

# Gastrik ve enterik nöropati tedavisinin yönetimi

Prof Dr Alpaslan Kemal Tuzcu  
Dicle Üniversitesi Endokrinoloji B.D

# Sunum planı

- \* Giriş
- \* Gastroparesis tedavisi
  - \* Diyet
  - \* Prokinetik ilaçlar: metcloporopamid, domoeri don, eritromisin
  - \* Alternatif ilaçlar
  - \* Anti-emetik ilaçlar
  - \* Botox tedavisi
  - \* Gastrik elektriki stimulasyon
  - \* Cerrahi yöntemler
- \* Bağırsak disfonksiyonu
- \* Konstipasyon,diare
- \* Karın ağrısının tedavileri
- \* Sonuç

# Giriş

- \* Gastrointestinal semptomlar toplumda yaygındır
- \* Erişkinlerin %10-20'si fonksiyonel gastrointestinal fonksiyonel bozukluklardan yakınıdır(1)
- \* Gastrointestinal sistemin bütün bölümlerindeki şikayetlerin tip-1 ve tip-2 diyabetik hastalarda çok sık olduğu ve kötü glisemik kontrol ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (2).
- \* Gastrointesitinal sistemde otonomik bozukluğa bağlı bütün bölümler etkilenir ancak en göze çarpan mide ve bağırsak disfonksiyonudur.

1.Lovell RM, Ford AC Clin Gastroenterol Hepatol 10:712–721.e4(2012)

2.Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Arch Intern Med 161:1989–1996

# Giriş

- \* Otonomik nöropatiden şüphe edilirse gastrointestinal fonksiyon testleri uygulanır.
- \* Tedavinin en önemli parçası **İYİ GLİSEMİK KONTROL**'e ulaşmak ve sürdürmek olmalıdır.

# İlaçlara bağılı mide boşalması gecikmesi

- \* Narkotikler
- \* Anti-kolinergikler
- \* GLP-1
- \* Amilin analogları

# Gastroparesiz /Diyet tedavisi

- \* Diğer tedavilerden bağımsız bir şekilde tedavinin temelini oluşturur.
- \* Genel olarak küçük porsiyonlarda ve sık yemek kuraldır
- \* Fazla yağlı ve fazla liflilerden uzaklaşılmalıdır.
- \* Yiyeceklerin boyutlarında küçük olması gerekir. (1)
- \* Diyetisyen yardımı ile hem bu şartlar sağlanmalı hem de günlük enerji ihtiyacı karşılanmalıdır.
- \* Hastaların çoğu diyetisyen yardımı olmadan bu tedaviyi sürdüremeyebilir(2).

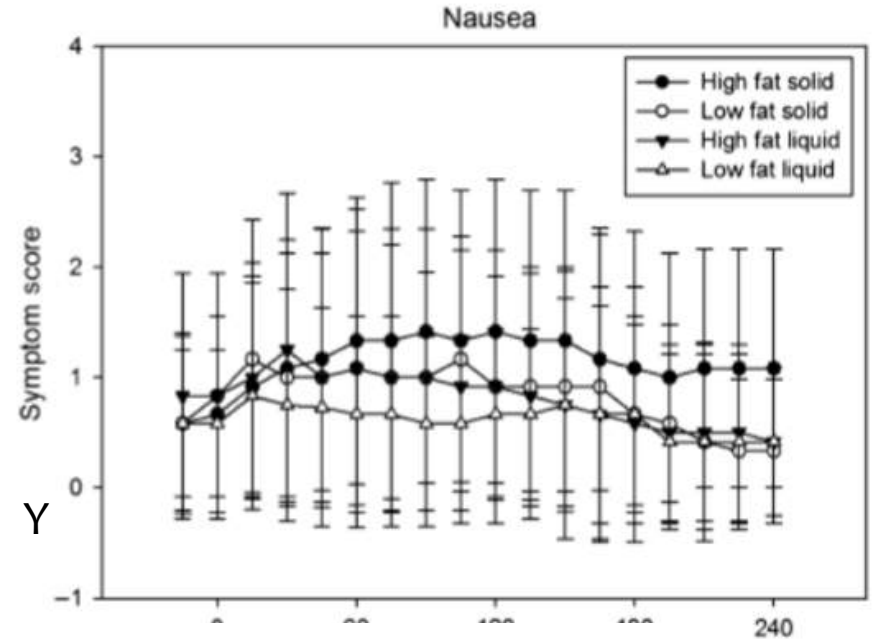
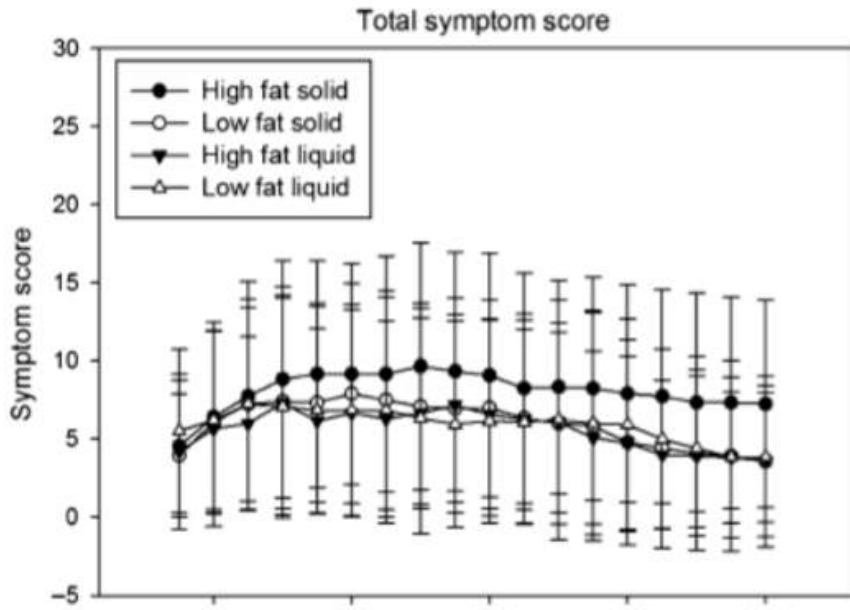
1-Abrahamsson H Gut 56:877-883(2007)

2-Parkman HP, Yates KP, Hasler WL et al) Gastroenterology 141:486-498, 498.e1-7 (2011)

# Diyet tedavisi

- \* Yağlı yiyecekler kolesistokinin salgılarına buda mide boşalmasını geciktirir.
- \* Düşük yağlı ve kompleks karbohidratlı yiyecekler tercih edilir.
- \* Günde 4-5 öğün ayarlanabilir.
- \* Liften zengin gıdalar bezoar oluşumunu arttırabilir.
- \* Alkol ve karbonize içeceklerden uzak kalınmalıdır.

# Farklı yiyeceklerin etkileri



Yüksek yağlı katı yiyecekler en az tolere edilirken yağdan fakir sıvı yiyecekler en uygun yiyecekler olarak gözlenmiştir.





