

İnsüline bağımlı olmayan diabetiklerde konstipasyon ile otonom nöropati arasındaki ilişki ve cisapride'in kolon transit zamanı üzerine etkisi

Relationship of constipation and autonomic neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus and the effects of cisapride on colonic transit time

Dr. M. Emin ÖNDE¹, Dr. A. Kemal GÜRBÜZ², Dr. Levent DEMİRTÜRK², Dr. Ergun KOÇER³, Dr. Mesut BAŞAK³, Dr. Hayati TOR¹

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Endokrinoloji Servisi¹, Gastroenteroloji Servisi², İç Hastalıkları Servisi³, İstanbul

ÖZET: Bu çalışmada diyabetik hastalarda konstipasyonun (KP) otonom nöropati (ON) ile ilişkisi ve prokinetik bir ajan olan Cisapride'in kolon transit zamanı (KTZ) üzerindeki etkisi araştırıldı. 14'ü erkek toplam 27 hastanın yaşları 51-81 yıl (63.6 ± 8.1 yıl) arasında değişiyordu. Biri dışında tüm hastalarda ON semptomları mevcuttu. Tüm hastalarda ON skorlaması uygulandı. Hastalarda KTZ radyopak marker kullanımı ile belirlendi. KTZ 70 saatten uzun olanlarda 20 gün süreyle 4x10 mg Dispeprid tablet kullanımından sonra ilacı kesmek-sizin KTZ ölçümü tekrarlandı. Hastalar KP ve ON mevcudiyetine göre alt gruplara (G) ayrıldı:

G-I (n=8): KP (+), ON (+) G-A (n=17): G-I + G-II
G-II (n=9): KP (+), ON (-) G-B (n=10): G-III + G-IV
G-III (n=4): KP (-), ON (+) G-C (n=12): G-I + G-III
G-IV (n=6): KP (-), ON (-) G-D (n=15): G-II + G-IV

I ve II. gruplarda tedavi sonrası KTZ ve glisemi değerleri önemli oranda azaldı ($p < 0.05$). Bununla beraber G-A'da tedavi sonrası saptanan KTZ, G-B'de saptanana göre hala uzundu ($p < 0.05$). G-II'de KTZ'da tedavi ile sağlanan kısalma G-I'dekine oranla daha fazla idi ($p > 0.05$). Çalışma başlangıcında G-C'de saptanan KTZ, G-D'ye oranla daha uzundu ($p > 0.05$). Hastaların diyabet süresi ile KTZ arasında pozitif bir ilişki vardı. Aynı ilişki glisemi regülasyonu ile KTZ arasında da saptandı. ON ile KTZ arasında ise birbirlerine katkıda bulunan bir ilişki gözlemlendi.

Sonuç olarak, diyabetik hastalarda kronik konstipasyon ile otonom nöropatinin birlikteliği raslantısal olup, her ikisi de kötü metabolik kontrol ile şiddetlenmektedir. Cisapride'in konstipe diyabetik hastalarda KTZ'yi ON'den bağımsız olarak anlamlı oranda kısalttığı ($p < 0.05$), ancak konstipasyonsuz diyabetiklerdeki KTZ seviyesine eriştiyemediği söylenebilir. Ayrıca, ON mevcudiyetinin diyabetik hastalarda KTZ uzamasına ($p < 0.05$) neden olabileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Cisapride, otonom nöropati, kolon transit zamanı, tip II diabetes mellitus

SUMMARY: In this study, the relationship of constipation (C) and autonomic neuropathy (AN), and the effects of cisapride, a prokinetic drug, on colonic transit time (CTT) have been investigated in 27 patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). Fourteen patients were male, and 13 patients were female. Mean age was 63.6 ± 8.1 years (range 51-81 years). AN symptoms were observed in all patients except one case. AN scoring was made for all of the patients. Radioopaque substances were used for measuring of CTT. Cisapride was given 10 mg qid for 20 days in patients with prolonged CTT. CTT was remeasured on 21 st day. Patients were subdivided into groups according to the presence of C and AN.

