



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

FONKSİYONEL DİSPEPSİLİ HASTALARDA
HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKS
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE
SEMPTOMLARIN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Edip KORKMAZ

KAYSERİ – 2009



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

FONKSİYONEL DİSPEPSİLİ HASTALARDA

HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-ADRENAL AKS

FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE

SEMPTOMLARIN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Edip KORKMAZ

Danışman

Prof. Dr. Ömer ÖZBAKIR

KAYSERİ – 2009

TEŞEKKÜR

Desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr.Ömer ÖZBAKIR'a, Yrd. Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Saliha DEMİREL ÖZSOY'a, Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndaki hocalarıma ve değerli eşim Dr. Züleyha KORKMAZ'a teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİSPEPSİ.....	3
2.1.1. Tanım ve Semptomlar	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.2. ORGANİK DİSPEPSİ	5
2.3. FONKSİYONEL DİSPEPSİ (FD)	5
2.3.1. Fonksiyonel Dispepsinin Patofizyolojisi ve Olası Nedenleri.....	7
2.3.1.1. Gastrik Asit Sekresyonu.....	8
2.3.1.2. Gastrointestinal Dismotilite	8
2.3.1.3. Viseral Aşırı Duyarlılık.....	9
2.3.1.4. Helicobacter pylori (H. pylori).....	9
2.3.1.5. Gastrik Miyoelektrik Aktivite ve Otonomik Disfonksiyon	10
2.3.1.6. Duodenal Eozinofili ve İnflamasyon	10
2.3.1.7. Diyet ve Çevresel Faktörler	10
2.3.1.8. Genetik Yatkınlık.....	11
2.3.1.9. Enfeksiyon Sonrası Dispepsi.....	11
2.3.1.10. Psikososyal Faktörler	11
2.4. DİSPEPTİK HASTALARDA TANISAL TESTLER	12
2.4.1. Fonksiyonel Dispepside Tedavi Seçenekleri	13

2.4.2. Fonksiyonel Dispepside Kullanılan İlaçlar	15
2.4.2.1. Asit İnhibisyonu	15
2.4.2.2. Prokinetik Ajanlar	15
2.4.2.3. Antidepresan İlaçlar	16
2.4.2.4. H. pylori Eradikasyonu	16
2.4.2.5. Diğer İlaçlar	17
2.4.3. Dispepsi ve Yaşam Kalitesi	17
2.4.4. Fonksiyonel Dispepsi ve Endokrin Sistem	18
2.5. HİPOFİZ BEZİ	18
2.6. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ AKSİNİN REGÜLASYONU	19
2.6.1. Kortikotropin Salgıtacı Hormon (CRH) ve Arginin-Vasopressin (AVP).....	19
2.6.2. Pro-opiomelanokortin (POMC)	20
2.6.3. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH).....	20
2.6.4. Glukokortikoid Biyosentezi	20
2.6.5. ACTH ve Kortizol Salınımının Düzenlenmesi	21
2.7. ADRENAL BEZ	22
2.8. HİPOTALAMOPİTÜİTER-ADRENAL (HPA) AKS	22
2.9. HİPOTALAMOPİTÜİTER-ADRENAL AKSİN ARAŞTIRILMASI.....	23
2.10. HİPOTALAMOPİTÜİTER-ADRENAL AKSİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER.....	24
2.11. ARTMIŞ ADRENAL FONKSİYONUN ARAŞTIRILMASI.....	26
2.12. DEHİDROEPIANDROSTERON-SÜLFAT (DHEAS).....	28
3. HASTALAR VE YÖNTEM	30
3.1. ACTH STİMÜLASYON TESTİ	30
3.2. DEKSAMETAZON SUPRESYON TESTİ	31
3.3. KISA FORM-36 (SF-36) YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ	31
3.4. DURUMLUK-SÜREKLİ KAYGI (ANKSİYETE) ÖLÇEĞİ.....	32
3.5. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ.....	32
3.6. İSTATİSTİK	32

4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	58
EKLER.....	72
KABUL ONAY	81

KISALTMALAR

13C	Karbon-13
5-HT3	5-Hidroksitriptamin-3
5-HT4	5-Hidroksitriptamin-4
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AVP	Arginin-Vazopressin
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
DHEA	Dehidroksiepiandrosteron
DHEAS	Dehidroksiepiandrosteron-Sülfat
DIGEST	Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study
EAS	Epigastrik Ağrı Sendromu
EIA	Enzim İmmun Assay
FD	Fonksiyonel Dispepsi
GİS	Gastrointestinal Sistem
GÖRH	Gastro-Özefageal Reflü Hastalığı
H. pylori	Helicobacter pylori
H2RA	Histamin-2 Reseptör Antagonisti
HPA	Hipotalamopitüiter-Adrenal
İBS	İrritabl Barsak Sendromu
IRMA	İmmunoradyometrik Assay
MALToma	Mucosa Associated Lymphoid Tissue Lymphoma
MÜ	Mide Ülseri
NSAİİ	Nonsteroidal Anti-İnflamatuvar İlaç
PDS	Postprandiyal Distres Sendromu
POMC	Pro-opiomelanokortin
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
PÜ	Peptik Ülser
RIA	Radyo İmmun Assay
SF-36	Kısa Form-36
STAI	Durumluk-Sürekli Kaygı Ölçeği
USG	Ultrasonografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Dispepsi ile birlikte olabilen organik hastalıklar	5
Tablo 2. Fonksiyonel Dispepside tanı kriterleri (Roma III)	6
Tablo 3. Fonksiyonel Dispepsi alt grupları için tanı kriterleri (Roma III)	7
Tablo 4. Dispepside alarm semptomları	12
Tablo 5. Fonksiyonel dispepside araştırma amaçlı incelemeler	14
Tablo 6. Hipofizden salgılanan hormonlar	19
Tablo 7. Olguların özellikleri	34
Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının serum bazal kortizol seviyeleri.	34
Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının serum bazal ACTH seviyeleri.	35
Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının serum bazal DHEAS seviyeleri.	35
Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının 1 µg ACTH stimülasyonuna dakikalara göre kortizol yanıtları.	36
Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun ACTH stimülasyon testine pik kortizol yanıtları.	36
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun 1 mg deksametazon supresyonuna kortizol yanıtları	36
Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarının 1 mg deksametazon supresyonuna DHEAS yanıtları.	37
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun SF-36 yaşam kalitesi ölçeği puanları.	37
Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunun durumluk-sürekli kaygı ölçeği puanları.	38
Tablo 17. FD alt tiplerindeki hastaların HPA aks özellikleri	39
Tablo 18. FD alt tiplerindeki hastaların depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi puanları.	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Fonksiyonel dispepside öne sürülen patofizyolojik mekanizmalar	8
Şekil 2. Yeni başlangıçlı dispepsi olgularının değerlendirilmesi	13
Şekil 3. Hipotalamohipofizer-Adrenal aks ve düzenlenmesi	23
Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarının 1 µg ACTH stimülasyonuna kortizol yanıtları.	35

FONKSİYONEL DİSPEPSİLİ HASTALARDA HİPOTALAMUS-HİPOFİZ- ADRENAL AKS FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE SEMPTOMLARIN YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Fonksiyonel Dispepsi hastalarında hipotalamopituitar adrenal aksın değerlendirilmesi, dispepsi semptomlarının yaşam kalitesi, anksiyete ve depresyon düzeyine etkilerinin ölçülmesidir.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri Gastroenteroloji polikliniğine başvuran, Fonksiyonel Dispepsi için Roma III kriterlerini karşılayan 40 olgu ve 17 sağlıklı kontrol alındı. Organik dispepsinin dışlanabilmesi için hastalara üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve batin ultrasonografisi yaptırıldı. Hasta ve kontrol gruplarına Hipotalamopituitar adrenal aks aktivitesinin değerlendirilmesi için dinamik testlerden 1 µg ACTH stimülasyon testi yapıldı. 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda plazma kortizolü için kan örneği alındı. Adrenal aktivitenin değerlendirilmesi için tarama testi olan bir gecelik deksametazon supresyon testi uygulandı. Bazal ACTH ve DHEAS ölçümü için kan örneği alındı. Her iki gruba yaşam kalitelerinin ölçülmesi için SF-36, anksiyete düzeylerinin ölçülmesi için Durumluk-Sürekli Anksiyete ölçeği, depresyon düzeylerinin belirlenmesi için Beck Depresyon ölçeği anket şeklinde uygulandı.

Bulgular: Hipotalamopituitar aksın değerlendirilmesi için yapılan 1 µg ACTH stimülasyon testi ile hasta grubunda yeterli ve kontrol grubundaki ile benzer kortizol yanıtları bulundu. 1 mg deksametazon supresyon testi ile hasta grubunda kontrol grubundakine benzer bir kortizol supresyonu tespit edildi. Hasta grubunda sigara kullanımı anlamlı derecede fazlaydı. Çay, kahve, alkol ve NSAİİ kullanımı kontrol grubundan farklı bulunmadı. Dispepsisi olan olgularda yaşam kaliteleri düşük bulundu. Ayrıca durumluk ve sürekli anksiyete düzeyleri dispeptik olanlarda yüksekti. Depresyon oranı Fonksiyonel Dispepsi hastalarında % 60 olarak bulundu. Hasta grubunda hem bazal hem de deksametazon supresyon testine verilen DHEAS yanıtı kontrol grubundan

düşük bulundu. Ayrıca hasta grubu içerisinde depresif olanların DHEAS düzeyleri hem depresif olmayan hastalardan hem de kontrol grubundakilerden düşük bulundu.

Sonuç: Bu çalışma fonksiyonel dispepsili olguların hipotalamopituitar adrenal aks fonksiyonunun normal olgulardan farklı olmadığını göstermektedir. Fonksiyonel Dispepsi hastalarında depresyon oldukça sıktır. Bu hastalarda depresyon, düşük DHEAS seviyeleri ile beraber görülüyor olabilir. Çalışmada dispepsi hastalarının yaşam kalitelerinin düşük ve anksiyete oranlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Anksiyete, depresyon, DHEAS, fonksiyonel dispepsi, HPA aks, yaşam kalitesi,

**ASSESSMENT OF HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL AXIS
IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL DYSPEPSIA AND EFFECT OF
SYMPTOMS ON QUALITY OF LIFE**

ABSTRACT

Objective: The aims of present study are assessing hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in patients with functional dyspepsia and measuring the effect of symptoms on quality of life, anxiety and depression levels.

Patients and Methods: 40 patients who were presented in Gastroenterology Outpatient Clinic of Erciyes University Hospital and fulfilled the Rome III criteria for functional dyspepsia and 17 healthy controls were enrolled to the study. Upper gastrointestinal system endoscopy and abdominal ultrasonography were performed in all patients to exclude organic dyspepsia. 1µg ACTH stimulation test was performed to assess the activity of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis both in patient and control group. Blood samples were taken on minutes 0, 30, 60, 90 and 120 for plasma cortisol levels. Overnight dexamethasone suppression test was used as scanning test for assessing adrenal activity. Blood samples were taken for measurements of basal ACTH and DHEAS. In both groups, SF-36 Questionnaire was used to measure quality of life, State-Trait Anxiety Scale was used to measure anxiety levels and Beck Depression Inventory (BDI) was used to measure depression levels.

Results: In 1µg ACTH stimulation tests, which were done for assessing hypothalamic-pituitary axis, cortisol responses were found as sufficient in patient group and responses were similar to responses of control group. In patient group, cortisol suppression similar to control group was detected by 1mg dexamethasone suppression. Smoking was significantly higher in patient group. In patient group, consumption of tea, coffee, alcohol and NSAID drugs didn't differ from control group. Quality of life was found as low in dyspeptic group. State-trait anxiety levels were high in dyspeptic patients. Depression rate was found as 60% in functional dyspepsia group. In patient group, both

basal DHEAS levels and DHEAS response to dexamethasone suppression test were found lower than control group. In patient group, DHEAS levels of patients with depression were lower than both patients without depression and controls.

Conclusions: Present study showed that function of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis isn't different in patients with functional dyspepsia from normal individuals. Depression is quite common in patients with functional dyspepsia. In these patients, depression may be seen with low DHEAS levels. It was detected that life quality of patients with functional dyspepsia was low and anxiety rate was high among these patients.

Keywords: Anxiety, depression, DHEAS, functional dyspepsia, HPA axis, quality of life.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dispepsi, üst karın odaklı ağrı ya da rahatsızlık hissi olarak tanımlanmaktadır (1,2). Tüm ülkelerde görülme oranı yüksek olup batı toplumunda yetişkinlerin %50'sine yakınında görülmektedir (3). Ülkemizde dispepsi prevalansı ile ilgili yapılmış çalışma sayısı azdır. Fakültemiz Gastroenteroloji Bilim Dalı'nca Kayseri'de yapılmış prevalans çalışmasında oran %42,3 bulunmuştur (4). Dispepsili hastaların büyük çoğunluğunda semptomlara yol açabilecek peptik ülser, gastroözefageal reflü hastalığı (GÖRH), maligniteler gibi organik bir sebep bulunamaz. Bu duruma fonksiyonel dispepsi (FD) adı verilir (1). Dispepsi hastalarının %66'sını fonksiyonel dispepsi hastaları oluşturmaktadır (5).

FD'nin etiyopatogenezinde öne sürülen birçok mekanizma olup hangisinin daha etkili olduğu tartışmalıdır. Çevresel faktörler (diyet, sigara, alkol, çay, kahve, NSAİİ vb.), gastrik asit sekresyonu, gastrointestinal aşırı duyarlılık, gastroduodenal motilite bozukluğu, H. pylori, geçirilmiş enfeksiyonlar, duodenal enflamasyon, otonomik disfonksiyon, hormonal değişiklikler, genetik yatkınlık ve psikososyal faktörler öne sürülen başlıca mekanizmalar olup hangisinin daha etkin rol oynadığı bilinmemektedir (6). Olası sebeplerin fazlalığı nedeni ile etkin tedavinin düzenlenmesinde zorluklar yaşanmaktadır. Bu nedenle farklı tedavi yöntemleri denenmektedir. Özellikle alarm semptomu olmayan dispeptik hastalarda, tedavinin ampirik olarak yapılması sıklıkla önerilmektedir.

Stres ile endokrin sistem arasındaki bağlantının hipotalamohipofizer-adrenal aks (HPA) ile sağlandığı bilinmektedir. Stresle ortaya çıkan endokrinolojik değişikliklerin barsak

sistemi üzerine etkilerini bu sistem üzerinden gösterdiği, bu aksın fiziksel ya da psikolojik faktörler ile aktive olmasının FD'nin ortaya çıkışında etkili olabileceği düşünülmektedir (7).

FD hastalarında yapılmış HPA aksını değerlendiren çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. HPA aksının değerlendirilmesinde 1 µg ACTH testinin kullanışlı olduğu gösterilmiştir (8, 9). Artmış adrenal fonksiyonun gösterilmesinde tarama testi olarak bir gecelik deksametazon supresyon testi kullanılmaktadır.

FD semptomlarının hastaların yaşam kalitelerini bozduğu gösterilmiş olup yine fakültemiz Gastroenteroloji Bilim Dalı'nca yapılan bir çalışmada dispepsi hastalarında yaşam kalitelerinin düşük olduğu bulunmuştur (10). Psikososyal faktörlerden stres ve anksiyetenin dispepsi patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (11, 12, 13, 14).

Tüm toplumlarda görülme sıklığı fazla olan fonksiyonel dispepsinin altında yatan esas mekanizma tam olarak çözülememiştir. Bu nedenle etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde sorunlar yaşanmaktadır. FD'nin stres, anksiyete ve depresyon ile yakın ilişkisi bilinmektedir. Stresin organizma üzerindeki etkileri, endokrin sistemde meydana getirdiği değişiklikler sonucu ortaya çıkıyor olabilir. FD hastalarında, endokrin sistemde önemli fonksiyonları olan HPA aksı inceleyen çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada amacımız; varsa aksın fonksiyonel bozukluklarının tespiti ile hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavilerin geliştirilmesine yarar sağlayabilmektir. Bu hastalarda psikososyal faktörlerin iyi bilinip kontrol altına alınması, şikayetlerin azalmasında etkili olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİSPEPSİ

2.1.1. Tanım ve Semptomlar

Dispepsi Grekçe kökenli olup; dys: zor, zorluk, kötü anlamına; pepsis ise pişirmek sindirmek anlamına gelmektedir (2, 3). Dispepsi bir hastalık olmaktan çok semptom ya da semptomlar kompleksi olarak karşımıza çıkmaktadır. Hasta tarafından tanımlanması zor olduğu gibi hekim tarafından da anlaşılması güç bir sağlık sorunudur. Dispepsinin son tanımı üst karına odaklı ağrı ya da rahatsızlık hissi olarak yapılmıştır (1).

Dispepsi; epigastrik ağrı, epigastrik rahatsızlık hissi, epigastrik yanma, epigastrik dolgunluk, ağırlık hissi, şişkinlik, çabuk doyma, epigastrik huzursuzluk-sıkıntı, bulantı-kusma, geğirme, flatulans ve bazen ağızda kötü tat gibi üst gastrointestinal sisteme ait olarak kabul edilebilecek semptomları içermektedir (5, 15). Üst karın orta hatta ya da yakınında duyulan rahatsızlık hissi subjektif, negatif bir duygudur ve ağrı olarak algılanmayabilir. Dispepside yukarıda bildirilen semptomlardan bir veya birden fazlası mevcut olabilir. Semptomlar yemek ile ilişkili olabileceği gibi ilişkisiz de olabilmektedir. Bu semptomlar modern tıbbın olanakları ile ortaya konulabilen spesifik lezyonlardan ileri geliyorsa buna organik dispepsi, sorumlu olarak fokal veya sistemik bir hastalık bulunamamış ve etiyolojisi karanlıkta kalmış ise fonksiyonel dispepsi olarak kabul edilir (1).

Dispeptik semptomlar devamlı veya tekrarlayıcı özellikte olabilir, yakında başlamış olabileceği gibi aylar ya da yıllardan beri de mevcut olabilir. Bu nedenle semptomların süresi, dispepsi tanımında temel bir unsur değildir. Retrosternal ağrı (kalp dışı göğüs ağrısı) dispepsi tanımı dışında tutulmalıdır. Retrosternal yanma GÖRH'nın semptomudur. Tüm bu nedenlerle retrosternal ağrı ya da yanma dispepsi semptomu değildir (1, 2).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dispepsi toplumların en önemli sağlık sorunlarından biridir. İş günü ve gücü kaybına sebep olmakta, ilaç kullanımı ve araştırma maliyetlerini artırmaktadır. Tüm ülkelerde görülme oranı yüksektir. Genel popülasyonda yapılan anketlere dayalı prevalans çalışmalarında toplumun yaklaşık 1/3'ünün her yıl kronik veya tekrarlayıcı epigastrik ya da karın ağrısı veya rahatsızlık sorununu yaşadığı ortaya çıkmaktadır. Dispepsi prevalansı, belirli bir zaman diliminde bir grup semptom bildiren kişilerin oranı olarak tanımlanır. Ancak semptomlar bir gün ortaya çıkıp diğer gün kaybolabilirler; bu durum belli bir gündeki dispepsi prevalansının yararlı bir ölçüt olmadığını göstermektedir. Bu nedenle pek çok araştırmacı altı aylık veya bir yıllık prevalansı değerlendirmişlerdir.

Dispepsi, birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerinde sık karşılaşılan bir sorundur. Genel hekimlik pratiğinde görülen olguların %5'i dispepsi nedeni ile başvurmaktadır (2). Buna karşılık gastroenteroloji polikliniklerine başvuruların %40-60'ı dispepsi nedeniyledir. Toplumda dispepsi insidansı ise %1 kadardır. Yani her yıl toplumun %1'i ilk kez dispepsi semptomları ile tanışmaktadır. Dispeptik popülasyonda %1 oranında da semptom kaybı görülmekte, böylece prevalans sabit kalmaktadır (16).

Değişik toplumlarda dispepsi prevalansının % 25–50 arasında değiştiği bulunmuştur (1, 17). Dispepsi prevalansı İngiltere'de % 26–41 (18, 19), ABD'de % 26 (20), diğer batı ülkelerindeyse % 25-40'tır (21). Ülkemizde 3543 olguda yapılan anket çalışmasında olguların %30,8'inde dispepsi semptomları saptanmış ve 6 aylık dispepsi prevalansı %62,2 bulunmuştur (22). Fakültemiz Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından Kayseri merkezinde yapılan çalışmada ise dispepsi prevalansı %42,3 saptanmıştır (4).

Dispepsili olguların çoğu şikayeti nedeniyle doktora başvurmamaktadır. Tüm olguların sadece % 10-25'i doktora gitmekte diğerleri ise kendi kendilerini tedavi etmektedirler

(19, 23, 24). Son 20 yılda peptik ülser prevalansında bir azalma izlenirken benzer durum dispepside görülmemektedir.

Dispepsinin psikolojik rahatsızlıklarla birlikteliğinin sık olması, bu hastaların tedavisi planlanırken tedavinin mutlaka psikososyal müdahaleleri de içermesi gerektiğini göstermektedir (25).

2.2. ORGANİK DİSPEPSİ

Yapılan tetkikler sonunda organik lokal veya sistemik bir hastalığın varlığı ortaya konmuş ise organik dispepsi olarak değerlendirilir. Dispepsili hastaların yaklaşık yarısında organik sebepler bulunur (26). Ayrıca metabolik hastalıkların, bazı ilaçların ve toksik maddelerin neden olduğu olgular da bu grupta ele alınır. Organik dispepsiye yol açan ve günlük pratikte sık karşılaşılan hastalıklar kısaca Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Dispepsi ile birlikte olabilen organik hastalıklar (69).

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları • Mide ülseri (MÜ)- Duodenal ülser (DÜ) • GÖRH • Safra yolları ve pankreatik hastalıkları • Mide, pankreas ya da kolon kanseri • Malabsorbsiyon sendromları • Midenin infiltratif hastalıkları • Barsak anjinası	Metabolik Hastalıklar • Diabetes Mellitus • Hiper-hipotiroidi • Hiperparatiroidi • Kronik böbrek yetmezliği
İlaçlar • Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), aspirin • Oral antibiyotikler • Teofilin, demir, digital preparatları • Alendronat, orlistat, akarboz	Diğerleri • İskemik kalp hastalığı • Kollajen doku hastalıkları • Karın içi maligniteler • Ailevi Akdeniz ateşi • C₁ esteraz eksikliği

2.3. FONKSİYONEL DİSPEPSİ (FD)

Dispepsili hastalar araştırılıp sık rastlanabilen peptik ülser, GÖRH ve malignite gibi organik hastalıkların olmadığı görüldüğünde bu duruma non-ülser dispepsi ya da fonksiyonel dispepsi denilmektedir (1). Dispepsili hastaların % 66’sını (%27-83) fonksiyonel dispepsi olguları oluşturmaktadır (27).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada yaş ortalaması 38,4±12,8 olan, dispeptik semptomlarla başvuran 98 olgunun endoskopik muayenesinde %32,6 gastrit, %23,4 duodenal ülser,

%2 gastrik ülser ve %41,8'inde normal bulgular saptanmıştır (28). FD'de etiyoloji heterojendir, bu nedenle her hastada etkili olabilecek tek bir tedavi yöntemi yoktur ve değişik tedavi seçenekleri denenmektedir. Bu hastaların fizik muayeneleri çoğunlukla normaldir.

