

Kronik karaciğer hastalığında sindirilemeyen solid radyopak markerlerin gastrik boşalımı ve otonom nöropati

Dr. A. Kemal GÜRBÜZ, Dr. Levent DEMİRTÜRK, Dr. Selahattin HÜLAGÜ, Dr. E. KIZILKAYA, Dr. S. GÜL, Dr. E. KOÇER, Dr. M. DANACI, Dr. Z. ÇANKIR

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Dahiliye-Gastroenteroloji Servisleri, İstanbul

ÖZET

Bu çalışmada kronik karaciğer hastalığı olan 14 vaka gastrik boşalma bozukluğu ve otonomik nöropati açısından araştırıldı. Hastalarda tespit edilen gastrik motor fonksiyonlar 15 sağlıklı kontrolde saptanan sonuçlarla kıyaslandı. Gastrik motor fonksiyon sindirilemeyen solid radyopak markerlerin gastrik boşalımının ölçülmesi yoluyla; otonom nöropati ise standart non-invaziv fizyolojik testlerle ortaya kondu. Sağlıklı kontrollerin tamamında gastrik boşalma normal bulunurken hastaların yarısında (7/14) boşalma anormal idi ($P<0.05$). Kronik karaciğer hastalarından 5'inde otonom nöropati (+), 9'unda (-) bulundu. Gastrik boşalma bozukluğu saptanan ve saptanmayan gruplarda otonom nöropati pozitifliği sırayla %14 (1/7) ve %57 (4/7) idi ($P: 0,12$). Radyopak markerlerin gastrik boşalımı sağlıklı kontrollere oranla otonom nöropati (+) ($P>0,05$) ve (-) ($P<0,05$) olan gruplarda yavaşlamış bulundu. Sonuç olarak kronik karaciğer hastalarında sindirilemeyen solid radyopak markerlerin gastrik boşalımında anlamlı bir gecikme ortaya çıktığı ancak bunun otonom nöropati mevcudiyetine bağlı olmadığı kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: **Kronik karaciğer hastalığı, gastrik boşalma, otonom nöropati**

OTONOM nöropati (ON) gastrik motor fonksiyon bozukluklarında suçlanan faktörlerden biridir. Özellikle Tip I Diabetes Mellitus'un bir komplikasyonu olan diabetik gastroparezinin ağırlıklı olarak bu hastalıkta gelişen ON'ye bağlı olduğu (1-3), yine ON'nin sık rastlandığı kronik renal yetmezlikli (4) vakalarda da gastrik boşalma bozukluğu ile karşılaşıldığı (5-7) ve bunun ON ile ilişki gösterdiği (5) literatürde rapor edilmiştir. Diğer taraftan kronik karaciğer (KK) hastalıklı vakalarda da önemli oranda kardiyovasküler otonomik refleks bozukluğu (ON) (8-13) ve gastrik motor fonksiyon bozukluklarının saptandığı (14,15) bildirilmiştir. Biz bu çalışmada portal hipertansiyonu olan ve olmayan KK hastalıklı vakalarda (n:14) sindirilemeyen solidlerin gastrik

SUMMARY: Gastric emptying of non digestible solid radiopaque markers and autonomic neuropathy in chronic liver disease

In this study, 14 patients with chronic liver disease have been evaluated for impaired gastric emptying and autonomic neuropathy. Gastric motor functions in patients has been compared with the result found in 15 healthy controls. Gastric motor function has been defined by gastric emptying of nondigestible solid radiopaque markers and autonomic neuropathy was assessed by standart non-invasive physiologic tests. None of the healthy controls but half (7/14) of the patients showed impaired gastric emptying ($P<0,05$). Five of the chronic liver disease patients were autonomic neuropathy positive and the rest were negative. 14% (1/7) of the patients with impaired gastric emptying and 57% (4/7) of the patients with normal gastric emptying demonstrated autonomic neuropathy positivity ($P: 0,12$). Both of the autonomic delayed gastric emptying of radiopaque markers with respect to healthy controls and the difference was statistically significant only in patients without autonomic neuropathy. We conclude that; in chronic liver disease patients, there is a significant delay in gastric emptying of nondigestible solid radiopaque markers but this delay is not related with the peresence of autonomic neuropathy.

