

Diyabetik Gastroparezi Tedavisi

Prof. Dr. Ali Riza Uysal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji
ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Diyabetik gastroparezinin önemli bir sağlık sorunu olduğu giderek daha iyi anlaşılmıştır.

- Gastroparezi nedeniyle hastane yatışları ABD'de 1995-2004 yılları arasında %158 artmıştır.
- Diyabetik hastalarda mide boşalması gecikmesi %28-65 oranında bildirilmiştir.
 - Fakat semptomsuz hastalarda mide boşalması gecikmesine rastlanılabileceği gibi, mide boşalmasının normal ve normalden hızlı bulunduğu durumlarda da gastroparezi belirtilerine rastlanmıştır.
 - Bu bakımdan diyabetik gastroparezi tanımının şu şekilde daraltılması gerekmiştir: Hastada obstrüksiyon bulunmaksızın gecikmiş mide boşalması ile birlikte bulantı, kusma, gaz, iştahsızlık gibi üst gastrointestinal sistem belirtilerinin olması.
- Bu tanım kriter olarak alındığında, ABD'nin Olmsted yerleşim merkezinde yapılmış bir toplum çalışmasında gastroparezi kümülatif oranı DM1'de %4,8, DM2'de %1 ve kontrollarda %0,1 olarak bulunmuştur

(Kashyap P, Farrugia G Gut 2010)

Gastroparezi tedavisinde tedavi seçenekleri şunlardır:

- Besin desteği,
- prokinetiklerle mide boşalmasının düzeltilmesi,
 - Bu ilaçlar başlanmadan önce hastanın mide boşalmasının hızlı olmadığından emin olunmalıdır.
 - Diyabetik hastaların bir alt grubunda mide boşalması hızlıdır.
- belirtilerin kontrolü ve
- tedaviye yanıtırsız olgularda elektriksel gastrik uyarımın kullanılması.

(Kashyap P, Farrugia G Gut 2010)

Diyet düzenlemeleri

- Gastroparezili hastalar düşük yağlı, sindirilmeyen lif (taze meyva ve sebzeler) içermeyen bir diyetle beslenmeli ve bu diyeti sık ve küçük öğünler halinde almalıdır.
 - Çünkü yağ mide boşalmasını geciktirir. Sindirilmeyen lifler ise boşalmaları için etkin antral motiliteye gereksinim gösterir.
 - Etkin antral motilite diabetik gastroparezi ve vagotomiye bağlı gastroparezide sıklıkla yoktur.
- Daha ağır hastalar vitaminlerle desteklenmiş homojenize veya sıvı gıdalardan yararlanabilir.
- Zaman zaman jejunostomi tüpünden enteral beslenme gerekebilir.
- Parenteral beslenme ise enteral beslenmenin imkansızlaştığı ağır gastrik ve intestinal dismotilite durumları ile sınırlandırılmalıdır

(Camilleri M UpToDate 2013)

Gliseminin daha iyi kontrolunun mide motor işlevini iyileştireceği ileri sürülmüş, fakat kanıtlanmamıştır.

- Sağlıklı kontrollarda hiperglisemi oluşturulması antral hipomotilite, pilorik basınç dalgalarının uyarılması ve mide fundusunun kompliyansının artışı ile sonuçlanır. Bunlar mide boşalmasını geciktirir.
 - Hiperglisemi prokinetik ilaçların etkinliğini de azaltır (Camilleri M UpToDate 2013).
- Kronik hipergliseminin rolü ise daha az açıktır.
 - Bir geniş derlemede kan glukoz düzeyleri 270 mg/dl'nin altında ve üzerinde olanların mide boşalma hızları arasında önemli fark bulunmamıştır (Horowitz M, et al. Eur J Nucl Med 1991).

Bir diğer potansiyel sorun belirti vermese de mide boşalma gecikmesi olan, özellikle insülin kullanan hastalarda, glisemi ayarının bozulabileceğidir.