Çeşitli yazarlar tarafından farklı tanımlamalar yapılmış olmasına rağmen en son 2006 yılında yapılan Roma III toplantısında fonksiyonel dispepsinin tanı kriterleri Tablo 2'de belirtilen şekilde tanımlanmıştır.

Tablo 2. Fonksiyonel Dispepside tanı kriterleri (Roma III) (29).

-
1. Aşağıdaki kriterlerden birinin veya daha fazlasının, tanıdan en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır devam ediyor olması gereklidir.
 - Rahatsız edici postprandiyal dolgunluk
 - Erken doyma
 - Epigastrik ağrı
 - Epigastrik yanma
 2. Bu semptomları açıklayabilecek yapısal bir hastalık kanıtının üst GİS endoskopisi dahil yapılan tetkiklerde olmaması gereklidir.
-

Dispepsi, baskın olan belirtilerin karakteristiklerine göre sınıflandırılmaktadır. Tanı kriterleri değiştirilen FD'nin alt grup tanımları da değiştirilmiştir. Yeni tanımlanan FD alt grupları; *postprandiyal distres (sıkıntı) sendromu* (PDS) ve *epigastrik ağrı sendromu* (EAS)'dur. Bu yeni gruplar Roma II kriterlerinde bulunan 'dismotilite benzeri dispepsi' ve 'ülser benzeri dispepsi' grubuna benzerdirler. Ancak yeni tanımlamada daha çok fizyolojik olarak desteklenen semptom özellikleri dikkate alınmıştır (29). Yeni tanımlanan bu grupların önemleri araştırılmaktadır. Alt grupların her biri için de tanı kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir (31).

Bazı gastrointestinal hastalıkların FD'ye eşlik edebileceği bildirilmiştir. Popülasyon baz alınarak yapılan geniş katılımlı çalışmalarda İBS semptomu olanların yaklaşık 1/3 – 2/3'ünde FD semptomlarının da olduğu gösterilmiştir (20). Epigastrik ağrı veya postprandiyal sıkıntı hissi dışkılama ile geçerse bunu İBS olarak tanımlamak gerekir. Şayet epigastrik ağrı veya postprandiyal sıkıntı hissi dışkılamakla ilgili değilse ve dışkılama paterni ile birlikte epigastrik ağrı ya da sıkıntı hissi varsa fonksiyonel dispepsi ve İBS'nin birlikte olduğuna karar verilir. Semptomların örtüşmesi ve olası patofizyolojik mekanizmaların benzerliği, bu iki durumun GİS'e ait bir bozukluğun

farklı sunumları olabileceklerini düşündürmektedir (20). Yine toplumda sık görülen eroziv olmayan reflü hastalığının da FD'ye benzer şekilde rahatsız edici dolgunluk veya epigastrik ağrı şikayetlerine neden olabileceği, bu iki durumun sıklıkla birliktelik görülebileceği belirtilmektedir (32).

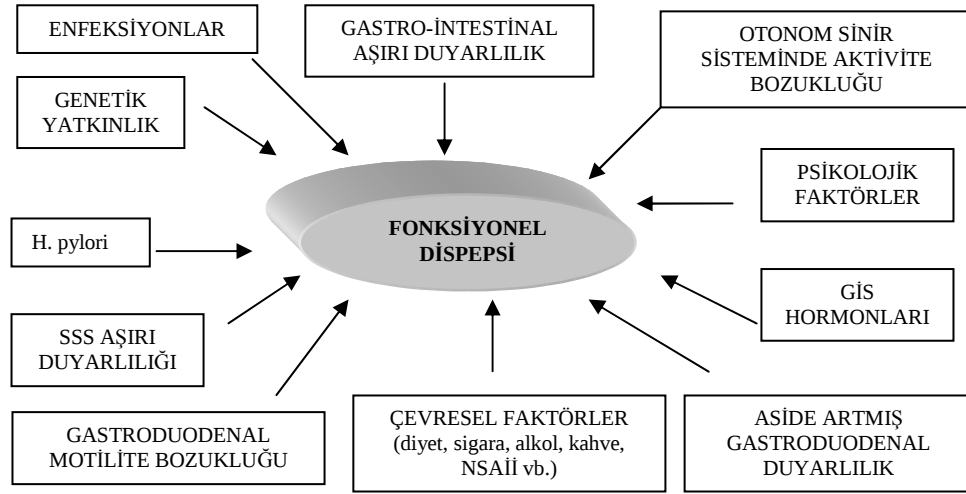
Tablo 3. Fonksiyonel Dispepsi alt grupları için tanı kriterleri (Roma III) (31).

-
1. **Postprandiyal Distres (sıkıntı) sendromu:** Aşağıdakilerden biri ya da daha fazlasını içermelidir.
 - Haftada en az birkaç kez, normal ölçülerde bir öğün sonrası rahatsız edici dolgunluk olması,
 - Haftada en az birkaç kez, alışlagelmiş bir öğünden sonra erken doyma olması.
Destekleyici kriterler: i. Üst karında şişkinlik veya yemek sonrası bulantı veya aşırı geğirme olabilir.
ii. Epigastrik ağrı sendromu eşlik edebilir.
 2. **Epigastik Ağrı Sendromu:** Aşağıdakilerden hepsini içermelidir.
 - Haftada en az bir kere, epigastriyumda, en az orta şiddette ağrı ya da yanma olması,
 - Ağrının aralıklı olması,
 - Karın ya da göğüsde başka bir bölgede olmaması ve yayılmaması,
 - Dışkılama ya da gaz çıkarma ile hafiflememesi,
 - Safra kesesi ve Oddi sfinkteri bozuklukları kriterlerini karşılamaması.
Destekleyici kriterler: i. Ağrı, yanma şeklinde olabilir ancak retrosternal komponenti olmamalı,
ii. Ağrı çoğunlukla öğün alındıktan sonra uyarılabilir ya da azalabilir fakat açken de ortaya çıkabilir.
iii. Postprandiyal distres sendromu eşlik edebilir.

Her iki alt grup için de sıralanan kriterlerin tanıdan en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır devam ediyor olması gereklidir. Destekleyici kriterlerin olması ise şart değildir.

2.3.1. Fonksiyonel Dispepsinin Patofizyolojisi ve Olası Nedenleri

FD primer olarak bir semptomlar kompleksidir. Günümüzde bu sendromun tanımı, tanı ve tedavi yöntemleri üzerinde belli uzlaşmalar sağlanmış olmakla beraber, FD'de semptomların nedenleri, fizyopatolojisi ve mekanizmaları hala belirsizliğini korumaktadır. Ayrıntıları üzerinde tam bir uzlaşma olmamakla birlikte günümüzde, FD'nin multifaktoriyel bir sendrom olduğu düşüncesi kabul edilmektedir. Fonksiyonel dispepsi semptomları ile potansiyel olarak ilgili olan patofizyolojik bozukluklar; gastrik asit hipersekresyonu, gastrointestinal motilite bozukluğu, H. pylori infeksiyonu, viseral aşırı duyarlılık ve psikolojik bozukluklar olarak tanımlanmaktadır (3, 6). Şekil 1'de semptomların olası nedenleri gösterilmiştir. Bunlar dışında olası nedenler arasında gastrik disritmiler, otonomik nöropati ve duodenal aşırı duyarlılık sayılabilir.



Şekil 1. Fonksiyonel dispepside öne sürülen patofizyolojik mekanizmalar (6).

2.3.1.1. Gastrik Asit Sekresyonu

FD'li hastalarda gastrik asit sekresyonu normal sınırlardadır fakat asite bağlı semptomları olan alt gruplarda asit sekresyon artışı veya asite karşı aşırı duyarlılık olduğu belirtilmektedir (29).

FD etiyolojisinde gastrik asit sekresyonunun rolünü aydınlatmak için, asit giderici ajanların etkisi araştırılmıştır. Antiasitlerin plaseboya üstünlüğü bulunmazken (34), H₂-reseptör antagonistleri plasebodan %20 daha fazla fayda göstermiştir (35). Benzer şekilde proton pompa inhibitörleri de plasebodan %20 daha etkili bulunmuştur (36). Bu sonuçlar FD'nin multifaktöriyel bir hastalık olduğunu, asit salınımının bu hastaların sadece bir kısmında (%20'sinde) etken olduğunu göstermektedir. FD'li hastalarda duodenal bulbusun asite karşı duyarlı olduğu, bulbusa asit infüzyonu yapılmasının semptomlara yol açması ile gösterilmiştir (37).

2.3.1.2. Gastrointestinal Dismotilite

Normal gastrointestinal motor fonksiyon, sempatik ve parasempatik sinir sistemi, mide-bağırsak sinirleri ve bağırsak düz kas hücrelerinin birlikte çalıştığı karmaşık olaylar dizisi sonucu meydana gelir. Bu süreçteki anormallikler bulantı, kusma, kolay veya erken doyma ve kilo kaybıyla karakterize olan mide boşalmasında gecikmeye yol açabilir (38, 39). FD'li hastaların %20-70'inde gastrointestinal motor fonksiyonlarda

pek çok düzensizliğin olduğu saptanmıştır (40). Ancak bunlardan en önemlisi gastrik kompiyansın azalması ve akomodasyonun bozulmasıdır. FD hastalarının %40'ında bozulmuş gastrik akomodasyon bulunmuştur (41, 42). FD'li hastalarda yapılan çalışmalar, bu hastaların çoğunda mide boşalmasında gecikme ve gastrik myoelektrik aktivitede anormallikler olduğunu göstermektedir (43). Bu hastalarda gıdalar mide içerisinde normal bir dağılım göstermektedir. Bu değişiklikler H. pylori (+) ve (-) hastalar arasında farklılık göstermemektedir. Benzer şekilde mide operasyonu geçirmemiş hastalarda duodenogastrik reflünün FD patogeneğinde önemli bir rolü yoktur.

2.3.1.3. Viseral Aşırı Duyarlılık

Dispeptik belirtiler, özellikle de ağrı ya da rahatsızlık duygusu gastroduodenal bölgenin basınç, gerilme, sıcaklık gibi fiziksel ya da besin maddeleri, nöromodülatörler gibi kimyasal uyarılara karşı verdiği abartılı cevaptır. Viseral duyarlılık veya viseral hiperaleji ise normal gastrik kompiyans varlığında, gastrik distansiyonla uyarılabilen azalmış ağrı eşiği olarak tanımlanabilir (37, 43, 44). Mide ve duodenum, vagal ve spinal afferent sinirler tarafından innerve edilirler. FD'li hastaların bir grubu mide veya duodenumun balon ile gerilmesine aşırı duyarlılık gösterirler (43). Bu hastalarda aşırı duyarlılığa yol açan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır.

2.3.1.4. Helicobacter pylori (H. pylori)

H. pylori infeksiyonunun FD gelişiminde olası rolü birkaç potansiyel mekanizma ile açıklanmaya çalışılmış ancak bu faktörler arasında net bir ilişki olarak ortaya konamamıştır. H. pylori infeksiyonu, kronik aktif gastritin iyi bilinen bir nedenidir. Bununla birlikte gastrit, FD'li hastaların semptomlarının muhtemel bir nedeni değildir. Endoskopi bulguları ile dispepsi arasında tutarlılık bulunamamıştır (45). H. pylori'nin meydana getirdiği gastrit hem periferik düzeyde hem de spinal düzeyde viseral afferent sinirleri duyarlı hale getirir. Gastrit halinde fazla miktarda ortaya çıkan interlökin 8'in enterik nöronlar üzerine uyarıcı etkisi vardır. Ancak H. pylori (+) hastaları, H. pylori (-) hastalardan ayıracak özel bir semptom profili yoktur.

2.3.1.5. Gastrik Miyoelektrik Aktivite ve Otonomik Disfonksiyon

Gastrik disritmiler, mide korpusundan köken alan miyoelektrik anormalliklerdir. Normalde korpus büyük kurvatura tarafında bulunan bir pacemakerden dakikada 3-4 siklus olarak ortaya çıkar ve distale doğru yayılırlar. Gastrik disritmiler sırasında ise takigastri, bradigastri veya aritmiler görülebilir. FD'li hastaların üçte ikisinde, kutanöz elektrogastrografiyle gastrik miyoelektrik anormallikler saptanmıştır (46, 47). Bu anormalliklerin semptomlarla net ilişkisi kurulamamasına karşılık mide boşalmasında gecikme olan vakalarla bu anormallikler arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Vagal nöropati mide motor fonksiyonlarında bozukluğa yol açabilir. Ayrıca vagal denervasyon hipersensitivitesi, afferent uyarılara karşı aşırı bir yanıt verilmesine yol açabilir (47).

2.3.1.6. Duodenal Eozinofili ve İnflamasyon

Duodenal eozinofilinin FD'li hastalar için bir belirteç olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (48, 49). İBS'lilerde ise bu ilişki gösterilememiştir. Yapılan bir çalışmada normal olarak rapor edilen duodenal biyopsiler retrospektif olarak taranmış, Roma III kriterlerine göre FD kabul edilen hastaların %60'ında duodenal eozinofili tespit edilmiştir. Aynı çalışmada NSAİİ kullanımı, alerji veya atopi hikayesinin bulunması duodenal eozinofili ile ilişkili bulunmuştur (50). Yakın zamanda yayınlanan ve FD'li hastalarda hücrel immün aktivasyonu araştıran bir çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında H. pylori-negatif 45 FD'li hastada, interlekin-1 β ve interlekin-10 sitokin seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur (51). Bu yüksek sitokin seviyelerinin karın ağrısı, bulantı ve kusma ile ilişki olduğu da gösterilmiştir. FD hastalarında hücrel immün aktivasyonun böylelikle gösterilebilmiş olması, bu hastaların üst GIS'inde düşük düzeyde bir enflamatuvar hastalık bulunduğu ve hastalığın patogenezinde rol alabileceği tezini güçlendirmektedir.

2.3.1.7. Diyet ve Çevresel Faktörler

FD'li hastalarda gıda intoleransına daha fazla rastlanmakla birlikte, diyet ve çevresel faktörlerin patogenezindeki yeri tam olarak ortaya konamamıştır. Bazı gıdalar sekretuar, motor ya da allerjik cevabı tetikleyerek dispeptik belirtilere neden olur. Aşırı yağlı öğünlerin FD'li hastalarda karın ağrısı ve bulantıyı artırdığı gösterilmiştir. Bunun

sebebinin yağlı öğünlerden sonra salınımı artan kolesistokinine bağlı olduğu düşünülmüştür (52). Sigara ve alkol ile de doğrudan bir ilişki bulunamamıştır (26).

2.3.1.8. Genetik Yatkınlık

Yapılmış çalışmalar, FD oluşumuna katkıda bulunan genetik bir faktörün varlığını desteklemektedir. Alfa adrenerjik reseptör fonksiyonunda görevli G-protein beta-3 alt grup genotipleri çalışılmış ve fonksiyonel dispepsi ile birlikteliğine bakılmıştır (53). Homozigot özellik taşıyan hastalarda, özellikle üst abdominal semptomlarla ilişki bulunmuştur. Üst GİS’de bulunan ve ağrının düzenlenmesinde rol alan kapsaisin reseptör genlerinde olan bozulmanın veya bu reseptörlerin blokajının FD semptomlarını azaltabileceği de düşünülmektedir (54).

2.3.1.9. İnfeksiyon Sonrası Dispepsi

Yapılmış bazı çalışmalar hastalardan bir kısmında dispepsinin başlangıcının enfeksiyöz bir nedenle bağlantılı olabileceğini desteklemektedir (55, 56). Bu hastalarda proksimal mide akomodasyonunun bozulmasına bağlı olarak erken doyma, kilo kaybı, bulantı, kusma gibi semptomların diğer dispepsi hastalarından daha fazla görülebileceği belirtilmektedir (57). Benzer bir ilişki İBS’li hastalarda da tanımlanmıştır. Salmonella gastroenteriti sonrası sadece İBS da değil FD insidansında da artış olduğu gösterilmiştir (56). FD’li hastalardan alınan gastrik antral biyopsilerde enterovirus enfeksiyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (58).

2.3.1.10. Psikososyal Faktörler

İster organik isterse fonksiyonel olsun dispeptik hastaların önemli bir kısmında özellikle anksiyete, depresyon, nörotizm ya da hipokondriazis gibi psikiyatrik bozukluklara sıklıkla rastlanmaktadır (59). Yapılan bir çalışmada FD’li hastaların % 87’sinin, organik dispepsili hastaların % 25’inin psikiyatrik bir hastalık tanısı alabileceğini göstermiştir. Sosyoekonomik faktörler FD ile yakından ilişkili bulunmuştur. Psikolojik faktörler sebep olmaktan ziyade komorbidite nedeni olmaktadır.

Stres ve anksiyetenin dispepsi patofizyolojisinde rol aldığı bilinmektedir (11-14). Bu iki psikolojik durumun GİS üzerindeki etkilerini, merkezi sinir sistemi üzerinden endojen

kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınımını değiştirerek, periferik etkilerini ise gastrointestinal dokuları etkileyen serotonin salgılanmasını uyarak gösterdiği düşünülmektedir (60). CRH'un stres ve anksiyeteye yanıt olarak endokrin, viseral ve immun yanıtları düzenlediği düşünülmektedir (61-63). Böylelikle gastrik motiliteyi ve duyarlılığı değiştirerek dispeptik yakınmaların ortaya çıkmasına neden olabilmektedirler.

2.4. DİSPEPTİK HASTALARDA TANISAL TESTLER

FD'yi tanımlayacak spesifik tanısal test yoktur. Tanı; öyküde tipik semptomların bulunması, normal fizik muayene bulgularının olması ve dispepsinin diğer nedenlerinin dışlanması ile konulur. Sadece semptomların özelliklerine bakılarak, FD organik dispepsiden ayırt edilemez. Genç olguların çoğunda tanı semptomlar tabanında ve ileri inceleme yöntemlerine gerek olmaksızın koyulabilir. Alarm semptomları olan hastalarda erken endoskopik tetkik gerekmektedir (Tablo 4). Bu semptomların bulunmadığı hastalara ilk başvuruda üst GİS endoskopisi önerilmemelidir.

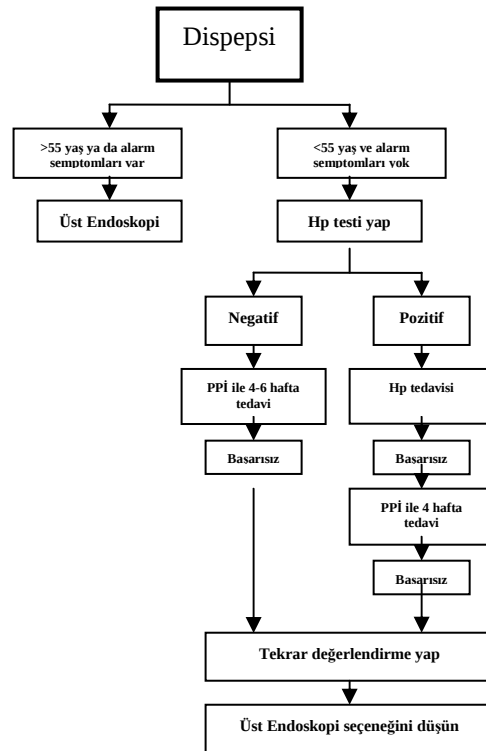
FD tanısına giden yolda organik sebeplerin dışlanmasında öncelikle üst GİS endoskopik muayenesi yeterlidir (64). Rutin kan incelemeleri klinik bulgulara kuşku varsa yararlı olur. USG, rutin klinik test olarak kabul edilmemektedir. Rutin incelemede dışkıda gizli kan unutulmamalıdır. Bunların ötesinde hasta yaşlı, semptomlar yeni başlamış ya da alarm semptomları mevcutsa doğrudan tetkik edilmesi gereklidir (64).

Tablo 4. Dispepside alarm semptomları (18, 64).

-
- 55 yaş üzerinde başlayan yeni başlayan semptomlar
 - Ailede üst Gİ kanser öyküsü
 - Açıklanamayan demir eksikliği anemisi
 - İkter
 - İstemsiz kilo kaybı
 - GİS kanaması
 - Mide operasyon öyküsü
 - İlerleyici disfaji, odinofaji
 - İnatçı kusma
 - Uygulanan tedavilerde başarısızlık
-

2.4.1. Fonksiyonel Dispepside Tedavi Seçenekleri

Yeni başlangıçlı dispepside ana başlıklarıyla tedavi seçenekleri: ampirik H₂RA veya PPI tedavisi verilmesi; H. pylori testi ve pozitiflik saptanırsa tedavi edilmesi, semptomlar devam ederse asit supresyonuyla devam edilmesi; erken üst endoskopi yapılması, H. pylori için biyopsi alınıp pozitiflik saptanırsa tedavi edilmesi, endoskopi ve biyopsinin ardından hasta hala semptomatikse asit supresyonuna devam edilmesi, hasta halen semptomatikse endoskopi ile H.pylori'nin test ve tedavi edilmesidir.