Key words: **Chronic liver disease, gastric emptying, autonomic neuropathy**

boşalımında kontrol vakalara kıyasla bir bozukluk olup olmadığını ve şayet varsa bunun aynı vakalarda incelediğimiz ON bulgularıyla ilişkisini ortaya koymaya çalıştık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Kasım 1994 ve Şubat 1995 dönemleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Dahiliye ve Gastroenteroloji servislerinde yatan veya ayaktan takip edilen hastalarda gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubunu 6'sı kadın toplam 14 KK hastalıklı vaka oluşturmuştur. Çalışma grubunda yaş ortalaması ve dağılımı 51 (36-69) yıl olarak bulunmuştur. Biyopsi

yahut klinik, fizik ve laboratuvar bulgularla veya bunların tamamına dayanılarak KK hastalığı tanısı konmuş portal hipertansiyonu olmayan yahut fizik muayene ile bariz asit saptanmayan portal hipertansiyonlu vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. KK hastalığının etyolojisi açısından kısıtlama yapılmıştır. KK hastalığı etyolojisi alkol ise en az iki hafta öncesinde alkolü tamamen bırakmış olma şartı aranmıştır.

Hasta dışlama, kriterleri olarak; diabetes mellitus, kronik renal yetmezlik, geçirilmiş gastrik cerrahi, intestinal motiliteyi etkileyen ilaç kullanımı, üst gastrointestinal endoskopide obstrüktif lezyon bulunması, hipotroidizm, nörolojik hastalık, kardiyak hastalık, ciddi EKG bozukluğu (blok, bütün aritmiler) saptanması, enfeksiyon yahut hemoraji varlığı ve beta-bloker yahut diüretik kullanımı dikkate alındı.

Çalışma başlangıcında hastalar gastrik motilite bozukluğu ile ilgili olabilecek 5 semptom (erken doyma, postprandiyal şişkinlik, geğirme, iştahsızlık, kronik bulantı) açısından sorgulanarak aşağıda gösterildiği üzere şiddet açısından skorlandılar.

Skor 0: Semptom yok

Skor 1: Hafif semptomlar (+). Hasta ısrarla sorunluca semptomlardan şikayetçi.

Skor 2: Orta şiddette semptom varlığı. Tıbbi yardım ilaç gerektiriyor.

Skor 3: Şiddetli semptomlar mevcut. Semptom günlük yaşamı etkiliyor.

Otonom nöropati Ewing ve Clarke'ın tarif ettiği standart non-invaziv fizyolojik testlerin (1) üçü kullanılarak değerlendirildi. Bu testler sırasıyla;

1. Derin nefes esnasında kalp hızı (R-R intervali) değişimi.

2. Ayağa kalkmaya ani kalp hızı cevabı (30: 15 oranı).

3. Ayağa kalkmaya kan basıncı cevabı şeklindeydi.

1 ve 2 nolu testlerdeki bozukluğun parasempatik anormalliği, 3 nolu testteki bozukluğun ise sempatik disfonksiyonu gösterdiği bilinmektedir (1). Bu testler 0: Normal; 1: Sınırdan (Borderline); 2: Anormal olacak şekilde skorlandı (1). Her üç testin skorlaması rakamsal olarak şu şekilde belirlendi.

Bu skorlama sistemi ile toplam skor 3 bulunduğu ON mevcudiyetine karar verildi (16). ON testleri tüm KK hastalarında aç karnına, günün aynı döneminde, normal oda ısısında ve aynı sıra ile uygulandı. 1. test hasta otururken, diğerleri ise en az 15 dakikadır yatmakta iken tatbik edildi.