- Bu soruna iki etkenin katkısı olabilir: İntensif insülin rejimleri altındaki hastalarda glukoz emilimindeki değişkenlik ve oral antidiyabetik ilaçların emiliminin bozulması.
- Fakat gastrik stazın tedavisinin diyabetik kontrolu uzun dönemde düzelttiğini ve komplikasyonları önlediğini gösteren veri yoktur.

(Camilleri M UpToDate 2013)

Diyabetik gastroparezi tedavisinde bir önemli nokta

- pramlintid ve GLP1 analogları (örneğin ekzenatid) mide boşalmasını geciktirir.
- Dolayısı ile gastroparezi tedavisine başlanmadan önce, iatrojenik gastroparezi akla getirilmeli ve hastanın diabet tedavisinde kullandığı bu tür ilaçlar değiştirilmelidir.

(Camilleri M UpToDate 2013)

Diyabetik gastroparezide ilaç tedavisi

- Hem prokinetik, hem de antiemetik ilaçlar mide boşalma gecikmesinin tedavisinde yararlı olmaktadır.
- Oral ilaç alamayan hastaların tedavisinde birinci seçenek intravenöz eritromisindir.
- Oral sıvıları alabilen hastaların tedavisinde birinci seçenek sisaprid idiyse de, bu ilacın kullanımı ABD'de ağır olarak sınırlanmıştır.
- Alternatif oral prokinetikler metoklopramid ve domperidon'dur.

Eritromisin

- İntravenöz eritromisin (eritromisin laktobiyonat 8 saatte bir 3 mg/kg) hastanın ağızdan alamadığı akut gastrik staz durumlarında mideyi tekrar çalıştırmak için kullanılabilir.
- Periferik venleri hasarlamamak için eritromisin infüzyonu 45 dakikada yapılmalıdır.
- Eritromisin kolinergik nöronlar üzerindeki motilin reseptörlerini uyarır
- Eritromisin yüksek amplitüdlü propulsif gastrik kontraksiyonlara neden olarak, solid artıkları mide dışına atar.
- Fundus kontraktilesini uyarır ve proksimal midenin gıda alımına akomodasyon yanıtını inhibe eder.

(Camilleri M UpToDate 2013)

Diyabetik gastroparezili 10 hasta üzerinde yapılan bir plasebo kontrollu çalışmada

- intravenöz 250 mg eritromisin uzamış mide boşalmasını hem katı gıdalar, hem de sıvılar için düzeltmiştir.
 - Katı gıdaların alınmasından sonra 120. dakikadaki gastrik retansiyonu %63'den %4'e,
 - sıvı gıdaların alınmasında 120 dakika sonraki gastrik retansiyonu %32'den %4'e indirmiştir.
- Günde 3 kez 250 mg oral eritromisinin 4 hafta kullanılması ile de daha düşük düzeyde olmakla birlikte, mide boşalma gecikmesinde yine de önemli düzelmeye gözlenmiştir (Janssens J, Peeters TL, et al. N Engl J Med 1990).
- Oral eritromisinin yararını destekleyen deliller zayıftır.
 - 35 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede 60 hastanın 26'sında (%43) iyileşme saptanmıştır (Maganti K ve ark Am J Gastroenterol 2003).

Eritromisinin potansiyel yan etkileri arasında

- gastrointestinal toksisite,
- ototoksisite,
- psödomembranöz kolit,
- dirençli bakterilerin üremesi ve
- özellikle CYP3A4'ü inhibe eden ilaçları kullanan hastalarda uzun QT sendromuna bağlı ani ölüm vardır.
- Yani kronik eritromisin kullanımını diğer ilaçlara dirençli ve eritromisine yanıt veren hastalarla sınırlandırılmalıdır.

Azitromisin

- Eritromisine alternatif olarak kullanılmaktadır.
- Fakat eritromisinde görülen, QT uzaması ve ani ölümlerle sonuçlanan ilaç etkileşimi azitromisin ile görülmez.
- Azitromisin CYP3A4'ün zayıf bir inhibitörü olduğundan, yine de bir miktar QT uzamasına yol açabilir.
- Gastroparezide azitromisin tedavisine karşı olan görüşler ilacın yüksek maliyetini ve antibiyotik rezistansı potansiyelini öne sürerler.