Şekil 2. Yeni başlangıçlı dispepsi olgularının değerlendirilmesi (64)

Dispepsinin yaygın oluşu nedeni ile her olgunun tetkik edilmesi, ekonomik ve ileri toplumlarda bile sağlık hizmetlerindeki insan gücü ve alt yapı yetersizliği nedeni ile imkansızdır. Tüm dünyada konu ile ilgili organizasyonlar dispeptik semptomlarla başvuran olgular için algoritm oluşturmuşlardır. İlk yaklaşım için başlıca üç seçenek vardır:

1. Ampirik asit supresyon tedavisi
2. H. pylori testleri
3. Üst endoskopi

İlk kez başvuran ve alarm semptomları olmayan olgularda psikiyatrik yönden de sorgulayarak iyi bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yaparak ampirik yaklaşım önerilmektedir. Hasta 55 yaşından genç, semptomları kronik, alarm semptomları yoksa sekiz hafta süreyle ampirik bir asit supresyon tedavisi ya da H. pylori için test yapıp pozitif ise H. pylori eradikasyon tedavisi uygun olabilir. PPI ile asit supresyon tedavisi özellikle H.pylori pozitifliğinin %10 ve altında olduğu toplumlarda oldukça ekonomik bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir (64). Eğer hastalarda tedaviye yanıt yoksa veya tedavi sonrası semptomlar tekrarlıyorsa ileri tetkike karar verilmelidir. Bazı yazarlar ise H. pylori testi yapılarak tedaviye karar verilmesini önermektedir (65). Buna test ve tedavi yaklaşımı denilmektedir. Uygun olan H.pylori test etme şekli; ¹³C-üre nefes testi ya da dışkı antijen testidir. Test ve tedavi et yöntemine ya da PPI tedavisine yanıt veren hastalarda ileri tetkiklere gerek duyulmaz (64). H. pylori pozitifliğinde peptik ülser olasılığı varken, H. pylori negatifliğinde ve hasta NSAİİ da almıyorsa peptik ülser olasılığı azdır. Test ve tedavi yaklaşımı, dispeptik semptomları kronik olan ve alarm semptomları olmayan genç hastalarda geçerlidir (66, 67). Maastricht III toplantısında bu yaklaşımın 45 yaşından genç ve dispeptik hastalara uygulanışı uygun bulunmuştur (68). H. pylori eradikasyonundan sonra ve H. pylori negatif olup ampirik tedavi yapılanlarda semptomlar devam ediyorsa endoskopik muayene gereklidir. Bazı olgularda psikiyatrik konsültasyon gereksinimi ortaya çıkabilir. Alarm semptomu olan ve 45 yaşın üzerinde olan olgularda endoskopik muayenenin yanı sıra biyokimyasal testler, USG, gastro-duodenal manometri gibi işlemler zorunlu hale gelebilir (Tablo 5).

Tablo 5. Fonksiyonel dispepside araştırma amaçlı incelemeler (69).

-
- Endoskopi
 - H. pylori testleri
 - Ultrasonografi
 - Mide boşalma çalışması
 - Elektrogastrogram
 - Gastro-duodenal manometri
 - Gastro-duodenal duyarlılık testi
 - Özefageal 24 saatlik pH metre
 - Gastro-intestinal hormonların tayini
 - Otonomik fonksiyon testi
 - Mide asit sekresyon testi
 - Psikometrik testler
-

2.4.2. Fonksiyonel Dispepside Kullanılan İlaçlar

FD'nin etiyolojisi yapılan birçok çalışmaya rağmen tam bilinmediği için her hastada etkili bir tedavi uygulamak mümkün değildir. Yapılmış değişik tedavi çalışmalarının sonuçları da çok farklılıklar göstermektedir. Bazı çalışmalarda ise hiçbir tetkik yapılmadan tedavi seçenekleri denenmiştir. Yukarıda belirtilen kısıtlamalara rağmen bazı tedavi seçenekleri ile kısmi başarılar sağlanabilir.

2.4.2.1. Asit İnhibisyonu

Antiasitler dünyada en yaygın kullanılan ilaçlardır. Fonksiyonel dispepside plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (34). Ancak yarar gördüğünü ifade eden hastalarda serbest bırakılmalıdır.

H₂-reseptör antagonistleri dispepside yaygın olarak kullanılmakla beraber yapılan çalışmalarda değişen sonuçlar alınmıştır ve genelde sonuçlar çok başarılı değildir. H₂RA'leri ile yapılmış 11 çalışmanın meta analizlerinde bu ilaçlar plaseboya oranla daha başarılı bulunmuştur (35). Ancak bu başarı oranı prokinetiklere göre daha düşüktür. Özellikle ülser benzeri dispepsi olgularında kullanılabilir.

PPI genellikle plaseboya oranla üstündür (36). 2-8 hafta PPI tedavisinin özellikle GÖRH komponenti olan dispepsi ve ülser benzer dispepsi olgularının tedavisinde başarı oranı daha yüksektir (34).

2.4.2.2. Prokinetik Ajanlar

Domperidon ve sisapridin FD'deki etkisini araştıran çalışmalarda genellikle bu ilaçların etkili olduğu gösterilmiştir (70, 71). Diğer bir prokinetik ajan olan metoklopramid ile yapılmış fazla çalışma yoktur. Bu ilaç yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle akut kullanımları dışında prokinetik ajan olarak fazla tercih edilmemelidir. Sisaprid 5-HT₃ reseptör antagonisti olup kolinerjik motor nöronlardan asetilkolin açığa çıkmasını sağlar. Dismotilite benzeri dispepside yararlı sonuçlar bildirilmektedir (70). Yüksek dozlarda kalpte aritmilere yol açtığından günümüzde kullanımdan kaldırılmıştır. Domperidon periferik dopamin-D₂ reseptör antagonistidir. Metoklopropamid kan-beyin bariyerini geçtiği halde domperidon geçmez. Domperidon idiyopatik gastroparezi ve

FD'li hastalarda semptomlarda iyileşmeye yol açabilmekte ise de mide boşalması üzerine etkisi tartışmalıdır ve gastrik disritmi üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. İtoprid, asetilkolinesteraz inhibitör aktivitesi olan bir dopamin-D₂ reseptör antagonistidir. Prokinetik etkilerinin yanı sıra gastrik uyum ve hipersensitivite üzerine de etkileri vardır (72). Bu etken madde faz III çalışmalarından geçememiştir (73). Yine klinik kullanıma sunulup yan etkilerinden dolayı piyasadan çekilen tegaserod da fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda kullanılmıştır (74). Diğer bir prokinetik ajan olan mosaprid, 5-HT₄ reseptör agonisti ve 5-HT₃ reseptör antagonistisi olup jejunal ve çölyak motiliteyi artırmaktadır. Bu özellikleriyle operasyon sonrası gelişen ileus gibi durumlarda kullanılabileceği söylenmektedir (75). Bir PPI olan rabeprazol ile mosaprid kullanımının PPI'nün farmokinetiğini etkileyerek etkisini olumlu yönde artırdığı gösterilmiştir (76). Mosaprid ile yapılan bazı çalışmalarda ise FD hastalarında plasebodan daha etkili olmadığı bulunmuştur (77, 78).

2.4.2.3. Antidepresan İlaçlar

FD'de patofizyoloji tam açıklanmamış olmasına rağmen semptomların arkasındaki mekanizmanın İBS gibi diğer fonksiyonel gastrointestinal hastalıklardakine benzediği belirtilmektedir (79). Tüm bu fonksiyonel bozuklukların beyin-barsak aksındaki bozukluklardan kaynaklandığı düşünüldüğünden bu yönde etkili ilaçların fonksiyonel dispepsideki etkinliği araştırılmıştır. Düşük doz antidepresanların (amitriptilin, desipramin) FD'de etkili olduğu gösterilmiştir (80, 81). En sık denenmiş olanlar trisiklik antidepresanlar ile selektif serotonin geri-alım inhibitörleridir. Bu ilaçların FD'de etkilerini değerlendirebilmek için daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

2.4.2.4. H. pylori Eradikasyonu

H.pylori infeksiyonunun FD oluşumuna katkıları birkaç mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak yine de bu birliktelik net değildir. H. pylori'nin tedavisi midedeki gastritin iyileşmesini sağlamaktadır. Bu iyileşmeye dispepsideki düzelme eşlik etmemektedir. Endoskopik bulgular ile dispepsi arasında net bağlantı kurulamamıştır (82). Literatürde bu konuda yapılmış çok sayıda çalışma olmasına rağmen kesin bir sonuca varılamamıştır. Bu çalışmalar genel olarak tedavinin ya yararsız ya da az yararlı olduğunu göstermektedir (83, 84).

Avrupa H. pylori çalışma grubunun 2005 yılında yayınlanan Maastricht-3 konsensus raporuna göre, enfekte FD'li hastalarda H. pylori tedavisi uygun bir seçenek olarak önerilmektedir. Ayrıca H. pylori test ve tedavi et yaklaşımının, H.pylori prevalansının yüksek olduğu toplumlarda seçilmesi de tavsiye edilmektedir (68). Aynı raporda peptik ülseri olanlara, mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALToma) olanlara, atrofik gastrit tespit edilenlere, mide kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılmış olanlara, birinci derece yakınlarında gastrik kanser öyküsü olanlara ve isteyen hastalara eradikasyon tedavisi kuvvetle önerilmektedir. FD'li hastalarda H. pylori eradikasyon tedavisi için mutlak endikasyon bulunmamaktadır. Tedavinin plaseboya oranla % 9 oranında iyileşme sağlaması, peptik ülser ve mide kanseri riskini gidermesi, uzun süreli PPI kullanımı gereken hastalardaki sorunları ortadan kaldırması gibi kısa ve uzun vadede görülebilecek faydaları nedeniyle tedavinin uygun olacağı ileri sürülmektedir (85).

2.4.2.5. Diğer İlaçlar

Yapılmış ilk faz çalışmalarında başarılı bulunup çalışmaları devam eden bir asetilkolin esteraz inhibitörü olan akotiamid, FD semptomlarının azalmasını sağlamıştır (86). Gastrik fundusta gevşeme sağlayan serotonin reseptörlerini uyaran ya da miktarını artıran sumatriptan, buspiron ve paroksetinin özellikle postprandiyal distres (sıkıntı) alt grubundaki hastalara faydalı olabileceği ileri sürülmüştür (87). Bitkisel tedavide kullanılan iberogast ile plasebonun yaşam kalitesi açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, bitkisel içerikli bu tedavi yönteminin yaşam kalitesi üzerine olumlu katkıları olduğu görülmüştür (88). Bu bitkisel ürün, sert gastrik fundusun gevşemesine katkıda bulunarak proksimal gastrik hacmi artırır (89). Faydalı olabileceği düşünülen bitkisel tedavi preparatlarıyla daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

2.4.3. Dispepsi ve Yaşam Kalitesi

Üst GİS semptomları hastaların yaşam kalitelerini belirgin olarak bozmaktadır. Peptik ülser ve FD nedeni ile doktora başvuran hastaların kontrol grubuna göre hayat kalitesinin azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (90, 91). DIGEST çalışmasında üst GİS semptomu olanlarda yaşam kalitesinin olumsuz yönde etkilendiği belirtilmiştir (92).

FD'li hastalar, kötü yaşam kalitesine sahip olabilirler (93, 94). Hastalığın nedeni bilinmemektedir. Olaya hem santral sinir sistemi hem de gastrik (enfeksiyöz veya motor) bozukluklar karışıyor gibi görünmektedir ve bunların önem dereceleri tartışmalıdır (95).

Psikosomatik faktörlerin, FD'li hastaların hayat kalitesinde önemli rol oynadığı yaygın olarak kabul edilmektedir (96). Genel önlemlere ve medikal tedaviye cevap vermeyen hastalara spesifik psikolojik müdahaleler yapılabilir. Fonksiyonel gastrointestinal hastalığı olan olgulara klinik pratikte kısa süreli psikodinamik ve kognitif davranış terapileri verilebilir (97). Ayrıca hasta doktor ilişkisinin iyi bir şekilde kurulması, hastalığın genel gidişatı ve nedenleri konusunda bilgi verilmesi de hastayı rahatlatacaktır.

2.4.4. Fonksiyonel Dispepsi ve Endokrin Sistem

FD'nin etiopatogenezinde hormonların önemli bir yeri olmamasına karşın, bu hastalarda bazı hormonal değişiklikler gözlenmiştir. Ayrıca FD'de endojen opiyatların motilite bozukluğuna yol açabileceği öne sürülmektedir(43).

Stres ile endokrin sistem arasındaki bağlantı HPA aks ile sağlanmaktadır. Streste ortaya çıkan endokrinolojik değişikliklerin barsak sistemi üzerine etkilerini bu sistem üzerinden gösterdiği, bu aksın fiziksel ya da psikolojik faktörler ile aktive olmasının FD'nin ortaya çıkışında etkili olabileceği düşünülmektedir (7). Artan CRH'un santral ve periferik reseptörleri aracılığıyla gastrik boşalmayı ve motiliteyi etkilediği gösterilmiştir (60, 98). Hipotalamustan CRH salınımının artması, hipofizden ACTH salgılanmasının uyarılmasına ve adrenal bezden kortizol salınımında artışa sebep olur. İBS'li hastalarda yapılmış bir çalışmada HPA aks aktivasyonunun proinflamatuvar sitokinlerin artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (99).

2.5. HİPOFİZ BEZİ

Sella tursikada yer alan hipofiz bezi hem embriyolojik köken hem de yapı bakımından iki parçaya ayrılır. Küçük olan arka parçaya nörohipofiz denir. Adenohipofiz denilen ön parça daha büyüktür. Hipofizin ön lobunun arka loba bitişik olan parçası, yapı

bakımından adenohipofizin başka parçalarından ayrılmıdır ve bu parçaya pars intermedia denir. Bu parçalardan salınan hormonlar Tablo 6’da gösterilmiştir.

Hipofiz bezi bütün endokrin bezler arasında santral durumdadır. Yaş, zaman ve belirli olayların getirdiği gereklere göre ya inhibe edici ya da uyarıcı etki yaparak bütün endokrin bezlerin fonksiyonlarını düzenler. Bu etki karşılıklıdır ve hipofizin çalışması aynı zamanda kendisi tarafından yönetilen diğer endokrin bezlerin etkisine de bağlıdır (100).

Tablo 6. Hipofizden salgılanan hormonlar (100, 101).

Adenohipofiz	Nörohipofiz
Folikül stimüle edici hormon (FSH) Lüteinize edici hormon (LH) Prolaktin (PRL) Growth hormon (GH) Adrenokortikotropik hormon (ACTH)	Vazopressin (ADH) Oksitosin

2.6. HİPOTALAMUS-HİPOFİZ AKSİNİN REGÜLASYONU

2.6.1. Kortikotropin Salgıtacı Hormon (CRH) ve Arginin-Vasopressin (AVP)

Hipofizer ACTH salınımının en önemli düzenleyicisi CRH’dur. 41 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Salgı nöronları paraventricüler nükleusta yer alır. Hipofizdeki kortikotrop hücreleri uyararak, ACTH ve diğer proopiomelanokortin (POMC) türevlerini salgılatır. Kan kortizol düzeyi bu etkiyi azaltır. CRH hipotalamus dışında beynin diğer bölgelerinde, akciğer, gastrointestinal sistem, karaciğer ve plasenta gibi dokularda da gösterilmiştir (103). Nöropeptid yapıdaki arginin-vasopressin (AVP), paraventricüler nükleusun parvisellüler nöronlarında üretilir. AVP ve CRH, stres faktörü olmadığında pulsatil olarak salgılanırken, stres ortaya çıktığında pulsasyon amplitüdü artar. AVP, hipofizer ACTH salgılanmasında ikinci önemli düzenleyicidir (104).

2.6.2. Pro-opiomelanokortin (POMC)

ACTH'un öncülüdür. Ön hipofiz kortikotrop hücrelerinde yaygın olarak bulunur. Ayrıca hipotalamus, testis, over, plasenta, adrenal medulla, makrofaj ve lökositlerde de az oranda gösterilmiştir (103, 105).

POMC gen ekspresyonunu en önemli olarak CRH uyarır (105). Glukokortikoidler, ön hipofizde kortikotroplara doğrudan etkiyle POMC-mRNA düzeyini düşürür ve hipotalamusta CRH'ı inhibe eder. ACTH sekresyonu ağrı, infeksiyon, elektrik şoku gibi streslerde artar. Bu stresler, CRH üzerinden hipofizde POMC-mRNA düzeyini de artırır (106).

2.6.3. Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

ACTH, 39 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Glukokortikoid ve adrenerjik steroidlerin adrenal korteksten salgılanmasını stimüle eder (107). Yarı ömrü 7-12 dakikadır. Prekürsörü POMC'dir (105, 108).

ACTH ve ilişkili peptidlerin ön hipofizden salgılanması, santral sinir sisteminde CRH ve ADH gibi hormonal faktörler aracılığı ile gerçekleşir (104). ACTH ve kortizol salgılanmasını pirojen alımı, vazopressin kullanımı, soğuk, depresyon, cerrahi, ağrı, travma, hipoksi, akut hipoglisemi gibi bir çok faktör uyarır (104, 108). ACTH kısa feedback mekanizma ile ACTH salınımını inhibe eder (108).

2.6.4. Glukokortikoid Biyosentezi

Sitokrom P 450 scc, 11 β -hidroksilaz ve 21-hidroksilaz gibi sitokrom P450 enzimleri, adrenal kortikoid biyosentezinde rol alır. Bir diğer enzim olan 3 β -hidroksi steroid dehidrogenaz ise, pregnenolonun progesterona çevrilmesinde rol oynar (103).

Steroidogenezi ACTH'un akut ve kronik etkisi vardır. Akut etki, dakikalar içinde oluşarak kortizol biyosentezinin ilk basamağını başlatır. Kronik etki ise, steroidogeneziye yer alan enzimlerin sentezini artırır (103, 107). Hipofizektomi veya glukokortikoid alımı gibi durumlarda ACTH düzeyi düşük olacağından, steroid biyosentezi ile birlikte RNA ve protein sentezi azalır, sentezde yer alan enzimlerin düzeyleri düşer (107). Eğer ACTH eksikliği veya supresyonu uzarsa adrenal bez

küçülerek atrofiye gider. ACTH verilmesiyle bu değişiklikler geri döner ancak, steroidogenezin gerçekleşmesi birkaç gün alır. Adrenal bez normal boyutlara çok daha uzun sürede döner. Fizyolojik dozların üstünde ACTH ile adrenokortikal hipertrofi ve hiperplazi stimüle olur. Steroidogenezin ve normal adrenal boyutlarının sürdürülmesi için ACTH gereklidir, ama tek başına yeterli değildir (103, 107).

Glukokortikoid verilmesi ile ACTH sekresyonu, verilen glukokortikoidin dozuna, etkinliğine, etki süresi ve alınma süresine bağlı olarak baskılanabilir (103).

Kortizol, karaciğerde konjuge ve katabolize olur, böbrek yolu ile atılır. Biyolojik olarak aktif serbest kortizol düzeyi yaklaşık 1µg/dl'dir (103, 107).

2.6.5. ACTH ve Kortizol Salınımının Düzenlenmesi

Salınımın sirkadiyen ritmi beyin tarafından düzenlenir. Çeşitli fizyolojik olaylarla sirkadiyen ritm meydana gelir. Bu ritm aydınlık, karanlık ile senkronize seyreder.

Salınımın pulsatil tipi de vardır. ACTH, kısa epizodik artışlarla kortizol salgılamasını artırır. Ayrıca büyük amplitüdlerle epizodik olarak salgınır. ACTH ve kortizol sabah en yüksek seviyededir, akşama doğru azalır. Uykudan sonra bir iki saat içinde en düşük seviyeye iner. Yemeklerin protein içeriğine bağlı olarak yemek sırasında epizodik salgınım olur (103, 108).

Kortizol salgılaması akut değişikliklerden etkilenmez. İnsanlara sürekli CRH infüzyonu yapıldığında ACTH'un sirkadiyen ritmi devam eder. Bu nedenle, salgılamada başka faktörler de rol oynayabilir (103). Kortizol salgılamasını artırabilecek fiziksel stresler arasında major travma veya cerrahi, ağır hastalık, hipoglisemi, ateş, yanık ve egzersiz sayılabilir. Depresyonda da sirkadiyen bir ritim vardır; fakat kortizol salgısı artmış olabilir ve glukokortikoidlerle suprese olmayabilir (109).

Orta ya da hafif şiddette adrenal yetmezliği olanlarda ölçülen bazal ACTH ve kortizol değerleri sağlıklı insanlardaki gibi normal seviyelerde bulunabilir. Bu hormonların bazal ölçümleri özellikle hafif adrenal yetmezliği olanlarda çok kısıtlı bilgiler verir (109).

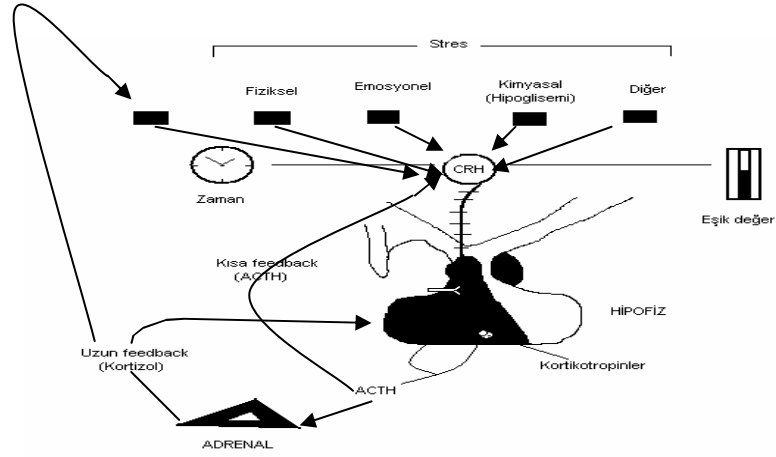
2.7. ADRENAL BEZ

Adrenal bezler çok önemli iç salgıları yapan ve hayati önem taşıyan organlardır. Sağ ve solda olmak üzere iki adettir. 11.torakal vertebralar yüksekliğinde böbreklerin üzerinde bulunurlar. Bezler ekstrapéritoneal yerleşimlidir. Adrenal bez, kortikal ve medüller tabaka olmak üzere hem köken hem de yapı bakımından iki bölüme ayrılır. Bezin büyük kısmını kortikal cevher yapar. Bu bölüm dıştan içe doğru üç bölümden oluşur; zona glomerülosa, zona fasikülata ve en içte zona retikülaris. Medüller cevher, bezin ağırlığının onda biri kadardır. Medüller cevherin hücrelerine kromafin hücreler denir (110).

Enzimatik farklılıklar nedeniyle adrenal korteks fonksiyonel olarak iki bölüme ayrılır. Zona glomerülosada 17 α -hidroksilaz enzimi bulunmadığından, kortizol ve androjen biyosentezi yapılamamaktadır. Burada renin-anjiotensin etkisiyle mineralokortikoid olan aldosteron sentezlenir. Zona fasikülata ve retikülaris kortizol, androjen ve az miktarda östrojen sentezi yapar. Bu zonların regülasyonunu ACTH üstlenir ve aldosteron sentaz enzimi olmaması nedeniyle de mineralokortikoid sentezi yapılamaz (107).

2.8. HİPOTALAMOPİTÜİTER-ADRENAL (HPA) AKS

Glukokortikoidler hipotalamopitüiter-adrenal aksdaki son üründürler. Salınımı hipotalamus, hipofiz ve adrenal bezler arasındaki hormonal etkileşimler sonucunda, nöral uyarılar ve diğer faktörlerle sağlanır. Tüm vücut dengesi ve organizmanın strese cevabında temel rolü oynar. Strese cevabın sonlandırılmasında ve HPA aksın bazal kontrolünde ekstrapitalamik merkezlere, hipotalamus ve hipofize etki ederek düzenleyici rol oynar (104, 106).



