



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SODYUM
FOSFATIN KOLON TEMİZLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

GASTROENTEROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Nevin AKÇAER ÖZTÜRK

ANKARA

2006



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı**

**TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SODYUM
FOSFATIN KOLON TEMİZLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ**

GASTROENTEROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Nevin AKÇAER ÖZTÜRK

Tez Danışmanı; Doç. Dr. Gürden GÜR

ANKARA

2006

TEŞEKKÜR

Gastroenteroloji yan dal uzmanlık eğitimimi en iyi şekilde tamamlamış olmamı sağlamak için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal olmak üzere, Başkent Üniversitesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Faik Sarıalioğlu'na, Dahili Tıp Bilimleri Başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nurhan Özdemir'e şükranlarımı sunarım.

Üç yıllık Gastroenteroloji Yan Dal Uzmanlık eğitimim süresince, yüksek bilgi ve engin tecrübesi ile bundan sonraki meslekî ve günlük yaşantımın şekillenmesinde büyük rolü olan Başkent Üniversitesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Uğur Yılmaz başta olmak üzere Doç. Dr. Ender Serin'e, Doç. Dr. Birol Özer'e, Yrd. Doç. Dr. Didem Akkaya'ya, Yrd. Doç. Dr. Haldun Selçuk'a en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca kendisinin bilgi ve tecrübesinden yararlanabilme şansı bulduğum Sayın Prof. Dr. Sedat Boyacıoğlu'na en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında ve eğitimimde büyük emeği olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gürden Gür'e en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tezime yaptığı katkıdan ötürü Başkent Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında görev yapan Uzman Dr. Doğan Erdoğan'a ve üç yıl boyunca aynı zorlukları paylaştığımız başta Dr. Mehmet Demir, Dr. Savaş Göktürk, Dr. Gülhan Ünler olmak üzere tüm arkadaşlarıma, sevgi ve desteğini hep yanımda hissettiğim eşim İhsan ve oğlum Efe'ye teşekkür ederim.

Dr. Nevin AKÇAER ÖZTÜRK

ÖZET

Giriş: Tip 2 DM'lu hastalarda gastrointestinal semptomların sık görüldüğü bilinmekte ve bu semptomların nedeninin aydınlatılabilmesi için sıklıkla kolonoskopi işlemi gerekmektedir. Bundan dolayı kolonoskopik işlemin tanısal yeterliliği bu hastalarda önemlidir, ancak Tip 2 DM'lu hastalarda halen kolonoskopi öncesi yeterli barsak temizliğini sağlayan bir öneri yoktur.

Amaç: Tip 2 DM'lu hastalarda sodyum fosfatın kolonoskopi öncesi barsak temizliğine etkisini, tolerabilitesini, güvenilirliğini ve DON'in kolon temizliği üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

Materyal-Metod: Çalışmaya 90 ml bölünmüş doz NaP (Fleet phospho soda) ile barsak temizliği yapılmış 50 tip 2 DM'lu hasta, hasta grubunu, yaş ve cinsiyet ile uyumlu 50 nondiyabetik hasta kontrol grubunu oluşturacak şekilde 100 hasta alındı. Akut ve kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, dekompanse kalp yetmezliği, opere koroner arter hastalığı, barsak obstrüksiyonu ve nörolojik defisiti olanlar, son 6 ay içerisinde laksatif veya prokinetik ilaç kullananlar, son 1 ay içerisinde barsak motilitesini etkileyen ilaç kullanmış olanlar, kan basıncı 160/100 mmHg üzerinde olanlar ve 65 yaşından daha yaşlı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Her iki grup arasında NaP'in kolon temizliği ve hasta toleransı üzerine etkisi ve güvenilirliği karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalara otonom nöropatinin varlığını değerlendirmek için oturur ve ayakta iken kan basıncı ölçümünü de içeren kardiyak muayene, elektrokardiyogram ve ekokardiyogramı takiben 24 saatlik ritm holteri tetkiki yapıldı. Kalp hızı değişkenliği, hem "time-domain" hem de "frequency-domain" yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: Yaş, cinsiyet, kan basınçları ve kalp hızları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Diyabet süresi ortalama 59.7 ± 77.7 (6-360) aydı, HbA_{1c} düzeyi ortalama $\% 6.6 \pm 1.7$ idi. Vücut kitle indeksi (VKİ) DM grubunda 30.4 ± 6.0 kg/ m², kontrol grubunda 27.6 ± 5.2 kg/ m² idi ($p=0.01$). DM grubu kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha şişman olmasına rağmen kolon temizliği yeterli olmayan diyabetik hastalar, kolon temizliği yeterli diyabetik hastalara göre daha zayıftı, fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.06$). DM ve kontrol grupları arasında bazal

gastrointestinal semptomlar, kolonoskopi endikasyonları ve defekasyon alışkanlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubunda hastaların %94'ünde NaP ile yeterli kolon temizliği sağlanabilmişken bu oran DM grubunda %70 bulundu. ($p=0.002$). Çekuma ulaşma zamanı, toplam işlem zamanı ve kolonoskopik bulgular açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). DM grubunda ortostatik hipotansiyon görülme oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.008$) ve kalp hızı değişkenliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulmuştu ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada tip 2 DM'lu hastalarda NaP'la kolon temizliğinin güvenli ve tolere edilebilir olmasına rağmen yetersiz olduğunu, hipergliseminin ve otonom nöropatinin yetersiz kolon temizliği ile ilişkili olduğu gösterdik. Tip 2 DM'lu hastalarda NaP'la kolon temizliği güvenli, tolerabl ve ucuz bir yöntem olarak önerilebilir, ancak yeterli barsak temizliğinin sağlanabilmesi için ilave yöntemlere ve hiperglisemi ve otonom nöropatinin kontrolüne ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Introduction: The need for colonoscopy is common among diabetic patients because of the high prevalence of gastrointestinal symptoms. Because the colonoscopy is the current standard method for evaluation of the colon, the diagnostic accuracy of the colonoscopy depends on the quality of the colon cleansing. However, there are no standard per se for bowel preparation for type 2 diabetics.

Aim: In this study, we aimed to evaluate the efficacy, safety and tolerability of sodium phosphate administration for colon cleansing and also the effect of diabetic autonomous neuropathy on bowel preparation in type 2 diabetics.

Material-Method: A total of 50 consecutive type 2 diabetics and 50 consecutive non-diabetic patients requiring outpatient colonoscopy underwent colonic cleansing by drinking divided-dose sodium phosphate 90 ml (Fleet Phospho Soda) before the procedure. Exclusion criteria were acute and chronic renal failure, chronic parenchymal liver disease, decompensated heart failure, coronary heart disease, intestinal obstruction, laxative or prokinetic drug use in the previous 6 months and the age older than 65 years. The safety, efficacy and the tolerability of the sodium phosphate was evaluated in both groups. All patients underwent a detailed cardiologic examination with blood pressure measurement on standing and sitting position, electrocardiography, echocardiography and Holter 24 hours rhythm monitoring. Heart rate variability testing was performed with both time domain and the frequency domain methods.

Results: Gender, age, blood pressure and heart rates did not differ significantly between the two groups ($p > 0,05$). The mean duration of diabetes was $59 \pm 77,6$ (6-360) months and the mean HbA1c level was $6,6 \pm 1,7$ %. The mean Body Mass Index scores were $30,4 \pm 6,0$ kg/m² and $27,6 \pm 5,2$ kg/m² respectively among type 2 diabetics and non diabetic controls ($p = 0,01$). The BMI of diabetic patients were higher than the controls and the difference between the groups was statistically significant. Although the BMI of diabetic patients with adequate bowel cleansing were significantly lower than that of inadequate bowel cleansing, the difference between the groups was not statistically significant ($p = 0,06$).

There was no significant difference in basal gastrointestinal complaints, indications for colonoscopy and defecation habits between the groups ($p>0,05$). Adequate colon cleansing was achieved in 94% and 70% respectively, in control patients and type 2 diabetics ($p=0,002$). The time required for cecal intubation, total procedural time and the colonoscopic findings were all similar in both groups and no statistically significant relation was detected ($p>0,05$). The prevalence of orthostatic hypotension was higher among diabetics as compared to control patients ($p=0,008$) and also the impairment of heart rate variability ($p<0,05$).

Conclusion: These data suggest that, although the preparation with sodium phosphate is safe and tolerable in diabetics, it's not adequate overall and related to the duration of hyperglycemia and the presence of autonomous neuropathy. Sodium phosphate is tolerable, safe and cheaper way of colon cleansing in diabetics but for adequate cleansing the control of autonomous neuropathy, hyperglycemia and additional methods are required.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
İNGİLİZCE ÖZET	IV
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
2. AMAÇ	2
3. GENEL BİLGİLER	3
3.A. KOLONOSKOPI	3
3.A.1. Tarihçesi	3
3.A.2. Endikasyonları ve Kısıtlılıkları	3
3.A.3. Kontrendikasyonları	4
3.A.4. Komplikasyonları	5
3.A.5. Hasta Hazırlığı	5
3.A.6. Barsak Hazırlığı	6
3.A.7. Yetersiz Barsak Temizliği	9
3. B. TİP 2 DİABETES MELLİTUS	10
3.B.1. Diyabetik otonom nöropati	12
4.HASTALAR VE YÖNTEMLER	15
5.BULGULAR	19
6.TABLolar	23
7.TARTIŞMA	33
8. KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

DM; Diyabetes Mellitus

DON; Diyabetik otonom nöropati

ABD; Amerika Birleşik Devletleri

NaP; Sodyum Fosfat

PEG; Polietilen Glikol

ADA; American Diabetes Association

EDPG; European Diabetes Policy Group

OGTT; Oral glukoz tolerans testi

SDNN; The standard deviation of all the RR intervals

SDANN; The standard deviation of the 5-minute RR interval means

rMSSD; The square root of the mean of the squared differences of the two consecutive RR intervals

VLF; Very-low frequency

LF; Low-frequency

HF; High-frequency

SVDSÇ; Sol ventrikül diyastol sonu çapı

SVSSÇ; Sol ventrikül sistol sonu çapı

İVSK; İnterventriküler septum kalınlığı

ADK; Arka duvar kalınlığı

E; Mitral erken diyastolik akım hızı

A; Mitral geç diyastolik akım hızı

İVRT; İzovolumetrik relaksasyon zamanı

VKİ; Vücut kitle indeksi

AD; Anlamlı değil

AKŞ; Açlık kan şekeri

HbA_{1c}; Hemoglobin A_{1c}

Na; Sodyum

K; Potasyum

Ca; Kalsiyum

P; Fosfor

Mg; Magnezyum

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Kalp hızı değişkenliğinin standart ölçümlerinin normal değerleri	23
Tablo 2. Tip 2 DM'lu hastalar ile kontrol grubundaki hastaların genel özellikleri	24
Tablo 3. Tip 2 DM ve kontrol grubunda bazal semptomlar	24
Tablo 4. Tip 2 DM ve kontrol grubunda endikasyonlar	25
Tablo 5. Tip 2 DM ve kontrol grubunda laboratuvar parametreleri	26
Tablo 6. Tip 2 DM'lu hastalarda NaP kullanımı öncesi ve sonrası elektrolit değişiklikleri	27
Tablo 7. Kontrol grubunda NaP kullanımı öncesi ve sonrası elektrolit değişiklikleri	27
Tablo 8. Tip 2 DM ve kontrol grubunda NaP kullanımı ile ilişkili semptomların şiddeti	28
Tablo 9. Tip 2 DM ve kontrol grubunda kolonoskopi işleminin özellikleri	28
Tablo 10. Tip 2 DM ve kontrol grubunda kolonoskopik bulgular	29
Tablo 11. Tip 2 DM ve kontrol grubunda kardiyak parametreler	30
Tablo 12. Tip 2 DM'lu hastalarda kolon temizliği ile ilişkili parametreler	31
Tablo 13. Tip 2 DM'lu hastalarda kolon temizliği yeterli olan ve olmayanlar arasında kalp hızı değişkenliği analizi	32

TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA SODYUM FOSFATIN KOLON TEMİZLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

1. GİRİŞ

Kolonoskopi ilk olarak 1958 yılında Japonya'da Matsunaga'nın gastroskopu bir floroskopi yardımı ile intrakolonik kullanımıyla başlamıştır. Kolonoskopi, kolon hastalıklarının tanısında kullanılan en önemli tanı yöntemidir. Ancak, kolonoskopinin her olguda çekuma kadar ulaşılamaması ve en az %10 olguda küçük lezyonların atlanması gibi bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Hasta toleransının iyi olmaması ve yeterli barsak temizliğinin sağlanamaması tetkikin kısıtlılığına katkıda bulunan en önemli sebeplerdir (1). Barsak temizliğinin iyi olmaması kolonoskopi ile ilişkili komplikasyonların sıklığında ve işlemin maliyetinde artışa da neden olmaktadır (2,3).

Tip 2 diyabetes mellitus (DM)'lu hastalarda bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık ve ishal gibi gastrointestinal semptomların sık görüldüğü bilinmektedir (4-6). Fiziopatolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, hipergliseminin ve DM'un bir komplikasyonu olan otonom nöropatinin yol açtığı gastroparezi ve gastrointestinal motilite bozukluklarının bu semptomlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir (7-12,19,30). Diyabetik otonom nöropati (DON), tip 2 DM'lu hastalarda sağkalımı olumsuz etkileyen ve yaşam kalitesini bozan önemli bir komplikasyondur (19-20,30). Subklinik veya klinik olabilir. Klinik olarak bir ya da birden fazla sistem (ör: kardiyovasküler, gastrointestinal ve/veya genitoüriner) disfonksiyonu ile kendini gösterebilir. Tip 2 DM'lu hastalarda yaşam kalitesini bozan ve sık görülen gastrointestinal semptomların nedeninin aydınlatılabilmesi için sıklıkla kolonoskopi işlemi gerekmektedir. Bundan dolayı kolonoskopik işlemin tanısallık yeterliliği bu hastalarda önemlidir. Literatürde şimdiye kadar tip 2 DM'lu hastalarda kolonoskopi öncesi barsak temizliğini araştıran sadece bir çalışma mevcuttur (13). Bu çalışmada, tip 2 DM'lu hastalarda polietilen glikol ile kolon temizliğinin, Tip 2 DM'u olmayanlara göre daha kötü sonuç verdiği bildirilmiştir. Daha önce yapılmış bir çok çalışmada sodyum fosfat ile barsak temizliğinin polietilen glikolden teknik açıdan daha iyi olduğu ve daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (14-17). Bunun yanında, sodyum fosfat ile barsak temizliğinin maliyeti de daha düşüktür (18).

Gastrointestinal otonom nöropatiyi gösterecek direk ve kolay uygulanabilir iyi standardize edilmiş bir testin olmaması, ayrıca kardiyak otonom nöropatinin derecesi ile gastrik motor disfonksiyonun anlamlı şekilde korele olduğunun bildirilmiş olması

(25,26,27,28,29) nedeniyle hastalarda kardiyovasküler otonom nöropati araştırdık. Klinik olarak kardiyovasküler otonom nöropati carpıntı-istirahat taşıkardisi, baş dönmesi-ortostatik hipotansiyon, çabuk yorulma-egzersiz intoleransı ile kendini gösterir (19,21,22,30). Kardiyovasküler otonom nöropati, kalp ve damarları innerve eden otonom sinir liflerinin hasarı sonucu oluşur ve kalp hızının kontrolünde bozukluğa ve damarların dinamik yapısında kusura neden olur (22). Bu nedenle azalmış kalp hızı değişkenliği veya başka bir ifadeyle kalp hızı değişkenliğinde bozulma otonom nöropatinin en önemli ve en erken tanı yöntemidir (19,23,30).