# Prokinetik ilaçlar

- \* Metcloporopamid
- \* Domperidon
- \* Eritromisin

# Prokinetik ajanlar

- \* Gastrik antral kontraktiliteyi arttıırırlar
- \* Gastrik disritmiyi düzeltirler
- \* Metklopramid ve domperidonun ayrıca anti-emetik etkisi de vardır.
- \* Genellikle yemeklerden 30 dakika önce verilir.
- \* Akşam yatma zamanına da doz eklenir buda gece kalan yiyeceklerin boşaltılmasına katkı sunar
- \* Anti-kolinerjik ilaçlar prokinetik ilaçların etkisini azaltabilir.

# Gastroparesis/Farmakolojik Tedavi

- \* İlaçların çoğu 4 haftalık çalışmalar ve düşük hasta sayıları ile yapılmıştır. Bu tedavilerin çoğunun gastrik boşalma zamanına etkisinin olup olmadığını bilmiyoruz(1).
- \* En çok kullanılan ajan metoclopropamidir

# Metclopramid

- \* Metklopropamidin plaseboya göre gastrik boşalma zamanını kısalttığı gösterilmiştir(1,2,3,4).

1-Snape WJ Jr, Battle WM, Schwartz SS, Braunstein SN, Goldstein HA, Alavi A () Ann Intern Med 96:444-446 (1982)

2-McCallum RW, Ricci DA, Rakatansky H et al) Diabetes Care 6:463-467(1983

3-Ricci DA, Saltzman MB, Meyer C, Callachan C, McCallum RW J Clin Gastroenterol 7:25-32 (1985)

4-Perkel MS, Moore C, Hersh T, Davidson ED (1979) Dig Dis Sci 24:662-666 (1979)

# Metclopramid

- \* Hem prokinetik hemde anti-emetik etkisi vardır
- \* İntrensik kolinerjik nöronlardan asetilkolin salınmasını sağlar
- \* Periferik dopamin reseptörlerini bloke eder.
- \* Dopamin mide kaslarının kontaktilitesini inhibe eder.
- \* Özafagus kontraksiyonlarının amplitidunu arttırır.
- \* Diyabetik hastalarda ilk bir ay tedavi ile mide boşalmasını hızlandırır ancak bir aydan sonra anti-emetik etki ile semptomları düzeltmeye devam eder.

# Metclopramid /Doz

- \* Yemeklerden yarım saat önce ve gece yatarken 10 mg cevap alınmaz ise 20 mg dozunda reçete edilir.



13	DB, PC, PG, RCT	28: 5 DM, 4 PSG, 19 IG	10 mg QID	3 wk	Improved symptoms by 29%
15	PC, RCT	18 DG	10 mg QID	3 wk	Improved symptom score by 29%, improved GE by 25%
16	DB, PC, XO, RCT	13 DG with GE accelerated by metoclopramide	10 mg QID	3 wk/arm	Improved symptoms with mean reduction of 52.6%
17	DB, RCT, domperidone controlled	45 DG	10 mg QID	4 wk	Improved symptoms by 39%; similar efficacy with domperidone, which had fewer AEs
18	DB, XO, erythromycin-control RCT	13 DG	10 mg TID	3 wk/arm	Both treatments accelerated GE compared with baseline and improved symptoms score
56	Open	1 DG	15 mg QID	6 mo	Improved symptoms, GE liquids, antral contraction frequency
57	Open	10 GI symptomatic (N,V) type 1 DM; 6 asymptomatic T1DM, 18 controls	10 mg once	acute	Improved GE solids



*Abbreviations:* AE, adverse events; DB, double-blind; DG, diabetic gastroparesis; DM, diabetes mellitus; GE, gastric emptying; GI, gastrointestinal; IG, idiopathic gastroparesis; N, nausea; PC, placebo-controlled; PG, parallel group; PSG, postsurgical gastroparesis; QID, 4 times a day; RCT, randomized controlled trial; TID, 3 times a day; T1DM, type 1 diabetes mellitus; V, vomiting; XO, crossover.

*From* Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(1):18-37; with permission.



# Metclopramid/yan etki

- \* Olguların %30'unda gözlenir.
- \* Uyuşukluk
- \* Halsizlik
- \* Mental depresyon
- \* Huzursuzluk
- \* Ajitasyon
- \* İrritabilite
- \* Akathisia
- \* Prolaktin düzeylerinde yükselme.
- \* Parkinson benzeri semptomlar
- \* Tardiv diskinezi

# Metclopramid/yan etki

## Nöroleptiklere bağı Tardiv Diskinezi Distoni



Tardiv diskinezi bu ilacın en korkulan yan etkisidir.

Anormal dil hareketleri, çenenin buruşması, çiğneme gibi kontrol dışı kas hareketleri bulunmaktadır.

Tardiv diskinezi %0,2 ile-%2 civarında gözlenir

Bu yan etki nedeniyle ilacın kısa bir dönem için kullanımı önerilmektedir(FDA.EMA)

# Metoclopramid

- \* Metoclopramid genel olarak CYP2D6 üzerinden daha az olarakta CYP3A4 ve CYP1A3 ile metabolize olur.
- \* %30 değişmeden idrarla atılır
- \* Bazı ilaçların yarı ömürlerini uzatabilir;
- \* nöroleptik ilaçların **haloperidol, thiorazide, klorpromazin, perfenazin, ve risperidon'un** extrapramidal etkilerini arttırır.

# Gastroparesis/Farmakolojik Tedavi

- \* Bulantı ve kusmanın eşlik ettiği gastroparesis kullanılan alternatif bir tedavi seçeneğide domperidondur.
- \* Bu ilaç metklopropamid ile aynı etkinliğe sahiptir ve yan etkileri daha azdır(1)

# Domperidon

- \* Benzimidazol derivesidir.
- \* Dopamin tip-2 reseptör antagonistidir.
- \* Metclopramid ile benzer etkileri gösterir.
- \* Gastro-duedonal kontraksiyonları arttırır ve koordinasyonu kuvvetlendirir.
- \* Kan beyin bariyerine geçmez bundan dolayı extrapramidal etkileri yoktur.

# Domperidon

- \* Primer olarak diyabetik gastroparezide çalışılmıştır.
- \* Hem solid hem de sıvıların boşalmasına etkilidir.
- \* Anti-emetik etkisi vardır.
- \* Bazı çalışmalar gastrik boşalma üzerine olan etkilerinin 6 hafta sonra kaybolduğunu bildirmişlerdir.
- \* Kronik bulantı kusma üzerine olan etkilerinin uzun süre devam ettiği belirtilmiştir.