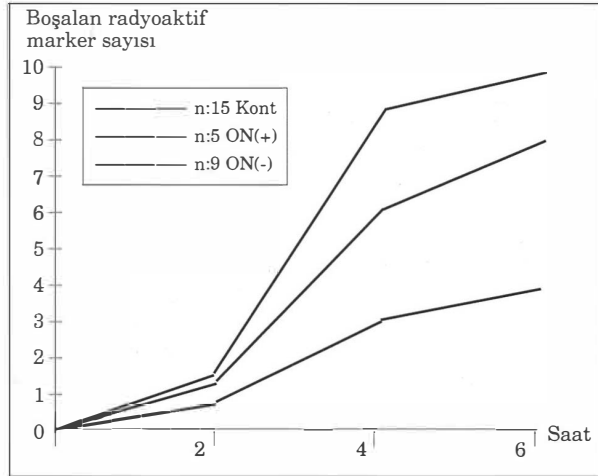
KK hastalığı olan vakalarda ve yaş ortalaması ile dağılımı 47(32-71) yıl olan 7'si kadın toplam 15 sağlıklı kontrolde gastrik motor fonksiyon Feldman ve ark'ın tarif ettiği üzere (17) sindirilemeyen solid radyopak markerların gastrik boşalımının değerlendirilmesi yoluyla incelendi. Solid radyopak markerler 14 French'lik enteral beslenme tüpünün (FLEXLFLO-Ross Laboratories/Columbus, OHIO) 1cm uzunluğunda 0,2 gr ağırlığında parçalar halinde kesilmesiyle elde edildi (17). Hastalara ve sağlıklı kontrollere 10-12 saatlik açlığı takiben sabahleyin kabaca 66 gr karbonhidrat, 35 gr protein, 26 gr yağ ihtiva eden standart bir kahvaltı (2 dilim ekmek + 1 sos + 1 tatlı kaşığı yağ ile tavada kızartılmış 1 yumurta + 20 ml süt) 10-15 dakikada yedirildikten hemen sonra 10 adet radyopak marker yutturuldu. Bu andan itibaren 2, 4 ve 6. saatlerde tüm vakalara sırayla 24, 24 ve 36'lık kasetlere yatar pozisyonda mide lojunu gösterecek şekilde toplam 3 kez batin grafisi çekildi. Vakaların kahvaltı bitiminden son filme dek geçen sürede birşey yeme, içmeleri yasaklandı. Filmler çekildiğinde aynı radyolog tarafından görülerek midede kalan marker sayısı hususunda kesin kanaata varılamadığında tekrarlanması yahut oblik veya lateral grafiler çekilmesi yoluna gidildi. Filmlerde proksimal duodenumda olduğu düşünülen markerler mideden boşalmamış kabul edildi. (1 vakada 1 marker).

İstatistiki Yöntem: Likitlerin gastrik boşalımı zamana karşı logaritmik, sindirilebilir katıların ki ise başlangıçtaki gecikme fazını takiben lineerdir. Sindirilemeyen solidlerin gastrik boşalma paterni ise bu tip basit matematiksel hesapların uygulanabilirliğini imkansızlaştıran farklılıklar göstermektedir (17). Bu nedenle çalışmamızda gastrik boşalma değerlerinin lineer transformasyonunu kullanmak yerine, kümülatif boşalma eğrilerinin altında kalan alanı hesaplamak yolunu seçtik (17). Bu amaçla tüm vakalarda radyopak markerların zamana karşı kümülatif boşalmasını grafik kağıdı üzerinde şekillendirdik. Kümülatif boşalma eğrileri altında kalan alanları ise üçgen (1/2 ab) ve dikdörtgenin (ab) alan formüllerini kullanarak hesap ettik. ON+ (n: 5), ON (-) (n: 9) KK hastalıklı vaka grupları ile kontrol grubu (n:15)'na ait kümülatif boşalma eğrileri altında kalan ortalama alanları "paired t testi" ile ve $P<0.05$ anlamlı olacak şekilde karşılaştırdık.

BULGULAR

Kronik karaciğer hastalıklı vakaların (n: 14) sekizi sirotik (2 HBV, 2HCV, 1 alkolik, 1 PBC, 2 etyolojisi bilinmeyen), altısı kronik aktif hepatitli (4 HBV, 2 HCV) idi. ON çalışma grubunun %37,7'sinde (n: 5) tesbit edildi. Bu vakanın sadece 1'inde sempatik disfonksiyon mevcut olup derin nefesle kalp hızı (R-R intervali) değişim anormalliği en sık rastlanan parasempatik bozukluk idi.

15 sağlıklı kontrolün hiçbirinde 6. saatte midede



Grafik 1. Radyoaktif Marker'ların hasta ve kontrol gruplarında kümülatif gastrik boşalma eğrileri.

radyopak marker tesbit edilmemesine karşın KK hastalıklı vakaların ancak %50'sinde (7/14) aynı sürenin sonunda tüm markerların mideden boşalmış olduğu görüldü ($P<0,05$). Sağlıklı grubun 6. saatteki kontrollerinde hiçbirinin midesinde radyopak marker gösterilememiş olması; aynı süre sonunda en az 1 ya da daha fazla radyopak markerin mide lojunda tesbit edilmesi halinde gastrik boşalma bozukluğundan söz edilebileceğini belirlemiştir ve eriştiğimiz rakamlar çalışmamızda incelediğimiz KK hastaları grubunda istatistiki anlamlılıkta bir gastrik boşalma bozukluğunun varlığını ortaya koymuştur.