(Camilleri M UpToDate 2013)

Gecikmiş mide boşalmasında azitromisin tedavisi ile ilgili veriler sınırlıdır:

- 120 hasta ile yapılan bir retrospektif olgu-kontrol çalışmasında midenin ortalama yarı boşalma süresi bakımından azitromisin ile eritromisin arasında önemli fark bulunmamıştır.
 - Ortalama mide yarı boşalma süresi azitromisin ile 10 dakika, eritromisin ile 12 dakika bulunmuştur (Larson JM ve ark. J Neurogastroenterol Motil 2010).
- Bir manometrik çalışmada azitromisin ve eritromisinin benzer intravenöz dozlarının antral motilite üzerinde benzer etkileri olduğu bulunmuştur.
 - Azitromisinin daha yüksek dozu (500 mg) kullanıldığında ise, antral aktivite amplitüdü ve süresi ve motilite indeksi 250 mg eritromisine göre artmıştır (Moshiree B ve ark. Dig Dis Sci 2010).

Metoklopramid

- Parantral metoklopramid, ağızdan alamayan hastalarda intravenöz eritromisinin alternatifidir.
- Hem antiemetik, hem de bir miktar prokinetik aktivitesi vardır.
- Fakat oral metoklopramid santral yan etkilere (ankziyete, huzursuzluk, depresyon) ve hiperprolaktinemiye neden olabilir.
- Nadir görülmekle birlikte ekstrapiramidal yan etkilere ve tardiv diskineziye yol açabilir. Yalnızca gastroparezisi olan ve diğer tedavilere yanıt vermeyen hastalarda kullanılır.
- Her hasta için en düşük etkin doz aranmalıdır. Sıvı formülasyonlar mideyi daha çabuk terk ettiklerinden, daha etkindir ve daha düşük dozla etki elde edilmesini sağlarlar.
- Yemeklerden 15 dakika önce ve yatma zamanında 5 mg dozunda başlanması önerilir. Sonuç elde edilinceye kadar doz artırılmalıdır.

Hastalar günde 40 mg'a kadar olan metoklopramid dozlarına önemli yan etki olmadan, iyi tahammül ederler.

- Fakat hastadan istemsiz hareketler olduğunda doktora bildirmesi istenir.
 - Tardiv diskinezi, erken tanı ve ilacın kesilmesi ile reversibl olabilir.
- Bazıları subkütan 5-10 mg metoklopramid dozlarını önerirler.
 - Fakat subkütan yol daha önce metoklopramid yan etkisi geçirdiği bilinen hastalarda uygulanmamalıdır.
- Eğer parenteral yol kullanılacaksa, tedaviye 2 mg'lık bir test dozu ile başlanması önerilmektedir.

(Camilleri M UpToDate 2013)

Domperidon

- Domperidon kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır.
- Sisaprid gibi domperidon da aritmi riskini artırabilir.
- Gastroparezi tedavisinde domperidon ile yapılan çalışmalar küçüktür ve önemli metodolojik sınırlılıkları vardır.
- Fakat gastroparezideki etkinliği olasılıkla metoklopramide benzer.

Antiemetikler

- Fenotiazinler (kompazin) parenteral ve rektal yoldan,
- antihistaminikler (difenhidramin) oral ve rektal yoldan kullanılabilir.
- Fenotiazinler sisaprid ile birlikte kullanılmamalıdır.
- Gastroparezi tedavisinde 5HT3 antagonistlerinin (ondansetron, granisetron, tropisetron) diğer antiemetiklere üstünlüğü yoktur.