2. AMAÇ

Tip 2 DM'li hastalarda sodyum fosfatın kolonoskopi öncesi barsak temizliğine etkisini, tolerabilitesini, güvenilirliğini ve DON'nin kolon temizliği üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

3. GENEL BİLGİLER

3. A. KOLONOSKOPİ

3.A.1 Tarihçesi

Kolonoskopi ilk olarak 1958 yılında Japonya'da Matsunaga'nın gastroskopu bir floroskopi yardımı ile intrakolononik kullanımıyla başlamıştır. İlk fiberoptik kolonoskop 1966 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de denenmiştir. Ancak bu kısıtlı mekanik imkanları olan kolonoskop 1969 yılında Japonların geliştirdiği çok daha ileri fiberoptik kolonoskop ile yenilenmiştir. 1983 yılında ABD'de video-kolonoskopların kullanıma girmesi ile görüntü kalitesi yükselmiş, işlem çok daha kolay hale gelmiştir (31).

Kolonoskoplar üst gastrointestinal sistem endoskoplarına benzer şekilde tasarlanmış ve üretilmiş cihazlardır. Daha fleksibl bir gövdeye sahiptirler. Ucundaki eğilebilir kısım splenik fleksura gibi akut açılanmalardan rahat geçişi sağlamak amacıyla daha uzun tasarlanmıştır. Uzun kolonoskoplar 165-180 cm olup redündan kolonlarda bile çekuma rahatlıkla ulaşabilmektedir. Orta uzunluktaki kolonoskoplar 130-140 cm olup hemen her olguda çekuma kadar ulaşabilmektedir. Pediatrik kolonoskoplar orta uzunlukta ve daha küçük çaplı (9-10 mm) aletlerdir, striktür ve divertiküler hastalığı olanlarda lumenden geçişleri daha kolaydır (31).

3.A.2. Endikasyonları ve Kısıtlılıkları

Kolonoskopi detaylı renkli görüntüsü, biyopsi ve tedavi potansiyeli ile kolon hastalıklarının (inflamatuvar değişiklikler, vasküler lezyonlar ve neoplaziler) tanısında ideal inceleme yöntemidir. Baryumlu kolon grafilerine göre hem daha fazla tanı ve doğruluk değeri taşıması hem de biyopsi ve terapötik girişim imkanı sağlaması nedeniyle özellikle diyareli, anemili ve rektal kanamalı hastalarda etyolojinin saptanmasında ve gerekiyorsa tedavi etmede, kolorektal kanser taraması ve takibinde üstün bir yöntemdir (32,33). ABD'de kanser önleme stratejisi olarak, kolorektal kanser riski olanlarda 50 yaşından sonra 10 yılda bir tarama önerilmektedir.

Fleksible sigmoidoskopi veya sol kolon incelemesi semptomları az olan ve sol kolona ait olduğu düşünülen seçilmiş hastalarda tercih edilebilir. Çift kontrast kolon grafisi tek başına konstipasyonu olan veya minör fonksiyonel semptomları olan ve işlem sonucunun büyük oranda normal beklenebileceği durumlarda önerilebilir. Yine herhangi bir nedenle kolonoskopi işlemi tamamlanamayan hastalarda aynı hazırlıkla işlem sonrası baryumlu kolon grafisi yapılarak kolonun geri kalan kısımları değerlendirilebilir (34). Postoperatif hastalarda

anastomoz yerindeki deformite ve patolojileri saptamak, gerkiyorsa biyopsi almak ve baryum kaçağının yaratacağı sorunlarla uğraşmamak nedeniyle kolonoskopi tercih edilebilir (31).

Kolonoskopi kolon hastalıklarının tanısında altın standart olarak kabul edilmesine rağmen birtakım kısıtlılıkları vardır. Yetersiz barsak temizliği nedeniyle incelemenin tamamlanamaması ve çekuma ulaşılabilmesi bunlardan birisidir (2). Bazı hastalarda anatomik pozisyon veya geçirilmiş operasyonlara bağlı olarak kolonoskopi işlemi zor olmakta ve sol kolona sınırlı kalabilmektedir (35,36,37). Kolon segmentlerinin lokalizasyonu net sınırlarla ayrılmadığı için ileoçekal valve ulaşamadığı sürece lezyonların lokalizasyonunda hatalara sebebiyet verebilir. Deneyimli endoskopistlerde bile %30'a varan anatomik hata bildirilmiştir. Yine keskin dönüşler etrafında ve rektal ampullada kör noktalar nedeniyle büyük lezyonların bile atlanabileceği hatırd tutulmalıdır. Optimal bir kolonoskopi işlemi ile küçük lezyonların varlığı için tanı değeri %90'nın üzerindedir, ancak %100 değildir. Deneyimsiz kişilerce yapıldığında ve özellikle işlem sırasında aşırı sedasyon uygulandığı durumlarda komplikasyon riskinde artış olmaktadır (31).

3.A.3. Kontrendikasyonları

Kolonoskopinin kontrendike olduğu çok az durum vardır. Miyokard enfarktüsü sonrası üç haftalık dönemde disritmi riski nedeniyle kolonoskopi yapılmaması uygun olur. Gebelik sırasında floroskopi kullanılmadığı sürece kolonoskopi kontrendike değildir. Ancak genel yaklaşım olarak düşük hikayesi olanlarda yapılmaması önerilir. Akut ve ciddi inflamatuvar süreçlerde, ülseratif kolit, Crohn hastalığı veya iskemik kolit gibi durumlarda abdominal hassasiyetin perforasyon riskini artırdığı düşünülüyorsa kolonoskopi ancak geçerli bir neden varsa ve çok dikkatli olarak yapılmalıdır. Eğer büyük ve derin ülserler görülüyorsa bu durumda işlemin sınırlandırılması veya sonlandırılması olası bir perforasyonu önlemek adına uygun olur. Radyasyon kolitinin kronik evresinde (maruziyetten 1 yıl veya daha sonra) aşırı kuvvet uygulamadan bile barsak perforasyonu olabilir.

Lokal sepsis ve perforasyon tehdidi nedeniyle akut divertikülitte kolonoskopi tercih edilmeyen bir yöntemdir. Belirgin abdominal hassasiyeti ve/veya periton irritasyon bulguları olan hastada neden ne olursa olsun perforasyon riskinin yüksek olması nedeniyle kolonoskopi yapılmamalıdır.

Bazı hastalarda bakteriyemi olabilir. Kolonoskopun geçişi, aslında hava ve baryum verilmesini içeren her türlü durum barsakta mikroorganizmaların geçici olarak kana ve periton boşluğuna geçişine neden olabilir. Bu durum bilinen asiti olan veya periton diyalizi uygulanan hastalarda rölatif kontrendikasyon oluşturur. Bu hastalar, kalp kapak replasmanı yapılan

hastalar, malnutrisyonu olan bebekler, immünosuprese veya immünodeprese hastalar işlem öncesi antibiyotik profilaksisine alınmalıdırlar.

Enfeksiyöz diyareli veya viral hepatitli hastalara kolonoskopi yapılması kontrendike değildir. Tüm normal organizmalar ve virüsler rutin temizlik ve dezenfeksiyon işlemi sırasında (4 dakika suda bekletilmeli ve kanalın %2 glutaraldehid ile perfüzyonu sağlanmalı) inaktive olmaktadır. Ancak mikobakteri sporları için daha uzun süreli dezenfeksiyon gerekir. Bu durumda kolonoskopun glutaraldehid solüsyonu içinde 60 dakika bekletilmesi önerilmektedir (31).

3.A.4. Komplikasyonları

Kolonoskopinin komplikasyonları sık olmamakla birlikte baryumlu işlemlere göre daha fazladır. Baryumlu grafide perforasyon oranı 1 /25000 iken kolonoskopi işleminde 1/1700'dir. Perforasyon daha çok tecrübesiz ellerde ve çekme ve itme işleminin uygunsuz şekilde yapılması ile ilişkilidir. Patolojik olarak fiske olmuş ve ciddi ülserli veya nekrotik kolonlarda normal bir kolonda güvenli olabilecek kuvvet uygulaması bile perforasyona neden olabilir. Hem kolonoskopun ucu hem şaftın oluşturduğu lup perforasyon yapabilir. Fazla veya uzun süreli hava verilmesine bağlı pnömotik perforasyonlar görülebilir. Özellikle divertiküler hastalığı olanlarda işlem sırasında fazla hava vermekten kaçınılmalıdır.

Splenik fleksura düzeyinde gereğinden fazla agresif düzeltici manevralar uygulanması dalak travmasına neden olabilir (38).

Yaşlı hastalarda aşırı sedasyon veya işlem sırasında vazovagal reaksiyon nedeniyle hipoksi olabilir. Solunum veya kardiyak arrest aşırı sedasyon veya işleme bağlı vagal uyarı nedeniyle provake olabilmektedir. Ayrıca yaşlılarda işleme bağlı gram negatif septisemi olabilir.

Ciddi komplikasyonların çoğu tedavi ile (polipektomi veya dilatasyon) ilişkilidir (39). Kanama polipektomilerden sonra %1-2 oranında görülür, 14 güne kadar olabilir. Perforasyon sıklığı polipektomilerin %0.5-1'den azında görülür. Önemli komplikasyonların hepsi hastanede acil tedaviyi ve gözlenmeyi gerektirir. Büyük perforasyonlar için açık veya laparoskopik acil onarım yapılmalıdır.

3.A.5. Hasta Hazırlığı

Hastaların çoğu barsak hazırlığını evde yapabilmektedir. İşlem öncesi hazırlık işlemin tipine, maliyetine, sedasyon kullanılıp kullanılmayacağına, barsak temizliği için kullanılan preparatlara, hastanın yaşına, durumuna, teropatik işlemin ihtimaline ve mevcut imkanlara

göre belirlenir. Genellikle kolonoskopi yapan kişiler büyük polipler çıktıktan sonra bile günübirlik yatışsız takibi tercih ederler. Ancak bazı hastaların işlem öncesi ve sonrası hastanede yatırılması gerekebilir; yaşı olanlar, kabızlık nedeniyle hastanede barsak temizliği gerekenler, bakım ihtiyacı nedeniyle işlem sonrası takip gerektirenler, işlem merkezine uzakta oturanlar, kanama diyatezi olanlar ve antikoagülan tedavi alanlar bu grup içinde değerlendirilebilir.

3.A.6. Barsak Hazırlığı

Kolonoskopinin tanısıl doğruluğu ve terapitik işlemlerin güvenliği kolon temizliğine de bağlıdır. İdeal hazırlık tüm fekal materyalin hızlı bir şekilde temizlenmesi ile, görülebilen ve histolojik mukozal değişikliğe yol a mamayı hedefler. Aynı zamanda hastada rahatsızlığa ve sıvı elektrolit dengesizliğine yol a mamalı ve pahalı olmamalıdır (40). Ne yazık ki mevcut preparatların hiçbiri bu gereksinimlerin tümünü birden karşılayamaz.

Yaşı ve divertiküler hastalığı olanlarda ve kolit nedeniyle kolon hasarı görülen hastalarda genellikle yeterli barsak temizliği sağlanamamaktadır. Aşı kabızlığı olan hastalara normal hazırlık rejiminden birkaç gün önce gece yatarken senna kullanımı önerilebilir. Maalesef her hastaya uygun tek bir hazırlık rejimi yoktur. Sıklıkla hastanın veya kolonun ihtiyacına göre hazırlık rejimi belirlenir. Daha önce hasta tarafından tolere edilemeyen, hastanın kusmasına veya yetersiz temizliğe neden olan rejimin bir diğer seferde başarılı olma ihtimali düşüktür. Doktor ve hemşire hastanın barsak düzenine göre özel yapması gereken diyeti ve hazırlık rejimini anlatmalıdır. Açıklama ve motivasyon, rahatsızlık verici ve yetersiz incelemenin önlenmesinde yardımcı olabilir.

3.A.6.1. Diyet

Diyet rejimi renksiz sıvıların ve düşük posalı gıdaların işlemden 1-4 gün önce kullanılmasını içerir. Magnezyum sitrat veya sena ekstrası gibi bir katartik işlemden bir gün önce diyete ilave olarak kullanılabilir. Diyet kısıtlaması ve katartik uygulamanın kolon temizliğinde güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (42). Yakın zamanda bir çalışmada işlem öncesi clear diyet uygulanmasının işlem kalitesini artırmaya yönelik tek diyet modifikasyonu olduğu gösterilmiştir (43). Diyet kısıtlamasının süresinin uzatılması ve katartikler etkili olmasına rağmen gereken zaman uzunluğu nedeniyle bu rejimler çok uygun değildir. Diyet modifikasyonları tek başlarına kolon temizliğinde yeterli değildir, ilave mekanik temizleme yöntemleri gerekir.

3.A.6.2. Sodyum Fosfat (NaP)

Sıvı NaP küçük hacimli hiperosmotik bir solüsyondur. Her 100 ml'de 48 g monobazik NaP ve 18 g dibazik NaP içerir (76). NaP osmotik olarak plazma suyunu barsak lumeni içine çekerek kolon temizliği sağlar. Sıvı-elektrolit kaybına yol açabilir. Kusmanın önlenmesi için içmeden önce dilüe edilmeli ve dehidratasyonu önlemek için bol miktarda sıvı ile alınmalıdır. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalar, dehidratasyonu ve hiperkalsemisi olanlar veya hipertansif olup anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörü veya anjiotensin reseptör blokörleri kullananlarda oral NaP kullanımı sonrası fosfat nefropatisi görülebilir (78). Etkiler yaşla ve dozla ilişkili gibi görünmektedir. NaP oral alımını takiben barsak aktivitesinin ortalama başlama zamanı birinci dozdan sonra 1.7 saat, ikinci dozdan sonra 0.7 saattir. Ortalama etki süresi birinci dozdan sonra 4.6 saat, ikinci dozdan sonra 2.9 saattir. 4 saat içinde hastaların %83'ünde, 5 saat içinde %87'sinde barsak aktivitesinin durduğu saptanmıştır (77). NaP iki doz halinde en az 10-12 saat arayla 30-45 ml oral solüsyon olarak verilmelidir. Her doz 240 ml sıvı ile alınmalı ve ilave olarak 480 ml sıvı tüketilmesi önerilmelidir. İkinci doz işlemiden en az 3 saat önce alınmalıdır. Hazırlık gününde sadece şeffaf sıvılar tüketilmelidir.

NaP birçok çalışmada polietilen glikol (PEG) ile karşılaştırılmış, eş veya daha etkili olduğu, daha iyi tolere edildiği ve maliyetinin çok daha düşük olduğu saptanmıştır (14-18,68). Kolonoskopistler de NaP'lı hazırlığı PEG bazlı solüsyonlara göre daha fazla tercih etmektedir (18). Bölünmüş doz NaP rejiminin (birinci doz işlemiden bir gece önce 45 ml, ikinci doz ilk dozdan 10-12 saat sonra olacak şekilde işlem sabahı 45 ml), işlemiden önce 90 ml NaP verilmesinden veya büyük hacimli PEG verilmesinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (60). Bir çalışmada NaP, kolon temizliğinde sodyum pikosülfat ve magnezyum sitrat kombine kullanımından daha etkili bulunmuştur (79). Sisaprid ilavesi kolon temizliği ve hasta toleransında herhangi bir düzelmeye yol açmamıştır (64). NaP'ın sıvı-elektrolit kaybı yapmasını engellemeye yönelik olarak karbonhidrat elektrolit rehidratasyon solüsyonlarının ilavesi sınırlı da olsa başarılı sonuçlar vermiş, güvenliği ve tolerabiliteyi artırdığı gösterilmiştir (80).

