TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı bünyesinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada Diyabetes Mellitus'lu hastalarda Gastroözofageal Reflü Hastalığının görülme sıklığı non-invazif yöntemlerle araştırılmıştır.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. M. Yaşar Tülbek'e, yalnız bu çalışmamda değil uzmanlık öğrenciliğim süresince bana sağladığı yardım ve destekleri nedeni ile Sayın Prof. Dr. Oya Uygur Bayramiçli'ye, eğitim sürecim boyunca bilgi, deneyim ve becerilerini öğretmenin yanı sıra eksilmeyen destek, teşvik ve değerli katkılarından dolayı Sayın Prof.Dr. A. Melih Özel'e teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimi sürecimde sağladıkları değerli katkılarından dolayı Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Orhan Türken, Sayın Prof. Dr. Selim Nalbant'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülbüz Sezgin'e ve Sayın Uzm. Dr. Eşref Özer'e teşekkürlerimi sunuyorum. İhtisas eğitimimin başlangıcında birlikte çalıştığım, ancak daha sonra Anabilim Dalımızdan ayrılan değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Remzi Dalay ve Sayın Doç. Dr. Esen Kasapoğlu Günal'a da teşekkür ediyorum.

Bu süreçte yaptığım rotasyonlar sırasında bilgi, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşan sayın hocalarım Prof. Dr. Attila Saygı, Prof. Dr. Bahadır Dağdeviren, Prof.Dr. Osman Akdemir, Prof. Dr. Meliha Nalçacı, Prof. Dr. Melih Aktan, Prof. Dr. Sevgi Kalayoğlu Beşışık, Prof. Dr. Neşe Çolak, Prof. Dr. Ferihan Aral, Yrd. Doç. Dr. Tayfun Gürol, Yrd.Doç. Dr. M.Serdar Yımazer, Yrd. Doç. Dr. Alper Aydın, Yrd. Doç. Dr. Ender Levent, Yrd. Doç. Dr. Nesrin Sarıman'a, Yrd. Doç. Dr. Rahmi Çubuk ve Uzm. Dr. Serdar Özer'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması sürecinde emeği geçen Özcan Yamangün ve ekibine de şükran borçluyum. Ayrıca zorlu eğitim süreci boyunca ekip ruhu ile desteklerini esirgemeyen, birlikte çalıştığım tüm intern, uzmanlık öğrencisi ve uzman doktor arkadaşlarıma ve üzerimde emeği olan herkese en içten teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak beni yetiştirip bu günlere getiren sevgili annem ve babama ve her zaman benim yanımda olup bana sürekli destek olan ablam Uzm.Dr.Nevin Yılmaz'a ve eşi Dr. Selçuk Yılmaz'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Nermin Mutlu

KISALTMALAR

AÖS : Alt Özofagus Sfinkteri

BÖ : Barrett Özofagusu

DeM : DeMeester Skoru

DM : Diyabetes Mellitus

EUR : En Uzun Reflü

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

Gİ : Gastrointestinal

GÖR : Gastroözofageal Reflü

GÖRH : Gastroözofageal Reflü Hastalığı

H_2RB : H_2 Reseptör Blokeri

KAH : Koroner Arter Hastalığı

NCSS : Number Cruncher Statistical System

nNOS : Nöral Nitrik Oksit

OAD : Oral Antidiyabetik İlaçlar

PPI : Proton Pompası İnhibitörü

RPS : Reflü Periyod Sayısı

TRZ : Toplam Reflü Zamanı

URPS : Uzun Reflü Periyod Sayısı

VKİ : Vücut kitle indeksi

HbA1c : Hemoglobin A1c

GİRİŞ

Diyabetes Mellitus (DM) kan glikozu regülasyonunda bozulma ile seyreden bir metabolizma hastalığıdır. Hastalığın bilinen çok sayıda ve önemli komplikasyonları neredeyse kendi sonuçlarından daha büyük klinik önem taşımaktadır.

DM hastalarında gastrointestinal problemler sıklıkla gözlenmektedir (1) ve bunların önemli bir bölümünü motilite ile ilişkili komplikasyonlar oluşturur. DM ile ilişkili gastrointestinal semptomların gerçek sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak yaş ve cinsiyet uyumlu normal populasyona göre DM hastalarında gastrointestinal semptomların 3-4 kat yüksek bulunduğunu bildiren yayınlar olduğu kadar (2), farklılık olmadığını bildiren yayınlar da vardır (3).

Bu bozukluklar diyabetin önemli bir komplikasyonu olan nöropati ile ilişkilendirilmiştir (4,5,6,7,8). Her ne kadar diyabette gastrointestinal motilite bozukluklarının mekanizmaları tam olarak tanımlanmamış ise de, motor disfonksiyon ve bunun altında yatan nörolojik zemin sıklıkla suçlanan unsurlardır. Bytzer ve ark.nın bir çalışmasında, diyabetik hastalarda gözlenen gastrointestinal sorunlar diyabetik periferik nöropatiye bağlanmıştır (7,8,9).

Kan şekeri regülasyonunun iyi olduğu hastalarda gastrointestinal semptomların sıklığının daha düşük olduğu dikkate alındığında, bu ters ilişki nedeni ile birçok diyabetik hastada, gastrointestinal hastalıklar tanısız ve tedavisiz kalmaktadır (9,10). Dolayısıyla diyabet hastalarının gastrointestinal komplikasyonlar açısından asemptomatik olabilecekleri ve asemptomatik olsalar bile gastrointestinal komplikasyonlar açısından uyanık olunması gerektiği hep akılda tutulmalıdır (10,11).

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) kronik seyirli ve komplikasyonları nedeni ile önem taşıyan bir gastrointestinal sendromdur ve gastrointestinal kanala ait hastalıkların arasında belki de en sık görülenlerden birisidir (12). Klinik olarak farklı şekillerde görülebilen hastalığın oluşum mekanizmalarında alt özofagus sfinkterine ait anormallikler (*hipotoni, özofagusun kendisinin ya da hiatal ve intraabdominal bölümlerinin kısalığı ve özellikle geçici relaksasyon süresinin anormal uzaması*) ve daha az olarak da özofagus klirensinin yetersizliği asıl rolü oynamaktadır (13,14).

Hiç şüphesiz, uzun dönemde kronik sinüzit, diş çürüğü, Barrett özofagusu ve özofagus adenokarsinomuna kadar değişen spektrumda komplikasyonlara neden olabilen GÖRH'nın tanı ve tedavisinin zamanında yapılması da büyük önem taşımaktadır (15,16).

Gerek DM'un gerekse GÖRH'nın görülme sıklıkları dikkate alındığında, bu iki klinik durumun bir arada görülme olasılığı akla gelmekle birlikte DM hastalarında GÖRH'nın görülme sıklığı ile ilgili yapılmış çalışmalarda farklı ve zıt sonuçlar bildirilmektedir (17,18).

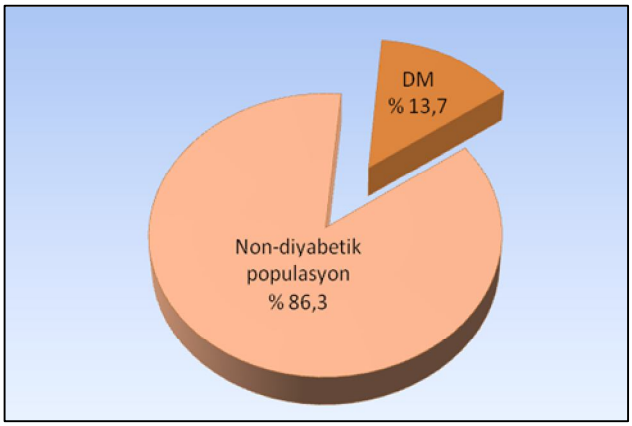
Bu çalışmanın amacı non-invazif bir yöntem olan 24 saatlik ambulatuvar pH monitorizasyonu kullanılarak, özofageal semptomları olmayan hastalarda gastroözofageal reflü hastalığının varlığını araştırmak ve sıklığını belirlemekti.

Bu maksatla Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniklerine çeşitli nedenlerle müracaat eden ve DM tanısı olan ve dispeptik yakınmaları ve reflü semptomları olmayan hastalar seçilerek çalışmaya alınmışlardır.

GENEL BİLGİLER

Diyabetes Mellitus (DM), Kuzey Amerika nüfusunun yaklaşık %7 sini etkileyen kronik bir hastalıktır (19).

2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışmasına göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür (Şekil-1) (20). Dolayısıyla diyabetes mellitus bugün gerek Türkiye'de gerekse dünyada çok yaygın kronik bir hastalıktır. Hastalık fizyopatolojik olarak pankreas B hücrelerinden insülin sekresyonunda azalma, hedef hücrelerde insülin direnci veya kontrinsüliner hormonların artışı ile ilişkilidir (21, 22).



Şekil – 1: Türkiye'de erişkin toplumda diyabetes mellitus sıklığı (20)

DM'in akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir (23). Kronik komplikasyonları ise mikrovasküler ve makrovasküler olarak sınıflandırılabilir (Tablo-1). Mikrovasküler komplikasyonlar, göz hastalıkları (retinopati, maküler ödem), nefropati ve nöropati (duysal, motor, otonom), makrovasküler komplikasyonlar, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı içeren hızlanmış ateroskleroz olarak sınıflandırılır (21, 22,23).

Diyabetes Mellitus'un kronik komplikasyonları:

Mikrovasküler komplikasyonlar:

Diyabetik retinopati, erişkin yaştaki DM'li hastalarda en önemli körlük nedenidir. Retinadaki mikrovasküler düzeyde non-perfüzyon alanları, artmış vasküler permeabilite ve retinal damarların patolojik proliferasyonu ile karakterize progresif değişikliklerdir. Non proliferatif, pre-proliferatif, proliferatif ve klinik olarak anlamlı maküler ödem olmak üzere sınıflandırılır (19,23).

Tablo-1 : Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar			
Diyabetik ketoasidoz			
Hiperosmolar durum			
Laktik asidoz			
Hipoglisemi			
Kronik Komplikasyonlar			
Mikrovasküler komplikasyonlar		*Makrovasküler komplikasyonlar*	
Göz hastalıkları	Retinopati	Ateroskleroz	koroner arter hastalığı
	maküler ödem		periferik arter hastalığı
Nefropati			serebrovasküler hastalığı
Nöropati	Duyusal		
	Motor		
	Otonom		

Nöropati, vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duyusal polinöropati infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak ampütasyonu nedenidir (23). Periferik ve otonom nöropati olarak iki alt başlıkta incelenir. Periferik nöropatinin en sık şekli distal tip nöropatidir. Proprisepsiyon duyusu azalması ile karakterize, ilerleyici tarzdadır. El ve ayaklarda distalden proksimale doğru eldiven-çorap tarzı tutulum görülür. Fokal periferik nöropati ani başlayan, radikülopati, pleksopati ile seyreden nöropati tipidir (Tablo-2).