Klinik kullanıma girebilmeleri için faz 3 çalışmalarını gereken ilaçlar

- Daha başka ajanlar da prokinetik etki yönünden araştırılmıştır. SK-951 bir benzofuran türevidir. STZ diyabetik köpeklerde mide boşalmasını düzeltir.
- Epalrestat bir aldoz redüktaz inhibitörüdür. Diyabetik gastroparezili hastalarda elektrogastrografide (EGG) dakikada üç siklus dalgaların amplitüdünü artırır.
- 5-HT₄ agonistleri prukaloprid ve TD-5108 mide boşalmasını hızlandırır. Fakat bunlar gastroparezide denenmemiştir.

Ghrelin vagal aferent nöronlarda ve midedeki enterik nöronlarda aktivitesi saptanan büyüme hormonu (GH) sekretagog reseptörlerin ligandıdır.

- Diyabetik gastroparezili hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada ghrelinin mide boşalmasını düzelttiği gösterilmiştir.
- Fakat prokinetik etkisini hangi yolla gösterdiği belirlenmemiştir ve yarı ömrü kısadır.
- Bir ghrelin reseptör agonisti olan TZP-101 insanlarda denenmiştir. Diyabetik gastroparezili hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir ve bu hastalarda mide boşalmasını düzeltmiştir.

(Kashyap P, Farrugia G Gut 2010)

Elektriksel mide uyarımının başlıca iki yöntemi vardır :

- Yüksek frekanslı elektriksel mide uyarımı: Etkinliği ile ilgili veri sınırlıdır. Diğer tedavilere dirençli gastroparezide insanda tedavi amaçlı kullanımı onaylıdır.
- Elektriksel gastrik pacing: İmplantasyon için çok büyüktür.

Yüksek frekanslı elektriksel mide uyarımı (YFMU):

- 12 siklus/dakika elektriksel mide uyarımının etki mekanizması halen belirli değildir.
 - Solidlerin boşalma süresine etkisi çok azdır.
 - 63 hasta üzerinde yapılan bir retrospektif çalışmada YFMU, dördüncü saatteki mide retansiyonunu ancak %7 oranında azaltmıştır (Lin Z ve ark Neurogastroenterol Motil 2008).
- Düşük enerjili yüksek frekanslı nörostimülasyonun bazal gastrik elektriksel aktivite ve disritmi üzerinde de etkisi yoktur.
 - Fakat yavaş dalga amplitüdünü ve ileti hızını artırır. Sempatovagal aktiviteyi değiştirir, mide gerilmesine yanıt veren torasik spinal nöronların aktivitesini düzenler (Hasler WL UpToDate 2013).

YFMU ile yapılmış iki randomize kontrollü çapraz çalışma vardır.

- Bunlardan biri idiyopatik ve diyabetik gastroparezili olgularda yapılmış ve özellikle diyabetik gastroparezide önemli yarar bildirilmiştir (Abell T ve ark. Gastroenterology 2003).
- İkincisinde ise kısa dönemde (6 hafta) olmamakla birlikte, uzun dönemde (12 aylık YFMU uygulamasından sonra) bazala göre objektif ve sübjektif parametrelerde düzelme saptanmıştır (McCallum RW ve ark Clin Gastroenterol Hepatol 2010).
- Gözlemsel çalışmalar YFMU ile BKİ, HBA1C, serum albumin düzelmeleri ve prokinetik ilaç gereksinimi, beslenme desteği gereksinimi ile hospitalizasyon gereksiniminde azalma bildirmişlerdir.
- YFMU, fiziksel ve mental yaşam kalitesi skorlarındaki artış ile de ilişkili bulunmuştur (Hasler WL UpToDate 2013).

YFMU: Tehlikeleri

- YFMU'nun enfeksiyon, elektrodların yerinden çıkması ve barsak obstrüksiyonu gibi komplikasyonları, %10'dan fazla hastada cihazın çıkarılmasına neden olmuştur (Abell TL ve ark. Digestion 2002).
- Pil ömrü iyi tanımlanmamıştır. Bazı serilerde cihazın implantasyonundan sonra 10 yıl geçmeden pil değişiminin gerektiği bildirilmiştir (Anand C ve ark. Digestion 2007).