G-I (n=8): C (+), AN (+) G-A: G-I + G-II
G-II (n=9): C (+), AN (-) G-B: G-III + G-IV
G-III (n=4): C (-), AN (+) G-C: G-I + G-III
G-IV (n=6): C (-), AN (-) G-D: G-II + G-IV

CTT and glycemia values of patients both in Group-I and -II were significantly lower ($p < 0.05$) after treatment. CTT in Group-A after treatment was still longer than Group-B ($p < 0.05$). Shortening of CTT in Group-II after treatment was more prominent than Group-I ($p > 0.05$). CTT in Group-C at the beginning of the treatment was longer than Group-D. A positive correlation was found between the diabetic age and CTT of the patients. The same correlation was observed in glycemic control and CTT. The relationship between AN and CTT, on the other hand, was only supportive.

In conclusion, the presence of chronic constipation and AN was only coincidental and poor metabolic control was the etiologic factor for both condition. Cisapride significantly decreases CTT in diabetic patients with constipation ($p < 0.05$) free from AN, but not as much as in diabetic patients without constipation. Also presence of AN in diabetic patients is shown to prolong CTT ($p < 0.05$).

Key words: Cisapride, autonomic neuropathy, colonic transit time, diabetes mellitus type II

Diyabetik hastalarda kolon hipomotilitesine bağlı olarak gelişen kronik konstipasyon sık rastlanan bir semptomdur (1). Toplumdaki sağlıklı kişilerin

% 5'inin, diyabetiklerin ise yaklaşık % 60'ının laksatif kullanmakta olduğu belirtilmektedir (2-4).

Klasik bilgilere göre kronik konstipasyon, hastanın iki veya daha az spontan defekasyon tarif etmesi olarak tanımlanırken objektif yöntemlerle (sintigrafik, radyolojik, elektrofizyolojik, mano-

metrik, fizyolojik) daha net belirlenmiştir (5, 6). Sağlıklı kişilerde konstipasyon nedenlerinin başında liften fakir gıda alımı, diyabetiklerde ise otonom nöropati olabileceği üzerinde durulmaktadır. Otonom nöropatinin varlığı ise kronik konstipasyonu şiddetlendirmektedir (2, 5). Günümüzde diyabetik otonom nöropati mikst, yani duysal ve motor nöropatinin bir parçası olarak kabul edilmektedir (7-9).

Farmakolojik çalışmalarda son yıllarda üzerinde dikkatlerin yoğunlaştığı bir prokinetik ajan olan cisapride'in kolonik propulsiv aktiviteyi arttırdığı ve kolonik transit süresini restore ettiği iddia edilmektedir (10, 11). Kronik konstipasyon tedavisinde cisapride'in diğer alternatif ajanlara göre yan etkilerinin az olması, uzun süreli kullanıma elverişli olması ve etkinliği nedeniyle uygun bir ilaç olduğu ileri sürülmektedir (12).

Bu çalışmada, en az on yıldır NIDDM bulunan kronik konstipasyonlu olgularda otonom nöropati ile konstipasyon arasındaki ilişkinin ortaya konması ve prokinetik bir ajan olan cisapride'in kolon transit zamanı (KTZ) üzerindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Endokrinoloji ve İç Hastalıkları kliniklerinde yatan veya poliklinikteki takipleri sırasında çalışmaya uygun özellikleri taşıyan ve çalışmaya kabul eden hastalardan 14'ü erkek 13'ü kadın toplam 27 hasta, etik kurul kararından sonra (14 ay süreyle) çalışmaya alındılar.

Hasta Seçim Kriterleri: En az 10 yıldır tip II diabetes mellitus tanısı olan, oral antidiyabetik veya insülin kullanan, haftada iki kezden az spontan defekasyon tarif eden, diyabet dışında gastrointestinal motiliteyi etkileyen hastalığı olmayan, gastrointestinal motiliteyi etkileyen ilaç kullanmayan yaşları 51-81 yıl (ortalama 63.6 ± 8.1 yıl) arasında olan 14'ü erkek 13'ü kadın toplam 27 hasta çalışmaya alınmıştır.

