

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FONKSİYONEL DİSPEPSİLİ HASTALARDA PANKREAS EKZOKRİN
YETERSİZLİĞİNİN ETİYOLOJİDEKİ YERİ**

Dr. Fatih KEMİK

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Kadir DEMİR



İSTANBUL

2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**FONKSİYONEL DİSPEPSİLİ HASTALARDA PANKREAS EKZOKRİN
YETERSİZLİĞİNİN ETİYOLOJİDEKİ YERİ**

Dr. Fatih KEMİK

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Kadir DEMİR



İSTANBUL

2022

I. TEŞEKKÜR

Her zaman rahatlıkla iletişime geçebildiğim, kafama takılan her konuyu rahatlıkla sorup hızlıca yanıt alabildiğim, tez hazırlama sürecimde benden yardımını hiç esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Kadir Demir'e,

Sağlamış oldukları uygun laboratuvar koşulları sayesinde çalışmamızı sürdürmemize olanak sağlayan Doç. Dr. Abdurrahman Fatih Aydın ve Dr. Gözde Ceylan'a

Hasta temininde gastroskopik değerlendirmelerde yardımcı olan Dr.Ziya İmanov, Dr. Volkan Şenkal, Dr. Kenan Nuriyev ve Dr. Zülal İstemihan'a ve endoskopi hemşirelerine,

İç Hastalıkları asistanlık sürem boyunca eğitimime katkı sağlayan, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı olmak üzere tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım, yeri geldiğinde destek aldığım, yeri geldiğinde destek olduğum, dört yılımın hızlı geçmesini sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık sürecimin ilk aylarından tez hazırlığıma kadar geçen sürede her zaman destekleri ile yanımda olan Dr. Besim Fazıl Ağargün ve Dr. Kadir Uluç Anıl'a,

Desteğini ve bana inancını her zaman hissettiğim, moralim bozulduğunda moral, cesaretim kırıldığında cesaret veren, her zaman yanımda olan eşim Zeynep'e, kızım Aylin'e ve beni bugünlere getiren fedakâr anne ve babama sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Fatih KEMİK

II.İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. TEŞEKKÜR.....	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
III. TABLOLAR LİSTESİ.....	iv
IV. KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ	4
4. GENEL BİLGİLER.....	7
4.1 DİSPEPSİ.....	7
4.1.1 Organik Dispepsi.....	8
4.1.1.1 Peptik Ülser.....	8
4.1.1.2 Gastroözofageal Reflü Hastalığı.....	9
4.1.1.3 Safra Yolları Hastalıkları.....	9
4.1.1.4 Kanser.....	10
4.1.1.5. Pankreas Hastalıkları.....	10
4.1.2 Fonksiyonel Dispepsi.....	10
4.1.2.1 Fonksiyonel Dispepsi Epidemiyolojisi.....	11
4.1.2.2 Fonksiyonel Dispepsi Risk Faktörleri.....	12
4.1.2.3 Fonksiyonel Dispepsi Patofizyolojisi.....	12
4.1.2.4 Fonksiyonel Dispepsi Tedavisi.....	14
4.2 PANKREAS ANATOMİSİ.....	16

4.3 PANKREAS FİZYOLOJİSİ.....	17
2.3.1 Pankreas Endokrin Fonksiyonu.....	17
2.3.2 Pankreas Ekzokrin Fonksiyonu.....	19
4.4 PANKREAS ENZİM YETERSİZLİĞİ.....	21
5. AMAÇ.....	24
6.HASTALAR ve YÖNTEM.....	25
7.BULGULAR.....	27
8.TARTIŞMA.....	37
9.SONUÇ.....	42
10.KAYNAKÇA.....	43
11.EKLER.....	50
EK-1 : ETİK KURUL KARARI.....	50
EK-2 : ÖZGEÇMİŞ.....	51
EK-3 : HASTA BİLGİLENDİRME VE BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU.....	52

III. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1 : Üst Gastrointestinal Sistem Alarm Semptomları.....	7
Tablo 2 : Organik Dispepsi Sebepleri.....	8
Tablo 3 : PEY Etiyolojisi.....	22
Tablo 4 : Çalışma Grubunun Antropometrik ve Demografik Özellikleri.....	27
Tablo 5 : Fonksiyonel Dispepsili Hastaların Klinik Özellikleri.....	28
Tablo 6 : Fonksiyonel Dispepsili Hastaların Dispepsi Semptom Skorları.....	28
Tablo 7 : Çalışma Grubunun Biyokimyasal Özellikleri.....	29
Tablo 8 : Hastalarda ve Kontrol grubunda Pankreas Enzim Yetersizliği.....	31
Tablo 9 : Fonksiyonel Dispepsili Hastalarda Klinik Özelliklerinin Pankreas Enzim Yetersizliği Varlığına Göre Karşılaştırılması.....	32
Tablo 10 : Pankreas Enzim Yetersizliği Olan Hastalar ile Kontrol Grubunun Hemogram ve Biyokimyasal Özellikleri.....	33
Tablo 11: Fonksiyonel Dispepsili Hastaların Hemogram ve Biyokimyasal Özelliklerinin PEY Varlığına Göre Karşılaştırılması.....	34
Tablo 12: Pankreas Enzim Yetersizliği Olmayan Hastalar ile Kontrollerin Hemogram ve Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	36

IV. KISALTMALAR LİSTESİ

AHA : Ana Hepatik Arter

CCK : Kolesistokinin

CFA : Coefficient of Fat Absorption

CGRP-1 : Kalsitonin Geni İlişkili Peptit

CRH : Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

D : Dalton

DM : Diabetes Mellitus

FE-1 : Fekal Elastaz-1

GDA : Gastroduedonal Arter

GH : Growth Hormon

GİP : Gastrointestinal Peptit

GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptit

GÖRH : Gastroözofageal Reflü Hastalığı

H2RA : Histamin Reseptör Antagonisti-2

HCL : Hidroklorik Asit

H.Pylori : Helicobacter Pylori

IBS : Irritabl Barsak Sendromu

IMV : Inferior Mezenterik Ven

IPDA : Inferior Pankreatikoduedonal Arter

MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme

NA : Noradrenalin

NSAİİ : Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç

PERT : Pankreas Enzim Replasman Tedavisi

PEY: Pankreas Enzim Yetersizliği

PPI : Proton Pompa İnhibitörü

SGA : Sol Gastrik Arter

SGLT : Sodyum Glukoz Transport Protein

SMA : Superior Mezenterik Arter

SMV : Superior Mezenterik Ven

SNRI : Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü

SPDA : Superior Pankreatikoduodonal Arter

SSRI : Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü

TCA : Trisiklik Antidepresan

TJP1 : Sıkı Bağlantı Proteini-1

TrpV1 : Geçici Potansiyel Katyon Reseptörü V1 Alt Tipi

VCI : Vena Kava Inferior

VKI : Vücut Kitle İndeksi

ZES : Zollinger Ellison Sendrom

ZO1 : Zonula Okludens-1

1. ÖZET

Amaç: Dispepsi, yetişkin popülasyonun %25'ini yaşamlarının bir döneminde etkiler. Dispepsi nedeni ile tetkik edilen hastaların büyük çoğunluğunda organik bir sebep bulunamayarak fonksiyonel dispepsi(FD) tanısı konulmaktadır. FD, toplumun büyük bir kesiminin yaşam kalitesini etkileyen önemli bir morbidite sebebidir. Pankreas Enzim Yetersizliği(PEY) birçok gastrointestinal sistem yakınmalara neden olan, dispepsi ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken bir klinik durumdur. FD tedavisinde asit azaltıcı tedaviler, prokinetik ajanlar ve gerekli durumlarda anksiyolitik ajanlar kullanılmaktadır. Çalışmamızda standart tedaviye dirençli FD nedeni ile takip edilen hastalarda FE-1(fekal elastaz-1) düzeyi ölçülerek PEY sıklığı belirlenmiş ve bu hastaların kontrol grubu ile demografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal özellikleri karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimize başvuran ve en az 4 hafta süre ile standart dispepsi tedavisine dirençli; endoskopi ve görüntüleme yöntemleri ile organik patolojilerin ekarte edildiği 66 FD'li hasta ile gastrointestinal sistem yakınması olmayan 34 gönüllünün FE-1 enzim düzeyleri, antropometrik, demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 66 FD'li hastanın 5'inde(%7.57), PEY saptanırken gönüllülerde(n=34) PEY saptanmamıştır. İki grup arasındaki FE-1 düzeyleri kıyaslandığında FD grubunda daha düşük saptanmıştır (p=0.043). FD'li hastalardan PEY saptanan hastalarda, PEY olmayanlara göre diyabetes mellitusun daha sık eşlik ettiği saptanmıştır (p=0.048). FD'li hastaların semptomları incelendiğinde özellikle ishal, yapışkan ve kötü kokulu dışkılama şikayetlerinin PEY'li hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir(sırasıyla; p=0.022, p=0.001, p=0.004). PEY'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla kalsiyum, fosfor ve magnezyum değerleri daha düşük saptanmıştır(sırasıyla; p=0.018, p=0.011, p=0.001).

Sonuç: Toplumun önemli bir kesimini etkileyen dispepsinin organik nedenlerinden olan PEY'in tanısının konulmasında şüphe edilmedikçe gecikmeler yaşanabilir. Detaylı anamnez ve tanısal yöntemlerle PEY tanısı konulup tedavi edilebilir. Standart tedaviye dirençli dispepsi hastalarında ishal, yapışkan ve kötü kokulu dışkılama semptomlara eşlik ediyorsa PEY açısından değerlendirilmelidir. PEY ile FD arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması için geniş çaplı, randomize ve kontrollü uzun vadeli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Fonksiyonel Dispepsi, Pankreas Ekzokrin Yetersizliği, Pankreas Enzim Yetersizliği, Standart Tedaviye Dirençli Fonksiyonel Dispepsi

2. ABSTRACT

Objective: Dyspepsia affects 25% of the adult population at some point in their lives. Majority of patients examined for dyspepsia lack an organic cause, therefore diagnosed with functional dyspepsia (FD). FD is an important cause of morbidity affecting the quality of life of a large part of the population. Pancreatic Enzyme Deficiency (PEI) is a clinical condition that causes many gastrointestinal system complaints and should be considered in the differential diagnosis of dyspepsia. Acid-reducing treatments, prokinetic agents and anxiolytic agents are used when necessary in the treatment of FD. In our study, the frequency of PEI was determined by measuring the FE-1 (fecal elastase-1) levels in patients followed up for FD resistant to standard therapy, and the demographic, anthropometric, clinical and biochemical characteristics of these patients were compared with the control group.

Materials and Methods: FE-1enzyme levels, anthropometric, demographic, clinical and biochemical characteristics of 66 patients with FD who were referred to our clinic, whose organic pathologies were excluded by endoscopy and imaging methods and were resistant to standard dyspepsia treatment for at least 4 weeks and 34 volunteers without gastrointestinal system complaints were evaluated.

Results: PEI was detected in 5(7.57%) of the 66 patients with FD who were included in the study, while PEI was not found in the volunteers (n=34). When the FE-1 levels between the two groups were compared, it was found to be lower in the FD group ($p=0.043$). Diabetes Mellitus was found to be more common in patients with FD than in patients without PEI ($p=0.048$). When the symptoms of patients with FD were examined, it was shown that the complaints of diarrhea, sticky and foul-smelling stools were more common in patients with PEI (respectively; $p=0.022$, $p=0.001$, $p=0.004$). Calcium, phosphorus and magnesium values were found to be lower in patients with PEI compared to the control group (respectively; $p=0.018$, $p=0.011$, $p=0.001$).

Conclusion: Unless suspected, delays may occur in the diagnosis of PEI, which is one of the organic causes of dyspepsia that affects a significant part of the society. PEI can be diagnosed and treated with detailed anamnesis and diagnostic methods. In patients with dyspepsia resistant to standard therapy, if diarrhea, sticky and foul-smelling stools accompany the symptoms, they should be evaluated for PEI. Large-scale, randomized and controlled long-term prospective studies are needed to better understand the relationship between PEI and FD.

Keywords: Functional dyspepsia, Pancreatic Exocrine Insufficiency, Pancreatic Enzyme Deficiency, Functional Dyspepsia Resistant to Standard Treatment



3. GİRİŞ

Dispepsi, terminolojik olarak ‘dys’(kötü) ve ‘pepsis’(sindirim) kelimelerinden türetilmiş yunanca kökenli bir kelimedir. İlk olarak 18.yüzyıl ortalarında tanımlanan ‘dispepsi’ kavramı, günümüzde de kullanılmaya devam etmektedir(1). Dispepsi, tek bir semptomu ifade etmez, epigastrik bölgede yaşanan birçok semptomu birlikte tanımlamaktadır. Bu semptomların başlıcaları; epigastrik ağrı ve yanma (%60-70), yemek sonrası şişkinlik hissi(%80), erken doyma(%60-70), bulantı(%60) ve kusma(%40) olarak özetlenebilir. Dispepsi semptomları akut veya kronik başlangıçlı olabilir(2). Genel popülasyonda dispepsi prevalansının %25 seviyesinde olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastaların da %80 kadarında yapılan görüntüleme ve endoskopik tetkiklerde patoloji saptanmadığı, organik bir nedene ulaşılamadığı için de fonksiyonel dispepsi olarak adlandırıldığını bilmekteyiz. Bu oranlar ülkeden ülkeye ve çalışmada kabul edilen dispepsi tanımlama kriterlerine göre farklılık gösterebilir (3-5). Yapılan çalışmalarda genel popülasyonda dispepsinin, kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğu ve yine dispepsinin ilerleyen yaşla beraber sıklığının arttığı da bildirilmiştir (1, 6, 7).

Fonksiyonel dispepsi; kronik ve tekrarlayan semptomlara sebep olmakta, bu da kişinin yaşam kalitesi ve sosyal fonksiyonları üzerinde olumsuz etkiler yaratarak önemli bir morbidite sebebi olmaktadır. Fonksiyonel dispepsinin etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir, kabul edilmiş bir tedavisi yoktur, çeşitli tedaviler denenmektedir. Bunların başında *Helicobacter pylori*(*H.pylori*) eradikasyon tedavisi (enfeksiyon varlığı kanıtlandığında), asit baskılayıcı tedaviler, prokinetik ajanlar ve santral nöromodulator ajanlar sayılabilir. Toplumdaki yüksek prevalansı da göz önünde bulundurulduğu zaman fonksiyonel dispepsi; hastaların yaşam kalitesini düşürürken, aynı zamanda tedavisi ile de önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri(ABD)’nde fonksiyonel dispepsi tedavi maliyetinin yıllık 18 milyar \$ üzerinde olduğu tahmin edilmektedir(3, 8).

Pankreas; ağızdan alınan besinlerin sindirimi, emilimi ve metabolizmaları için kritik öneme sahip, endokrin ve ekzokrin bileşenleri olan çift işlevli bir organdır (9). Pankreasın yaklaşık %85’lik büyük kısmını ekzokrin doku oluştururken %2-3’lük kısmı endokrin dokudan ve % 12-15’lik kısmı da bağ dokusundan oluşmaktadır (10). Amilaz, lipaz ve proteazlar pankreasta üretilerek karbonhidrat, yağ ve proteinlerin sindirimini sağlamak üzere pankreatik sıvıya sekrete edilirler. Yağ metabolizmasının daha duyarlı olması, pankreas enzim

yetersizliği(PEY) olan hastaların öncelikle yağlı ürünlerin sindirimindeki problemler ile karşımıza çıkmasına neden olmaktadır(11).

Pankreas enzim yetersizliği, pankreas parankim hasarının önemli bir sonucu olarak meydana gelir(12). PEY kliniğinin gelişimi için pankreastan salınan enzim oranının %10'un altına düşmesi gerekmektedir(9). PEY'in popölasyondaki prevalansı tam olarak bilinmemektedir. PEY; kronik pankreatit, akut pankreatit, otoimmün pankreatit, kistik fibroz, pankreas kanseri gibi pankreasın fonksiyonel parankim kaybına bağlı sebeplerin yanı sıra diyabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çöllyak hastalığı gibi pankreas parankiminin fonksiyonlarını etkileyen ekstrapankreatik hastalıklardan da kaynaklanabilir(13). PEY, pankreatik sindirim enzimlerin yetersiz üretilmesine veya fonksiyonel olamamasına (hiperasiditeden dolayı inaktivasyonu, duodenumda besinler ile postprandiyal karşılaşmasını engelleyen gastrik bypass ameliyatları gibi) bağlı olarak sindirim bozukluklarına sebep olmaktadır.

Pankreas enzim yetersizliğinin klinik spekturumu oldukça çeşitlidir. Semptomlar hafif veya şiddetli arasında değişkenlik gösterir. şiddetli formlarında steatore görülebilirken hafif klinik formlarda yalnızca özellikle yağlı yemeklerden sonra kramp tarzında karın ağrıları ve şişkinlik görülebilir. Özellikle yağ sindirimi ve emilimi bozulduğundan; kalori kaybı sonucu kilo kaybı, yağda çölünebilen vitaminlerin eksiklikleri ve bunlara bağlı metabolik kemik hastalıkları PEY seyrinde sık görülen bulgulardandır(11). PEY'in klinik bulguları çoğu kez siliktir, örneğin en sık neden olan kronik pankreatite bağlı belirti ve bulgular hastalık başlangıcından 5-10 yıl sonra ortaya çıkmakta ve belirginleşmektedir (14). ABD'de PEY'in kronik pankreatite %50 oranında eşlik ettiği bilinmektedir. PEY'in kronik pankreatit hastalarında kanser, enfeksiyon ve kardiyovasküler olaylar nedeni ile artmış mortalite ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle şişkinlik, hazımsızlık, açıklanamayan kilo kaybı ve nutrisyonel yetersizlikleri olan hasta gruplarında PEY'den şüphelenilmelidir. Bu durum hastalara erken tanı konulmasını sağlarken, uygun tedavi ile hastaların zarar görmesi engellenebilmektedir(13).