# Domperidon ile ilgili çalışmalar

Reference #	Type of Study	N, Cause	Duration	Symptom Improvement vs Baseline (Open) vs Placebo (RCT)	Δ Gastric Emptying	Adverse Effects
58	Open, 10 mg QID	3 DG	1 wk	Yes, not quantified	Improved, not quantified	NA
59	Open	12 IG; 3 DG, 2 PSG	48 mo	68.3% ( $P < .05$ )	34.5% ( $P < .05$ )	↑ Prolactin (100%), symptoms (17.6%)
60	Retrospective	57 DM	377 d	70% patients improved	NA	16%
61	Open	6 DG	6 mo	79.2% ( $P < .01$ )	26.9% (NS)	NA
62	Open	12 DG	Single oral dose	Chronic oral administration (35–51 d) reduced symptoms	↑ Solid and liquid emptying ( $P < .005$ )	NA
63	RCT, PG, withdrawal study	208 DG: 105 DOM, 103 PLA	4 wk	53.8% lower overall score with domperidone ( $P = .025$ )	NA	2%–3% ↑ prolactin, similar to placebo
64	RCT, PC, XO	13 DG	8 wk	↓ In symptom frequency and intensity vs placebo ( $P < .03$ )	NA	NA
65	RCT, PC, XO	6 DG	Single 10 mg IV	NA	↑ Homogenized solid emptying	NA
66	RCT, PC, XO	8 IG; 3 DG	4 wk	No overall benefit compared with placebo; 2 of 3 DM improved	NA	Gas pains, skin rash
67	RCT, PG vs cisapride, 14 per group	Total 31 pediatric DG; 3 excluded for poor compliance	8 wk	Domperidone improved vs baseline ( $P < .001$ ); domperidone vs cisapride ( $P < .01$ )	Domperidone significantly more effective than placebo in reducing the gastric emptying time measured by ultrasonography	None recorded
17	RCT, PG, vs metoclopramide	95 DG	4 wk	41.19% improved vs baseline (NA); NS vs metoclopramide	NA	CNS effects more severe and common with metoclopramide: somnolence, mental acuity (49% metoclopramide vs 29% DOM)

**Abbreviations:** CNS, central nervous system; DG, diabetic gastroparesis; DM, diabetes-mellitus; DOM, domperidone; IG, idiopathic gastroparesis; IV, intravenously; NA, not assessed; NS, nonsignificant; PC, placebo-controlled; PG, parallel group; PLA, placebo; PSG, postsurgical gastroparesis; QID, 4 times a day; RCT, randomized controlled trial; XO, crossover.

# Domperidon/yan etki

- \* Kardiyak anomaliler ve ani ölüm bildirilmiştir
- \* FDA onayı yoktur
- \* Domperidon Qt'i süresini uzatabilir.
- \* Qt süresi erkeklerde **>470ms** kadınlarda **>450ms** ise tedavi verilmemelidir.
- \* Metclopramid de olduğu gibi domperidon da CYP2D6 inhibe eder.



# Eritromisin

- \* Eritromisinde motilin reseptör agonistidir ve mide boşalmasını hızlandırır, semptomları azaltır. Etkinliğide metklopropamid kadardır(1,2).
- \* Motilin de antral kontraktileteyi arttırır
- \* Mide boşalmasını arttıran en potent ajandır.
- \* Gastroparezis alevlenmelerinde IV uygulamasının çok daha etkili olduğu bildirilmiştir

1.Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G et al N Engl J Med 322:1028–1031(1990)

2. Erbas T, Varoglu E, Erbas B, Tastekin G, Akalin S Diabetes Care 16:1511–1514(1993)

# Eritromisin

- \* Oral doz yemeklerden 30 dakika önce 100-125 mg başlangıç dozu
- \* Sık kullanılan doz 250 dozunda günde üç kez.
- \* Suspansiyon formu tercih edilebilir
- \* ABT-229 isminde bir motilin reseptör agonisti geliştirilmiştir ancak diyabetiklerdeki etkinliği eritromisin kadar iyi değildir.

# Eritromisin

- \* Eritromisin ilaç ilaç etkileşimine neden olabilir.
- \* CYP3A4 enzim sistemi ile yıkıldığından **diltiazem ve verapamil** ile kombine kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.
- \* Bu kombinasyon ani kardiyak ölüme neden olabilir.

# Eritromisin yan etki

- \* Bulantı
- \* Kusma
- \* Abdominal ağrıdır.

# Diğer makrolitler

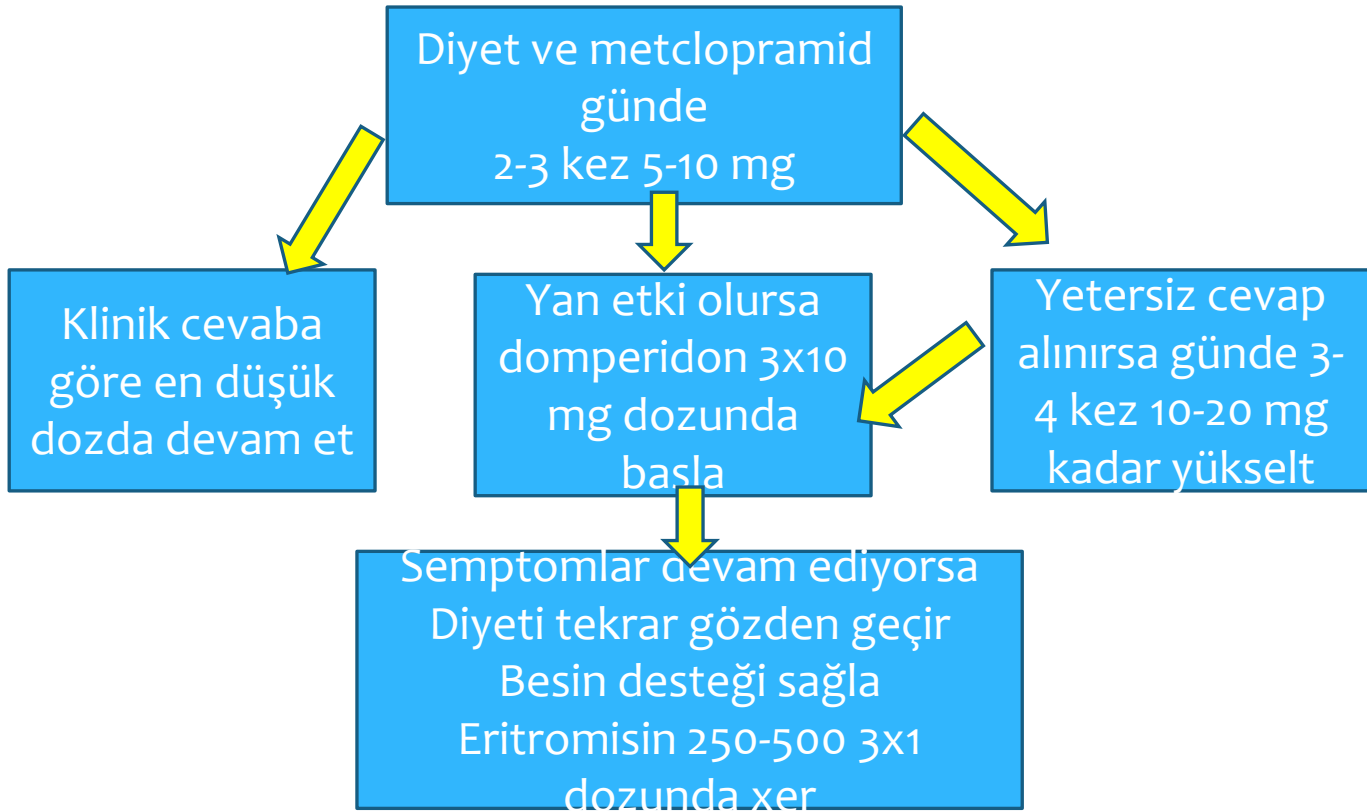
## Azitromisin ve Klaritromisin

- \* Her ikisi de mide boşalmasını hızlandırır.
- \* Randomize kontrollü çalışmaları yoktur.
- \* Bu ilaçlar kullanılacaksa özellikle bu ilaçlar
  - \* Taşifilaksi,
  - \* Kardiak risk
  - \* Antibiyotik rezistansı açısından izlenmelidir.