Hasta Dışlama Kriterleri: Aşağıdaki koşullardan herhangi birisi saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır:

1. Kronik karaciğer hastalığı, kronik renal yetmezlik, geçirilmiş gastrointestinal cerrahi anamnezi olanlar,
2. İntestinal motiliteyi etkileyen ilaç kullanımı varlığı ve bu ilacın çalışma süresince kullanımının kesilmesinin sakıncalı olacağı düşünülenler,

3. Yapılan rektal tuşe, rektosigmoidoskopi ve üç günlük beyaz diyet sonrası gaitada gizli kan (GGK), tümör belirleyicileri araştırmaları sonunda organik patoloji saptananlar,
4. Kardiyak hastalık, ciddi EKG bozukluğu (blok ve her türlü aritmiler) olanlar
5. Enfeksiyon veya hemoraji saptanan hastalar (perianal abse, egzema, fissür, fistül, hemoroid).
6. Beta-bloker, diüretik, anti-iskemik ajan, anti-konvülzan ajan kullananlar,
7. Hipotiroidi, hipertiroidi ve Tip I diyabetliler de dahil diğer endokrinolojik hastalığı olanlar veya tanısı konmasa da motiliteyi etkileyecek plazma elektrolit denge bozuklukları ile yaşamı tehdit edecek akut veya kronik komplikasyonu olan diyabetikler.

Yöntem: Seçilen hastalarda radyopak belirleyici kullanılarak, radyolojik yöntemle KTZ tespit edilmeden önce hastalara, tam kan sayımı, glisemi değerlerinin açlıkta ve toklukta tespiti, HbA_{1C}, alfa-fetoprotein, karsinoembriyonik antijen, sedimentasyon, EKG, telekardiyografi, tam idrar tahlili ile karaciğer fonksiyon testleri ve kan elektrolitlerini içeren biyokimyasal incelemeler yapıldı. Daha sonra fizik muayenede, rektal tuşede bir anormallik saptanmışsa, GGK aranıp, otonom nöropati yönünden skorlamak için otonom nöropati semptomları, defekasyon alışkanlıkları, kullandığı ilaçlar sorgulanıp otonom nöropati testleri tamamlandı (Tablo 1).

Hastalardan KTZ 70 saatten uzun olanlara 20 gün süre ile cisapride 4x10 mg verildi. Transit süresi 70 saatten kısa olanlar prokinetik ajan dışındaki tedavi ve diyet uygulamalarına devam ettiler. Yirmi gün sonra her iki grubun KTZ ve glisemi takipleri yeniden değerlendirildi ve defekasyon alışkanlıkları sorgulandı.

Haftada üçten az defekasyon tarif etmekte olan hastalar kliniğe yatırıldı. Çalışmamızda radyopak belirleyici kullanarak Metcalf'ın KTZ belirleme yöntemini uyguladık (13) ve sağlıklı kontrol grubumuz için KTZ sınırı olarak, Bouchoucha ve arkadaşlarının önerdikleri gibi, 70 saat ölçüsünü kullandık (14). Oral yolla 24 radyopak halka içeren (*Sitzmarks Pharmaceuticals Inc. Fortwort-Texas*) belirleyici kapsülünden bir adet verildi. Hergün kahvaltı sonrası saat 9:30'da yatar pozisyonda direkt batın grafileri alınarak total kolon transit süreleri belirlendi. Dokuz gün süreyle klinikte yatırılarak yapılan bu inceleme esnasında, sabah ve akşam glisemi takipleri

Tablo 1. Otonom nöropati klinik testleri (7, 15, 16)

Bulgular	Normal (0)	Borderline (1)	Anormal (2)
Ekspiryum/İnspiryum nabız değişim sayısı	≥15	11-14	≤11
Ayağa kalkmaya nabız cevabı (30"/15")	≥1.04	1.01-1.03	≤1.00
Ayağa kalkmaya kan basıncı cevabı (mm Hg)	≤10	11-29	≥30

yapıldı. Hastaların kilo ve aktivitelerine göre evlerinde uygulamaya devam edecekleri diyet, klinikte yattıkları sürece uygulandı.