Türkiye'de de net olarak yüzdesi bilinmemekle birlikte fonksiyonel dispepsi prevalansının yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Fonksiyonel dispepsinin sebeplerinden biri olan PEY tanısı geç konulmaktadır. Ülkemizde fonksiyonel dispepsili hastalarda PEY sıklığını araştıran çalışmalar oldukça az sayıdadır.

Bu çalışmanın amacı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ne dispepsi nedeni ile başvuran endoskopik, sonografik/kesitsel görüntülemeler ve biyokimyasal testler ile organik patolojilerin ekarte edildiği fonksiyonel dispepsili ve en az 4 hafta süre ile standart tedaviye dirençli erişkin hastalarda fekal elastaz-1 (FE-1) ölçümü ile PEY sıklığını belirlemek ve bu hastaların kontrol grubu ile demografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal özellikleri karşılaştırmaktır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Dispepsi

Dispepsi; toplumun büyük bir kesimini etkileyen abdomen üst kısmında ağrı, hazımsızlık, yemek sonrası şişkinlik hissi, erken doyma ve hatta bazen bulantı ve kusmanın da görülebildiği geniş bir semptom skalasına sahip klinik tablodur(15-17). Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda prevalansı yaklaşık %10 ile %45 olarak saptanmıştır. Dispepsi prevalansının bu denli değişken olması, o dönemin güncel dispepsi tanımına ve çalışma sırasında tanımlayıcı kriterlerin farklı olmasına bağlıdır(6, 15, 18-23). Dispepsili hastaların büyük çoğunluğunda yapılan tanısal test çalışmaları ile ortaya bir neden konulamamaktadır (15, 24). Dispepsinin yıllık insidansının %1 ile %6 arasında olduğu tahmin edilmektedir (19). Dispepsi kişinin günlük hayat kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir sağlık problemi olmasına karşın, yapılan çalışmalar dispepsi semptomları olan her dört hastadan yalnızca birinin klinisyene başvurduğunu göstermiştir(25, 26).

Semptomların çeşitliliği ve neden olabilecek çok sayıda hastalığın varlığı dispepsi ayırıcı tanısını oldukça zorlaştırmaktadır. Yapılan tetkikler ile her zaman organik bir nedene ulaşılamayabilir. Bu durumda fonksiyonel dispepsiden bahsedilir. Sadece semptomlar değerlendirilerek organik ve fonksiyonel dispepsi ayırımı yapılamaz(27). Fonksiyonel ve organik dispepsi ayırımında endoskopi en önemli tanı yöntemi olmasına karşın, hastanın başvurusunda daima yapılması zorunlu bir tetkik değildir (28). Hastalar başvurusunda tablo 1’de özetlenmiş üst gastrointestinal sistem alarm semptomları açısından değerlendirilmeli ve bu semptomların varlığında hastalara organik sebepleri dışlayabilmek için endoskopik ve görüntüleme tetkikleri ile ileri inceleme mutlaka yapılmalıdır.

Tablo 1: Üst Gastrointestinal Sistem Alarm Semptomları (29):

• 50 yaş üzerinde yeni başlangıçlı dispepsi
• Hematemez ve melana
• Disfaji
• Açıklanamayan istemsiz kilo kaybı
• İnatçı kusma
• Demir eksikliği anemisi
• Epigastrik kütle varlığı

4.1.1. Organik Dispepsi

Organik dispepsi patogeneğinde; gastrointestinal traktusla ilişkili hastalıkların yanı sıra birçok sistemik hastalığın da rol oynadığını bilmekteyiz. Genel hatları ile dispepsinin altta yatan organik sebepleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Bu bölümde organik dispepsinin en yaygın gastrointestinal sistem kaynaklı sebeplerine değinilecektir.

Tablo 2: Organik Dispepsi Sebepleri (30) :

Gastrointestinal Sistem Kaynaklı Sebepler	• Peptik Ülser • Gastroözofageal Reflü Hastalığı • Safra Yolları Hastalıkları • Kanser • Pankreatit • Malabsorbsiyon sendromları • Midenin Diğer İnfiltratif Hastalıkları
İlaç İlişkili Sebepler	• Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar • Oral antibiyotikler • Teofilin • Digital kullanımı • Demir replasman tedavisi
Metabolik Hastalıklar	• Diyabetes Mellitus • Hiper/hipotiroidizm • Hiperparatiroidizm • Elektrolit imbalansları
Diğer Nedenler	• İskemik Kalp Hastalığı • Kollagen vasküler hastalıklar

4.1.1.1. Peptik Ülser

Peptik ülser, dispepsinin iyi tanımlanmış sebeplerinden biridir. Ülsere özgü semptomlar olsa da peptik ülseri fonksiyonel dispepsiden ayırt etmemize yardımcı olamamaktadır (15). Ayırıcı tanı yalnızca endoskopik ve görüntüleme yöntemleri ile yapılabilmektedir (30). Dispepsi etiyolojisini araştırmak için yapılan endoskopik incelemelerin %10’undan azında peptik ülser saptanmaktadır (5, 31).

4.1.1.2. Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Gastroözofageal Reflü Hastalığı(GÖRH); alt özofagus sfinkter kompleksindeki yapısal kusurlara bağlı olarak gelişen bozukluklar nedeniyle mide içeriğinin özofagus ve oral kaviteye reflüsü sonucu oluşan pirozis, regurgitasyon ve bazen göğüs ağrısı gibi semptomlara sebep olan bir hastalıktır(32). Gastroözofageal reflü, fizyolojik olarak özellikle postprandiyal gözlenen geçici alt özofagus sfinkter gevşemesine bağlı gelişirken; semptomlara yol açması ve bunun da hafta en az bir kez yaşanması durumunda hastalık olarak değerlendirilmektedir. Tüm yaş grupları ve cinsiyet özellikleri de göz önünde bulundurulduğunda tüm dünya ülkelerinde hemen en sık tanı konulan hastalıklardandır. Dünyadaki prevalansının %8 ile %33 arasında olduğu tahmin edilmektedir (33, 34). GÖRH'nın başlıca iki tipik semptomu, pirozis (retrosternal yanma) ve regurgitasyon (mide içeriğinin eforsuz ağıza gelmesi) olmakla birlikte atipik başvuru şekilleri de olabilir. GÖRH tanısı çoğunlukla pirozis ve regurgitasyon varlığında klinik olarak konulsa da gereğinde gastroskopi, özofagus manometrisi, ambulator impedans pHmetre gibi yöntemler kullanılabilir(35). Ekstraintestinal patolojiler için, gereğinde ultrasonografi gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerine de başvurulmaktadır. 5389 katılımcılı bir meta-analiz çalışmasında dispepsi nedeni ile yapılan endoskopik incelemelerin %13.4'ünde eroziv özofajit saptanmış ve en sık organik dispepsi sebebi olarak saptanmıştır(5, 15). GÖRH'da tedavinin temelini yaşam tarzı değişikliği ve asit baskılayıcı tedaviler oluşturmaktadır. Medikal olarak prokinetik ajanlar ve dirençli vakalarda anti-reflü cerrahisi diğer tedavi alternatiflerini oluşturur(36).

4.1.1.3. Safra Yolları Hastalıkları

Safra taşı genellikle asemptomatik olarak toplum genelinde sık görülür (30). Safra taşı ağrısının tipik olarak kolik tarzında olması, özellikle yağlı yemeklerden sonra görülmesi veya şiddetlenmesi, ağrının saatlerce sürmesi gibi özellikleri dispepsiden kolaylıkla ayırt etmemizi sağlar(37, 38). Yine safra taşı ağrısının; şişkinlik, mide ekşimesi, erken doyma gibi semptomlara sebep olmaması ve komplikasyon geliştiğinde sarılık, akolik gaita, idrar renginde koyulaşma gibi özellikleri safra yolları kaynaklı ağrıları dispepsi yakınmalarından ayırt etmemize yardımcı olur(30, 39, 40).

4.1.1.4. Kanser

Özofagus ve mide kanserleri dispepsi şikayeti ile hastane başvurularının önemli ancak nadir sebeplerindendir. Dispepsi şikayeti nedeni ile gastroskopi yapılan hastaların %1'inden az bir kısmında özofagus veya gastrik malignite saptanmaktadır (41). Gastrik kanser riski; *H.pylori* enfeksiyonu, mide kanseri yönünden kuvvetli aile öyküsü, geçirilmiş gastrik ameliyat, endemik bölgede yaşama gibi durumlarda artarken özofagus kanseri için erkek cinsiyet, sigara içiciliği, yoğun alkol tüketimi gibi durumların risk faktörü olduğu bilinmektedir(15). Dispepsi şikayetinin; ileri yaş, devamlı ve yemekle artan ağrı, şikayetlerin nispeten kısa süre içerisinde başlaması, kilo kaybının eşlik etmesi, hematemez, melena, sarılık, fizik muayenede ele geçen kütlelerin varlığı gibi alarm semptom veya bulguları ile birlikte olduğu durumlarda maligniteden kuşkulunup hızlıca ileri değerlendirme yapmak gerekmektedir(42).

4.1.1.5. Pankreas Hastalıkları

Pankreas hastalıkları nispeten daha düşük prevalansa sahiptir. Ancak pankreatitler (hem kronik hem akut) ve pankreas kanserleri öncelikle dispepsi semptomlarına neden olabilir. Bu durumda pankreas hastalıklarından şüphe edilmedikçe tanı koyma zordur ve gecikmelere neden olmaktadır. Pankreas kaynaklı ağrılar sırta yayılabilir, bazen kilo kaybı ile birlikte görülebilir. 60 yaşın üzerinde başlayan ve aile öyküsü olmayan diyabetik hastalarda eşlik eden dispepsi varlığında mutlaka pankreas kanserini düşünmek gerekir. Pankreas hastalıklarında dispepsi semptomları yapısal bozukluklara bağlı (kanal içi basınç artışı, sinir invazyonları gibi) olarak kendini özellikle ağrı şeklinde gösterirken, farklı pankreas hastalıklarının veya diyabet, çölyak hastalığı gibi sistemik hastalıkların seyrinde gelişen PEY'lerde yağlı yapışkan dışkılama, pis kokulu yellenme/dışkılama gibi semptomlar ile de klinisyenin karşısına gelebilir(15). Kronik pankreatiti, fonksiyonel dispepsiden ayırmak klinik pratikte karşılaşılan zorluklardan biridir. Ancak detaylı anamnez ile şüphelenilirse, planlanacak tanısal yöntemlerle teşhis koymak mümkündür (30).

4.1.2 Fonksiyonel Dispepsi

Organik dispepside; dispepsi yakınmalarını net bir şekilde açıklayabilecek anatomik veya patofizyolojik bir sebep (ülser, GÖRH, safra taşı, kanser gibi) mevcut iken, fonksiyonel dispepside klinik yakınmaları yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopi ve görüntüleme tetkiklerinde açıklayabilecek patoloji saptanmaz(43).

İlk olarak 1994 yılında fonksiyonel gastrointestinal hastalıkları sistematik bir şekilde tanımlayabilmek amacı ile Roma kriterleri geliştirilmiştir (1). Günümüzde 1999 - 2006 ve son olarak 2016 da revize edilen Roma kriterleri ile fonksiyonel gastrointestinal hastalıkları kategorize edip tedavisini planlamaktayız (44). Revize edilmiş olan Roma 4 kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi şu şekilde tanımlanmıştır:

- Son 6 ay içerisinde 3 aydan uzun süren kalıcı veya tekrarlayan dispepsi varlığı
- Endoskopik incelemede organik bir patolojinin olmaması
- Dispepsinin dışkılama ile rahatlama veya dışkı düzensizliği ile bir ilişkisinin olmaması

Son kriter fonksiyonel dispepsiden, olası bir irritabl barsak sendromu (IBS) tanısını ekarte edebilmek için eklenmiştir. Ancak fonksiyonel dispepsili hastaların %30'luk bir kısmına IBS'nin eşlik ettiği de unutulmamalıdır (2). Fonksiyonel dispepsi, Roma 4 kriterlerinde ana semptomu göre iki alt gruba ayrılmıştır :

1. Epigastrik Ağrı Sendromu
2. Postprandial Disstres sendromu

4.1.2.1 Fonksiyonel Dispepsi Epidemiyolojisi

Fonksiyonel Dispepsi; toplumun büyük bir kesimini etkileyen yarattığı iş kaybı, yaşam kalitesindeki düşme ve tedavisinin getirdiği ekonomik yük ile önemli bir sağlık problemidir. Fonksiyonel dispepsi prevalansı; prevalans çalışmalarında kullanılan dispepsi tanımlayıcı kriterlere ve dönemin konsensusunun fonksiyonel dispepsi tanımlamasına göre çok değişkendir, oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada fonksiyonel dispepsi sıklığı %29 iken bu oran Avrupa'da %20.6 ve Asya'da %11.7 olduğu gözlenmiştir. Yine yapılan çalışmalar fonksiyonel dispepsinin kadınlarda ve ilerleyen yaşla birlikte daha sık görüldüğünü göstermektedir(1).

Fonksiyonel dispepsiye sıklıkla diğer fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar da eşlik etmektedir(3, 45). Yapılan çalışmalarda epigastrik ağrı sendromu ile non-eroziv reflü hastalığının ve postprandial disstres sendromunun da fonksiyonel olarak göğüste yanma hissi ile beraberliği gösterilmiştir(46, 47). Yine mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olsa da kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji, aşırı aktif(irritabl) mesane gibi klinik tablolar, fonksiyonel dispepsiye normal popülasyona kıyasla daha fazla eşlik etmektedir(48-50).

4.1.2.2 Fonksiyonel Dispepsi Risk Faktörleri

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda kadın cinsiyet, sigara kullanımı, nonsteroid antiinflatuar ilaç(NSAİİ) kullanımı ve *H.pylori* enfeksiyonunun dispepsi ile olan ilişkisi ortaya konulmuştur(3, 4). Yapılan gözlemsel bir çalışmaya göre yüksek vücut kütle indeksi (VKI) de fonksiyonel dispepsi gelişiminde bir risk faktörüdür(51). Psikolojik komorbidite varlığı, fonksiyonel dispepsi gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (3). İsveç'te yapılan bir çalışmaya göre anksiyetesi olan bireylerde fonksiyonel dispepsi gelişme olasılığı normal popülasyona göre 8 kat daha yüksek saptanmıştır (52). Avustralya'da yapılan 2 çalışmada da yine benzer şekilde anksiyete ve depresyonun fonksiyonel dispepsi gelişiminde risk faktörü olduğunu gösterilmiştir (53, 54). Akut gastrointestinal enfeksiyonlar da fonksiyonel dispepsi için risk faktörü olarak görülmektedir. 19 meta analiz sonuçlarına göre gastrointestinal sistem enfeksiyonundan 6 ay sonra fonksiyonel dispepsi gelişme riski gastrointestinal sistem enfeksiyonu geçirmeyen bireylere kıyasla 3 kata kadar artış saptandığı gözlenmiştir(3, 55). Tüketilen gıdalar ve hastalık gelişimi arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konulamamış olsa da yağdan zengin diyet, semptomları kötüleştirebilir (3, 56). Yağa intoleransın kronik pankreatitin erken belirtisi olabileceği unutulmamalıdır. İtalya ve Avustralya'da yapılan çalışmalar düşük sosyoekonomik düzey ile fonksiyonel dispepsi arasında ilişki olabileceğini ortaya koymuştur (57, 58).

4.1.2.3 Fonksiyonel Dispepsi Patofizyolojisi

Özellikle son 20 yıllık süreçte fonksiyonel dispepsinin patogeneze yönelik birçok araştırma yapılsa da tümüyle açıklayan ve kabul edilmiş bir neden bulunamamıştır. Fizyolojik, genetik, çevresel ve psikolojik birçok faktörün fonksiyonel dispepsi gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (1). Günümüzde fonksiyonel dispepsi patogenezinde çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Bu bölümde fonksiyonel dispepsi patogenezinde suçlanan hipotezlere değinilecektir.

Gastrointestinal Disfonksiyon

Fonksiyonel dispepsi gelişiminde, gastrointestinal motor ve duysal disfonksiyon çok sayıda çalışmalar ile irdelenmiştir. Özellikle postprandial disstres sendromu olarak adlandırılan semptomlar, gastrik motor disfonksiyona bağlı olarak gıdaların antral bölgede aşırı birikmesi ile ilişkilendirilmiştir (59, 60). Mide boşalmasında gecikme suçlanan faktörler

arasında düşünölmüş olsa da yapılmış olan birçok çalışma, mide boşalmasında gecikme ile fonksiyonel dispepsi arasında doğrudan bir ilişkiyi gösterememiştir (61-65).

Fonksiyonel dispepsinin epigastrik ağrı ile ilişkili semptomları da daha çok midenin mekanik aşırı duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Hem endojen hem de ekzojen asit artışı ve asit klirensindeki azalmanın, duodenumda duyarlılığı artırarak bulantıya sebep olduğu gösterilmiştir (66, 67). Ekzojen asit, fizyolojik olarak üretilen asit miktarını aştığı zaman mide rahatsızlığı ve şişkinlik şikayetlerine ek olarak yenilen gıdaların midede depolanma kapasitesini azaltmaktadır (68).

Ek olarak kapsaisin tarafından aktive olan “transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TrpV1)” reseptörü; “Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP-1)” ve “substance-P” salınımına aracılık eder. Ve bu nöropeptitler viseral duyarlılığı artırarak, karın ağrısı ve bulantı gibi semptomları tetiklemektedir(69). Yapılmış çalışmalar ile TrpV1 reseptörünün fonksiyonel dispepsili hastalarda, fonksiyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (70).

İmmun Disfonksiyon

Fonksiyonel dispepsi dışındaki birtakım fonksiyonel bağırsak hastalıklarında mukozal enflamasyon, enflamatuar hücrelerde artışın yanı sıra, intraepitelyal lenfosit ve mast hücrelerinde değişiklikler gösterilmiştir(71). Fonksiyonel dispepside; intraepitelyal lenfositlerde artış olmamakta ancak lenfosit yüzeyindeki FAS(hücre apoptozu ve lenfosit homeostazı düzenleyicisi) ve HLA-DRA (B hücre proliferasyonu düzenleyici) ekspresyonunda azalma saptanmaktadır(72). Ayrıca mast hücreleri yerine artan duodenal eozinofili düzeyi postprandial disstres sendromu ile ilişkili saptanmıştır (73, 74).