Tablo-2: Diyabetik Nöropati Sınıflaması

NÖROPATİ	
Periferik nöropati	Otonom nöropati
Distal Tip	Ortostatik Hipotansiyon
Fokal Tip	Kardiyak Denervasyon Sendromu *(aritmi, sessiz miyokard enfarktüsü, ani ölüm)* Gastrointestinal nöropati Genitoüriner nöropati *(erektil disfonksiyon, mesane disfonksiyonu)*

Gastrointestinal nöropatide, mide boşalmasındaki gecikme sonucu gastroparezi, motilite azalmasına bağlı yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı kusma gelişebilir. Gıdaların absorpsiyonu bozulur, konstipasyon veya gece diyareleri, kolesistit veya safra kesesi kristalloidleri gelişebilir. Gastrointestinal fonksiyonlar üzerine DM'un farklı etkileri ilerideki bölümlerde detaylı irdelenecektir.

Nefropati: Erişkin yaştaki DM'li hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. En önemli sonucu, son dönem böbrek yetmezliğine neden olmasıdır. GFR seviyesine ve renal hasara göre evrelere ayrılır (Tablo–3) (23).

Tablo-3: Diyabetik Nefropati'de Evreleme (23)

Evre 1	GFR > 90ml/dk/1.73m^2	Normal / yüksek GFR ile birlikte böbrek hasarı
Evre 2	GFR 60-89 ml/dk/1.73m^2	Hafif derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı
Evre 3	GFR 30-59 ml/dk/1.73m^2	Orta derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı
Evre 4	GFR 15-29 ml/dk/1.73m^2	İleri derecede azalmış GFR ile birlikte böbrek hasarı
Evre 5	GFR < 15 ml/dk/1.73m^2 veya diyaliz uygulanıyorsa	Son dönem böbrek yetersizliği

Makrovasküler komplikasyonlar (Hızlanmış Ateroskleroz): Koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler olay ve periferik arter hastalığını kapsar ve DM'li hastalarda en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Tip 2 DM'li hastalarda KAH riski non-diyabetik hastalara göre 2-4 kat artmış olup bu hastaların %60-75'i makrovasküler olaylar nedeni ile kaybedilir. DM'lu hastalarda ateroskleroz daha erken yaşta ortaya çıkar, multisegmenter tutulumlu olup daha yaygındır (23).

Diyabetes Mellitus ve Gastrointestinal Sistem:

DM hastalarında gastrointestinal problemler % 70-75'in üzerinde görülmektedir ve bir çok hasta asemptomatik olmasından dolayı tanı ve tedavi alamamaktadır (5,24,25,26,27). DM hastalarda, gastrointestinal semptomların altta yatan mekanizmaları çok iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, motor disfonksiyon ve nörolojik hasara ilişkili disfonksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda diyabette gastrointestinal semptomların diyabetin komplikasyonları özellikle de periferik nöropati ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (5,7,8,9). Etyolojik olarak otonom nöropati ile ilişkilendirilen semptomlar motilitede değişikliğin işareti olan konstipasyon, diare, fekal inkontinansa yol açan intestinal enteropati ve gastroparezi olarak tanımlanabilir. Gastrointestinal trakt özofagustan anorektal bölgeye kadar etkilenebilmektedir (7,28,29).

Yapılan bazı çalışmalar otonom nöropatinin DM'un süresiyle ilişkili olduğunu gösterse de, Diyabetin Kontrol ve Komplikasyonları çalışmasında, en azından Tip–1 diyabetlilerde nöropati ve diğer Gİ komplikasyonların kan şekeri regülasyonu bozukluğu ile ilişkili olduğu, diyabet süresiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (29).

Diyabetes Mellitus ve Gastroözofageal Reflü Hastalığı

DM'ta özofagus tutulumu çeşitli şekillerde görülebilir ve bunlar arasında anormal peristaltizm, spontan kontraksiyonlar ve azalmış alt özofagus basıncı sayılabilir. Bu komplikasyonlar da disfaji ve retrosternal yanmaya sebep olur.

Yaklaşık olarak DM'lu hastaların % 25 inde GÖRH ile ilişkili regürjitasyon, retrosternal yanma veya reflü ile ilişkili diğer semptomlar bulunmaktadır (24,30). DM'lu hastalarda GÖRH'nın nöropati ile ilişkisi tam aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalarda, nöropatisi olan DM hastalarında Gİ semptomların sık görüldüğü, ve retrosternal yanma (heart-burn) prevalansını daha yüksek olduğu saptanmışken, bazı çalışmalarda ise nöropati olup olmaması ile Gİ sistem komplikasyonları arasında bir

fark bulunmamıştır (1,24,30). Hiperglisemi ve dismotilite arasındaki ilişki henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Birçok hastada özofageal dismotilite ve reflü kanıtları olmasına rağmen, küçük bir hasta grubunda bu hastalıkların semptomları bulunmaktadır (11,29). DM ile ilişkili reflüyü etkileyen diğer faktörler, obezite, hiperglisemi ve parotis bezinden yetersiz bikarbonat salgılanmasıdır. Tedavisinde, kan şekeri regülasyonu ve reflünün tedavi edilmesi yer almaktadır (29).

Diyabetes Mellitus ve Gastroparezi

DM'ta sık rastlanan başka bir gastrointestinal komplikasyon da gastroparezidir. Gastroparezi, kadınlarda daha sık olmak üzere, hastaların yaklaşık % 5–12 sinde görülmektedir (31). Gastroparezi bulguları arasında, erken doyma hissi, bulantı, kusma, postprandial şişkinlik ve karın üst kadranlarında ağrı sayılabilir. Gecikmiş mide boşalması, iyi kontrol edilmemiş kan glukozu ile ilişkili olup, belki de gastroparezi gelişiminde ilk bulgudur (32).

Patofizyolojide, gastroparezili hastaların mide boşalmasındaki gecikme, vagal kontrolün zayıflaması ile ilişkilendirilmektedir. Diğer faktörler arasında, azalmış inhibitör nöral nitrik oksit (nNOS), intestinal Cajal hücrelerinin hasarı ve altta yatan düz kas disfonksiyonu sayılabilir.

Tanı için önerilen tetkik, mide boşalma sintigrafisidir. Minimal radyasyona maruz kalınan bu tetkik ile fizyolojik kalorik bir öğün ile mide boşalması değerlendirilebilir, ayrıca sıvı ve katı gıda boşalması da değerlendirilebilir (29,32). Gastroparezi tedavisi için öncelikle gastroparezinin şiddeti belirlenmelidir (Tablo–4) (29).

Tablo-4: Gastroparezi Şiddetinin Belirlenmesi ve Tedavi Yaklaşımları (29)

	Grade 1 (Hafif)	Grade 2 (Kompanse)	Grade 3 (Gastrik yetmezlik)
Semptomlar	Hafif	Orta	Tedaviye refrakter
Tedavi	Diyetteki sıvı gıda miktarının arttırılması, Az miktarda ve sık yemek	Antiemetik ve prokinetik ilaçlar	Hospitalizasyon, IV hidrasyon, IV prokinetik ve antiemetik ilaçlar,

Tedavide prokinetik ilaçlar kullanılırken, mide boşalmasını geciktiren, dismotiliteye sebep olan ilaçlardan kaçınmak gerekir (Tablo–5)(11). Kan şekeri regülasyonu tedavide çok önemli bir yer tutar (33). Yüksek seyreden kan şekeri, gastrik disritmi ve gecikmiş mide boşalmasına sebep olabilir.

Tablo-5: Mide boşalmasını etkileyen ilaçlar

Mide boşalmasını artıran ilaçlar	Mide boşalmasını yavaşlatan ilaçlar
Beta adrenerjik reseptör antagonistleri	Alüminyum hidroksit içeren antiasitler
Prokinetik ilaçlar	Antikolinerjik ilaçlar
- Metoklopramid	Beta-adrenerjik reseptör agonistleri
- Eritromisin	Kalsiyum kanal blokerleri
Betanekol	Difenhidramine
	Histamin (H_2) antagonistleri
	İnterferon-alfa
	Levodopa
	Opioid analjezikler
	Proton pompası inhibitörleri
	Sükralfat
	Trisiklik antidepresanlardır

Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Tanım ve patofizyoloji: Gastroözofageal reflü (GÖR) mide içeriğinin distal özofagusa doğru hareketidir. Normal kişilerde yemeklerden sonra, kısa süreli olan ve günde yaklaşık 10–15 defa gözlenebilen normal, fizyolojik bir olaydır (16,20,34). Ancak bu fizyolojik olay, çok sık, geceleri ve uzun süreli olduğunda ve semptom oluşturduğunda patolojik bir durum ortaya çıkar. Bu durumda özofagus, larenks ve orofarenkste histopatolojik lezyonlar oluşabilir ve klinik tablo, gastro-özofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak adlandırılır. Reflü özofajiti ise, özofagusa olan reflü sonucu endoskopik veya histopatolojik bulgular oluştuğunda, özofagusun yassı epitelinde erozyon ve ülserlerin oluşması durumunu açıklayan terimdir (15).

GÖRH'nın gelişimi ve şiddeti, 3 koşulun varlığına bağlıdır. Bunlar reflü sıklığında artış, reflü süresinde artış ve mide içeriğinin özofagus mukozası üzerinde hasara yol açıcı etkileri olarak sıralanabilir (34).

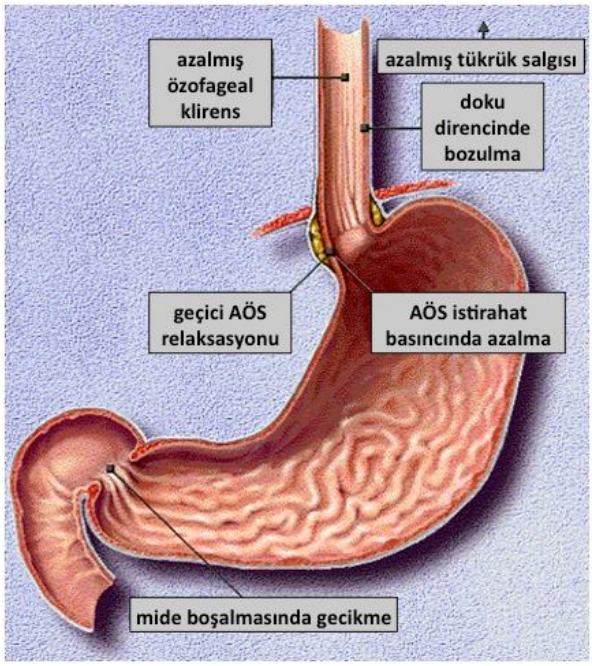
Semptomlar tedavi edilmeden bile düzelebilir veya GÖRH semptomlarının ağırlığı, zaman içinde değişkenlik gösterebilir. Semptomlar özofajitin şiddeti ile bağlantılı değildir (20, 34).

GÖRH prevalansı toplumdan toluma göre değişkenlik göstermektedir. Kuzey Amerika ve batı Avrupa'da %10–20, güney Amerika'da %10 (35,36) olarak bildirilmiş, ülkemizde ise % 20 olarak saptandığı çalışmalar yayınlanmıştır (37).

Uzak doğuda yapılan çalışmalarda oranlar değişken bulunmuş, fakat genel olarak daha düşük saptanmıştır. Bir çalışmada haftada bir retrosternal yanma oranı % 6,2 iken başka bir çalışmada % 2,3 olarak saptanmıştır (38,39). Ülkemizde retrosternal yanma semptomları Bor ve arkadaşlarının çalışmasında %10 oranında bildirilmektedir (37).