Üç testin toplam skoru 3'ün üzerinde bulunan hastalarda otonom nöropatinin mevcut olduğu kabul edildi (Tablo 1).

KTZ değerlendirilirken literatürde en çok kabul gören zamana ve atılan marker sayısına indeksli olan Metcalf'ın tanımladığı şu formül kullanılmıştır: $24 \times \sum n / 24 = \sum n$ (13).

İstatistiksel analiz yöntemi olarak Wilcoxon'un eşleştirilmiş iki örnek tespiti kullanılmış olup "p" değeri için anlamlılık sınırı <0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Çalışma sırasında cisapride'in bilinen yan etkileri (bulantı, abdominal kramp, ishal, santral depresyon gibi) nedeniyle çalışmayı bırakan veya çalışma dışı bırakılan hasta olmadı. Çalışmaya katılan hastalardan biri hariç tüm hastalar otonom nöropatinin klinik semptomlarını tarif etmekteydi. Semptom tariflemeyen hasta da otonom nöropati ve kronik konstipasyonun bulunmadığı grubun içindeydi (Grup IV).

Çalışmaya başlamadan önce spontan defekasyon sıklığı hakkında sorgulanan hastalar çalışmanın sonunda da sorgulandıkları zaman defekasyon sıklığının arttığı ve daha yumuşak gaita çıkardıklarını bildirdiler. Kolon transit süresi 70 saatin üzerinde olan 17 hastanın 16'sında "kolonik inertia" tipinde konstipasyon saptanırken bir hastada sol kolon tipi konstipasyon saptanmıştır. Bu hasta otonom nöropati ve kronik konstipasyonun birlikte bulunduğu gruptaydı.

Hastalar önce kronik konstipasyon ve otonom nöropatinin birlikteliği göz önüne alınmaksızın konstipasyon varlığı ve yokluğu yönünden Grup A ve B, daha sonra nöropati varlığı ve yokluğu yönünden Grup C ve D olarak dört gruba

ayrılmışlardır. Bu gruplar arasında hastaların özelliklerine göre ayrımı Tablo 2'dedir. Buna göre HbA_{1C} serum düzeyleri ile KTZ arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Ayrıca diyabetin süresi ile KTZ arasında özellikle Grup C için olmak üzere pozitif ilişki saptanmıştır (p>0.05) (Tablo 2 ve 3).

Hastaların otonom nöropati ve kronik konstipasyon birlikteliği dikkate alınarak yapılan gruplaması ise Grup I, II, III, IV şeklindedir. HbA_{1C} ve KTZ arasında pozitif ilişki varken, diyabetin süresi ile KTZ arasında da aynı ilişki saptanmıştır (p>0.05) (Tablo 2). Hastalardan konstipasyonun mevcut olduğu Grup A ile konstipasyon saptanmayan Grup B arasında glisemi değerleri açısından tedavi öncesi ve tedavi sonrasında fark yokken (p>0.05) KTZ'leri arasında anlamlı fark vardı (p<0.05) (Tablo 2). Konstipasyonun mevcut olduğu Grup A'nın iki alt grubu olan Grup I ve Grup II arasında ise ne glisemi değerleri ne de KTZ açısından anlamlı fark varken, her iki grubun tedavi öncesi ve sonrasındaki glisemi değerleri ile KTZ'leri arasında kendi içlerinde anlamlı fark vardı (p<0.05) (Tablo 2).

Grup C ve D otonom nöropati varlığı yönünden değerlendirildiğinde, başlangıç ve sonuç KTZ'leri ile glisemi değerleri hiçbir grup arasında farklı değilken (p>0.05), otonom nöropatisi olmayan Grup D'de gliseminin anlamlı derecede (p<0.05) regüle edilmesiyle KTZ'nin anlamlı düzeyde kısılması (p<0.05) dikkati çekmiştir (Tablo 2 ve 3).