1-Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE, et al. J Neurogastroenterol Motil 2010;16(4):407-13.

2-Bortolotti M, Mari C, Brunelli F, et al Dig Dis Sci 1999;44(12):2439-42.

# Gastroparesisde prokinetik tedavi algoritması





# Betanehol

- \* Non-spesifik kolinerjik reseptör agonistidir.
- \* GI kanalda kontaksiyonların amplitidini artırır.
- \* Ancak kontraksiyonların koordiasyonunu sağlayamaz
- \* Gerçek bir prokinetik ajan değildir ancak diğer prokinetik ajanlarla kullanılsa etkili olabilir
- \* Yan etkisi tükürük artışı, görmede bulanıklık abdominal kramp ve mesanede kasılma.



# Gastroparesis/Gelecek ilaçlar

- \* Gelecekte bu endikasyonda kullanılmak üzere
  - \* Antibiyotik etkisi olmayan motilin reseptör agonisti
  - \* Ghrelin receptor agonistleri
  - \* Serotonin subtip 4 (5-HT<sub>4</sub>) reseptör agonistleri(örn:prucaloprid, Velusetrag,naronaprid )

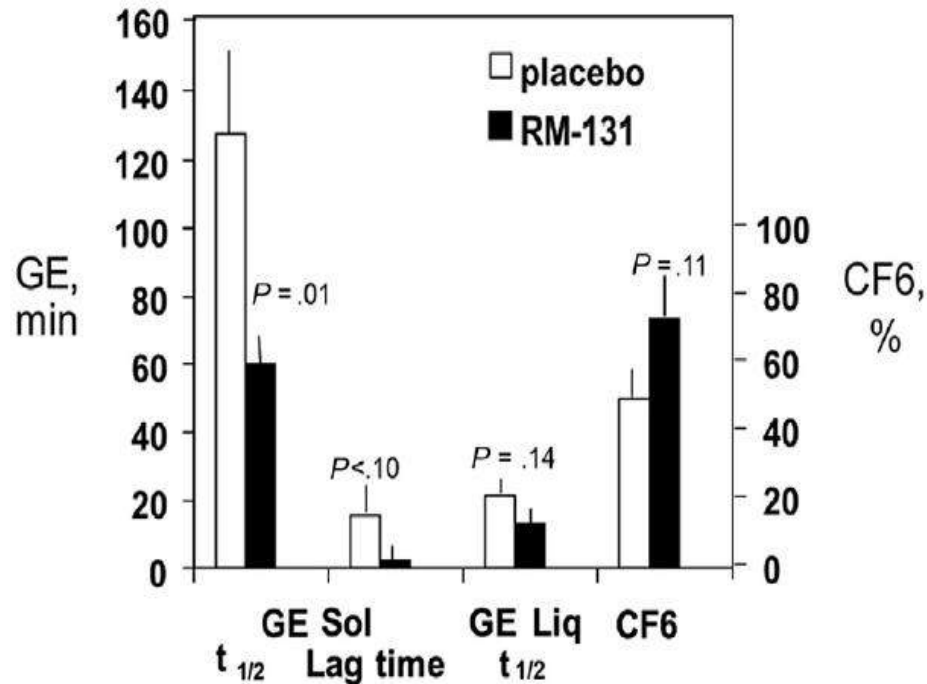
# Gastroparesis/Gelecek ilaçlar

- \* Asetilkolin esteraz inhibitörleri (fizostigmin, pridostigmin neostigmin)
- \* Alfa-2 adrenerjik agonist (klonidin)
- \* D2 reseptör agonist/asetilkolin esteraz inhibitörleri (birlikte)
- \* Bu ilaçları bu endikasyonlarda kullanılmak üzere faz 2-3 çalışmaları sürmektedir. Bu ilaçların hiç biri reçetelenecek ilaç halini almamıştır(1)

# Relamorelin

- \* Ghrelin antagonistidir.
- \* Ghrelinden daha stabil, yarı ömrü daha uzun ve daha potenttir.
- \* Tip-1 diyabetik ve tip-2 diyabetik gastroparezili hastalarda mide boşalmasını arttırır.
- \* Semptomlarda düzelmeler yapar.
- \* Yan etkileri: hiperhidroz, baş dönmesi, abdominal ağrı, kramp, hipotansiyon ve acıkmadır .

# Relamorelin



**Fig. 3.** Effects of Relamorelin (RM-131) in patients with type 2 diabetic gastroparesis with previously documented delayed gastric emptying (GE). CF6, colonic filling 6 hr; Liq, liquid; Sol, solid. (From Shin A, Camilleri M, Busciglio I, et al. The ghrelin agonist RM-131 accelerates gastric emptying of solids and reduces symptoms in patients with type 1 diabetes mellitus. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(11):1453–59; with permission.)

# Ulimorelin (TZP-102)

- \* Bir ghrelin reseptör agonistidir
- \* Mide boşalmasını ve semptomları düzelttiği bildirilmiştir.
- \* Faz2a çalışmaları yapılmıştır plasebo kontrollü çalışmalardan sonra durumu ortaya çıkacaktır.

# Anti-emetik ilaçlar

- \* Özellikle bulantı ve kusmanın baskın olduğu vakalarda mide boşalmasını hızlandırmadıkları hatta geciktirdikleri halde anti-emetik ilaçlar semptomları düzeltmek için kullanılabilir.
- \* 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti (örn: ondansetron, granisetron)
- \* Dopamin antagonistleri (örn: Proklorperazin, trimetbenzamid, promethazin)
- \* Trisiklik antidepresanlar( örn:amitriptilin ve nortriptilin)
- \* Kannabinoidler (örn: drabinol)
- \* Antihistaminikler (örn: cyclizin, dimenhidrinat, difenhidramin ve meklizin)
- \* Nörokinin (NK-1) antagonistleri (aprepitant) vaka düzeyinde)

# Psikotik ilaçlar

- \* Trisiklik anti-depresanlar fonksiyonel kusma ve gastroparesiste bir miktar yarar gösterirler anti-kolinergic etkileri olması nedeniyle etkileri sınırlıdır
- \* Amiltriptilin yerine daha çok desipramin ve nortriptilin tercih edilir.