GÖRH oluşumunu engelleyen başlıca dört mekanizma mevcuttur: Birincisi, Alt özofagus sfinkterinin (AÖS) yeterli olması; ikincisi, özofagusun temizleyici rolü; üçüncüsü, özofagus mukozasının bütünlüğü; dördüncüsü de normal mide boşalmasıdır. Normalde batın ile toraks arasında pozitif bir basınç gradyanı mevcuttur ve mide içeriği sürekli olarak özofagusa doğru reflü olma eğilimindedir. Primer koruma bariyerinden biri olan AÖS aslında, distal özofagusun özelleşmiş sirküler kas tabakasıdır ve reflü oluşumunu engellemeye çalışır. AÖS kas lifleri, gerilmeye karşı spontan gerginlik üretir ve transmural elektriksel uyarı ile gevşer (Şekil-2). Bu nedenle AÖS'deki herhangi bir disfonksiyon (hipotonik AÖS, zayıf dinlenme basıncı, geçici AÖS relaksasyonu), artmış batın içi basınca karşı azalmış cevap nedeniyle GÖR'ye sebep olabilir (15).

Özofagus, torakstan abdomen içine doğru ilerlerken, özofageal hiatus içinden geçer ve krural diafram kasıldığında distal özofagusu sararak sıkıştırır (Şekil- 2). Bu mekanizma da intraabdominal basıncın artması ve inspiriyum gibi durumlarda GÖR oluşumunu engeller. Özofagus ile mide arasında dar bir açı oluşur (His açısı) ve bu açı adeta bir kapakçık görevi yaparak mide içeriğinin özofagusa kaçmasını engeller. Bu mekanizmada bir bozukluk oluşması durumunda özofagusa reflü oluşabilir.



Şekil- 2: Gastroözofageal reflü hastalığı oluşumundaki başlıca mekanizmalar

Hiatus hernisi de antireflü mekanizmalar üzerine olumsuz etki gösterir. Özellikle sliding herniler, ani intraabdominal basınç artışı durumlarında (öksürme, hapşırma, ıkınma vb.) herni büyüklüğü ile doğru orantılı olarak, gastroözofageal bileşkeyi zorlayarak, reflü oluşumuna neden olabilirler.

Reflünün özofagusa zarar verebilmesi için, mide içeriğinin kostik özellikte olması gerekir. Bu sıvılar arasında; safra, mide asiti, pepsin ve pankreas enzimleri sayılabilir. Gastrik asit salınımı inhibitörlerinin GÖRH tedavisindeki etkinliği bu patogenezi ispatlar niteliktedir.

Normal özofagusta asit klirensini sağlayan dört farklı mekanizma mevcuttur ve bu mekanizmalar doğru işlediği sürece, özofagusa reflü olan kostik mide içeriği hızlı bir şekilde uzaklaştırılacağından, özofagus mukozasına zarar veremez.

Bu mekanizmalardan birincisi yerçekimi kuvveti; ikincisi, peristaltizm; üçüncüsü, salivasyon ve dördüncüsü de özofagus mukoza hücreleri tarafından üretilip salgılanan bikarbonattır.

Özofagusa kostik mide içeriği geldikten sonra, peristaltizm ve yerçekimi sayesinde büyük ölçüde temizlenir. Kalan az miktardaki kostik içerik de alkali özellikteki tükrük salgısı ve özofageal bikarbonat sayesinde nötralize edilir. Eğer bu mekanizmalardan bir veya birkaçında bozukluk olursa, kostik içerik nötralize edilemez ve özofageal mukoza hasarına sebep olabilir.

Özofagus epitelinin koruyucu özellikleri de, reflünün özofagusta hasar oluşturmasını engelleyici niteliktedir. Bu pre-epitelyal defans mekanizmaları, özofagusun yüzey mukus tabakası, su tabakası ve bikarbonat iyonlarıdır. (15,16)

Farklı sebeplerden dolayı mide boşalmasının yavaşlaması sonucunda, reflü oluşumunda artış saptanmıştır ve mide boşalmasını geciktiren sebep tedavi edilmediği sürece, reflü tedavisi zorlaşır.

Klinik: Özofagus patolojilerinin %75'inden sorumlu olan GÖRH, çok farklı klinik bulgularla kendini gösterir. Bunlar basit retrosternal yanmadan, ülseratif özofajite, özofagus striktürüne ve bir ölçüde malignite riski taşıyan Barrett özofagusuna (BÖ) kadar değişebilen bir spektrum içerisinde yer alırlar.

Gastroözofageal reflü hastalığının karakteristik semptomları retrosternal yanma (heartburn) ve regürjitasyondur (16,40,41,42). GÖRH, pirozis veya regürjitasyondan en az birinin haftada bir veya daha sık olması olarak tanımlanabilir (16).

Retrosternal yanma hastalar tarafından, epigastrik bölgeden başlayıp boğaz ve sırta doğru yayılan yanma olarak tarif edilir. Regürjitasyon ise hastalar tarafından ağza acı su gelmesi ya da mide içeriğinin ağza veya hipofarinkse gelmesi olarak tanımlanır (40).

Diğer klasik semptomlar arasında disfaji, odinofaji, geğirti, waterbrush (*ağza bol miktarda tuzlu su gelmesi*) sayılabilir.

GÖRH tanısında klasik semptomların yanı sıra bir de atipik semptomlar mevcuttur. Atipik semptomlar, kalp dışı göğüs ağrısı, pulmoner sorunlar (*astım, gece apnesi, atelektazi, kronik bronşit, aspirasyon pnömonisi, pulmoner fibrozis*), dişte mine kaybı, kulak-burun-boğaz ile ilgili problemler (*sabah ses kalınlaşması, vokal kord granülomu, halitozis, kronik öksürük, kronik sinüzit, globus, larinks karsinomu, trakea ve larinks stenozu*) olarak sıralanabilir (43).

GÖRH semptomlarının sınıflandırılması Tablo-6'da görülmektedir.

Tablo – 6: GÖRH Semptomlarının Sınıflandırılması (40,42)

Özofageal		Ekstraözofageal
Semptomlu Sendromlar	Özofageal Hasar İlşkili Sendromlar	
- Tipik reflü sendromu	- Reflü özofajit	- Reflü öksürük sendromu
- Reflü göğüs ağrısı sendromu	- Reflü Striktür	- Reflü larenjit sendromu
	- Barrett özofagus	- Reflü astım sendromu
	- Özofageal adenokarsinom	- Reflü diş erozyon sendromu
		- Farenjit
		- Sinüzit
		- İdiopatik pulmoner fibrozis
		- Rekürren otitis media

Komplikasyonlar

GÖRH olan erişkinlerin % 2'sinde komplikasyonlar gelişir (44). GÖRH'nın komplikasyonları, özofageal ve ekstraözofageal olarak ikiye ayrılır. (Tablo-7) (35,42). Özofajite neden olan başlıca etken, reflü olan mide içeriğidir, fakat duodenogastrik reflü sonucu mideye ulaşan safra asitleri de gastroözofageal reflü sonrası özofajite neden olabilir. Ülserlerin ardından, fibröz doku oluşumu ve kollajen madde birikimi sonucunda oluşan striktürler, yavaş seyirlidir ve inatçı disfajiye sebep olabilirler (15).

GÖRH'nın en önemli komplikasyonu Barrett özofagusu (BÖ) gelişimidir. BÖ, özofagustaki skuamöz epitelin yerini kolumnar epitelin alması ile birlikte intestinal metaplazi bulunması olarak tanımlanır (42,44). İntestinal metaplazi olmaksızın BÖ'ndan söz edilemez. Birçok durumda distal özofagusta ve GÖRH'na sekonder gelişir. Adenokanser oluşumu için güçlü bir risk faktörüdür. (35,42).

Tablo–7: GÖRH'nın komplikasyonları (35)

Özofageal komplikasyonlar	Ekstraözofageal komplikasyonlar
Reflü özofajit	Dental erozyonlar
Kanama	Sinüzit
Striktür	Pulmoner fibrozis
Adenokarsinoma	Farenjit
Barrett özofagusu	Tekrarlayan otitis media

Tanı

Tipik GÖRH semptomları olan hastalarda tanı semptomatik olarak konulabilmekle birlikte, atipik semptomların varlığında veya disfaji, odinofaji, açıklanamayan kilo kaybı, gastrointestinal kanama, anemi gibi alarm semptomları olan hastalarda, cerrahi veya tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı hastalarda, sık tekrarlayan semptomların varlığında ve antireflü cerrahi öncesinde tanı koydurucu tetkiklerin yapılması gerekmektedir (45).

Radyolojik tetkikler ucuz ve yaygın kullanılabilir olmakla birlikte, GÖRH tanısında kısıtlı kullanım alanlarına sahiptir. Yalnızca, striktür, ülser ve hiatus hernisi gibi anatomik bozuklukları gösterebilir; fakat özofajit ve Barret özofagusu tanısında yeri yoktur. Bu nedenle GÖRH tanısında çok fazla kullanılmaz.

Endoskopi ve biyopsi, tipik GÖRH semptomları olan ve daha saldırgan tedavi yaklaşımları gerektiren özofajit bulgularının tanısı ve BÖ gibi - sadece semptomlarla tanı konulamayan - komplikasyonların aranması için yapılır (15). Özellikle disfaji tarif eden özofageal GÖRH hastalarında endoskopi eşliğinde biyopsi yapılması önerilmektedir. Metaplazi ya da displazi şüphesi olan her yerden ve görünen patoloji olmasa bile, örneğin eozinofilik özofajiti dışlamak için, normal mukozadan da biyopsi mutlaka alınmalıdır. Endoskopi, GÖRH şüphesi nedeniyle ampirik başlanan proton pompa inhibitörü tedavisine yanıtsız hastalara da yapılmalıdır. (46).

Endoskopik bulgu olmaması GÖRH tanısını dışlamaz. Kontrol endoskopilerinde mukozal lezyonların saptanabileceği unutulmamalıdır (47). Saptanan özofajitin derecelendirilmesinde en sık iki sınıflama kullanılmaktadır. Birincisi Savary-Miller sınıflaması, diğeri Los Angeles sınıflamasıdır (48,49). Her iki sınıflama da endoskopik olarak özofajit derecelendirmesi yapmak için kullanılmaktadır.

Bernstein testi (asit perfüzyon testi), sınırlı özgünlük ve duyarlılığa sahip olması nedeniyle fazla kullanılmamaktadır. (15)

Özofageal manometre çalışmasının GÖRH tanısında yeri çok kısıtlı olmakla birlikte, patogenezde yer alan AÖS basıncı düşüklüğünü saptamak, reflü cerrahisi öncesi özofagus peristaltizmini değerlendirmek ve özofagusun motor bozukluklarını dışlamak için kullanılır. Ayrıca ambulatuvar pH problarının yerlerinin doğruluğunu saptamak için de kullanılabilir (50).