TARTIŞMA

Diyabetik hastalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonunun periferik sinir dokusundaki etkilenebilirliğe bağlı olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalarda ortaya çıkan gastrointestinal bozukluklar, postural hipotansiyon, empotans ve miksiyon problemleri daima araştırmacıların ilgisini çekmiştir (15).

Diyabetik nöropatinin patofizyolojisi multifak-

Tablo 2. Hasta gruplarının otonom nöropati, kolon transit zamanı ve glisemi takiplerine göre karşılaştırılması

		G-I (n=8)		G-II (n=8)		G-III (n=8)		G-IV (n=8)
K/E		4/4		6/3		1/3		2/4
KP/ON		+/+		+/-		-/+		-/-
KTZ (saat)	TÖ	103±18	<i>p>0.05</i>	98±30		59±10	<i>p>0.05</i>	52±18
	TS	82±21		72±18		53±15		56±17
		<i>p<0.05</i>		<i>p<0.05</i>		<i>p>0.05</i>		<i>p>0.05</i>
Glisemi (mg/dL)	TÖ	164±30	<i>p>0.05</i>	176±30		141±32	<i>p>0.05</i>	165±28
	TS	135±19		139±40		139±40		160±31
		<i>p<0.05</i>		<i>p<0.05</i>		<i>p>0.05</i>		<i>p>0.05</i>
		G-A (n=17)		G-B (n=10)		G-C (n=12)		G-D (n=15)
K/E		10/7		3/7		5/7		8/7
KP/ON		KP (+)		KP (-)		ON (+)		ON (-)
KTZ (saat)	TÖ	100±14	<i>p<0.05</i>	55±15		88±26	<i>p>0.05</i>	80±27
	TS	77±20		54±16		74±21		64±20
		<i>p<0.05</i>		<i>p>0.05</i>		<i>p>0.05</i>		<i>p<0.05</i>
Glisemi (mg/dL)	TÖ	170±29	<i>p>0.05</i>	155±38		157±39	<i>p>0.05</i>	171±27
	TS	137±25		159±33		137±32		149±30
		<i>p<0.05</i>		<i>p>0.05</i>		<i>p>0.05</i>		<i>p<0.05</i>

K/E: Kadın/Erkek, KP: Konstipasyon, ON: Otonom nöropati, KTZ: Kolon Transit Zamanı, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası

törüyeldir (7). Diyabetiklerde hipergliseminin neden olduğu protein glikasyonu sonucu sinir dokusunda hipoksiye bağlı olarak endonöral mikroanjiyopati geliştiği bilinmektedir (4, 7). Böylelikle sinirlerin miyelinsiz liflerinde gelişen yapısal ve fonksiyonel bozukluk sonucu diyabetin süresi ve hastaların yaşıyla bağlantılı olarak otonom nöropatinin kliniği ortaya çıkmaktadır (7). Cisapride gastrointestinal motiliteyi arttıran veya restore eden bir prokinetik ajandır. Kimyasal olarak piperidin benzamid türevi olup, yapısı metoklopropamid'e benzer, fakat etkisi benzemez. Cisapride'in diğer prokinetiklere üstünlüğü terapötik dozlarda santral depresan etkisinin olmamasıdır. Bu ilaç miyenterik pleksusta post-gangli-onik nöronlarda asetilkolin salınımını

arttırmaktadır. Bu nedenle etkisi selektif olarak sindirim sistemi düz kaslarında kontraksiyonları arttırarak olmaktadır (5, 6, 12). Cisapride'in yan etkileri genellikle hafif ve geçici özelliktedir. Bunlar abdominal kramp, barsak hareketlerinde aşırı artış ve ishaldir. Santral sinir sistemi yan etkileri ise son derece nadirdir. Farklı gastrointestinal motilite bozukluklarının tedavisinde sık kullanılan prokinetik ajan olup, diğer ajanlar cisapride'e göre yeniden sınıflamaya alınmıştır. Farmakolojik çalışmalarda kolonik propulsiv aktiviteyi ve KTZ'da hızlanmayı, özellikle çekum ile inen kolonda restore ettiği gözlenmiştir (10-12). Uygulamada 5 veya 10 mg (günde 3 kez) ya da 20 mg (günde 2 kez) olmak üzere kullanılması önerilmektedir. Bu dozlarda uygulandığı bir