NaP kolonik mukozada lezyonlar ve ülserasyonlara neden olarak hem makroskopik hem de mikroskopik olarak inflamatuvar barsak hastalığına benzer bulgular oluşturabilir (81,82).

NaP kullanımı fizyolojik olarak anlamlı sıvı-elektrolit değişiklikleri yapabilmesine rağmen bunlar nadiren klinik olarak önemlidir. Genellikle asemptomatik olmasına rağmen eşlik eden hastalığı olmayan sağlıklı hastalarda %40'a varan oranda hiperfosfatemisi görülür (70,77,105,108). Hastaların %20'sinde hipokalemi gelişebilir. Plazma osmolalitesinde artma,

hipokalsemi ve hiponatremi görülebilir (109,110). Hipernatremi yaptığına dair yayınlar da vardır (14,18). Yaşlılarda NaP'ın etkinliği gençlerdekine benzerdir ve PEG ile kıyaslanabilir düzeydedir, eşlik eden hastalığı olmayan seçilmiş yaşlı hastalarda güvenle kullanılabilir (80,83,84). 5 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır. Barsak obstruksiyonu olan hastalarda, malabsorbsiyonu olan hastalarda, kalp, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

NaP'la ilişkili yan etkiler genellikle gastrointestinal sisteme ait olmakla birlikte (karın ağrısı, şişkinlik veya gaz, perianal irritasyon, bulantı, kusma), baş dönmesi, baş ağrısı, halsizlik, uykusuzluk, yaşlı hastalarda dışkı inkontinansı görülebilir (77).

NaP'ın tablet formları da vardır. Sıvı NaP'ın tablet formlarına göre daha iyi tolere edildiği ve daha etkili olduğu gösterilmiştir (52). Sıvı formu günümüzde tercih edilen formudur.

3.A.6.3. Polietilen Glikol (PEG)

Yüksek volümlü elektrolit solüsyonlarının sıvı-elektrolit dengesizliğine yol açması ve kötü tolere edilmeleri nedeniyle 1980 yılında üretilmiştir (47). Barsaktan geçişi sırasında emilmeyen ve sekrete edilmeyen, belirgin sıvı-elektrolit kaybına neden olmayan bir elektrolit solüsyonudur. Katartik etki için büyük hacimler (4 litre) gereklidir. Her 10 dakikada bir 240 ml dışkı şeffaf olana kadar veya 4 litre bitinceye kadar içilmesi önerilir. Diyetle birlikte katartik kullanımına göre daha etkilidir ve daha iyi tolere edilir (42,48,49,50). Yüksek hacimli dengeli elektrolit solüsyonlarından daha güvenli ve daha etkilidir (51). Genel olarak iyi tolere edilmesine rağmen hastaların %5-15'i büyük hacimli olması, tadının kötü olması ve sülfatların kokusu nedeniyle solüsyonun tamamamını tüketmeyi başaramazlar (52,53). Bu durum PEG solüsyonunda modifikasyonlara, doz önerilerinde yeni değerlendirmelere ve NaP gibi diğer osmotik laksatiflerin kolon temizliğinde tekrar değerlendirilmesine neden olmuştur (55-60). Bazı çalışmalarda PEG uygulamanın zamanlamasının ve/veya yönteminin temizliğin kalitesini belirlemede ve hasta toleransında önemli olduğu saptanmıştır (61-63,75). PEG'e prokinetik ajan, bisakodil veya enema ilavesinin kolon temizliği veya hasta toleransında herhangi bir yararı gösterilememiştir (54,64-67).

Elektrolit dengesizliği olan hastalarda ve ciddi sıvı yükünü tolere edemeyecek kronik böbrek yetmezliği (KBY), konjestif kalp yetmezliği (KKY) veya asitli ileri karaciğer hastalığı olanlarda PEG rölatif olarak güvenlidir (68). İlave olarak bebeklerde ve çocuklarda kolon temizliği için tercih edilen yöntemdir (69-70).

PEG kullanan hastalarda nadir görülen yan etkiler arasında; bulantı, kusma, karın ağrısı, pulmoner aspirasyon, Mallory-Weiss yırtığı, pankreatit, kolit, lavaj nedeniyle ilaç malabsorbsiyonu, kardiyak disritmi ve uygunsuz antidiüretik hormon sendromu sayılabilir (44,71-73). Plazma volümünde artmanın eşlik ettiği hastalığı olan bazı hastalarda sıvı retansiyonuna neden olabilir (74). Az miktarda da olsa potasyum içermesi nedeniyle, ACE inhibitörleri ve potasyum tutucu diüretik kullanan hastalarda teorik olarak hiperkalemi riskini artırması nedeniyle dikkatli kullanılması önerilmektedir.

3.A.6.4. Senna

Senna kolonik bakteriler tarafından aktive edilen antrakinon deriveleri içeren laksatiftir. Kolonik motiliteyi artırarak etki eder.

3.A.6.5. Magnezyum sitrat

Hiperosmotik tuzlu laksatiftir, barsakta lumen içi volümü artırarak ve barsak motilitesini artırarak etki eder. Kolesistokinin salınımını uyarır. Böbreklerden atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

3.A.6.6. Enemalar

Musluk suyu veya sodyum fosfatlı enemalar işlemden bir gece önce veya işlem sabahı uygulanabilir. Diyet ve katartiklere ilave kullanılabilir. Özellikle kolonun distal segmentlerinin temizliğinde etkilidir. Fleksible sigmoidoskopi için işlemden 20-30 dakika önce kullanılması yeterli olabilir.

3.A.6.7. Yüksek Volüm Barsak Lavajı

Oral olarak 7-12 litre salin solüsyonları veya dengeli elektrolit solüsyonları kullanılır (44). Yüksek volümde uygulandıklarında sıvı-elektrolit dengesizliğine yol açarlar ve toleransları kötüdür. Ancak kolon temizliğinde etkilidirler (45). Dengesiz solüsyonlar ve mannitol kolon temizliğinde kullanılmamalıdır. Mannitolün bu amaçla kullanımı bakteriyel fermentasyon sonucu hidrojen ve metan gazı oluşturması ve elektrokoter uygulaması sırasında patlamaya neden olması nedeniyle günümüzde terkedilmiştir (46).

3.A.7. Yetersiz Barsak Temizliği

Kolonoskopi için barsak temizliğinin yetersiz olması lezyonların gözden kaçırılmasına, işlem zamanının uzamasına, komplikasyon oranlarında ve işlem maliyetinde

potansiyel olarak artmaya ve işlemin iptaline neden olur (2,3). Bir çalışmada yetersiz barsak temizliğinin nedenleri araştırılmıştır (85). %20'sinden azında temizlik önerilerinin yeterince yapılmadığı saptanmıştır. Yetersiz temizlik için bağımsız belirleyiciler; temizlik önerilerine uyulmaması, hazırlığın zamanı ile kolonoskopi arasında geçen süre, hastanede yatan hastalar, trisiklik antidepressan kullanılması, erkek cinsiyet, siroz, felç veya demans öyküsüdür (41).

Yetersiz barsak temizliği olan hastalarda kullanılması gereken yöntemle ilgili olarak Amerikan Kolon ve Rektal Cerrahlar Cemiyeti, Amerikan Gastrointestinal Endoskopi Cemiyeti ve Amerikan Gastrointestinal ve Endoskopik Cerrahi Cemiyeti'nin 2006 yılında yayınlanan konsensus raporuna göre (41) öneriler; seçilen preparattan bağımsız olarak hasta ve doktor tekrarlayan kolonoskopi ve hazırlığın finansal yükünü hesaba katmalıdır. Hastanın önerilen şekilde ilacı kullanıp kullanmadığı saptanmalıdır, eğer kullanmadıysa aynı preparatı tekrar etmek mantıklı olabilir. Ancak toksite riski nedeniyle NaP ilk 24 saat içinde tekrar kullanılmamalıdır. Eğer hasta düzgün şekilde ilacı kullandıysa mantıklı yaklaşım daha uzun süreli diyet kısıtlaması ile aynı preparatı kullanmak, alternatif fakat eşit derecede etkili diğer bir preparata geçmek (eğer PEG aldıysa NaP, NaP aldıysa PEG) , katartik (magnezyum sitrat, bisakodil veya senna) eklemek veya 2 günlük periyotta çift doz preparat uygulamaktır (NaP hariç). Bu konsensus raporunda preparatların birlikte kullanılmasının (PEG ve NaP) başarılı olduğuna dair bazı çalışmalar olduğu vurgulanmaktadır (41).

3.B. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS

Diyabetes mellitus (DM), insülin salgısının ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli eksikliği sonucu, bozulmuş karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması ile karakterize, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara neden olabilen metabolik bir sendromdur. DM'un tanısı klasik klinik ve biyokimyasal bulgularla konulmaktadır. Hastalık genellikle ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı gibi semptomlarla ortaya çıkmaktadır. Hastaların çoğu tesadüfen bakılan kan şekeri ya da idrar tetkiki sonucu tanı almaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda diyabetin spesifik ve en yaygın komplikasyonu olan retinopati oluşumunun, glukoz yüklemesinden sonraki 2. saatteki 200 mg/dl'ye eşit yada yüksek plazma glukoz düzeyi ile yakın ilişkili olduğu, bunun da 140 mg/dl açlık plazma glukozuna karşılık geldiği gösterilmiştir (86). Fakat bu konuda yapılan yeni çalışmalarda bunun doğru olmadığı, retinopati gelişme açısından gerçekte 120 ve 126 mg/dl arasında açlık

plazma glukoz düzeylerinin glukoz yüklemesinden sonraki 2. saatteki 200 mg/dl'ye eşit yada yüksek plazma glukoz düzeyleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (87,88). Bunun üzerine 1998 yılında American Diabetes Association (ADA) ve European Diabetes Policy Group (EDPG) tarafından gözden geçirilerek yeni kurallar getirilmiştir.

Buna göre;

- 1- Diyabete özgü semptomların varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen plazma glukoz değerinin 200 mg/dl (11,1 mmol/L)'ye eşit veya yüksek olması (Diyabet semptomların varlığı; poliüri, polidipsi, kilo kaybı vb.)
- 2- En az iki defa açlık plazma glukoz değerinin 126 mg/dl (7,0 mmol/L)'ye eşit veya yüksek olması
- 3- 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında ilk iki saatin içinde glukoz değerinin 200 mg/dl (11,1 mmol/L)'ye eşit veya yüksek olması

diyabetes mellitusun yeni tanı kriterleri olarak önerilmiştir. Ayrıca açlık plazma glukoz düzeyi >110 mg/dl ve < 126 mg/dl, *bozulmuş açlık glikozu (IFG: Impaired fasting glucose)* olarak tanımlanmıştır. Hipergliseminin ve metabolik bozukluğun belirgin olmadığı hallerde testlerin tekrar edilmesi ve OGTT'nin rutin olarak uygulanmaması tavsiye edilmiştir.

Tip 2 Diyabetes mellitus genel diyabet popülasyondaki sıklığı %80-90 arasındadır. Hastalık sinsi başlangıçlıdır ve genellikle 40 yaşın üstünde tanı konur. Tanı konulduğunda geç diyabet komplikasyonları (retinopati, nöropati, nefropati) ile karşılaşılabilir. Bazı hastalarda tesadüfen glukozüri veya hipergliseminin saptanması ile tanı konur.

Hipergliseminin patogenezinde üç önemli faktörün rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar beta hücre insülin salgısının bozulması, insülin direnci ve karaciğerde glukoz üretiminin artışıdır. Hem insülin direnci hem de bozulmuş insülin sekresyonu, tip 2 diyabetin patogenezinde genetik olarak kontrol edilen faktörler olup bunlardan hangisinin primer ağırlıkta rol oynadığı henüz açık değildir. Genetik faktörler Tip 2 DM'da Tip 1 DM'dan daha etkindir. Monozigot ikizlerde uzun süreli takiplerde konkordans hızı %100'e yakındır. Aile anemnezi hemen hemen hepsinde olmasına rağmen hastalık henüz tek bir genetik zemin üzerine oturtulamamıştır. Yine de tip 2 DM genetik faktörlerle ilişkilidir. Tip 2 DM'da

pankreas otoantikörleri olağan değildir. Spontan ketoasidoz tip 2 DM’de gelişmez. Ancak ağır bir enfeksiyon veya ağır stres yaratan durumlarda ketoasidoz ve koma görülür. Bu hastalarda daha sık görülebilen koma, yeterli sıvı alınamamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik komadır. Hastalık genellikle erişkin yaşta görülür. Hastaların %85’i obezdir. Obezite insülin direncini artırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmasına rağmen, obezite olmadan da tip 2 DM gelişebilir. Obez ve non-obez ayrımı aslında etyolojik bir farklılık oluşturur. Obez tip 2 diyabetin patogeneğinde insülin direnci daha önemli iken, non-obez diyabetiklerde insülin sekresyon bozukluğu ön plana geçer.

Diyabetik hastalarda zaman içinde çeşitli komplikasyonlar gelişmektedir. Bu komplikasyonların kesin nedeni bilinmemekle birlikte muhtemelen birçok faktörün etkili olduğu, hiperglisemi ve anormal metabolizma ürünlerinin komplikasyon gelişmesine neden olduğu veya kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Diyabetik makroanjiyopati, retinopati, nefropati ve nöropati sık görülen komplikasyonlardır.

3.B.1. Diyabetik Otonom Nöropati (DON)

DM’lu birçok hastada parasempatik tonusta azalma ve sempatik tonusta göreceli artışla seyreden otonom tonus anormallikleri gösterilmiştir (89,92). Kronik hiperglisemi zemininde, otonom sinirlerde metabolik değişikliklerin gelişmesi, kan akımının azalması, ve oksijenasyonun bozulması nöronlarda dejenerasyona ve fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (89). DM’lu hastaların bir kısmında ilk tanı konulduğu anda otonomik disfonksiyon mevcuttur (23,90,91).

DON tip 2 DM’lu hastalarda sağkalımı olumsuz etkileyen ve yaşam kalitesini bozan önemli bir komplikasyondur (19-20). DON subklinik veya klinik olabilir. Klinik olarak bir ya da birden fazla sistem (ör: kardiyovasküler, gastrointestinal, nörovasküler, genitouriner, pupiller ve/veya metabolik) disfonksiyonu ile kendini gösterebilir (19,30).