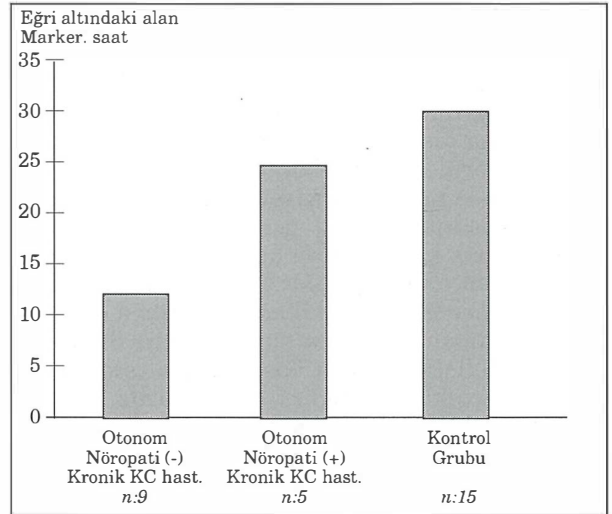
Kronik karaciğer hastalarında 6. saatte midede tesbit edilen marker sayısı minimum 1, maksimum 10 idi. Gastrik boşalma bozukluğu saptanan 7 vakanın 4'ünde portal hipertansiyon (+), diğer 3'ünde (-) idi. Otonom nöropati gastrik boşalma bozukluğu saptananların %14'ünde (1/7); normal gastrik boşalma saptananların ise ilginç olarak %57'sinde (4/7) pozitif idi. ($P= 0,12$). ON (+), ON (-) KK hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında radyopak markerların ortalama kümülatif boşalma eğrileri Şekil 1'de görüldüğü gibiydi. Bu eğrilerin altında kalan ortalama alanlar hastalar ve yöntem kısmında açıklandığı üzere hesap edildiğinde;

ON (-) KK hastalarında	12,7 marker. saat	(n:9)
ON (+) KK hastalarında	24,0 marker. saat	(n:5)
Sağlıklı kontrol grubunda:	30,8 marker. saat	(n:15)

$P> 0,05$ $P<0,05$

Tablo 1. Otonom nöropati testleri ve skorlanması.

Test No	Normal (0)	Sınırdaki (1)	Anormal (2)
1. Derin nefes esnasında kalp hızı (R-R int.) değişimi.	≥ 15 vuru/dk.	11-14 vuru/dk	≤ 10 vuru/dk
2. Ayağı kalkmaya ani kalp hızı cevabı (30: 15 oranı)	$\geq 1,04$	1,01-1,03	≤ 1
3. Ayağı kalkmaya kan basıncı cevabı	≤ 10 mmHg	11-29	≥ 30 mmHg



Grafik 2. Kümülatif gastrik boşalma eğrileri altında kalan ortalama alanlar (Marker. Saat).

olarak bulundu. (Grafik 2). Dolayısı ile KK hastalıklı vakalarda sağlıklı kontrollere kıyasla saptadığımız gastrik boşalma bozukluğu istatistiki açıdan ON(+) olan grupta anlamsız, (-) olan grupta ise anlamlı oranda idi. Bu çalışmada motilite bozukluğunu düşündüren dispeptik şikayetler ve portal hipertansiyonla gastrik boşalma bozukluğu arasında ilişki saptamadık.