Tablo 3.Hasta gruplarının özellikleri

Gruplar	n	KP/ON	Yaş (yıl)	K/E	HbA _{1C} (%)	DS (yıl)	İnsülin/OAD
I	8	+/+	62	4/4	8.41 (2.72)	20 (4)	2/6
II	9	+/-	65	6/3	7.79 (2.04)	14 (2)	1/8
III	4	-/+	61	1/3	7.15 (1.27)	12 (2)	1/3
IV	6	-/-	67	2/4	6.85 (1.63)	10 (1)	1/5
A	17	KP (+)	63.3	10/7	8.08 (2.33)	18 (6)	3/14
B	10	KP (-)	64	3/7	6.97 (1.43)	12 (2)	2/8
C	12	ON (+)	61.5	5/7	7.99 (2.36)	17 (7)	3/9
D	15	ON (-)	66	2/13	7.41 (1.89)	13 (3)	27/13

KP: Konstipasyon, ON: Otonom nöropati, K/E: Kadın/Erkek, DS: Diabet süresi, OAD: Oral antidiyabetik

çalışmada, kronik konstipe hastalarda defekasyon sıklığını artırdığı ve laksatif kullanımını azalttığı bildirilmiştir (17). Literatürde cisapride'in uzun süreli idame tedavisinde yan etkisinin az olduğu ve hastaların daha kolay uyum sağladığı belirtilmiştir (12).

Diyabetik hastalarda sık rastlanan gastrointestinal motilite bozukluklarının etyolojisinde, çoğunlukla diyabetik otonom enteronöropatinin rol oynadığına inanılır (3, 18). Halbuki gastrointestinal motiliteyi etkileyen faktörlerin arasında, kötü glisemik kontrol, diyabetin süresi, oral antidiyabetik veya insülin kullanımı, hastaların yaşları, hatta ağırlık ve cinsiyetin de yer aldığı bilinmektedir. Özellikle hiperglisemi yani kötü metabolik kontrol, diyabetik gastroparezinin, kolesistopatinin ve jejunum, ileum ve kolonu ilgilendiren dismotilitenin sebepleri olarak araştırmacıların ilgisini çekmiştir (3, 18-23).

Bizim incelediğimiz hasta grubunda 10 yılın üzerinde Tip II diyabetikler mevcut olup, otonom nöropati yönünden sorguladığımızda, biri hariç hepsi otonom nöropatinin klasik semptomları olan; ortostatik hipotansiyon, avuç içi ve ayak tabanlarında yanma, uyusukluk, seksüel disfonksiyon, üriner inkontinans ve terleme bozukluklarının bir veya daha fazlasını tarif etmişlerdir. Bu semptomların olmadığı tek hasta ise hem otonom nöropati hem de kronik konstipasyonun saptanmadığı hasta grubundaydı (Grup IV). Feldman ve arkadaşlarının çalışmasında inceledikleri hasta grubunda, nöropati semptomları olmayanların % 29'unda konstipasyon görülürken, nöropatinin beş semptomu olanlarda konstipasyon % 88 oranında tespit edilmiştir (3).

Konstipe olan 82 hastanın 24'ünde ise (% 29), konstipasyon ve diyarenin birbirini takip eden periyodlar halinde olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu kadar yüksek oranda (% 96) otonom nöropati semptomlarının tarif edilmesi olguların en az 10 yıllık diyabetiklerden seçilmiş olmasına bağlı olabilir.