Doğal bağışıklık sisteminin fonksiyonel dispepsideki yeri karmaşıktır. Eozinofil ve mast hücrelerinin aktivasyonu ve degranülasyonu, proenflamatuar mediyatörlerin salınımına sebep olmaktadır. Bu durum doku hasarına, dolayısı ile epitelyal bariyerde ve enterik sinirlerde fonksiyon kusuruna yol açmaktadır (3, 75). Neticede artmış epitelyal geçirgenlik, sekonder luminal antijenlerin geçişine dolayısı ile immün sistemin yeniden aktive olmasına ve semptomların oluşmasına yol açar (3). Ayrıca bir sıkı bağlantı proteini (TJP1) olan zonula okludens (ZO1) proteininin fonksiyonel dispepsili bireylerde anlamlı olarak düşük sayıda olduğu izlenerek epitelyal bütünlüğün nispeten daha zayıf olduğu iddia edilmiştir(76). Bozulmuş intraepitelyal bütünlük ve eozinofil-mast hücrelerinden artmış oranda salınan

proenflamatuar mediyatörlerin fonksiyonel dispepsi üzerine etkisi çeşitli çalışmaların sonuçları ile de desteklenmiştir(3, 77, 78).

Barsak-Beyin arasındaki aks disfonksiyonu

Psikolojik stres ve özellikle kaygı bozukluğu, anksiyete ile fonksiyonel dispepsinin ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bazı kişilerde dispepsi semptomlarından önce kaygı bozukluklarının başladığı bilinmektedir(31, 52). Ancak bazen de hastalarda dispepsi semptomlarından sonra anksiyete başlayabilmektedir. Bu durum bağırsak kaynaklı stresin, anksiyeteye yol açtığını düşündürmektedir (53). Fonksiyonel dispepsili bireylerde, santral ağrı işleme (algılama) merkezinde fonksiyon bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Ancak bunun sebebinin primer olarak santral sinir sistemi mi yoksa bağırsak kaynaklı mı olduğu konusu henüz aydınlatılamamıştır(79, 80).

Gastrointestinal geçirgenlikte stres ve “corticotropin releasing hormon (CRH)” önemli bir rol oynamaktadır (81). Bu etki hayvan modelleri üzerindeki çalışmalarda da gösterilmiştir (82). Strese yanıt olarak eozinofillerden salınan substance-P ve CRH, mast hücre aktivasyonuna ve dolayısı ile duodenal epitel disfonksiyonuna neden olmaktadır (3, 83, 84).

Fonksiyonel dispepsili hastalarda yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntülemeye (MRI), yapısal ve fonksiyonel anormallikler gösterilmiştir. Bu anormallikler, epigastrik ağrı sendromunda postprandial disstres sendromuna göre daha sık gözlenmektedir (83).

4.1.2.4 Fonksiyonel Dispepsi Tedavisi

***H.pylori* Eradikasyon Tedavisi**

H.pylori enfeksiyonu peptik ülser hastalığı ile doğrudan ilişkilidir ve gastrik kanserin en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir (15, 85). Bu nedenle bazı uzlaşlı raporlarında, alarm semptomu olmayan genç dispepsili hastalarda non-invaziv yöntemlerle *H.pylori* taramayı önermektedir. *H.pylori* enfeksiyonu saptanan hastalarda da uygun tedavi yöntemleri ile eradikasyon amaçlanması önerilmektedir(15). Ancak fonksiyonel dispepsisi olan *H.pylori* pozitif vakalarda eradikasyon ile hastaların oldukça küçük bir kısmında (yaklaşık olarak %7) semptomlarda kalıcı iyileşme sağlanabilmektedir (27, 86). Fonksiyonel dispepsili hastalarda *H.pylori* eradikasyon tedavisi ile hastalarda daha çok epigastrik ağrı ve yanma yakınmalarında azalma gözlenirken, erken doyma ve postprandial disstres şikayetlerinde belirgin iyileşme gözlenmemektedir. Epigastrik ağrı yakınması daha ön planda olan fonksiyonel dispepsili

hastaların, *H.pylori* eradikasyon tedavisinden daha fazla yarar görebileceği söylenebilir (31, 87).

Asit Baskılayıcı Tedavi

Çalışmalarda fonksiyonel dispepsili bireylerde; mide asidinin duodenal klirensinin azalması ve mide asidine karşı duodenumun aşırı duyarlılığı kanıtlarla ortaya konulduktan sonra asit baskılayıcı tedavinin fonksiyonel dispepside mantıklı bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülebilir(3, 67). Ancak yapılan çalışmalarda, proton pompa inhibitörü (PPI) ve histamin-2 reseptör antagonisti (H2RA) gibi asit baskılayıcı tedavilerin fonksiyonel dispepside yeterli etkinlikte olmadığı görülmüştür (31). Anti asit, bizmut ve sukralfat tedavileri de fonksiyonel dispepside etkin değildir (88).

Yapılan randomize kontrollü iki çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmada da PPI tedavisinin postprandial disstres sendromunda epigastrik ağrı sendromuna göre bir miktar daha etkili olduğu gözlenmiştir(89). Yine sağlıklı gönüllülerde de PPI tedavisinin yemek sonrası şişkinlik şikayetini azalttığını göstermesi, PPI tedavisinin postprandial disstres üzerine olası potansiyel faydasını düşündürse de yakın zamanda Japonya’da fonksiyonel dispepsili hastalarla yapılan çalışmada PPI tedavisinin epigastrik ağrı sendromu ve postprandial disstres arasında etki farklılığı olmadığını göstermiştir(90, 91).

Prokinetik Ajanlar

Fonksiyonel dispepsili hastaların büyük bir kısmında mide motilite kusuru ve fundus akomodasyon kusuru olması, tedavide prokinetik ajanların denenmesine yol açmıştır (92). Sisaprid, domperidon ve itopirid tedavisi uygulanan 24 randomize çalışmanın meta-analizinde, prokinetik ajanların plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (93). Ancak sisapridin QT uzaması sebebi ile kardiyak ani ölüme sebep olabilmesi, domperidon ve metoklopramidin uzun dönem kullanımda yan etkilerinin (geri dönüşümsüz tardiv diskinezi gibi) olması ve bu meta-analiz çalışmasından sonra yayınlanan 2 büyük çalışmada itopiridin plasebodan etkin bulunmaması sebebi ile günlük pratikte şu an için devamlı olarak kullanılabilecek prokinetik ajan bulunmamaktadır(27, 94, 95).

Akotiamide, asetilkolin esterazı inhibe ederek mide boşalmasını hızlandıran yeni bir kolinerjik ajandır (96). Yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda, fonksiyonel dispepsili hastalarda plaseboya kıyasla oldukça başarılı bulunmuştur (97). Akotiamide bilhassa yemek

sonrası şişkinlik, erken doyma semptomları üzerine etkili iken, epigastrik bölge ağrısında aynı etkinlikte değildir (31).

Santral Nöromodülatör Ajanlar

Fonksiyonel dispepside saptanan barsak-beyin aksının bozulması ve santral ağrı işleme bölgesindeki fonksiyon kusurları göz önünde bulundurulduğunda ikinci ve üçüncü basamak tedavilerde, antidepresan ilaçlar uzun yıllar denenmiştir(79, 80). Bu ajanlarla yapılan 13 çalışmanın meta-analiz sonuçlarında selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) ve serotonin noradrenalin reuptake inhibitörleri (SNRI) tedavilerinin fonksiyonel dispepside etkili olmadığı gösterilmiştir(98). Yapılan 3 randomize kontrollü çalışmada trisiklik antidepresanlar (TCA), plaseboya göre çok daha etkin bulunmuştur, ancak meydana gelen yan etkiler de TCA kullanan grupta daha sık gözlenmiştir (98).

4.2. Pankreas Anatomisi

Pankreas, lobule pürüzsüz bir yüzeye sahip, yetişkin bireylerde ortalama 10-20 cm uzunluğa ve 75-125 gram ağırlığa sahiptir (99). Pankreas, ekzokrin ve endokrin fonksiyonlara sahip bir organ olup, L1 ve L2 omurları arasında retroperitoneal yerleşimlidir. Birçok kaynak pankreası anatomik olarak baş, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere 4 farklı kısma ayırmaktadır(100).

Pankreasın baş kısmı pankreas parankiminin büyük kısmını oluşturur. Pankreasın baş kısmı, sağ üst kadranda, 'C' şeklinde olan duodenal kavsin içinde ve vena kava inferior (VCI)'un önünde yer alır (100). Pankreas başının alt yarısından sola doğru uzanım gösteren unsinat proses mevcuttur. Pankreas başında ana safra kanalı ve ana pankreas kanalı(Wirsung) birleşerek duodenum 2. kıtasında bulunan ampulla vateriye açılır(101).

Pankreas boynu yaklaşık 2 cm uzunluğa sahip pankreas başı ile gövdesi arasındaki bağlantıyı sağlayan pankreasın ufak bir bölümüdür. Abdominal aortanın bir dalı olan superior mezenterik arter (SMA)'ın hemen önünde yerleşmiştir. Pankreas boynu ayrıca superior mezenterik ven (SMV) ve splenik venin birleşip portal veni oluşturduğu kavşağın önünde bulunur (100).

Pankreasın gövde kısmı organın en uzun kısmını oluşturur. Boyun kısmından kuyruk kısmına doğru incelerek uzanır. Gövdenin ön kısmı periton ile kaplı iken arka kısmı ise direkt olarak aort, splenik damarlar ve inferior mezenterik ven (IMV) ile temas halindedir.

Pankreasın kuyruk kesimi ise erişkin bir bireyde 1.5-3.5cm uzunluğunda olup pankreasın son kısmıdır. Dalak hilusu içerisinde splenorenal ligaman katmanları arasında bulunur(99, 100, 102).

Pankreas, çölyak trunkus ve mezenterik arterlerden kaynaklanan zengin bir kanlanma ağına sahiptir. Abdominal aort ön yüzünden çıkan çölyak trunkus; ana hepatik arter(AHA), splenik arter ve sol gastrik arter(SGA) dallarına ayrılır. Çölyak trunkusun bir dalı olan splenik arterin dorsal pankreatik arter dalı, pankreas gövdesinin distal kısmını ve kuyruk kısmını besler(99, 103, 104). AHA'nın bir dalı olan gastroduodenal arter(GDA), superior pankreatikoduodenal arter(SPDA) dalı ile pankreas başının üst kısmının kanlanmasını sağlar. SMA da çölyak trunkus gibi abdominal aorta ön yüzünden çıkarak pankreasın arteriyel kanlanmasını sağlar. SMA'dan çıkan inferior pankreatikoduodenal arter (IPDA) pankreas başının alt kısmının ve unsinat prosesin kanlanmasını sağlar(100). Ayrıca çölyak trunkustan kaynaklanan ve SMA'dan kaynaklanan arterlerin pankreas çevresinde yaptığı anastomozlar ile oluşturulan kolleteraller pankreasın etkin bir şekilde kanlanmasına olanak sağlar (101).

Pankreasın venöz drenajı pankreası besleyen arterlere eşlik eden venlerle gerçekleşmektedir. Pankreas başı 4 farklı pankreatikoduodenal ven ile SMV veya portal vene drene olur. Anterosuperior pankreatikoduodenal ven, anterior pankreatikoduodenal ven ve posteroinferior pankreatikoduodenal ven SMV'ye açılırken, posterosuperior pankreatikoduodenal ven direkt olarak portal vene açılır. Pankreasın boyun, gövde ve kuyruk bölümlerinin venöz drenajı ise splenik ven aracılığı ile sağlanmaktadır(100).

Genel olarak pankreasın lenfatik damarları pankreası besleyen ve drene eden arter ve venlerle beraber seyreder (100, 104). Pankreatikoduodenal lenf nodları ve hepatikoduodenal ligamanttaki lenf nodları pankreas başını drene ederken, mezokolik ve splenik lenf nodları pankreas kuyruk ve gövde kısmının lenfatik drenajından sorumludur(100).

4.3. Pankreas Fizyolojisi

4.3.1. Pankreas Endokrin Fonksiyonu

Pankreasa yayılmış olan adacık hücreleri, pankreasın endokrin fonksiyonunu yerine getiren hormon salgılayan hücrelerden oluşur. Adacık hücreleri pankreas dokusunun ancak %2'lik bir kısmını oluşturmaktadır(101). Adacık hücrelerinin büyüklüğü değişse de ortalama çapları 100-150 µmdir (105). Daha küçük adacık hücreleri asiner lobüllere dağılmış halde iken, daha büyük adacık hücreleri ana ve interlobuler pankreas kanalları boyunca uzanır.

Adacık hücreleri çoğunlukla sferik veya elipsoid görünümündedir, ancak düzensiz şekilli de olabilir. Yetişkin bir insanda adacık hücre sayısının 500 bin ile 1 milyon arasında olduğu tahmin edilmektedir(101, 106-108).

Pankreas adacık hücreleri, temel olarak 4 ana gruba ayrılmaktadır. Adacık hücrelerinin büyük çoğunluğunu β hücreleri oluşturmaktadır(%75-80), ardından sırası ile α hücreleri(yaklaşık %15), δ hücreleri ve çok daha az oranda bulunan endokrin F hücreleri oluşturmaktadır(101).

İnsülin; pankreas β adacık hücrelerinden sekrete edilen birbirine disülfid bağı ile bağlı iki düz peptit zincirden oluşan, 51 amino asitli ve 5802 dalton (D) ağırlığında bir polipeptittir ve proinsülin olarak sekrete edilir. İlk olarak 1909 yılında keşfedilen insülin hormonu; kanda normal bir glukoz seviyesinin oluşmasını sağlar. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının düzenlenmesi üzerine önemli etkileri vardır. Aynı zamanda mitojenik etkileri sayesinde hücre bölünmesi ve büyümesini sağlar(109).

İnsülin salgısı, glukoz ve yemek yeme ile esas olarak uyarılsa da ek olarak büyüme hormonu(GH), glukagon, GLP-1(glukagon like peptide), GIP(gastrointestinal peptide) gibi hormonların yanı sıra β adrenerjik ve vagal uyarılar ile de artar. Somatostatin ve α adrenerjik uyarılar [adrenalin, noradrenalin(NA)]ın ise insülin salgısını inhibe ettiği bilinmektedir(109).

Glukagon; pankreas α adacık hücrelerinden sekrete edilen, 29 amino asitten oluşan peptit yapıda bir hormondur. Kan glukoz seviyesinin düzenlenmesinde önemli bir role sahip olan glukagon kan glukoz seviyesinin düştüğü durumlarda kan dolaşımına salıverilmektedir. Glukagon, serum glukoz düzeyini artıran antiinsülin bir hormondur. Glukagon; özellikle karaciğerde glikojenolizi ve glikoneogenezisi artırıp, glikolizi azaltıp böylece karaciğerden kan dolaşımına glukoz çıkışını artırarak etki etmektedir. Glukagon salgısı hipoglisemi, uzun süreli açlık ve egzersiz sonrası artarken; glukoz, serbest yağ asitleri ve insülin ise glukagon salgısını baskılamaktadır(110).

Somatostatin; pankreas δ adacık hücrelerinden sekrete edilen, 14 amino asitten oluşan peptit yapıda bir hormondur. Somatostatin ek olarak intestinal hücreler ve beyinden de salgılanır (111). Birçok hormon sistemi üzerine etkisi olan somatostatin inhibitör etkiye sahiptir. Somatostatin; GH, pankreas insülin ve glukagon, mideden gastrin salınımını inhibe ederken aynı zamanda gastrointestinal sistemden tüm besinlerin emilimini ve gastrointestinal

motiliteyi azaltır(112). Glukoz, aminoasitler, serbest yağ asitleri, gastrointestinal hormonlar, glukagon ve β adrenerjik uyarılar somatostatin salınımını uyarırken insülin ve α adrenerjik nörotransmitterler somatostatin salınımını inhibe etmektedir(113).

Pankreatik polipeptit; nöropeptit Y ailesine dahil, 36 amino asitten oluşan peptit yapıda bir hormondur. Pankreatik polipeptit, pankreatik adacık hücrelerin etrafında yer alan endokrin F hücreleri tarafından üretilmektedir. Pankreatik polipeptit; pankreas ekzokrin sekresyonunun inhibisyonu, safra kesesinin kasılması, gastrik asit sekresyonunun düzenlenmesi ve gastrik motilitenin düzenlenmesi gibi birçok işlevi bulunmaktadır. Gıda alınımindan sonra ve egzersiz sonrasında kan dolaşımına salınmaktadır(114).

4.3.2. Pankreas Ekzokrin Fonksiyonu

Ekzokrin pankreas, gastrointestinal sistemin duodenum bölümüne sindirim enzimleri ve bikarbonat salınımından sorumludur. Ekzokrin pankreastan salıverilen sindirim enzimleri, yemeklerdeki bileşenlerin gastrointestinal sistem yüzey epiteli tarafından emilime uygun hale getirilebilmesi için gereklidir. Tükürük bezleri, mide ve gastrointestinal sistemden de sindirim enzimleri salgılansa da ekzokrin pankreas sindirim sürecinde temel rol oynamaktadır. Pankreas ekzokrin fonksiyon bozukluğunda da sindirim sistemi ve dolayısı ile besin öğelerinin emiliminde kusurlar ortaya çıkar. Sindirim enzimlerinin ve gastrointestinal sistem yüzey epitelinin en iyi şekilde fonksiyon gösterebilmesi için gastrointestinal lümen pH'nın nötral olması gerekmektedir. Bu nedenle pankreas sıvısı mide asidini nötralize edebilmek için alkalidir, yüksek HCO_3 konsantrasyonuna sahiptir (115).

Pankreas insan vücudunda protein sentezleme kapasitesi en yüksek olan organdır. Büyük çoğunluğunu bağırsak lümenine salgılanan sindirim enzimlerinin sentezi oluşturur. Pankreas sindirim enzimleri; proteolitik, amilolitik, lipolitik ve nükleazlardan oluşmaktadır(116-118). Pankreas salgıları hormonal ve nöronal mekanizmalar ile düzenlenmektedir. Hormonal düzenleyicilerin başlıcaları sekretin ve kolesistokinin(CCK)dir.