Gastrointestinal otonom nöropati: Tip 2 DM’lu hastalarda disfaji, bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, ishal, dışkı inkontinansı gibi gastrointestinal semptomların sık görüldüğü bilinmektedir (4-6,92,93). Birçoğu hafif düzeyde olsa da bazıları yaşam kalitesini etkileyebilir. Fiziopatolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da, hipergliseminin ve DM’un bir komplikasyonu olan otonom nöropatinin yol açtığı gastroparezi ve gastrointestinal motilite bozukluklarının bu semptomlardan sorumlu olduğu bildirilmiştir (7-12,19,30,113,114). Enterik sinir sistemi fonksiyonlarında bozulma ince barsak ve kolon motilitesinde

düzensizliklere neden olur, mukozal su ve iyon transportunu direk olarak değiştirebilir (94,106). Gastrointestinal otonom nöropati olan hastalarda gastrointestinal semptomların sıklığı ve tipi çeşitlidir. Uzun süreli hastalığı olanlarda ve kan şekeri kontrolü kötü olanlarda daha sık görülür. Gastrointestinal traktusun her bölümü etkilenebilir. Özofagusta motilite bozukluğu veya alt özofagus sfinkter fonksiyonlarında bozulma olan hastalarda disfaji ve reflü hastalığı, gastroparezi gelişen hastalarda epigastrik ağrı, bulantı, kusma, erken doyumluk ve şişkinlik görülebilir. Uzun dönem tip 1 ve tip 2 DM’u olan hastaların yaklaşık olarak %50’sinde mide boşalmasında gecikme mevcuttur (30). Kabızlık %60 (19-30), ishal %20 (19-30), fekal inkontinans %4-9 oranında görülür. Diyabetik hastalarda ayırıcı tanı için semptomlar iyice sorgulanmalı, ilaç etkileri değerlendirilmelidir. Özofagus motilite testleri, gastrik boşalmanın radyonüklid işaretli gıdaların alınması sonrası sintigrafi ile değerlendirilmesi, gastroduodenal manometri, anorektal monometri gastrointestinal otonom nöropatiyi değerlendirmek amacıyla kullanılabilir (30).

Kardiyovasküler otonom nöropati: Klinik olarak carpalp-istirahat taşikardisi, baş dönmesi-ortostatik hipotansiyon, çabuk yorulma-egzersiz intoleransı ile kendini gösterir (21, 22). Asemptomatik iskemik olaylarda artış, myokard enfarktüsü ve enfarktüs sonrası sağ kalımda azalma ile ilişkili bulunmuştur (19-30). Kardiyovasküler otonom nöropati, kalp ve damarları innerve eden otonom sinir liflerinin hasarı sonucu oluşur ve kalp hızının kontrolünde bozukluğa ve damarların dinamik yapısında kusura neden olur (22). Bu nedenle azalmış kalp hızı değişkenliği veya başka bir ifadeyle kalp hızı değişkenliğinde bozulma otonom nöropatinin en önemli ve en erken tanı yöntemidir (19,23,30). Kardiyovasküler refleks testleri basit ve invaziv olmayan testlerdir; derin nefes alıp verme veya egzersiz sırasında kalp hızı değişkenliğinin olmaması ve istirahat taşikardisi parasempatik fonksiyon bozukluğunu gösterirken, sempatik fonksiyon bozukluğu ayakta kalmaya ve egzersize kan basıncı yanıtları ile değerlendirilir. 24 saatlik kalp hızı değişkenliğinde azalma yeni bir testtir. 24 saatlik kalp hızı değişkenliğinde azalmanın gösterilmesinin standart refleks testlerinden daha duyarlı olduğuna inanılmaktadır ve kardiyak otonom disfonksiyonu daha erken saptayabilmektedir (19). 24 saatlik kayıt sempatovagal aktivite ile düzenlenen sirkadiyen ritimdeki anormallikleri ortaya koyabilir. Vagal fonksiyon bozukluğunda kalp hızı değişkenliğinin yüksek frekanslı komponenti azalır. Sempatik fonksiyon bozukluğunda ise düşük ve çok düşük frekanslı komponentler azalır. İleri kardiyak otonom nöropatide her üç komponent ve düşük frekans/yüksek frekans oranı azalır (19). Kardiyak otonom nöropatisi olan hastalarda sempatik ve parasempatik yanıtların bozulması nedeniyle egzersiz

toleransında, ejeksiyon fraksiyonunda ve diyastolik dolunda azalma ve sistolik disfonksiyon görülür (19). Ortostatik hipotansiyon otonom nöropatinin bir diğer işaretidir. Ayağa kalkmayla sistolik kan basıncında 20 mmHg'dan daha fazla düşüş, diyastolik kan basıncında 10 mmHg'dan daha fazla düşüş olarak tanımlanır (30,95).

DON tanısı için yapılan testleri değerlendirmek için 1980'den bu yana dünya çaplı birçok toplantı yapılmıştır. İki toplantı (1988'de DON için San Antonio Konferansı ve 1992'deki ikinci konferans) ADA ve AAN tarafından desteklenmiştir (96,97). Terleme, sempatik deri cevabı, pupiller refleksler, genitoüriner veya gastrointestinal fonksiyonla ilişkili testlerin hiçbiri rutin klinik kullanım için iyi standardize edilememiş ve yeterli bulunmamıştır. Kardiyovasküler refleks testleri DON'nin değerlendirilmesi için uygun bulunmuştur.

4. HASTALAR VE YÖNTEMLER

4.A. Hastalar

Bu çalışmada Temmuz 2006- Ekim 2006 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuran ve herhangi bir nedenle kolonoskopi işlemi istenen, sodyum fosfat ile barsak temizliği önerilen, işlem randevusu almak üzere endoskopi ünitesine başvuran ardışık 352 hasta değerlendirildi. Tüm hastalarda demografik veriler, sistemik hastalıklar, kullanılan ilaçlar, operasyon öyküsü sorgulandı. Tip 2 DM'lu 50 hasta, hasta grubunu; yaş ve cinsiyet ile uyumlu nondiyabetik 50 hasta kontrol grubunu oluşturacak şekilde toplam 100 hasta çalışmaya alındı.

Akut ve kronik böbrek yetmezliği olan, kronik karaciğer yetmezliği olan, dekompanse kalp yetmezliği olan, opere koroner arter hastalığı olan, barsak obstrüksiyonu olan, semptomatik kolelitiasisi olan, akut veya kronik pankreatiti olan, abdominal operasyon geçiren, SVO geçirmiş veya nörolojik defisiti olan, tanı almış psikiyatrik hastalığı olan, antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonu olan, uzun süredir yatağa bağımlı olarak yaşayan hastalar, son 6 ay içerisinde laksatif veya prokinetik ilaç kullananlar, son 1 ay içerisinde metformin, alfa glukozidaz inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri, beta bokörler ve antidepresan ilaç kullanmış olanlar, sistolik kan basıncı 160 mmHg, diyastolik kan basıncı 100 mmHg üzerinde olanlar ve 65 yaşından daha yaşlı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Tip 2 diyabetes mellitus tanısı Amerikan Diyabet Derneğinin tanı kriterlerine göre (açlık kan şekerinin 126 mg/dl ve üzerinde olması veya OGGT'de 2. saat kan şekerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması) konuldu.

Tüm hastaların başvuru anında 12 saatlik açlıktan sonra alınan plazma örneklerinde açlık kan şekeri (AKŞ), sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), kreatinin (Kr) ve ilave olarak DM'lu hastaların hemoglobin A1c düzeyleri saptandı. Tüm hastalara aynı endoskopi hemşiresi tarafından işlemden önceki 3 boyunca uygulanmak üzere clear diyet ayrıntılı şekilde anlatıldı ve uygulayacakları diyet listesi verildi. Her hastaya işlemden bir gece önce saat 18.00'de ve işlem sabahı saat 06.00'da 45 ml NaP (Fleet phospho-soda)'ı iki bardak su ile birlikte içmeleri ve ilave olarak 500 ml sıvı tüketmeleri önerildi. Tüm hastaların kolonoskopi endikasyonları, bazal gastrointestinal semptomları (gastrointestinal motilite bozukluğu ile ilişkili olabilecek reflü, abdominal ağrı, şişkinlik, bulantı, kusma, kabızlık ve ishal) ve barsak alışkanlığı doktor tarafından değerlendirilerek kaydedildi. DM'lu hastaların diyabet süresi, tüm hastaların boy ve kilo ölçümleri kaydedildi. İşlem sabahı 12 saatlik açlıktan sonra alınan plazma örneklerinde açlık kan şekeri, sodyum,

potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, kreatinin düzeyleri saptandı. İşlemden hemen önce kolonoskopi hazırlığı sırasında gelişmiş NaP kullanımı ile ilişkili olabilecek semptomlar (karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, anal iritasyon, dışkı inkontinansı, baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozukluğu) şiddetine göre 1-5 arasında puan verilerek (1-Yok, 2-Hafif, 3-Orta, 4-Şiddetli, 5-Hazırlığı tamamlamayı başaramamış) hastaların kendilerinin doldurduğu bir anket ile belirlendi. 1-3 kabul edilebilir tolerans, 4-5 kabul edilemez tolerans olarak değerlendirildi. Her hastaya aynı ilacı bir kez daha kullanması gerekli olursa tekrar kullanmak isteyip istemeyeceği sorgulanarak kaydedildi. Tüm kolonoskopiler hastanın hangi çalışma grubunda yer aldığını bilmeyen bir kıdemli ve tecrübeli gastroenteroloji yan dal asistanı tarafından Pentax EC3840L kolonoskop kullanılarak yapıldı. Hastalar kolonoskopi işlemine NaP son dozundan 5 saat sonra alındılar. Tüm kolonoskopiler bilinçli sedasyon (narkotik, midazolam kombinasyonu) altında yapıldı. Kolonoskopi işleminde kolonoskopi başlangıç zamanı, çekuma ulaşma zamanı, toplam işlem zamanı, kolonoskopide saptanan bulgular ve terapötik işlemler kaydedildi. Barsak temizliğinin değerlendirilmesi Aronchick skalasına göre (24) yapılarak rektum, inen kolon, transvers kolon, çıkan kolon ve çekum için ayrı ayrı değerlendirilip 1-4 arası puanlandırılarak kaydedildi.

Aronchick skalası;

Mükemmel (1); Mukozanın %90'dan fazlası görüldü, görüntü için minimum aspirasyon ihtiyacı var

İyi (2); Mukozanın %90'dan fazlası görüldü, görüntü için anlamlı sıvı aspirasyonu gerekiyor

Kötü (3); Mukozanın %90'dan fazlası görüldü, sıvı ve yarı katı gaita var, aspirasyon veya yıkama zorunlu

Yetersiz (4); Mukozanın %90'dan azı görüldü, yarı katı- katı gaita var, aspire edilemiyor ve yıkanamıyor

İşlem sırasında saptanan karında ağrı- rahatsızlık hissi ve işlemden 1 saat sonra saptanan karın ağrısı –rahatsızlık hissi ve şişkinlik kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm tip 2 DM'lu hastalara ve nondiyabetik kontrollere otonom nöropatinin varlığını değerlendirmek için oturur ve ayakta iken kan basıncı ölçümünü de içeren kardiyak muayene, elektrokardiyogram ve ekokardiyogramı takiben 24 saatlik ritm holteri tetkiki yapıldı.

Yirmidört Saatlik Elektrokardiyogram Kaydı ve Kalp Hızı Değişkenliğinin Analizi:

Yirmidört saatlik elektrokardiyogram (EKG) kayıtları, Cardioscan 12 dijital küçük holter kaydedicileri (128 megabayt kompakt hafıza kartı içeren) kullanılarak yapıldı (Cardioscan

DMS300-4 model, Germany). Gün içindeki sirkadiyen değişikliklerin etkisinin olup olmadığına bakmak için ayrıca gece ve gündüz saatlerindeki kalp hızı değişkenliklerine de bakıldı. Takip cihazında, 07.00-23.00 saatleri arası gündüz ve 23.00-07.00 saatleri arası ise gece şeklinde ayarlandı. Veriler, IBM uyumlu bilgisayara yüklü analitik yazılım programı (Cardioscan 12 software into Windows XP, Germany) kullanılarak analiz edildi. Kalp hızı değişkenliği analizi, hem "time-domain" hem de "frequency-domain" yöntemi ile yapıldı.

"Time-domain" analizinde aşağıdaki parametrelere bakıldı:

1. SDNN ("the standard deviation of all the RR intervals"): Tüm R-R intervallerinin standart sapması.
2. SDANN ("the standard deviation of the 5-minute RR interval means"): Beş dakikalık ortalama R-R intervallerinin standart sapması.
3. rMSSD ("the square root of the mean of the squared differences of the two consecutive RR intervals"): İki ardışık R-R intervalinin farkının karesinin ortalamasının karekökü.

"Frequency-domain" analizinde ise řu parametrelere bakıldı:

1. VLF ("very-low frequency"): Çok düşük frekans gücü.
2. LF ("low-frequency"): Düşük frekans gücü (0.04-0.15 Hz).
3. HF ("high-frequency"): Yüksek frekans gücü (0.15-0.40 Hz).
4. LF/HF oranı.

"Time-domain" analizinde, SDNN ve SDANN: sempatik otonomik fonksiyonu gösterirken, rMSSD: parasempatik otonomik fonksiyonun göstergesi olarak kabul edildi. "Frequency-domain" analizde ise, VLF ve LF: otonomik fonksiyonun sempatik artı parasempatik komponentlerinin eşdeğeri, HF: otonomik fonksiyonun parasempatik komponentinin göstergesi, LF/HF: otonomik fonksiyonun sempatovagal dengesini gösteren bir parametre olarak kabul edildi (98,99). Kalp hızı değişkenliğinin standart ölçümlerinin normal değerleri (99) tablo 1'de verildi.

Ekokardiyografik inceleme: Sol lateral pozisyonda "Acuson Sequoia C256[®] (Acuson Corp, Mountain View, Calif, USA)" ekokardiografi cihazı ve 3V2c transtorasik prob kullanılarak parasternal ve apikal görüntülerden yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin (100) önerdiği kriterlere göre M-mod ile sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), interventriküler septum kalınlığı (İVSK) ve arka duvar kalınlığı (ADK) ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyonu Teicholz metoduna (101) göre hesaplandı. "Pulsed wave Doppler" (PW) kullanılarak örnek volüm apikal 4 boşluk görüntüsünde mitral kapak uçlarına yerleştirilerek sol ventrikül giriş akım örneği kaydedildi. Buradan mitral erken (E) ve geç (A) diyastolik akım hızları ile bunların oranı (E/A) ve E dalgasının deselerasyon zamanı

(Edt) ölçüldü. "Continuous-wave Doppler" (CW) kullanılarak örnek volüm sol ventrikül giriş akımı ile aortik akımın aynı anda elde edilebileceği şekilde sol ventrikül çıkış yolu ile mitral kapağın arasına yerleştirildi. Elde edilen akım örneğinden, sistol sonu sol ventrikül çıkış akımı ile mitral E dalgasının başlangıcına kadar geçen süre izovolumetrik relaksasyon zamanı (İVRT) olarak ölçüldü.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu'nun önerisi ile Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu tarafından etik açıdan onaylandı.

4.B. Kullanılan kitler ve yöntemler

Açlık kan şekeri, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, kreatinin ve hemoglobin A1c düzeyleri Aeroset otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle Abbott kitleri kullanılarak çalışıldı.

4.C. İstatistik Yöntemler

Tüm istatistiksel analizler IBM uyumlu bilgisayara yüklenmiş olan SPSS for Windows 13.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanılarak istatistiksel açıdan uygun yöntemlerle yapıldı. Tüm sayısal veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Gruplar, *student t* testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değerlerin karşılaştırılmasında *ki-kare* testi uygulandı. Korelasyon analizi, Pearson'un korelasyon katsayısı kullanılarak yapıldı. İşlem öncesi ve işlem sonrası grup içi değerlerin karşılaştırılmasında ise *paired t* testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin < 0.05 olması şartı arandı.