GİTMEDİŞİMİZ DOKTOR KALMADI...  
SON ÜMİDİMİZ SİZSİNİZ...

ABİ VALLA İLK ŞANA  
GELİCEKTİK...

OH, BENDEN ÖNCE Bİ SÜRÜ  
DOKTORA GİT... EN SON BANA  
GEL...

GİDİN BURDAN DİNLEMEK  
İSTEMİYORUM. GİDİN!..  
ÜHÜ  
ÜHÜ!





# Alternatif tedaviler

- \* Hiperglisemisinin induklediği gastrik disritmilerde in geleneksel tıbbında kullanılan **zencefil** kullanılabilir.
- \* Akupunktur (**el bileği** ve patella **Zusanli** noktası)



# Refrakter Gastroparesis

- \* Bir çalışmada tedaviye bir prokinetik ajana cevap vermeyen bir grup hastanın %74 diğer bir ajana cevap vermiş geri kalan hastalar ise hiçbir tedaviye cevap vermemiş.
- \* Tip -1 diyabetik hastalar refrakter gastroparesis daha yatkındır.

# Refrakter Gastroparesisde tedavi

- \* Venting gastrostomi
- \* Feeding jujenostomi
- \* Gastrik elektriki stimulasyon
- \* Pitora botox uygulaması
- \* Subtotal gastrik gastrektomi ve roux-en-Y diversiyon genellikle tercih edilir.

# GASTROPAREZİDE TEDAVİ BASAMAKLARI



# Venting gastrostomi

- \* Gastrostomi yerleştirmek: bu tp beslenmek için değil daha çok mideyi dekompresyonu için kullanılır.
- \* Őimdilerde çok az kullanılmaktadır
- \* Gastrik elektriki stimulasyon bunun yerine uygulanmaktadır.

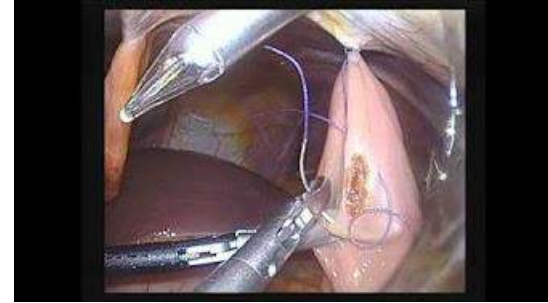
# Feeding jujenostomi

Beslenme amaçlı yapılır

Sıvı ve ilaçların verilmesini sağlar

Diyabetikler dikkatli uygulanırsa glisemi üzerine olumlu etkisi olur.

Laparoskopik veya endoskopik yerleştirilir.



# Botulinum enjeksiyonu

- \* Yapılan çalışmalarda diyabetik gastroparezili hastaların çoğunda pylorda artmış tonik kasılmalar (pylorospazm) olduğu bildirilmiştir.
- \* Botulinum toksini kolinerjik terminallerdeki nörotransmitter salınımı bloke eder. Akalazya tedavisinde kullanılır.
- \* Pylora botolinium toksini enjekte edildiğinde mide boşalmasının hızlandığı ve pylorik kontraksiyonların azaldığı ve semptomların düzeldiği gözlenmiştir.

# Botulinum toksin enjeksiyonu

- \* Mide boşalmasında hafif bir düzelme ve semptomlarda ise orta düzeyde bir düzelme gözlenir.
- \* Plasebo kontrollü çalışmalarda botulininum kullanımının mide boşalmasını hafif arttırdığı ancak semptomlarda anlamlı bir düzelme gözlenmediği bildirilmiştir.



# Botulinum enjeksiyonu ile ilgili çalışma sonuçları

**Table 6.** Systematic review of studies on botulinum toxin injection into the pylori sphincter for treatment of gastroparesis

Reference #	Type of study	Dose of botulinum toxin	N, Etiology	Duration of follow-up	Outcome/Result	Δ Gastric emptying
(121)	Open label	80 U	1 DG	4 months	Symptoms improved	GE improved by 33%
(122)	Open label	200 U	3 DG	4–10 weeks	Symptoms improved	
(123)	Open label	200 U	1 DG	4.5 months	Symptoms improved	GE improved by 43%
(124)	Open label	100 U	6 DG	6 weeks	Symptoms decreased by 55% at 2 and 6 weeks	GE improved by 43% at 2 and 6 weeks
(125)	Open label	200 U	8 DG	12 weeks	Symptoms improved by 58%	GE improved in 50% of patients
(126)	Open label	80–100 U	10 IG	4 weeks	Symptoms improved by 38% at 1 month	GE improved by 48% at 1 month
(127)	Open label	100 U	20 Total: 3 DG, 17 IG	1 month	Symptoms improved by 29% at 1 month	GE of solids improved by 35% at 1 month
(128)	Open label	200 U	8 DG	12 weeks	Symptoms improved in 50% of patients	
(129)	Open label	100–200 U	63 Total: 26 DG, 35 IG	Mean 9.3 weeks	Symptoms improved in 42.9% of patients	
(130)	Open label	100 U	20 Total: 3 DG, 17 IG	4 weeks	Symptoms improved	GE of solids improved
(131)	Randomized, double-blind, placebo-controlled	100 U	23 Total: 2 DG, 19 IG	4 weeks	Symptoms improved similar to placebo response	GE improved
(132)	Randomized, double-blind, placebo-controlled	200 U	32 Total: 18 DG, 13 IG	4 weeks	Symptoms improved similar to placebo response	GE improved
(133)	Open label	100–200 U	179 Total: 81 DG, 82 IG, 16 PSG	1–4 months	Symptoms improved in 51.4% of patients; responses depended on the dose	

Updated from reports by refs. (64) and (134).

DG, diabetic gastroparesis; IG, idiopathic gastroparesis; PSG, postsurgical gastroparesis; GE, gastric emptying.

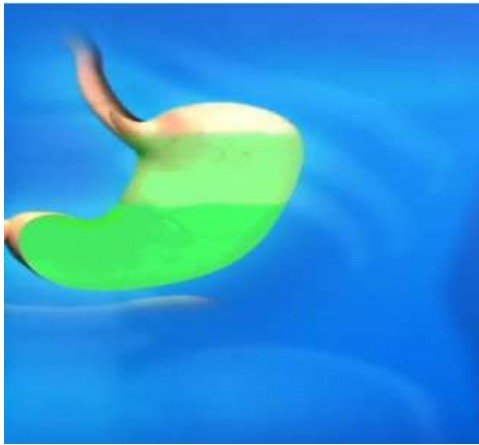




*Aidem Sönmez*



# Gastrik elektriki stimulasyon



# Gastrik elektriki stimulasyon

- \* Büyük kurvatur hizasındaki mide kasının içine elektrotlar laparoskopik ve laparotomi ile yerleştirilir.
- \* İki adet elektrot kablosu mide mukozasına yerleştirilir.
- \* Kablolar peritoneal fasiaya kadar yürütülür ve burada subkutan doku altına yerleştirilimiş pulse jeneratörü ile ilişkilendirilir.
- \* Bu elektrotlar karında subkutan dokuya yerleştirilimiş pacemaker ile birleştirilir.
- \* alışmalar diyabetiklerde daha iyi sonuç verdiği özellikle bulantı kusma üzerine olumlu etkileri olduğunu düşündürmektedir.
- \* Bir yılı aşan çalışmalarda düzelmenin daha iyi olabileceği düşünülmektedir.