Sekretin; 27 amino asitten oluşan peptit yapıda bir hormondur. İnce bağırsak mukozasından sentezlenir. Esas görevi pankreatik sıvı ve bikarbonat sekresyonunun uyarılmasıdır. Sekretin salgısını artıran en büyük uyaran yemek sonrası salınan hidroklorik asit(HCL)'in oluşturduğu asidik ortamdır. Pankreas salgılarının intestinal lümeni nötralize etmesi ile sindirim enzimleri için uygun bir ortam oluşturulmuş olur. Sekretin salınım mekanizmasının kontrolü negatif feed-back mekanizma ile sağlanır(119).

Kolesistokinin, duodenumda I hücreleri ve jejunumdan salgılanan peptit yapıda bir hormondur. Öğün yedikten kısa bir süre sonra yemeğe yanıt olarak hızlıca CCK sentezi gerçekleşmektedir. CCK'nın bazal plazma düzeyi 1 pM iken yemek sonrası CCK plazma düzeyinin 5-8 pM düzeylerine kadar yükseldiği gösterilmiştir. Öğün sonrası CCK yüksekliği 5 saate kadar devam ederken yine yapılan çalışmalar, yağlı ve proteinden zengin öğün sonrasında CCK salınımının karbonhidrattan zengin öğünlere oranla daha yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir(120, 121).

Kolesistokininin vücut üzerindeki etkileri arasında; safra kesesinde kasılma ve oddi sfinkterinde gevşeme ile bağırsağa safra akışını kolaylaştırma, somatostatin salınımını uyarma (bu sayede mide asit salınımını inhibe eder) ve CCK-1 reseptörü ile pankreasta büyüme ve pankreatik enzim salınımını uyarma sayılabilir. CCK salınım mekanizmasının kontrolü de tıpkı sekretin gibi negatif feed-back mekanizma ile sağlanır(121).

Pankreasın sindirim enzimleri olan proteolitikler, amilolitikler, lipolitikler ve nükleazlar üretildikleri pankreas dokusuna da hasar verebilirler. Bundan dolayı sentezlenen bu enzimlerin pankreas dokusuna hasar vermesini önlemeye yönelik koruyucu mekanizmalar mevcuttur. Enzim aktivitesini inhibe etmek için enzimlerin inaktif prekürsor formda üretilmesi ve asidik zimojen granüller içerisinde inaktif formda depolanması koruyucu mekanizmaların başlıcalarıdır. Zimojen granüllerde depolanan enzimler, pankreas asinüslerinde lümene salınmak ve pankreatik duktal sistem ile duodenuma salıverilmek üzere hazır bulunurlar. Zimojen granül içeriğinin taşınması ve salıverilmesi ekzositoz yolu ile gerçekleşmektedir(115, 122).

Pankreatik sindirim enzimlerinden tripsinojenler, kimotripsinojen, prokarboksipeptidaz A ve B, profosfolipaz, proelastaz ve mesotripsin inaktif formda salgılanırken; α -amilaz, lipaz, DNAaz, RNAaz ise aktif formda salgılanırlar. Tripsinojen duodenuma salıverildikten sonra bağırsak yüzeyinde bulunan enterokinazın etkisi ile aktif formu olan tripsine dönüşür. Ardından aktif form olan tripsin; tripsinojen de dahil olmak üzere zimojen olarak adlandırılan inaktif proenzimleri aktif formlara dönüştürür(115).

Amilaz, hem pankreas hem de tükürük bezleri tarafından salınır. Moleküler ağırlık, karbonhidrat içeriği ve elektroforetik hareketlilikleri farklılık gösterse de enzimatik aktiviteleri aynıdır (123). Tükürük bezinden salınan amilaz sayesinde ağızda özellikle nişasta ve glukojenin ilk sindirimi başlar. Ve enzim aktivitesi devam ettiği için tükürük bezinden salınan amilaz etkisi ile ağızda başlayan sindirim mide ve ince bağırsakta da devam eder. Nötr

pH'da etkin olan tükürük amilazı optimal koşullar sağlanabildiği takdirde nişasta ve glukojenin %50'ye kadar varan bir kısmını sindirebilir, geri kalan kısmı da pankreastan salınan amilaz sindirir. Hem tükürük bezinden hem de pankreastan salınan amilaz, karbon ve oksijen arasındaki 1,4-glikozid bağlarını yıkar. Amilaz ile sindirimin son ürünleri; 1,6-glikozid bağları içeren maltoz, maltotrioz ve α -dekstrindir. Bu son ürünler ince bağırsağın fırçası kenarlarında hidrolize uğrayarak glukozla dönüştükten sonra SGLT-1(Sodyum glukoz transport protein) ile intestinal hücre içine alınır(124, 125).

Lipaz, esas olarak pankreastan sentezlenir. Lingual ve gastrik lipaz sentez edilse dahi bunların yağ sindirimine katkısı minimaldir. Pankreas tarafından salınan başlıca lipazlar; lipaz ve profosfolipazdır. Safra tuzu ve kolipaz ayrıca lipazın etkin bir yağ sindirimi yapabilmesi için önemli bir rol oynar. Safra tuzu; trigliseritlerin emülsifikasyonu ve lipaz için yüzey alanını genişleterek sindirime katkı sağlar. Kolipaz da safra tuzları ve lipaz ile kompleks oluşturarak lipazın etkin bir şekilde fonksiyon gösterebilmesi için hidrofilik bir ortam yaratır. Trigliseritler, pankreatik lipaz ile sindirilince oluşan son ürünler yağ asitleri ve gliseroldür(115, 126).

Proteazlar; pankreastan endopeptidazlar ve ekzopeptidazlar olmak üzere iki farklı formda salınırlar. Hepsi pankreastan inaktif formda duodenuma salındıktan sonra, duodenumda tripsin tarafından aktif formlarına dönüştürülür. Tripsin, kimotripsin ve elastaz endopeptidaz olup protein içindeki aminoasitler arasındaki spesifik peptit bağlarını parçalarlar. Karboksipeptidaz ise bir ektopeptidaz olup proteinlerin karboksil ucundaki peptit bağlarını parçalar(115).

4.4 Pankreas Enzim Yetersizliği

Pankreas Enzim Yetersizliği, intestinal lümende pankreas enzim aktivitesinin normal sindirim için yeterli olmayacak kadar azalması olarak tanımlanabilir (127). PEY'in en sık sebebi olarak kronik pankreatit bilinmekle birlikte PEY, pankreas ve pankreas dışı birçok nedenden kaynaklanabilmektedir. PEY etiyojisinde yer alan sebeplerin önde gelenleri tablo-3'te gösterilmiştir(128).

Tablo 3: PEY Etiyolojisi (128) :

1.Pankreas Kaynaklı PEY Sebepleri • Kronik pankreatit • Kistik fibrozis • Pankreas rezeksiyonu • Pankreas tümörleri
2.Pankreas Dışı Nedenlerden Kaynaklanan PEY Sebepleri • Çölyak hastalığı • Diyabetes mellitus • Crohn hastalığı • Mide rezeksiyonu • Kısa bağırsak sendromu • Zollinger Ellison Sendromu (ZES)

Pankreas enzim yetersizliği, kronik pankreatitin en önemli komplikasyonlarından biridir. Kronik pankreatit olan her hasta PEY açısından değerlendirilmelidir. Kronik pankreatit hastalarında PEY gelişim riski hastalık süresi arttıkça artmaktadır. Hastalık başlangıcından 12 yıl sonra hastaların yarısında PEY gelişeceği öngörülebilir. Ancak ne yazık ki genel popülasyonda PEY sıklığına dair güvenilir bir veri bulunmamaktadır(127, 129).

Pankreas enzim yetersizliği semptomları arasında karın krampları, şekilsiz-yaglı-kötü kokulu-yapışkan dışkılama ve kilo kaybı sayılabilir. Ancak yağlı dışkılama pankreastan lipaz salınımı normalin %5-10'ununa düşüne kadar görülmez. PEY hastalarında kilo kaybının nedeni yetersiz sindirimdir. PEY hastalarında malabsorbsiyona bağlı olarak mikrobesein öğelerinin, yağda çözünen vitaminlerin ve lipoproteinlerin düzeylerinde azalma görülür. Bunların sonucunda gelişen osteoporoz ve kardiyovasküler hastalık gibi morbiditeler, mortalitede artışı da beraberinde getirir. Çalışmalar yaş ve cinsiyeti benzer sağlıklı kişiler ile karşılaştırıldığında kronik pankreatit hastalarında ölüm riskinin 4-5 kat artmış olduğunu gösterir(12, 130). Tüm bunlar göz önünde bulundurulduğunda PEY tanısını erken koyabilmek klinik olarak önem arz etmektedir.

Ciddi nekrotizan pankreatit sonrası, gastrointestinal ve pankreas operasyonları sonrası, pankreas başının %80'inden fazlasını etkileyen pankreas kanserlerinde PEY tanısına yönelik ileri tetkik yapmadan pankreas enzim replasman tedavisi(PERT) önerilmektedir (12).

Pankreas enzim yetersizliği tanısı koyabilmek için direkt ve indirekt tanısal yöntemler kullanılabilir. Direkt testlerin uygulama zorluğu ve her merkezde yapılamaması nedeni ile

PEY tanısında hemen daima indirekt yöntemler, özellikle gaitada fekal elastaz-1 (FE1) ölçümü kullanılmaktadır.

“Coefficient of fat absorption (CFA)”, yağ malabsorbsiyonu tanısını koymada altın standart olan indirekt bir yöntemdir. Hastalar günlük 100 gramlık yağ içeren bir diyetle tabii tutulur ve hastaların 3 gün boyunca topladığı dışkıda inceleme yapılır. Dışkıdaki yağ miktarı >7 gram ise steatore (yağlı dışkılama), >15 gram ise şiddetli steatore tanısı konulur ve PEY’in indirekt göstergesidir. Ancak hem hastaların diyet uyum sorunları, dışkı toplama problemleri ve laboratuvar koşullarında bu kadar yüksek hacimli dışkı ile çalışma zorlukları testin önemli sınırlılıklarındandır ve günümüz pratiğinde nerede ise hiç kullanılmaz(128).

“ ^{13}C mixed triglycerides (^{13}C -MTG)” nefes testi, işaretlenmiş karbon atomu bulunan yağlı gıdanın yedirilmesinden sonra lipaz aktivitesi ile sindirilip emilmesi ve karaciğere gelen trigliseritlerin de burada metabolize edildikten sonra solunum yolu ile vücuttan uzaklaştırılan işaretlenmiş $^{13}\text{CO}_2$ nin soluk havasında ölçümü esasına dayanır. ^{13}C -MTG nefes testi de indirekt olarak PEY tanısında kullanılabilir olsa da testin tasarımı ve uygulama yollarında genel bir uzlaşma olmadığından dolayı yaygın kullanım alanına sahip değildir (127).

Sekretin stimülasyon testi, büyük çaplı boru şeklinde bir tüpün hastaların duodenumuna yerleştirdikten sonra sekretin ile pankreas enzim salgısını stimüle edip aspire edilen sıvıda bikarbonat ve pankreas enzim düzeylerinin ölçüm esasına dayanan direkt PEY tanı yöntemidir. Ancak işlemin girişimsel olması ve hastalar tarafından yeterince tolere edilememesi nedeni ile günlük pratikte kullanılamamaktadır(127).

Pankreas tarafından üretilip sekrete edilen FE1, feçes ile atılana kadar intestinal lümende bütünlüğünü korur, sindirilmez. Bu proteolitik enzimin düzeyi, spot dışkı örneğinde ölçülebilmektedir. Enzimin fekal düzeyi, pankreasın ekzokrin sekresyonu ile oldukça iyi oranda korelasyon gösterir. Test öncesinde herhangi bir diyet gereksinimi olmaması, tek dışkı örneğinde çalışılabilmesi, kolay uygulanması, negatif prediktif değerinin ve duyarlılığının yüksek olması FE1 ölçümünün PEY tanısındaki en önemli avantajlarıdır. Çocuklarda da erişkinlerde de FE1 düzeyinin 200 $\mu\text{g/g}$ altında olması PEY tanısı açısından anlamlıdır(128). FE1 düzeyinin 100 $\mu\text{g/g}$ altında olması durumunda da şiddetli PEY den bahsedilir.

5.AMAÇ

Erişkin populasyonun yaklaşık %25'inin yaşamlarının belli bir döneminde dispepsiden etkilendiği bilinmektedir. Dispeptik yakınmaların etiyojisi araştırıldığında, hastaların yaklaşık % 40'ında altta yatan organik bir neden saptanırken, çoğunda yapılan tetkikler sonrası etiyojik bir neden saptanamaz(131). Bu durum fonksiyonel dispepsi olarak adlandırılmaktadır. Başlıca epigastrik ağrı, epigastrik yanma, erken doyma ve yemek sonrası şişkinlik gibi şikayetlerle kendini gösterir. Fonksiyonel dispepsi tedavisinde çoğunlukla asit baskılayıcı, prokinetik, antidepresan ve anksiyolitik ilaçlar denense de bu ilaçların etkinliği yalnızca %40-50 seviyelerindedir(132). Popülasyonun önemli bir kısmında morbidite sebebi olan bu hastalığın erken tanı ve etkin tedavisi ile yaşam kalitesinde ciddi iyileşmeleri beraberinde getirecektir.

Fekal elastaz-1 pankreas asiner hücrelerinden sentez edilen, duodenumda tripsin tarafından aktive edilen ve gaita yoluyla vücuttan uzaklaştırılan bir enzimdir (133). Non-invaziv bir yöntem olan FE-1 tayininin PEY'i saptamada etkin bir yöntem olduğu bilinmektedir (134).

Bu tez çalışmamızın amacı; İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'na başvuran; biyokimyasal, görüntüleme yöntemleri ve endoskopik tetkikler ile organik patolojilerin ekarte edildiği, en az 4 hafta süre ile asit baskılayıcı tedavilere rağmen yakınmaları devam eden, fonksiyonel dispepsi tanısı konulan hastalarda gaita FE-1 ölçümü ile PEY sıklığını belirlemek ve bu hastaların antropometrik, demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin gastrointestinal sistem yakınması olmayan gönüllü kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

6.HASTALAR ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı'na dispepsi yakınmaları ile başvuran, fizik muayene ve yapılan tetkikler (endoskopi, görüntüleme) sonrasında fonksiyonel dispepsi tanısı konulan ve en az 4 hafta uygulanan standart tedaviye yanıt vermeyen 66 hasta ile klinik olarak gastrointestinal yakınması bulunmayan hastalar ile yaş ve cinsiyet uyumlu gönüllü 34 kişi, yazılı “bilgilendirilmiş onam belgesi” alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Araştırmaya 18 yaş ve üzerindeki hastalar ile gastrointestinal sistem yakınması olmayan gönüllüler dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar Roma IV kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi tanımını karşılamakta idi. Hasta grubunda dispepsi yakınmasına neden olabilecek organik patolojiler; biyokimyasal parametreler, görüntüleme ve endoskopik tetkikler ile dışlanmış olup hastaların en az 4 hafta süre ile asit baskılayıcı tedaviye rağmen semptomlarının devam etmesi çalışmaya katılmak için koşul olarak belirlendi. Kontrol grubuna gastrointestinal yakınması olmayan bireyler dahil edildi. Hamile, emziren, bilinen pankreas hastalığı (kronik pankreatit, pankreas kanseri, geçirilmiş pankreas ameliyatı vb.), bilinen safra taşı ve gastrointestinal sistemde organik patolojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma grubuna alınan hastalarda, demografik (cinsiyet, yaş) ve antropometrik (boy, ağırlık) ölçümler kaydedildi. Vücut ağırlığı, klasik baskül ile boy ise stadiyometre ile ölçüldü. Bu ölçümler katılımcılar oda giysileri içinde ayakkabısız ve aç iken yapıldı. Boy ölçümü sırasında orbita-meatal hattın yani Frankfurt planının yere paralel olmasına dikkat edildi. Ağırlık tayini için en yakın kg, boy tayini için ölçüme en yakın cm kullanıldı. Hastalarda eşlik eden komorbiditeler, varsa diyabet ve tipi kaydedildi. Fonksiyonel Dispepsi yakınması olan hastalarda mevcut semptomları, semptom süreleri, PEY ile ilişkili olabilecek semptomları (kilo kaybı, pis kokulu dışkılama, yapışkan dışkılama vb.) ve Short-Form Leeds Dyspepsia Questionnaire (SF-LDQ) ile hesaplanmış dispepsi skorları kaydedildi.

Katılımcıların 12 saatlik açlık sonrasında verdikleri kanlardan İstanbul Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında çalışılan ve hasta dosyalarında kayıtlı hemogram ve biyokimyasal tetkikleri: lökosit, nötrofil, lenfosit, hemogloblin, MCV, trombosit, albümin, LDH, total protein, 25-hidroksi Vitamin D3 (25OH VitD3), serum amilazı, serum lipazı, trigliserit, LDL, HDL, total kolesterol, kalsiyum, fosfor, magnezyum, insülin, C-peptit, HbA1c, vitamin B12, kreatinin ve eGFR düzeyleri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastalardan FE1 ölçümü için gaita örneği alındı, örnekler laboratuvarında çalışılana kadar -80°C sıcaklıkta muhafaza edildi. FE1 düzeyleri, pankreatik elastaza spesifik iki monoklonal antikor kombinasyonu ile “sandviç” ELISA kitleri (Bioserv Diagnostics GmbH) kullanılarak ölçüldü. FE1>200 µg/g olanlar normal ekzokrin fonksiyonlu, ≥100 ile <200 µg/g olanlar hafif-orta PEY, <100 µg/g olanlar ise şiddetli PEY olarak sınıflandırıldı.

İstatistik

Elde edilen veriler, SPSS 22. version programı kullanılarak uygun istatistik testler ile analiz edildi ve “p değeri” <0.05 ise anlamlı olarak kabul edildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı, yüzde ve % 95 güven aralığı (CI), sürekli değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, çeyrekler arası aralık, minimum, maksimum ve yüzdelik değer olarak ifade edildi. Alt gruplar, kategorik değişkenler için ki-kare (χ^2) veya Fisher testi, normal dağılım gösteren sürekli değişkenler için varyans analizi ve/veya student t testi, normal olmayan dağılımlı değişkenler için Kruskal-Wallis ve/veya Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı.