5. BULGULAR

Çalışmada kolonoskopi işlemi istenen, sodyum fosfat ile barsak temizliği yapılmış DM'lu 50 hasta çalışma grubunu, nondiyabetik 50 hasta kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma gruplarının genel özellikleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tip 2 DM'lu hastaların yaş ortalaması 53.8 ± 8.6 yıl, kadın/erkek oranı 31/19, kontrol grubunun yaş ortalaması 51.2 ± 7.8 yıl, kadın/erkek oranı 28/22 idi. Yaş, cinsiyet, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve kalp hızı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Diyabet süresi ortalama 59.7 ± 77.7 (6-360) aydı. Vücut kitle indeksi (VKİ) DM grubunda 30.4 ± 6.0 kg/ m², kontrol grubunda 27.6 ± 5.2 kg/ m² idi. DM grubu anlamlı şekilde ($p=0.01$) daha şişmandı (Tablo 2).

DM ve kontrol grupları arasında reflü, bulantı, kusma, karın ağrısı, şişkinlik, ishal ve kabızlığı içeren bazal semptomlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 3). Defekasyon alışkanlığı iki grupta benzerdi ($p>0.05$). Her iki grupta kolonoskopi endikasyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). (Tablo 4). Kolon temizliği yeterli olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında da bazal semptomların benzer oranda olduğu görüldü ($p>0.05$).

Gruplar arasında laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında; AKŞ DM grubunda 122.1 ± 38.4 mg/dl, kontrol grubunda 94.1 ± 8.7 mg/dl idi. DM grubunda AKŞ kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.0001$). DM grubunda HbA_{1c} düzeyi ortalama % 6.6 ± 1.7 idi. Na, K, Ca, P ve kreatinin düzeyleri bazal değerleri ve NaP kullanımı sonrası bakılan değerler açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Mg değerleri hem bazal değerleri, hem NaP kullanımı sonrası bakılan değerleri DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.04$) (Tablo 5). Gruplar kendi içlerinde Na, K, Ca, P, Mg ve kreatinin düzeyleri bazal değerleri ve NaP kullanımı sonrası bakılan değerler açısından karşılaştırıldığında, hem DM hem kontrol grubunda NaP kullanımı sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde Na'da yükselme (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$), K'da düşme (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0001$), Ca'da düşme (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.005$), P'da yükselme (sırasıyla $p=0.0001$, $p=0.0001$) olduğu, her iki grupta da NaP kullanımının Mg ve kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişikliğe yol açmadığı bulundu ($p>0.05$) (Tablo 6-7). Oluşan değişiklikler açısından DM ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Mg'un hem bazal değerleri, hem NaP kullanımı sonrası bakılan değerleri DM grubunda kontrol grubuna göre

istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olmasına rağmen Mg düzeyleri ile yeterli kolon temizliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0.05$). Bazal Mg düzeyleri kolon temizliği yeterli olan hastalarda 2.3 ± 0.3 mg/dl, yetersiz olan hastalarda 2.4 ± 0.3 mg/dl idi ($p>0.05$). Bu değerler NaP kullanımı sonrası sırasıyla 2.4 ± 0.5 , 2.3 ± 0.4 mg/dl idi ($p>0.05$).

Kolonoskopi hazırlığı sırasında gelişmiş olan, NaP kullanımı ile ilişkili olabilecek karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, anal irritasyon, dışkı inkontinansı, baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozukluğu semptomları şiddetine göre derecelendirildiğinde iki grup arasında benzer bulgular saptandı ($p>0.05$) (Tablo 8). Tüm hastaların yalnızca 2 (%2)'sinde şiddetli derecede bulantı oldu ve kabul edilemez tolerans olarak değerlendirildi, 2 hasta da kontrol grubundaydı. Diğer semptomların hiçbiri kabul edilemez tolerans derecesinde değildi ve tüm hastalar NaP'la hazırlığı tamamlayabildi. Bulantı 54 (%54), kusma 19 (%19), karın ağrısı 42 (%42), şişkinlik 42 (%42), anal irritasyon 19 (%19), dışkı inkontinansı 14 (%14), baş ağrısı 41 (%41), baş dönmesi 34 (%34), uyku bozukluğu 30 (%30) hastada genellikle hafif derecelerde saptandı. Hastalara aynı ilacı bir kez daha kullanması gerekli olursa tekrar kullanmak isteyip istemeyecekleri sorgulandığında DM grubunda 16 (%32), kontrol grubunda 20 (%40) hasta ilacı tekrar kullanmak istemediğini belirtti, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Bu 36 hastanın 28'i buna neden olarak ilacın tadının kötü olmasını bildirdi.

NaP'ın kolon temizliği üzerine etkisi yönünden Tip 2 DM'lu hastalar ve kontrol grubundaki hastalar karşılaştırıldığında; DM grubunda 35 (%70) hastada yeterli kolon temizliği sağlanabilmişken 15 (%30) hastada kolon temizliği yetersiz bulundu. Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla 47 (%94) hastaya 3 (%6) hasta idi, istatistiksel olarak anlamlı şekilde DM grubundaki hastalarda kolon temizliği kontrol grubuna göre yetersizdi ($p=0.002$) (Tablo 9). DM grubunda NaP ile kolon temizliğinin daha kötü olmasına rağmen tüm hastaların 18 (%18)'inde kolon temizliği yetersiz bulunurken, 82 (%82) hastada NaP ile yeterli kolon temizliğinin sağlanabildiğini gördük. Yetersiz kolon temizliği nedeniyle DM grubunda 8 (%16), kontrol grubunda 2 (%4) hastaya ikinci kez kolonoskopi işlemi yapılmak zorunda kalındı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.04$). Çekuma ulaşma zamanı, toplam işlem zamanı, kolonoskopi işlemi sırasında yapılan tedavi amaçlı işlemler ve alınan biyopsi oranları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). İşlem sırasında saptanan karında ağrı- rahatsızlık hissi ve işlemden 1 saat sonra saptanan karın ağrısı –rahatsızlık hissi ve şişkinlik yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo 9). Tüm hastaların 26 (%26)'sında

işlem sırasında karında ağrı- rahatsızlık hissi, 48 (%48)'inde işlemden 1 saat sonra karın ağrısı –rahatsızlık hissi ve 67 (%67)'sinde işlemden 1 saat sonra şişkinlik hissi olduğu saptandı. Kolonoskopik bulgular 2 grupta benzerdi ($p>0.05$) (Tablo 10).

DM grubunda hastaların 12 (%24)'sinde ortostatik hipotansiyon varken, kontrol grubunda yalnızca 2 (%4) hastada ortostatik hipotansiyon saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.008$). Her iki grupta ortalama kalp hızları benzerdi ($p>0.05$). DM grubunda kontrol grubuna oranla 24 saatlik, SDNN, VLF, LF ve HF anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla $p=0.04$, $p=0.007$, $p=0.004$, $p=0.02$), dolayısıyla kalp hızı değişkenliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulmuştu (Tablo 11). DM grubunda kontrol grubuna göre gündüz VLF ve LF değerleri, gece VLF, LF ve HF değerleri anlamlı olarak düşük (sırasıyla $p=0.02$, $p=0.008$, $p=0.006$, $p=0.01$ ve $p=0.01$) bulundu.

Her 2 grupta ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında; ejeksiyon fraksiyonu, sol atriyum çapı, SVSSÇ, SVDSÇ, IVSK, ADK, E/A oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). IVRT DM grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.01$) (Tablo 11).

DM grubunda yeterli kolon temizliği olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında (Tablo 12,13); yeterli kolon temizliği olan 35 hastanın 4'ünde, yeterli kolon temizliği olmayan 15 hastanın ise 8'inde ortostatik hipotansiyon saptandı, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.01$). Yeterli kolon temizliği olan ve olmayan diyabetik hastalar karşılaştırıldığında; yeterli kolon temizliği olmayan hastalarda ortalama kalp hızları daha yüksekti, ama aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). SDNN, VLF, LF ve HF daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kolon temizliği yeterli olmayan diyabetik hastalarda kolon temizliği yeterli diyabetik hastalara göre kalp hızı değişkenliğinde bozulma daha belirgindi, bir başka deyişle otonom nöropatinin şiddeti daha fazlaydı, ancak bu istatistiksel olarak anlamlılık derecesinde değildi ($p>0.05$). Ekokardiyografi bulguları karşılaştırıldığında; yeterli kolon temizliği olmayan diyabetik hastalarda IVSK ve ADK istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştı (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.003$) (Tablo 12). Ortostatik hipotansiyon olan ve olmayan diyabetik hastalar karşılaştırıldığında, ortostatik hipotansiyon olanlarda istirahat kalp hızının daha yüksek olduğu (83.0 ± 10.4 e karşı 77.3 ± 8.4) ve kalp hızı değişkenliğinin daha bozuk olduğu (daha düşük SDNN, VLF, LF ve HF) saptandı, ancak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde değildi.

DM grubunda yeterli kolon temizliği sağlanamayan hastalar yeterli kolon temizliği olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yaşlıydı, yaş ortalamaları sırasıyla 60

± 6.5 ve 51.2 ± 8 yıl idi ($p=0.0001$). Diyabet süreleri anlamlı olarak daha uzundu, sırasıyla 118.2 ± 105.7 ve 34.5 ± 44.1 aydı ($p=0.009$). AKŞ değerleri anlamlı olarak daha yüksekti, sırasıyla 148.6 ± 52.4 ve 110.7 ± 23.5 mg/dl idi ($p=0.01$). HbA_{1c} düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti, sırasıyla $\%7.3 \pm 1.9$ ve $\%6.3 \pm 1.5$ mg/dl idi ($p=0.04$). HbA_{1c} düzeyleri yükseldikçe ve diyabet süresi arttıkça kalp hızı değişkenliğindeki bozulmanın istatistiksel olarak anlamlı şekilde belirginleştiği bulundu (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.01$). Kalp hızı değişkenliğinde bozulma olan hastalarda AKŞ düzeyleri yüksek olmasına karşın aradaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.07$). Erkeklerde kolon temizliği kadınlara göre daha kötü gibi görünmekle beraber cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İlginç olarak diyabetik hastalar kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha şişman oldukları halde, kolon temizliği yeterli olmayan diyabetik hastalar, kolon temizliği yeterli diyabetik hastalara göre daha zayıftı, VKİ sırasıyla 27.9 ± 3.7 ve 31.4 ± 6.6 kg/m² idi, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.06$) (Tablo 12).

DM grubunda 17 (%34) hasta oral antidiyabetik (OAD) ilaç veya insülin kullanmıyordu, kan şekeri kontrolü diyetle sağlanmıştı. 28 (%56) hasta OAD ilaç kullanırken, 5 (%10) hasta insülin kullanmaktaydı. İnsülin kullanan 5 hastanın 5'inde de yeterli kolon temizliği sağlanamadı. OAD ilaç kullanan 28 hastanın 9'unda, kan şekeri diyetle kontrol edilen 17 hastanın 1'inde yeterli kolon temizliği sağlanamadı. OAD ilaç kullananların ilaç kullanmayanlara göre, insülin kullananların OAD ilaç kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde kötü temizlendiği bulundu ($p=0.0001$).

ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri kullanan toplam 18 (%18) hasta (14'ü DM, 4'ü kontrol grubunda) vardı. ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında, NaP kullanımının ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri kullananlarda bu ilaçları kullanmayanlara göre anlamlı elektrolit değişikliğine yol açmadığı ($p>0.05$), mevcut elektrolit değişikliklerinin ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri kullanımından bağımsız olduğu bulundu. ACE inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokörleri kullanımı ile yetersiz kolon temizliği arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

6. TABLOLAR

Tablo 1. Kalp hızı değişkenliğinin standart ölçümlerinin normal değerleri

Değişken	Birim	Normal değer (ortalama±SS)
<i>“Time-domain” analiz</i>		
SDNN	ms	141 ± 39
SDANN	ms	127 ± 35
RMSSD	ms	27 ± 12
<i>“Frequency-domain” analiz</i>		
VLF	ms ²	3466 ± 1018
LF	ms ²	1170 ± 416
HF	ms ²	975 ± 203
LF/HF ratio		1.5 - 2.0

SDNN:(“the standard deviation of all the RR intervals”): Tüm R-R intervallerinin standart sapması.

SDANN: (“the standard deviation of the 5-minute RR interval means”): Beş dakikalık ortalama R-R intervallerinin standart sapması.

RMSSD: (“the square root of the mean of the squared differences of the two consecutive RR intervals”): İki ardışık R-R intervalinin farkının karesinin ortalamasının karekökü.

VLF: (“very-low frequency”): Çok düşük frekans gücü.

LF: (“low-frequency”): Düşük frekans gücü (0.04-0.15 Hz).

HF: (“high-frequency”): Yüksek frekans gücü (0.15-0.40 Hz).

LF/HF oranı.

Tablo 2. Tip 2 DM'lu hastalar ile kontrol grubundaki hastaların genel özellikleri

	Tip 2 DM grubu	Kontrol grubu	p
Hasta sayısı	50	50	
Yaş (ortalama/yıl)	53.8 ± 8.6	51.2 ± 7.8	AD
Cinsiyet (kadın/erkek) (s)	31/19	28/22	AD
VKİ (kg/ m²)	30.4 ± 6.0	27.6 ± 5.2	0.01
DM süresi (ay)	59.7 ± 77.7		
Sistolik kan basıncı (mmHg)	129.1 ± 15.8	123.4 ± 15.8	AD
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	79.9 ± 9,9	80.4 ± 9.5	AD
Kalp hızı (ortalama/dakika)	79 ± 8	77 ± 6	AD

DM: Diyabetes mellitus; VKİ: Vücut kitle indeksi; AD: Anlamlı değil; s: Sayı

Tablo 3. Tip 2 DM ve kontrol grubunda bazal semptomlar

	Tip 2 DM grubu	Kontrol grubu	p
Reflü: s (%)	18 (36)	16 (32)	AD
Bulantı : s (%)	19 (38)	17 (34)	AD
Kusma: s (%)	6 (12)	2 (4)	AD
Karın ağrısı: s (%)	36 (72)	39 (78)	AD
Şişkinlik: s (%)	34 (68)	35 (70)	AD
İshal: s (%)	15 (30)	15 (30)	AD
Kabızlık: s (%)	35 (70)	27 (54)	AD

DM: Diyabetes mellitus; AD: Anlamlı değil; s: Sayı

Tablo 4. Tip 2 DM ve kontrol grubunda endikasyonlar

	Tip 2 DM grubu	Kontrol grubu	p
Demir eksikliği anemisi: s (%)	9 (18)	14 (28)	AD
Karın ağrısı+Barsak alışkanlığı: s (%)	29 (58)	22 (44)	AD
Rektal kanama: s (%)	1 (2)	2 (4)	AD
Polipektomi izlemi: s (%)	4 (8)	4 (8)	AD
Kolon kanseri taraması: s (%)	2 (4)	2 (4)	AD
İnflamatuvar barsak hastalığı: s (%)	0 (0)	2 (4)	AD
Ağrı+Barsak alışkanlığı+rektal kanama: s (%)	5 (10)	4 (8)	AD