Diyabetin süresi ile kronik konstipasyon arasında yakın bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir. Kronik konstipasyon hastaların yaşlarıyla da ilişkili bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da diyabetin süresi ile KTZ arasında istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte, pozitif bir ilişki saptadık. Kronik konstipasyon ve otonom nöropatinin birlikte olduğu Grup-I (n=8)'de diyabetin süresi, kronik konstipasyonunun tek başına mevcut olduğu Grup-II (n=9)'den daha uzundu. Nöropati pozitif olan grup (Grup C), nöropati negatif olan gruba (Grup D) göre daha uzun süreden beri diyabetik olan hastalardan oluşmakla birlikte aralarında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Gruplar arasında hastaların yaşı, kadın erkek oranı, insülin veya oral antidiyabetik kullanımını açısından önemli farklılıklar tespit edilmedi.

Glisemi kontrolü yönünden değerlendirilen hastaların ilk başvurularında HbA_{1C} düzeyi bakıldığında konstipasyon ve otonom nöropatinin birlikte olduğu Grup-I'in HbA_{1C} düzeyinin en yüksek olduğunu gördük. Otonom nöropatisi pozitif olan grubun (Grup C) HbA_{1C} düzeyi, otonom nöropatisi negatif olan gruba (Grup D) göre daha yüksekti (Tablo 3).

Otonom nöropati varlığı ile kronik konstipasyon arasındaki ilişki incelendiğinde, otonom

nöropatisi olan grubun KTZ ile otonom nöropati saptanmayan grubun KTZ'leri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Otonom nöropatisi olmayan grupta glisemi değerlerindeki belirgin düzelme, KTZ'da belirgin kısalmaya paralellik göstermektedir. Olgularımızda otonom nöropatinin mevcudiyeti, KTZ'nin daha da uzamasına neden oluyor gibi görülmektedir. Fakat bunu daha dikkatle incelediğimizde, kronik konstipe diyabetiklerin (Grup A), otonom nöropatisi mevcut olan hastaların (Grup-I) ve konstipasyon dikkate alınmaksızın sadece otonom nöropatisi olan hastaların (Grup C), diyabet süresi en uzun ve en kötü kontrol edilen hastalar olduklarını görüyoruz Grup A ve Grup-I'de glisemi regülasyonundaki belirgin düzelmenin KTZ'da belirgin kısalma ile paralellik göstermesi, otonom nöropati ve kronik konstipasyonun eşzamanlı olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, belirgin otonom nöropatisi olanlardan bir grubun, KTZ'nin fizyolojik sınırlar içinde olması ve KTZ uzun olanlar içindeki bir grubun otonom nöropatisinin gösterilmemiş olması bu düşünceyi destekler gibi görülmektedir. Diyabetik otonom nöropatinin gastrointestinal tutulumunun her zaman motiliteyi yavaşlatıcı şekilde etki etmediğini, kronik konstipasyonla diyarenin periyodlar halinde birbirini takip edebildiğini de hatırlamak gerekir. Hernekadar

Battle ve arkadaşları çalışmalarında kolon motilitesindeki bozulmayı otonomik nöropatinin gastrointestinal tutulumuna bağlasalar da (19), bizim sonuçlarımıza göre otonom nöropatinin bir sebep olmaktan çok eşzamanlılık gösteren bir faktör olduğunu düşünmek daha doğru olacaktır. Diyabetin uzun süreçteki komplikasyonlarına neden olan kötü metabolik kontrol, otonom nöropatinin gelişmesine neden olabildiği gibi kolonik dismotiliteye de sebep olmaktadır.