“Fonksiyonel Dispepsili hastalarda pankreas ekzokrin yetersizliğinin etiyolojideki yeri” isimli araştırma protokolü İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 11.06.2021 tarihinde onaylanmıştır.

7.BULGULAR

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı polikliniklerine daha önce endoskopi, batin görüntülemesi ve biyokimyasal testlerle tetkik edilip organik bir patoloji saptanmayan, en az dört hafta süre PPI ile uygulanan anti asit tedaviye rağmen dispeptik şikayetleri devam eden 66 fonksiyonel dispepsili hasta ile hiçbir gastrointestinal yakınması olmayan, cinsiyet ve yaş uyumlu gönüllü 34 kişi dahil edildi.

Hastaların %81.8'i (n:54) kadın, %18.2'si (n:12) erkek iken gönüllülerin %85.3'ü (n:29) kadın, %14.7'si (n:5) erkek cinsiyetten oluşuyordu. Her iki grup arasında cinsiyet özellikleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.76).

Hastaların ortalama yaşı, 42.66 ± 14.96 (18-73) yıl iken gönüllülerin ortalama yaşı 41.91 ± 11.15 (25-66) yıl idi. Hasta ve gönüllülerin yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı (p=0.79).

Hastaların ortalama vücut kütle indeksi(VKİ): 26.67 ± 4.93 (16.59-42.58) kg/m^2 iken gönüllülerin ortalama VKİ: 25.30 ± 4.18 (19.20-36.40) kg/m^2 olarak saptandı. Hasta grubu ile gastrointestinal yakınması olmayan kontrollerin VKİ'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.17).

Hastaların %45.5'inde (n:30) eşlik eden komorbidite varken kontrol grubunu oluşturan gastrointestinal sistem yakınması olmayan gönüllülerin %14.7'sinde (n:5) eşlik eden komorbiditesi mevcuttu. Diyabetes mellitus tanısı, hastaların %19.7'sinde (n:13) mevcutken hiçbir gönüllüde DM hastalığı yoktu. Hastaların %18.2'sinde (n:12) tip 2 diyabet mevcutken %1.5'unda (n:1) tip 1 diyabet vardı. Hiçbir diyabet hastasına tip 3c diyabet tanısı konulmamış idi.

Tablo 4 : Çalışma Grubunun Antropometrik ve Demografik Özellikleri

	Hasta (n:66)	Kontrol (n:34)	p
Cinsiyet			0.76
Kadın	54(%81.8)	29(%85.3)	0.78
Erkek	12(%18.2)	5(%14.7)	0.66
Yaş	42.66 ± 14.96 (18-73)	41.91 ± 11.15 (25-66)	0.79
VKI (kg/m^2)	26.67 ± 4.93 (16.59-42.58)	25.30 ± 4.18 (19.20-36.40)	0.17
Komorbidite	30(%45.5)	5(%14.7)	0.002
DM	13(%19.7)	0	0.004

Hastaların dispepsi semptom süresi ortalama 27.4 ± 23.7 (7-124) ay idi.

Hastaların %10.6'sında (n:7) ishal, %12.1'inde (n:8) yapışkan dışkılama, %15.2'sinde (n:10) pis kokulu dışkılama, %9.1'inde (n:6) nedensiz kilo kaybı, %24.2'sinde (n:16) karın ağrısı, hastaların %100'ünde hazımsızlık (n:66), %75.8'inde (n:50) regürjitasyon, %74.2'sinde (n:49) midede yanma, %83.3'ünde (n:55) bulantı şikayeti mevcuttu. Kontrol grubunu oluşturan gönüllülerde yukardaki şikayetlerin hiçbirisi bulunmamaktaydı.

Tablo 5: Fonksiyonel Dispepsili Hastaların Klinik Özellikleri:

ŞİKAYET	n (%)
İshal	7 (%10.6)
Yapışkan Dışkılama	8 (%12.1)
Pis Kokulu Dışkılama	10 (15.2)
Kilo Kaybı	6 (%9.1)
Karın Ağrısı	16 (%24.2)
Hazımsızlık	66 (%100)
Regürjitasyon	50 (%75.8)
Yanma	49 (%74.2)
Bulantı	55 (%83.3)

Hastalardan Short-Form Leeds Dyspepsia Questionnaire (SF-LDQ) dispepsi skorumasına göre, hazımsızlık, mide yanması, regürjitasyon ve bulantı şikayetlerini 0 (şikayetin olmaması) ile 4 (her gün bu şikayeti en az bir kez yaşama) arasında puanlamaları istendi. 0 ile 16 arasında puanlandırılan hastalardan; 7 ve üzeri puana sahip olan hastaların dispepsisi olduğu kabul edildi. Hastaların ortalama semptom puanı 9.45 (7-16) idi. Hastaların detaylı puanlandırılması tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6 : Fonksiyonel Dispepsili Hastaların Dispepsi Semptom Skorları

Sepmtom	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
Hazımsızlık	0(%0)	1(%1.5)	4(%6.1)	18(%27.2)	43(%65.2)
Regürjitasyon	16(%24.2)	5(%7.6)	29(%43.9)	12(%18.2)	4(%6.1)
Yanma	17(%25.8)	8(%12.1)	15(%22.7)	20(%30.3)	6(%9.1)
Bulantı	11(%16.7)	5(%7.6)	18(%27.3)	16(%24.2)	16(%24.2)

Hasta ve gastrointestinal sistem yakınması olmayan kontrol grubunun hemogram ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde sırasıyla ortalama lökosit 7.1 ± 1.5 $10^3/\mu\text{l}$ ve 6.8 ± 2.1 $10^3/\mu\text{l}$ ($p=0.37$), nötrofil 4.1 ± 1.1 $10^3/\mu\text{l}$ ve 4.0 ± 1.6 $10^3/\mu\text{l}$ ($p=0.39$), lenfosit 2.2 ± 0.6 $10^3/\mu\text{l}$ ve 2.1 ± 0.7 $10^3/\mu\text{l}$ ($p=0.09$), hemoglobin 13.1 ± 1.4 g/dL ve 13.0 ± 1.0 g/dL ($p=0.96$), MCV 86.2 ± 4.3 fL ve 87.3 ± 4.1 fL ($p=0.22$), trombosit 262.5 ± 65.1 $10^3/\mu\text{l}$ ve 238.8 ± 56.4 $10^3/\mu\text{l}$

(p=0.07), albümin 4.54 ± 0.25 g/dL ve 4.50 ± 0.23 g/dL (p=0.35), LDH 198.3 ± 39.5 U/L ve 183.3 ± 35.0 U/L (p=0.06), total protein 7.16 ± 0.36 g/dL ve 7.14 ± 0.36 g/dL (p=0.73), D vitamini 20.6 ± 13.0 ng/mL ve 26.6 ± 15.5 ng/mL (p=0.07), amilaz 69.0 ± 31.7 IU/L ve 60.6 ± 18.1 IU/L (p=0.056), lipaz 31.3 ± 11.7 IU/L ve 33.0 ± 10.1 IU/L (p=0.37), trigliserid 145.8 ± 94.6 mg/dL ve 118.4 ± 91.9 mg/dL (p=0.08), LDL 129.4 ± 38.1 mg/dL ve 106.0 ± 27.7 mg/dL (p=0.004), HDL 56.8 ± 15.9 mg/dL ve 56.4 ± 14.4 mg/dL (p=0.90), total kolesterol 212.6 ± 44.0 mg/dL ve 185.4 ± 29.2 mg/dL (p=0.003), Kalsiyum 9.30 ± 0.31 mg/dL ve 9.47 ± 0.30 mg/dL (p=0.029), fosfor 3.17 ± 0.51 mg/dL ve 3.66 ± 0.40 mg/dL (p<0.001), magnezyum 0.80 ± 0.06 mmol/L ve 0.88 ± 0.05 mmol/L (p<0.001), insülin 9.4 ± 5.5 µU/ml ve 12.2 ± 7.8 µU/ml (p=0.15), c-peptit 2.3 ± 0.9 ng/mL ve 2.6 ± 1.1 ng/mL (p=0.14), hba1c %5.78±1.00 ve %5.42±0.40 (p=0.046), vitamin B12 363.3 ± 196.2 pg/ml ve 369.0 ± 143.8 pg/ml (p=0.48), kreatinin 0.69 ± 0.11 mg/dL ve 0.67 ± 0.15 mg/dL (p=0.11), GFR 105.8 ± 16.3 ve 108.2 ± 16.2 (p=0.49).

Tablo 7 : Çalışma Grubunun Biyokimyasal Özellikleri

	HASTA (n:66)	KONTROL(n:34)	p değeri
Lökosit ($10^3/\mu\text{L}$)	7.1 ± 1.5	6.8 ± 2.1	0,37
Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$)	4.1 ± 1.1	4.0 ± 1.6	0.39
Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$)	2.2 ± 0.6	2.1 ± 0.7	0.09
Hemoglobin (g/dL)	13.1 ± 1.4	13.0 ± 1.0	0.96
MCV (fL)	86.2 ± 4.3	87.3 ± 4.1	0.22
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	262.5 ± 65.1	238.8 ± 56.4	0.07
Albumin (g/dL)	4.54 ± 0.25	4.50 ± 0.23	0.35
LDH (U/L)	198.3 ± 39.5	183.3 ± 35.0	0.06
Total protein (g/dL)	7.16 ± 0.36	7.14 ± 0.36	0.73
25OH VitD3 (ng/mL)	20.6 ± 13.0	26.6 ± 15.5	0.07
Amilaz (IU/L)	69.0 ± 31.7	60.6 ± 18.1	0.056
Lipaz (IU/L)	31.3 ± 11.7	33.0 ± 10.1	0.37
Trigliserid (mg/dL)	145.8 ± 94.6	118.4 ± 91.9	0.08
LDL (mg/dL)	129.4 ± 38.1	106.0 ± 27.7	0.004
HDL (mg/dL)	56.8 ± 15.9	56.4 ± 14.4	0.90
Total Kolesterol (mg/dL)	212.6 ± 44.0	185.4 ± 29.2	0.003
Kalsiyum (mg/dL)	9.30 ± 0.31	9.47 ± 0.30	0.029
Fosfor (mg/dL)	3.17 ± 0.51	3.66 ± 0.40	<0.001
Magnezyum (mmol/L)	0.80 ± 0.06	0.88 ± 0.05	<0.001
İnsülin (µU/ml)	9.4 ± 5.5	12.2 ± 7.8	0.15
C-peptit (ng/mL)	2.3 ± 0.9	2.6 ± 1.1	0.14
HbA1C (%)	5.78 ± 1.00	5.42 ± 0.40	0.046
Vitamin B12 (pg/ml)	363.3 ± 196.2	369.0 ± 143.8	0.48

Kreatinin (mg/dL)	0.69±0.11	0.67±0.15	0.11
GFR	105.8±16.3	108.2±16.2	0.49
Veriler mean±standard deviasyon (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.MCV: Mean corpuscular volüme,LDH: Laktat dehidrogenaz, 25OH VitD3: 25-hidroksi D vitamini, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c, GFR: glomerüler filtrasyon hızı			

Fonksiyonel dispepsisi olan hasta grubu dışkıda antijen testi veya endoskopi esnasında alınan antrumdan alınan 4, korpustan alınan 2 biyopsi örneğinin patolojileri ile *H.pylori* açısından değerlendirildi. Hastaların %23.8'inde (n:15) *H.pylori* pozitifken %76.2'sinin(n:48) *H.pylori* negatif olduğu tespit edildi. 3 hastanın *H.pylori* sonucuna ulaşamadığı için değerlendirilemedi.

Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik Durumu

Fonksiyonel dispepsisi olan hasta grubu ile gastrointestinal yakınması olmayan gönüllülerin FE-1 ölçüm ortalamaları kıyaslandığında sırası ile 1459.7±1718.0 (80.7 -5121.8) µg/g ve 1925.3±1658.9 (384.9 -5240.0) µg/g olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p=0.043**).

Fonksiyonel dispepsili hastalardan *H.pylori* pozitif (n:15) bireyler çıkarıldıktan sonra geriye kalan *H.pylori* negatif(n:48) fonksiyonel dispepsili bireyler ile gönüllüler FE-1 açısından karşılaştırıldığında sırasıyla; 1320.0±1675.4 (80.7 -5121.8) µg/g ve 1925.3±1658.9 (384.9 -5240.0) µg/g olarak saptanmıştır (**p=0.014**). (Çalışmaya katılan 3 hastanın *h.pylori* sonucuna ulaşamamıştır.)

Fonksiyonel dispepsi ile takip edilen 66 hastanın 5 tanesinde PEY saptanmıştır(%7.57). 5 hastanın 4 tanesinde hafif-orta şiddette PEY saptanırken 1 hastada ciddi PEY saptanmıştır. Kontrol grubunu oluşturan 34 katılımcının hiçbirinde PEY saptanmamıştır.

Fonksiyonel dispepsili hastaların %7.57'sinde (n:5) ve gastrointestinal sistem yakınması olmayan kontrol grubunda %0 (n:0) PEY saptanmış olup, aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p:0.163).

Tablo 8 : Hastalarda ve Kontrol Grubunda Pankreas Enzim Yetersizliği

	Fonksiyonel Dispepsi	Kontrol
	n (%)	n (%)
Normal Ekzokrin Fonksiyon	61 (%92.41)	34 (%100)
PEY	5 (%7.57)	0 (%0)
Hafif-Orta PEY	4 (%6.06)	0 (%0)
Ciddi PEY	1 (%1.51)	0 (%0)

Fonksiyonel dispepsili hastalar arasında PEY saptanan 5 hastanın %80'i(n:4) kadın ve %20'si(n:1) 1'i erkekti. PEY saptanan 5 hastanın ortalama yaşı 49.60 ± 9.76 (40 -65) yıl olarak saptandı. PEY saptanan hastalar ve gönüllülerin yaşları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.147$). PEY hastalarının ortalama VKI 28.41 ± 4.59 (24.2-35.94) kg/m^2 olup gönüllüler ile arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.257$). PEY hastalarının %80'inin (n:4) komorbiditesi varken %20'sinin(n:1) bilinen bir komorbiditesi yoktu. PEY olan hastalarının %60'ının (n:3) diyabet tanısı varken %40'ının (n:2) diyabeti yoktu. Diyabetik hastaların tamamı tip 2 diyabetti. PEY hastalarının ortalama dispepsi semptom süreleri 32 ± 25.7 (10– 60) ay olarak saptandı.

Fonksiyonel dispepsili hastalardan PEY+ olanların %60'ında(n=3) DM bulunurken, PEY- olanların %16.4'ünde(n=10) DM tanısı mevcuttu. PEY+ hastalarda DM görülme sıklığı PEY- hastalara göre istatistiksel anlamlı olacak ölçüde fazlaydı ($p=0.048$). Fonksiyonel dispepsi hastalarında DM varlığının bağımsız bir değişken olarak, PEY gelişme riskini anlamlı olarak artırdığı saptandı ($p=0.037$).

Pankreas enzim yetersizliği olan fonksiyonel dispepsi hastaların %60'ında (n:3) ishal, %80'inde (n:4) yapışkan dışkılama ve yine %80'inde (n:4) gaz/gaitada pis koku saptanarak PEY saptanmayan fonksiyonel dispepsili hastalara göre istatistiksel anlamlı ölçüde yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0.022$, $p=0.001$, $p=0.004$). Yine PEY'li hastaların %20sinde (n:1) nedensiz kilo kaybı, %60'ında (n:3) karın ağrısı saptanmış olup PEY saptanmayan fonksiyonel dispepsilerle anlamlı farklılık göstermemekte idi (sırasıyla; $p=0.389$ ve $p=0.087$). PEYli hastaların SF-LDQ skorumasına göre ortalama semptom skoru 8 olarak hesaplandı. PEY saptanmayan fonksiyonel dispepsili hastaların ortalama semptom skoru 9.5 olarak saptandı. Semptom skorları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.455$).