Şekil 3. Hipotalamohipofizer-Adrenal aks ve düzenlenmesi (111).

Strese cevapta olduğu gibi beyinden gelen uyarılar, hipotalamik nöronlardan CRH, AVP ve diğer ajanların hipotalamopitüiter portal kana salınmalarına, bunlar da hipofize taşınarak ACTH salınımına neden olurlar. ACTH ise adrenal korteksten kortizol ve diğer androjen steroidlerin salınımına neden olur. Kortizol de negatif feedback etkiyle CRH, AVP ve ACTH sentez ve salınımını inhibe eder (111). (Şekil 3)

2.9. HİPOTALAMOPİTÜİTER-ADRENAL AKSIN ARAŞTIRILMASI

Adrenal yetmezlik semptomlarının klinik olarak bulunduğu hastalarda, kortizol üretiminin yeterli olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılır. Ayrıca sekonder hipoadrenalizm gelişme riski bulunan, önceden glukokortikoid tedavisi almış, hipotalamopitüiter hastalığı olanlar ve bununla ilgili cerrahi veya radyoterapi almış hastalara da bu testler uygulanır (112).

Bunun için; ACTH stimülasyon testi, insülin tolerans testi (İTT), metirapon testi, serum kortizol düzeyi tayini ve adrenal yetmezlik tanısı konduktan sonra lokalizasyon için; ACTH düzeyi ölçümü, uzun ACTH veya CRH düzey tayini ile CRH testi uygulanır.

2.10. HİPOTALAMOPİTÜİTER-ADRENAL AKSIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER

1. Serum Kortizol Düzeyi Ölçümü

Sabah serum kortizolü ölçümü, HPA aksın pik endojen aktivasyonunu yansıttığı için, strese maruz kalmayan hastalarda adrenal fonksiyonun bir indeksi olarak kullanılmaktadır. Hastadan sabah saat 06-08 arası alınan kanda ölçüm yapılır (113).

Normal şartlarda sabah ölçülen serum kortizol düzeyi 250-690 nmol/L (9-25µg/dl)'dir (112). Sepsis gibi ciddi hastalıklarda endojen HPA aks aktive olur. Bu gibi durumlarda kortizol düzeylerinde belirgin artış görüldüğü bildirilmiştir (114).

2. İnsülin Tolerans Testi (İTT)

Hipotalamopitüiter-adrenal aksın değerlendirilmesinde önemli bir testtir. İnsülinle oluşturulan hipoglisemik stres hipofizden ACTH salgı artışına ve bu da adrenal bezlerden glukokortikoid salınmasına neden olur (112, 113). Yaşlılarda, kardiyovasküler hastalığı, tedavi edilmemiş hipotiroidisi ya da glikojen depo hastalığı olanlarda ve epilepsili hastalarda kontrendikedir (115).

3. Metirapon Testi

Metirapon, adrenal bir enzim olan 11β-hidroksilazı inhibe eder. Bu enzim 11-deoksikortizolü, kortizole çevirir. Spesifik olarak hipofiz fonksiyonlarını test etmek üzere geliştirilmiş bir testtir (112).

İnsülin hipoglisemisinin risklerinden dolayı, sekonder adrenal yetmezlik düşünülen hastalar için bu testin İTT yerine kullanılabileceği belirtilmektedir (112).

4. ACTH Stimülasyon Testi

Sentetik ACTH intravenöz yolla verildikten sonra, 30. ve 60. dakikalarda kan alınarak kortizol düzeyi ölçülmesine dayanan bir testtir (115). Testin intravenöz veya intravasküler yolla yapılması halinde sonuçların farklı olmadığı gösterilmiştir (118). Bu

test doğrudan adrenal bezin fonksiyonel durumunu test ederken, dolaylı olarak HPA aksı değerlendirir. Çünkü adrenal bez, ACTH'un trofik etkisine bağımlıdır (112).

ACTH stimülasyon testi, yakın zamanda ortaya çıkan hipotalamus ve/veya hipofiz fonksiyon bozukluğu olanlar dışındaki tüm vakalarda, adrenal fonksiyonların değerlendirilmesi için ideal bir testtir (117).

1 µg ACTH'nın adrenal bezlerden en fazla kortizol yanıtını sağlayabilecek en düşük doz olduğu belirtilmektedir. Stimülasyon testinde 1 µg ACTH dozunun kullanılmasının HPA aks yetmezliğinin, özellikle ikincil adrenal yetmezlik ve çok hafif HPA aks anormalliklerinin belirlenmesinde 250 µg ACTH testinden daha kullanışlı olduğu öne sürülmektedir (8, 9).

Yapılmış çalışmalarda normalin altında olan adrenal fonksiyonun gösterilmesinde 1 µg ACTH stimülasyon testinin 250 µg ACTH stimülasyon ve insülin tolerans testinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (118-120).

5. Lokalizasyon Testleri

5.1. ACTH seviyesi ölçümü

Primer ile sekonder adrenal yetmezliği ayırmada, plazma ACTH seviyesi ölçümü en değerli testtir. Ancak yarılanma ömrünün kısa olması, glukokortikoidlerden etkilenmesi ve stabil olmaması dezavantajlarıdır (112).

5.2. Uzun ACTH stimülasyon testi

1 mg depo tetrocosactrin (Synacten® depot) intramüsküler yolla verilerek 0., 30., 60. ve 120. dakikalarda ve 4., 8., 12. ve 24. saatlerde kortizol düzeyi ölçümü için kan alınır. Primer adrenal yetmezlikte teste yeterli cevap yoktur (115).

5.3. CRH düzeyi tayini

CRH düzeyi primer adrenal yetmezlik ve hipofize ait patolojilere bağlı olan hipoadrenalizmde artar. Hipotalamik nedenli tersiyer adrenal yetmezlikte ise düzeyi düşük bulunur (112).

5.4. CRH stimölasyon testi

Bazal kan alındıktan sonra CRH verilerek, 2 saat süreyle ACTH ve kortizol düzeyini ölçmek üzere kan alınır. Sekonder ve tersiyer adrenal yetmezlik ayırımı yanında, son yıllarda HPA aksı test etmek üzere de kullanılmaktadır (121).

2.11. ARTMIŞ ADRENAL FONKSİYONUN ARAŞTIRILMASI

Endojen hiperkortizoleminin klinik ve biyokimyasal sonuçlarının görüldüğü veya hiperkortizolemiden şüphelenilen hastalar mutlaka adrenal fonksiyonlar açısından değerlendirilmelidir. Özellikle kortizol yüksekliğinin sınırda olduğu hastalarda bu değerlendirme önem taşır. Kullanılan başlıca tarama testleri:

1. Plazma Kortizol Sirkadiyen Ritmi:

Plazma kortizol seviyesi pulsatil salınan ACTH'a paralel olarak sabah en yüksek, gece yarısı en düşük düzeydedir. Hiperkortizolemide bu ritim bozulmuştur. Sabah 09 plazma kortizol seviyesi normal olan çoğu hastada ölçülen gece yarısı kortizolü >198 nmol/L (7,2 µg/dL) dir.

2. İdrar Serbest Kortizol Düzeyi Ölçümü:

Uygun ölçüm teknikleri kullanılarak 24 saat toplanmış idrarda serbest kortizol seviyesi ölçümüne dayalı duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek iyi bir tarama testidir. İlaçlardan, böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerden, testin yapıldığı gün alınan sıvı miktarından ve idrar kortizol atılımını artırabilecek birçok durumdan etkilenir. Testin birkaç kez tekrarlanması gerekebilir (122).

3. Tükrük Kortizol Düzeyi Ölçümü:

Gece yarısı tükrük kortizol seviyesi ölçümü uygulanması zor bir testtir. Endojen hiperkortizolemi tespitinde en erken en duyarlı test olarak görünmektedir (122). Tükrük kortizol seviyeleri plazma kortizol seviyeleri ile koreledir, venöz girişim gibi stresten etkilenmez.

4. Pituiter-Adrenal Supresyon Testleri:

Adrenal hipersekresyonunu göstermek için kullanılan supresyon testleri, tropik hormon olan ACTH'un baskılanmasının ardından hedef hormon olan kortizolün ölçümüne dayalıdır. Normal kişilerin kan glukokortikoid seviyeleri arttığında hipofizden ACTH salınımı, adrenal bezlerden steroid üretimi azalır. Test için potent bir glukokortikoid olan ve tahlil edilecek steroid havuzuna katkısı önemli olmayacak miktarda deksametazon kullanılır (123).

4.1. Bir gecelik deksametazon supresyon testi:

Tarama testidir. Bir gece önce oral alınan 1 mg deksametazonun ardından sabah 08'de plazma kortizol seviyesine bakılır. Normal kişilerde bu seviye $< 50 \text{ nmol/L}$ ($<1,8 \text{ }\mu\text{g/dL}$)'dir. Bazı yayınlarda eşik değeri $2 \text{ }\mu\text{g/dL}$ olarak belirtilmektedir. Ölçülen kortizol seviyesi $138\text{-}276 \text{ nmol/L}$ ($2\text{-}10 \text{ }\mu\text{g/dL}$) arasında bulunursa tanı şüpheliyken $>275 \text{ nmol/L}$ ($>10 \text{ }\mu\text{g/dL}$) değerler Cushing sendromunu güçlü bir şekilde düşündürür (122, 124).

4.2. Düşük doz 48 saatlik deksametazon supresyon testi:

Adrenal baskılanmayı göstermede duyarlılığı ve özgüllüğü kabul edilebilir bir testtir. Hastaya iki gün boyunca 6 saatte bir (saat 09-15-21-03'de) $0,5 \text{ mg}$ deksametazon verilir. Plazma kortizol seviyesinin $< 50 \text{ nmol/L}$ ($1,8 \text{ }\mu\text{g/dL}$) olması Cushing sendromunu dışlarken iki günlük testle idrarda bakılan serbest kortizol düzeyleri bazal değere göre %50'den az baskılanmış olması ve 17-hidroksikortikosteroid atılımının $> 4 \text{ mg/dL}$ bulunması Cushing sendromunu düşündürür (122, 124).

Klinik bulgular hiperkortizolemiyi düşündürürken testler şüpheli bulunursa 3 ay içerisinde 1-2 kez tekrarlanmalıdır. Hiperkortizolemi tespit edilen hastada ayırıcı tanı için kullanılabilecek testler: Deksametazon supresyon-CRH stimülasyon testi, plazma ACTH seviyesi ölçümü, CRH stimülasyon testi, metirapon testi, heksarelin testi, yüksek doz deksametazon supresyon testi ve 8 mg deksametazon supresyon testidir. Ayrıca Cushing hastalığı tanısında CRH uyarısı altında eşzamanlı bilateral inferior petrozal sinüs kan örnekleme kullanılabılır (125).

2.12. DEHİDROEPIANDROSTERON-SÜLFAT (DHEAS)

Erişkin insanlar, DHEA ve bunun sülfat eklenmiş metaboliti olan DHEAS'ı adrenal korteksin zona retikularis bölgesinde sentezleyip salgırlar. DHEA ayrıca over ve testislerde de sentez edilir. DHEA aktif form olup çevresel dokularda DHEAS enzimatik yollarla DHEA'a çevrilir. DHEA'un dolaşımında yarılanma süresi yaklaşık 1-3 saattir ve ACTH ile bağlantılı sirkadiyen bir salınıma sahiptir. DHEAS'ın yarılanma süresi ise yaklaşık 10-20 saat olup plazma seviyeleri çok değişiklik göstermez. Zayıf etkili androjenler olarak bildirilseler de androjen reseptörlerine bağlandıklarına dair bulgu yoktur. Ancak DHEA ve DHEAS, androstenediona ve daha sonra özellikle karaciğer ve diğer hedef organlarda güçlü androjenlere ve östrojenlere dönüşebilirler.

Dolaşımdaki seviyeleri, yirmili yaşların ortalarında pik değerlere ulaşırken daha sonra yaşla birlikte tedrici olarak azalmaya başlar. Yetmişli yaşlara gelindiğinde, yaşlanmayla ilişkili hastalıkların ortaya çıkış zamanlarında, plazma seviyeleri ancak pik değerlerinin %20'si kadardır. Plazma DHEAS seviyeleri erkeklerde 40 yaşından sonra yılda %1-4, kadınlardaysa yılda %2 oranında azalır (126).

Seks hormonlarının her iki cinsten de ruh durumu ve iyilik hali üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir. DHEAS'ın beyindeki etkilerine bakıldığında, en önemli inhibitör mediyatör ve barbituratların etki yeri olan gama-aminobutirik asitin antagonisti gibi davrandığı görülmektedir. Etkiledikleri çeşitli reseptörler üzerinden insanların ruh durumu ve iyilik halini değiştirebildikleri düşünülmektedir (127). Ayrıca DHEA, DHEAS ve metabolitlerinin anti-inflamatuvar, immunmodülatör, anti-glukokortikoid, anti-oksidan etkilerinin olduğunu, bunlara ek olarak beyinde de sentezlendiğini, beyin fonksiyon ve gelişimde rolü olduğunu düşündüren kanıtlar bulunmuştur. Nöronlar üzerinde koruyucu, büyümelerine katkı sağlayıcı ve yaşam sürelerinin uzaması üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (126, 153).

Yapılmış birçok çalışma, azalmış serum DHEAS seviyelerinin hayattan memnun olmada azalma, psikososyal stres ve fonksiyonel kısıtlanmalar ile ilişkili olduğunu söylemektedir. Ayrıca düşük DHEAS düzeyleri, kişisel stres ve anksiyete ile de ilişkilendirilmiştir (128, 129)

DHEAS seviyeleri ile depresyon arasındaki ilişki ise karmaşık görünmektedir. Çünkü sonuçlarına göre birbiriyle çelişen birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin zenci kadınlarda yapılmış bir çalışmada düşük DHEAS düzeyleri yüksek depresyon oranları ile ilişkili bulunmuştur (130). Yine oldukça geniş bir hasta serisinde yapılan bir çalışmada da yüksek DHEAS seviyelerinin düşük depresyon haliyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (131). Bir diğer çalışmada tedavi altında olmasına rağmen halen depresyonu olan bir grup hastada bakılan tükürük DHEAS seviyeleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (132).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gevher Nesibe Hastanesine Mayıs 2006-Eylül 2008 tarihleri arasında başvuran ve Roma III kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi tanısı almış 40 hasta ile 17 sağlıklı gönüllü üzerinde yapıldı.

Hasta grubunda, organik nedenlerin ekarte edilebilmesi için üst GİS endoskopisi ve batin ultrasonografisi yapılmış ve anormallik saptanmamıştı. Kontrol grubunda daha önceden dispeptik semptomların olmaması, psikiyatrik bir hastalık tanısı almamış olması şartı özellikle arandı. Testler hakkında gerekli bilgi verildikten sonra, yazılı izin belgeleri alınarak testler uygulandı.

Hastalara ve kontrol grubuna her biri farklı günlerde olmak üzere sırasıyla 1µg ACTH stimülasyon testi ve 1mg deksametazon supresyon testi yapıldı. Her iki gruba kendilerinin okuyup doldurabileceği SF-36, Durumluk-Sürekli kaygı ve Beck Depresyon ölçekleri verildi.

3.1. ACTH STİMÜLASYON TESTİ

Hasta ve kontrol grubundakiler gece 24'den sonra aç bırakıldı, sabah saat 07-08 arasında test başlatıldı. Testler için sentetik ACTH (Synacthen® 0.25 mg, Novartis, Germany) kullanıldı. 250 ml steril serum fizyolojik ile seyreltilerek (1µg/ml) kullanılana kadar +4°C' de saklandı. Test için sol antekubital bölgeye venöz damar yolu açıldı. Bazal kortizol, ACTH, DHEAS için 0.dakika kan örneği alındıktan sonra 1µg ACTH iv olarak uygulandı. 30., 60., 90 ve 120.dakikalarda kortizol için kan örneği

alındı. Elde edilen tüm kanların serumları ayrılarak laboratuvar çalışmasına kadar -70 derecede derin dondurucuda saklandı. Hormon tayinleri toplu olarak EÜTF Gevher Nesibe Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Bazal değerler de dahil, test süresince herhangi bir zamanda, plazma kortizol değerinin 18 µg/dl veya daha fazla olması, normal adrenal fonksiyonların göstergesi olarak alındı (148).

3.2. DEKSAMETAZON SUPRESYON TESTİ

Bir gecelik deksametazon supresyon testi için hastalar ve kontrol grubundakiler gece 23'de oral yolla 2 adet 0,5 mg deksametazon tablet (Dekort ® 0,5 mg/tablet, Deva İlaç, Türkiye) aldılar. Ertesi gün saat 08'de aç karna, serum kortizol ve DHEAS seviyesinin ölçümü için venöz kan örneği alındı. 2 µg/dl' nin altında bulunan kortizol seviyesi supresyon olarak kabul edildi (154).

Kortizol seviyeleri, EIA kemiluminesens metodu ile (IMMULITE 2000, SIEMENS Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA) çalışıldı. (Intra-assay CV:%6,1, inter-assay CV:%8,2). Normal kortizol değeri 5-25 µg/dl olarak kabul edildi.

ACTH, IRMA (ELSA-ACTH, CIS Bio International, France) metodu ile çalışıldı. (Intra-assay CV:%6,1, inter-assay CV:%5,3). Normal ACTH düzeyleri her iki cinste 10,00-60,00 pg/ml olarak kabul edildi.

DHEAS, RIA metodu ile (RADIM S.p.A, Roma, Italia) çalışıldı. (Intra-assay CV:%9,6, inter-assay CV:%9,7). Normal DHEAS düzeyleri her iki cinste 100-3600 ng/ml olarak kabul edildi.

3.3. KISA FORM-36 (SF-36) YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Klinik uygulama ve araştırmalarda, sağlık politikalarının değerlendirilmesinde ve genel popülasyon incelemelerinde kullanılmak üzere tasarlanmıştır (133). Kısa Form-36 (SF-36), sekiz sağlık kavramını değerlendiren çok maddeli bir ölçüm aracıdır. Bu maddeler fiziksel işlevsellik (PF), fiziksel rol sınırlamaları (RP), duygusal rol sınırlamaları (RE), sosyal işlevsellik (SF), ağrı (BP), ruh sağlığı (MH), enerji/canlılık (VT) ve genel sağlık

algısıdır (GH). Çok değişik hasta gruplarında uygulanmıştır. Türkçe için güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır (134).

3.4. DURUMLUK-SÜREKLİ KAYGI (ANKSİYETE) ÖLÇEĞİ

1975 yılında Türkçe'ye çevrilerek geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılan ölçek yirmişer maddelik durumluk ve sürekli kaygı ölçeklerinden oluşmaktadır (135). Her iki ölçekten elde edilen toplam puan 20 ile 80 arasında değişir. Yüksek puan yüksek kaygı, düşük puan düşük kaygı düzeyini gösterir. Durumluk kaygı, bireyin içinde bulunduğu stresli durumdan dolayı hissettiği öznel korkudur. Sürekli kaygı ise, bireyin kaygı yaşantısına olan yatkınlığıdır (136).

3.5. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Beck Depresyon ölçeği (BDÖ) 21 adet kendini değerlendirme cümlesi içermektedir. Her madde 0-3 arasında giderek artan puanlar alır. Bu puanlar toplanmasıyla elde edilen toplam puan 0-63 arasında değişir. Ölçeğin Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik makalesinde kesme puanının 17 olarak kabul edildiği bildirilmiştir (137). Okuma-yazma bilmeyen hastaların anket formları, sorular hastalara yöneltilerek araştırmacı tarafından doldurulurken diğer hastalar anket formlarını kendileri doldurmuşlardır.

3.6. İSTATİSTİK

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 15.0 ve Sigmastat 2.5 software kullanıldı. Değerlerin normal dağılım gösterip göstermediğine *Kolmogorov-Smirnov testi* ile bakıldı. Dağılımı normal olmayan gruplara non-parametrik *Mann-Whitney U testi* ve *Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi* uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenler için parametrik testlerden *bağımsız iki örnek t-testi*, varyans analizi sonuçlarında fark çıkan grupların karşılaştırılması *Tukey testi*, Kruskal-Wallis testi sonucu fark çıkan grupların karşılaştırılmasında *Dunn testi* kullanıldı. Sonuçlar, ortalama $\pm$ SS olarak verildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun özellikleri (Tablo 7) ve bulunan laboratuvar sonuçları şöyledi:

1. **Yaş:** Hasta grubun yaş ortalaması $44,8 \pm 12,3$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $38 \pm 11,5$ idi. Her iki grup arasında yaş ortalamaları bakımından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). (Tablo 7)
2. **Cins:** Hasta grubundaki 40 hastanın 20'si erkek, 20'si kadındı. Kontrol grubundaki 17 hastanın ise 10'u kadın, 7'si erkekti. İki grubun cinsiyet dağılımları birbirine benzemekteydi ($p > 0,05$). (Tablo 7)
3. **Alışkanlıklar:** Hasta ve kontrol grupları arasında çay, kahve ve alkol alışkanlığı ile NSAİİ kullanımı açısından fark yoktu ($p > 0.05$). Sigara kullanımı hasta grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksekti ($p < 0.05$). (Tablo 7)

Tablo 7. Olguların özellikleri

	Hasta	Kontrol	p
Olgu sayısı	40	17	>0.05
Yaş	44,8±12,3	38,7±11,5	>0,05
K/E	20/20	10/7	>0,05
FD alt tipi			
EAS	13 (%32,5)	-	
PDS	14 (%35)	-	
EAS+PDS	13 (%32,5)	-	
Sigara kullanımı	21 (%52,5)	3 (%17,6)	<0,05
Alkol kullanımı	4	2	>0,05
Çay kullanımı	37	17	>0,05
Kahve kullanımı	14	6	>0,05
NSAİİ kullanımı	12	9	>0,05
Depresyon	24 (%60)	-	
Meslek			
Emekli	4	-	>0.05
Esnaf	1	-	
Ev Hanımı	18	8	
Memur	3	5	
İşsiz	4	-	
Çiftçi	2	-	
Öğrenci	-	1	
İşçi	8	3	

4. **FD alt tipleri:** 40 hastanın FD alt tip kriterlerine göre değerlendirilmesine göre 13 hasta Epigastrik Ağrı Sendromu, 14 hasta Postprandiyal Distres Sendromu bulunurken 13 hasta ise her iki grubun özelliklerini göstermekteydi. (Tablo 7)

5. **Bazal kortizol düzeyleri:** Hasta ve kontrol grubu arasında serum bazal kortizol düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (**p>0.05**). (Tablo 8)

Tablo 8. Hasta ve kontrol gruplarının serum bazal kortizol seviyeleri.

(µg/dl)	Hasta	Kontrol
Bazal Kortizol (±SS)	16,62±6,17	16,57±7,29

6. **Bazal ACTH düzeyleri:** Hasta ve kontrol grubu, serum bazal ACTH seviyeleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (**p>0.05**). (Tablo 9)

Tablo 9. Hasta ve kontrol gruplarının serum bazal ACTH seviyeleri.

(pg/ml)	Hasta	Kontrol
Bazal ACTH ($\pm$ SS)	43,46 $\pm$ 21,13	34,40 $\pm$ 13,33

7. **Bazal DHEAS düzeyleri:** Hasta ve kontrol grubunun serum bazal DHEAS düzeyleri açısından karşılaştırılmasında, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bazal DHEAS düzeyleri bulundu (**p<0.05**). (Tablo 10)

Tablo 10. Hasta ve kontrol gruplarının serum bazal DHEAS seviyeleri.

(ng/ml)	Hasta	Kontrol
Bazal DHEAS ($\pm$ SS)	793,6 $\pm$ 565,1	2519,4 $\pm$ 4083,7

8. **1 μ g ACTH stimülasyon testine kortizol yanıtları:** Hasta ve kontrol gruplarında 0.dakika ve 1 μ g ACTH verildikten 30., 60.,90. ve 120. dakikalarda bakılan serum kortizol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (**p>0.05**). (Şekil 4) (Tablo 11)



Şekil 4. Hasta ve kontrol gruplarının 1 μ g ACTH stimülasyonuna kortizol yanıtları.

Tablo 11. Hasta ve kontrol gruplarının 1 µg ACTH stimülasyonuna dakikalara göre kortizol yanıtları.

Kortizol (µg/dl)	Hasta	Kontrol	p
0. dakika (±SS)	16,62±6,17	16,57±7,29	>0.05
30. dakika (±SS)	27,43±4,82	27,58±5,27	>0.05
60. dakika (±SS)	21,81±4,77	21,43±4,52	>0.05
90. dakika (±SS)	17,75±4,25	16,60±4,00	>0.05
120. dakika (±SS)	14,08±3,51	13,23±4,22	>0.05

9. 1 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol yanıtları: Hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de pik kortizol cevabı 30.dakikada bakılan serumlarda tespit edildi. İki grubun 1 µg ACTH stimülasyon testine pik kortizol yanıtları açısından karşılaştırılmasında anlamlı fark yoktu (**p>0.05**). (Tablo 12)

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun ACTH stimülasyon testine pik kortizol yanıtları.

(µg/ml)	Hasta	Kontrol
Pik Kortizol (±SS)	27,43±4.82	27,58±5.27

10. 1 mg deksametazon supresyon testine kortizol yanıtları: Hasta ve kontrol grupları arasında deksametazon ile baskılanan kortizol düzeyleri arasında fark bulunamadı (**p>0.05**). (Tablo 13)

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunun 1 mg deksametazon supresyonuna kortizol yanıtları

(µg/dl)	Hasta	Kontrol
Suprese Kortizol (±SS)	1,57±2,42	1,24±0,73

11. 1 mg deksametazon supresyon testine DHEAS yanıtları: İki grup arasında 1 mg deksametazon ile DHEAS'ın baskılanması açısından bakılan fark anlamlıydı (**p<0.05**). (Tablo 14)

Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarının 1 mg deksametazon supresyonuna DHEAS yanıtları.

(ng/ml)	Hasta	Kontrol
Suprese DHEAS ($\pm$ SS)	541,6 $\pm$ 371,3	1531,7 $\pm$ 2173,2

12. SF-36 yaşam kalitesi ölçeği: SF-36 ile değerlendirilen ve yaşam kalitesini gösteren sekiz parametrenin ölçek puanlarının iki grup arasında karşılaştırılmasında tüm parametreler açısından anlamlı fark bulundu (**p<0.05**). (Tablo 15)

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun SF-36 yaşam kalitesi ölçeği puanları.

SF-36 Sağlık Statüsü Boyutları		Hasta (n=40)	Kontrol (n=17)	P
Fiziksel işlevsellik	Ort $\pm$ SS Ortanca (min-max)	61,80 $\pm$ 24,00 65,0 (0-100)	87,35 $\pm$ 19,13 95,0 (30-100)	<0,05
Fiziksel rol sınırlamaları	Ort $\pm$ SS Ortanca (min-max)	37,50 $\pm$ 36,25 25,0 (0-100)	73,52 $\pm$ 39,00 100,0(0-100)	<0,05
Ağrı	Ort $\pm$ SS Ortanca (min-max)	51,62 $\pm$ 21,77 51,5(0-100)	80,94 $\pm$ 24,60 84,0 (32-100)	<0,05
Genel sağlık algısı	Ort $\pm$ SS Ortanca (min-max)	43,90 $\pm$ 12,39 43,5 (25-72)	68,58 $\pm$ 23,23 62,0 (40-100)	<0,05
Enerji/sağlık	Ort $\pm$ SS Ortanca (min-max)	36,37 $\pm$ 22,56 35,0 (0-90)	65,00 $\pm$ 16,86 75,0 (40-80)	<0,05
Sosyal işlevsellik	Ort $\pm$ SS Ortanca (min-max)	59,06 $\pm$ 27,73 62,5 (0-100)	83,08 $\pm$ 24,58 100,0(25-100)	<0,05
Duygusal rol sınırlamaları	Ort $\pm$ SS Ortanca (min-max)	35,83 $\pm$ 35,74 33,33(0-100)	64,70 $\pm$ 44,88 100,0(0-100)	<0,05
Ruh sağlığı	Ort $\pm$ SS Ortanca (min-max)	52,80 $\pm$ 21,30 50,0 (16-96)	70,35 $\pm$ 12,49 76,0 (48-84)	<0,05

13. Beck Depresyon ölçeği: BDÖ ile bulunan, depresyon açısından belirlenen risk, depresif belirtilerin düzeyi ve şiddetinin değişiminin iki grup arasındaki karşılaştırılmasında anlamlı fark bulundu (**p<0.05**). (Tablo 16)

14. Durumluk-sürekli kaygı ölçeği: Durumluk-sürekli kaygı ölçeği ile elde edilen, içinde bulunulan stresli durumdan dolayı hissedilen öznel korkuyu ve kaygı yaşantısına olan yatkınlığı gösteren ölçek puanları açısından hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında anlamlı fark vardı (**p<0.05**). (Tablo 16)

Tablo 16. Hasta ve kontrol grubunun durumluk-sürekli kaygı ölçeği puanları.

	Hasta (n=40)	Kontrol (n=17)	p
Beck Depresyon puanı ($\pm$ SS)	20,10 ($\pm$ 9,79)	6,88 ($\pm$ 4,22)	<0.001
Durumluk kaygı puanı ($\pm$ SS)	44,65 ($\pm$ 10,03)	31,82 ($\pm$ 9,00)	<0.001
Sürekli kaygı puanı ($\pm$ SS)	53,02 ($\pm$ 8,58)	39,70 ($\pm$ 9,84)	<0.001

15. Hasta grubu içerisinde BDÖ’nden 17 üzeri puan alıp depresyon yönünden riski yüksek bulunan 24 hasta ile kontrol grubunun serum bazal DHEAS düzeyleri ve 1 mg deksametazon supresyon testine verdikleri DHEAS yanıtlarının karşılaştırılması ile bulunan fark anlamlıydı (**p<0.05**). Serum bazal kortizol ve 1 mg deksametazon supresyon testine kortizol yanıtları açısından karşılaştırıldıklarında ise bulunan fark anlamsızdı (**p>0.05**).

16. Hastalar arasında ölçek skorunu karşılayarak depresyon riski yüksek bulunanlar ile bu riski düşük çıkan hastaların karşılaştırılmasında bazal kortizol, ACTH, DHEAS seviyeleri, 1 mg deksametazon supresyon testine verdikleri kortizol ve DHEAS cevapları ve ACTH stimülasyon testine verdikleri pik kortizol seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmadı (**p>0.05**).

17. FD hastalarında BDÖ ile ölçülüp depresyon riski yüksek bulunan hastalarda 1 mg deksametazon testine kortizol yanıtı arasında anlamlı ve zayıf negatif bir korelasyon bulundu (**p<0.05**). Depresyon risk puanı arttıkça deksametazon supresyon testine verdiği yanıt azalmaktaydı.

18. Depresyon ölçek skoru yüksek bulunan hastalarla kontrol grubunun ACTH stimülasyon testine verdikleri cevaplar arasında fark yoktu (**p>0.05**).

19. Elde edilen tüm veriler, FD ile birlikte tanımlanan alt tipler olan EAS ve PDS ile bu iki alt tipin özelliklerini birlikte gösteren EAS+PDS için tekrar değerlendirildi. Bu değerlendirmelerde; bazal ACTH ve kortizol açısından alt gruplar arasında ve kontrol

grubuyla yapılan karşılaştırmada fark bulunmazken bazal DHEAS değeri EAS alt tipinde kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu (**p<0.05**). (Tablo 17)

Tablo 17. FD alt tiplerindeki hastaların HPA aks özellikleri

		FD Alt Tipleri			Kontrol (n=17)	p
		EAS (n=13)	PDS (n=14)	EAS + PDS (n=14)		
ACTH	Ort±SS Ortanca(min-max)	51,44±29,33 37,25(31-123)	41,93±13,47 36,4(27,4-66,5)	37,12±16,7 34,5(18,2-78,0)	34,40±13,33 31,93 (12-70)	>0.05
Kortizol	Ort±SS Ortanca(min-max)	18,57±6,63 16(13-38)	16,17±5,53 16,7(7-26)	15,16±6,3 13,9(7-25)	16,57±7,29 17,14(7-29)	>0.05
DHEAS	Ort±SS Ortanca(min-max)	709,85±584,9 ^a 521(285-2368)	861,36±579,64 798(121-2337)	804±564 768(198-2273)	2519,4±4083,7 ^b 1209(452-15978)	^a ile ^b <0.05
ACTH Stimülasyon Testi						
0.dk kortizol	Ort±SS Ortanca(min-max)	18,57±6,63 16(13-38)	16,17±5,53 16,7(7-26)	15,16±6,3 13,9(7-25)	16,57±7,29 17,14(7-29)	>0.05
30.dk kortizol	Ort±SS Ortanca(min-max)	29,11±5 27,9(21,1-37,4)	25,96±3,32 26,2(20-31)	27,3±5,73 26(19-37)	27,58±5,27 28,2(18-38)	>0.05
60.dk kortizol	Ort±SS Ortanca(min-max)	23,41±5,34 23,1(13,9-34)	20,86±4,52 22(13-27)	21,24±4,3 22,2(13-29)	21,43±4,52 20,7(15-32)	>0.05
90. dk kortizol	Ort±SS Ortanca(min-max)	18,9±5,24 17,2(10,5-30,9)	18,45±3,89 18,4(10-23)	16,59±3,4 16,5(10-20)	16,6±4,0 15,1(11-27)	>0.05
120.dk kortizol	Ort±SS Ortanca(min-max)	15,25±4,35 14,4(10-25)	13,6±3,04 14(7,8-19,8)	13,49±2,97 13,8(7,7-17,6)	13,23±4,22 12,7(8-25)	>0.05
Deksametazon Supresyon Testi						
Kortizol	Ort±SS Ortanca(min-max)	2,59±4,1 ^c 1,5(0,88-16,2)	1,01±0,2 ^d 0,9(0,56-1,48)	1,17±0,69 0,96(0,6-3,1)	1,24±0,73 1,08(0,56-3,33)	^c ile ^d <0.05
DHEAS	Ort±SS Ortanca(min-max)	498,93±378,2 ^e 294(111-1258)	562,43±406,2 411(63-1360)	570,85±349,41 464(152-1300)	1531,71±2173,21 ^f 986(231-9554)	^e ile ^f <0.05

20. FD alt tiplerinin 1 µg ACTH testine verdikleri kortizol yanıtları değerlendirildiğinde; tüm alt tiplerin kontrol grubundan ve birbirlerinden farksız oldukları görüldü. Tüm alt tipler kortizol pik yanıtını tıpkı kontrol grubu gibi 30. dakikada gösterdi. Alınan pik kortizol yanıtları da birbirinden farksız bulundu (**p>0.05**). (Tablo 17)

21. Yapılan diğer test olan 1 mg deksametazon supresyon testine alt tiplerin kortizol yanıtlarına bakıldığında, yanıtın normal ancak PDS hastalarında EAS hastalarından daha yüksek ve anlamlı supresyon yanıtı olduğu tespit edildi (**p<0.05**). Diğer bir deyişle EAS hastalarında deksametazona PDS hastalarına göre körelmiş bir yanıt elde

edilmiştir. EAS alt tipinin supresyona kortizol yanıtları ise kontrol grubundan farksız bulundu (**p>0.05**). (Tablo 17)

22. Deksametazon ile supresyona alınan DHEAS yanıtları karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre EAS hastalarında anlamlı olarak daha düşük DHEAS seviyeleri bulunmuştur (**p<0.05**). Grupların kendi aralarında karşılaştırılmasında ise anlamlı fark bulunmadı (**p>0.05**). (Tablo 17)

23. Alt tiplerin depresyon skorları açısından karşılaştırılmasında her üç alt grubun da kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek skorları olduğu görüldü (**p<0.05**). Grupların kendi arasında karşılaştırılmasında ise PDS hastalarında ortalama depresyon skoru EPS hastalarının skorundan daha yüksek olarak saptandı (**p<0.05**). Bu sonuç PDS hastalarında depresyon riskinin diğer hastalardan daha yüksek olduğunu düşündürdü. (Tablo 18)

24. Durumluk kaygı puanlarına bakıldığında tüm alt tiplerin puanları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (**p<0.05**). Kendi aralarında karşılaştırıldıklarında ise gruplar arasında kaygı skoru farklılığı saptanmadı. (Tablo 18)

25. Sürekli kaygı puanları açısından elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde ise yine tüm alt tip gruplarında kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek puanlar elde ettikleri görüldü (**p<0.05**). (Tablo 18)

26. Yaşam kalitesini değerlendirmek için uygulanan SF-36 ölçeğinin alt tip grup özelliklerine bakıldığında EAS grubundaki hastalar SF-36 parametrelerinden ağrı ve genel sağlık algısı için kontrol grubundan daha düşük puanlar elde etmişlerdir (**p<0.05**). Bu iki parametre için gruplar arasında ise fark saptanmamıştır.

Tablo 18. FD alt tiplerindeki hastaların depresyon, kaygı ve yaşam kalitesi puanları.

BDÖ, Durumluk-Süreklilik Kaygı ve SF-36 Puan Değerleri		FD Alt Tipleri			Kontrol (n=17)	p
		EAS (n=13)	PDS (n=14)	EAS + PDS (n=13)		
Beck Depresyon Ölçeği	Ort±SS Ortanca(min-max)	16,15±7,71 ^a 16(4-29)	25,14±10,15 ^b 24(7-42)	18,61±9,56 ^c 16(7-33)	6,88±4,42 ^d 5(2-17)	^{a, b, c ile d ve a ile b} <0.001
Durumluk kaygı puanı	Ort±SS Ortanca(min-max)	43±10,5 ^e 41(22-55)	46,92±8,8 ^f 44(36-65)	43,7±11 ^g 45(30-64)	31,8±9 ^h 29(20-48)	^{e, f, g ile h} <0.001
Süreklilik kaygı puanı	Ort±SS Ortanca(min-max)	51,46±8,7 ⁱ 53(35-65)	56,78±8 ^j 58,5(41-68)	50,53±8,18 ^k 50(40-60)	39,7±9,8 ^l 37(22-54)	^{i, j, k ile l} <0.001
SF-36						
Fiziksel işlevsellik	Ort±SS Ortanca(min-max)	69,61±18,9 70(30-100)	54,7±28,68 ^m 58,5(0-100)	61,53±22,3 ⁿ 65(25-100)	87,3±19,1 ^o 95(30-100)	^{m ve n ile o} <0.001
Fiziksel rol sınırlamaları	Ort±SS Ortanca(min-max)	44,23±37 50(0-100)	28,5±36,5 ^p 12,5(0-100)	40,38±36,13 50(0-100)	73,5±39 ^r 100(0-100)	^{p ile r} <0.05
Ağrı	Ort±SS Ortanca(min-max)	53,5±20,6 ^s 51(20-84)	50,71±25,4 ^t 52(0-100)	50,69±20,1 ^u 51(24-84)	80,9±24,6 ^v 84(32-100)	^{s, t, u ile v} <0.05
Genel sağlık algısı	Ort±SS Ortanca(min-max)	42,92±13,82 ^y 45(25-72)	40,42±9,3 ^z 40(25-57)	48,6±13,2 ^{aa} 45(30-70)	68,5±23,2 ^{ab} 62(40-100)	^{y, z, aa ile ab} <0.001
Enerji/sağlık	Ort±SS Ortanca(min-max)	43±20,87 45(0-70)	25±20 ^{ac} 22,5(0-60)	41,92±23 ^{ad} 23,4(10-90)	65±16 ^{ae} 75(40-80)	^{ac ve ad ile ae} <0.001
Sosyal işlevsellik	Ort±SS Ortanca(min-max)	72,11±19,8 75(25-100)	48,2±32,8 ^{af} 50(0-100)	57,6±24,7 ^{ag} 50(25-100)	83±24,5 ^{ah} 100(25-100)	^{af ve ag ile ah} <0.05
Duygusal rol sınırlamaları	Ort±SS Ortanca(min-max)	43,59±36,98 33,34(0-100)	30,9±38,0 16,6(0-100)	33,3±33,3 33,3(0-100)	64,7±44,8 100(0-100)	>0.05
Ruh sağlığı	Ort±SS Ortanca(min-max)	56,6±18,9 60(16-88)	46±20 ^{ai} 38(20-96)	56,3±23,8 64(20-88)	70,3±12,4 ^{aj} 76(48-84)	^{ai ile aj} <0.05

27. PDS grubundaki 14 hastanın SF-36 parametrelerine bakıldığında duygusal rol sınırlamaları hariç diğer tüm parametrelerde kontrol grubundan anlamlı derecede düşük puanlar elde ettikleri saptandı (**p<0.05**). (Tablo 18)

28. Her iki grubun özelliklerini gösteren 13 kişilik grubun analizinde fiziksel işlevsellik, fiziksel rol kısıtlamaları, ağrı, genel sağlık algısı, enerji/canlılık ve sosyal işlevsellik parametrelerinde kontrol grubundan anlamlı düşük puanlar elde ettikleri bulundu (**p<0.05**). Bahsedilen parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 18)

29. Hasta grubu içerisinde depresyon skorunu karşılayarak depresif tanısı alan 24 kişilik depresif hasta grubunun depresif olmayan hastalardan oluşan 16 kişi ve kontrol grubundaki 17 kişi ile karşılaştırılmasında; gruplar arasında bazal ACTH, kortizol ve ACTH stimülasyonuna alınan kortizol yanıtları açısından fark bulunmadı (**p<0.05**). Bazal DHEAS seviyeleri ise hem depresif olan hem de olmayan hastalarda kontrol

grubundan anlamlı düşük bulundu (**p<0.05**). Deksametazon supresyonu sonrası bakılan DHEAS seviyeleri arasındaki fark ise sadece depresif hasta grubu ile kontrol grubu arasında devam ediyordu (**p<0.05**).

30. Depresif hasta grubunda SF-36 yaşam kalitesi parametrelerinden ağrı hariç diğer tüm parametrelerde elde edilen puanlar, hem depresif olmayan gruptan hem de kontrol grubundan anlamlı derecede düşüktü (**p<0.05**). Ağrı ise hem depresif hem de depresif olmayan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (**p<0.05**).

5. TARTIŞMA

Dispepsi, karnın üst-orta kısmında sürekli veya tekrarlayan tarzda ağrı veya huzursuzluk şeklinde tarif edilmektedir. Fonksiyonel Dispepsi, 2006 yılında düzenlenen Roma III kriterlerine göre, epigastrik bölgede ağrı, yanma, erken doyma veya yemek sonrası rahatsız edici dolgunluk hissi olması olarak tanımlanmıştır. Bu kriterlerden bir veya daha fazlası en az 6 ay önce başlamış ve son 3 aydır devam ediyor olmalıdır. Roma toplantısında FD alt tiplerinin tanımları ve kriterleri de değiştirilmiştir. Yeni alt tipler epigastrik ağrı sendromu ve postprandiyal distres sendromu olarak isimlendirilmiştir. Bu alt tiplerin önemleri henüz araştırılmaktadır. Şikayetleri açıklayabilecek yapısal bir anormalliğin dışlanması için üst GİS endoskopisinin dahil olduğu tetkiklerin yapılmış olması da istenmektedir.

Dispepsi, batı toplumlarında yetişkin nüfusun yaklaşık % 25-40'ında görülmektedir. Ülkemizde değişik merkezlerce yapılan prevalans çalışmalarında çalışmaya alınan olguların %30,8'inde dispeptik yakınmalar olduğu, 6 aylık dönemdeki prevalans ise %62,2 bulunmuştur. Kayseri il merkezinde yapılan dispepsi prevalans çalışmasında oran %42,3 bulunmuştur.

Fonksiyonel dispepside öne sürülen başlıca patofizyolojik mekanizmalar; çevresel faktörler (diyet, sigara, alkol, çay, kahve, NSAİİ vb.), gastrik asit sekresyonu, gastrointestinal aşırı duyarlılık, gastroduodenal motilite bozukluğu, H. pylori, geçirilmiş enfeksiyonlar, duodenal inflamasyon, otonomik disfonksiyon, hormonal değişiklikler, genetik yatkınlık ve psikososyal faktörler olarak belirtilmiştir. Çalışmalar; öğüne bozulmuş gastrik uyum, gecikmiş gastrik boşalım, gastrik distansiyona artmış

duyarlılık, yağlara ve aside değişmiş duodenal duyarlılık, proksimal midede postprandiyal fazık kasılma eksikliği gibi patofizyolojik faktörleri araştırmaktadır (6). Hangisinin daha etkili olduğu bilinmemektedir.

FD'nin olası nedenlerinin çok oluşu ve muhtemelen bir kaçının iç içe geçmiş şekilde etiyolojide rol alması tedavinin planlanmasında ve tedaviye alınan yanıtta belirleyici olmaktadır. Yayınlanan kılavuzlar üst endoskopinin, özellikle yaşı 55 ve üstünde olup alarm semptomlarını gösteren hastalara ilk seçenek olarak uygulanmasını önermektedirler. Bu şartları sağlamayan hastalara gösterdikleri H. pylori özelliklerine göre H.pylori eradikasyon tedavisi ya da ampirik asit supresyon tedavisi uygulanması, üst endoskopi seçeneğinin ise uygulanan tedaviye rağmen şikayetleri devam eden hastaların tekrar değerlendirilmesi sonrası düşünülmesi önerilmektedir (64).

Asit inhibisyonu yapan başlıca ilaçlardan antiasitlerin etkinliği gösterilememiş olmasına rağmen diğer asit inhibe edici ilaçlar olan PPI ve H₂RA'nın tedavide kullanılması, plasebodan etkili bulunmuştur. Bu nedenle ampirik tedaviye bu ilaçlarla başlanması uygun olmaktadır. Günümüzde kullanımına izin verilen az sayıda prokinetik etkili ilaç olup faydaları kısıtlı bulunmuştur. Denenen başlıca prokinetik etkili maddeler domperidon, sisaprid, metoklopropamid, itoprid, tegaserod ve mosaprid olup bir kısım prokinetik yan etkilerinden dolayı kullanımdan kaldırılmıştır. Antidepresanların bu hastalıkta kullanılabilirliği, psikiyatrik durumla birlikteliğin sık görülmesi ve bu ilaçların bağırsak sensorimotor fonksiyonları ile viseral uyarının santral algılanmasına faydalı olduğu hipotezine dayandırılmaktadır (138). FD hastalarında H. pylori eradikasyon tedavisinin özellikle uzun dönem yararlı etkilerinden dolayı uygulanması önerilmektedir. Hastalar alternatif tedavi yöntemlerinden de zaman zaman fayda görmektedirler. İberogastın yaşam kalitesi üzerine yararlı etkileri görülmüştür (88).

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar olan FD, İBS ve eroziv olmayan reflü hastalığı semptomlarının iç içe geçmiş biçimde birlikte görülebileceği unutulmamalıdır. Örtüşen semptomlar ve olası birçok patofizyolojik etkenin benzerliği, FD ve İBS'nin aynı bozukluğun farklı klinik sunumları olabileceğini düşündürmektedir. Yapılmış toplum bazlı geniş olgu çalışmaları, İBS olgularının yaklaşık 1/3 – 2/3'ünde FD semptomlarının da görülebileceğini göstermiştir (138). Öğünlere abartılı motor yanıt, gecikmiş gastrik boşalma, anormal ince bağırsak ve kolon geçişi bu iki hastalığın alt tiplerinde birlikte

görülebilmek ve ikisine de özgü değildirler. Eşlik eden psikiyatrik özellikler de benzerdir. Eroziv olmayan reflü hastalığı da FD'ye benzer şekilde normal endoskopi bulguları gerektirmektedir. Bu hastalıkta özofagus içinde asit bulunmasına bağlı tipik GÖRH semptomları olmasına karşın endoskopide özofageal mukozada görülebilir hasarlanmanın olmaması tipiktir. Reflü semptomlarıyla gelen hastaların %50'sinden fazlasında yapılan endoskopide, görülebilir mukozal erozyon yoktur. Bu iki fonksiyonel durumun (FD ve eroziv olmayan reflü hastalığı) toplumda görülen GÖRH'nın %70'ini oluşturduğu iddia edilmektedir (32). Bu örtüşme durumlarının tespit edilmesi tedavi seçeneklerinde alternatif seçimler sağlayabilir.

Toplum çalışmalarında sigara içenlerde dispeptik semptomların daha fazla olduğu ileri sürülmektedir (139). Talley ve ark. yaptığı çalışmada FD'li hastalarda alkol, NSAİİ ve sigara kullanımının dispepsi prevalansını artırmadığı bildirilmiştir (3). Sigara içiminin infeksiyon sonrası ortaya çıkan fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda da rol oynayabileceği gösterilmiştir (139). Bizim çalışmamızda FD'li hastaların %52,5'i sigara içiyordu. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sigara içimi anlamlı derecede farklıydı ($p<0.05$). Sigaranın dispepsi için bir risk faktörü olduğu konusunda bilgiler çelişkili olsa da çalışmaların çoğunda sigara bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu nedenle sigara içen FD hastalarına öncelikle sigarayı bırakmaları önerilmelidir.

Stres ve anksiyete yapılmış çalışmalarda FD ile yakın ilişkili bulunmuştur. Mönnikes ve ark.'nın yaptığı, stres ve anksiyetenin fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların patofizyolojisinde önemli olabileceğini gösteren bir çalışmada, akut ya da kısa süreli stresin gastrik boşalmayı baskıladığı ve kolonik geçişi uyardığından söz edilmektedir. Stresin neden olduğu bu değişikliklerin, stres ilişkili fonksiyonel gastrointestinal hastalığı olanlarda dispeptik semptomların patofizyolojisinde rol oynayabileceği, dışkılama sıklığı ve kıvamında değişikliklere yol açabileceği düşünülmektedir. Aynı çalışma, beyinde CRH salınışıyla uyarılan CRH reseptörlerinin, santral sinir sistemi aracılığı ile meydana gelen ve stres ile ilişkili üst GİS'de inhibisyona, alt GİS'de ise stimülasyona yol açan önemli bir rol oynadığını belirtmektedir. CRH-2 reseptörleri gastrik boşalmayı yavaşlatmakta, CRH-1 reseptörleri ise stresin kolonik bulgularına neden olmaktadır. Endojen serotonin ise strese yanıt olarak periferik dokularda salgınmakta ve 5-HT₃ reseptörleri üzerinden CRH'un kolon motilitesini uyarıcı etkilerini ortaya çıkarmaktadır (60). Stresin santral yönetiminde önemli görevleri olan CRH'nın

periferik etkilerinin ortaya çıkmasında aynı aksın diğer hormonlarının da etkisi olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle aksın incelenmesi yeni bilgiler elde edilmesine yardımcı olabilir görünmektedir.

van den Elzen ve ark. sağlıklı gönüllülerde damar içi CRH infüzyonu ile stres benzeri durum oluşturarak gastrik fundus tonusunda değişiklik olup olmadığına bakmışlardır. İnfüzyon sonrası fundus bazal tonusunda azalış ve kortizol seviyesinde artış saptanmıştır. Sağlıklı denekler üzerinde bu değişikliklerin dispeptik semptomları başlatmadığı sonucuna varılmıştır (140). Ancak dispeptik hastalarda aynı uygulamanın semptomları nasıl etkileyebileceği konusunda fikir belirtilmemiştir. İBS'ü olan kadın hastalarda yapılan bir diğer çalışmada sempatik sinir sistemi aktivasyonu gösterebilecek idrar katekolamin düzeylerinin sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Yine aynı hasta grubunda idrar kortizol düzeylerini de yüksek bulunmuştur (141).

Ehlert ve ark.'nın fonksiyonel gastrointestinal hastalığı (İBS, FD ya da her ikisi birden) bulunan 30 hasta ile yaptığı çalışmada hastalar, ölçülen sabah tükürük kortizol düzeyine göre gruplara ayrılmıştır. Düşük tükürük kortizol seviyesi olanlarda ağrı algılanmasının diğer hastalardan yüksek olduğu bulunmuştur. Kortizol seviyesi yüksek olanlarda ise depresyon oranı yüksek bulunmuştur (142). Bu çalışma fonksiyonel gastrointestinal hastalığı bulunanlarda HPA aks değişiklikleri ile ilişkili olabilecek kortizol düzeyi farklılıklarının bulunabileceğine işaret etmesi açısından önemlidir.

Chang ve ark. tarafından İBS'li 41 hasta ve 25 sağlıklı kadın üzerinde yapılan, HPA aksı inceleyen çalışmada 24 saat boyunca saatlik plazma ACTH ve kortizol seviyeleri ölçülmüştür. Toplanan bir günlük ACTH seviyelerinin aldığı ortalama en düşük değer, hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Aynı hasta grubunun günlük kortizol seviyeleri incelendiğinde ise yükselme eğiliminde olan ancak kontrol grubuyla fark saptanmayan kortizol seviyeleri olduğu gözlenmiştir (143). Gösterilen bu sonuç, fonksiyonel gastrointestinal bozukluklardan olan İBS hastalarında, yükselme eğiliminde olan kortizol seviyelerine rağmen körelmiş ACTH yanıtı bulunması nedeniyle HPA aks regülasyonunda bir bozukluğu destekler görünmektedir. Hipofizden ACTH salınımı, hipotalamustaki paraventriküler çekirdekten salgılanan CRH (CRH-1 reseptörleri yoluyla) ve AVP (V1B reseptörleri yoluyla) üzerinden

uyarılmaktadır. Kortizol ise aynı çekirdek, hipofiz bezi ve hipokampus üzerinde bulunan, mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörleri yoluyla negatif feedback etkisini gösterir (94). Çalışmada bulunan körelmiş ACTH yanıtları, artmış kortizolün neden olduğu negatif feedback sonucu CRH reseptörleri düzeyinde baskılanmanın bir sonucu olabilir.

Bu çalışmanın bir diğer kolunda İBS hastası 10 kadın ve kontrol grubundaki 10 kadında, bazal ölçüm dışında sigmoidoskopiden hemen sonra ve 10. ile 20.dakikalarda plazmada kortizol, ACTH, adrenalin ve noradrenalin seviyelerine bakılmıştır. Hasta grubunda işlem sonrası kortizol seviyesi kontrol grubundakilerden yüksek bulunmuştur. Noradrenalin seviyeleri hastalarda işlemden hemen sonra yükselme gösterip on dakika sonra normal seviyelerine dönmüştür. ACTH ve adrenalin seviyelerinde ise anlamlı değişim olmamıştır (143). İşlemden sonra artan kortizol seviyelerinin negatif feedback etkiyle ACTH düzeylerini baskılaması beklenebilirdi.

Mishra ve ark.'nın yaptığı İBS'lu hastalarda sabah bazal kortizolünün ölçüldüğü çalışmadaysa kontrol hastalarıyla fark bulunmamıştır (144).

Böhmelt ve ark., fonksiyonel gastrointestinal hastalığı (FD, İBS veya her ikisi birden) bulunan 30 hasta ve 24 sağlıklı kontrolde, bazal ve uyarılmış HPA aksı araştırmayı amaçlayan bir çalışma yapmışlardır. Uyandıktan sonraki ilk bir saat içerisinde 15 dakikada bir ve bir gün boyunca çeşitli zamanlarda bazal tükürük kortizol seviyeleri bakılmıştır. Aynı işlemler farklı bir zamanda aynı hasta ve kontrol grubuna, bir önceki gece 0,5 mg oral deksametazon verildikten sonra tekrarlanmıştır. Bazal tükürük kortizol seviyeleri uyanma sonrası hasta grubunda anlamlı düzeyde olmasa da kontrol grubundan hafifçe düşük saptanmıştır. Bu farklılık uyanıklığın birinci saatinde ise anlamlı bulunmuştur. Varyans analizi yapıldığında ise hasta grubunda hem bir saatlik hem de gün boyu ölçülen tükürük kortizol seviyeleri, kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Uyanıklığın ilk saatinde deksametazon supresyonu sonrası bakılan tükürük kortizol seviyeleri ise her iki grupta normal olarak baskılanmıştır. Bir gün boyunca yine tükürük ölçüm yöntemiyle yapılan bazal kortizol seviyesi ölçümlerinde hastalar anlamlı düşük kortizol seviyeleri ile güne başlamışlarken gün içerisindeki diğer ölçümlerde iki grup benzer düzeylere ulaşmaktadır. Deksametazon supresyonu sonrası ise tükürük kortizol seviyeleri hem hasta hem de kontrol grubunda günboyunca

baskılanmış bulunmuştur. Uyarılmış HPA aksı için aynı çalışmada CRH uygulamasına ACTH yanıtına bakılmıştır. Bazal ACTH seviyeleri hasta ve kontrol grubunda benzer bulunurken 120. dakika sonuna kadar bakılan altı ACTH seviyesinin varyans analizinde hastalarda CRH'ya ACTH yanıtı kontrollerden düşük bulunmuştur. CRH uygulaması sonrası (20., 30., 45., 60., 90., 120. dakikalarda) hem tükürükte hem de plazmada bakılan kortizol seviyelerinin analizinde hastalar her iki örnekte de düşük kortizol yanıtları vermişlerdir (145). Gün başlangıcında ve gün içinde bakılan ve düşük bulunan tükürük kortizol seviyeleri, fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda HPA aks aktivitesinin baskılanmış olduğunu gösterebilir. CRH uygulaması sonrası hastalarda kontrollerden daha az ACTH yanıtı alınması hipofiz düzeyinde CRH reseptörlerinin duyarlılığı ya da sayısında bir azalmanın göstergesi olabilir. CRH duyarlılığının azalması endojen CRH üretiminde artış sonucu olmuş olabilir. CRH düzeylerinde artış olması daha önce bahsedildiği gibi fonksiyonel gastrointestinal hastalıkların başlamasına yol açabilir. Bu çalışmada elde edilen düşük ACTH ve kortizol seviyeleri eğer adrenal bezler karşılayabilecek olmasa adrenal yetmezlik lehine yorumlanabilir. Ancak uyanma sonrası bakılan kortizol seviyeleri hasta grubunda adrenal kapasitenin olduğunu göstermektedir.

FD'nin stres, anksiyete ve depresyonla sık birliktelik göstermesi, öne sürülen mekanizmalar bu hastalarda HPA aks fonksiyonlarının araştırılmasının ve HPA aksının FD ile ilişkisinin ortaya konmasının uygun olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce sadece FD hastalarında bu aksı inceleyen çalışma yapılmamıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundakilere HPA aksını incelemek amaçlı 1 µg ACTH stimülasyon testi ve bir gecelik deksametazon supresyon testi yapıldı. Çalışmaya alınanların tümünde plazma bazal kortizol, ACTH ve DHEAS seviyeleri bakıldı. Deksametazon supresyon testinde hastalardan hem sabah kortizolü hem de DHEAS seviyesi ölçüldü.

Hasta grubunda tespit edilen ortalama serum bazal kortizol seviyeleri normal sınırlardaydı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında bulunan fark anlamsızdı ($p>0.05$). FD alt tipleri için bakılan değerler de kontrol grubuyla farklı değildi. Bu sonuç FD'li hastalarda kontrol grubundakilere benzer oranda adrenal aktivite olduğunu ve HPA aksın çalıştığını gösterir bir bulgu olarak kabul edildi.

Tespit edilen adrenal aktivitenin, 1 mg deksametazon supresyon testiyle baskılanıp baskılanmayacağı değerlendirildi. Çalışmamızda, bir gecelik 1 mg deksametazon supresyon testi sonrası hasta ve kontrol gruplarında sabah kortizol seviyeleri bakıldı. Bulunan ortalama suprese kortizol seviyeleri normaldi ve kontrol grubuyla arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). FD alt tiplerinin kendi aralarında ve kontrol grubuyla karşılaştırmasında ise; deksametazon ile EAS grubundaki hastalarda, PDS grubundaki hastalardan anlamlı derecede daha az kortizol supresyonu cevabı (körelmiş yanıt) alındığı görüldü ($p<0.05$). Bu sonuç bize FD ve FD alt tiplerindeki hastalarda glukokortikoid ile kontrol grubundakine benzer oranda yeterli adrenal supresyonun yapılabildiğini, EAS alt tipindeki hastaların hipotalamus, hipofiz ve hipokampus bölgesinde bulunan glukokortikoid reseptörleri üzerinden yürütülen feedback mekanizmasının PDS alt tipindeki hastalardan daha az uyarılabilir olduğunu gösterebilir.

Bizim çalışmamızda bazal ACTH seviyeleri hem hasta hem de kontrol grubunda birbirinden farksız ve normal bulundu ($p>0.05$). FD alt tiplerinin kendi aralarında ve kontrol grubuyla karşılaştırılmasında da benzer sonuçlar elde edildi. Bakılan bazal kortizol seviyelerinin de benzer ve normal olması hasta ve kontrol gruplarında hipotalamik CRH, hipofizden adrenal bezi uyatabilecek ACTH ve adrenal bezlerden kortizol salınışının olduğu, ayrıca ACTH'ü baskılayacak seviyede yüksek kortizol salgılanmadığı düşünüldü.

1 µg ACTH stimülasyon testine hem FD grubunda hem de kontrol grubunda 30., 60., 90. ve 120. dakikada alınan kortizol yanıtları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). İki grubun bazal kortizol değerleri normal bulunmuştu. Her iki grupta da ACTH sonrası pik kortizol yanıtları 30.dakikada tespit edildi. Bu değerler hasta grubunda $27,43\pm4,82$ ve kontrol grubunda $27,58\pm5,27$ idi. Pik kortizol düzeyleri açısından gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Alt grupların analizinde de fark yoktu ($p>0.05$). Test boyunca bazal değerler dahil herhangi bir kortizol değerinin >18 µg/dl bulunması normal adrenal aktivitenin kanıtı olarak alındı. Hasta ve kontrol grubunun tamamında adrenal yetmezliğin tespitinde oldukça duyarlı bir test olan 1 µg ACTH stimülasyon testine yanıtın yeterli olması, ölçülen bazal ACTH ve kortizol düzeylerinin normal oluşu hiçbir grup üyesinde primer veya sekonder adrenal yetmezliğin olmadığını düşündürdü.

Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar olan irritabl barsak sendromu ve fonksiyonel dispepsi tanısı olanlarda anksiyete ve depresyon oranı yüksek bulunmuştur (146-148). da Silva ve ark.'nın 348 dispepsi hastasının depresyonla ilişkisini araştırdığı bir çalışmada FD hastalarının yaklaşık %30'unda depresyon saptanırken bu oran organik dispepsisi olanlarda %11,2 olarak bulunmuştur (149). Çalışmamızda hastalara anket yöntemiyle uygulanan Beck Depresyon ölçeği uygulanmasıyla elde edilen puanlar kullanıldı. 17 üzerinde puan alan hastalara depresyon tanısı kondu. Depresyon oranı %60 (24 hasta) gibi yüksek bir oranda bulundu.

Depresyon puanlarının FD alt tipleri arasında dağılımına bakıldığında alt tipler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Her üç FD alt tip gruplarının kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek depresyon oranı gösterdikleri görüldü ($p<0.05$). PDS grubundaki hastalarda ortalama depresyon skoru $25,14\pm10,15$ olup diğer gruplardan (EAS ve EAS+PDS) ve kontrol grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Alt tiplerde depresyon oranı yüksek bulunduğu halde PDS grubundaki hastaların depresyona diğer gruptakilerden biraz daha yatkın oldukları söylenebilir. Alt tipler içerisinde 14 hastanın bulunduğu PDS grubunda 12 hastanın (%85,7) depresif bulunması da bu tezi destekler niteliktedir. Yine bu grupta deksametazon supresyon testine yeterli yanıt olduğu halde EAS grubundan daha fazla suprese kortizol düzeyi bulunması feedback merkezlerinin reseptör düzeyinde glukokortikoidlere duyarlılığının artmasının bir sonucu olabilir. Normal ölçülerde bir öğünden sonra rahatsızlık, erken doyma, dolgunluk hissi gibi dispeptik yakınmaların ön planda olması depresyon riskini artırıyor olabilir.

Üst Gİ semptomların yaşam kalitesini bozduğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Peptik ülser ve FD nedeni ile doktora başvuran hastaların kontrol grubuna göre yaşam kalitesinin azaldığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (6, 7). SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin kullanıldığı bir diğer çalışmada FD'li hasta grubuyla kronik karaciğer hastalığı olan bir grup hasta karşılaştırılmış, FD hastalarında yaşam kalitesi anlamlı derecede azalmış bulunmuştur (150). Çalışmamızda genel popülasyon incelemelerinde kullanılmak üzere tasarlanmış bir yaşam kalitesi ölçeği olan SF-36 kullanıldı. Sekiz parametre ile ayrıntılı olarak değerlendirilen yaşam kalitesi puanları tüm parametrelerde, FD'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). FD alt tiplerinin analizinde PDS hastalarında duygusal rol

kısıtlamaları dışındaki tüm SF-36 parametrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı sonuç elde edilirken ($p<0.05$) EAS hastalarında ağrı ve genel sağlık algısı dışında diğer parametrelerde anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). PDS grubunda hem depresyon oranının yüksek (%85,7) hem de yaşam kalitesi parametrelerinin çoğunun (8’de 7) bozulmuş bulunması bu kronik durumun hastaların yaşam kalitesiyle birlikte duygu durumunu da önemli derecede etkilediği şeklinde yorumlanabilir. Elde edilen sonuçlara göre FD semptomlarının hastaların tamamında yaşam kalitesini önemli derecede azalttığı düşünüldü.

Çalışmamızda FD ve kontrol gruplarında durumluk-sürekli kaygı ölçeği ile anksiyete durumları araştırılmıştır. Durumluk kaygı, bireyin içinde bulunduğu stresli durumdan dolayı hissettiği öznel korkuyu, sürekli kaygı ise bireyin kaygı yaşantısına olan yatkınlığını ifade eder. Çalışmamızda hasta grubunda durumluk ve sürekli kaygı puanları ortalaması sırasıyla 44,6 ve 53,0 olarak bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre her iki kaygı ölçeği ile bulunan puanların ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). FD alt tiplerinin analizinde de her üç tipin elde edilen durumluk ve sürekli anksiyete puanları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). PDS hastalarında diğer alt tiplerle karşılaştırıldığında anlamlı olmayan ancak yüksek anksiyete skorları olduğu görüldü. Bu bulgu FD hastalarında ve özellikle yemek sonrası dolgunluk ve/veya erken doyma gibi şikayetleri olanlarda anksiyetenin FD’si olmayanlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Erişkinlerde DHEA ve bunun sülfatlanmış metaboliti olan DHEAS, adrenal korteks, genital organlar olan over ve testislerde de sentezlenir. Bu bölgelere ek olarak beyinde de sentezlendiğini, beyin fonksiyon ve gelişimde rolü olduğunu düşündüren kanıtlar vardır.

Dolaşımdaki DHEAS seviyeleri yaşla birlikte basamaklı olarak azalmaya başlar. Bu azalma oranı 40 yaşından sonra erkeklerde yılda %1–4, kadınlarda ise %2’dir (126). Hasta grubumuzda erkekler ve kadınlar için yaş ortalaması sırasıyla 48,7 ve 41,3 bulundu. Erkek ve kadınlarda bulunan plazma DHEAS ortalamaları ise yine sırasıyla 942,5 ng/ml ve 644,4 ng/ml idi. Hastaların yaş ortalamalarıyla beklenen yaklaşık DHEAS seviyeleri erkekler için 1800–1900 ng/ml, kadınlar için 1000–1100 ng/ml

olarak belirlendi (127). Görüldü ki hem kadın hem de erkek hastalarımızda saptanan ortalama DHEAS seviyeleri yaşa göre beklenen değerlerin neredeyse yarısı kadardı.

FD alt tiplerinin DHEAS düzeyi açısından karşılaştırılmasında EAS grubundakilerin kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bazal DHEAS seviyeleri gösterdiği görüldü ($p<0.05$). Yine aynı grubun depresyon ve anksiyete puanları da kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). .

DHEAS'ın beyindeki etkileri incelendiğinde inhibitör mediyatör olan gama-aminobutirik asitin antagonisti gibi davrandığı görülmektedir. Ayrıca depresyon tedavisinde önemli bir hedef olan beyindeki ve özellikle hipotalamik bölgedeki serotonin seviyesini artırdığı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. DHEA'un uyarıcı etkili maddelerin (ecstasy) bağlandığı N-metil-D-aspartat reseptörüne bağlanıp benzer bir etki ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Gama-aminobutirik asit ve serotonin reseptörleri, ruh durumu ile ilişkili reseptörler olarak bilinmekte olup antidepresan etkileri için reçetelenen benzodiazepinler ve serotonin geri-alım inhibitörlerinin hedefleridirler (127). DHEA ve DHEAS'ın yukarıda bahsedilen etki mekanizmaları bu hormonların reseptör düzeyinde antidepresif etki gösterebileceği düşüncesini desteklemektedir.

Yapılmış birçok çalışma, azalmış serum DHEAS seviyelerinin hayat memnuniyetinde azalma, psikososyal stres ve fonksiyonel kısıtlanmalar ile ilişkili olduğunu söylemektedir. Ayrıca düşük DHEAS düzeyleri, kişisel stres ve anksiyete ile de ilişkilendirilmiştir. Ölçülen yüksek DHEAS seviyelerinin erkeklerde fonksiyonellikte, bağımsız biçimde yaşam isteğinde artma ve organik beyin sendromunda azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Genel olarak insanların yaşamdan aldıkları keyfin ve yaşam kalitesinin artmasını sağlamakta gibi görünmektedir (128, 129)

DHEAS seviyeleri ile depresyon arasındaki ilişki, sonuçlarına göre birbiriyle çelişen birçok çalışmadan dolayı karmaşık görünmektedir. Günlük işlerini yapabilen 70-79 yaşları arasında 2855 erkek ve kadında yapılan bir çalışmada depresyon ile total, serbest testosteron ve DHEAS arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırmaya alınan hastaların depresif durumları bir skala kullanılarak test edilirken hormon seviyeleri de ölçülmüştür. Depresyon oranı yüksek olanlarda DHEAS seviyelerinin düşük bulunması araştırmaya alınan kadın ve erkeklerde DHEAS seviyelerinin depresif semptomlarla

ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (131). Amerikalı 244 gönüllü zenci kadın üzerinde yapılmış bir çalışmada yüksek DHEAS düzeylerinin düşük depresyon oranları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (130). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise depresyon tanısı almış 43 kadın hasta ile sağlıklı 22 kişiden oluşan kontrol grubunda antidepresan tedavi verilmeden önce ve 6 ile 10 hafta arası değişen sürelerde değişik antidepresan ilaç tedavisi uygulandıktan sonra, gecelik deksametazon supresyon testi ile bazal plazma DHEAS seviyeleri çalışılmıştır. Çalışmada hasta grubunda bazal kortizol seviyeleri normal bulunurken supresyon testine sağlıklı gruptan daha körelmiş bir kortizol yanıtı verdikleri görülmüştür. DHEAS düzeyleri ise hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunurken tedavi sonrası bakılan DHEAS düzeylerinde düşme saptanmıştır. DHEAS'ın hasta grubunda yüksek bulunmasının, seviyeleri normal bulunan ancak supresyon testine körelmiş yanıt elde edilen kortizolün bilişsel bozukluklar gibi zararlı etkilerini antagonize etmek için yüksek bulunduğu savunulmuştur (151). Çift kör, plasebo kontrollü yapılmış bir diğer çalışmada, depresyon tanısı almış hastalara altı hafta boyunca plaseboya karşılık DHEAS tedavisi verilmiştir. Çalışmanın sonunda depresyon tedavilerine eklenen DHEAS'ı kullanan grupta tedaviye cevabın plasebo grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur (152). Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar hastaların demografik farklılıkları, birlikte olan psikiyatrik ve organik hastalıkları, akut veya kronik strese maruz kalmaları, kullandıkları ilaçlar gibi sebeplerden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda HPA aks ile birlikte DHEAS ile FD ilişkisinin olup olmadığına da bakıldı. Bazal DHEAS seviyeleri kontrol grubunda hasta grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu (**$p<0.05$**). Hasta grubu içerisinde depresif olan 24 kişi ile depresif olmayan 16 kişinin DHEAS seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Hem depresif olanların hem de olmayanların DHEAS seviyeleri kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu (**$p<0.05$**). Ortalama değerlere bakıldığında depresif grubun depresif olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamsız ancak daha düşük DHEAS düzeyleri gösterdiği bulunmuştur. Bu durumda FD, DHEAS düzeylerinde anlamlı düşüşe neden olmakla birlikte eklenen depresyon düşüşe katkıda bulunuyor olabilir.

Deksametazon supresyon testine verilen DHEAS yanıtları değerlendirildiğinde, bazal ölçümlerde depresif hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı bulunan DHEAS farkının supresyon testi sonrası da devam ettiği görüldü (**$p<0.05$**). Ancak depresif

olmayan hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki bazal DHEAS farkı, supresyon testi sonrası devam etmiyordu. Bu bulgu depresif hastaların santral düzeyde steroid supresyonuna adrenal düzeyde DHEAS salınımı açısından daha duyarlı olabilecekleri şeklinde yorumlandı.

Depresif hasta grubunda durumluk ve sürekli kaygı ölçeği puanları, hem depresif olmayan hastalardan hem de kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu (**p<0.05**). Bununla birlikte yaşam kalitesini değerlendirme amaçlı yapılan SF-36 ölçeğindeki ağrı hariç diğer yedi parametrede depresif hastalar, hem depresif olmayan hasta grubuna hem de kontrol grubuna göre anlamlı düşük değerler göstermişlerdir. (**p<0.05**). Ağrı ise hem depresif hem de depresif olmayan hastalarda kontrol grubundan yüksek oranda saptanmıştır (**p<0.05**). Bu sonuçlar depresyonun eşlik ettiği FD hastalarında anksiyetenin de sıklıkla görülebileceğini, yaşam kalitesinin depresif hastalarda daha düşük olduğunu düşündürmüştür. Ağrı ise depresif olsun olmasın tüm FD hastalarında yaşam kalitesini etkileyen önemli bir şikayettir.

Literatürde fonksiyonel gastrointestinal hastalıklardan olan FD'de hipotalamopituitier-adrenal aksın incelendiği çalışma sayısı az olmakla birlikte bu hastalıkta depresyon ile DHEAS düzeylerindeki ilişkinin değerlendirildiği çalışma yoktur. Bu aksın fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda incelemesini amaçlayan, daha fazla sayıda hastanın alındığı yeni çalışmaların yapılması gereklidir.

Sonuç olarak; FD toplumda sık görülen bir sağlık problemidir. Ortaya çıkışından sorumlu tutulabilecek çok fazla patofizyolojik mekanizma söz konusudur. Bu hastalığın stres, anksiyete ve depresyon gibi durumlarla sık birliktelik gösteriyor olması strese cevapta en önemli merkez olan HPA aksının incelenmesinin doğru olacağını düşündürmüştür. Bulgularımız FD hastalarında HPA aksta kortizol açısından bir değişiklik olmadığı yönündedir. Sadece EAS alt tipinde deksametazon supresyonuna PDS alt tipine göre körelmiş bir yanıt elde edilmiştir. Bulunan sonuçlar çalışılan hasta grubu, ölçüm yöntemlerinin farklılığı (ardışık veya spot), ölçülen kortizolün tipi (tükürük veya plazma) ve eşlik edebilecek diğer hastalıklar gibi değişkenlerden ötürü farklılıklar göstermiş olabilir. DHEAS ise hasta grubunda ve EAS alt tipinde, kontrol grubuna göre hem bazal değerler hem de deksametazon supresyon sonrası bulunan değerler karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Depresif olmayan hastalarla

kontrol grubu arasında bazal DHEAS seviyeleri arasındaki anlamlı farkın deksametazon supresyonu sonrası devam etmemiş olması nedeniyle depresif hastaların santral steroid supresyonuna adrenal DHEAS cevabı açısından daha duyarlı oldukları düşünülmüştür. Tüm FD hastalarında tespit edilen düşük DHEAS seviyeleri ve yüksek depresyon birlikteliği, antidepresan tedavi, DHEA yerine koyma tedavisi ya da her ikisinin birlikte uygulanmasının bu hastalarda semptomların kontrol altına alınması ve yaşam kalitesinin artırılması açısından faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda FD hastalarının ACTH stimülasyon testine verdikleri kortizol cevaplarının zamansal değişimlerine bakıldığında, tüm dakikalardaki kortizol yanıtlarının kontrol grubundakine benzer olduğu görüldü.
2. Deksmetazon supresyon testine verdikleri kortizol yanıtları değerlendirildiğinde hasta grubunda kontrol grubundakine benzer suprese edilebilmiş kortizol yanıtları görüldü. Baskılanamayan hiperkortizolemik bir sonuç bulunmadı.
3. Çay, kahve, alkol, NSAİİ kullanımı ile FD hastaları arasında anlamlı bir ilişki bulunamazken sigara alışkanlığı dispeptik hastalarda yüksek bulundu.
4. FD hastalarının serum bazal ACTH ve kortizol düzeylerinin ortalama değerleri normal olgularınkine benzerdi.
5. Dispeptik olgularda SF-36 ile değerlendirilen yaşam kalitesi, tüm parametrelerde belirgin olarak düşük bulundu.
6. Hem durumluk hem de sürekli anksiyete açısından değerlendirildiğinde her iki anksiyete de FD hastalarında yüksekti.
7. Serum DHEAS seviyeleri hem bazal ölçümlerde hem de deksametazon supresyonu sonrası ölçülen değerlere bakıldığında bu iki ölçüm hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulundu.
8. Kırk hasta içerisinde Beck depresyon ölçeğine göre depresif olma durumu yaklaşık % 60 (24 hasta) olarak bulundu. Depresif ruh hali FD hastalarından en çok PDS'da görüldü.

9. Depresif hastaların HPA aks deęerlendirme testleri deęerlendirildięinde DHEAS'ın depresif hastalarda da belirgin dūşük olduęu saptandı. FD hastalarında depresyon, DHEAS dūşüklüęü ile gidiyor olabilir. Bu birliktelięin görüldüęü hastalarda bu hormonun yerine koyma tedavisi dūşünülebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 5(Suppl 2):37- 42.
2. Heading RC. Prevalance of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenreol* 1999;34(Suppl 231):3-8.
3. Talley NJ, Phillips SF. Non-ulser dyspepsia: potential causes and pathophysiology. *Ann Intern Med* 1988;108:865-79.
4. Torun E, Özbakir Ö, Gürsoy Ş, Başkol M, Yurci A. ve ark. Kayseri merkezinde dispepsi prevalansı ve çeşitli faktörlerle ilişkisi, 21. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, PB 08/5, Antalya, 2004.
5. Talley NJ. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:286-93.
6. Mimidis K, Tack J. Pathogenesis of dyspepsia. *Dig Dis* 2008;26:194-202.
7. Saad RJ, Chey WD. Current and emerging therapies for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(3):475-492.
8. Clayton RN. Short synacten test versus insulin stres test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: controversy revisited. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:147-149.
9. Dickstein G. The assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in pituitary disease: are there short cuts? *J Endocrinol Invest* 2003;26(Suppl 7):25-30.
10. Torun E, Özbakir Ö, Başkol M, Gürsoy Ş, Yurci A. ve ark. Dispeptik hastalarda yaşam kalitesi, 21. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi, Antalya, 2004.
11. Jones MP, Sharp LK, Crowell MD. Psychosocial correlates of symptoms in functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3(6):521-8.

12. Haug TT, Svebak S, Wilhelmsen I, Berstad A, Ursin H. Psychological factor and somatic symptoms in functional dyspepsia. A comparison with duodenal ulcer and healthy controls. *J Psychosom Res* 1994;38:281-91.
13. Locke GR, Talley NJ. Management of non-ulcer dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:279-86.
14. Talley NJ, Fung LH, Gilligan IJ, McNeil D, Piper DW. Association of anxiety, neuroticism, and depression with dyspepsia of unknown cause: a case-control study. *Gastroenterology* 1986;90:886-92.
15. Özden A, Sivri B. Dyspepsia. Türk Gastroenteroloji Vakfı yayını, Ankara, 1998:5-56.
16. Agreus L. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Eur J Surg* 1998;583:60-6.
17. Knill-Jones RP. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:17-24.
18. Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1376-81.
19. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ* 1989;298:30-2.
20. Talley NJ, Zinmeister AR, Schleck CD, Melton LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-68.
21. Goh KL, Parasakthi N, Peh SC, Wong NW. et al. Helicobacter pylori infection and non-ulcer dyspepsia: the effect of treatment with colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1123-31.
22. Özden A, Çetinkaya H, Dumlu Ş. ve ark., Ankara'da toplumun değişik kesimlerinde dispepsi görülme sıklığı. *Turk J Gastroenterol* 1995;6:121-24.
23. Stanghellini V, Tosetti C, Barbara G, Salvioli B, De Giorgio R. et al. Management of dyspeptic patients by general practitioners and specialists. *Gut* 1998;43 Suppl 1:21-3.
24. O'Morain C, Buckley M. Helicobacter pylori and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996;214:28-30.

25. McQuaid K. Dyspepsia. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, W.B.Saunders Company, 6th edition,1998, pp.105-17.
26. Richter JE. Dyspepsia: organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. *Scand J Gasroenterol* 1991;182:11-6.
27. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2002;122:1270-85.
28. Dağlı Ü, Koşar Y, Över H. ve ark. Kronik dispepside Helikobakter pilori ve semptom profili. *Turk J Gastroenterol* 1998;1:50-4.
29. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006;15:237-241.
30. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-1479.
31. Drossman DA, moderator. AGA Clinical Symposium -- Rome III: New criteria for the functional GI disorders. Program and abstracts of Digestive Disease Week; May 20-25, 2006; Los Angeles, California. [Sp461-469].
32. Keohane J, Quigley ME. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications. *MedGenMed* 2007;9(3):31.
33. Stanghellini V, De Ponti F, De Giorgio R, Barbara G, Tosetti C. et al. New developments in the treatment of the functional dyspepsia. *Drugs* 2003;63:869-92.
34. Talley NJ. Update on the role of drug therapy in non-ulcer dyspepsia. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:25-30.
35. Bytzer P. H₂ receptor antagonists and prokinetics in dyspepsia: a critical review. *Gut* 2002;50(Suppl 4):58-62.
36. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A. et al. Eradication of Helicobacter pylori or non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD002096.
37. Samsom, M, Verhagen, MA, van Berge GP. et al. Exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999;116:515.

38. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346.
39. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Kuiken SD et al. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspeptics. *Am J Gastroenterol* 2002;97:40.
40. Stanghellini V, Ghidini C, Maccarini MR, Paparo GF, Corinaldesi R. et al. Fasting and postprandial gastrointestinal motility in ulcer and non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1992;33:184-90.
41. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003;124:1220.
42. Thumshirn M, Camilleri M, Saslow SB. et al. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function. *Gut* 1999;44:55.
43. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada JR. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991;101:999-1006.
44. Mertz H, Fullerton S, Naliboff B, Mayer EA. Symptoms and visceral perception in severe functional organic dyspepsia. *Gut* 1998;42:814.
45. Johnsen R, Bernersen B, Straume B. et al. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *BMJ* 1991;302:749.
46. Parkman HP, Miller MA, Trate D, Knight LC, Urbain JL. et al. Electrogastrography and gastric emptying scintigraphy are complementary for assessment of dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:214-219.
47. Lin Z, Eaker EY, Sarosiek I, McCallum RW: Gastric myoelectrical activity and gastric emptying in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2384-2389.
48. Talley NJ, Walker MM, Aro P. et al. Duodenal eosinophilia and mast cell infiltration in functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS): duodenal eosinophilia a biomarker for FD but not IBS in adults? *Gastroenterology*. 2007;132:A-73.

49. Talley NJ, Walker, MM, Aro P. et al. Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1175.
50. Walker MM, Murray CE, Rahim MN, Hoare JM, Negus R. et al. Eosinophilia is overlooked in routine duodenal biopsy practice and is linked to a history of atopy or medication. *Gastroenterology*. 2008;134:A-673.
51. Liebrechts T, Adam B, Junne JG. et al. Cellular immune activation determines symptom severity in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2008;134:A-532.
52. Pilichiewicz AN, Feltrin KL, Horowitz M. et al. Oral carbohydrate and fat differentially modulate symptoms, gut hormones and antral area in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2008;134:A-435.
53. Holtmann G, Siffert W, Haag S, Mueller N, Langkafel M. et al. G-protein beta 2 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;126:971-979.
54. Tahara T, Arisawa T, Shibata T. et al. Homozygous TRPV1 315C influences the susceptibility of Japanese people to functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2008;134:A-143.
55. Tack J, Demedts I, Dehondt G. et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002;122:1738.
56. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A. et al. Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome after a salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:98.
57. Tack J, Demets I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischer B. et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002;122:1738-1747.
58. El-Serag HB, Chia J, Chia AY. Enterovirus infection of the stomach is associated with dyspepsia: a pilot controlled study. *Gastroenterology* 2007;132:A-73.

59. Bennett EJ, Piesse C, Palmer K, Badcock CA, Tennant CC. et al.. Functional gastrointestinal disorders: psychological, social, and somatic features. *Gut* 1998;42:414-20.
60. Mönnikes H, Tebbe JJ, Hildebrandt M, Arck P, Osmanoglou E, Rose M. et al. Role of stress in functional gastrointestinal disorders: evidence for stress-induced alterations in gastrointestinal motility and sensitivity. *Dig Dis* 2001;19(3):201-11.
61. Dunn AJ, Berridge CW. Physiological and behavioral responses to corticotropin-releasing factor administration: is CRF a mediator of anxiety or stress responses? *Brain Res Rev* 1990;15:71-100.
62. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 1991;43:424-73.
63. Turnbull AV, Rivier C. Corticotropin-releasing factor (CRF) and endocrin responses to stress: CRF receptors, binding protein, and related peptides. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;215:1-10.
64. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-80.
65. Moayyedi P, Feltbower R, Brown J. et al. Effect of population screening and treatment for *Helicobacter pylori* on dyspepsia and quality of life in the community: a randomized controlled trial. Leeds HELP study group. *Lancet* 2000;355(9216):1665-9.
66. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S. et al. Treating *Helicobacter pylori* infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-*Helicobacter pylori* positive (CADET-Hp) randomized controlled trial. *BMJ* 2002;324:1012-1016.
67. Talley NJ, Vakil N, Delaney B, Marshall B, Bytzer P. et al: Management issues in dyspepsia: current consensus and controversies. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:913-918.

68. Maltertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E. et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
69. Özden A. Dispepsi, *Helicobacter pylori*. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (eds) *Gastroenteroloji*, TGV yayını. Ankara, 2002:85-126.
70. Kellow JE, Cowan H, Shuter B. et al. Efficacy of cisaprid therapy in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:153-160.
71. Velduyzen van Zaten SJO, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidon in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:689-96.
72. Holtmann G, Talley NJ, Liebrechts T, Adam B, Parow C. A placebo-controlled trial of itopride in functional dyspepsia. *N Engl J Med*. 2006;354:832-840.
73. Talley NJ, Tack J, Ptak T, Gupta R, Giguere M. Efficacy and safety of itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Gastroenterology*. 2007;132:A-93.
74. Tack J, Vos R, Bisschops G, Tougas G, Janssens J. et al. Effect of tegaserod, a 5-HT₄ receptor agonist, on sensory and motor function of the proximal stomach in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl 2): A-94.
75. Okamura K, Sasaki N, Yamada M, Yamada H, Inokuma H. Effects of mosapride citrate, metoclopramide hydrochloride, lidocaine hydrochloride, and cisapride citrate on equine gastric emptying, small intestinal and caecal motility. *Res Vet Sci* 2009;86(2):302-8.
76. Arai K, Takeuchi Y, Watanabe H, Tsukurimichi A, Uchida N. et al. Prokinetics influence the pharmacokinetics of rabeprazole. *Digestion* 2008;78(2-3):67-71.
77. Kinoshita Y, Hashimoto T, Kawamura A. et al. Effects of famotidine, mosapride and tamospirone for treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(Suppl. 2):37-41.
78. Curran MP, Robinson DM. Mosapride in gastrointestinal disorders. *Drugs* 2008;68(7):981-91. Review.
79. Mayer EA, Raybould HE. Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. *Gastroenterology* 1990;90:1688-704.

80. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE. et al. Cognitive-behavioral therapy vs. education and desipramine vs. placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003;125:19-31.
81. Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S. et al. Effects of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998;93:160-5.
82. Johnsen R, Bernersen B, Straume B. et al. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *BMJ* 1991;302:749.
83. Friedman LS. Helicobacter pylori and nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1928.
84. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;134:361.
85. McColl KE. Review article: tackling the 'dyspeptic problem'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:195-201.
86. Tack J, Talley NJ, Kowalski DL, Borton MA, Barve A. Influence of PPI run-in, pH monitoring and nutrient tolerance on efficacy outcomes of acotiamide hydrochloride (YM443), a novel acetylcholine esterase inhibitor, in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2008;134:A-143.
87. van der Voort IR, Schmidtman M, Kobelt P. et al. Paroxetine, a selective 5-hydroxytryptamine re-uptake inhibitor, increases postprandial gastric volumes and decreases symptoms in patients with postprandial distress syndrome (PDS) functional dyspepsia (FD). *Gastroenterology* 2008;134:A-158.
88. Madisch A, von Arnim U, Muller J, Vinson BR, Zeller K. et al. Herbal preparation STW 5 improved quality of life in patients with functional dyspepsia - results of a placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2008;134:A-422.
89. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Russo A. et al. Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1276-1283.
90. Korman MG. Quality of life in duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1993;28 (Suppl 199):28-31.

91. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. Impact of functional dyspepsia on quality of life. *Dig Dis Sci* 1995;40:584-9.
92. Enek P, Dobois D, Morquis P. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms: result from the Domestic International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol* 1999;34 Suppl 231:48-54.
93. Gutiérrez A, Rodrigo L, Riestra S. et al. Quality of life in patients with functional dyspepsia: a prospective 1-year follow-up study in Spanish patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2003;15(11):1175-81.
94. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;15:18(4):387-93.
95. Fajardo NR, Cremonini F, Talley NJ. Frontiers in functional dyspepsia. *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7(4):289-96.
96. Locke GR 3rd, Weaver AL, Melon LJ 3rd, Talley NJ: Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:350-357.
97. Hamilton J, Guthrie E, Creed F, Thompson D, Tomenson B. et al. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2000;119(3):661-9
98. Taché Y, Perdue MH. Role of peripheral CRF signalling pathways in stress-related alterations of gut motility and mucosal function. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16(Suppl 1):137-42.
99. Dinan TG, Quigley EM, Ahmed SM. et al. Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* 2006; 130: 304-11.
100. Odar İ.V. Anatomî Ders Kitabı. Ankara 1986. Cilt1, sayfa 371-373.
101. Findling JW, Tyrell JB. Anterior pituitary gland. In: Greenspan FG. (ed). *Basic and Clinical Endocrinology*. 3rd edition. Appleton & Lange, Connecticut 1991,pp 79-133.

102. Ramsay DJ, Dhillon M. Posterior pituitary gland. In: Greenspan FG. (ed). *Basic and Clin Endocrinol* 3rd edition. Appleton & Lange, Connecticut 1991, pp 177-188.
103. Orth DN, Kovacs WJ, De Bold CR. The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW (eds), *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th edition, WB Saunders, Philadelphia 1998, pp 517-665.
104. Tsigos C, Chrousos GP, Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:451-466.
105. Bertagna X. Proopiomelanocortin-derived peptides. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:46-485.
106. Imura H. adrenocorticotrophic hormone. In: DeGroot LJ (ed), *Endocrinology*. 3rd edition, WB Saunders, Philadelphia 1995, pp 355-367.
107. Findling JW, Aron DC, Tyrrell JB. Glucocorticoids & Adrenal androgens. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds), *Basic & Clinical Endocrinology*. 5th edition, Prentice-Hall International Inc., London 1997, pp 317-358.
108. Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hypothalamus & Pituitary. In: Greenspan FS, Strewler GJ (eds), *Basic & Clinical Endocrinology*. 5th edition, Prentice-Hall International Inc., London 1997, pp 317-358.
109. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Keleştimur F. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress* 2007;10(1):13-25. Review.
110. Odar İ.V. Anatomi Ders Kitabı. Ankara 1986. Cilt 2, sayfa 255-258.
111. Reichlin S. Neuroendocrinology. In: Wilson JD, Foster DW (eds), *Williams Textbook of Endocrinology*. 3rd edition, WB Saunders, Philadelphia 1998, pp 165-249.
112. Grispoon SK, Biller BMK. Laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:923-931.
113. Loriaux DL, McDonald WJ. Adrenal insufficiency. In: Degroot LJ (ed), *Endocrinology*. 3rd edition, WB Saunders, Philadelphia 1995, pp 1731-1740.

114. Aygen B, Inan M, Doğanay M, Keleştimur F. Adrenal functions in patients with sepsis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:182-186.
115. Trainer PJ, Besse M. (eds). *The Bart's Endocrine Protocols*. 1st edition. Churchill Livingstone, Edinburgh 1995.
116. Keleştimur F, Akgun A, Gunay O. A comparison between short synacthen test and depot synacthen test in the evaluation of cortisol reserve of gland in normal subjects. *J Endocrinol Invest* 1995;18:823-826.
117. May ME, Carey RM. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. *Am J Med* 1985;79:679-684.
118. Keleştimur F et al. A hormonal and radiological evaluation of adrenal gland in patients with acute or chronic pulmonary tuberculosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(1):53-56.
119. Kirnap M et al. A comparison between low-dose (1 microg), standard-dose (250 microg) ACTH stimulation tests and insulin-tolerance test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(4):45-459.
120. Dokmetas HS, Colak R, Keleştimur F, Selçuklu A, Unluhizarci K. et al. A comparison between the 1-microg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 microg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3713-3719.
121. Vignati F, Berselli ME, Loli P. Early postoperative evaluation in patients with Cushing's disease: Usefulness of ovine corticotropin-releasing hormone test in prediction of recurrence of disease. *Eur J Endocrinol* 1994;130:235-241.
122. Raff H, Findling JW. A physiologic approach to diagnosis of the Cushing syndrome. *Ann Intern Med* 2003 Jun 17;138(12):980-91. Review.
123. Williams GH, Dluhy RG. Disorders of the adrenal cortex. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, McGraw Hill 16th edition, 2005, pp. 2127-48.
124. Wood PJ et al. Evidence for the low dose dexametasone suppression test to screen for Cushing's syndrome-recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997;34(Pt 3):222-9.

125. Kaya A. Cushing sendromu. Özata M, Yöner A (ed) *Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet*, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2006:429-442.
126. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI. et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol* 2009 ;30(1):65-91.
127. Dhatriya KK, Sreekumaran NK. Dehydroepiandrosterone: is there a role for replacement? *Mayo Clin Proc.*2003;78:1257-1273.
128. Strous RD, Maayan R, Weizman A. The relevance of neurosteroids to clinical psychiatry: from the laboratory to the bedside. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:155-169.
129. van Broekhoven F, Verkes RJ. Neurosteroids in depression: a review. *Psychopharmacology* (Berl) 2003;165:97-110.
130. Haren MT, Malmstrom TK, Banks WA. et al. Lower serum DHEAS levels are associated with a higher degree of physical disability and depressive symptoms in middle-aged to older African American women. *Maturitas* 2007;57:347-360.
131. Morsink LF, Vogelzangs N, Nicklas BJ. et al. Associations between sex steroid hormone levels and depressive symptoms in elderly men and women: results from the Health ABC study. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:874-883
132. Assies J, Visser NA, Nicolson TA et al. Elevated salivary dehydroepiandrosterone-sulfate but normal kortizol levels in medicated depressed patients: preliminary findings. *Psychiatry Res* 2004;128:117-122.
133. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30:473-483.
134. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. SF-36'nın Türkçe için güvenilirliği ve geçerliliği. *Ege Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Dergisi* 1999;12:102-106.
135. LeCompte A. Öner N. Durumluk-sürekli kaygı envanterinin Türkçe'ye adaptasyon ve standardizasyonu ile ilgili bir çalışma. IX. Milli Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Çalışmaları, 1975, s:457-462.
136. Öner N, LeCompte A. *Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı*. İkinci baskı, İstanbul Boğaziçi Üniversitesi Yayınları, 1998.

137. Hisli N: Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989;7:3-13.
138. Cremomini F, Talley NJ Review article: the overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome – a tale of one or two disorders? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl.7),40-49.
139. Parry SD, Barton JR, Welfare MR. Factors associated with the development of post-infectious functional gastrointestinal diseases: does smoking play a role? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(10):1071-5.
140. van den Elzen BD, van den Wijngaard RM, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Influence of corticotropin-releasing hormone on gastric sensitivity and motor function in healthy volunteers. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19(5):401-7
141. Heitkemper M, Jarrett M, Cain K, Shaver J, Bond E. et al.. Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996;91(5):906-13.
142. Ehlert U, Nater UM, Böhmelt A. High and low unstimulated salivary cortisol levels correspond to different symptoms of functional gastrointestinal disorders. *J Psychosom Res* 2005;59(1):7-10.
143. Chang L, Sundaresh S, Elliott J, Anton PA et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2008;21(2):149-159.
144. Mishra KK, Pandey HP. A study on psychosocial changes in certain psychosomatic disorders with reference to cortisol, blood glucose and lipid profile. *Indian J Physiol Pharmacol* 1996;40:151-4.
145. Böhmelt AH, Nater UM, Franke S, Hellhammer DH, Ehlert U. Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. *Psychosom Med* 2005;67(2):288-94.
146. Arebi N, Gurmany S, Bullas D, Hobson A, Stagg A .et al. Review article: the psychoneuroimmunology of irritable bowel syndrome--an exploration of interactions between psychological, neurological and immunological observations. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(7):830-40.

147. Haug TT. Functional dyspepsia-a psychosomatic disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122(12):1218-22.
148. Van Oudenhove L, Vandenberghe J. et al. Relationship between anxiety and gastric sensorimotor function in functional dyspepsia. *Psychosom Med* 2007;69(5):455-63.
149. da Silva RA, Pinheiro RT, da Silva RA, Horta BL, Moraes I. et al Functional dyspepsia and depression as an associated factor. *Arq Gastroenterol* 2006;43(4):293-8.
150. Haag S, Senf W, Häuser W. et al. Impairment of health-related quality of life in functional dyspepsia and chronic liver disease: the influence of depression and anxiety. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(7):561-71.
151. Kartalcı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: psikofarmakolojik ve davranışsal etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004;14:38-49.
152. Wolkowitz OM. et al. Double-blind treatment of depression with dehydroepiandrosteron. *Am J Psychiatry* 1999;156:646-649.
153. Baulieu EE, Robel P. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate as neuroactive neurosteroids. *J Endocrinol* 1996;150 (Suppl 5):221-239.

Ek 1

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Yönerge: Aşağıda, kişilerin ruh durumlarını ifade ederken kullandıkları bazı cümleler verilmiştir. Her madde, bir çeşit ruh durumunu anlatmaktadır. Her maddede o durumun derecesini belirleyen 4 seçenek vardır. Lütfen bu seçenekleri dikkatlice okuyunuz. Son 1 hafta içindeki (şu an dahil) ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en uygun ifadeyi işaretleyiniz.

1. (a) Kendimi üzgün hissetmiyorum. (b) Kendimi üzgün hissediyorum. (c) Her zaman için üzgünüm ve kendimi bu duygudan kurtaramıyorum. (d) Öylesine üzgün ve mutsuzum ki dayanamıyorum.
2. (a) Gelecekte umutsuz değilim. (b) Geleceğe biraz umutsuz bakıyorum. (c) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok. (d) Benim için bir gelecek yok ve bu durum düzelmeyecek.
3. (a) Kendimi başarısız görmüyorum. (b) Çevremdeki birçok kişiden daha fazla başarısızlıklarım oldu sayılır. (c) Geriye dönüp baktığımda, çok fazla başarısızlığımın olduğunu görüyorum. (d) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
4. (a) Her şeyden eskisi kadar zevk alabiliyorum. (b) Her şeyden eskisi kadar zevk alamıyorum. (c) Artık hiçbir şeyden gerçek bir zevk alamıyorum. (d) Bana zevk veren hiçbir şey yok. Her şey çok sıkıcı.
5. (a) Kendimi suçlu hissetmiyorum. (b) Arada bir kendimi suçlu hissettiğim oluyor. (c) Kendimi çoğunlukla suçlu hissediyorum. (d) Kendimi her an için suçlu hissediyorum.
6. (a) Cezalandırıldığımı düşünmüyorum. (b) Bazı şeyler için cezalandırılabilirim hissediyorum. (c) Cezalandırılmayı bekliyorum. (d) Cezalandırıldığımı hissediyorum.
7. (a) Kendimden hoşnudum. (b) Kendimden pek hoşnut değilim. (c) Kendimden hiç hoşlanmıyorum. (d) Kendimden nefret ediyorum.
8. (a) Kendimi diğer insanlardan daha kötü görmüyorum. (b) Kendimi zayıflıklarım ve hatalarım için eleştiriyorum. (c) Kendimi hatalarım için çoğu zaman suçluyorum. (d) Her kötü olayda kendimi suçluyorum.
9. (a) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok. (b) Bazen kendimi öldürmeyi düşünüyorum, fakat bunu yapmam. (c) Kendimi öldürebilmeyi isterdim. (d) Bir fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
10. (a) Her zamankinden daha fazla ağladığımı sanmıyorum. (b) Eskisine göre şu sıralarda daha fazla ağlıyorum. (c) Şu sıralarda her an ağlıyorum. (d) Eskiden ağlayabilirdim, ama şu sıralarda istesem de ağlayamıyorum.

11. (a) Her zamankinden daha sinirli değilim. (b) Her zamankinden daha kolayca sinirleniyor ve kızıyorum. (c) Çoğu zaman sinirliyim. (d) Eskiden sinirlendiğim şeylere bile artık sinirlenemiyorum.
12. (a) Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim. (b) Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim. (c) Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim. (d) Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.
13. (a) Kararlarımı eskisi kadar kolay ve rahat verebiliyorum. (b) Şu sıralarda kararlarımı vermeyi erteliyorum. (c) Kararlarımı vermekte oldukça güçlük çekiyorum. (d) Artık hiç karar veremiyorum.
14. (a) Dış görünüşümün eskisinden daha kötü olduğunu sanmıyorum. (b) Yaşlandığımı ve çekiciliğimi kaybettiğimi düşünüyorum ve üzülüyorum. (c) Dış görünüşümde artık değiştirilmesi mümkün olmayan olumsuz değişiklikler olduğunu hissediyorum. (d) Çok çirkin olduğumu düşünüyorum.
15. (a) Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum. (b) Bir işe başlayabilmek için eskisine göre kendimi daha fazla zorlamam gerekiyor. (c) Hangi iş olursa olsun, yapabilmek için kendimi çok zorluyorum. (d) Hiçbir iş yapamıyorum.
16. (a) Eskisi kadar rahat uyuyabiliyorum. (b) Şu sıralarda eskisi kadar rahat uyuyamıyorum. (c) Eskisine göre 1 veya 2 saat erken uyanıyor ve tekrar uyumakta zorluk çekiyorum. (d) Eskisine göre çok erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
17. (a) Eskisine kıyasla daha çabuk yorulduğumu sanmıyorum. (b) Eskisinden daha çabuk yoruluyorum. (c) Şu sıralarda neredeyse her şey beni yoruyor. (d) Öyle yorgunum ki hiç bir şey yapamıyorum.
18. (a) İştahım eskisinden pek farklı değil. (b) İştahım eskisi kadar iyi değil. (c) Şu sıralarda iştahım epey kötü. (d) Artık hiç iştahım yok.
19. (a) Son zamanlarda pek fazla kilo kaybettiğimi sanmıyorum. (b) Son zamanlarda istemediğim halde üç kilodan fazla kaybettim. (c) Son zamanlarda istemediğim halde beş kilodan fazla kaybettim. (d) Son zamanlarda istemediğim halde yedi kilodan fazla kaybettim. Daha az yemeye çalışarak kilo kaybetmeye çalışıyorum. Evet () Hayır ()
20. (a) Sağlığım beni pek endişelendirmiyor. (b) Son zamanlarda ağrı, sızı, mide bozukluğu, kabızlık gibi sorunlarım var. (c) Ağrı, sızı gibi bu sıkıntılarım beni epey endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zor geliyor. (d) Bu tür sıkıntılar beni öylesine endişelendiriyor ki, artık başka hiçbir şey düşünemiyorum.
21. (a) Son zamanlarda cinsel yaşantımda dikkatimi çeken bir şey yok. (b) Eskisine oranla cinsel konularla daha az ilgileniyorum. (c) Şu sıralarda cinsellikle pek ilgili değilim. (d) Artık, cinsellikle hiçbir ilgim kalmadı.

Ek 2

STAI FORM TX – I (DURUMLUK KAYGI ÖLÇEĞİ)

İsim:..... Cinsiyet:.....

Yaş:..... Meslek:..... Tarih:...../...../.....

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin **anında** nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		Hiç	Biraz	Çok	Tamamiyle
1	Şu anda sakinim.	(1)	(2)	(3)	(4)
2	Kendimi emniyette hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
3	Şu anda sinirlerim gergin.	(1)	(2)	(3)	(4)
4	Pişmanlık duygusu içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
5	Şu anda huzur içindeyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
6	Şu anda hiç keyfim yok.	(1)	(2)	(3)	(4)
7	Başıma geleceklerden endişe ediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
8	Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
9	Şu anda kaygılıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
10	Kendimi rahat hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
11	Kendime güvenim var.	(1)	(2)	(3)	(4)
12	Şu anda asabım bozuk.	(1)	(2)	(3)	(4)
13	Çok sinirliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
14	Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
15	Kendimi rahatlamış hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
16	Şu anda halimden memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
17	Şu anda endişeliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
18	Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
19	Şu anda sevinçliyim.	(1)	(2)	(3)	(4)
20	Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

STAI FORM TX – 2 (SÜREKLİ KAYGI ÖLÇEĞİ)

İsim:..... Cinsiyet:.....

Yaş:..... Meslek:..... Tarih:...../...../.....

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarf etmeksizin **anında** nasıl hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		Hiç bir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
21	Genellikle keyfim yerindedir.	(1)	(2)	(3)	(4)
22	Genellikle çabuk yorulurum.	(1)	(2)	(3)	(4)
23	Genellikle kolay ağlarım.	(1)	(2)	(3)	(4)
24	Başkaları kadar mutlu olmak isterim.	(1)	(2)	(3)	(4)
25	Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçırmım.	(1)	(2)	(3)	(4)
26	Kendimi dinlenmiş hissediyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
27	Genellikle sakin, kendine hakim ve soğukkanlıyım.	(1)	(2)	(3)	(4)
28	Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
29	Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
30	Genellikle mutluyum.	(1)	(2)	(3)	(4)
31	Her şeyi ciddiye alır ve endişelenirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
32	Genellikle kendime güvenim yoktur.	(1)	(2)	(3)	(4)
33	Genellikle kendimi emniyette hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
34	Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınıyorum.	(1)	(2)	(3)	(4)
35	Genellikle kendimi hüznümlü hissedirim.	(1)	(2)	(3)	(4)
36	Genellikle hayatımdan memnunum.	(1)	(2)	(3)	(4)
37	Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder.	(1)	(2)	(3)	(4)
38	Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam.	(1)	(2)	(3)	(4)
39	Aklı başında ve kararlı bir insanım.	(1)	(2)	(3)	(4)
40	Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin ediyor.	(1)	(2)	(3)	(4)

Ek 3

SF-36 (Kısa Form 36)

Adınız Soyadınız:

Hasta No:

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla sorulmuştur. Herhangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı veriniz. Ayrıca 10. sorudan sonraki boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

1- Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- a. Mükemmel
- b. Çok iyi
- c. İyi
- d. Orta (fena değil)
- e. Kötü

2- Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

- a. Bir yıl öncesinden çok daha iyi
- b. Bir yıl öncesinden biraz iyi
- c. Hemen hemen aynı
- d. Bir yıl öncesinden biraz daha kötü
- e. Bir yıl öncesinden çok daha kötü

SAĞLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3- Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
a) Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb.			
b) Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb.			
c) Ağır kaldırma ve yük taşıma			
d) Çok sayıda merdiven basamağını çıkma			
e) Tek bir merdiven basamağını çıkma			
f) Öne eğime, çömelme veya diz çökme			
g) İki kilometreden çok yürüme			
h) Bir kilometre yürüme			
i) 100 metre yürüme			
j) Kendi başına banyo yapma ve giyinme			

4- Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı veriniz..

	Evet	Hayır
a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?		
b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?		
c) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?		
d) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (aşırı güç harcadınız mı?)		

5- Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı veriniz.

	Evet	Hayır
a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?		
b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?		
c) Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?		

6- Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- a. Hiç etkilemedi
- b. Çok az
- c. Orta derecede
- d. Epeyce
- e. Çok fazla

7-Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- a. Hiç olmadı
- b. Çok az
- c. Az
- d. Orta derecede
- e. Çok
- f. Pek çok

8-Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi? (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- a. Hiç etkilemedi
- b. Biraz etkiledi
- c. Orta derecede etkiledi
- d. Epeyce etkiledi
- e. Çok etkiledi

GENEL SAĞLIK

9-Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
a) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum					
b) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım					
c) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum					
d) Sağlığım mükemmel					

DUYGULARINIZ

10- Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyiniz.

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
a) Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?						
b) Çok sinirli biri mi oldunuz?						
c) Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiç bir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?						
d) Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?						
e) Çok enerjik oldunuz mu?						
f) Kendinizi kalbi kırılmış ve üzgün hissettiniz mi?						
g) Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?						
h) Mutlu bir insan oldunuz mu?						
i) Yorgunluk hissettiniz mi?						
j) Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşlarınızı veya yakın akrabalarınızı ziyaret etmek gibi)						

Yorum:

Tablo 1: Hastaların özellikleri

No	İsim	Protokol No	Yaşı	Cinsiyeti
1	A.K	1172340	52	KADIN
2	E.N	1510957	58	KADIN
3	H.D	1362015	49	KADIN
4	K.B	1610755	48	KADIN
5	E.K	1556429	36	KADIN
6	G.Ç	1633262	24	KADIN
7	G.K	1611073	39	KADIN
8	S.Y	1646217	29	KADIN
9	A.E	1635242	50	KADIN
10	Ş.Y	1177939	51	KADIN
11	F.A	1365300	60	KADIN
12	H.Ö	800210	22	KADIN
13	D.A	1609111	45	KADIN
14	D.G	1613916	40	KADIN
15	S.S	1281793	28	KADIN
16	M.D	1477691	36	KADIN
17	Z.A	1170643	62	KADIN
18	S.T	1637225	40	KADIN
19	R.B	1637277	25	KADIN
20	N.D	1281332	33	KADIN
21	R.S	1086606	57	ERKEK
22	R.A	1609407	54	ERKEK
23	N.A	1550694	52	ERKEK
24	C.A	1414952	53	ERKEK
25	K.E	1589643	28	ERKEK
26	F.T	1103049	58	ERKEK
27	M.Ç	1183329	32	ERKEK
28	R.K	970188	57	ERKEK
29	M.K	1343551	40	ERKEK
30	B.T	1145675	50	ERKEK
31	A.K	1549230	47	ERKEK
32	A.Y	1456524	54	ERKEK
33	M.A	703174	35	ERKEK
34	M.T	1621668	55	ERKEK
35	S.D	1635024	27	ERKEK
36	M.B	1610784	32	ERKEK
37	B.K	1278468	71	ERKEK
38	F.A	1644288	55	ERKEK
39	M.K	1644264	49	ERKEK
40	M.K	1304900	57	ERKEK

EK 4b

Tablo 2: Kontrol grubunun özellikleri

No	İsim	Protokol No	Yaşı	Cinsiyeti
1	Z.K	1641066	34	KADIN
2	A.G	1284576	47	KADIN
3	S.Ö	1641066	31	KADIN
4	N.M	1185144	23	KADIN
5	G.A	1637263	37	KADIN
6	Z.K	1514036	24	KADIN
7	S.K	1581352	47	KADIN
8	T.G	1610423	52	KADIN
9	K.M	1282234	53	KADIN
10	A.Ö	1292525	60	KADIN
11	M.K	-	52	ERKEK
12	B.E	-	24	ERKEK
13	A.L	-	30	ERKEK
14	F.K	-	35	ERKEK
15	M.S	-	42	ERKEK
16	A.Ö	-	40	ERKEK
17	C.Ş	-	27	ERKEK

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Ahmet Edip KORKMAZ'a ait "Fonksiyonel Dispepsili Hastalarda Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aks Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi ve Semptomların Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi" adlı çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 02.04.2009

Başkan : Prof. Dr. Oktay OYMAK

Üye : Prof. Dr. Ömer ÖZBAKIR (Danışman)

Üye : Prof. Dr. Kürşad ÜNLÜHIZARCI

Üye : Doç. Dr. Şebnem GÜRSOY

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ali DOĞAN