Ambulatuvar 24 saatlik pH monitörizasyonu, endoskopik özofajit tanısı olan hastalarda % 77–100 arasındaki duyarlılığı ve % 85–100 oranındaki özgünlüğü nedeni ile patolojik reflünün tanısında altın standart test olarak değerlendirilmektedir (41). Ambulatuvar pH monitörizasyonu, transnazal yolla yerleştirilen kateter veya kapsülün distal özofageal mukozaya fikse edilmesi esasına dayanır. Ucunda pH elektrodu olan kateter, alt özofagus sfinkterinin 5 cm yukarısına yerleştirilir ve 24 saat süre ile burada bırakılır. Hastalar normal diyetlerini almaya devam ederler. Sonuçlar bir bilgisayar programı eşliğinde yorumlanarak standart De Meester skoru hesaplanır. Bu skor hesaplanırken, pH'nın 4'ün altında olduğu toplam süre, yatarken pH'nın 4'ün altında olduğu süre, ayaktayken pH'nın 4'ün altında olduğu süre, yemek yemeyle pH ilişkisi, reflü epizodlarının sayısı, 5 dakikadan daha uzun süren reflü epizodlarının sayısı, en uzun reflü epizodunun süresi ve hastadaki şikayetlerin, ölçülen pH ile ilişkisi gibi kriterler baz alınır (51,52,53,54). Hesaplanan skor > 14,7 ise anormal asit reflüsü olarak değerlendirilir. (51,55).

GÖRH tanısı için yapılabilecek diğer bir tetkik sintigrafidir. Ağızdan verilen radyoaktif işaretli maddenin mideye geçişi, özofagusa reflüsü ve akciğere aspirasyonu gösterilebilir, ancak uygulamadaki zorluklar ve pratik olmaması nedeni ile günümüzde fazla kullanılmamaktadır.

Tedavi

GÖRH tedavisinin ilk adımı hayat tarzı değişikliğidir (41). Bunda asıl amaç, asit reflüsünü ve özofagus mukozası ile temas süresini azaltmaktır. Tıbbi tedavi olarak, proton pompası inhibitörleri (PPI), H_2 reseptör blokerleri (H_2RB), prokinetik ajanlar, sükralfat ve bunların kombinasyon tedavileri kullanılabilir. PPI ve H_2RB ile yapılan asit süpresyonu, GÖRH tedavisindeki temel yaklaşımdır. PPI tedavisinin daha nispeten, daha potent bir tedavi olduğu bilinmektedir (41,56). Prokinetik ajanlar (metoklopramid, betanekol) gastrointestinal motilite üzerine etkilidir, gastrik boşalmayı hızlandırır ve AÖS basıncını arttırırlar; fakat hem yetersiz etkileri hem de yan etkilerinden dolayı tek başına kullanılmaları önerilmez (46). Uygun tıbbi tedaviye yeterli cevap alınamazsa endoskopi, manometre, pH metre yapılarak tanı gözden geçirilmeli ve bu tetkiklerin sonucunda refrakter GÖRH olarak değerlendirilirse, antireflü cerrahi için değerlendirmeye alınmalıdır (46).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerinde çeşitli nedenlerle muayene ve tetkik edilen, Diyabetes Mellitus tanısı almış, sekiz kadın, oniki erkek, toplam 20 hasta ile prospektif olarak yürütülmüştür. Tez çalışmasının projesi Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun 16 Eylül 2009 gün ve "Karar no: 5" sayılı kararı ile Etik Kurul Onayı almıştır.

Hastalar

Çalışmaya alınan hastalar, önceden DM tanısı olan, her hangi bir reflü ya da dispepsi semptomu veya GÖRH tanısı olmayan, her hangi bir nedenle PPI ve H_2 reseptör antagonisti (H_2R) ilaç kullanmayan ve yapılan dispepsi anketinde (ROMA III) dispepsi bulguları olmayan, daha önce herhangi bir nedenle üst gastrointestinal endoskopi yapılmamış hastalar arasından seçildiler. Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri, Diyabet süreleri, kullandıkları ilaçlar ve komplikasyonları not edildi.

Çalışma Düzeni

Çalışmaya alınan hastalarda öncelikle GÖRH ile ilişkili semptom (retrosternal yanma, regürjitasyon, water-brash vb) olup olmadığı araştırıldı. Reflü tanımlamayan hastalarda, ROMA III kriterlerine uygun olarak dispepsi varlığı araştırıldı.

Roma III dispepsi modülü (49,57) (Şekil-3) her hasta ile yüzyüze görüşülerek uygulandı ve Roma III dispepsi modülü uygulanarak yapılan değerlendirme sonucunda, dispepsi saptanmayan hastalara önce özofageal manometre, ardından ambulatuar 24 saatlik pH metre uygulaması yapıldı.

Hastalar çalışmaya alındıklarında boy, kilo, vücut kitle indeksi, müracaat anındaki açlık kan şekeri düzeyleri ve hemoglobin A1c düzeyleri not edildi. Kullandıkları antidiyabetik tedavi protokolleri incelendi ve not edildi. 24 saatlik ambulatuvar pHmetre çalışması sonrasında reflüsü olan ve olmayan hasta grupları, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri düzeyi ve hemoglobin A1c düzeylerine dikkate alınarak karşılaştırıldı.

Özofageal manometre ve pH metre

Özofageal manometre, 12 saatlik açlık sonrasında, nazogastrik yolla yerleştirilen manometre kateteri kullanılarak (*LATITUDE Air - Charged Single - Use Catheters for Esophageal Motility Studies - GIM6000E Esophageal Catheter, MERIDIAN AG, Thun, Switzerland*) yapıldı. Hastaların alt özofagus sfinkteri (AÖS) ve buranın 5 cm proksimali belirlendikten sonra kalibrasyonu yapılmış olan 24 saatlik pH metre kateteri (*Comfortec PLUS pH Probes / Single-Use; PHI15 Dual pH channel, 15cm spacing, diameter 6.9 FR / 2.3 mm.; Sandhill Scientific, Highlands Ranch, CO 80129, USA*) nazogastrik yolla AÖS'nin 5 cm proksimaline yerleştirildi (Şekil -4) ve tespit edildi.

Hastalara, pH monitorizasyon cihazının *(MMS-Medical Measurement Systems UPS 2010 ORION II)* özellikleri anlatıldı ve yemek başlangıcı ve bitişinde, yattığında ve kalkarken, ilaç kullanacakları zaman basmaları gereken düğmeler gösterilerek öğretildi.

ROMA III: Fonksiyonel dispepsi modülü

1) Son 3 ayda ne sıklıkta göğüs ortasında ağrı veya rahatsızlık hissiniz oldu? (kalp hastalıkları ile ilgisiz)	0:Hiçbir zaman 1:Ayda 1 günden az 2:Ayda 1 gün 3:Ayda 2-3 gün 4:Haftada 1 gün 5:Haftada 1 günden fazla 6:Her gün	
2) Son 3 ayda ne sıklıkta göğüste yanma şikayetiniz oldu?(Yanma rahatsızlığı veya göğüste yanma şeklinde ağrı)	0:Hiçbir zaman 1:Ayda 1 günden az 2:Ayda 1 gün 3:Ayda 2-3 gün 4:Haftada 1 gün 5:Haftada 1 günden fazla 6:Her gün	
3) Son 3 ayda normal ölçekli bir öğenden sonra ne sıklıkta rahatsız edici şişkinlik hissediyorsunuz?	0:Hiçbir zaman 1:Ayda 1 günden az 2:Ayda 1 gün 3:Ayda 2-3 gün 4:Haftada 1 gün 5:Haftada 1 günden fazla 6:Her gün	5.soruya geçin
4) Bu yemek sonrası rahatsız edici şişkinliği 6 ay veya fazladır mı hissediyorsunuz?	0:Hayır 1:Evet	
5) Son 3 ayda ne sıklıkta normal ölçekli bir yemeği bitiremediniz?	0:Hiçbir zaman 1:Ayda 1 günden az 2:Ayda 1 gün 3:Ayda 2-3 gün 4:Haftada 1 gün 5:Haftada 1 günden fazla 6:Her gün	7.soruya geçin
6) Bu yemeyi bitirememe durumunuz 6 ay veya daha fazladır var mı?	0:Hayır 1:Evet	
7) Son 3 ayda karın ortasında, göbek deliğinin üst bölgesinde ama göğüste olmayan ağrı veya yanma ne sıklıkta oluyor?	0:Hiçbir zaman 1:Ayda 1 günden az 2:Ayda 1 gün 3:Ayda 2-3 gün 4:Haftada 1 gün 5:Haftada 1 günden fazla 6:Her gün	Kalan soruları atlayın
8) Bu ağrı yada yanmayı 6 ay veya fazla mı hissediyorsunuz ?	0:Evet 1:Hayır	
9) Bu ağrı yada yanma aynı gün içinde başlayıp tamamen kayboluyor mu?	0:Hiçbir zaman veya nadiren 1:Arasıra 2:Sıklıkla 3:Zamanın çoğunda 4:Her zaman	

ROMA III: Fonksiyonel dispepsi modülü

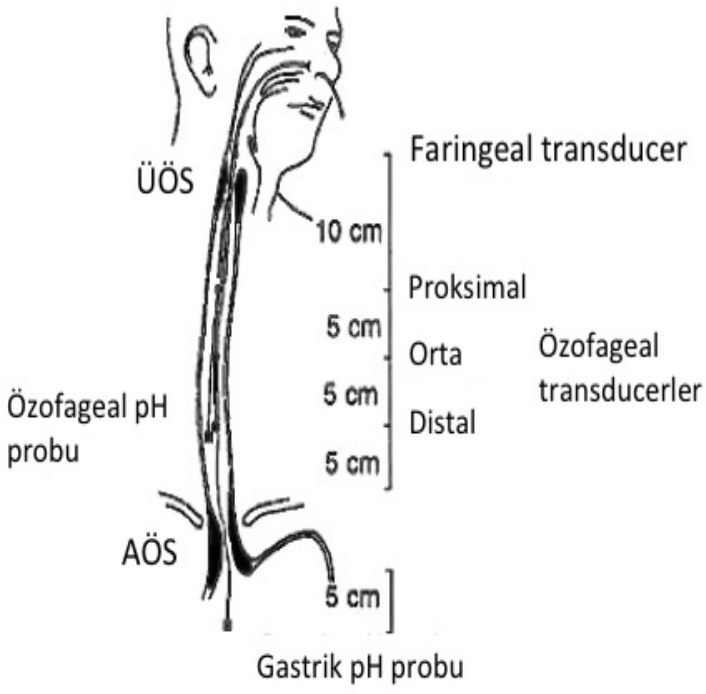
10) Karın ortasındaki yanma yada ağrının şiddeti genelde nasıldır?	1:Çok hafif 2:Hafif 3:Orta 4:Şiddetli 5:Çok şiddetli	
11) Bu yanma veya ağrı antiasid almak ile rahatlıyormuydu?	0:Hiçbir zaman veya nadiren 1:Arasıra 2:Sıklıkla 3:Zamanın çoğunda 4:Her zaman	
12) Genelde barsak hareketi veya gaz geçişi sonrası ağrı veya yanmanız rahatlıyor yada tamamen geçiyor mu?	0:Hiçbir zaman veya nadiren 1:Arasıra 2:Sıklıkla 3:Zamanın çoğunda 4:Her zaman	
13) Bu ağrı yada rahatsızlık hissi ne sıklıkta hareket etme veya pozisyon değiştirme ile rahatlamaktadır?	0:Hiçbir zaman veya nadiren 1:Arasıra 2:Sıklıkla 3:Zamanın çoğunda 4:Her zaman	
14) Son 6 ayda ne sıklıkta orta veya sağ üst karın bölgesinde devamlı ağrı hissettiniz?	0:Hiçbir zaman 1:Ayda 1 günden az 2:Ayda 1 gün 3:Ayda 2-3 gün 4:Haftada 1 gün 5:Haftada 1 günden fazla 6:Her gün	Kalan soruları atlayın
15) Bu ağrı 30 dakika veya fazla devam ediyor mu?	0:Hiçbir zaman veya nadiren 1:Arasıra 2:Sıklıkla 3:Zamanın çoğunda 4:Her zaman	
16) Bu ağrı devamlı ve şiddetli bir seviyeye ulaşıyor mu?	0:Hiçbir zaman veya nadiren 1:Arasıra 2:Sıklıkla 3:Zamanın çoğunda 4:Her zaman	
17) Bu ağrı ataklar arasında tamamen kayboluyor mu?	0:Hiçbir zaman veya nadiren 1:Arasıra 2:Sıklıkla 3:Zamanın çoğunda 4:Her zaman	
18) Bu ağrı günlük aktivitelerini kısıtlıyor mu; yada acil servise veya acil doktora gitmenize sebep oluyor mu?	0:Hiçbir zaman veya nadiren 1:Arasıra 2:Sıklıkla 3:Zamanın çoğunda 4:Her zaman	