Tablo 9 : : Fonksiyonel Dispepsili Hastalarda Klinik Özelliklerinin Pankreas Enzim Yetersizliği Varlığına Göre Karşılaştırılması

Fonksiyonel Dispepsi	PEY var (n:5)	PEY yok (n:61)	p değeri
İshal	3 (%60)	7 (%11.47)	0.022
Yapışkan Dışkılama	4 (%80)	6 (%9.83)	0.001
Pis kokulu gaz/gaita	4 (%80)	9 (%14.75)	0.004
Kilo kaybı	1 (%20)	5 (%8.19)	0.389
Karın ağrısı	3 (%60)	13 (%21.31)	0.087

Pankreas enzim yetersizliği olan fonksiyonel dispepsili hastalar ile gönüllü kontrollerin hemogram ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildiği zaman sırasıyla; lökosit $6.5 \pm 1.4 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve $6.8 \pm 2.1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0.932$), nötrofil $3.7 \pm 1.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve $4.0 \pm 1.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0.749$), lenfosit $2.1 \pm 0.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve $2.1 \pm 0.7 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0.520$), hemoglobin $13.28 \pm 1.52 \text{ g/dL}$ ve $13.01 \pm 1.06 \text{ g/dL}$ ($p=0.963$), MCV $88.8 \pm 3.7 \text{ fL}$ ve $87.3 \pm 4.1 \text{ fL}$ ($p=0.597$), trombosit $237.8 \pm 65.9 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve $238.8 \pm 56.4 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0.945$), albumin $4.58 \pm 0.08 \text{ g/dL}$ ve $4.50 \pm 0.23 \text{ g/dL}$ ($p=0.301$), LDH $193.2 \pm 43.3 \text{ U/L}$ ve $183.3 \pm 35.0 \text{ U/L}$ ($p=0.353$), total protein $7.00 \pm 0.48 \text{ g/dL}$ ve $7.14 \pm 0.36 \text{ g/dL}$ ($p=0.410$), 25-OH-D3 $17.20 \pm 20.13 \text{ ng/mL}$ ve $26.67 \pm 15.56 \text{ ng/mL}$ ($p=0.085$), amilaz $68.8 \pm 40.5 \text{ IU/L}$ ve $60.6 \pm 18.1 \text{ IU/L}$ ($p=0.860$), lipaz $28.2 \pm 6.1 \text{ IU/L}$ ve $33.0 \pm 10.1 \text{ IU/L}$ ($p=0.339$), trigliserit $195.6 \pm 130.8 \text{ mg/dL}$ ve $118.4 \pm 91.9 \text{ mg/dL}$ ($p=0.069$), LDL $117.6 \pm 47.3 \text{ mg/dL}$ ve $106.0 \pm 27.2 \text{ mg/dL}$ ($p=0.540$), HDL $49.2 \pm 11.7 \text{ mg/dL}$ ve $56.4 \pm 14.4 \text{ mg/dL}$ ($p=0.238$), total kolesterol $200.8 \pm 55.2 \text{ mg/dL}$ ve $185.4 \pm 29.2 \text{ mg/dL}$ ($p=0.370$), kalsiyum $9.10 \pm 0.25 \text{ mg/dL}$ ve $9.47 \pm 0.30 \text{ mg/dL}$ ($p=0.018$), fosfor $3.17 \pm 0.19 \text{ mg/dL}$ ve $3.66 \pm 0.40 \text{ mg/dL}$ ($p=0.011$), magnezyum $0.77 \pm 0.04 \text{ mmol/L}$ ve $0.88 \pm 0.05 \text{ mmol/L}$ ($p=0.001$), insülin $8.91 \pm 3.89 \mu\text{U/ml}$ ve $12.22 \pm 7.87 \mu\text{U/ml}$ ($p=0.480$), hbA1c $\%6.74 \pm 2.39$ ve $\%5.42 \pm 0.40$ ($p=0.084$), c-peptit $2.35 \pm 1.23 \text{ ng/mL}$ ve $2.69 \pm 1.16 \text{ ng/mL}$ ($p=0.625$), B12 $297.2 \pm 81.7 \text{ pg/ml}$ ve $369.0 \pm 143.8 \text{ pg/ml}$ ($p=0.388$), kreatinin $0.75 \pm 0.14 \text{ mg/dL}$ ve $0.67 \pm 0.15 \text{ mg/dL}$ ($p=0.148$), GFR 95.6 ± 16.6 ve 108.2 ± 16.2 ($p=0.069$), olarak saptanmıştır.

Tablo 10 : Pankreas Enzim Yetersizliği Olan Hastalar ile Kontrol Grubunun Hemogram ve Biyokimyasal Özellikleri

	PEY + Hasta (n:5)	Kontrol (n:34)	P değeri
Lökosit ($10^3/\mu\text{l}$)	6.5±1.4	6.8±2.1	0.932
Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$)	3.7±1.3	4.0±1.6	0.749
Lenfosit ($10^3/\mu\text{l}$)	2.1±0.5	2.1±0.7	0.520
Hemoglobin (g/dL)	13.28±1.52	13.01±1.06	0.963
MCV (fL)	88.8±3.7	87.3±4.1	0.597
Trombosit ($10^3/\mu\text{l}$)	237.8±65.9	238.8±56.4	0.945
Albumin (g/dL)	4.58±0.08	4.50±0.23	0.301
LDH (U/L)	193.2±43.3	183.3±35.0	0.353
Total protein (g/dL)	7.00±0.48	7.14±0.36	0.410
25OH VitD3 (ng/mL)	17.20±20.13	26.67±15.56	0.085
Amilaz (IU/L)	68.8±40.5	60.6±18.1	0.860
Lipaz (IU/L)	28.2±6.1	33.0±10.1	0.339
Trigliserid (mg/dL)	195.6±130.8	118.4±91.9	0.069
LDL (mg/dL)	117.6±47.3	106.0±27.2	0.540
HDL (mg/dL)	49.2±11.7	56.4±14.4	0.238
Total Kolesterol (mg/dL)	200.8±55.2	185.4±29.2	0.370
Kalsiyum (mg/dL)	9.10±0.25	9.47±0.30	0.018
Fosfor (mg/dL)	3.17±0.19	3.66±0.40	0.011
Magnezyum (mmol/L)	0.77±0.04	0.88±0.05	0.001
İnsülin ($\mu\text{U/ml}$)	8.91±3.89	12.22±7.87	0.480
C-peptit (ng/mL)	2.35±1.23	2.69±1.16	0.625
HbA1C (%)	6.74±2.39	5.42±0.40	0.084
Vitamin B12 (pg/ml)	297.2±81.7	369.0±143.8	0.388
Kreatinin (mg/dL)	0.75±0.14	0.67±0.15	0.148
GFR	95.6±16.6	108.2±16.2	0.069
Veriler mean±standard deviasyon (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.MCV: Mean corpuscular volüme,LDH: Laktat dehidrogenaz, 25OH VitD3: 25-hidroksi D vitamini, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c, GFR: glomerüler filtrasyon hızı			

Fonksiyonel dispepsili hastalardan PEY olan ve PEY olmayan hastaların hemogram ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildiği zaman sırasıyla; lökosit 6.5±1.4 $10^3/\mu\text{l}$ ve 7.1±1.5 $10^3/\mu\text{l}$ (p=0.424), nötrofil 3.7±1.3 $10^3/\mu\text{l}$ ve 4.1±1.1 $10^3/\mu\text{l}$ (p=0.303), lenfosit 2.1±0.5 $10^3/\mu\text{l}$ ve 2.2±0.6 $10^3/\mu\text{l}$ (p=0.743), hemoglobin 13.28±1.52 g/dL ve 13.11±1.41 g/dL (p=0.961), MCV 88.8±3.7 fL ve 85.9±4.4 fL (p=0.193), trombosit 237.8±65.9 $10^3/\mu\text{l}$ ve 264.5±65.2 $10^3/\mu\text{l}$ (p=0.417), albumin 4.58±0.08 g/dL ve 4.53±0.26 g/dL (p=0.642), LDH 193.2±43.3 U/L ve 198.8±39.6 U/L (p=0.818), total protein 7.00±0.48 g/dL ve 7.18±0.35

g/dL ($p=0.313$), 25-OH-D3 17.20 ± 20.13 ng/mL ve 20.97 ± 12.42 ng/mL ($p=0.158$), amilaz 68.8 ± 40.5 IU/L ve 75.2 ± 31.2 IU/L ($p=0.571$), lipaz 28.2 ± 6.1 IU/L ve 31.5 ± 12.0 IU/L ($p=0.622$), trigliserit 195.6 ± 130.8 mg/dL ve 141.1 ± 90.8 mg/dL ($p=0.292$), LDL 117.6 ± 47.3 mg/dL ve 130.5 ± 37.5 mg/dL ($p=0.542$), HDL 49.2 ± 11.7 mg/dL ve 57.6 ± 16.1 mg/dL ($p=0.236$), total kolesterol 200.8 ± 55.2 mg/dL ve 213.7 ± 43.3 mg/dL ($p=0.563$), kalsiyum 9.10 ± 0.25 mg/dL ve 9.32 ± 0.31 mg/dL ($p=0.086$), fosfor 3.17 ± 0.19 mg/dL ve 3.17 ± 0.52 mg/dL ($p=0.913$), magnezyum 0.77 ± 0.04 mmol/L ve 0.80 ± 0.06 mmol/L ($p=0.089$), insülin 8.91 ± 3.89 μ U/ml ve 9.53 ± 5.66 μ U/ml ($p=0.856$), c-peptit 2.35 ± 1.23 ng/mL ve 2.30 ± 0.92 ng/mL ($p=0.808$), hbA1c $\%6.74 \pm 2.39$ ve $\%5.69 \pm 0.76$ ($p=0.084$), B12 297.2 ± 81.7 pg/ml ve 368.9 ± 202.3 pg/ml ($p=0.476$), kreatinin 0.75 ± 0.14 mg/dL ve 0.69 ± 0.10 mg/dL ($p=0.362$), GFR 95.6 ± 16.6 ve 106.7 ± 16.1 ($p=0.207$) olarak saptandı.

Tablo 11: Fonksiyonel Dispepsili Hastaların Hemogram ve Biyokimyasal Özelliklerinin PEY Varlığına Göre Karşılaştırılması

	PEY + Hasta (n:5)	PEY - Hasta (n:61)	P değeri
Lökosit ($10^3/\mu$ l)	6.5 ± 1.4	7.1 ± 1.5	0.424
Nötrofil ($10^3/\mu$ l)	3.7 ± 1.3	4.1 ± 1.1	0.303
Lenfosit ($10^3/\mu$ l)	2.1 ± 0.5	2.2 ± 0.6	0.743
Hemoglobin (g/dL)	13.28 ± 1.52	13.11 ± 1.41	0.961
MCV (fL)	88.8 ± 3.7	85.9 ± 4.4	0.193
Trombosit ($10^3/\mu$ l)	237.8 ± 65.9	264.5 ± 65.2	0.417
Albumin (g/dL)	4.58 ± 0.08	4.53 ± 0.26	0.642
LDH (U/L)	193.2 ± 43.3	198.8 ± 39.6	0.818
Total protein (g/dL)	7.00 ± 0.48	7.18 ± 0.35	0.313
25OH VitD3 (ng/mL)	17.20 ± 20.13	20.97 ± 12.42	0.158
Amilaz (IU/L)	68.8 ± 40.5	75.2 ± 31.2	0.571
Lipaz (IU/L)	28.2 ± 6.1	31.5 ± 12.0	0.622
Trigliserid (mg/dL)	195.6 ± 130.8	141.1 ± 90.8	0.292
LDL (mg/dL)	117.6 ± 47.3	130.5 ± 37.2	0.542
HDL (mg/dL)	49.2 ± 11.7	57.6 ± 16.1	0.236
Total Kolesterol (mg/dL)	200.8 ± 55.2	213.7 ± 43.3	0.563
Kalsiyum (mg/dL)	9.10 ± 0.25	9.32 ± 0.31	0.086
Fosfor (mg/dL)	3.17 ± 0.19	3.17 ± 0.52	0.913
Magnezyum (mmol/L)	0.77 ± 0.04	0.80 ± 0.06	0.089
İnsülin (μ U/ml)	8.91 ± 3.89	9.53 ± 5.66	0.856
C-peptit (ng/mL)	2.35 ± 1.23	2.30 ± 0.92	0.808
HbA1C (%)	6.74 ± 2.39	5.69 ± 0.76	0.084
Vitamin B12 (pg/ml)	297.2 ± 81.7	368.9 ± 202.3	0.476

Kreatinin (mg/dL)	0.75±0.14	0.69±0.10	0.362
GFR	95.6±16.6	106.7±16.1	0.207
Veriler mean±standard deviasyon (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.MCV: Mean corpuscular volüme,LDH: Laktat dehidrogenaz, 25OH VitD3: 25-hidroksi D vitamini, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c, GFR: glomerüler filtrasyon hızı			

Pankreas enzim yetersizliği olmayan fonksiyonel dispepsili hastalar ile gastrointestinal sistem yakınması olmayan kontrollerin hemogram ve biyokimyasal özellikleri karşılaştırıldığı zaman sırasıyla; lökosit $7.1 \pm 1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve $6.8 \pm 2.1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0.144$), nötrofil $4.1 \pm 1.1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve $4.0 \pm 1.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0.336$), lenfosit $2.2 \pm 0.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve $2.1 \pm 0.7 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0.100$), hemoglobin $13.11 \pm 1.41 \text{ g/dL}$ ve $13.01 \pm 1.06 \text{ g/dL}$ ($p=0.957$), MCV $85.9 \pm 4.4 \text{ fL}$ ve $87.3 \pm 4.1 \text{ fL}$ ($p=0.124$), trombosit $264.5 \pm 65.2 \times 10^3/\mu\text{l}$ ve $238.8 \pm 56.4 \times 10^3/\mu\text{l}$ ($p=0.057$), albumin $4.53 \pm 0.26 \text{ g/dL}$ ve $4.50 \pm 0.23 \text{ g/dL}$ ($p=0.429$), LDH $198.8 \pm 39.6 \text{ U/L}$ ve $183.3 \pm 35.0 \text{ U/L}$ ($p=0.070$), total protein $7.18 \pm 0.35 \text{ g/dL}$ ve $7.14 \pm 0.36 \text{ g/dL}$ ($p=0.682$), 25-OH-D3 $20.97 \pm 12.42 \text{ ng/mL}$ ve $26.67 \pm 15.56 \text{ ng/mL}$ ($p=0.105$), amilaz $75.2 \pm 31.2 \text{ IU/L}$ ve $60.6 \pm 18.1 \text{ IU/L}$ ($p=0.054$), lipaz $31.5 \pm 12.0 \text{ IU/L}$ ve $33.0 \pm 10.1 \text{ IU/L}$ ($p=0.438$), trigliserit $141.1 \pm 90.8 \text{ mg/dL}$ ve $118.4 \pm 91.9 \text{ mg/dL}$ ($p=0.132$), LDL $130.5 \pm 37.5 \text{ mg/dL}$ ve $106.0 \pm 27.2 \text{ mg/dL}$ ($p=0.001$), HDL $57.6 \pm 16.1 \text{ mg/dL}$ ve $56.4 \pm 14.4 \text{ mg/dL}$ ($p=0.813$), total kolesterol $213.7 \pm 43.3 \text{ mg/dL}$ ve $185.4 \pm 29.2 \text{ mg/dL}$ ($p=0.001$), kalsiyum $9.32 \pm 0.31 \text{ mg/dL}$ ve $9.47 \pm 0.30 \text{ mg/dL}$ ($p=0.057$), fosfor $3.17 \pm 0.52 \text{ mg/dL}$ ve $3.66 \pm 0.40 \text{ mg/dL}$ ($p=0.001$), magnezyum $0.80 \pm 0.06 \text{ mmol/L}$ ve $0.88 \pm 0.05 \text{ mmol/L}$ ($p=0.001$), insülin $9.53 \pm 5.66 \mu\text{U/ml}$ ve $12.22 \pm 7.87 \mu\text{U/ml}$ ($p=0.160$), c-peptit $2.30 \pm 0.92 \text{ ng/mL}$ ve $2.69 \pm 1.16 \text{ ng/mL}$ ($p=0.146$), hbA1c $\%5.69 \pm 0.76$ ve $\%5.42 \pm 0.40$ ($p=0.070$), B12 $368.9 \pm 202.3 \text{ pg/ml}$ ve $369.0 \pm 143.8 \text{ pg/ml}$ ($p=0.561$), kreatinin $0.69 \pm 0.10 \text{ mg/dL}$ ve $0.67 \pm 0.15 \text{ mg/dL}$ ($p=0.159$), GFR 106.7 ± 16.1 ve 108.2 ± 16.2 ($p=0.456$)

Tablo 12: Pankreas Enzim Yetersizliği Olmayan Hastalar ile Kontrollerin Hemogram ve Biyokimyasal Özelliklerinin Karşılaştırılması

	PEY - Hasta (n:61)	Kontrol (n:34)	P değeri
Lökosit ($10^3/\mu\text{l}$)	7.1±1.5	6.8±2.1	0.144
Nötrofil ($10^3/\mu\text{l}$)	4.1±1.1	4.0±1.6	0.336
Lenfosit ($10^3/\mu\text{l}$)	2.2±0.6	2.1±0.7	0.100
Hemoglobin (g/dL)	13.11±1.41	13.01±1.06	0.957
MCV (fL)	85.9±4.4	87.3±4.1	0.124
Trombosit ($10^3/\mu\text{l}$)	264.5±65.2	238.8±56.4	0.057
Albumin (g/dL)	4.53±0.26	4.50±0.23	0.429
LDH (U/L)	198.8±39.6	183.3±35.0	0.070
Total protein (g/dL)	7.18±0.35	7.14±0.36	0.682
25OH VitD3 (ng/mL)	20.97±12.42	26.67±15.56	0.105
Amilaz (IU/L)	75.2±31.2	60.6±18.1	0.054
Lipaz (IU/L)	31.5±12.0	33.0±10.1	0.438
Trigliserid (mg/dL)	141.1±90.8	118.4±91.9	0.132
LDL (mg/dL)	130.5±37.2	106.0±27.2	0.001
HDL (mg/dL)	57.6±16.1	56.4±14.4	0.813
Total Kolesterol (mg/dL)	213.7±43.3	185.4±29.2	0.001
Kalsiyum (mg/dL)	9.32±0.31	9.47±0.30	0.057
Fosfor (mg/dL)	3.17±0.52	3.66±0.40	0.001
Magnezyum (mmol/L)	0.80±0.06	0.88±0.05	0.001
İnsülin ($\mu\text{U/ml}$)	9.53±5.66	12.22±7.87	0.160
C-peptit (ng/mL)	2.30±0.92	2.69±1.16	0.146
HbA1C (%)	5.69±0.76	5.42±0.40	0.070
Vitamin B12 (pg/ml)	368.9±202.3	369.0±143.8	0.561
Kreatinin (mg/dL)	0.69±0.10	0.67±0.15	0.159
GFR	106.7±16.1	108.2±16.2	0.456
Veriler mean±standard deviasyon (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir.MCV: Mean corpuscular volüme,LDH: Laktat dehidrogenaz, 25OH VitD3: 25-hidroksi D vitamini, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c, GFR: glomerüler filtrasyon hızı			

8. TARTIŞMA

Dispepsi; karnın üst yarısında ağrı, bulantı ve şişkinlik gibi gastrointestinal sisteme ait yakınmaları ifade eder. Dispepsi prevalansı ırklar arasında farklılık göstermekle birlikte Dünya üzerindeki prevalansının %25 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Dispepsi nedeni ile hastane başvurusu, tüm nedenlere bağlı hastane başvurularının %2 ile %5'lik bir kısmını oluşturmaktadır(135). Yaygınlığı nedeni ile ülke ekonomileri üzerine büyük bir yük olmakta ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkileyen bir morbidite sebebidir. Dispepsiye gastrointestinal traktus hastalıkları, sistemik hastalıklar vb. neden olabilse de dispepsi yakınmalarına sahip hastaların çok büyük bir kısmında organik bir neden bulunamaz ve fonksiyonel dispepsi olarak tanımlanırlar. Fonksiyonel dispepsi, genel popülasyondaki sağlıklı bireylerin yaklaşık %16'sını etkiler ve en sık karşılaşılan fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalığıdır (3, 136).