DM: Diyabetes mellitus; AD: Anlamlı değil; s: Sayı

Tablo 5. Tip 2 DM ve kontrol grubunda laboratuvar parametreleri

	Tip 2 DM grubu	Kontrol grubu	p
AKŞ (mg/dl)	122.1 ± 38.4	94.1 ± 8.7	0.0001
HbA_{1c} (%)	6.6 ± 1.7		
Na1 (mmol/L)	140.1 ± 2.6	140.3 ± 1.8	AD
Na2 (mmol/L)	141.8 ± 4.1	141.7 ± 2.2	AD
K1 (mmol/L)	4.3 ± 0.4	4.2 ± 0.4	AD
K2 (mmol/L)	3.8 ± 0.6	3.8 ± 0.6	AD
Ca1 (mg/dl)	9.6 ± 0.4	9.5 ± 0.5	AD
Ca2 (mg/dl)	9.2 ± 0.5	9.3 ± 0.5	AD
P1 (mg/dl)	3.6 ± 0.5	3.5 ± 0.6	AD
P2 (mg/dl)	6.6 ± 1.8	6.4 ± 1.7	AD
Mg1 (mg/dl)	2.3 ± 0.3	2.4 ± 0.4	0.03
Mg2 (mg/dl)	2.3 ± 0.5	2.5 ± 0.3	0.04
Kreatinin 1 (mg/dl)	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.1	AD
Kreatinin 2 (mg/dl)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	AD

DM: Diyabetes mellitus; AD: Anlamlı değil; AKŞ: Açlık kan şekeri; HbA_{1c}: Hemogloblin A_{1c}; Na: Sodyum; K: Potasyum; Ca: Kalsiyum; P: Fosfor; Mg: Magnezyum; 1: Bazal değerler; 2: Sodyum fosfat kullanımı sonrası

Tablo 6. Tip 2 DM’lu hastalarda NaP kullanımı öncesi ve sonrası elektrolit değişiklikleri

	NaP öncesi (1)	NaP sonrası (2)	p
Na (mmol/L)	140.1 ± 2.6	141.8 ± 4.1	0.002
K (mmol/L)	4.3 ± 0.4	3.8 ± 0.6	0.0001
Ca (mg/dl)	9.6 ± 0.4	9.2 ± 0.5	0.0001
P (mg/dl)	3.6 ± 0.5	6.6 ± 1.8	0.0001
Mg (mg/dl)	2.3 ± 0.3	2.3 ± 0.5	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	AD

Na: Sodyum; K: Potasyum; Ca: Kalsiyum; P: Fosfor; Mg: Magnezyum

Tablo 7. Kontrol grubunda NaP kullanımı öncesi ve sonrası elektrolit değişiklikleri

	NaP öncesi (1)	NaP sonrası (2)	p
Na (mmol/L)	140.3 ± 1.8	141.7 ± 2.2	0.001
K (mmol/L)	4.2 ± 0.4	3.8 ± 0.6	0.0001
Ca (mg/dl)	9.5 ± 0.5	9.3 ± 0.5	0.005
P (mg/dl)	3.5 ± 0.6	6.4 ± 1.7	0.0001
Mg (mg/dl)	2.4 ± 0.4	2.5 ± 0.3	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2	AD

Na: Sodyum; K: Potasyum; Ca: Kalsiyum; P: Fosfor; Mg: Magnezyum

Tablo 8. Tip 2 DM ve kontrol grubunda NaP kullanımı ile ilişkili semptomların şiddeti

	Tip 2 DM grubu	Kontrol grubu	p
Bulantı	1.6 ± 0.7	1.8 ± 0.8	AD
Kusma	1.2 ± 0.5	1.3 ± 0.6	AD
Karın ağrısı	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.6	AD
Şişkinlik	1.5 ± 0.7	1.6 ± 0.7	AD
Baş dönmesi	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.6	AD
Baş ağrısı	1.5 ± 0.6	1.5 ± 0.7	AD
İnkontinans	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.4	AD
Anal irritasyon	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.4	AD
Uyku bozukluğu	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.5	AD

DM: Diyabetes mellitus; AD: Anlamalı değil

Tablo 9. Tip 2 DM ve kontrol grubunda kolonoskopi işleminin özellikleri

	Tip 2 DM grubu	Kontrol grubu	p
Optimal / suboptimal (%)	70 /30	94 /6	0.002
Çekuma ulaşma zamanı (dakika)	12.5 ± 2.0	12.8 ± 1,9	AD
Toplam işlem zamanı (dakika)	15.8 ± 8.2	15.0 ± 6.1	AD
Teropatik işlem: s (%)	6 (12)	11 (22)	AD
Biyopsi: s (%)	7 (14)	9 (18)	AD
İşlem tekrarı: s (%)	8 (16)	2 (4)	0.04
İşlem anında ağrı: s (%)	12 (24)	14 (28)	AD
İşlem sonu ağrı: s (%)	23 (46)	25 (50)	AD
İşlem sonu şişkinlik: s (%)	34 (68)	33 (66)	AD

DM: Diyabetes mellitus; AD: Anlamalı değil; s: Sayı

Tablo 10. Tip 2 DM ve kontrol grubunda kolonoskopik bulgular

	Tip 2 DM grubu	Kontrol grubu	p
Normal: s (%)	16 (32)	13 (26)	AD
Hemoroid: s (%)	28 (56)	25 (50)	AD
Polip: s (%)	7 (14)	13 (26)	AD
Divertikül: s (%)	1 (2)	2 (4)	AD
Ülser: s (%)	0	3 (6)	AD
Kanser: s (%)	1 (2)	0	AD
Kolit: s (%)	0	1 (2)	AD
İleit: s (%)	2 (4)	1 (2)	AD
Anjioektazi: s (%)	1 (2)	1 (2)	AD

DM: Diyabetes mellitus; AD: Anlamli değil; s: Sayı

Tablo 11. Tip 2 DM ve kontrol grubunda kardiyak parametreler

	Tip 2 DM grubu	Kontrol grubu	p
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	65.9 ± 3.7	66.7 ± 2.3	AD
Solatriyum (mm)	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.4	AD
SVSSÇ (mm)	2.8 ± 0.3	2.8 ± 0.3	AD
SVDSÇ (mm)	4.4 ± 0.4	4.4 ± 0.4	AD
İVSK (mm)	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	AD
ADK (mm)	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	AD
İVRT	109.9 ± 25.6	96.4 ± 16	0.01
E/A	1.0 ± 0.3	1.1 ± 0.3	AD
Ortalama kalp hızı/dakika	78.6 ± 8.4	76 ± 6.7	AD
SDNN1 (ms)	116.2 ± 31.1	130.3 ± 33.6	0.04
SDANN1 (ms)	106.6 ± 30.6	118.9 ± 35.4	AD
RMSSD1 (ms)	22.6 ± 9.6	26.5 ± 9.1	AD
VLF1 (ms ²)	1517.1 ± 793.9	2074.7 ± 977.6	0.007
LF1 (ms ²)	418.1 ± 254.4	633.9 ± 370.1	0.004
HF1 (ms ²)	128.9 ± 122.4	198.5 ± 148.3	0.02
SDNN2 (ms)	100.1 ± 30.9	107.2 ± 27.9	AD
RMSSD2 (ms)	21.1 ± 9.5	23.0 ± 6.9	AD
VLF2 (ms ²)	1385.4 ± 800.8	1806.4 ± 813.5	0.02
LF2 (ms ²)	391.7 ± 257.6	572.5 ± 322.3	0.008
HF2 (ms ²)	106.3 ± 108.6	136.5 ± 92.5	AD
SDNN3 (ms)	99.6 ± 36.4	112.9 ± 32.3	AD
RMSSD3 (ms)	25.4 ± 10.3	32.9 ± 15.5	0.01
VLF3 (ms ²)	1756.7 ± 952.6	2556.1 ± 1496.5	0.006
LF3 (ms ²)	466.5 ± 301.6	695.6 ± 479.1	0.01
HF3 (ms ²)	171 ± 158	312.8 ± 305.1	0.01
LF/HF1	4.1 ± 2.0	4.0 ± 2.4	AD
LF/HF2	4.8 ± 2.5	4.9 ± 2.5	AD
LF/HF3	3.6 ± 2.2	3.4 ± 2.6	AD

DM: Diyabetes mellitus; AD: Anlamli değil; SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı; İVSK: interventriküler septum kalınlığı; ADK: Arka duvar kalınlığı; E/A: Mitral erken (E) ve geç (A) diyastolik akım hızlarının oranı ;

İVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı; SDNN:(“the standard deviation of all the RR intervals”): Tüm R-R intervallerinin standart sapması;

SDANN: (“the standard deviation of the 5-minute RR interval means”): Beş dakikalık ortalama R-R intervallerinin standart sapması;

RMSSD: (“the square root of the mean of the squared differences of the two consecutive RR intervals”): İki ardışık R-R intervalinin farkının karesinin ortalamasının karekökü;

VLF: (“very-low frequency”): Çok düşük frekans gücü; LF: (“low-frequency”): Düşük frekans gücü (0.04-0.15 Hz); HF: (“high-frequency”): Yüksek frekans gücü (0.15-0.40 Hz);

LF/HF oranı; 1: 24 saatlik; 2: Gündüz; 3: Gece

Tablo 12. Tip 2 DM'lu hastalarda kolon temizliği ile ilişkili parametreler

	Optimal (35)	Suboptimal (15)	p
Yaş (ortalama/yıl)	51.2 ± 8	60.0 ± 6.5	0.0001
Cinsiyet (kadın/erkek) (n)	24/11	7/8	AD
VKİ (kg/(m²))	31.4 ± 6.6	27.9 ± 3.7	AD
DM süresi (ay)	34.5 ±44.1	118.2 ± 105.7	0.009
AKŞ (mg/dl)	110.7 ± 23.5	148.6 ± 52.4	0.01
HbA_{1c} (%)	6.3 ± 1.5	7.3 ± 1.9	0.04
Toplam işlem zamanı (dakika)	14.7 ± 6.0	18.3 ± 11.8	AD
Ortostatik hipotansiyon (s)	4	8	0.01
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	65.6 ± 3.6	66.3 ± 4.0	AD
Solatriyum (mm)	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.3	AD
SVSSÇ (mm)	2.8 ± 0.3	2.9 ±0.3	AD
SVDSÇ (mm)	4.3 ±0.4	4.5 ±0.4	AD
İVSK (mm)	1.0 ±0.1	1.1 ± 0.1	0.01
ADK (mm)	0.9 ±0.1	1.0 ± 0.1	0.003
İVRT	105.4 ± 14.2	119.5 ± 40.1	AD
E/A	0.9 ± 0.2	1.0 ±0.4	AD

DM: Diyabetes mellitus; AD: Anlamalı değil; VKİ: Vücut kitle indeksi

AKŞ: Açlık kan şekeri; HbA_{1c}: Hemoglobin A_{1c},

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı; SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı; İVSK: interventriküler septum kalınlığı;

ADK: Arka duvar kalınlığı; E/A: Mitril erken (E) ve geç (A) diyastolik akım hızlarının oranı ;

İVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı;

Tablo 13. Tip 2 DM’lu hastalarda kolon temizliği yeterli olan ve olmayanlar arasında kalp hızı değişkenliği analizi

	Optimal (35)	Suboptimal (15)	P
Ortalama kalp hızı	77.8 ± 8.5	80.4 ± 8.3	AD
SDNN1 (ms)	119.7 ± 27.7	108.8 ± 37.3	AD
SDANN1 (ms)	108.8 ± 25.8	102.1 ± 39.7	AD
RMSSD1 (ms)	21.9 ± 7.4	24.1 ± 13.4	AD
VLF1 (ms²)	1612.4 ± 783.4	1319.1 ± 809.8	AD
LF1 (ms²)	439 ± 235.4	374.5 ± 295	AD
HF1 (ms²)	120.5 ± 76.5	146.7 ± 188.5	AD
SDNN2 (ms)	102.4 ± 27.6	95.1 ± 37.8	AD
RMSSD2 (ms)	20.1 ± 7.2	23.1 ± 13.1	AD
VLF2 (ms²)	1453.6 ± 735.8	1243.8 ± 937.3	AD
LF2 (ms²)	410.4 ± 232.9	352.8 ± 309.5	AD
HF2 (ms²)	96.2 ± 65.9	127.3 ± 167.9	AD
SDNN3 (ms)	99.2 ± 35.7	100.2 ± 39.4	AD
RMSSD3 (ms)	25.0 ± 8.3	26.1 ± 13.9	AD
VLF3 (ms²)	1910.2 ± 1005.4	1437.7 ± 772.1	AD
LF3 (ms²)	493.2 ± 309.3	411.1 ± 288.6	AD
HF3 (ms²)	166.5 ± 112.4	180.3 ± 231.7	AD
LF/HF1	4.3 ± 2.0	3.9 ± 2.0	AD
LF/HF2	5.1 ± 2.5	4.3 ± 2.4	AD
LF/HF3	3.6 ± 2.0	3.8 ± 2.7	AD

SDNN:(“the standard deviation of all the RR intervals”): Tüm R-R intervallerinin standart sapması;
SDANN: (“the standard deviation of the 5-minute RR interval means”): Beş dakikalık ortalama R-R intervallerinin standart sapması;
RMSSD: (“the square root of the mean of the squared differences of the two consecutive RR intervals”): İki ardışık R-R intervalinin farkının karesinin ortalamasının karekökü;
VLF: (“very-low frequency”): Çok düşük frekans gücü; LF: (“low-frequency”): Düşük frekans gücü (0.04-0.15 Hz); HF: (“high-frequency”): Yüksek frekans gücü (0.15-0.40 Hz);
LF/HF oranı; 1: 24 saatlik; 2: Gündüz; 3: Gece

7. TARTIŞMA

Kolonoskopi kolon hastalıklarının tanı ve tedavisinde tercih edilen yöntemdir. Kolon mukozasının direkt görüntülenmesi biyopsi ve terapötik girişim imkanı sağlar (32). Tanısal doğruluk ve terapötik işlemlerin başarısı ise kolon temizliğinin kalitesine bağlıdır (103). NaP ve PEG tüm dünyada kolon temizliğinde kullanılan popüler rejimlerdir (104-105). 1980 yılında üretilen ve yaygın bir kullanım alanı bulan PEG genel olarak iyi tolere edilmesine rağmen büyük hacimli olması, tadının kötü olması ve sülfatların kokusu kullanımını sınırlamış (52,53), bu durum PEG solüsyonunda modifikasyonlara ve NaP gibi diğer osmotik laksatiflerin kolon temizliğinde tekrar değerlendirilmesine neden olmuştur (55-60). NaP birçok çalışmada PEG ile karşılaştırılmış, eş veya daha etkili olduğu, daha iyi tolere edildiği ve maliyetinin çok daha düşük olduğu saptanmıştır (14-18,68,102).