Şekil- 3: Roma III Dispepsi Modülü *(DM tanısı alan hastalara, yüzyüze konuşularak uygulanmıştır)*

Herhangi bir şikâyet hissettiklerinde de, büyük alarm tuşuna basmaları gerekliliği anlatıldı ve pH metre kateteri üzerlerinde kaldığı sürece, normal günlük aktivitelerini sürdürmeleri, alışageldikleri yemek düzenine devam etmeleri tembihlendi. 24 saat sonra hastaların kateterinin önce cihazla bağlantısı kesildi ve ardından kateter çıkarıldı.

Verilerin Değerlendirilmesi

Cihazdaki veriler bilgisayar programına aktarıldı ve değerlendirildi. Her iki kanalın DeMeester skorlarının yanı sıra, toplam reflü süresi, reflü periyodlarının sayısı, 5 dakikadan uzun reflü periyod sayısı, en uzun reflü süresi ölçüldü ve veriler hesaplandı.



Şekil - 4: pH metre kateterinin uygulanma şekli

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS *(Number Cruncher Statistical System)* 2007 & PASS *(Power Analysis and Sample Size)* 2008 Statistical Software *(Utah, USA*) programı kullanıldı.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (*Ortalama, Standart sapma, medyan, frekans, oran*) yanı sıra, verilerin karşılaştırılmasında student's t test, Mann Whitney U test, Ki kare testi, Student t test ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık her parametre için $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Bu tez çalışması Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji bilim dalı polikliniklerinde Diyabetes Mellitus nedeni ile görülen, dispeptik yakınması ve reflü semptomları olmayan, 20 olgu ile yürütülmüştür. Çalışmaya alınan hastaların klinik özellikleri Tablo-8'de, demografik özellikleri Tablo-9'da verilmiştir. Olguların yaşları 37 ile 81 yıl arasında değişmekteydi (*ortalama 55,40 ± 13,97 yıl*) ve 8'i kadın, 12'si erkek idi. Kadın ve erkekler yaş dağılımı açısından istatistiksel farklılık göstermiyordu (p>0,05).

Tablo - 8: Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik Özellikleri

	Hasta Adı	Yaşı	Cinsiyet	DM yılı	DM Tedavisi
1.	M.A.	71	E	30yıl	İnsülin*
2.	M.D.	44	E	6 yıl	İnsülin + OAD**
3.	H.K.	69	E	< 1 yıl	OAD
4.	N.K.	37	K	<1 yıl	OAD
5.	T.H.	44	E	5 yıl	OAD
6.	S.A.	55	K	8 yıl	İnsülin+ OAD
7.	A.Y.	52	K	<1 yıl	İnsülin
8.	N.D.U.	37	E	6 yıl	İnsülin
9.	N.S.	79	E	9 yıl	İnsülin+OAD
10.	A.K.	51	K	6 yıl	OAD
11.	A.E.S.	65	E	11 yıl	OAD
12.	A.Z.	41	E	<1 yıl	İnsülin
13.	H.G.	58	E	17 yıl	İnsülin
14.	M.K.	69	E	16 yıl	OAD
15.	S.D.	55	K	20 yıl	İnsülin
16.	M.A.	37	E	2 yıl	OAD
17.	T.K.	61	K	10yıl	OAD+ İnsülin
18.	N.A.	61	E	5yıl	OAD
19.	S.B.	81	K	20	OAD
20.	M.Ç.	41	K	5yıl	OAD

* İnsülin: Kısa etkili, karma ve uzun etkili insülinleri kapsamaktadır. **OAD: Oral Antidiyabetik İlaçlar

Tablo- 9: Çalışma Hastalarının Demografik Özellikleri

	Toplam	Kadın	Erkek	
N	20	8 (%40)	12 (%60)	
Yaş	37 – 81	37 - 81	37 – 79	
Ortalama ± SD	55,4 ± 13,9	54,1 ± 13,4	56,2 ± 14,9	*P > 0,05

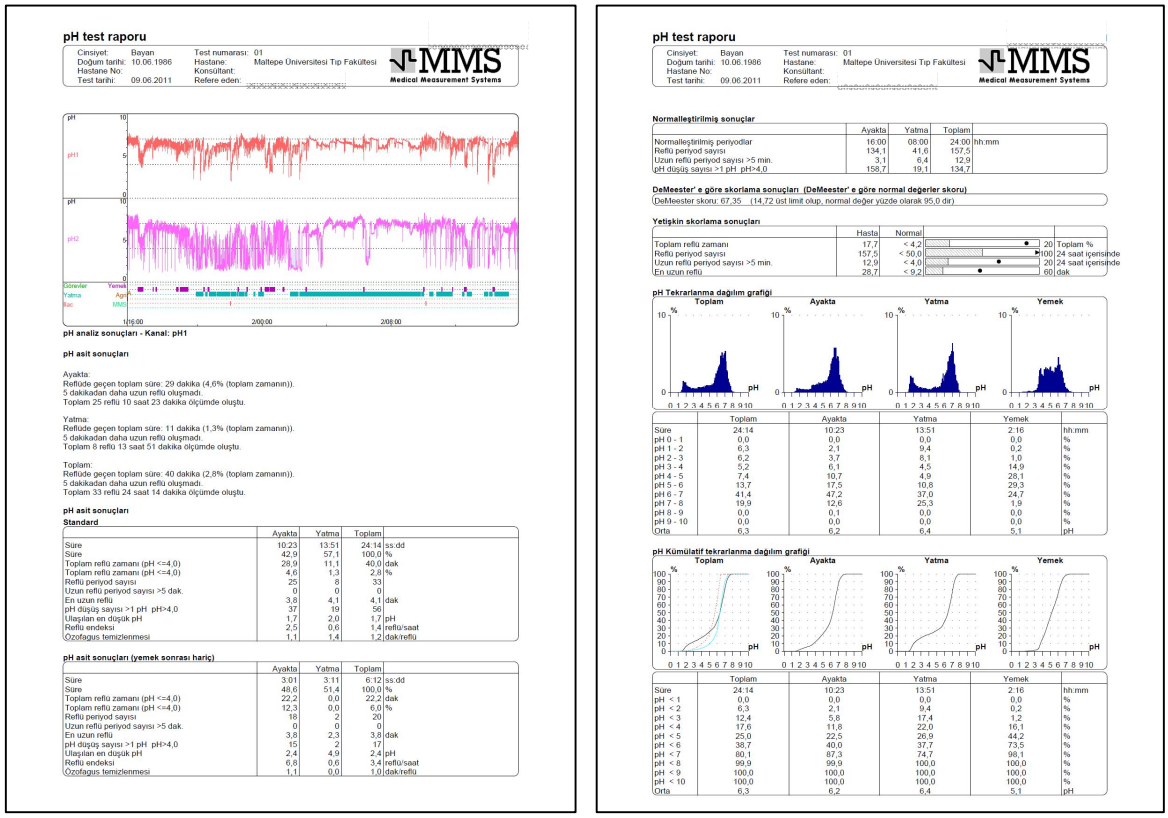
* Student t test, P=0,749

Tablo - 10: Çalışmaya Alınan Hastaların pH metre Bulguları

Sıra No	Hasta Adı	Kanal: pH1					Kanal: pH2				
		TRZ	RPS	URPS	EUR	DeM	TRZ	RPS	URPS	EUR	DeM
1.	M.A.	12,2	78,7	8,2	25,3	43,11	39,9	79,7	21,5	72,3	121,31
2.	M.D.	1,8	45,0	0,0	1,7	6,42	40,1	242,8	15,4	120,7	135,51
3.	H.K.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,20
4.	N.K.	11,1	55,3	9,1	24,5	39,63	11,7	134,8	7,0	19,9	44,73
5.	T.H.	2,4	37,6	1,1	5,8	8,69	4,2	70,8	0,0	3,2	13,10
6.	S.A.	2,0	25,3	1,0	5,2	6,67	5,4	58,4	1,9	14,5	18,73
7.	A.Y.	5,1	56,0	2,0	16,8	19,44	61,4	169,1	16,0	199,5	173,24
8.	N.D.U.	1,6	43,9	0,0	3,4	6,98	6,0	73,9	2,1	16,6	19,40
9.	N.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,20
10.	A.K.	0,7	14,0	0,0	1,5	2,72	1,1	31,1	0,0	2,0	4,75
11.	A.E.S.	0,8	16,3	0,0	3,4	3,06	1,2	21,4	0,0	3,7	3,99
12.	A.Z.	0,9	14,7	0,0	1,9	2,79	3,9	49,1	0,0	4,2	10,27
13.	H.G.	0,3	8,8	0,0	1,7	1,87	1,6	36,1	0,0	2,7	6,30
14.	M.K.	1,1	7,3	1,0	10,9	6,96	14,3	41,9	5,2	73,7	73,45
15.	S.D.	0,0	2,1	0,0	0,3	0,45	0,5	22,1	0,0	0,7	2,61
16.	M.A.	3,3	24,5	1,0	10,6	9,03	4,6	40,9	3,1	9,8	13,99
17.	T.K.	2,6	41,8	0,0	3,4	8,63	6,0	71,0	3,1	6,5	21,58
18.	N.A.	1,1	17,2	0,0	2,3	3,47	4,5	58,8	1,0	6,6	12,89
19.	S.B.	0,3	2,1	0,0	4,1	1,45	0,6	4,2	0,0	4,2	2,14
20.	M.Ç.	1,5	38,6	0,0	2,0	5,90	2,7	39,6	0,0	3,0	8,13

TRZ: Toplam Reflü Zamanı, RPS: Reflü Periyod Sayısı, URPS: Uzun Reflü Periyod Sayısı >5 dk, EUR: En Uzun Reflü, DeM: DeMeester Skoru

Hastaların pH metre çalışma bulguları değerlendirildiğinde, 8 hastada anlamlı reflü ile uyumlu bulgular saptanırken, 12 hastada anormallik gözlenmedi. Yapılan pH metre çalışmalarından elde edilen DeMeester pH skorlarına göre, reflüsü olan ve reflü saptanmayan olguların pH metre bulguları ise Tablo-10'da verilmiştir. Örnek bir pH metre raporunun bir kısmı Şekil – 5' te verilmiştir.



Şekil - 5: Örnek pH metre raporunun bazı sayfalarından alıntı

Reflüsü olan ve olmayan hastalar yaş ve cinsiyet durumuna göre değerlendirildiklerinde reflü saptanan ve saptanmayan diyabetik olgular arasında, anlamlı fark bulunmadığı gözlendi (p>0,05, Tablo-11).

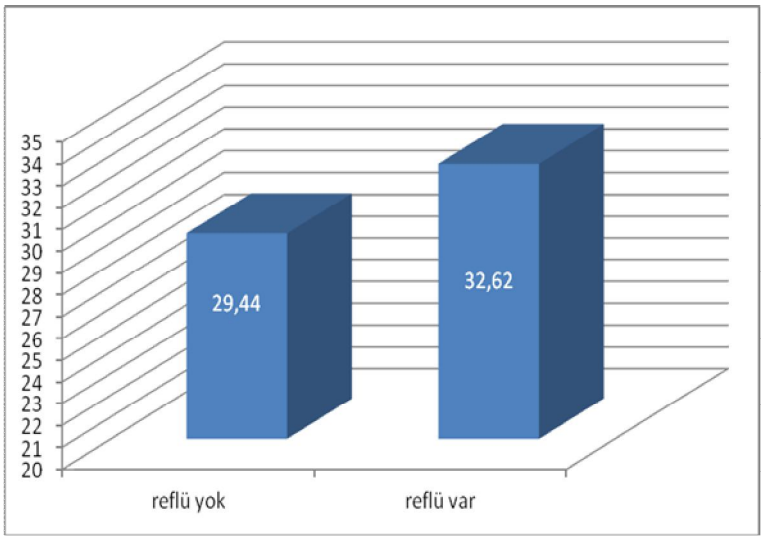
Tablo-11: Reflü Durumuna Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi

		Reflü var (n=8)	Reflü yok (n=12)	
		Ort ± SD	*Ort ± SD*	
Yaş (yıl)		53,25±13,32 (53,50)	56,83±14,79 (56,50)	*p=0,678*
Cinsiyet n (%)	Kadın	4 (%50,0)	4 (%50,0)	*+p=0,648*
	Erkek	4 (%33,3)	8 (%66,7)	

Mann Whitney U Test *+Fisher's Exact Test*

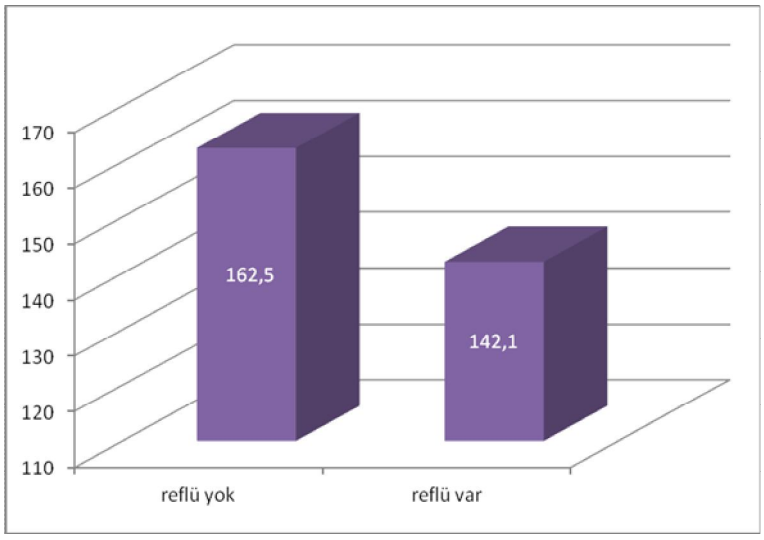
Reflüsü olan ve olmayan hastalar vücut kitle indeksi, ilk müracaattaki açlık kan şekeri ve hemoglobin A1c düzeyleri durumuna göre de değerlendirilmişlerdir.

Ortalama vücut kitle indeksi değerleri (ortalama ± SD), reflüsü olan hastalarda 32,62 ± 9,68 kg/m^2, reflü saptanmayan hastalarda ise 29,44 ± 4.25 kg/m^2 olarak saptandı (Şekil -6). Ortalama vücut kitle indeksi değerleri açısından reflü olan ve olmayan diyabetik hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,20).



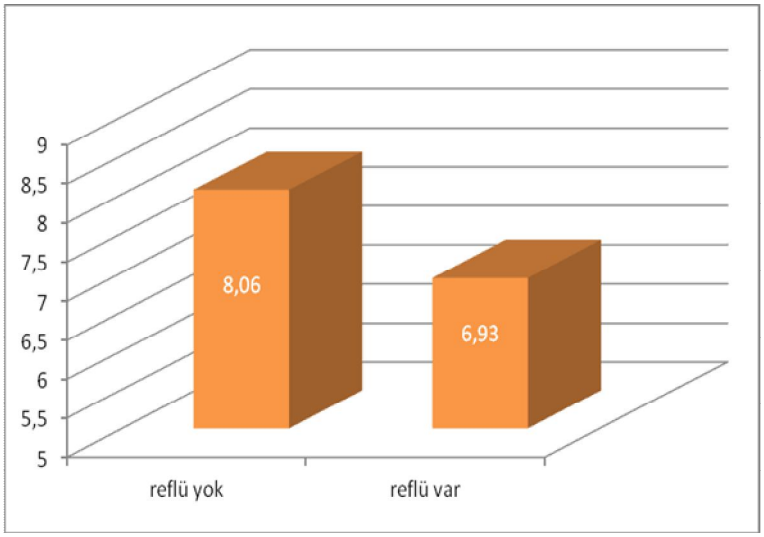
Şekil - 6: Reflüsü olan ve olmayan diyabetik hasta gruplarının vücut kitle indeksi ortalamalarının karşılaştırılması (p>0,05)

Müracaat anındaki ortalama açlık kan şekeri değerleri (ortalama ± SD) incelendiğinde, reflüsü olan hastalar ile reflü saptanmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,11). Ortalama açlık kan şekeri değeri reflü saptananlarda 142,1 ± 24,5 mg/dL, reflü gözlenmeyen hastalarda ise 162,5,1 ± 47,5 mg/dL idi (Şekil -7).



Şekil -7: Reflüsü olan ve olmayan diyabetik hasta gruplarının müracaat anındaki açlık kan şekeri düzeylerinin karşılaştırılması (p>0,05)

Müracaat anındaki güncel ortalama hemoglobin A1c düzeyleri (ortalama ± SD), reflüsü olmayan hastalarda % 8,06 ± 1,49, reflü saptanan hastalarda ise % 6,93 ± 0,66 idi. HbA1c düzeyleri açısından reflü olan ve olmayan diyabetik hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (P=0,25) (Şekil -8).



Şekil - 8: Reflüsü olan ve olmayan diyabetik hasta gruplarının müracaat anındaki HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması (p>0,05)

Diyabetik hasta grubunda elde ettiğimiz bu bulgular ülkemizde yapılmış olan en geniş hasta sayılı genel populasyonda reflü değerlendirmesi çalışmalarından olan Bor ve arkadaşlarının bulguları ile karşılaştırılmıştır. Bor ve arkadaşları tarafından anket yolu ile sorgulanan 8857 örnekten seçilen 630 birey çalışmaya alınmış ve 126 olguda (%20) reflü saptandığı bildirilmiştir (23). Bizim çalışmamızda DM tanısı olan 20 olgu üzerinde yapılan pH metre bulgularına göre saptanan reflü sıklığı %40 olarak saptanmıştır (Tablo-12). Bizim çalışmamızdaki reflü oranı, Bor ve arkadaşlarının çalışmasına göre anlamlı olarak yüksek oranda saptanmıştır.(p<0,05).

Tablo -12: Bulgularımızın referans çalışma (37) bulguları ile karşılaştırılması

	Toplam sayı	Reflü sayısı	Oran (%)	*p*
Referans çalışma	630	126	0,20	*<0.05**
Bizim çalışmamız	20	8	0,40	

*Ki kare testi *p=0,030*

TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus hastalarında gastrointestinal semptomlara sık rastlanmaktadır ve her ne kadar DM hastalarının genel sağlıkları, morbidite ve mortaliteleri üzerinde anlamlı etkileri yoksa da genel yaşam kaliteleri üzerinde olumsuz etkileri vardır (58,59).

Bizim bu çalışmada, non-invazif objektif bir yöntem olan pHmetre kullanarak yaptığımız incelemede, DM hastalarında gastroözofageal reflü sıklığını % 40 olarak bulduk ve bu bulgu ülkemizde genel popülasyonda yapılmış bir çalışmada (37) elde edilen sonuçlardan (%20) anlamlı olarak daha yüksek idi. Benzer şekilde dünyada yapılmış başka çalışmalarda da genel popülasyonda bildirilen GÖRH sıklığı bizim bulgularımıza göre daha düşük idi (%14) (60). Nebel ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada gastroözofageal reflü sıklığının, diyabetik nöropatisi olan DM hastalarında genel popülasyona göre anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu da bildirilmiştir (%43,5'e karşı %14) (60).

Dikkat edilirse bu çalışmada DM hastalarında saptanan GÖRH sıklığı, bizim çalışmamızda ele ettiğimiz verilerle uyumlu görülmektedir. Ancak Nebel ve arkadaşlarının çalışmasında reflü semptomlarının varlığı araştırılmıştır. Bizim çalışmamız ise asemptomatik hastalarda pH metre kullanılarak objektif reflü varlığının gösterilmesine dayanmaktadır.

Diyabetik hastalarda özofagus kökenli semptomların sıklığı % 2 ile % 27 arasında bildirilmiştir (26,61). Ancak bu çalışmalarda pirozis DM ile ilişkili bir semptom olarak değerlendirilmemiştir. Pirozis, genel popülasyon içerisinde çok yaygındır ve gastroözofageal reflünün başlıca semptomudur (62). Hastalarımızı seçerken asemptomatik hastaları dikkate aldığımızdan, hastalarımızın hiçbirisinde pirozis söz konusu değildi.

Çalışmamızda reflüyü ortaya koyabilmek için en uygun teknik olan 24 saatlik ambulatuvar pHmetre yöntemi kullanılmış ve hastalarımızın % 40'ında anlamlı reflü olduğu saptanmıştır. Bu sonuç literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte genel olarak DM hastalarında gastroözofageal reflü sıklığı genel populasyondan daha yüksek bulunmuştur.

Murray ve arkadaşlarının çalışmasında benzer bir yöntem kullanılarak, asemptomatik diyabetik hastalarda reflü sıklığı bizim çalışmamızdakine benzer bir şekilde %45 olarak bildirilmiştir (18). Lluch ve arkadaşları da gene 24 saatlik ambulatuvar pHmetre kullanarak yaptıkları çalışmada reflü sıklığını % 20 olarak saptamışlardır (11). Bu çalışmada genel olarak DM hastalarında reflü sıklığının daha yüksek bulunmuş olmasının yanı sıra, kardiyovasküler diyabetik nöropatisi olanlarda bu sıklık daha da yüksek bulunmuştur.

Kore'den yapılan bir çalışmada en az haftada bir kez tipik reflü semptomları yaşadıklarını ifade eden Tip 2 DM hastalarında, reflü sıklığı genel popülasyonda bildirilen oranlardan daha yüksek (%23,1) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastalar diyabetik nöropatisi olan ve olmayanlar olarak ayrılıp değerlendirildiklerinde, diyabetik nöropati grubunda reflü sıklığının daha da yüksek olduğu bildirilmiştir (31).

Biz çalışmamızda diyabete bağlı otonom nöropati bulgularını araştırmadık, dolayısı ile hastalarımızı otonom nöropati açısından değerlendirmedik. Genel olarak asemptomatik diyabetik hastalardaki reflü sıklığını da genel popülasyondan yüksek bulduk. Bu hastalar otonom nöropati açısından değerlendirilseler aralarında ne gibi bir farklılık çıkacağını öngörebilmek mümkün değildir. Ancak, çalışmamızdaki amaç gastroözofageal reflü açısından asemptomatik olan DM hastalarında reflü sıklığının artıp artmadığını göstermekti. Bu bakış açısı ile çalışmamızın amacına ulaştığından söz etmek yanlış olmasa gerekir.

Tip 2 DM hastalarında gastrointestinal semptomların neden daha fazla görüldüğü ve bu sıklığın hangi mekanizmalardan kaynaklandığı, şu an için açıklanabilmiş değildir. Olası mekanizmalar arasında kilo fazlalığı ve obezite, DM tedavisinde kullanılan ilaçlar, DM hastalığının süresi, tanı anındaki kan glikoz değerleri ve DM komplikasyonları sayılabilir. Bunlar arasında kilo fazlalığı ve obezite GÖRH için de bilinen risk faktörlerindendir ve yapılan çalışmalarda, hem normal vücut ağırlığına sahip hem de kilo fazlalığı olan hastalarda, vücut kitle indeksinin (VKİ) GÖRH semptomları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62,63,64).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın büyük çoğunluğu VKİ değerlerine göre kilo fazlalığı ya da obezitesi olan hastalardı. Ancak, çalışmamızda reflü saptanan ve saptanmayan DM hastaları VKİ'lerine göre karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,18).

Dolayısı ile DM hastalarında VKİ'nin gastroözofageal reflü hastalığının görülme sıklığı açısından bir risk faktörü olduğundan söz edebilmenin doğru olmayacağı kanaatindeyiz.

Çalışma grubumuz, kan glikoz değerleri ve hemoglobin A1c (HbA1c) değerleri açısından da değerlendirilmiştir. Bulgularımız, reflü saptanan ve saptanmayan DM hastaları arasında başlangıç kan glikozu değerleri ve HbA1c değerleri bakımından anlamlı fark olmadığını ortaya koymuştur (sırası ile p=0,12 ve p=0,31). Dolayısı ile DM hastalarında GÖRH riskinin belirlenmesinde glisemi değerleri ile HbA1c değerlerinin de bir belirteç olarak kullanılabilmeleri olası görülmemektedir.

Literatürde bu konuda, farklı sonuçlar bildiren çalışmalar vardır. Bytzer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada (4) DM hastalarında gastrointestinal semptomların DM'a ait komplikasyonlarla ilişkili olduğunu ancak kan glikoz düzeyleri ve HbA1c düzeyleri ile semptomlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığını bildirmişlerdir. Öte yandan gene aynı grubun bir başka çalışmasında gastrointestinal semptomların hem kötü glisemik kontrol hem de DM komplikasyonları ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir (9).

Daha yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada da GÖRH semptomlarının HbA1c düzeyleri ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (5). Bizim çalışmamız, hastaların asemptomatik DM hastaları arasından seçilmiş olmaları nedeni ile diğer çalışmalardan biraz farklılık göstermekle birlikte, objektif olarak reflü saptanan ve saptanmayan DM hastaları arasında, kan glikoz ve HbA1c düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışma grubumuzdaki hastalardan reflüsü olan ve olmayanlar yaş ve cinsiyet durumuna ve kullandıkları antidiyabetik tedaviye göre değerlendirildiklerinde de reflü saptanan ve saptanmayan diyabetik olgular arasında bu parametreler açısından anlamlı fark bulunmadığı gözlendi.

DM için kullanılan ilaçlar, özellikle metformin bulantı, kusma, diare, gaz, şişkinlik, göğüs sıkışması ve abdominal distansiyon gibi çeşitli gastrointestinal semptomlara neden olabilmektedirler. Ancak diyabet ilaçlarının reflü ile ve reflü semptomları ile ilişkilendirilmiş bilinen yan etkileri söz konusu değildir. Bu anlamda reflüsü olan ve olmayan hastalarımızın ilaç kullanımları bakımından farklılıklarının olmaması şaşırtıcı değildir.

Bulgularımız, DM'lu hastaların, gastroözofageal reflüye ait semptomları olmasa bile, gastroözofageal reflü hastalığı açısından risk altında olduklarını düşündürmektedir. Semptomları olan hastalarda GÖRH'nın saptanması hiç şüphesiz daha kolay olacaktır. Çalışma grubumuzdaki hastalarda saptanan reflü hastalığının erozif ya da non-erozif olduğuna dair bir çalışma yapılmamıştır. Hiç şüphe yok ki bu ayırımın yapılabilmesinde en uygun yöntem üst gastrointestinal endoskopik incelemedir.

Hangi hastalara endoskopi yapılması gerektiği genel endoskopi endikasyonları dikkate alınarak ortaya konulacaktır. Ancak çalışma sonuçlarımız DM hastalarının, asemptomatik bile olsalar, gastroözofageal reflü hastalığı açısından risk taşıyor olduklarını ortaya koymaktadır.

DM hastalarından, 45 yaşın üzerinde olan ve alarm semptomları ve risk faktörlerine (*disfaji, kilo kaybı, anemi, sigara ve alkol kullanımı*) sahip olanların gerekli tanısal girişimler sonrasında GÖRH tanısı ile tedavi altına alınmaları mümkün olacaktır. Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi GÖRH açısından asemptomatik olmalarına rağmen anlamlı reflüsü olan DM hastalarının tanıları daha problemli gözükmektedir. Bu tür hastaların daha dikkatli bir anamnez ile ve gerektiğinde detaylı reflü anketleri ile değerlendirilmeleri ve gerekli olduğunda ambulatuvar pH metre çalışması yapılarak değerlendirilmelerinin tanı için gerekli olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak, DM hastalarında gastrointestinal semptomların ve komplikasyonların sık olarak görüldüğü mutlaka akılda tutulmalıdır. Literatürde Tip 2 DM hastalarında GÖRH semptomlarının genel popülasyona göre daha sık olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise objektif bir yöntem kullanılarak DM hastalarında GÖRH sıklığının genel popülasyona göre daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur.

Bu bulgular ışığında DM hastalarında gastrointestinal semptom olup olmadığına bakılmaksızın dikkatli ve detaylı bir anamnez, detaylı bir fizik muayene ve uygun laboratuvar testlerinden sonra, gerek görüldüğü takdirde üst gastrointestinal endoskopi ve beki de pH metre incelemesi ile GÖRH araştırılmalıdır. Diyet ve yaşam tarzı modifikasyonları ve uygun farmakolojik tedavi ile GÖRH semptomları olmasa bile DM hastalarında gerek yaşam kalitesinin düzeltilmesi gerekse GÖRH ile ilişkili komplikasyonların önlenmesi mümkün olabilecektir.

ÖZET

Diyabetes mellitus (DM) ülkemizde ve dünyada çok yaygın görülen kronik bir hastalıktır. DM hastalarında gastrointestinal (Gİ) problemler sık görülmektedir ve asemptomatik olabilmeleri nedeniyle birçok hastanın tanı ve tedavileri gecikebilmektedir. DM'lu hastalarda, Gİ semptomların altta yatan mekanizmaları çok iyi tanımlanmamış olmakla birlikte, periferik nöropati ile yakından ilişkili olabileceğini düşündüren bulgular mevcuttur.

DM hastalarında Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GÖRH) ile ilişkili semptomlar da sık olarak görülmektedir, ancak bu hastalarda GÖRH'nın nöropati ile ilişkisi açık bir şekilde ortaya konulamamıştır. Ayrıca hastaların önemli bir bölümünde GÖRH asemptomatik olarak seyredebilmektedir. Biz bu çalışmada, DM'lu hastalarda asemptomatik GÖRH'nın sıklığını araştırmayı planladık.

İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliniklerine çeşitli nedenlerle müracaat eden ve DM tanısı olup, GÖRH semptomu olmayan hastalara, dispepsi anketi uygulandı. GÖRH semptomları olmayan ve dispepsi saptanmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların açlık kan glukoz ve HbA1c değerleri belirlendi ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Ardından önce özofageal manometre, sonrasında da 24 saatlik ambulatuvar pH metre uygulandı.

Çalışma bulguları incelendiğinde, GÖRH semptomları olmayan DM hastalarında ambulatuvar pH metre uygulaması ile GÖRH sıklığı %40 olarak saptanmıştır (8/20hasta). Reflü saptanan ve saptanmayan DM hastaları, yaş, cinsiyet, VKİ'leri, HbA1c ve açlık kan şekeri değerlerine göre karşılaştırıldıklarında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Bulgularımız, ülkemizde genel populasyondaki reflü sıklığı ile karşılaştırıldığında, GÖRH açısından asemptomatik olan DM hastalarında GÖRH sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır ($p<0,05$). Bu çalışma, DM'lu hastalarda semptomlar görülmese dahi, olguların % 40'ında GÖRH saptandığını ortaya koymaktadır.

Çalışma bulgularına dayanarak, DM'lu hasta grubunda Gİ semptomların ve komplikasyonların sık olarak görüldüğü, semptomlar olmasa bile ciddi reflü ile seyreden GÖRH'nın bulunabileceği ve bu hasta grubunda GÖRH komplikasyonları açısından daha dikkatli olunması gerektiği söylenebilir.

Bu yaklaşım ile DM hastalarında diyet, yaşam tarzı modifikasyonları ve uygun farmakolojik tedavi ile GÖRH semptomları olmasa bile, hem yaşam kalitesinin düzeltilmesinin hem de GÖRH ile ilişkili komplikasyonların önlenmesinin mümkün olabileceği kanaatindeyiz.

SUMMARY

Diabetes melitus (DM) is a commonly seen chronic disease in our country and in the world. Gastrointestinal (GI) problems in DM patients are frequently seen and because they could be asymptomatic, the diagnosis and treatment of many patients could be delayed. Despite inadequate definition of underlying mechanisms of GI symptoms in patients with DM, there are findings suggesting their close relationship with peripheral neuropathy.