Fonksiyonel dispepsinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Gecikmiş gastrik boşalma, yemek sonrası mide uyum mekanizmasına bozulma (fundik akomodasyonda bozukluk), immunolojik/enflamatuvar mekanizmalar ve otonomik-santral sinir sistemin katkıda bulunduğu bilinse de fonksiyonel dispepsiyi tümüyle açıklayan ve kabul edilmiş bir neden bulunamamıştır(137). Fonksiyonel dispepsi, toplumun büyük bir kesimini etkileyen yarattığı iş kaybı, yaşam kalitesindeki düşme ile önemli bir morbidite sebebidir. Fonksiyonel dispepsi tedavisine yönelik *H.pylori* eradikasyon tedavisi, asit baskılayıcı tedaviler, prokinetik ajanlar ve santral nöromodülatör ajanlar sıklıkla kullanılsa da etkin yanıt alınamamakla beraber önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır.

Yenilen gıdaların uygun bir şekilde sindirilebilmesi ve emilebilmesi için pankreas ekzokrin fonksiyonu önemli bir yere sahiptir. PEY; kronik pankreatit, akut pankreatit, otoimmün pankreatit, kistik fibroz, pankreas kanseri gibi fonksiyonel parankim kaybına bağlı sebeplere ek olarak pankreas enzimlerinin yeterli üretilmesine engel olan sistemik hastalıklara ve pankreas enzimlerinin fonksiyonel olmamasına(hiperasidite, gastrik by-pass ameliyatları gibi) bağlı olarak gelişmektedir. PEY geliştiği zaman pankreatik amilaz,lipaz ve proteaz seviyeleri düşmektedir. Pankreatik amilaz ve pankreatik lipaz eksikliği, pankreas dışı enzim kaynaklarından da karşılandığı için (tükrük bezi , mide, ince bağırsak gibi) klinik öneme sahip değildir. Ancak pankreatik lipaz eksikliğinde her ne kadar mide lipazı kompanse etmeye çalışsa da yeterli olmaz ve sindirim sistemi yakınmaları karşımıza çıkmaktadır(138).

Pankreas enzim yetersizliği; karın ağrısı, kramp, bulantı, ishal, yağlı dışkılama, kilo kaybı ve nutrisyonel eksikliğe bağlı olarak artmış osteoporoz, sarkopeni ve kardiyovasküler olaylar ile klinisyenin karşısına gelebilir(139). PEY tanısında direkt tanı yöntemlerinin invaziv olması ve her klinikte uygulanamaması nedeni ile indirekt tanı yöntemleri daha sık kullanılmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız gaitada FE1 konsantrasyon ölçümü yöntemi direkt testlerle ve pankreas görüntüleme yöntemleriyle korelasyon gösterdiğinden ve kolay uygulanabilirliğinden dolayı, PEY saptamada standart tanı testi haline gelmiştir(140). Ülkemizde ve dünyada fonksiyonel dispepsi hastalarında PEY'in prevalansına dair güvenilir bir veri bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda en az 4 hafta süre ile uygulanan standart dispepsi tedavisine rağmen semptomları devam eden fonksiyonel dispepsili hastalarda PEY sıklığını ve tanı koyduğumuz PEY'li hastaların klinik özelliklerini araştırmayı amaçladık. Bunun yanı sıra fonksiyonel dispepsili hastalar ile gastrointestinal sistem yakınması bulunmayan kontrollerin antropometrik, demografik ve biyokimyasal özelliklerini karşılaştırdık. Standart tedaviye dirençli fonksiyonel dispepsili hastalarda PEY prevalansına dair de ülkemizde ve dünyada yapılan çok az çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Gastroenterohepatoloji Bilim dalına endoskopik ve görüntüleme yöntemleri ile organik patolojilerin ekarte edilip en az dört hafta süre uygulanan standart tedaviye rağmen dispepsisi olan 66 hastanın %7.57'sinde PEY saptanmıştır. Kontrol grubunu oluşturan gastrointestinal yakınması olmayan gönüllülerde ise PEY saptanmamıştır. Benzer şekilde fonksiyonel dispepside PEY sıklığına yönelik M.Tahtacı⁽¹³¹⁾ ve ark.larının yapmış olduğu çalışmada fonksiyonel dispepside PEY sıklığı %14.3 olarak saptanmıştır. Literatür incelendiği zaman bahsi geçen çalışma dışında fonksiyonel dispepside FE-1 yöntemi ile yapılmış PEY prevalans çalışmasına rastlanmamıştır. Çalışmamızda ciddi PEY'in göstergesi olarak FE<100 µg/g değeri saptandan hasta oranı %1.51 olarak saptanmış olup daha önceki çalışmalarda fonksiyonel dispepside FE-1 yöntemi ile ciddi PEY sıklığına dair bilgi bulunamamıştır. Sonuçlarımız daha önce yapılan benzer çalışmaya oranla daha düşük PEY oranı göstermiştir. Bu durumun nedeni seçilen hasta grubunun özellikleri ve örneklem gruplarının düşük sayıda hasta içermesi olabilir. Bu konuda geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır. Ancak fonksiyonel dispepsi ayırıcı tanısında PEY'in de göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Pankreas enzim yetersizliği saptanan fonksiyonel dispepsili hastalar ile gastrointestinal sistem yakınması olmayan kontrol grubunun VKI değerlendirildiği zaman sırası ile

28.41±4.59 (24.2-35.94) kg/m² ve 25.30± 4.18(19.20 -36.40) kg/m² saptanmıştır. Çalışmamızda PEY saptanmamış fonksiyonel dispepsi hastalarının VKI ortalaması 26.52±4.96 (16.59 – 42.58) kg/m² saptanmıştır. Her üç grup da değerlendirildiği zaman PEY saptanmış olan fonksiyonel dispepsili hastaların VKI daha yüksek saptanmış olsa da hem kontrol grubu ile hem de PEY saptanmamış olan fonksiyonel dispepsili hastalar ile arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; p=0.257, 0.475). Literatürde daha önce yapılan çalışmalarıda PEY ile VKI arasındaki ilişkide çelişkili sonuçlar saptanmıştır (149).

Helicobakter pylori enfeksiyonu insanlarda en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlarından birisidir (141). *H.pylori* sıklığı bölgelere ve yaşa göre değişiklik göstermekle birlikte Dünya üzerindeki sıklığının %44.3 olduğu düşünülmektedir (142). *H.pylori* eradikasyon tedavisi, fonksiyonel dispepsi tedavisinde sıklıkla denenmektedir ve hastaların bir kısmında semptomlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir(143). Ancak güncel yapılan meta-analiz çalışmasının sonuçlarına göre fonksiyonel dispepside *H.pylori* eradikasyon tedavisinin bireyselleştirilmesi gerektiği önerilmektedir(144). Çalışmamızdaki fonksiyonel dispepsili hastaların %22.7'sinde *H.pylori* pozitifliği saptanmıştır. Çalışma grubumuzda *H.pylori* pozitiflik oranının toplum ortalamasına göre belirgin bir şekilde düşük olduğu görülmektedir. Bu durum çalışma grubunu oluşturan fonksiyonel dispepsili hastaların uzun süredir semptomatik (ortalama semptom süresi:27 ay) olup çok sayıda klinisyen başvurusu olması ve büyük çoğunluğunun bir dönem *H.pylori* eradikasyon tedavisi almış olması ile ilgili olması düşünülse de, burada esas sebebin proton pompa inhibitörü kullanılmasının olduğunu düşünüyoruz. *H.pylori* gastrik biyopsi örneklerinde hastanın son 4 haftada PPI ve antibiyotik almamasının önemi bilinmektedir. Çalışmamızda antrumdan 4, korpustan 2 biyopsi örneğinin alınması, değerlendirme için yeterli olmasına rağmen, hastaların gastroskopi yapıldığında halen PPI alması *H.pylori* prevalansının bu grupta düşük çıkmasını açıklayabileceğini düşünüyoruz. PEY saptanan hiçbir fonksiyonel dispepsili hastamızda *H.pylori* pozitifliği saptanmamıştır. *H.pylori* + standart tedaviye dirençli fonksiyonel dispepsili hastalar çıkarıldıktan sonra *H.pylori* - fonksiyonel dispepsili hastalar arasındaki PEY yüzdesi %10.41 olarak dikkati çekmiştir. Bu durum standart tedaviye dirençli fonksiyonel dispepsili hastada *H.pylori* – ise veya *H.pylori* eradikasyonuna rağmen semptomlarının devam etmesi durumunda hastaların PEY açısından değerlendirilebileceğini düşündürülebilir.

Tipik dispepsi semptomları yemek sonrası şişkinlik, erken doyma, epigastrik bölgede ağrı ve epigastrik bölgede yanma olarak tanımlanabilir (145). Roma IV kriterlerine göre

fonksiyonel dispepsi semptomları epigastrik ağrı ve postprandial disstres sendromu olmak üzere iki ana başlık altında toplanmıştır. PEY çeşitli gastrointestinal sistem yakınmalar ile karşımıza gelebilmektedir. Çalışmamızda fonksiyonel dispepsili hastalar ishal, yapışkan dışkılama, pis kokulu dışkılama, kilo kaybı, karın ağrısı, hazımsızlık, regürgitasyon, yanma ve bulantı semptomlarının varlığı ve şiddeti açısından sorgulandı. PEY+ fonksiyonel dispepsili hastalarda PEY- fonksiyonel dispepsili hastalara göre ishal, yapışkan dışkılama ve pis kokulu gaz/gaita yakınmalarının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık idi (sırasıyla; $p=0.022$, $p=0.001$, $p=0.004$). Bu sonuç PEY tanısında hekime yardımcı olmak için geliştirilen PEYTEST anket testinin PEY tanısı koyan hekime etkin bir şekilde yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca literatür incelendiğinde zaten sınırlı sayıda olan fonksiyonel dispepsili hastada PEY prevalans çalışmalarında hastaların klinik özelliklerinin bu denli detaylı sorgulanmadığı görülmüştür. Araştırmamız sonucunda fonksiyonel dispepsi nedeni ile başvuran hastalarda anamnezin doğru tanı koymada çok önemli bir yere sahip olduğu ortaya konmaktadır. Dispepsi yakınmaları ile başvuran hastalarda mutlaka ishal, yapışkan dışkılama, pis kokulu gaz/gaita sorgulanmalıdır. Bu şikayetlerin varlığı klinisyenin PEY konusunu da değerlendirmesi gerektiğini düşündürmektedir. Sonuçları sunulmasa da PEY varlığını öngörmede PEY TEST'in yararlı olabileceğini saptadık.

Pankreas enzim yetersizliğinin, sıklıkla DM'a eşlik ettiği bilinmektedir. Diyabetik hastalarda; diyabetin tipi, diyabetin süresi, insülin gerekip gerekmemesi, eşlik eden komplikasyonların varlığı ve zayıf glisemik kontrol gibi birçok etken PEY gelişmesini etkileyebildiğinden dolayı toplum geneline göre diyabetik hastalarda PEY'in daha sık görüldüğü bilinmesine karşın sıklığı değişkenlik gösterir(146). 1021 DM hastasının katılımı ile yapılan çalışmada PEY sıklığının %40.7 olduğu bildirilmiştir(147). Anabilim dalımızda da yakın zamanda 182 DM hastasının katılımı ile gerçekleştirilen çalışmada, PEY oranı %18.1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da standart tedaviye dirençli fonksiyonel dispepsili hastalardan, PEY olanlarında DM görülme sıklığı PEY olmayan hastalara göre anlamlı olacak ölçüde fazlaydı($p=0.048$). Ayrıca standart tedaviye dirençli fonksiyonel dispepsi hastalarında DM varlığının, bu hasta grubunda PEY gelişme riskini artıran bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı ($p=0.037$). Bu durum da göz önüne alındığı zaman standart tedaviye dirençli dispepsi varlığında hastanın diyabetik olması durumunda ayırıcı tanıda PEY'i de akla getirmelidir.

Çalışmamıza katılan hastaların hemogram ve geniş biyokimyasal özellikleri değerlendirildi. PEY saptanan fonksiyonel dispepsili hastalar ile kontrol grubu arasında

hemogram açısından anlamlı farklılık bulunmasa da serum kalsiyum, serum fosfor ve serum magnezyum değerleri PEY'li fonksiyonel dispepsi hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük olarak saptanmıştır (sırasıyla; $p=0.018$, $p=0.011$, $p=0.001$). Tedavisiz PEY hastalarında yağda çözünen vitaminlerin ve mikrobeyinlerde eksiklik olduğu bilinmektedir(127). Yağda çözünen bir vitamin olan D vitamini düzeyleri, PEYli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiş olsa da PEYli hastalarda vitamin D düzeyinin önemli ölçüde daha düşük olması dikkat çekmektedir (sırasıyla ortalama değerleri 17.20 ng/mL ve 26.67 ng/mL ve $p=0.085$). D vitamini PEY'li grupta düşük olsa da istatistiksel anlamlı olmaması hasta grubunun sayısına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Fonksiyonel dispepsili PEY+ ve PEY- gruplar arasında hemogram ve biyokimyasal özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değer saptanmamıştır.

Pankreas enzim yetersizliği durumunda yağda çözünen vitaminlerin düzeyinde eksiklik geliştiği ve buna bağlı olarak serumdaki D vitamini düzeylerinde düşüklük beklendiği bilinmektedir (148). Bizim çalışmamızda da muhtemelen hasta sayısından dolayı istatistiksel anlamlı görünmese de PEY+ hastalarda D vitamini düşüklüğü dikkati çekmiştir. PEY+ hastalarda kontrol grubuna göre kalsiyum ve fosfor düzeyindeki düşüklükler de D vitamini seviyelerindeki düşüklükle açıklanabilir. Yakın geçmişte yapılan geniş kapsamlı literatür taraması sonuçlarına göre düşük kanıt düzeyinde de olsa serum E vitamini düzeyi, magnezyum ve birtakım serum protein(retinol bağlayıcı protein, prealbumin vb.) düzeylerindeki düşüklüğün PEY'de tanısız yardımcı olabileceği ve PERT yanıt takibinde yol gösterici olabileceği belirtilmiştir(149). Bu doğrultuda çalışmamızda da PEY+ hastalarda gastrointestinal yakınması olmayan gönüllülere kıyasla serum magnezyum seviyesindeki istatistiksel olarak anlamlı ifade eden düşüklük dikkati çekmiştir.

9. SONUÇ

Dispepsi, toplumun geniş kesimlerini etkileyen klinik bir tablodur. Dispepsinin etiyojisinde çoğunlukla organik bir patoloji bulunamayıp fonksiyonel dispepsi tanısı ile büyük bir hasta yüzdesinin yaşam kalitesi etkilenmekte ve polifarmasiye sebep olmaktadır. Çalışmamızda PEY sıklığı standart tedaviye dirençli fonksiyonel dispepsili hastalarda %7.57 gibi göz ardı edilemeyecek bir oranda saptanmıştır. PEY tanısı anamnez, fizik muayene ve doğru tanı testlerinin kullanılması ile kolaylıkla konulup etkin PERT ile yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir.

Sonuç olarak standart tedaviye rağmen dispepsi semptomları devam eden ve endoskopik, görüntüleme yöntemleri ile organik patolojilerin ekarte edildiği fonksiyonel dispepsili hastalarda etiyojik neden olarak PEY akılda tutulmalıdır. Anamnez detaylıca alınmalıdır ve eşlik eden ishal, kötü kokulu gaz/gaita, yapışkan dışkılama varlığında PEY açısından kuşku ile yaklaşılması faydalı olacaktır. Yine DM hastalarında PEY'in çeşitli mekanizmalarla eşlik ettiği bilinmektedir. Bu nedenle standart tedaviye dirençli fonksiyonel dispepsili hastaların eşlik eden diyabetinin olması PEY açısından uyarıcı olmalıdır. Çalışmamızda anlamlı fark bulunmasa da pankreas enzim yetersizliğinde D vitamini gibi yağda çözünen vitamin düzeylerine ek olarak çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük saptanan kalsiyum, fosfor, magnezyum gibi element düzeylerinde düşüklük gözlemlendiğinden, standart tedaviye dirençli fonksiyonel dispepsili hastalarda yağda çözünen vitaminler ve serum kalsiyum, fosfor ve magnezyum düşüklüğü saptanırsa PEY'den kuşulanılmalıdır. PEY ile standart tedaviye dirençli fonksiyonel dispepsi arasındaki etiyofizyopatolojik özelliklerin daha iyi anlaşılması için geniş çaplı, randomize ve kontrollü, uzun vadeli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

10. Kaynakça

1. Brun R, Kuo B. Functional dyspepsia. Therapeutic advances in gastroenterology. 2010;3(3):145-64.
2. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2018;115(13):222.
3. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *The Lancet*. 2020;396(10263):1689-702.
4. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut*. 2015;64(7):1049-57.
5. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2010;8(10):830-7. e2.
6. Piessevaux H, De Winter B, Louis E, Muls V, De Looze D, Pelckmans P, et al. Dyspeptic symptoms in the general population: a factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterology & Motility*. 2009;21(4):378-88.
7. Welén K, Faresjö Å, Faresjö T. Functional dyspepsia affects women more than men in daily life: a case-control study in primary care. *Gender medicine*. 2008;5(1):62-73.
8. Lacy B, Weiser K, Kennedy A, Crowell M, Talley N. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(2):170-7.
9. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Diez PMQ. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(39):7059.
10. Chen NG, Unnikrishnan I R, Anjana RM, Mohan V, Pitchumoni CS. The Complex Exocrine–Endocrine Relationship and Secondary Diabetes in Exocrine Pancreatic Disorders. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011;45:850–61.
11. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. Current treatment options in gastroenterology. 2015;13(3):347-53.
12. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26:12-6.
13. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clinical and experimental Gastroenterology*. 2019;12:129.
14. Forsmark CE. Diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. Current Treatment Options in Gastroenterology. 2018;16(3):306-15.
15. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: organic versus functional. *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(3):175-90.
16. Drossman D, Thompson WG, Talley N, Funch-Jensen P, Janssens J, Whitehead W. Identification of sub-groups of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology international*. 1990;3(4):159-72.
17. Talley NJ, Stanghellini V, Heading R, Koch K, Malagelada J, Tytgat G. Functional gastroduodenal disorders. *Gut*. 1999;45(suppl 2):II37-II42.
18. Feinle-Bisset C, Vozzo R, Horowitz M, Talley NJ. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2004;99(1):170-81.
19. Agréus L. Natural history of dyspepsia. *Gut*. 2002;50(suppl 4):iv2-iv9.
20. Agréus L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995;109(3):671-80.
21. El-Serag H, Talley N. The prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;19(6):643-54.

