştur (27). Ancak Gustafsson ve arkadaşları, 84 diyabetik hasta ile yaptıkları çalışmada retinopati varlığının özofagus dismotilitesi ile güçlü ilişki gösterdiğine işaret etmiştir (28). Yine George ve arkadaşları diyabetik retinopatinin patolojik özofagus manometrisinin bir prediktörü olduğunu göstermiştir (51). Bizim çalışmamızda ise nöropati ve retinopati ile fark bulunamamasına karşın diyabetik nefropati ve özofageal dismotilite arasında anlamlı korelasyon izlenmiştir. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile özofageal dismotilite arasındaki ilişkinin sklerodermadaki mikrovasküler komplikasyonlara benzer şekilde gastrointestinal traktüsün düz kas tabakalarındaki küçük damar vaskülit ve fibrozisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (28, 51,54). Retinopati ve nefropatinin de temelindeki bu mikroanjiyopati, çalışmamızda saptanan nefropati ile özofageal dismotilite arasındaki korelasyonun nedeni olabilir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlamaları bulunmaktadır. Öncelikle, kısıtlı hasta sayısı nedeniyle alt grup analizlerinde anlamlı sonuçlara ulaşmak güç olmuştur. Özellikle diyabetik mikrovasküler komplikasyonlara göre ayrıldığında hasta grupları oldukça küçük olmakta ve bu durum analizleri güçleştirmektedir. İkinci olarak, manometri günü hastaların glikoz ölçümü yapılmadığından akut hipergliseminin saptanan motilite bozukluklarına etkisi bilinmemektedir. Ancak çalışmaya hastaların prospektif olarak dahil edilmiş olması, hastaların semptomlarına bakılmaksızın çalışmaya dahil edilmiş olması, hasta grubuna özofagogastroduodenoskopi

yapılmış olması ve karşılaştırma için sağlıklı kontrol grubunun olması çalışmanın güçlü yönleridir.

Sonuç olarak, çalışmamızda diyabetli hastalarda özofageal dismotilitenin sağlıklı popülasyona göre daha sık olduğu ve bu durumun obeziteden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Diyabetik nefropati ile özofagus dismotilitesi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur. Diyabetik hastalarda glikoz regülasyonu sağlanamaması veya ilişkili semptomlar olması durumunda özofagus dismotilitesi de akla gelmeli ve hastalar bu açıdan tetkik edilmelidir. Özellikle özofagus motilitesinin mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisini aydınlatmak için daha büyük hasta sayısı içeren ileri çalışmalar gerekmektedir.



6. KAYNAKLAR

- 1- Katz LA, Spiro HM. Gastrointestinal manifestations of diabetes. *N Engl J Med* 1966; 275 :1350–1361.
- 2- Krishnan B, Babu S, Walker J, et al. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *World H Diabetes*. 2013 Jun 15;4(3):51-63.
- 3- Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(2):160-174.
- 4- Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, et al. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:796–806.
- 5- Falk GW, Katzka DA. “Diseases of the Esophagus” *Goldman-Cecil Medicine*. 25th edition. Edited by: Goldman L, Schafer AI. p:896-900.
- 6- Richter JE. Oesophageal motility disorders. *Lancet*. 2001;358(9284):823-828.
- 7- Kahrilas PJ, Hirano I. “Dysphagia” *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 19th edition. Edited by: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. p:205
- 8- ASGE Technology Committee, Wang A, Pleskow DK, et al. Esophageal function testing. *Gastrointest Endosc*. 2012;76(2):231-243.
- 9- Clouse RE, Prakash C. Topographic esophageal manometry: an emerging clinical and investigative approach. *Dig Dis*. 2000;18(2):64-74.
- 10- Ghosh SK, Pandolfino JE, Rice J, et al. Impaired deglutitive EGJ relaxation in clinical esophageal manometry: a quantitative analysis of 400 patients and 75 controls. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293:G878.
- 11- Kahrilas PJ, Hirano I. “Diseases of the Esophagus” *Harrison’s Principles of Internal Medicine*. 19th edition. Edited by: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. p1900-1906.
- 12- Willis T. *Pharmaceutice Rationalis sive Diatriba do Medicamentorum Operationibus in Humano Corpore*. London: Hagae Comititis, 1674.
- 13- Ergan GA, Kahrilas PJ. Clinical application of esophageal manometry and pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1077–89.
- 14- Kadakia SC, Wong RKH. Graded pneumatic dilation using Rigidflex achalasia dilators in patients with primary esophageal achalasia. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 34–38.