Tip 2 DM'lu hastalarda halen kolonoskopi öncesi yeterli barsak temizliğini sağlayan bir öneri yoktur. Literatürde şimdiye kadar tip 2 DM'lu hastalarda kolonoskopi öncesi barsak temizliğini araştıran sadece bir çalışma mevcuttur (13). Taylor ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, tip 2 DM'lu hastalarda PEG ile kolon temizliğinin, Tip 2 DM'u olmayan kontrollere göre daha kötü sonuç verdiği bildirilmiştir. PEG'e göre NaP ile kolon temizliğinin daha etkili, daha ucuz ve daha tolerabl olduğunun birçok çalışmada gösterilmiş olması ve diyabetik hastalarda NaP'in kolon temizliği ve hasta toleransı üzerine etkisini gösteren bir çalışmanın bulunmaması bizi çalışmayı yapmaya yönlendirdi. Frommer ve arkadaşları bölünmüş doz NaP rejiminin (birinci doz işlemden bir gece önce, ikinci doz işlem sabahı, ilk dozdan 10-12 saat sonra) işlemden bir gece önce çift doz NaP verilmesinden veya 3 litre PEG verilmesinden daha etkili olduğu göstermiştir (60). Bu nedenle biz de hazırlık sırasında bölünmüş doz NaP rejimini kullandık. İlave olarak 3 gün clear diyet uyguladık. Tip 2 DM'lu hastalarda disfaji, bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, ishal, dışkı inkontinansı gibi gastrointestinal semptomların sık görüldüğü ve bunlardan bazılarının yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir (4-6,19,30,93). Sıklıkla tanısal amaçlı kolonoskopiye gerek duyulan bu hastalarda barsak hazırlığının kalitesi, yeterliliği ve hasta toleransının iyi olması son derece önemlidir. Bizim çalışmamızda tip 2 DM'lu hastalarda NaP'la kolon temizliği güvenli ve tolerabl olmasına rağmen kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yetersiz bulundu. Kontrol grubunda hastaların %94'ünde NaP ile yeterli kolon temizliği sağlanabilmişken bu oran DM grubunda %70 bulundu. Ancak toplam işlem zamanı ve çekuma ulaşma zamanı her 2 grupta benzerdi. Daha önce yapılan çalışmalarda yaş ve

cinsiyetin kolonoskopi sırasında hasta konforu, çekuma ulaşma zamanı ve yeterli kolonoskopik işlem yönünden etkili olduğu gösterilmiştir (1,36,37,107). Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında yaş ve cinsiyet farkı yoktu. DM grubunda yeterli kolon temizliği sağlanamayan hastalar yeterli kolon temizliği olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yaşlıydı ama DM ve kontrol grubu arasında yaş farkı olmadığı halde, diyabetik hastalarda kolon temizliğinin daha kötü olması buna etkili başka faktörlerin olduğunu düşündürdü. Anderson ve arkadaşları VKİ düşük olan kadın ve erkek hastalarda VKİ yüksek olanlara göre kolonoskopi işleminin daha güç ve çekuma ulaşma zamanının artmış olduğunu bildirmişlerdir (36). Bizim çalışmamızda VKİ DM grubunda $30.4 \pm 6.0 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda $27.6 \pm 5.2 \text{ kg/m}^2$ idi. DM grubu anlamlı şekilde daha şişmandı. Belki de bu yüzden toplam işlem zamanı ve çekuma ulaşma zamanı kolon temizliği yetersiz olan diyabetik grupta uzamış olmasının beklenmesine karşın iki grup arasında benzer bulundu. İlginç olarak diyabetik hastalar kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha şişman oldukları halde, kolon temizliği yeterli olmayan diyabetik hastalar, kolon temizliği yeterli diyabetik hastalara göre daha zayıftı, VKİ sırasıyla 27.9 ± 3.7 ve $31.4 \pm 6.6 \text{ kg/m}^2$ idi ($p=0.06$). Bu nedenle iki grup arasında VKİ'ndeki farkın çalışmamızın primer sonucunu etkilediğini düşünmedik, aksine bu verilere göre VKİ düşük olan kontrol grubunda kolon temizliğinin daha yetersiz olması beklenirdi.

Diyabetik hastalarda otonom nöropatinin sık görülen bir komplikasyon olması ve sıklıkla kardiyak ve gastrointestinal sistemle ilişkili semptom ve bulgularla birlikte olması nedeniyle otonom nöropatinin kolon temizliği üzerine etkisi olup olmadığını araştırdık. Bunun için gastrointestinal fonksiyonlarla ilişkili rutin kullanıma girmiş kolay uygulanabilir ve iyi standardize edilmiş bir test olmaması (30), 1988'de DON için San Antonio Konferansı ve 1992'deki ikinci konferansda kardiyovasküler refleks testlerinin DON'nin değerlendirilmesi için önerilmesi (96,97) ve kardiyak otonom nöropatinin derecesi ile gastrik motor disfonksiyonun anlamlı şekilde korele olduğunun bildirilmiş olması (25,26,27,28) nedeniyle hastalarda otonom nöropatinin bir göstergesi olarak ortostatik hipotansiyon ve kalp hızı değişkenliğinde bozulma olup olmadığına baktık. Vinik ve arkadaşları tarafından 24 saatlik kalp hızı değişkenliğinde azalmanın gösterilmesinin standart refleks testlerinden daha duyarlı olduğu ve kardiyak otonom disfonksiyonu daha erken saptayabildiği bildirilmiştir (19,30). DM grubunda ortostatik hipotansiyon sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ve kalp hızı değişkenliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulmuştu. Diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olan IVRT de DM grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak

daha yüksekti. Ayrıca kolon temizliği yeterli olmayan 15 (%30) diyabetik hastada kolon temizliği yeterli olan 35 (%70) diyabetik hastaya göre kalp hızı değişkenliğinde bozulma istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da (ki bu durumun vaka sayısı ile ilişkili olduğu düşünüldü) daha belirgindi, bir başka deyişle otonom nöropatinin şiddeti daha fazlaydı. Bu hastalarda SDNN, VLF, LF ve HF düşüklüğü hem parasempatik hem sempatik fonksiyonlarda bozulmayı yansıtıyordu, bu da otonom nöropati şiddetinin bir göstergesiydi. Tüm bu bulgular otonom nöropati varlığının ve şiddetinin kolon temizliği üzerine olumsuz etkilerinin göstergesi olarak yorumlandı. DM grubunda yeterli kolon temizliği sağlanamayan hastaların diyabet süreleri daha uzun, AKŞ değerleri ve HbA_{1c} düzeyleri daha yüksekti HbA_{1c} düzeyleri yükseldikçe ve diyabet süresi arttıkça kalp hızı değişkenliğindeki bozulma belirginleşiyordu. Bunlar literatürdeki birçok veri ile örtüşen bulgulardı. Diyabet kontrol ve komplikasyon çalışması “Diabetes Control and Complications Trial” (DCCT)’nda diyabetin süresi arttıkça otonom nöropati oranının arttığı ve sıkı glisemik kontrolün komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (111). Valensi ve arkadaşları kardiyak otonom nöropati ve DM süresinin ilişkili olduğunu (90), İber ve arkadaşları diyabetin süresi uzadıkça mide barsak ve kolonda transit zamanın uzadığını göstermişlerdir (112). Folwaczny ve arkadaşları ise diyabetin her evresinde mide ve kolonda transit bozukluğunun olabileceğini (8), hem akut hipergliseminin hem de kronik hipergliseminin gastrointestinal motilite üzerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir (7). Mustonen ve arkadaşları tip 2 diyabeti olan 32 hastanın 4 yıllık izleminde zayıf glisemik kontrolün otonomik sinir disfonksiyonunun ilerlemesinde önemli bir belirleyici olduğunu göstermiştir (116). Hayvan deneylerinde hipergliseminin düzeltilmesinin gecikmiş gastrointestinal transit zamanını düzelttiği gösterilmiştir (105). Çeşitli çalışmalarda akut hipergliseminin hem sağlıklı bireylerde hem diyabetik hastalarda gastrointestinal motor fonksiyonu bozduğu gösterilmiştir (117,118). Sims ve arkadaşları diyabetik hastalarda konstipsyon etyolojisinde hipergliseminin rolünü göstermek için sağlıklı gönüllülerde deneysel hiperglisemi oluşturmuşlar ve kolonik motor cevabın kaybolduğunu göstermişlerdir (12). Tüm bu veriler otonom nöropati ve hipergliseminin gastrointestinal motilite üzerindeki önemli etkisini vurgulamaktadır. İlave olarak biz, mevcut bulgularımızla hem hipergliseminin hem otonom nöropati varlığının kolon temizliği üzerine olumsuz etkilerini göstermiş olduk. Bunun klinik önemi gastrointestinal semptomları olan diyabetik hastalarda öncelikle glisemik kontrolün sağlanması ve otonom nöropatiye yönelik tedavilerin düzenlenmesi, kolonoskopi endikasyonu olan hastalarda ise yeterli kolon temizliğinin sağlanması ve optimal işlem için yeni önerilere ihtiyaç duyulduğunun gösterilmiş olmasıdır. Diyabetik hastalarda NaP ile PEG’ün kolon temizliği üzerine etkisini karşılaştıran bir çalışma yoktur. Ama daha önce PEG

ile yapılmış çalışmada da diyabetik hastalarda kolon temizliğinin daha kötü olduğunun gösterilmesi bu hastalarda yeterli kolon temizliği için kombine ajan kullanımını gündeme getiriyor gibi görünmektedir. Biz çalışmamızda NaP'ın diyabetik hastalarda da güvenli olduğunu ve iyi tolere edildiğini gösterdik, bu nedenle kombine ajan kullanımı gündeme geldiğinde NaP güvenli, tolerabl ve ucuz bir ilave ajan olarak önerilebilir. Ayrıca diyabetik hastalarda gastrointestinal motilite bozukularının sık görülmesi nedeniyle kolon temizliğinde NaP'la birlikte prokinetik ajanlar denenebilir.

NaP genellikle asemptomatik olmasına rağmen eşlik eden hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde hiperfosfatemi (70,77,105,108), hipokalemi, plazma osmolalitesinde artma, hipokalsemi ve hiponatremi yapar (109,110). Hipernatremi yaptığına dair yayınlar da vardır (14,18). Bizim çalışmamızda da hepsi asemptomatik, her iki grupta da benzer oranlarda hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipokalemi ve hipernatremi görüldü, Mg ve kreatinin düzeylerinde değişiklik yapmadığı bulundu. Diyabetik hastalarda Mg'un hem bazal değerleri, hem NaP kullanımı sonrasında saptanan değerleri kontrol grubuna göre düşüktü. Bu durum aklımıza "Mg düzeylerinin kolon temizliği üzerine etkisi var mı ?" sorusunu getirdi, ancak kolon temizliği ile Mg düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda hipomagnezemi sıklığının %25-40 arasında olduğu ve hiperglisemi derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiş olup, diyabetin bazı komplikasyonlarının patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir (119). ADA hipomagnezemili diyabetik hastalara Mg replasmanı önermektedir. Bu bilgiler ışığında diyabetik hastalarda Mg'un gastrointestinal sistem ve dolayısıyla kolon temizliği üzerine etkilerinin araştırılması, diyabetik hastalarda Mg sitrat gibi laksatiflerin kolon temizliği üzerine etkisinin değerlendirilmesi önerilebilir. ACE inhibitörü veya anjiotensin reseptör blokörleri kullananlarda oral NaP kullanımı sonrası fosfat nefropatisi görülebildiği bildirilmiştir (78). Bizim çalışmamızda ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokörleri kullanan toplam 18 (%18) hasta (14'ü DM, 4'ü kontrol grubunda) vardı. ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokörleri kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında, mevcut elektrolit değişikliklerinin ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokörleri kullanımından bağımsız olduğu bulundu. Bu hastaların hepsi asemptomatikti. ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokörleri kullanımı ile yetersiz kolon temizliği arasında ilişki saptanmadı .

NaP'la ilişkili yan etkiler de diyabet grubu ve kontrol grubunda benzer bulundu, yan etkiler genellikle gastrointestinal sisteme ait olmakla birlikte (karın ağrısı, şişkinlik veya gaz, perianal irritasyon, bulantı, kusma) baş dönmesi, baş ağrısı, halsizlik, uykusuzluk, yaşlı hastalarda dışkı inkontinansı görülebildiği literatürde bildirilmiştir (77).

Sonuç olarak çalışmamız tip 2 DM'lu hastalarda NaP'la kolon temizliğinin güvenli ve tolere edilebilir olmasına rağmen yetersiz olduğunu, bu durumdan muhtemel hiperglisemi ve otonom nöropatinin sorumlu olabileceğini göstermektedir. Tip 2 DM'un popülasyondaki sıklığı ve bu hastalarda görülen gastrointestinal semptomların sıklığı düşünüldüğünde bu çalışmanın sonuçlarının hiperglisemi ve otonom nöropatinin daha erken kontrolü ve tedavisi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Tip 2 DM'lu hastalarda NaP'la kolon temizliği güvenli, tolerabl ve ucuz bir yöntem olarak önerilebilir, ancak yeterli barsak temizliğinin sağlanabilmesi için ilave yöntemlere ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. Kim WH, Cho JY, Park JY, et al. Factors affecting insertion time and patient discomfort during colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2000 Nov;52(5):600-5.
2. Rex DK, Imperiale TF, Latinovch DR, et al. Impact of bowel preparation on efficiency and cost of colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002 Jul;97(7):1696-700.
3. Byrne MF. The curse of poor bowel preparation for colonoscopy (comment). *Am J Gastroenterol* 2002;97: 1587–90.
4. Enck P, Rathmann W, Spiekermann M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Z. Gastroenterol.* 1994 Nov;32(11):637-41
5. Bytzer PM, Talley NJ, Leemon M, et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus:A population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001;161:1989-96
6. Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med* 1983;98:378-84
7. Folwaczny C, Riepl R, Tschop M, et al. Gastrointestinal involvement in patients with diabetes mellitus: Part I (first of two parts). *Epidemiology, pathophysiology, clinical findings.* *Z Gastroenterol.* 1999 Sep;37 (9):803-15
8. Folwaczny C, Hundegger K, Volger C, et al. Measurement of transit disorders in different gastrointestinal segments of patients with diabetes mellitus in relation to duration and severity of the disease by use of the metal-detector test. *Z Gastroenterol* 1995;33:517-26
9. Bassotti G. Diabetes and gastrointestinal motor activity. *Recenti Prog Med.* 1991 Jun;82(6):334-7
10. Lux G. Disorders of gastrointestinal motility- diabetes mellitus. *Leber Magen Darm.* 1989 Mar;19(2):84-93
11. Battle WM, Cohen JD, Snape WJ Jr. Disorders of colonic motility in patients with diabetes mellitus. *Yale J Biol Med.* 1983 Jul-Aug;56(4):277-83
12. Sims MA, Hasler WL, Chey WD, et al. Hiperglysemia inhibits mechanoreceptor-mediated gastrokolonik responses and colonic peristaltic reflexes in healthy humans. *Gastroenterology* 1995;108:350-9
13. Taylor C, Schubert ML. Decreased efficacy of polyethylene glykol lavage solution (Golytely) in the preparation of diabetic patients for outpatient colonoscopy:A prospective and blinded study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:710-4
14. Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG, et al. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standart polyethylene glykol-based lavage solution in the preparation of patients for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1990;85:422-7
15. Cohen SM, Wexner Sd, Binderow SR. et al. Prospektive randomized, endoscopic blinded trial comparing prekokardiyografilonoscopy bowel cleansing methods. *Dis Colon Rectum* 1994;37: 689-96
16. Young CJ, Simpson RR, King DW, et al. Oral sodium phosphate solution is a superior colonoscopy preparation to polyethylene glykol with bisacodyl. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1568-71
17. Law WL, Choi HK, Chu KW; et al. Bowel preparation for colonoscopy: a randomized, controlled trial comparing polyethylene glykol solution, one dose and two dose oral sodium phosphate solution. *Asian J surg* 2004;271:20-4
18. Hsu CW, Imperiale TF. Meta-analysis and cost comparison polyethylene glykol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc* 1998;48:276-82.