Gastroesophageal reflux disease (GERD) - related symptoms are common in DM patients, but the relationship of GERD and neuropathy has not been demonstrated clearly in these patients. Furthermore, GERD could have an asymptomatic course in an important portion of the patients. In this study, we aimed to evaluate the frequency of asymptomatic GERD in patients with DM.

A dyspepsia questionnaire was given to patients with the diagnosis of DM and without GERD-related symptoms, who were seen in the outpatient clinics of departments of Internal Medicine and Gastroenterology. Patients who do not have any GERD symptoms and dyspepsia were included in the study. Fasting glucose levels and HbA1c values were determined and body mass indexes (BMI) were calculated. Then, esophageal manometry was performed followed by 24-hour ambulatory pH meter testing.

When the results were evaluated, GERD was found in 40% (8/20 patients) of DM patients without GERD symptoms using 24-hour ambulatory pH meter testing. When DM patients with and without GERD were compared according to age, sex, BMI, HbA1c values and fasting blood glucose levels, there were no statistically significant differences between these patients.

Our results demonstrate that GERD frequency was significantly higher in DM patients without GERD-related symptoms when compared to the frequency of reflux observed in the general population in our country ($p<0,05$).

The results of this study suggest that GERD is seen in 40% of cases in DM patients even if there are no symptoms. Depending on the results of the study, it could be stated that GI symptoms and complications are seen frequently in DM patients, that GERD with severe reflux can be seen even if there are no symptoms and that more caution should be taken for GERD complications in this group of patients.

We believe that with this approach, diet, life style modifications and appropriate pharmacologic treatment in DM patients, even with no GERD-related symptoms, could provide a better quality of life and could prevent GERD-related complications.

KAYNAKLAR

1. Spangeus A, El-Salhy M, Suhur O, Eriksson J, Lithner F. Prevelance of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients. Scand J Gastroenterol 1999; 34: 1196–1202

2. Mayne MN. Neuropathy in the diabetic and non-diabetic populations. Lancet. 1965; 25;2(7426): 1313–6.

3. Janatuinen E, Pikkarainen P, Laakso M, Pyörala K. Gastrointestinal symptoms in middle-aged diabetic patients. Scand J Gastroenterol. 1993; 28:427–32.

4. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. Arch Intern Med. 2001; 161: 1989–1996

5. Wang X, Pitchumoni CS, Chandrarana K, Shah N. Increased prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux diseases in type 2 diabetics with neuropathy. World J Gastroenterol. 2008;14(5): 709–712

6. Enck P, Rathmann W, Spiekermann M et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. Z Gastroenterol. 1994;32(11):637-41

7. Zhao J, Frokjare BJ et al, Upper gastrointestinal sensory-motor dysfunction in diabetes mellitus. World J of Gastroenterol 2006;12(18):2846-2857

8. Vinik IA, Maser ER et al. Diabetic Autonomic Neuropaty. Diabetes Care. 2003; 26 (5):1553-1574

9. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. Am J Gastroenterol 2002; 97: 604-611

10. Abrahamson H: Gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes mellitus. J Intern Med, 1995,237:403-409

11. Lluch I, Ascaso JF, Mora F, et al. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. Am J Gastroenterol. 1999;94(4):919-924

12. Heading RC. Epidemiology of oesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol Suppl.1989; 168: 33-7.

13. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology. 1995;109(2):601-10.

14. Dodds WJ, Kahrilas PJ, Dent J, et al: Analysis of Spontaneous Gastroesophageal Reflux and Esophageal Acid Clearance in Patients with Reflux Esophagitis. Neurogastroenterology & Motility. 1990; 2:79-89.

15. Spechler SJ, Özofageal Hastalıklar, Gastroözofageal Reflü ve Komplikasyonları. Lange Güncel Gastroenteroloji Tanı ve Tedavi. Friedman SL, McQuaid KR, Grendell JH. Çeviri editörleri: Sivri B, Gönen Ö. 2007. 266-282

16. Bor S. Gastroözofajial reflü hastalığı (GÖRH). Klinik Gastroenteroloji ve Atlas'da. Editör İlter T. İzmir Güven Yayınevi. Birinci Baskı. 2011, sayfa: 219-249

17. Locke GR 3rd. Epidemiology of gastrointestinal complications of diabetes mellitus. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995;7(8):711-6

18. Murray FE, Lombard MG, Ashe J, et al. Esophageal function in diabetes mellitus with special reference to acid studies and relationship to peripheral neuropathy. Am J Gastroenterol. 1987;82(9):840-3.

19. Inzucchi ES, Sherwin RS, Tip 1 Diabetes Mellitus, Cecil Medicine , Goldmen, Ausiello, Ünal, Ç. Editörü. Ünal S. 2011 , sf. 1741-1758

20. Satman İ ve TURDEP-II Çalışma Grubu. 32. TEMH Kongresi 13-17 Ekim 2010, Antalya

21. Masharani U, German MS. Pancreatic Hormones & Diabetes Mellitus, Lange Greenspan's Basic &Clinical Endocrinology, Gardner G.D., Shoback D. 2007, sf.672-743

22. Goyal KR, Gastroesophageal Reflux Disease, Harrison textbook Principles of internal medicine . Fauci, Braunwald, Kasper. 2008 sf.1851-1852

23. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2011 Yenilenmiş 5. Baskı; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus Çalışma Grubu.

24. Lee SD, Keum B, Chun HJ, Bak YT Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus With or Without Peripheral Neuropathy. J Neurogastro-enterol Motil. 2011; 17(3): 274-8.

25. Maleki D, Locke R.G, Camilleri M et al. Gastointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. Arch Intern Med 2000;160: 2808-2816

26. Feldeman M, Shiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. Arch Intern Med. 1983;98:378-84

27. Ko GT, Chan WB, Chan JC, Tsang LW, Cockram CS. Gastrointestinal symptoms in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 1999;16(8):670

28. Zhao J, Frokjaer JB, Drewes AM, Ejskjaer N. Upper gastrointestinal sensory-motor dysfunction in diabetes mellitus. World J Gastroenterol 2006; 12(18): 2846-2857

29. Shakil A, Church RJ, Rao SS, Gastrointestinal Complications of Diabetes; Am Fam Physician. 2008;77 (12) :1697-702

30. Nishida T, Tsuji S, Tsuji M, et al. Gastroesophageal reflux disease related to diabetes: analysis of 241 cases with type 2 diabetes mellitus. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:258-265

31. Camilleri M. Clinical practice. Diabetic gastroparesis N.Engl J Med. 2007; 356(8): 820-829

32. Emral R, Diabetic Gastroparesis. Journal of Ankara Medical School. 2002; 24(3): 129-136

33. Abell TL, Bernstein RK, Cuttis T, et al. Treatment of gastroparesis: a multydisciplinary clinical review. Neurogastroenterol Motil. 2006;18(4): 265

34. M.Tuncer Gastroözofageal Reflü Hastalığı: Etyopatogenez, Semptomatoloji, Tanı ve Komplikasyonlar. İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Gastrointestinal sistem hastalıkları sempozyumu. 2001, sayfa:133-137

35. Camilleri M, Dubois D, Coulie B, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 543

36. Dent J, El-Serag HB, Wallender MA, Johansson S. Epidemiyoloji of gastroeosophageal reflux disease: a systemic review. Gut 2005; 54:710

37. Bor S, Mandiracioglu A, Kitapcioglu G, et al. Gastroesophageal reflux disease in a low –income region in Turkey. Am J Gastroenterol 2005;100: 759-65

38. Chen M, Xiong L, Chen H, et al. Prevelance, risk factors and impact of gastroesophageal reflux disease symptoms: A population based study in South China. Scand J Gastroenterol. 2005; 40: 750-67

39. Wong WM, Lai KC, Lam KF, et al. Prevelance, clinical spectrum and health care utilization of gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: A population based study. Aliment Pharmacol Ther. 2003;18: 595-604

40. Flook N, Jones R, Vakil N, Approach to gastroesophageal reflux disease in primary care. Can Fam Physician 2008; 54: 70-5

41. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, et al; for the Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults. Update 2004. Can J Gastroenterol 2005; 19(1): 15-35

42. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006; 101:1900-1920

43. Richter JE Semin, Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease Gastrointest Dis. 1997; 8(2): 75-89

44. M.Özel: Barrett özofagusunda kanser riski: Kime hangi sıklıkta takip yapalım. Barret Özofagusu: Editörler: L.Demirtürk, M. Özel. İstanbul, 2006, sayfa 20-27.

45. Tutuan R, Update in the Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease, Gastrointestin Liver Dis. 2006 Sep; 15(3): 243-7.

46. Kahrillas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008;135:1383

47. Pace F, Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux disease: a typical spectrum disease (a new conceptual framework is not needed). Am J Gastroenterol. 2004; 99: 946

48. Monnier P, Savary, M. Contribution of endoscopy to gastroesophageal reflux disease. Scand J Gastroenterol. 1984;19 (Suppl 106): 26

49. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Functional Gastrointestinal Disorders, ROME III - The Functional Gastrointestinal Disorders, Drossman AD. 2006. 420-450

50. DeVault KR, Castell DO, American Collage of Gastroenterology. Updated guidelines for diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol 2005;100:190

51. Talaie R, Forootan M, Donboli K, et al. 24-Hour Ambulatory pH-Metry in Patients with Refractory Heatburn: A Prospective Study. J Gastrointestin Liver Dis. 2009;18 (1): 11-15

52. Kim GH, Huh KC, Lee YC, et al. Normal Ambulatory 24-Hour Esophageal pH Values in Koreans-A Multicenter Study. J Korean Med Sci. 2008; 23: 954-8

53. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. J Clin Gastroenterol. 1986;8(Suppl 1):52-8.

54. Charan M, Matthew G, Katz PO. pH Testing. Atlas of gastrointestinal motility in health and disease . Crowell, Koch, Schuster. 2002: 123-135

55. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. Am J Gastroenterol. 1992; 87:1102-1111

56. Dent J, Jones R, Kahrilas P, Tralley NJ. Management of gastroeosophageal refux disease in general practice. BMJ 2001;322:344-7

57. Buzás GM. Functional dyspepsia: the past, the present and the Rome III classification. Orv Hetil. 2007 Aug 19;148(33):1573-9

58. Revicki DA, Wood M, Maton PN, Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. Am J Med. 1998;104: 252-58

59. Wahlqvist P. Symptoms of gastroesophageal reflux disease, perceived productivity, and health-related quality of life. Am J Gastroenterol 2001; 96: 57-61.

60. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. Am J Dig Dis. 1976; 21: 953-956

61. Master RF, Pfeifer MA, Dorman JS, et al. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Arch Intern Med. 1990;150:1218-22

62. Pace F, Bollani S, Molteni P, Bianchi Porro G. Natural history of gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD) - a reappraisal 10 years on. Dig Liver Dis. 2004 Feb; 36(2):111-5.

63. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. N Engl J Med 2006; 354: 2340-2348

64. El-Serag HB, Graham DY, Satia JA, Rabeneck L. Obesity is an independent risk factor for GERD symptoms and erosive esophagitis. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1243-1250

65. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. Ann Intern Med 2005; 143: 199-211.