- 15- Boeckxstaens GE, Annese V, Varannes SBD, et al. Pneumatic dilation versus laparoscopic Heller's myotomy for idiopathic achalasia. *N Engl J Med.* 2011; 364(19): 1807– 16.
- 16- Patti MG, Andolfi C, Bowers SP, et al. POEM vs Laparoscopic Heller myotomy and fundoplication: which is now the gold standard for treatment of achalasia? *J Gastrointest Surg.* 2017; 21(2): 207– 14.
- 17- Vaezi MF, Baker ME, Richter JE. Assessment of esophageal emptying post-pneumatic dilation: use of timed-barium esophagram. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1802–07.
- 18- Eckhardt VF, Aigherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilation. *Gastroenterology* 1992; 103: 1732–38.
- 19- Satman İ, Salman S, İmamoğlu Ş ve ark. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı tedavi ve izlem kılavuzu-2019. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu
- 20- The diabetes pandemic. *Lancet.* 2011;378(9786):99.
- 21- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.
- 22- Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* 2002;25(9):1551-1556.
- 23- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-180.
- 24- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
- 25- Frøkjaer 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.
- 26- 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.

- 27- Gokturk S, Akyuz F, Arici S, et al. Gastroesophageal reflux in asymptomatic patients with diabetes: An impedance study diabetes, obesity and gastroesophageal reflux. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(1):52-58.
- 28- 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.
- 29- Lluch I, Ascaso JF, Mora F et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 919-924.
- 30- 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.
- 31- 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.
- 32- 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.
- 33- 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.
- 34- 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.
- 35- Parkman HP, Yates K, Hasler WL, et al. Similarities and differences between diabetic and idiopathic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:1056-1064.
- 36- 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.
- 37- Phillips LK, Rayner CK, Jones KL, et al. An update on autonomic neuropathy affecting the gastrointestinal tract. *Curr Diab Rep* 2006; 6: 417-423.
- 38- 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.

- 39- 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.
- 40- Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2165-2170.
- 41- 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.
- 42- 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.
- 43- Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis *N Engl J Med*. 2007;356(8):820-829.
- 44- Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med*. 2001;161(16):1989-1996.
- 45- De Boer SY, Masclee AA, Lam WF, et al. Effect of acute hyperglycemia on esophageal motility and lower esophageal sphincter pressure in humans. *Gastroenterology*. 1992;103(3):775-780.
- 46- Frøkjaer JB, Brock C, Brun J, et al. Esophageal distension parameters as potential biomarkers of impaired gastrointestinal function in diabetes patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(11):1016-e544.
- 47- Bøtker HE, Møller N. ON NO--the continuing story of nitric oxide, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2013;62(8):2645-2647.
- 48- Ohlsson B, Melander O, Thorsson O, et al. Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and autonomic neuropathy correlate to disturbed glucose homeostasis. *Diabetologia*. 2006;49(9):2010-2014.
- 49- Mandelstam P, Lieber A. Esophageal dysfunction in diabetic neuropathy-gastroenteropathy. Clinical and roentgenological manifestations. *JAMA*. 1967;201(8):582-586.
- 50- Roman S, Marjoux S, Thivolet C, et al. Oesophageal function assessed by high-resolution manometry in patients with diabetes and inadequate glycaemic control. *Diabet Med*. 2014;31(11):1452-1459.
- 51- George NS, Rangan V, Geng Z, et al. Distribution of Esophageal Motor Disorders in Diabetic Patients with Dysphagia. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:890-895.

- 52- Boronikolos GC, Menge BA, Schenker N, et al. Upper gastrointestinal motility and symptoms in individuals with diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance. *Diabetologia*. 2015;58(6):1175-1182.
- 53- Côté-Daigneault J, Leclerc P, Joubert J, Bouin M. High prevalence of esophageal dysmotility in asymptomatic obese patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28(6):311-314.
- 54- Semenkovich CF. We Know More Than We Can Tell About Diabetes and Vascular Disease: The 2016 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes*. 2017;66(7):1735-1741.