Sonuç olarak şunları söyleyebiliriz:

1. Diyabetik hastalarda kronik konstipasyonun mevcudiyeti, diyabetin süresi ile yakından ilişkilidir.
2. Diyabetik hastalarda kötü metabolik kontrol, gastrointestinal dismotiliteye neden olmaktadır. Kronik konstipasyon da bunun bir parçasıdır.
3. Diyabetiklerde otonom nöropati varlığı kronik konstipasyonu arttıran bir etken olabilir. Fakat kronik konstipasyon otonom nöropatinin bir sonucudur demek zordur.
4. Cisapride otonom nöropatiden bağımsız olarak konstipe diyabetiklerde etkindir. Otonom nöropatinin varlığı cisapride'in etkinliği azaltmakta ve KTZ'nin fizyolojik sınırlara çekilmesini güçleştirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sharma S, Longo WE, Baniadam B, et al. Colorectal manifestations of endocrine disease. *Dis Colon Rectum* 1995; 38 : 318-23.
2. Breitenscher MJ, Prokesch R, Kettenbach J, et al. Chronic constipation: Colonic transit time and defecography. *Scientific Session* 1995; 15: GI-II, 66 (112).
3. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983; 98: 378-84.
4. Low PA. Clinical autonomic disorders, evaluation and management. Little Brown and Company, Boston-Toronto-London 1995; 14: 169-95.
5. Bharucha AE, Camilleri M, Low PA. Autonomic dysfunction in gastrointestinal motility disorders. *Gut* 1993; 34 : 397-401.
6. Reynolds JC. Motility Disorders of the Colon. Yamada T, Alpers DH, Owyang C (Eds): *Textbook of Gastroenterology* Vol. 2, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1991, 81: 1715.
7. Ruas MMA. Pathophysiology and clinical characteristics of diabetic autonomic neuropathy. *Diabetographia* 1994; 17: 6-7.
8. Abaylı E, Bulur M, Çağlar K, ve ark. Diabetes mellituslu hastalarda kardiyovasküler otonom nöropatinin erken tanısı. *GATA Bülteni* 1994; 36: 301-5.
9. Low PA. Evaluation of autonomic function. *Curr Opin Neurol* 1992; 5 : 461-3.
10. Abel TL, Camilleri M, Dimagno EP. The long-term efficacy of oral cisapride on symptomatic upper intestinal dysmotility. *Dig Dis Sci* 1991; 36 : 341-51.
11. Longo, WE, Vernava, AM. Prokinetic agents for lower gastrointestinal motility disorders. *Dis Colon Rectum* 1993; 36 : 696-708.
12. Wiseman LR, Faulds D. Cisapride: an updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs* 1994; 47 : 116-52.
13. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, et al. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology* 1987; 92: 40-7.
14. Bouchoucha M, Ghislain D, Arhan P, et al. What is the meaning of colorectal transit time measurement? *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 773-82.
15. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982; 285: 916-8.
16. Low PA. Autonomic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1994; 7 : 402-6.
17. Meier R, Bellinger C, Merki H. Colonic motility. *Sch Med Woshens* 1993; 54: 32-8.
18. Avcı E, Ersöz Ö, Karışık E, ve ark. Hipergliseminin anorektal duyu ve motor fonksiyona etkisi. *Türk J Gastroenterol* 1996; 7 : B23 (91).
19. Battle WM, Snape WJ, Alavi JA, et al. Colonic dysfunction in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1980; 79: 1217-21.

20. De Boer SY, Masclee AA, Lam WF, et al. Hyperglycemia modulates gallbladder motility and small intestinal transit time in man. *Dig Dis Sci* 1993; 38 : 2228-35.
21. Feldman M, Corbett DB, Ramsey EJ, et al. Abnormal gastric function in long-standing insulin-dependent diabetic patients. *Gastroenterology* 1979; 77: 12-7.
22. Iber FL, Parveen S, Vandrunen M, et al. Relation of symptoms to impaired stomach, small bowel, and colon motility in long-standing diabetes. *Dig Dis Sci* 1993; 38 : 45-50.
23. Sims MA, Hasler WL, Chey WD, et al. Hyperglycemia inhibits mechanoreceptor-mediated gastrocolonic responses and colonic peristaltic reflexes in healthy humans. *Gastroenterology* 1995; 108 : 350-9.