19. Vinik AI, Erbas T: Rekokardiyografignizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001; 68:928–944.
20. Freeman R: The peripheral nervous system and diabetes. In *Joslin's Diabetes Mellitus*. Weir G, Kahn R, King GL, Eds. Philadelphia, Lippincott, 2002
21. Maser RE, Lenhard MJ, DeCherney GS: Cardiovascular autonomic neuropathy: the clinical significance of its determination. *Endocrinologist* 2000;10:27–33.
22. Schumer MP, Joyner SA, Pfeifer MA: Cardiovascular autonomic neuropathytesting in patients with diabetes. *Diabetes Spectrum* 1998; 11:227–231.
23. Ziegler D: Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev* 1994;10: 339–383.
24. Aronchick CA, Lipshutz WH, Wright SH, et al. A novel tableted purgative for colonoscopic preparation: Efficacy and safety comparisons with colyte and fleet phospho-soda. *Gastrointest Endosc* 2000;52:346–52.
25. Asakawa H, Onishi M, Hayashi I, et al. Comparison between coefficient of R-R Interval variation and gastric emptying in type 2 diabetes mellitus patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005;20:1358-1364
26. Keshavarzian A, Iber FL, Vaeth J. Gastric emptying inpatients with insulin-requiring diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 1987; 82: 29–35.
27. Horowitz M, Harding PE, Maddox A et al. Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1986; 1: 97–113.
28. Ziegler D, Schadewaldt P, Pour Mirza A et al. [13C]Octanoic acid breath test for non-invasive assessment of gastric emptying in diabetic patients: validation and relationship to gastric symptoms and cardiovascular autonomic function. *Diabetologia* 1996; 39: 823–30.
29. Iida M, Ikeda M, Kishimoto M et al. Evaluation of gut motility in type II diabetes by the radiopaue marker method. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15: 381–5.
30. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes care* 2003;26(5):1553-579
31. Cotton P, Williams C. Colonoskopy and Flexible Sigmoidoskopy. *Practical Gastrointestinal Endoskopy*, Fourth edition İngilizce tıpkı basım, Türkiye 1997-2001:187-302.
32. Lazarczyk DA, Stein AD, Courval JM, Desai D. Controlled study of cisapride-assisted lavage preparatory to colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 1998; 48: 44–8.
33. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, et al. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997;112:17-23.
34. Harned RK, Consigny PM, Cooper NB, et al. Barium enema examination following biopsy of the rektum or kolon. *Radiology* 1982;145:11-16
35. Fleischer DE, Al-Kawas F, Benjamin S, et al. Anatomical extent during colonoscopy: medical, legal and ekokardiyografignomic implications [abstract]. *Gastrointest Endosc* 1991;37:262.
36. Anderson JC, Messina CR, Cohn W, et al. Factors predictive of difficult colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2001 Nov;54(5):558-62.
37. Cirocco WC, Rusin LC. Factors that predict incomplete colonoscopy. *Dis Colon Rectum* 1995;38:964-8.
38. Rockey DC, Weber JR, Wright TL et al. Splenic injury following colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 1990;36:306-9.
39. Nivatnogs S. Complications in colonoscopic polypektomy. An experience with 1555 polypektomies. *Dis Colon Rektum* 1986;29:825-30

40. Nelson DB, Barkun AN, Block KP et al. Colonoscopy preparation. ASGE technology status evaluation report. *Gastrointest. Endosc.* 2001; 54: 829–32
41. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Surg Endosc.* 2006 Jul;20(7):1147-60
42. DiPalma JA, Brady CE 3rd, Stewart DL, et al. Comparison of colon cleansing in preparation for colonoscopy. *Gastroenterology.* 1984; 86: 856–60
43. Reilly T, Walker G. Reasons for poor colonic preparation for inpatients. *Gastroenterol Nurs.* 2004;27: 115–7
44. Tooson JD, Gates LK Jr Bowel preparation before colonoscopy. Choosing the best lavage regimen. *Postgrad Med.* 1996; 100: 203–14
45. Panton ON, Atkinson KG, Crichton EP, et al. Mechanical preparation of the large bowel for elective surgery. Comparison of whole gut lavage with conventional enema and purgative technique. *Am J Surg.* 1985; 149: 615–9
46. Bigard MA, Gaucher P, Lassalle C. Fatal colonic explosion during colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology.* 1979; 77: 1307–10
47. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, et al. Development of a lavage solution with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology.* 1980;78: 991–5
48. Thomas G, Brozisky S, Isenberg JI. Patient acceptance and effectiveness of a balanced lavage solution (Golytely) versus the standard preparation for colonoscopy. *Gastroenterology.* 1982;82: 435–7
49. Chan CH, Diner WC, Fontenot E, Davidson BD. Randomized single-blind clinical trial of a rapid colonic lavage solution versus standard preparation for barium enema and colonoscopy. *Gastrointest Radiol.* 1985; 10: 378–82
50. Burke DA, Mannin AP, Murphy L, et al. Oral bowel lavage preparation for colonoscopy. *Postgrad Med J.* 1988;64: 772–4
51. Adler M, Quenon M, Even-Adin D, et al. Whole gut lavage for colonoscopy: a comparison between two solutions. *Gastrointest Endosc.* 1984; 30: 65–7
52. Golub RW, Kerner BA, Wise WE Jr. Colonoscopic preparations-which one? A blinded, prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 1995; 58: 594–7
53. Marshall JB, Pineda JJ, Barthel JS, et al. Prospective, randomized trial comparing sodium phosphate solution with polyethylene glycol electrolyte lavage for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc.* 1993; 39: 631–4
54. Lever EL, Walter MH, Condon SC, et al. Addition of enemas to oral lavage preparation for colonoscopy is not necessary. *Gastrointest Endosc.* 1992; 38: 369–72
55. DiPalma JA, Marshall JB. Comparison of a new sulfate-free polyethylene glycol lavage solution versus a standard solution for colonoscopy cleansing. *Gastrointest Endosc.* 1990; 36: 285–9
56. Froehlich F, Fried M, Schnegg JF, et al. Palatability of a new solution compared with standard polyethylene glycol solution for gastrointestinal lavage. *Gastrointest Endosc.* 1991; 37: 325–8
57. Froehlich F, Fried M, Schnegg JF, et al. Low sodium solution for colonic cleansing: a double blind, controlled, randomized prospective study. *Gastrointest Endosc.* 1992; 38: 579–81

58. Raymond JM, Beyssac R, Capdenat E, et al. Tolerance, effectiveness, and acceptability of sulfate-free electrolyte lavage solution for colon cleansing before colonoscopy. *Endoscopy*. 1996; 28: 555–8
59. Hookey LC, Depew WT, Vanner S. The safety profile of oral sodium phosphate for colonic cleansing before colonoscopy in adults. *Gastrointest Endosc*. 2002; 56: 895–902
60. Frommer D. Cleansing ability and tolerance of three bowel preparations for colonoscopy. *Dis Colon Rectum*. 1997; 40: 100–4
61. Rosch T, Classen M. Fractional cleansing of the large bowel with Golytely for colonoscopic preparations: a controlled trial. *Endoscopy*. 1987;19: 198–200
62. Church JM. Effectiveness of polyethylene glycol antegrade gut lavage bowel preparation for colonoscopy—timing is the key. *Dis Colon Rectum*. 1998; 41: 1223–5
63. Aoun E, Abdul-Baki H, Azar C, et al. A randomized single-blind trial of split-dose PEG-electrolyte solution without dietary restriction compared with whole dose PEG-electrolyte solution with dietary restriction for colonoscopy preparation. *Gastrointest Endosc*. 2005;62: 213–8
64. Martinek J, Hess J, Delarive J, et al. Cisapride does not improve the prekokardiyografilonoscopy bowel preparation with either sodium phosphate or polyethylene glycol electrolyte lavage. *Gastrointest Endosc*. 2001; 54: 180–5
65. Rhodes JB, Engstrom J, Stone KE. Metoclopramide reduces the distress associated with colon cleansing by an oral electrolyte overload. *Gastrointest Endosc*. 1978; 24: 162–3
66. Brady CE III, DiPalma JA, Pierson WP. Golytely lavage: is metoclopramide necessary? *Am J Gastroenterol*. 1985; 80: 180–4
67. Brady CE 3rd, DiPalma JA, Beck DE. Effect of bisacodyl on gut lavage cleansing for colonoscopy *Am Clin Res*. 1987; 19: 34–8
68. Marschall H-U, Bartels F. Life-threatening complications of nasogastric administration of polyethylene glycol-electrolyte solutions (Golytely) for bowel cleansing. *Gastrointest Endosc* . 1998;47: 408–10
69. Sondheimer JM, Sokol RJ, Taylor SF, et al. Safety, efficacy, and tolerance of intestinal lavage in pediatric patients undergoing diagnostic colonoscopy..*J Pediatrics*.1991;119:148–52
70. Gremse DA, Sacks AI, Raines S. Comparison of oral sodium phosphate to polyethylene-glycol-based solution for bowel preparation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996; 23: 586–90
71. Gabel A, Muller S. Aspiration: a possible severe complication in colonoscopy preparation by orthograde intestine lavage. *Digestion*. 1999; 60: 284–5
72. Franga DL, Harris JA. Polyethylene glycol-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2000; 52: 789–91
73. Schroppel B, Segerer S, Keuneke C, et al. Hyponatremic encephalopathy after preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2001; 53: 527–9
74. Turnage RH, Guice KS, Gannon P, et al. The effect of polyethylene glycol lavage on plasma volume. *J Surg Res*. 1994; 57: 284–8
75. DiPalma JA, Wolff BG, Meagher A, et al. Comparison of reduced volume versus four liters sulfate-free electrolyte lavage solutions for colonoscopy colon cleansing. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2187–91
76. Schiller LR. Clinical pharmacology and use of laxatives and lavage solutions. *J Clin Gastroenterol*. 1988; 28: 11–8
77. Curran MP, Plosker GL. Oral sodium phosphate solution: a review of its use as a colonic cleanser. *Drugs*. 2004; 64: 1697–714

78. Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, et al. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *Am Soc Nephrol*. 2005;16: 3389–9
79. Yoshioka K, Connolly AB, Ogunbiyi OA, et al. Keighley MR. Randomized trial of oral sodium phosphate compared with oral sodium picosulfate (Picolax) for elective colorectal surgery and colonoscopy. *Dig Surg*. 2000; 17: 66–70
80. Barclay RL, Depew WT, Vanner SJ. Carbohydrate-electrolyte rehydration protects against intravascular volume contraction during colonic cleansing with orally administered sodium phosphate. *Gastrointest Endosc*. 2002; 56: 633–8
81. Rejchrt S, Bures J, Siroky M, et al. A prospective, observational study of colonic mucosal abnormalities associated with orally administered sodium phosphate for colon cleansing before colonoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2004;59: 651–4
82. Zwas FR, Cirillo NW, el-Serag HB, et al. Colonic mucosal abnormalities associated with oral sodium phosphate solution. *Gastrointest Endosc*. 1996;43: 463–6
83. Thomson A, Naidoo P, Crotty B. Bowel preparation for colonoscopy: a randomized prospective trial comparing sodium phosphate to polyethylene glycol in predominantly elderly population. *J Gastroenterol Hepatol*. 1996; 11: 103–7
84. Seinela L, Pehkonen E, Laasanen T, et al. Bowel preparation for colonoscopy in very old patients: a randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate and polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Scand J Gastroenterol*. 2003;38: 216–20
85. Ness RM, Manam R, Hoen H, et al. Predictors of inadequate preparation for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96: 1797–802
86. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of diabetes mellitus and categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-57.
87. Lebovitz HE. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: Lebovitz HE, Ed. *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. American Diabetes Association Clinical Education Series, Third Edition, Virginia, 1998:4-7.
88. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(supp 1):1183-97.
89. Valensi P, Huart JP, Giroux CH, et al. Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 1997; 11:180-187.
90. Valensi P, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic neuropathy in diabetic patient: influence of diabetes duration, obesity and microangiopathic complications- the French multicenter study. *Metabolism* 2003; 52:815-820.
91. Sundkvist G, Lilja B. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus: A follow-up study. *Diabetes Care* 1985; 8:129-133.
92. Reyes T. Gastroparesis, an autonomic neuropathy; recognition, diagnosis and treatment. *AACN News* 2004;21(2)14-19.
93. Spangeus A, El-salhy M, Suhr O. Prevalence of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged diabetic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1196-1202.
94. Maleki D, Camileri M, Burton DD, et al. Pilot study of pathophysiology of constipation among community diabetics. *Dig Dis Sci* 1998;43:2373-78.
95. Position paper: Orthostatic hypotension, multiple system atrophy (the Shy Drager syndrome) and pure autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 1996;58:123–124.
96. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy (Consensus Statement). *Diabetes* 1988;37:1000–1004.

97. American Diabetes Association and American Academy of Neurology: Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1080–1107.
98. Erdogan D, Tukek T, Aral F, et al. Structural, functional and autonomic changes in the cardiovascular system in growth hormone deficient patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2004;9:19-23.
99. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93:1043-65.
100. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
101. Teicholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volumetric determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11.
102. Tan JJ, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy-a meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2006 May;8(4):247-58.
103. Froehlich F, Wietlisbach V, Gonvers JJ, et al. Impact of colon cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: The Europeans Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2005;61:378–84.
104. Nelson DB, Barkun AN, Block KP, et al. Technology status evaluation report. Colonoscopy preparations. *Gastrointest Endosc* 2001;54:829–32.
105. Toledo TK, DiPalma JA. Review article: Colon cleansing preparation for gastrointestinal procedures. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:605–11.
106. Hongo M, Kawakami H. Gastrointestinal motility and autonomic nerve dysfunction. *Nippon Rinsho.* 1992 Apr;50(4):742-6
107. Wayne JD, Bashkoff E. Total colonoscopy: is it always possible? *Gastrointest Endosc* 1991;37:152-4.
108. Lieberman DA, Ghormley J, Flora K. Effect of oral sodium phosphate colon preparation on serum electrolytes in patients with normal serum creatinine. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 467–9
109. Holte K, Neilsen KG, Madsen JL, Kehlet H. Physiologic effects of bowel preparation. *Dis Colon Rectum* 2004;47: 1397–402
110. Frizelle FA, Colls BM. Hyponatremia and seizures after bowel preparation: report of three cases. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 393–6
111. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416–423
112. Iber FL, Parveen S, Vandrunen M, et al. Relation of symptoms to impaired stomach, small bowel, and colon motility in long standing diabetes. *Dig Dis Sci.* 1993 Jan;38(1):45-50
113. Horowitz M, Samsom M. Gastrointestinal function in diabetes mellitus. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2004: 1-337
114. Zhao J, Frokjaer JB, Drewes AM, et al. Upper gastrointestinal sensory-motor dysfunction in diabetes. *World J Gastroenterol* 2006 May 14; 12(18): 2846-2857
115. Chang FY, Lee SD, Yeh GH, Wang PS. Hyperglycaemia is responsible for the inhibited gastrointestinal transit in the early diabetic rat. *Acta Physiol Scand* 1995; 155: 457-462

116. Mustonen J, Uusitupa M, Mantysaari M, et al. Changes in autonomic nervous function during the 4-year follow-up in middle-aged diabetic and nondiabetic subjects initially free of coronary heart disease. *J Intern Med* 1997;241:227–235
117. Bjornsson ES, Urbanavicius V, Eliasson B, et al. H. Effects of hyperglycemia on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Scand J Gastroenterol* 1994;29: 1096-1104
118. Hebbard GS, Sun WM, Dent J, Horowitz M. Hyperglycaemia affects proximal gastric motor and sensory function in normal subjects. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 211-217
119. White JR, Campbell RK. Magnesium and diabetes.:A review. *Ann Pharmacother* 1993;27:775