VI. EKLER

Ek 1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU



Sayın Gönüllü,

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu sizi **“Diabetes Mellitus Hastalarında Özofagus Motilitesinin Yüksek Çözünürlüklü Manometri İle Değerlendirilmesi”** adlı araştırmamıza davet etmek için hazırlanmıştır. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağımız bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanıgın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Diyabet hastalığı tüm organ sistemlerine sessiz ya da aşıkâr hasarlar verebilmektedir. Böbrek, göz, sinir sisteminin yanı sıra sindirim sistemi de etkilenebilmektedir. Rutin takibinizde diyabet hastalığının böbrekler, sinir sistemi, kalp ve göz üzerine etkileri takip ediliyor olsa da sindirim sisteminin etkilendiğini gösteren kan veya idrar testi bulunmamaktadır. Araştırmamızın amacı diyabet hastalığının yemek borusunun hareketlerini olumsuz etkileyip etkilemediğini ortaya koymaktır.

Araştırmamızda, polikliniğimizde diyabet hastalığınızın takibi için yapılmış olan tetkikler kullanılacak ve yemek borusu hareket bozukluğu varlığını araştırmak için Yüksek Çözünürlüklü Manometri uygulanacaktır. Bu test yemek borusunun hareketlerini değerlendirmek için kullandığımız tanısal bir testtir. Bu test İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı Motilite Laboratuvarında, öğretim üyesi Prof.Dr.Filiz Akyüz tarafından uygulanacaktır. İşlem öncesi size şikayetleriniz, hastalıklarınız ve kullandığınız ilaçlar ile ilgili sorular sorulacak, ardından yapılacak işlem açıklanacaktır. İşlem yaklaşık 30-40 dakika sürecektir. İşlem sırasında uyutulmayacaksınız. Başlamadan önce sizi daha rahat ettirmek için burnunuza lokal anestetik bir sprey sıkılacaktır. İnce bir hortum olan ve birçok sensör içeren Yüksek Çözünürlüklü Manometri probu burnunuzdan sokularak midenize doğru ilerletilecektir ve bir bant ile sabitlenecektir. Ardından bir süre rahatlayıp oturmanız istenecektir. Gerekğinde birkaç yudum su içmeniz veya küçük ekmek parçaları yutmanız istenebilir. İşlem bittiğinde prob burnunuzdan çıkarılacaktır. Sonuçlar detaylıca analiz edildikten sonra tarafınızla paylaşılacak ve gereken tedavi değişiklikleri yapılacaktır. İşlem ile ilgili önemli riskler bulunmamaktadır. Boğazda ve burunda rahatsızlık hissi ve tahrişe bağlı ufak burun kanamaları görülebilmektedir. İşlem sonrası refakatçiniz olmadan da eve gitmenizde sakınca bulunmamaktadır.

Araştırma kapsamında herhangi bir maddi yükümlülüğünüz olmayacaktır. Araştırma ile bağlantılı olarak hastalığınızın tedavisi ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz ya da sonradan vazgeçmeniz halinde tedavinizde herhangi bir değişiklik ya da aksaklık olmayacaktır. Kişisel bilgileriniz (ad soyad vs) hiçbir yerde yayınlanmayacaktır.

Araştırma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Doktor Nihan EREN ile 05362339383 numaralı telefondan 24 saat bağlantı kurabilirsiniz.

Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya “gönüllü” olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik

içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu bilgiler ışığında **“Diabetes Mellitus Hastalarında Özofagus Motilitesinin Yüksek Çözünürlüklü Manometri ile Değerlendirilmesi”** adlı araştırmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı

İmza

Tarih

Araştırmacının Adı Soyadı

İmza

Tarih

VII. ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Nihan Eren
Doğum Tarihi ve Yeri: 20.01.1990/Fatih
e-mail: nihannizam@gmail.com
Tel: 05362339383
Bölümü: İç Hastalıkları

Eğitim:

- İstanbul Aksaray Mahmudiye Etüt ve Beslenme İlköğretim Okulu, 2001
- İstanbul Özel Merter Fatih İlköğretim Okulu, 2003
- Özel İstanbul Amerikan Robert Lisesi, 2008
- İstanbul Tıp Fakültesi, 2014

Çalıştığı Kurumlar:

- Mardin Devlet Hastanesi, 2014-2015
- İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, 2015-2016
- İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2016-

Tez Başlığı: Diabetes Mellitus Hastalarında Özofagus Motilitesinin Yüksek Çözünürlüklü Manometri ile Değerlendirilmesi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Filiz Akyüz