# Gastrik elektriki stimulasyon

- \* FDA tarafından olay almış cihazlar vardır(1-3).
- \* Refrakter vakalarda kullanılmaktadır
- \* Özellikle bulantı kusma üzerine olan etkileri en iyidir.
- \* Uzun dönem klinik takipli hastalarda bu cihazın pozitif etkinliği saptanmıştır(4).

1-Abell T, McCallum R, Hocking M et al Gastroenterology 125:421-428 (2003)

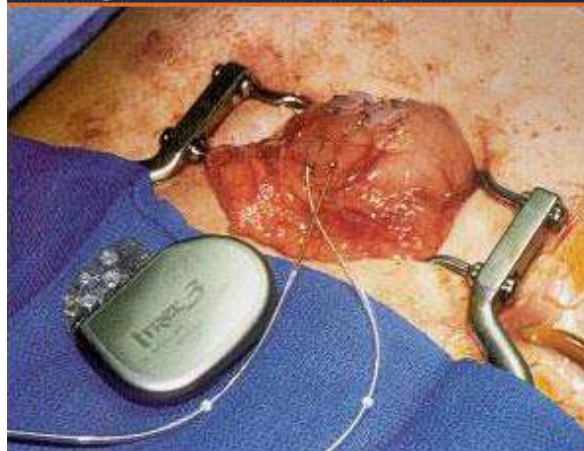
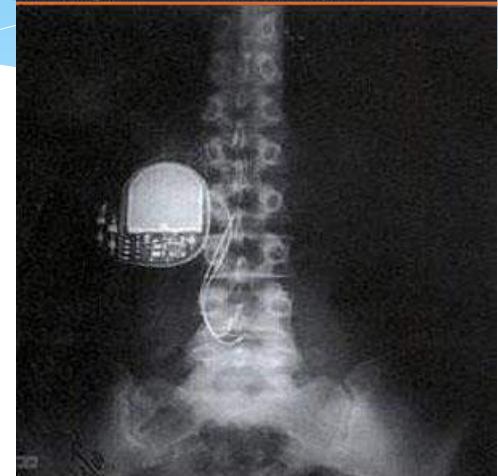
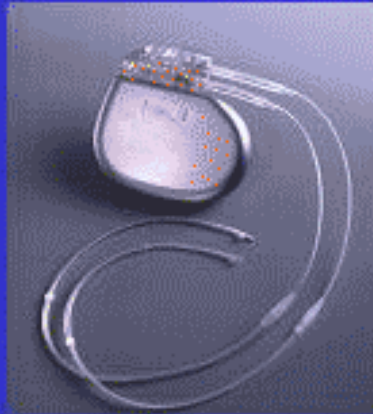
2-.bell TL, Van Cutsem E, Abrahamsson H et al Digestion 66:204-212(2002).

3-McCallum RW, Snape W, Brody F, Wo J, Parkman HP, Nowak T Clin Gastroenterol Hepatol 8:947-954(2010)

4-McCallum RW, Lin Z, Forster J, Roeser K, Hou Q, Sarosiek I Clin Gastroenterol Hepatol 9:314-319.e1(2011)

## Stimulation System

- Implantable neurostimulator:  
Medtronic Itrel3 (model 7425G)
- Neuromuscular leads (2):  
Medtronic model 4301
- Stimulation Parameters
  - Amplitude: 5 milliamps
  - Pulse Width: 330  $\mu$ sec
  - Rate: 14 hz
  - Cycle On Time: 0.1 sec
  - Cycle Off Time: 5.0 sec



# Gastrik elektriki stimulasyon /komplikasyonlar

- \* Komplikasyonlar özellikle peri-operatif peryotta oluşur ancak herhangi zamanda da oluşabilir.
  - \* Karın içindeki kablolardan dolayı strongulasyon oluşmasıdır. Bu karın ağrısına neden
  - \* Fokal ağrı ve jeneratörün yerleştirildiği ceb ile ilgili problemleren (sellülit, sütürlerde kopma), sık komplikasyonlardır.
  - \* Pulse jeneratörün pozisyonunu bozulması veya ters dönmesi komplikasyonları olabilir.
  - \* Jeneratörün akımında kaçak olabilir ve abdomen duvarında kramplar olabilir.
  - \* Teknik sorunlar olabilir.



Study description	Subjects	Results of endpoints	Study details and comments
<b>Randomized controlled trials (RCT)</b>			
<p>1. Abell et al. (2003): international multicenter study; crossover RCT phase (1 month GES-ON vs GES-OFF) occurred immediately after laparotomy; open unblinded phase for 10 months [29]</p>	<p>33 pts (17 D-GP, 16 I-GP), mean age 39 years, 73 % females</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT phase: 50 % ↓ in vomiting frequency with GES-ON for combined group but no differences within D-GP and I-GP subgroups; more pts preferred GES-ON than GES-OFF in combined group</li> <li>• Open phase: ↓ vomiting frequency, symptom severity, and HQOL at 6 and 12 months compared to baseline; GET improved at 12 months</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consisted of pts with severe gastroparesis (17 median vomiting episodes/week)</li> <li>• Recovery from laparotomy may have affected the randomized phase</li> </ul>
<p>2. McCallum et al. (2010): US multicenter study; GES-ON for 6 weeks after laparoscopy; crossover RCT phase (3 months GES-ON vs GES-OFF); open phase for 4.5 months [27]</p>	<p>55 pts with D-GP, mean age 38 years, 66 % females</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT phase: no differences in vomiting frequency and symptom severity</li> <li>• Open phase: 68 % ↓ in vomiting frequency at 12 months compared to baseline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GES-ON for 6 weeks after laparoscopy likely affected RCT results</li> <li>• 74 % of pts completed RCT phase; 70 % completed 1-year follow-up</li> </ul>
<p>3. McCallum et al. (2013): US multicenter study; GES-ON for 6 weeks after laparoscopy; crossover RCT phase (3 months GES-ON vs GES-OFF); open phase for 4.5 months [28••]</p>	<p>32 pts with I-GP, mean age 39 years, 81 % females</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT phase: no differences in vomiting frequency and symptom severity</li> <li>• Open phase: 87 % ↓ in vomiting frequency at 12 months compared to baseline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GES-ON for 6 weeks after laparoscopy likely affected RCT results</li> <li>• 78 % of pts completed RCT phase; 65 % completed 1-year follow-up</li> </ul>
<b>Unblinded studies with &gt;50 pts<sup>a</sup></b>			
<p>1. Anand et al. (2007): consecutive pts with refractory GP from three referral centers; median f/u 48 months [32]</p>	<p>156 pts (32 D-GP, 107 I-GP, 17 postsurg-GP), mean age 42 years, 79 % females</p>	<p>Results at last f/u visit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ Vomiting frequency scores and TSS</li> <li>• HQOL improved</li> <li>• GET improved</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criteria for GES selection unclear, 73 % of “consented” pts had GES implantation</li> <li>• Lost-to-follow-up data not provided</li> </ul>
<p>2. McCallum et al. (2011): selected pts with refractory GP from single center; median f/u 56 months [33]</p>	<p>221 pts (142 D-GP, 48 I-GP, 31 postsurg-GP), median age 38 years, 74 % females</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 53 % ↓ in TSS</li> <li>• No improvement of GET except for postsurg-GP pts</li> <li>• 89 % of jejunostomy tubes were removed</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Criteria for GES selection unclear D-GP and postsurg-GP pts did better than I-GP pts</li> </ul>
<p>3. Timratana et al. (2013): selected pts with refractory GP from single center; median f/u 27 months [34]</p>	<p>113 pts (55 D-GP, 58 I-GP), mean age 40 years, 84 % females</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ Nausea, vomiting, and pain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D-GP and I-GP results similar</li> <li>• Symptom assessment was not standardized</li> </ul>
<p>4. Brody et al. (2015): selected pts with refractory GP from single center; median f/u 27 months [35]</p>	<p>79 pts (37 D-GP, 42 I-GP), mean age 43 years, 84 % females</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ TTS functional and pain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline TTS available in only 76 % of pts</li> </ul>