TARTIŞMA

Kronik karaciğer hastalığında gastrointestinal motor fonksiyonlar ile ilgili çalışmalar henüz kısıtlı sayıdadır. İki yarı çalışmada portal ven ligasyonu yoluyla portal hipertansiyon oluşturulmuş sıçanlarda sıvı (18,19) ve katıların (19) gastrik boşalımında hızlanma tesbit edilmiştir. Bu çalışmalarda, portal hipertansiyona sekonder olarak gelişen gastrik mukozal ödemin gastrik duvar kompliansını azaltarak mide boşalmasını hızlandırdığı fikri öne sürülmüştür. Her iki çalışmada da karaciğer hücre disfonksiyonu mevcut olmadığından erişilen sonuçlar KK hastalığında gastrik motor fonksiyonları göstermekten uzaktır. Chesta ve ark. 20 sirotik hastada ince barsak transit süresinde ($P<0,05$) ve gastrik boşalma zamanında ($P>0,05$) uzama tesbit etmişlerdir (15). Geçen yıl (1994) rapor edilen bir çalışmada ise portal hipertansiyonlu KK hastalığı ülan 10 vakada sıvı ve katı gıdaların gastrik boşalımı radyonüklid yöntemle anlamlı ölçüde uzamış bulunmuştur (14). Bu çalışmalardan son ikisi KK hastalığında gast-

rik boşalma bozukluğu geliştiğini düşündürmektedir.

Likitlerin gastrik boşalımı ağırlıklı olarak fundus fonksiyonlarını, sindirilebilir solidlerinki ise antrium ve pilor fonksiyonlarını yansıtır. Sindirilemeyen solidlerin gastrik boşalımı ise interdijestif fazdaki mide motor fonksiyonlarının bir göstergesidir (20). İnterdijestif periyodun III. dönemi tonik ve fazik kasılmalarla karakterize faz-II migrating motor complex (MMC)'lerden oluşur. Faz II MMC'ler her 90-120 dakikada bir ortaya çıkmakta ve ortalama 5 dakika sürmektedir. Sindirilemeyen solidlerin gastrik boşalımı ise tam bu dönemde gerçekleşmektedir. Günümüzde gastrik boşalmayı değerlendirmek amacı ile sıkça müracaat edilen radyonüklid çalışmaların sonuçları, sindirilemeyen solidlerin gastrik boşalımını araştıran çalışmalarınki ile uyumlu bulunmuştur. Diğer taraftan majör bir gastrik dismotilite grubunu oluşturan gastroparezis diabetorumda faz II MMC'lerin kaybı yahut azlığı diabetik gastroparezinin karakteristiği olarak kabul edilmektedir. Nitekim diabetik hastalardaki gastrik boşalma bozukluğu radyonüklid yöntemle kıyasla, solid radyopak markerlar kullanıldığında daha hassas olarak ortaya konabilmiştir (17).

İntakt vagus ve vagal fonksiyonların gastrik motilite ve sekresyon için gerekli olduğu; vagotominin ise midenin propulsif aktivitesini ve asit-pepsin salınımını azalttığı bilinen bir gerçektir. Öte yandan diabetes mellituslu hastalarda karşılaşılan diabetik gastroparezinin büyük olasılıkla ON'ye bağlı olduğuna inanılmaktadır (1,2,3). KK hastaların ON'nin %50'lere varan oranlarda saptandığı (8-13) dikkate alınırsa çalışma grubumuzda yöntem olarak niçin solid radyopak markerlarının gastrik boşalımını incelemiş olduğumuz daha kolay anlaşılabacaktır. Çalışma grubundaki KK hastalarında 6. saatten sonra film çekilmiştir. Bunun nedeni sağlıklı kontrollerinin hiçbirinde 6. saat sonunda midede radyopak marker kalmamış olmasıdır. Dolayısı ile 6. saat sonunda mide lojunda 1 yahut daha fazla markerın gösterildiği vakalar gastrik boşalma bozukluğuna sahip olarak değerlendirilmişlerdir. Ulaştığımız sonuç KK hastalığı olan vakaların yarısında (7/14) sindirilemeyen solid radyopak markerların gastrik boşalımının bozulmuş olduğunu ve bu bozukluğun kontrol gruba göre istatistiki anlamlılık gösterdiğini ortaya koymuştur. Dolayısı ile KK hastalarında bir faz II MMC anormalliğinin mevcut olduğu açıktır.

Grafik 1'de görüldüğü üzere ON pozitif olsun olmasın solid radyopak markerların kümülatif gastrik boşalma eğrileri KK hastalarında sağlıklı kontrollerden farklı özellik göstermektedir. Çalışmamızdaki gastrik boşalma bozukluğunun istatistiki bazda kıyaslanması amacıyla kullandığımız parametre kümülatif boşalma eğrileri altında

kalan alan olup, bu parametrik kıyaslama kontrol gruba göre ON (+) olanlarda anlamsız, ON (-) olan grupta ise anlamlı idi. ON'nin gastrik boşalma bozukluğu olan ve olmayan gruplar içerisindeki dağılımı istatistiki olarak anlamlı bulunmama ile birlikte ON (+) vakaların gastrik boşalma bozukluğu saptanmayan grupta yoğunlaşmış olduğu dikkati çekmektedir. Bu temayülün rastlantısal olduğunu düşünerek ve ON yokluğunun faz II MMC bozukluğuna yol açtığı gibi yanlış bir kanaate asla yönelmemekle birlikte ON mevcudiyetinde interdijestif motilite paterninin III. döneminde saptadığımız anormallikten sorumlu olmadığını rahatlıkla söyleyebiliriz.

Bu noktada biraz da gastrik motor fonksiyonların açlık (interdijestif) veya tokluk paternin de karşılaşılan anormalliklerle ON arasındaki ilişki üzerinde durmak isteriz. Genelde midenin ekstrensek yahut intrinsek sinir sisteminde ortaya çıkacak patolojilerin bu nervöz kompleksin disfonksiyonlarından biri olan otonomik vagal nöropatiye neden olabileceği ve böylece gastrik sekresyon ve motilitenin bozulabileceği kabul edilmektedir. Ancak konu dikkatlice araştırıldığında gastrik motor fonksiyon bozukluğunun etyolojisinde nörojenik patoloji ve bunun önemli bir alt grubu olan ON'nin rolünün açık ve net olmadığı ortaya çıkmaktadır.

Örneğin vagal ve splanknik sinir kesesine rağmen MMC'lerin devam etmesi (21) pek çok otorü MMC'lerin oluşumunda nervöz kontrolün rolünün fazla önemli olmadığı kanaatine yöneltmiştir. Ancak diğer yandan MMC'lerin başlamasıyla birlikte geçici bir süre içinde olsa vagal efferent sinir impuls trafiğinin hızlanması ve peak değerlerin ortaya çıkması; ayrıca stresin duodenal MMC'leri uyarabiliyor olması (22) nervöz kontrolün MMC oluşumunda payı olabileceğine işaret etmektedir.

Çoğu otörce nedeni ağırlıklı olarak ON kabul edilen (1-3) diabetik gastroparezide ise daha değişik noktalarda soru işaretleri ile karşılaşılmaktadır. Mesela proksimal yahut trunkal vagotomi ile sıvıların gastrik boşalımında erken postprandial dönemde hızlanma ortaya çıkarken (23,24), ON (+) diabetiklerde postprandial dönemin ilk saatlerinde sıvıların boşalmasıdaki karakteristik özellik gecikme tarzındadır (25,26). Horowitz ve ark.'da diabetik gastroparezide ON'nin sorumlu olmaya bileceğine işaret eden sonuçlar rapor etmişlerdir (2). Daha da önemli olarak son yıllarda ON (+) veya (-) diabetiklerde ve hatta sağlıklı kişilerde bile artan hiperglisemi değerleriyle gastrik boşalma (2,23,27,28) ve gastrik motilitenin (29) bozulduğu bildirilmiştir. Dolayısı ile ON'yi diabetik gastroparezinin majör sorumlusu olmaktan çok bu motor bozukluğun ortaya çıkmasına katkıda bulunan faktörlerden sadece biri olarak kabul etmek daha doğru olacaktır.

ON'nin kronik renal yetmezlikli vakalarda sıkça

gözlenmesi (4) bu grup vakalarda karşılaşılan gastropareziden ON'nin sorumlu olabileceğini akla getirmektedir. Oysa böyle bir ilişki konu detaylarıyla incelendiğinde pek olası gözükmemektedir. Bu hususta ilginç noktalardan biri ON'nin prediyaliz vakalarında diyaliz yapılan vakalara göre daha ilerlemiş düzeyde bulunmuş olmasıdır (4). Dumitrascu ve ark. 1994 yılında diyaliz uygulaması hususuna değinmedikleri raporlarında kronik renal yetmezlikli hastalardaki gastrik boşalma bozukluğu (üremik gastroparezi) ile ON'nin zayıf bir ilişki gösterdiğini belirtmişlerdir (5). Bir başka çalışmada diyalize girenler dışındaki(*) kronik renal yetmezlikli hastalarda sıvıların gastrik boşalımının geciktiği belirtilmiş ancak ON husundan bahsedilmemiştir (6). Bu saptamayla paralel özellik gösteren diğer üç çalışmada; hiçbirinde ON saptanmayan hemodiyaliz programındaki kronik renal yetmezlikli hastalarda dismotilite düşündürülen semptom olsun olmasın gastrik boşalma bozukluğunun saptanmadığı rapor edilmiştir (30-32). Bu sıraladığımız çalışmalar diyaliz uygulamasının gastropareziyi iyileştirebileceği ve belkide ON şiddetini azaltabileceği hususunu akla getirmektedir. Yine bu çalışmalara göre ON'nin üremik gastroparezi de majör bir etyolojik faktör olmayabileceği fikrine varılmaktadır. Ancak 1993 yılında yayınlanan tek bir çalışma böyle bir hipoteze kısmen karşı görünmektedir ki, bu çalışmada sürekli ambulatuvar peritoneal diyaliz yapılan kronik renal yetmezlikli hastaların %50'sinde solid ve likitlerin gastrik boşalmasında gecikme saptandığı bildirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982; 285: 916-18.
2. Horowitz M, Harding PE, Maddox A, et al. Gastric and esophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Gastroenterol Hepatol* 1986; 1: 97.
3. Kassander P. Asymtomatic gastric retention in diabetes (Gastroparezis diabeticorum). *Ann Intern Med.* 1958; 48: 797.
4. Campese Vito M, Romoff MS, Levitan D, et al. Mechanism of autonomic nervous system dysfunction in uremia. *Kidney International* 1981; 20: 246-53.
5. Dumitrascu DL, Barnert J, Kirschner T, et al. Delayed gastric emptying in non-diabetic chronic renal failure (CRF): Evidence of "Uremic Gastroparesis". *Gastroenterology* 1994; 104 (4) part 2: A 500 (abstr.)
6. Mc Name PT, Moore GW, Mc Geown MG, et al. Gastric emptying in chronic renal failure. *Br Med J* 1985; 291:310.
7. Bird NJ, Streather CP, O'Doherty MJ, Barton IK, et al. Gastric emptying in patients with chronic renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 9: 287-90.
8. Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR, Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *The Lancet* 1992; 339: 1462-64.
9. Lunzer MR, Newman SP, Sherlock S, Skerlock S. Skeletal muscle blood flow and neurovascular reactivity in liver disease. *Gut* 1973; 14: 354-59.

Ancak bu çalışmada da ON mevcudiyetine değinilmemiştir (7).

Otonom nöropatinin gastrik motor fonksiyon bozukluklarındaki etyolojik yeri hususunda şu ana dek sıraladığımız kritik; onun özellikle metabolik hastalıklara (Diab. mell., kronik renal yetm.) sekonder mide boşalma bozuklarında majör etken olmaktan çok bu bozukluğa kısmen katkıda bulunabileceği yahut tamamen koensidan bir faktör olabileceği fikrini doğurmaktadır. Kronik karaciğer hastalıkları ise metabolik bozukluklarla seyreden bir ana grup olup literatürde şimdiye dek bu grupta rastlanan gastrik motor fonksiyon bozuklukları ile ON arasında bir ilişki olup olmadığı rapor edilmemiştir. Çalışmamız KK hastalığında ortaya çıkabilen gastrik boşalma bozukluğunun (faz II interdijestif MMC'lerdeki bozukluk) ON ile ilişkisi olmadığını göstermiştir ve bu tesbit yukarıda bu ilişki açısından detaylarını irdelediğimiz diğer metabolik hastalıklardaki durumla muhtemelen uyumlu görünmektedir.

Semptomatik diabetik gastroperezili hastalarda interdijestif motor aktivitenin bozulmuş yahut kaybolmuş olduğu (33) ve diabetiklerde bezoar gelişiminin sıklığı (34) birlikte değerlendirilecek olursa, eriştiğimiz sonuç KK hastalarında da bezoar gelişiminin daha sık olabileceğini akla getirmektedir. Sonuç olarak kronik karaciğer hastalığında interdijestif fazda bir gastrik motor fonksiyon bozukluğunun ortaya çıkabileceği ve bunun otonom nöropatiyle ilişki göstermediği kanaatine varılmıştır.

10. Lunzer MR, Manghani KK, Newman SP, Sherlock S, Bernard AG, Ginsburg J. Impaired cardiovascular responsiveness in liver disease. *Lancet* 1975; ii: 382-85.
11. Anon. Autonomic neuropathy in liver disease. *Lancet* 1989;ii: 721-25.
12. Thuluvath PJ, Triger DR. Autonomic neuropathy in chronic liver disease. *QJ Med.* 1989; 72: 737-47.
13. Gilchrist AJ, Reid JL. Impairment of autonomic reflexes in cirrhosis. *Am J. Gastroenterol* 1990; 85: 288-92.
14. Galati JS, Holdeman KP, Dalrympe GV, Harrison KA, Quigley EMM. Delayed gastric emptying of both the liquid and solid components of a meal in chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(5): 708-711.
15. Chesta CR, Lilla RG, De Filippi CC, et al. Mouth to caecum transit time and solid meal gastric emptying in patients with liver cirrhosis. *Rew Med Chile* 1991; 119: 1248-53.
16. Kawagishi T, Nishizawa Y, Okuno Y, Sekiya K, Morii H. Effect of Cisapride on gastric emptying of indigestible solids and plasma motilin concentration in diabetic autonomic neuropathy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88(6): 993-38.
17. Feldman M, Smith HJ, Simon TR. Gastric emptying of solid radiopaque markers: Studies in healthy subjects and diabetic patients. *Gastroenterology* 1984; 87: 895-902.
18. Reilly JA, Foist CF, Nielson E, Quigley EMM, Rikkers LF. The effect of portal hypertension on gastric emptying of liquids. *Current Surgery* 1989; Jan-Feb: 33-35.
19. Reilly JA, Forst CF, Quigley EMM, Rikkers LF. Gastric emptying of liquids and solid in the portal hypertensive rat. *Dig Dis Sci* 1990; 35 (6): 781-86.

20. Kelly KA. Gastric emptying of liquids and solids: roles of proximal and distal stomach. *Am J Physiol* 1980; 239: G: 71-6.
21. Saar MG, Spenser MP, Hakim NS, et al. Control of interdigestive patterns of the stomach and jejunum: Neural vs. hormonal. In: Singer MY, Goebell H. *Nerves and the gastrointestinal tract*. Lancaster, England: MTP Press Limited, 1989: 399.
22. Stanghellini V, Malagelade JR, Zinsmeister AR, et al. Stress-Induced gastroduodenal motor disturbances in humans: Possible humoral mechanisms. *Gastroenterology* 1983; 85: 83.
23. Mc Gregor IL, Gueller R, Watts HD, Meyer JH. The effect of acute hyperglycemia on gastric emptying in man. *Gastroenterology* 1976; 70: 197.
24. Clarke RJ, Alexander-Williams J. Effect of preserving antral innervation and of a pyloroplasty on gastric emptying after vagotomy in man. *Gut* 1973; 14: 300.
25. Horowitz M, Harding PE, Chatterton BE, et al. Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1985; 30: 1.
26. Snape WJ, Jr, Battle WM, Schwartz SS, et al. Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus. A double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 1982; 96: 444.
27. Horowitz M, Hardin PE, Maddox AF, et al. Gastric and esophageal emptying in patients with type II (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32(3): 151.
28. Aylett P. Gastric emptying and change of blood glucose level as affected by glucagon and insulin. *Clin Sci* 1962; 22: 171.
29. Barnett Jr, Owyang C. Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility. *Gastroenterology* 1988; 94: 799.
30. Soffer EE, Geva B, Avni Y, Barr-Meir S. Gastric emptying in chronic renal failure patients on hemodialysis (abstr). *Gastroenterology* 1985; 88: 1592.
31. Wright RA, Clemente R, Wathen R. Gastric emptying in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 495.
32. Brown-Cartwright D, Smith HJ, Feldman M. Gastric emptying of an indigestible solid in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Gastroenterology* 1985; 95: 49.
33. Achem-Karem SR, Fanakoshi A, Vinik AI, et al. Plasma motilin concentration and interdigestive migratory motor complex in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1985; 88: 492.
34. Malagelada JR, Rees WD, Mazzotta LJ, Go VLW. Gastric motor abnormalities in diabetic and post vagotomy gastroparesis. Effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology* 1980; 78: 286.