22. Tougas G, Chen Y, Liu MM, MMS AE. Prevalence and impact of upper gastrointestinal symptoms in the Canadian population: findings from the DIGEST study. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(10):2845-54.
23. Camilleri M, Dubois D, Coulie B, Jones M, Kahrilas PJ, Rentz AM, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(6):543-52.
24. Klauser AG, Voderholzer WA, Knesewitsch PA, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. What is behind dyspepsia? *Digestive Diseases and Sciences*. 1993;38(1):147-54.
25. Jones R, Lydeard S, Hobbs F, Kenkre J, Williams E, Jones S, et al. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut*. 1990;31(4):401-5.
26. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton III LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology*. 1992;102(4):1259-68.
27. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *Jama*. 2006;295(13):1566-76.
28. Ford AC, Moayyedi P. Dyspepsia. *BMJ*. 2013;347.
29. Fong S, Dunn J. Dyspepsia: alarm symptoms, investigation and management. *Prescriber*. 2013;24(7):13-26.
30. Richter J. Dyspepsia: organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991;26(sup182):11-6.
31. Talley NJ, Ford AC. Functional dyspepsia. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(19):1853-63.
32. Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal reflux disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2017;44(4):561-73.
33. Gyawali CP, Fass R. Management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):302-18.
34. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63(6):871-80.
35. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2013;108(3):308-28.
36. Badillo R, Francis D. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2014;5(3):105.
37. Talley N, Piper D. Comparison of the clinical features and illness behaviour of patients presenting with dyspepsia of unknown cause (essential dyspepsia) and organic disease. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1986;16(3):352-9.
38. French E, Robb W. Biliary and renal colic. *British Medical Journal*. 1963;2(5350):135.
39. Price W. Gall-bladder dyspepsia. *British Medical Journal*. 1963;2(5350):138.
40. Wegge C, Kjaergaard J. Evaluation of symptoms and signs of gallstone disease in patients admitted with upper abdominal pain. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1985;20(8):933-6.
41. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;131(2):390-401.
42. Horrocks JC, De Dombal F. Clinical presentation of patients with "dyspepsia". Detailed symptomatic study of 360 patients. *Gut*. 1978;19(1):19-26.
43. Jones R. Approaches to uninvestigated dyspepsia. *Gut*. 2002;50(suppl 4):iv42-iv6.
44. Lacy BE, Patel NK. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. *Journal of clinical medicine*. 2017;6(11):99.
45. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(6):1151-6.

46. Noh YW, Jung H-K, Kim S-E, Jung S-A. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Rome III criteria. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2010;16(2):148.
47. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, Sammito G, Sconfienza L, et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut*. 2009;58(9):1185-91.
48. Fischler B, Tack J, De Gucht V, Z'IV S, Persoons P, Broekaert D, et al. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2003;124(4):903-10.
49. Matsuzaki J, Suzuki H, Fukushima Y, Hirata K, Fukuhara S, Okada S, et al. High frequency of overlap between functional dyspepsia and overactive bladder. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(9):821-7.
50. Chelimsky G, Heller E, Buffington CT, Rackley R, Zhang D, Chelimsky T. Co-morbidities of interstitial cystitis. *Frontiers in neuroscience*. 2012;6:114.
51. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. Initial poor quality of life and new onset of dyspepsia: results from a longitudinal 10-year follow-up study. *Gut*. 2007;56(3):321-7.
52. Aro P, Talley NJ, Johansson S-E, Agréus L, Ronkainen J. Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study. *Gastroenterology*. 2015;148(5):928-37.
53. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley N. The brain–gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*. 2012;61(9):1284-90.
54. Koloski N, Jones M, Talley N. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;44(6):592-600.
55. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(2):177-88.
56. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Holtmann GJ, Talley NJ, Feinle–Bisset C. Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(3):317-22.
57. Bytzer P, Howell S, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Talley N. Low socioeconomic class is a risk factor for upper and lower gastrointestinal symptoms: a population based study in 15 000 Australian adults. *Gut*. 2001;49(1):66-72.
58. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, Cennamo V, Gilthorpe MS, Forman D, et al. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1302-11.
59. Piessevaux H, Tack J, Walrand S, Pauwels S, Geubel A. Intragastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. *Neurogastroenterology & Motility*. 2003;15(5):447-55.
60. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada J-R. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1220-9.
61. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(4):783-8.
62. Stanghellini V, Tosetti C, Paternic   A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *GASTROENTEROLOGY-BALTIMORE THEN PHILADELPHIA-*. 1996;110:1036-42.
63. Perri F, Clemente R, Festa V, Annese V, Quitadamo M, Rutgeerts P, et al. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(11):2082-8.

64. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(5):1422-8.
65. Talley NJ, Locke GR, Lahr B, Zinsmeister AR, Tougas G, Ligozio G, et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. *Gut*. 2006;55(7):933-9.
66. Oshima T, Okugawa T, Tomita T, Sakurai J, Toyoshima F, Watari J, et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(1):175-82.
67. Samsom M, Verhagen MA, vanBerge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology*. 1999;116(3):515-20.
68. Lee K-J, Vos R, Janssens J, Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2004;286(2):G278-G84.
69. Hammer J, Vogelsang H. Characterization of sensations induced by capsaicin in the upper gastrointestinal tract. *Neurogastroenterology & Motility*. 2007;19(4):279-87.
70. Cheung C, Lan L, Kyaw M, Mak A, Chan A, Chan Y, et al. Up-regulation of transient receptor potential vanilloid (TRPV) and down-regulation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) expression in patients with functional dyspepsia (FD). *Neurogastroenterology & Motility*. 2018;30(2):e13176.
71. Ford AC, Talley NJ. Mucosal inflammation as a potential etiological factor in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Journal of gastroenterology*. 2011;46(4):421-31.
72. Gargala G, Leclaire S, François A, Jacquot S, Déchelotte P, Ballet JJ, et al. Duodenal intraepithelial T lymphocytes in patients with functional dyspepsia. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2007;13(16):2333.
73. Talley NJ, Walker MM, Aro P, Ronkainen J, Storskrubb T, Hindley LA, et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(10):1175-83.
74. Ronkainen J, Aro P, Walker MM, Agréus L, Johansson SE, Jones M, et al. Duodenal eosinophilia is associated with functional dyspepsia and new onset gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2019;50(1):24-32.
75. Walker MM, Warwick A, Ung C, Talley NJ. The role of eosinophils and mast cells in intestinal functional disease. *Current gastroenterology reports*. 2011;13(4):323-30.
76. Komori K, Ihara E, Minoda Y, Ogino H, Sasaki T, Fujiwara M, et al. The altered mucosal barrier function in the duodenum plays a role in the pathogenesis of functional dyspepsia. *Digestive diseases and sciences*. 2019;64(11):3228-39.
77. Nakagawa K, Hara K, Fikree A, Siddiqi S, Woodland P, Masamune A, et al. Patients with dyspepsia have impaired mucosal integrity both in the duodenum and jejunum: in vivo assessment of small bowel mucosal integrity using baseline impedance. *Journal of gastroenterology*. 2020;55(3):273-80.
78. Vanheel H, Vicario M, Vanuytsel T, Van Oudenhove L, Martinez C, Keita ÅV, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*. 2014;63(2):262-71.
79. Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, Bormans G, Demyttenaere K, Fischler B, et al. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1684-93.
80. Wilder-Smith C, Li X, Shen L, Cao Y, Ho K, Wong R. Dysfunctional endogenous pain modulation in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(4):489-98.
81. Rodiño-Janeiro BK, Alonso-Cotoner C, Pigrau M, Lobo B, Vicario M, Santos J. Role of corticotropin-releasing factor in gastrointestinal permeability. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2015;21(1):33.

82. Vanuytsel T, Vanormelingen C, Vanheel H, Masaoka T, Salim Rasoel S, Tóth J, et al. From intestinal permeability to dysmotility: the biobreeding rat as a model for functional gastrointestinal disorders. *PLoS One*. 2014;9(10):e111132.
83. Liu P, Fan Y, Wei Y, Zeng F, Li R, Fei N, et al. Altered structural and functional connectivity of the insula in functional dyspepsia. *Neurogastroenterology & Motility*. 2018;30(9):e13345.
84. Zheng P-Y, Feng B-S, Oluwole C, Struiksmas S, Chen X, Li P, et al. Psychological stress induces eosinophils to produce corticotrophin releasing hormone in the intestine. *Gut*. 2009;58(11):1473-9.
85. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56(6):772-81.
86. Ford AC, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(2).
87. Lan L, Yu J, Chen Y-L, Zhong Y-L, Zhang H, Jia C-H, et al. Symptom-based tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(27):3242.
88. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756-80.
89. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(3).
90. Grudell A, Camilleri M, Burton D, Stephens D. Effect of a proton pump inhibitor on postprandial gastric volume, emptying and symptoms in healthy human subjects: a pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(7):1037-43.
91. Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, Inamori M, Furuta T, Masuyama H, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with functional dyspepsia in Japan. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(7):729-40.
92. Thumshirn M, Camilleri M, Saslow S, Williams D, Burton D, Hanson R. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function. *Gut*. 1999;44(1):55-64.
93. Moayyedi P, Shelly S, Deeks JJ, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(4).
94. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(1):18.
95. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguere M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut*. 2008;57(6):740-6.
96. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, Imamura H, Kamada T, Shiotani A, et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(6):540-e251.
97. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012;61(6):821-8.
98. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(3):411-20.
99. Jensen E, Borja-Cacho D, Al-Refaie W, Vickers S. Exocrine pancreas. *Sabiston textbook of surgery: The biological basis of modern surgical practice*. 2012;19:1535-45.
100. Cesmebasi A, Malefant J, Patel SD, Plessis MD, Renna S, Tubbs RS, et al. The surgical anatomy of the lymphatic system of the pancreas. *Clinical Anatomy*. 2015;28(4):527-37.
101. Longnecker DS. *Anatomy and Histology of the Pancreas (version 1.0)*. *Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2014.
102. Steele RJ. *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice*, Susan Standring (Ed.), Churchill Livingstone Elsevier (2008), Editor-in Chief, ISBN: 978 0 8089 2371 8. Elsevier; 2009.
103. Skandalakis J. Anatomical complications of pancreatic surgery. *Contemp Surg*. 1979;15:17-40.

104. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Clinically oriented anatomy: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
105. Hellman B. Actual distribution of the number and volume of the islets of Langerhans in different size classes in non-diabetic humans of varying ages. *Nature*. 1959;184(4697):1498-9.
106. Korc M. Normal function of the endocrine pancreas. New York, Raven Press; 1993. p. 751-8.
107. Lee P, Lebenthal E. Prenatal and postnatal development of the human exocrine pancreas. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease* (Ed V Liang and W Go) Raven Press, New York. 1993:57-173.
108. Longnecker D, Wilson G. Pancreas. *Handbook of Toxicologic Pathology*, edited by Haschek-Hock WM and Rousseaux CG. Academic Press Inc; 1991.
109. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clinical biochemist reviews*. 2005;26(2):19.
110. Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 2003;284(4):E671-E8.
111. Liguz-Lecznar M, Urban-Ciecko J, Kossut M. Somatostatin and somatostatin-containing neurons in shaping neuronal activity and plasticity. *Frontiers in neural circuits*. 2016;10:48.
112. Bloom S, Polak J. Somatostatin. *British Medical Journal (Clinical Research Ed)*. 1987;295(6593):288.
113. Braun M. The somatostatin receptor in human pancreatic β -cells. *Vitamins & Hormones*. 2014;95:165-93.
114. Katsuura G, Asakawa A, Inui A. Roles of pancreatic polypeptide in regulation of food intake. *Peptides*. 2002;23(2):323-9.
115. Pandol SJ, editor *The exocrine pancreas. Colloquium series on integrated systems physiology: from molecule to function*; 2011: Morgan & Claypool Life Sciences.
116. Scheele G, Bartelt D, Bieger W. Characterization of human exocrine pancreatic proteins by two-dimensional isoelectric focusing/sodium dodecyl sulfate gel electrophoresis. *Gastroenterology*. 1981;80(3):461-73.
117. Beck I. The role of pancreatic enzymes in digestion. *The American journal of clinical nutrition*. 1973;26(3):311-25.
118. Whitcomb DC, Lowe ME. Human pancreatic digestive enzymes. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(1):1-17.
119. Chey WY, Chang T-M. Secretin: historical perspective and current status. *Pancreas*. 2014;43(2):162-82.
120. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz R, Williams J. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *The Journal of clinical investigation*. 1985;75(4):1144-52.
121. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2006;361(1471):1187-209.
122. Palade G. Intracellular aspects of the process of protein synthesis. *Science*. 1975;189(4200):347-58.
123. Meites S, Rogols S. Amylase isoenzymes. *CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 1971;2(1):103-38.
124. Kimmich GA. Membrane potentials and the mechanism of intestinal Na⁺-dependent sugar transport. *The Journal of membrane biology*. 1990;114(1):1-27.
125. Wright EM, Martín MnG, Turk E. Intestinal absorption in health and disease—sugars. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2003;17(6):943-56.
126. Hofmann AF, Borgström B. Hydrolysis of long-chain monoglycerides in micellar solution by pancreatic lipase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Specialized Section on Lipids and Related Subjects*. 1963;70:317-31.
127. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(42):7258.
128. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency—breaking the myths. *BMC medicine*. 2017;15(1):1-8.

129. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early-and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1481-7.
130. DiMagno EP, Go VL, Summerskill W. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 1973;288(16):813-5.
131. Tahtaci M, Koseoglu H, Alisik M, Tayfur Yurekli O, Tahtaci G, Erel O, et al. Association of low fecal elastase-1 and non-ulcer dyspepsia. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(6):155.
132. Fujikawa Y, Tominaga K, Tanaka F, Kamata N, Yamagami H, Tanigawa T, et al. Postprandial symptoms felt at the lower part of the epigastrium and a possible association of pancreatic exocrine dysfunction with the pathogenesis of functional dyspepsia. *Internal Medicine*. 2017;56(13):1629-35.
133. Sziegoleit A, Linder D. Studies on the sterol-binding capacity of human pancreatic elastase 1. *Gastroenterology*. 1991;100(3):768-74.
134. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic performance of measurement of fecal elastase-1 in detection of exocrine pancreatic insufficiency: systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;16(8):1220-8. e4.
135. Bytzer P, Talley NJ. Dyspepsia. *Annals of internal medicine*. 2001;134(9_Part_2):815-22.
136. Enck P, Azpiroz F, Boeckstaens G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, Holtmann G, et al. Functional dyspepsia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):1-20.
137. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1239-55.
138. Pongprasobchai S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28:99-102.
139. Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Current opinion in gastroenterology*. 2018;34(5):349-54.
140. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary W, Lembcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clinical chemistry*. 1996;42(2):222-6.
141. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(15):1175-86.
142. Hooi JK, Lai WY, Ng WK, Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
143. Suzuki H, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(3):168-74.
144. Kang SJ, Park B, Shin CM. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis by region and *H. pylori* prevalence. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(9):1324.
145. Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia—symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(3):134-41.
146. Piciocchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *International journal of endocrinology*. 2015;2015.
147. Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. *Pancreatology*. 2003;3(5):395-402.
148. Löhr J-M. Clinical and laboratory diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2016.
149. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology*. 2015;15(6):589-97.

EK-3: HASTA BİLGİLENDİRME VE BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Sayın Gönüllü,

Bu bilgilendirilmiş gönüllü olur formu sizi “**Fonksiyonel dispepsili hastalarda pankreas ekzokrin yetmezliğin etiyolojideki yeri.**” adlı araştırmamıza davet etmek için hazırlanmıştır. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağımız bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Dispeptik yakınmalar toplumda oldukça sık rastlanmaktadır. Bu yakınmaların altında organik sebep saptanmakla beraber büyük bir kısmında altta yatan organik sebep saptanamaz ve fonksiyonel dispepsi olarak adlandırılır.

Bu çalışmamız fonksiyonel dispepsili hastalarda pankreas ekzokrin fonksiyonlarındaki bozukluğu araştırmak ve tedavi etmek üzerinedir.

Araştırma sırasında yaş, cinsiyet gibi demografik verilerinizin yanı sıra başvuru anında olan şikayetleriniz ve güncel kan tahlili, kesitsel/ultrasonografik görüntüleme sonuçları ve dışkıdan çalışılan fekal elastaz-1 enzim tayini sonuçları kayıt edilecektir.

Araştırma kapsamında herhangi bir maddi yükümlülüğünüz olmayacaktır. Araştırma ile bağlantılı olarak hastalığınızın tedavisi ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılmayacaktır. Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz ya da sonradan vazgeçmeniz halinde tedavinizde herhangi bir değişiklik ya da aksaklık olmayacaktır. Kişisel bilgileriniz (ad soyad vs) hiçbir yerde yayınlanmayacaktır.

Araştırma ile ilgili herhangi bir sorunuz olduğunda İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’ndan Doktor Fatih Kemik ile numaralı telefondan 24 saat bağlantı kurabilirsiniz.

Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya “gönüllü” olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma konusu hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu bilgiler ışığında **“Fonksiyonel dispepsili hastalarda pankreas ekzokrin yetmezliğin etiyolojideki yeri.”** adlı araştırmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.

Gönüllünün Adı Soyadı

İmza

Tarih

Araştırmacının Adı Soyadı

İmza

Tarih