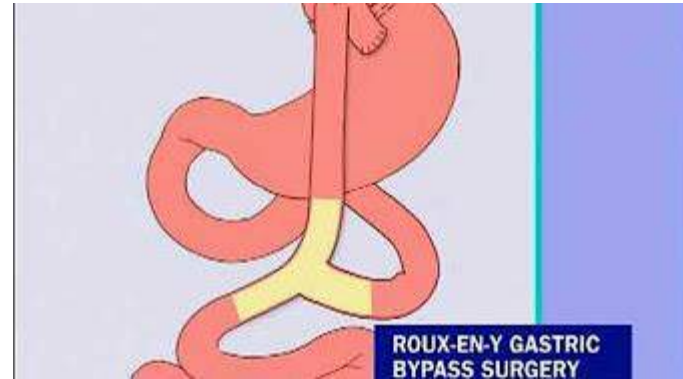


# Cerrahi tedavi

- \* Bu hastalarda cerrahi en son tercih olarak tercih edilir.
- \* Genellikle parsiyel gasrektomi ve **Cesar** Roux-en-Y gastrojujenostomidir.



en



# Cerrahi tedavi

- \* Son tercih edilecek tedavi olarak belirlenmelidir. Bu konuda deneyimli tercihler daha önemlidir.
- \* Gastrostomi bulantı, kusma, ağrı şişkinliği azaltmak için kullanılır
- \* Jujenostomi ise hidrasyonu, beslenmeyi ve glisemik kontrolü düzeltmek için kullanılır
- \* Subtotal ve total gastrektomi son seçenek olarak ciddi refrakter gastroparezilerde ve post-operatif gastroparezilerde uygulanır.

- \* 5.4 Surgical Therapy
- \* Most trials of surgical procedures for re-refractory gastroparesis are small, uncontrolled retrospective, with very limited post-surgical
- \* follow-up. Therefore, these procedures should be regarded as a last resort, and should ideally be performed in centres with experience in managing
- \* such patients.[173]Gastrostomy may be performed to relieve nausea, vomiting, pain and bloating, whereas jejunostomy is indicated to

# Cerrahi tedavi

- \* 4 hastalık bir Tip-1 diyabetiklerden oluşan bir seride hastalara gastrektomi (%70 oranında, antrum ve pylor rezeke edilmiş ve duodenum kapatılmış ve hastaya Roux-en-Y ameliyatı uygulanmış ve bu vakalardan 3'ünde tedaviye cevap alındığı bildirilmiş.

# GES+ pylroplasti

TSS, total symptoms score; GES, gastric electrical stimulation; PP, pyloroplasty; ID, idiopathic; DM, diabetes mellitus; P-V, postvagotomy; F/U, follow up. *P*-value compares baseline and follow-up data.

**Table 3** Gastric emptying test (GET) results with median retention of the study meal at 2 and 4 h in subgroups of gastroparetic (GP) patients before and after surgical treatment

Etiology Therapy group	GET(2 h)			GET(4 h)		
	Baseline	F/U	Improvement	Baseline	F/U	Improvement
<b>DM</b>						
GES ( <i>n</i> = 9)	78	73	7%; ns	59	49	17%; ns
GES & PP ( <i>n</i> = 8)	70	56	20%; ns	46	24	48%; ns
<b>ID</b>						
GES ( <i>n</i> = 4)	92	48	52%; ns	52	29	44%; ns
GES & PP ( <i>n</i> = 5)	66	43	45%; ns	40	14	65%; ns
<b>P-V</b>						
GES ( <i>n</i> = 10)	73	67	9%; ns	33	20	40%; ns
GES & PP ( <i>n</i> = 13)	79	36	55%; <i>P</i> = 0.002	50	14	72%; <i>P</i> = 0.004

GES, gastric electrical stimulation; PP, pyloroplasty; ID, idiopathic; DM, diabetes mellitus; P-V, postvagotomy; F/U. *P*-value compares baseline and follow-up data.

# Pankreas transplantasyonu

- \* Böbrek ve pankreasın beraber transplantasyonunda 6 vakalık bir seride mide boşalmasında sıvılarda düzelme varken solid fazda düzelme olmadığı bildirilmiş
- \* Bir başka çalışmada 23 hastanın 8 mide boşalmasında düzelme gözlenmiştir.
- \* Genel olarak mide boşalmasında düzelme olmasa da semptomlarda ve gastrik disritmide düzelme olduğu bildirilmektedir

# Bağırsak disfonksiyonu

- \* Gastroparesis ile birlikte olursa tedavisi daha komplike olur.
- \* Gastrointestinal sistemin distal parçaları daha fazla otonomik nöropatiden etkilenmiş ise bu durumda tedavisi zordur.
- \* Doktorun hastaya hangi semptom veya semptomların düzelebileceğini söylemesi durumunda beklentiler daha gerçekçi olabilir.

# Konstipasyon

- \* Amaç konstipasyonu düzeltmek ise görece olarak etkin laksatif tedavi mevcuttur (1).
- \* Yavaş transit süreli konstipasyon varsa laksatifler tercih edilir.

\*

1-Ford AC, Suares NC Gut 60:209–218( 2011)

# Konstipasyon

- \* Son zamanlarda **prucaloprid (bir 5-HT<sub>4</sub> reseptör agonistidir)** laksatiflere cevap vermeyen kadınlarda önerilmektedir.
- \* Bu ilacı kullananlarda daha sık bağırsak hareketleri görüldüğü gibi ilacın yaşam kalitesi üzerine de olumlu etkileri saptanmıştır(1-34).
  - \* İlginç olarak diğer semptomlar
    - \* Şişkinlik
    - \* Karındaki rahatsızlık hissi
    - \* Bağırsak hareketlerinin tam olmadığı hissi
    - \* Zorlanma hissi gibi semptomlarda düzelmeler gözlenmiştir(4)

Son çalışmalar ilacın erkekler üzerinde de etkili olduğunu ortaya koymuştur. (5).

- 1.Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L Gut 58:357–365(2009)
- 2.Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, Vandeplassche L N Engl J Med 358:2344–2354(2008)
- 3.Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, Ausma J Aliment Pharmacol Ther 29:315–328 (2009)
- 4.Tack J, Stanghellini V, Dubois D, Joseph A, Vandeplassche L, Kerstens R . Neurogastroenterol Motil 26:21–27(2014)
- 5.Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M et al Am J Gastroenterol 110:741–748(2015)



# Konstipasyon

- \* Yeni bir terapotik yaklaşımda **epitelial guanilat siklaz-C (GC-C)** reseptörlerinin uyarılmasını sağlayan linaclotide dir.
- \* Emilmeyen bir ilaçtır
- \* Konstipasyon ve irritabl bağırsak sendromu için onay almıştır.
- \* İntrasellüler kaskattaki olaylarla klorit sekresyonu olur bağırsak lumenine su geçişi olur bu durum yumuşak gaitaya ve daha sık bağırsak hareketlerine neden olur(1).
- \* Kabızlık ile ilişkili karın ağrısı ve şişkinlik şikayetleri de aylar içinde kademeli olarak düzelir(2,3).

1.Lembo AJ, Kurtz CB, Macdougall JE et al Gastroenterology 138:886–895.e1(2010)

2.Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et al Am J Gastroenterol 107:1702–1712(2012)

3-Lacy BE, Schey R, Shiff SJ et al PLoS One 10:e0134349 (2015)

# Konstipasyon

- \* Kronik konstipasyonu olan diyabetik hastalarda oral Piridostigmin ile sağlanan Kolinesteraz inhibisyonun kolon transit zamanını kısalttığı, bağırsak fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir.
- \* Bu çalışma ile alınan sonuçların diğer çalışmalarla desteklenmesi halinde bu ilaç bir alternatif olabilir.
- \*

# Diare

- \* Bir çok durum diyabetik hastada diareye neden olabilir.
- \* Bunlar çölyak hastalığı, mikroskopik kolitis, ve ilaçlar özellikle (METFORMİN)
- \* Genel olarak loperamid fonksiyonel orjinli veya diyabetik visseral nöropatiye bağlı diyarelerde güvenli ve etkin bir ilaçtır(1).

# İnce bağırsakta bakterial çoğalma

- \* İki tipi vardır
  - \* 1-yaşlılarda görülen mide asiditesinin ilaçlara bağlı olarak veya atrofik gastrite bağlı olarak azalmasına bağlı olarak orofaringeal floranın çoğalarak bazı semptomlar oluşturması.
  - \* 2- Gastrointestinal dismotiliteye bağlı olarak kolonik floranın artışı

# Diare

- \* Gastrointestinal dismotiliteye bağlı olarak gelişen kolon florasında artışla giden diare diyabet hastalarında daha fazla gözlenir.
- \* İnce bağırsakta bakteriyel çoğalmasını objektif olarak göstermek için jujenal aspiratdan kültür alınması veya glikoz /laktuloz soluk testi uygulanması uygun olabilir.
- \* Tedavide de çoğunlukla tedavi anaerobik ve aerobik etkili antibiyotiklerin kombinasyonunu 10-14 gün kullanılır.

# Karın Ağrısı

- \* En çok korkulan ve yanlış tedavi edilen otonomik nöropati semptomu karın ağrısıdır.
- \* Santral etkili ilaçları bu tedavide kullanılmalarını anlamak için inen ve çıkan ağrı yolaklarının ve kronik abdominal ağrı gelişirken burada gelişen olaylar dizisinin anlaşılması gerekir.



# Karın Ağrısı

- \* Diyabet gibi somatik hastalıklarda nörodejenerasyon, bireysel predispozisyon yaratan faktörler genetik mekanizmalar, çevresel mazuriyetler, daha önce maruz kalınan travma, taciz gibi durumlar farklı bir ağrı oluşmasına yol açar.
- \* Fark edilip tedavi edilmemiş anksiyete ve depresyon da olayın ağırlaşmasına neden olur.
- \* Opioid etkili analjeziklerin yanlış kullanımı nedeniyle de tedavisi zor olan bir durumu ortaya çıkabilir (narkotik bağırsak sendromu)(1).



# Karın Ağrısı/Tedavi

- \* Nöropatik ağrı bazı grup antidepressantlar ve hastaların eğitilmesi ile kontrol edilebilir .
- \* Nöropati ile birlikte anksiyete ve depresyon da tedavi edilmelidir(1,2,3).

1-Brunoni AR, Lopes M, Fregni F Int J Neuropsychopharmacol 11:1169–1180(2008)

2.Han X, Tong J, Zhang J et al) J Neurotrauma 28:995–1007 (2011)

3.Drossman DA Am J Gastroenterol 104:2897–2902 (2009)

# Karın Ağrısı Tedavi Piramidi



# Karın Ağrısı

- \* Trisiklik antidepresanlar
- \* Selektif serotonin geri alım inhibitörleri(SSRI)
- \* Serotonin-adrenalin geri alım inhibitörlerini(SNRI) klinik duruma göre kullanmaktadır.
- \* Hastanın beraber anksiyete veya depresyonu varsa SSRI veya SNRI ı psikiyatrik hastalığı tedavi edecek dozda başlanması önerilir.
- \* SSRI daha az yan etkileri vardır
- \* SNRI ise periferik diyabetik nöropatik ağrıda endikasyonu vardır(1).

# Sonuç olarak

- \* Gastroparesisde diyet tedavisi ve prokinetik ilaçlar verilebilir
- \* Cevap alınmayan olgularda yeni ilaçlar ve anti emetikler verilebilir
- \* Refrakter olgularda botox, gastrik elektriki stimulasyon uygulanabilir
- \* En son tercih cerrahidir.

# Sonuç olarak

- \* Gastrointestinal otonomik nöropatiyi tedavi etmek kolay değildir.
- \* Metabolik kontrolün sağlanması hem ileride oluşacak gastrointestinal komplikasyonunu önleyecektir hemde akut hipergliseminin yol açtığı gastrointestinal semptomların önüne geçecektir.
- \* İntestinal motilitenin nöral kontrol mekanizmaları anlaşıldıkça, bağırsak –beyin ilişkileri ortaya konuldukça yeni tedavi seçenekleri gelişecek gibi görünmektedir.

# TEŐEKKÜRLER



© adem sönmez