YFMU: Yanıtı öngören özellikler

- Bir çalışmada implantasyondan önce bulantı ve kusması olan ve narkotik alışkanlığı olmayan hastalarda yanıt, gaz ve karın ağrısı yakınmaları olan hastalarda olduğundan daha iyi bulunmuştur (Maranki JL ve ark. Dig Dis Sci 2008).
- Diyabetik gastroparezili hastalar, idiyopatik gastroparezili hastalara göre daha fazla belirti iyileşmesi göstermektedirler (Abidi N ve ark. Neurogastroenterol Motil 2006, Hasler WL UpToDate 2013).

YFMU'ya potansiyel adaylar

- Kanıtlanmış gastroparezisi bulunan,
- en az günde bir kez ağır bulantı ve kusması olan ve
- yine en az bir yıl antiemetikler ve prokinetiklerle agresif tedaviye yanıt vermeyen hastalar
- elektriksel uyarıma adaydırlar.

(Hasler WL UpToDate 2013)

Gastrik elektriksel nörostimulatör FDA tarafından gastroparezi tedavisinde sınırsız pazarlama için uygun bulunmamıştır.

- Fakat insancıl kullanım cihazı (HUD) olarak kabul edilmiştir (Hasler WL UpToDate 2013).
- Nörostimulatörün ağrı, şişkinlik, gaz ve reflü belirtilerini azalttığı belirlenmemiştir (Maranki JL ve ark. Dig Dis Sci 2008).
- Cerrahiden sonra olabilecek enfeksiyon tehlikesi nedeni ile immünsupresif tedavi altındaki hastalara uygulanması uygun değildir.
- Nörostimulasyonun gelişen fetus üzerindeki etkisi bilinmediğinden, bu cihaz gebelikte uygulanmamalıdır (Hasler WL UpToDate 2013).

Diyabetik gastroparezide ağrının nedeni bilinmez.

- Bazı hastalar prokinetiklerden ve gastrik işlevi iyileştiren klasik tedavilerden yararlanır.
- Kronik karın ağrısında kullanılan trisiklik, tetrasiklik antidepresanlar, gabapentin ve pregabalin diyabetik gastroparezideki ağrının tedavisinde de kullanılabilir.
 - Fakat bunların gastroparezideki rolünü araştıran özgül çalışmalar yoktur.
- Ağrı tedavisi multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalı, hem alta yatan motilite bozukluğu hedeflenmeli, hem de periferik ve santral devreler dikkate alınmalıdır.
- Opiyatlar ancak çok ender ve yalnızca refrakter olgularda kullanılmalıdır. Eğer gerekiyorsa tramadol gibi zayıf bir opiyat veya bir κ agonisti (asimadolin) kullanılması düşünülmelidir.

(Camilleri M Neurogastroenterol Motil 2008).

Diyabetik gastroparezi tedavisi ile ilgili beklenen gelişmeler:

- Hastalığın daha iyi anlaşılan patofizyolojisine göre yeni tedavilerin geliştirilmesi:
 - IGF-1 yolunu hedefleyen ilaçlar, oksidatif stresi azaltmaya yönelik ilaçlar, nNOS dimerizasyonunu hedefleyen ilaçlar ve immün hücreleri hedef alan ilaçlar.
 - Bunlardan haemin insanda kullanım için şimdiden uygun bulunmuştur. Hem oksijenaz-1'i artırır.
 - Hem oksijenaz-1'in ürününü yerine koyan karbon monoksit gibi ilaçlar üzerinde durulmalıdır. Hayvan çalışmalarında bu yaklaşımın ICC, nNOS aktivitesi ve makrofajlardaki değişiklikleri geri döndürebildiği gösterilmiştir.
- Yeni prokinetikler ve daha etkin gastrik pacing yöntemlerinin geliştirilmesi.
- Diyabetik gastroparezinin prognozunu ve tedavilerin uzun dönemdeki etkinliğini belirlemeye yönelik prospektif izlem çalışmaları.
- Kök hücre tabanlı tedavilerin potansiyel kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılması.