



**T.C.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FONKSİYONEL DİSPEPSİ HASTALARINDA**  
**PANKREAS EKZOKRİN YETMEZLİĞİNİN FEKAL**  
**ELASTAZ İLE ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Hazırlayan**  
**Dr. Halik YILDIZ**

**KAYSERİ – 2023**



**T.C.**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**FONKSİYONEL DİSPEPSİ HASTALARINDA  
PANKREAS EKZOKRİN YETMEZLİĞİNİN FEKAL  
ELASTAZ İLE ARAŞTIRILMASI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Hazırlayan  
Dr. Halik YILDIZ**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Şebnem GÜRSOY**

**KAYSERİ – 2023**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez hazırlama süresince benden yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Şebnem Gürsoy'a,

Başım her sıkıştığında rahatlıkla başvurduğum, bilgi ve birikimi ile yolumu aydınlatan, bana daima yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. İsmail Koçyiğit'e,

İç Hastalıkları asistanlık sürem boyunca eğitimime katkı sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat Hayri Sipahioğlu olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma,

Can dostum Numan Birinci 'ye

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım, yeri geldiğinde destek aldığım, yeri geldiğinde destek olduğum, asistanlık gibi zor ve meşakkatli bir dönemin hızlı ve zevkli geçmesini sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevgisi, sabrı ve sonsuz desteğiyle daima yanımda olan, hayatımdaki tüm sıkıntılarımla paylaşan ve bana inancını her zaman hissettiğim sevgili eşim Kübra'ya, biricik kızım Ayşe Serra'ya, biricik oğlum Muhammed Yahya'ya ve beni bugünlere getiren fedakâr anne ve babama

Teşekkür ederim.

Dr. Halik YILDIZ

KAYSERİ 2023

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMA VE SİMGELER.....	iv
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DİSPEPSİ .....	4
2.1.1. Tanım ve Semptomlar .....	4
2.1.2. Epidemiyoloji .....	6
2.2. ORGANİK DİSPEPSİ.....	6
2.3. FONKSİYONEL DİSPEPSİ (FD).....	7
2.3.1. Fonksiyonel Dispepsinin Patofizyolojisi ve Olası Nedenleri .....	8
2.3.1.1. Genetik .....	9
2.3.1.2. Gastrointestinal Disfonksiyon .....	10
2.3.1.3. Viseral Aşırı Duyarlılık .....	11
2.3.1.4. Psikososyal Faktörler.....	11
2.3.1.5. Helikobakter Pylori (H. pylori) .....	12
2.3.1.6. Enfeksiyon Sonrası Dispepsi .....	12
2.3.1.7. Diyet ve Çevresel Faktörler.....	12
2.3.2. Fonksiyonel Dispepsiye Tanısal Yaklaşım .....	13
2.3.3. Fonksiyonel Dispepside Tedavi Seçenekleri .....	14
2.3.4. Fonksiyonel Dispepside Kullanılan İlaçlar .....	14
2.3.4.1. Asit İnhibisyonu.....	15
2.3.4.2. Prokinetik Ajanlar.....	16
2.3.4.3. Antidepresan İlaçlar .....	17
2.3.4.4. H. Pylori Eradikasyonu .....	17
2.3.4.5. Diğer İlaçlar ve Alternatif Tedaviler.....	18
2.4. PANKREAS FİZYOLOJİSİ.....	20
2.4.1. Pankreasın Endokrin Fonksiyonu.....	20

2.4.2. Pankreasın Ekzokrin Fonksiyonu .....	21
2.5. PANKREAS EKZOKRİN YETMEZLİĞİ (PEY).....	23
2.5.1. PEY Tanı Yöntemleri.....	24
2.5.2. PEY Evrelemesi ve Yönetimi .....	25
2.5.3. PEY Tedavisi .....	26
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>28</b>
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI .....	28
3.2. İSTATİSTİK .....	29
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>38</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>43</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>45</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>59</b>
<b>ONAY.....</b>	<b>61</b>

## KISALTMA VE SİMGELER

<b>CCK</b>	: Kolesistokinin
<b>CFA</b>	: Coefficient of Fat Absorption
<b>C-MTG</b>	: C Mixed Triglycerides
<b>D</b>	: Dalton
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>EAS</b>	: Epigastrik Ağrı Sendromu
<b>FD</b>	: Fonksiyonel Dispepsi
<b>FE-1</b>	: Fekal Elastaz-1
<b>FGİB</b>	: Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar
<b>FODMAP</b>	: Fermantabl Oligosakkarit, Disakkarit, Monosakkarit ve Polioller
<b>GH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>GİP</b>	: Gastrointestinal Peptit
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>GLP-1</b>	: Glukagon Benzeri Peptit-1
<b>GÖRH</b>	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
<b>H. Pylori</b>	: Helikobakter Pylori
<b>H2RA</b>	: Histamin Reseptör Antagonisti-2
<b>HCL</b>	: Hidroklorik Asit
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IBS</b>	: İrritabl Barsak Sendromu
<b>ITP</b>	: İdyopatik Trombositopenik Purpura
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KBH</b>	: Kronik Böbrek Hastalığı
<b>KOAH</b>	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>MALToma</b>	: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku Lenfoması
<b>NA</b>	: Noradrenalin
<b>NSAİİ</b>	: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaç
<b>PDS</b>	: Postprandiyal Distres Sendromu
<b>PERT</b>	: Pankreas Enzim Replasman Tedavisi
<b>PEY</b>	: Pankreas Ekzokrin Yetmezliği
<b>PPI</b>	: Proton Pompa İnhibitörü

<b>SF-LDQ</b>	: Short-Form Leeds Dyspepsia Questionnaire
<b>SGLT-1</b>	: Sodyum Glukoz Transporter Protein-1
<b>SNRI</b>	: Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
<b>SSRI</b>	: Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörü
<b>TCA</b>	: Trisiklik Antidepresan
<b>VKI</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>ZES</b>	: Zollinger Ellison Sendromu



## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b>	Üst Gastrointestinal Sistem Alarm Semptomları .....	5
<b>Tablo 2:</b>	Fonksiyonel Dispepsi Roma IV Konsensüs Tanı Kriterleri.....	5
<b>Tablo 3:</b>	Fonksiyonel Dispepsi Alt Tipleri (Roma IV).....	5
<b>Tablo 4:</b>	Organik Dispepsi Sebepleri .....	7
<b>Tablo 5:</b>	Fonksiyonel Dispepside Kullanılabilen İlaçlar .....	19
<b>Tablo 6:</b>	PEY Etiyolojisi.....	23
<b>Tablo 7:</b>	Hastaların Demografik Özellikleri ve Komorbidite Durumları.....	30
<b>Tablo 8:</b>	Hastaların VKİ Değerlerine Göre Dağılımı .....	31
<b>Tablo 9:</b>	FD Hastaların Dispepsi Semptom Skorları.....	31
<b>Tablo 10:</b>	FD Hastaların Klinik Özellikleri.....	32
<b>Tablo 11:</b>	FD Hastalarında Pankreas Ekzokrin Yetmezliği .....	33
<b>Tablo 12:</b>	FD Hastalarının PEY Varlığına ve Değişkenlere (Yaş, VKİ, SF-LDQ, D ve B12 Vitamini) Göre Karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 13:</b>	FD Hastalarında H.pylori ve Eradikasyon Tedavisinin PEY Varlığına Göre Karşılaştırılması .....	36
<b>Tablo 14:</b>	FD Hastalarının PEY Varlığına Göre Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	37
<b>Şekil 1:</b>	Sıklığa Göre FD Semptomlarını Tetikleyici Gıdalar .....	13
<b>Şekil 2:</b>	Fonksiyonel Dispepsi Tedavisine Yaklaşım.....	15
<b>Şekil 3:</b>	FD Alt Tiplerine Göre Algoritmik Tedavi Önerileri .....	16

# FONKSİYONEL DİSPEPSİ HASTALARINDA PANKREAS EKZOKRİN YETMEZLİĞİNİN FEKAL ELASTAZ İLE ARAŞTIRILMASI

## ÖZET

**Amaç:** Yetişkin popülasyonun %25'i yaşamlarının bir döneminde dispepsiden yakınırılar. Dispepsi nedeniyle tetkik edilen hastaların büyük çoğunluğunda organik bir sebep bulunmayarak hastalara Fonksiyonel Dispepsi (FD) tanısı konulmaktadır. FD, etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış ve tedavisi konusunda yeni alternatiflerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulan bir hastalıktır. Toplumun büyük bir kesiminin yaşam kalitesini etkileyen FD, önemli bir morbidite sebebidir. Pankreas Ekzokrin Yetmezliği (PEY) birçok gastrointestinal sistem yakınmalarına sebep olan ve dispepsi ayırıcı tanısında muhakkak düşünülmesi gereken bir klinik durumdur. Çalışmamızda FD nedeni ile takip edilen hastalardan fekal elastaz-1 (FE-1) düzeyi ölçerek, fonksiyonel dispepsi tanı kriterlerine uyduğu halde kaç hastada aslında PEY olduğunu araştırmak ve bu hastaların bulgularını değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniğine başvuran ve Roma IV kriterlerine göre FD tanısı alan 40 hasta, kesitsel ve prospektif çalışma dizaynıyla dahil edilmiştir. Hastalarda FE-1 enzim düzeyleri ölçülerek PEY olup olmadığı tespit edilmiştir. PEY tespit edilen ve edilmeyen hastaların demografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal özellikleri değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 40 FD'li hastanın 8'inde hafif-orta PEY, 6'sında ağır PEY olmak üzere toplamda 14'ünde (%35) PEY saptanmıştır. PEY olanlarda, PEY olmayanlara göre KOAH-astımın daha sık eşlik ettiği saptanmıştır ( $p=0.022$ ). Beklendiği gibi FD'li hastaların semptomları değerlendirildiğinde ishal, yapışkan dışkılama ve pis kokulu dışkılama şikayetlerinin PEY olanlarda daha sık olduğu gösterilmiştir (sırasıyla;  $p=0.003$ ,  $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ).

**Sonuç:** PEY toplumun önemli bir kesimini etkileyen dispepsinin organik nedenlerinden biridir ve şüphe edilmedikçe tanıda gecikmeler yaşanabilir. Dispepsi hastalarında semptomlara ishal, yapışkan-pis kokulu dışkılama eşlik ediyorsa ve B12 ile D vitamini eksikliği varsa PEY açısından değerlendirilmelidir. Roma IV kriterlerine uygun bulgular

nedeniyle FD tanısı verilen hastalarda, bulguların PEY ile karışabileceğinden kuşulanmalı ve ayırıcı tanıda PEY mutlaka akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Fonksiyonel Dispepsi, Pankreas Ekzokrin Yetmezliğı, İshal, Fekal Elastaz-1



# INVESTIGATION OF PANCREATIC EXOCRINE FAILURE IN FUNCTIONAL DYSPEPSY PATIENTS WITH FECAL ELASTAS

## ABSTRACT

**Objective:** 25% of the adult population suffers from dyspepsia at some point in their lives. The majority of patients who are examined for dyspepsia are diagnosed with Functional Dyspepsia (FD) because there is no organic cause. FD is a disease whose etiology has not yet been fully elucidated and new alternatives for its treatment need to be developed. Affecting the quality of life of a large part of the population, FD is an important cause of morbidity. Pancreatic Exocrine Insufficiency (PEI) is a clinical condition that causes many gastrointestinal system complaints and should be considered in the differential diagnosis of dyspepsia. In our study, it was aimed to measure the fecal elastase-1 (FE-1) level of the patients followed for FD, to investigate how many patients actually had PEI even though they met the diagnostic criteria of functional dyspepsia, and to evaluate the findings of these patients.

**Materials and Methods:** Forty patients who applied to Erciyes University Faculty of Medicine Gastroenterology Clinic and were diagnosed with FD according to Rome IV criteria were included in this study with a cross-sectional and prospective study design. FE-1 enzyme levels were measured in the patients and it was determined whether they had PEI or not. Demographic, anthropometric, clinical and biochemical characteristics of patients with and without PEI were evaluated.

**Results:** Of the 40 patients with FD included in the study, a total of 14 (35%) PEI was detected, 8 of whom had mild-moderate PEI and 6 of them had severe PEI. It was found that COPD-asthma accompanied more frequently in patients PEI than in those without PEI ( $p=0.022$ ). As expected, when the symptoms of patients with FD were evaluated, it was shown that the complaints of diarrhea, sticky stools and foul-smelling stools were more common in those PEI (respectively;  $p=0.003$ ,  $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** PEI is one of the organic causes of dyspepsia, which affects a significant part of the population, and there may be delays in diagnosis unless suspected. Patients with dyspepsia should be evaluated for PEI if symptoms are accompanied by diarrhea, sticky-smelly stools, and vitamin B12 and vitamin D deficiency. In patients diagnosed with FD due

to findings in accordance with the Rome IV criteria, it should be suspected that the findings may be confused with PEI, and PEI should be kept in mind in the differential diagnosis.

**Keywords:** Functional Dyspepsia, Pancreatic Exocrine Insufficiency, Diarrhea, Fecal Elastase-1



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dispepsi terminolojik olarak ‘dys’(kötü) ve ‘pepsi’(sindirim) kelimelerinden türetilmiş yunanca kökenli bir kelimedir (1). Dispepsi yalnızca tek bir semptomun tanımıyla sınırlandırılmayıp; epigastrik bölgede tekrarlayan rahatsızlık hissine eşlik eden ağrı, postprandiyal dolgunluk, şişkinlik, erken doyma, geğirme, bulantı gibi şikayetleri beraberinde taşıyan bir semptomlar kümesini ifade eder. Dispepsili hastalar, altta yatan bir patoloji saptanırsa organik dispepsi olarak, saptanmazsa Fonksiyonel Dispepsi (FD) olarak tanımlanmaktadır.

Fonksiyonel Gastrointestinal Bozukluklar (FGİB) 2016 yılında Roma IV kriterlerinde 6 ana başlık ve 27 alt grupta tanımlanmıştır (2). En sık görülen alt gruplardan FD’nin patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Dispepsi prevalansının genel popülasyonda %25 seviyesinde olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalarında %80 kadarında yapılan görüntüleme ve endoskopik tetkiklerde patoloji saptanmadığı ve organik bir nedene ulaşılmadığını bilmekteyiz. Bu oranlar ülkeden ülkeye ve çalışmada kabul edilen dispepsi tanımlama kriterlerine göre farklılık gösterebilir (3,4). Yapılan çalışmalarda dispepsinin, kadınlarda erkeklere göre daha sık olduğu ve yine dispepsinin ilerleyen yaşla beraber sıklığının arttığı da bildirilmiştir (5,6).

FD tekrarlayan kronik semptomlara sebep olmakta ve bu durum kişinin yaşam kalitesi ile sosyal fonksiyonlarını bozarak önemli morbiditeye yol açmaktadır. FD’nin etyopatogenezi tam olarak bilinmemekte ancak çoğu hasta dispeptik semptomlarını gıda alımıyla ilişkilendirebilmektedir (7). Etyopatogenezi bilinmeyen FD’nin dolayısıyla kabul edilmiş bir

tedavisi de yoktur. Çeşitli tedaviler verilmektedir. Bunların başında Helikobakter pylori (H. pylori) eradikasyon tedavisi (enfeksiyon varlığı kanıtlandığında), prokinetik ajanlar, asit baskılayıcı tedaviler ve santral nöromodülatör ajanlar gelmektedir. Hastane başvurusunu arttıran, hastaların yaşam kalitesini bozan FD'de medikal tedavilerin semptomatik yanıtlarının sınırlı olması ve olası olumsuz yan etki profilleri taşımaları önemlidir. Toplumdaki yüksek prevalansı da göz önüne alındığında FD; hastaların yaşam kalitesini düşürürken, aynı zamanda tetkik ve tedavisi ile de önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır (8).

Pankreas, endokrin ve ekzokrin fonksiyonları olan çift işlevli bir organdır. Ağızdan alınan besinlerin sindirimi, emilimi ve metabolizmaları için kritik öneme sahiptir. %85'lik büyük kısmını ekzokrin doku oluştururken %2-3'lük kısmı endokrin dokudan ve %12-15'lik kısmı da bağ dokudan oluşmaktadır (9,10). Karbonhidrat, yağ ve proteinlerin sindirimini sağlamak üzere amilaz, lipaz ve proteazlar pankreasta üretilerek pankreatik sıvıya sekrete edilirler (11). Pankreas Ekzokrin Yetmezliği (PEY), pankreas parankim hasarının önemli bir sonucu olarak meydana gelir. Kliniğin gelişimi için pankreasta salınan enzim oranının en az %10'un altına düşmesi gerekmektedir.

Pankreas ekzokrin yetmezliğinin klinik yansıması oldukça çeşitlidir. Semptomlar hafif veya şiddetli arasında değişkenlik gösterebilir. Hafif klinik formlarda sadece özellikle yağlı yemeklerden sonra kramp tarzında karın ağrıları ve şişkinlik görülebilirken, şiddetli klinik formlarda steatore görülebilir. PEY' de özellikle yağ sindirimi ve emilimi bozulduğundan; kalori kaybı sonucu kilo kaybı, yağda çözünebilen vitaminlerin eksiklikleri (B12 ve D vitamini gibi) ve bu vitaminlerin eksikliğine bağlı metabolik kemik hastalıkları sık görülen bulgulardandır (12). PEY' in klinik bulguları çoğunlukla siliktir. Örneğin en sık sebebi olan kronik pankreatite bağlı belirti ve bulgular hastalık başlangıcından 8-10 yıl sonra ortaya çıkmakta ve belirginleşmektedir (13).

Popülasyondaki prevalansı tam olarak bilinmeyen PEY'in sebepleri de oldukça geniştir. PEY; kronik pankreatit, akut pankreatit, otoimmün pankreatit, kistik fibrozis, pankreas kanseri gibi pankreasın fonksiyonel parankim kaybına bağlı olabileceği gibi diyabetes mellitus, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı gibi pankreas parankiminin fonksiyonlarını etkileyen ekstra pankreatik hastalıklardan da kaynaklanabilir (14).

FD, organik hastalıklardan ayırt etmek için yapılan tetkiklerin çokluğu ve uygulanan tedavinin her zaman yeterli olmaması nedeniyle iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açmaktadır. PEY ise zamanında ve uygun ilaçlarla kolay tedavi edilebilen bir durumdur.

IBS'nin, semptomları göz önüne alındığında, PEY ile karışabildiği bilinen bir gerçektir. Fonksiyonel hastalıklar yelpazesinde önemli bir yer tutan FD'nin, ayrıntılı sorgulanmasında IBS gibi PEY ile karıştığı görülmektedir.

Bu çalışmanın amacı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesine dispepsi ile başvuran endoskopik sonografik/kesitsel görüntülemeler ve biyokimyasal testler ile organik patolojilerin ekarte edildiği, Roma IV kriterlerine uygun olarak FD tanısı verilen hastalarda; FE-1 ölçerek, FD tanısı verilen hastaların ne kadarında aslında PEY olduğunu tespit etmek ve bu hastaların demografik, antropometrik, klinik ve biyokimyasal özelliklerini değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİSPEPSİ

#### 2.1.1. Tanım ve Semptomlar

Dispepsi; karın üst bölümünde ve epigastriumda tekrar edici ve ısrarcı rahatsızlık hissi olarak tanımlanabilir. Toplumun büyük bir kesimini etkileyen abdomen üst kısmında ağrı, hazımsızlık, yemek sonrası şişkinlik hissi, erken doyma ve hatta bazen bulantı ve kusmanın da görülebildiği geniş bir semptom skalasına sahip klinik tablodur. 1988'de FGİB sınıflandırması için başlayan Roma Konsensüs sürecinde FD ile peptik ülser, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) gibi organik hastalıklar ve diğer fonksiyonel bozuklukların ayrımı yapıldı (2,15). Ancak dispeptik semptomların geniş spektrumu sınıflandırmada keskin sınırlı kümeler oluşturulmasını zorlaştırmaktadır.

Dispepside yukarıda bildirilen semptomlardan biri 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 bunu organik dispepsi, sorumlu olarak fokal veya sistemik bir hastalık bulunamamış ve etiyojisi belirlenememiş ise FD olarak kabul edilir (16). Semptomların çeşitliliği ve neden olabilecek çok sayıda hastalığın varlığı FD ayrıca tanısını oldukça zorlaştırmaktadır. Sadece semptomlar değerlendirilerek organik ve fonksiyonel dispepsi ayrımı yapılamaz (17). Fonksiyonel ve organik dispepsi ayrımında endoskopi en önemli tanı yöntemi olmasına karşın, hastanın başvurusunda daima yapılması zorunlu bir tetkik değildir (18). Hastalar, başvuruda tablo 1'de özetlenmiş üst gastrointestinal sistem alarm semptomları açısından

değerlendirilmeli ve bu semptomların varlığında hastalara organik sebepleri dışlayabilmek için endoskopik ve görüntüleme tetkikleri ile ileri inceleme mutlaka yapılmalıdır.

**Tablo 1: Üst Gastrointestinal Sistem Alarm Semptomları (19)**

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

Güncel Roma IV konsensüs kriterleri tablo 2’de özetlendi. FD alt tipleri Epigastrik Ağrı Sendromu (EAS) ve Postprandiyal Distres (sıkıntı) Sendromu (PDS) ve EAS-PDS örtüşme sendromu olarak tanımlanmıştır (tablo 3).

**Tablo 2: Fonksiyonel Dispepsi Roma IV Konsensüs Tanı Kriterleri (20)**

<p><b>Günlük aktiviteleri etkileyecek şekilde en az bir semptomun olması</b></p> <p style="text-align: center;">↓</p>	• Postprandiyal dolgunluk
	• Erken doyma
	• Epigastrik ağrı
	• Epigastrik yanma veya ekşime
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En az 6 ay önce başlamış olması</li> <li>• Son 3 aydır haftada en az 3 gün devam etmesi</li> <li>• Gastroskopi dahil üzere yapılan muayene ve tetkiklerde altta yatan organik patoloji saptanmaması</li> </ul>	

**Tablo 3: Fonksiyonel Dispepsi Alt Tipleri (Roma IV) (20)**

<b>Postprandiyal Distres Sendromu (PDS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yemek sonrası dolgunluk</li> <li>• Erken doyma</li> </ul>
<b>Epigastrik Ağrı Sendromu (EAS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epigastrik ağrı</li> <li>• Epigastrik yanma ve ekşime</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Haftada en az 3 gün süren</li> <li>➤ Günlük aktiviteyi sınırlayacak şekilde tanımlanan semptomların varlığı</li> </ul>	

### 2.1.2. Epidemiyoloji

Dispepsi toplumların en önemli sağlık sorunlarından biridir. İş günü ve gücü kaybına sebep olmakta, ilaç kullanımı ve araştırma maliyetlerini artırmaktadır. Dünyada görülme oranı yüksektir. Genel popülasyonda yapılan çalışmalarda prevalansı yaklaşık %10 ile %45 olarak saptanmıştır (21, 22). Popülasyon prevalansı, kadın ağırlıklı olup batı ülkelerinde daha yüksek (%10-40) Asya'da ise daha düşük (%5-30) olup dünya genelinde oldukça değişkendir. Ülkemizde benzer şekilde %30 düzeyinde prevalans bildirilmiştir (5, 23, 24). Dispepsi prevalansı belirli bir zaman diliminde bir grup semptom bildiren kişilerin oranı olarak tanımlanır. Ancak semptomlar bir gün ortaya çıkıp diğer gün kaybolabilir. Bu durum belli bir gündeki dispepsi prevalansının yararlı bir ölçüt olmadığını göstermektedir. Bu nedenle pek çok araştırmacı 6 aylık veya bir yıllık prevalansı değerlendirmiştir. Toplumda dispepsi insidansı ise %1 ile %6 kadardır. Yani her yıl toplumun %1'i ile %6'sı ilk kez dispepsi semptomları ile tanışmaktadır. Genel hekimlik pratiğinde görülen olguların %5'i dispepsi nedeniyle başvurmaktadır. Buna karşılık gastroenteroloji polikliniklerine başvuruların %40-60'ı dispepsi nedeniyledir (25).

Dispepsi prevalansı toplumlara göre değişkenlik arz etmektedir. Örneğin İngiltere'de %26-41 (26, 27), ABD'de %26 (28), diğer batı ülkelerinde ise %25-40'tır (29). Türkiye'de 3543 olguda yapılan anket çalışmasında olguların %30,8'inde dispepsi semptomları saptanmış ve 6 aylık dispepsi prevalansı %62,2 bulunmuştur (30). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı tarafından Kayseri merkezinde yapılan çalışmada ise dispepsi prevalansı %42,3 saptanmıştır (31).

Son 20 yılda peptik ülser prevalansında bir azalma izlenirken, benzer durum dispepside görülmemektedir. Dispepsinin psikolojik rahatsızlıklarla birlikteliğinin sık olması bu hastaların tedavisinin planlanması aşamasında bunun da göz önüne alınması gerektiğini göstermektedir (32).

### 2.2. ORGANİK DİSPEPSİ

Organik dispepsi patogeneğinde, gastrointestinal traktus ile ilişkili hastalıkların yanı sıra birçok sistemik hastalığın da rol oynadığını bilmekteyiz. Dispepsi hastaların yaklaşık yarısında organik sebepler bulunur (33). Organik dispepsiye yol açan ve günlük pratikte sık karşılaşılan hastalıklar tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4:** Organik Dispepsi Sebepleri (34)

<b>Gastrointestinal Sistem Hastalıkları</b>	<b>Metabolik Hastalıklar</b>
Peptik ülser Gastroözofageal reflü hastalığı Safra yolları hastalıkları Kanser Pankreatit Malabsorbsiyon sendromları Midenin diğer infiltratif hastalıkları	Diyabetes mellitus Hiper/hipotiroidi Hiperparatiroidi Elektrolit imbalanslar Kronik böbrek hastalığı
<b>İlaç İlişkili Sebepler</b>	<b>Diğer Nedenler</b>
Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, aspirin Oral antibiyotikler Teofilin Digital kullanımı Demir replasman tedavisi Alendraonat, orlistat, akarboz	İskemik kalp hastalığı Kollagen vasküler hastalıklar Karın içi maligniteler

### **2.3. FONKSİYONEL DİSPEPSİ (FD)**

Organik dispepside, dispepsi yakınmalarını net bir şekilde açıklayabilecek anatomik veya patofizyolojik bir sebep mevcut iken; fonksiyonel dispepside klinik yakınmaları açıklayabilecek bir patoloji saptanmaz (16, 35). Dispepsili hastaların %66'sını (%27-83) FD oluşturmaktadır. Türkiye'de ortalama yaşı 38,4±12,8 olan 98 dispeptik olgunun, yapılan endoskopik muayenesinde %32,6 gastrit, %18,4 duodenal ülser, %2 gastrik ülser ve %41,8'inde normal bulgular görülmüştür (32, 36).

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; ilk olarak 1994 yılında fonksiyonel gastrointestinal hastalıkları sistemik bir şekilde tanımlayabilmek amacı ile Roma kriterleri geliştirilmiştir (1). Günümüzde 1999-2006 ve son olarak 2016 da revize edilen Roma IV kriterleri ile fonksiyonel gastrointestinal hastalıkları kategorize edip tedavisini planlamaktayız (37). Revize edilen Roma IV kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi şu şekilde tanımlanmıştır:

- Son 6 ay içerisinde 3 aydan uzun süren kalıcı veya tekrarlayan dispepsi varlığı

- Endoskopik incelemede organik bir patolojinin olmaması
- Dispepsinin dışkılama ile rahatlama veya dışkı düzensizliği ile bir ilişkisinin olmaması

Son kriter fonksiyonel dispepsiden olası bir irritabl barsak sendromu (IBS) tanısını ekarte edebilmek için eklenmiştir. Ancak fonksiyonel dispepsi hastaların %30'luk bir kısmına IBS'nin eşlik ettiği de unutulmamalıdır (38). FD, Roma 4 kriterlerinde ana semptomu göre iki alt gruba ayrılmıştır:

1. Epigastrik Ağrı Sendromu (EAS)
2. Postprandiyal Distres Sendromu (PDS)

Yeni tanımlanan FD alt grupları; Postprandiyal Distres Sendromu (PDS) ve Epigastrik Ağrı Sendromu (EAS) 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 (39).

FD hastaların %30'luk kısmına IBS'nin eşlik ettiği bildirilmiştir; epigastrik ağrı veya postprandiyal sıkıntısı hissi dışkılama ile geçerse bunu IBS olarak tanımlamak gerekir. Eğer epigastrik ağrı veya postprandiyal sıkıntı hissi dışkılama ile ilgili değilse ve dışkılama paterni ile birlikte epigastrik ağrı ya da sıkıntı hissi varsa FD ve IBS'nin birlikte olduğuna karar verilir. Semptomların örtüşmesi ve olası patofizyolojik mekanizmaların benzerliği, bu iki durumun gastrointestinal sistem (GİS)'e ait bir bozukluğun farklı sunumları olabileceğini düşündürmektedir (28).

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 birlikte görülebileceği belirtilmektedir (40).

Ayrıca mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olsa da kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji, aşırı aktif mesane gibi klinik tablolar, fonksiyonel dispepsiye normal popülasyona kıyasla daha fazla eşlik etmektedir (41, 42).

### **2.3.1. Fonksiyonel Dispepsinin Patofizyolojisi ve Olası Nedenleri**

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda kadın cinsiyet, sigara kullanımı, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı ve H. pylori enfeksiyonunun dispepsi ile olan ilişkisi ortaya konulmuştur (3, 5, 43). 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 multifaktöriyel bir sendrom olduğu düşüncesi kabul edilmektedir (44). Özellikle son 20 yıllık süreçte fonksiyonel dispepsinin patogenezinine yönelik birçok araştırma yapılsa da tümüyle açıklayan ve kabul edilmiş bir neden bulunamamıştır. Fizyolojik, genetik, çevresel ve psikolojik birçok faktörün fonksiyonel dispepsi gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (1).

Yapılan gözlemsel bir çalışmaya göre yüksek vücut kitle indeksi (VKI) fonksiyonel dispepsi gelişiminde bir risk faktörüdür (45). Psikolojik komorbidite varlığı, fonksiyonel dispepsi gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (3). İsveç'te yapılan bir çalışmaya göre anksiyetesi olan bireylerde fonksiyonel dispepsi gelişme olasılığı normal popülasyona göre 8 kat daha yüksek saptanmıştır (46). Avustralya'da yapılan 2 çalışmada da yine benzer şekilde anksiyete ve depresyonun fonksiyonel dispepsi gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir (47, 48). Akut gastrointestinal enfeksiyonlar da fonksiyonel dispepsi içine risk faktörü olarak görülmektedir. 19 meta analiz sonuçlarına göre gastrointestinal sistem enfeksiyonundan 6 ay sonra fonksiyonel dispepsi gelişme riski, gastrointestinal sistem enfeksiyonu geçirmeyen bireylere kıyasla 3 kata kadar artış saptandığı gözlenmiştir (3, 49). Tüketilen gıdalar ve hastalık gelişimi arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konulmamış olsa da yağdan zengin diyet semptomları kötüleştirebilir (3, 50). Yağa intoleransın kronik pankreatitin erken belirtisi olabileceği unutulmamalıdır. İtalya ve Avustralya'da yapılan çalışmalar düşük sosyo ekonomik düzey ile fonksiyonel dispepsi arasında ilişki olabileceğini ortaya koymuştur (51, 52).

Günümüzde fonksiyonel dispepsi patogenezinde çeşitli hipotezler öne sürülmektedir. Bu bölümde fonksiyonel dispepsi patogenezinde suçlanan hipotezlere değinilecektir.

### **2.3.1.1. Genetik**

FD'nin etiyolojisi ve klinik belirtilerinin ortaya çıkmasında genetik faktörlerin katkıda bulunduğu dair kanıtlar gittikçe artmaktadır. Genetik etkiyi değerlendiren çalışmalar ailesel birliktelik, ikizler ve epidemiyolojik gen polimorfizmini değerlendiren çalışmalara dayanmaktadır. ABD'de dispepsi semptomlarının ailesel bağını değerlendirmek üzere 643 katılımcı ile yapılan çalışmada, FD ile başvuran hastalar ile birinci derece akrabaları arasında dispeptik semptomlar açısından anlamlı bir ilişki gösterildi (53). FD'nin klinik belirtilerini

tek başına açıklayabilecek hiçbir patofizyolojik mekanizma yoktur. Hastalığın fenotipi çok değişken olduğundan, genotip ile birlikteliği göstermek için örneklemin oldukça büyük olması gerekir. Son çalışmalardan elde edilen bulgular değişmiş beyin-barsak aksının, bozulmuş motilite, viseral aşırı duyarlılık ve otonomik disfonksiyon ile ilişkili kilit mekanizmalardan biri olduğunu göstermektedir. Bu bağlantıların düzenlenmesi serotonin ve substance P'nin de dahil olduğu birçok nörotransmitter yoluyla oluşur. G-proteinleri membran reseptörleri olarak önemli bir görev yaparlar ve bunların fonksiyon bozukluğu, hücre içi sinyal iletimini kesintiye uğratar (54). GNB3 825T alleli gelişmiş G-protein aktivasyonu ile ilişkili olup esansiyel hipertansiyon dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar ile ilişkili bulunmuştur (55). Holtmann ve arkadaşları GNB3 proteininin homozigot 825C alleli ve FD arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenildi (56). Bu veriler Camilleri ve arkadaşları tarafından da kısmen doğrulandı. Amerikan toplumunda yemekle ilişkisiz dispepsisi olan katılımcılardan yapılan çalışmada dispepsinin homozigot 825T veya GNB3 C protein alleli ile ilişkili olduğu bulundu (57).

Diğer taraftan büyük ölçekli bir genetik modellemede ise IBS ve GÖRH için genetik etkinliğin risk faktörü olabildiği ancak FD için böyle bir etki olmadığı gösterildi (58). Sonuçları net olmasa da bazı gen ürünleri polimorfizmlerinin potansiyel etkisi gündemde yerini korumaktadır.

### **2.3.1.2. Gastrointestinal Disfonksiyon**

Fonksiyonel dispepsi gelişiminde, gastrointestinal motor ve duysal disfonksiyon çok sayıda çalışmalar ile irdelenmiştir. Özellikle postprandiyal distress sendromu olarak adlandırılan semptomlar, gastrik motor disfonksiyona bağlı olarak gıdaların antral bölgede aşırı birikmesiyle ilişkilendirilmiştir (59, 60). Mide boşalmasında gecikme suçlanan faktörler arasında düşünülmüş olsa da yapılmış olan birçok çalışma, mide boşalmasında gecikme ile fonksiyonel dispepsi arasında doğrudan bir ilişkiyi gösterememiştir (61-65).

Normal gastrointestinal motor fonksiyon, sempatik ve parasempatik sinir sistemi, mide barsak sinirleri ve barsak 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 (66, 67). Ancak fonksiyonel dispepsinin epigastrik ağrı ile ilişkili semptomları daha çok midenin mekanik aşırı duyarlılığıyla ilişkilendirilmiştir. Hem endojen hem de ekzojen asit artışı ve asit

klirensindeki azalmanın duodenumda duyarlılığı artırarak bulantıya sebep olduğu gösterilmiştir (68, 69).

### **2.3.1.3. Viseral Aşırı Duyarlılık**

Mekanik ve kimyasal uyarılara karşı değişmiş duyarlılık sonucunda, gıda alımı ile viseral aşırı duyarlılık gelişebilir. Dispeptik belirtiler, özellikle de ağrı ya da rahatsızlık duygusu gastroduodenal bölgenin basınç, gerilme, sıcaklık gibi fiziksel ya da asit, besin maddeleri, nöromodülatörler gibi kimyasal uyarılara karşı verdiği abartılı cevaptır. Hasta gruplarında duodenal, jejunal ve rektal bölgede şişkinliğe karşı aşırı duyarlılığın eşlik etmesi, merkezi ve otonomik sinir sistemlerinde genel bir mekanizma varlığını düşündürmektedir (70).

FD hastalarındaki histopatolojik çalışmalarda mast hücre hiperplazisi ve aktivasyonunu gösteren histamin ve triptaz artışının, immun aracı mediyatörlerin etkisiyle nöron aktivasyonu gelişerek gastroduodenal aşırı duyarlılığa yol açabileceğini göstermiştir (71).

FD’de kimyasal duyarlılığı değerlendirmek için çeşitli çalışmalar yapılmış olmasına rağmen mekanizması hala açık değildir. Sağlıklı bireylerde intraluminal viseral hipersensitiviteyi değerlendirmek için kapsaisin kullanıldığı bir çalışmada kapsaisinin basınç, kramp, ağrı ve bulantı duyusunu indüklediği bildirilmiştir (72).

Yapılan bir başka çalışmada FD’li hastaların bir kısmı mide veya duodenumun balon ile gerilmesine aşırı duyarlılık gösterdikleri tespit edilmiştir (73). Ancak yine de bu hastalarda duyarlılığa yol açan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır.

### **2.3.1.4. Psikososyal Faktörler**

FD hastalarında artmış anksiyete, depresyon, somatizasyon, yüksek nevrozite prevalansı gösterilmiştir. Gastrik sensörimotor fonksiyonlarda viseral duyarlılık üzerinden etkili olabilecek çeşitli psikososyal etkiler olduğu düşünülmektedir.

FD ile psikolojik hastalıklar arasında bir ilişki vardır. Ancak bu ilişkinin mekanizması henüz net değildir, bazı predispozan faktörler ortaktır. FD’li hastalarda anksiyete, somatizasyon ve depresyon gibi hastanın sağlık arayışı davranışını belirleyen birçok psikolojik ve kişisel faktör vardır. Bu psikososyal faktörler üst gastrointestinal semptomların yaygınlığını, muhtemelen beyin-barsak aksını çift yönlü sinyal akışı ile etkilemektedirler. Bugüne kadar FD’li hastalarda psikolojik tedavilerin etkinliğini değerlendiren çalışmaların sonuçları tatmin edici değildir (56). 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 FD nedeni olmaktan ziyade komorbidite nedeni olmaktadır (74-77).

### **2.3.1.5. Helikobakter Pylori (H. pylori)**

H. pylori enfeksiyonunun FD gelişiminde olası rolü birkaç potansiyel mekanizma ile açıklanmaya çalışılmış, ancak bu faktörler arasında net bir ilişki ortaya konamamıştır. H. pylori enfeksiyonu, kronik aktif gastritin iyi bilinen bir nedenidir. Bununla birlikte gastrit, FD'li hastaların semptomlarının muhtemel bir nedeni değildir. Dispepsi ile endoskopik bulgular arasında tutarlılık bulunamamıştır (78). H. pylori'nin ortaya çıkardığı gastrit sonucu hem periferik düzeyde hem de spinal düzeyde viseral afferent sinirler duyarlı hale gelir. Gastrit halinde fazla miktarda ortaya çıkan interlökin-8'in enterik nöronlar üzerinde uyarıcı etkisi vardır. Ancak H. pylori pozitif hastaları, H. pylori negatif hastalardan ayıran özel bir semptom profili yoktur.

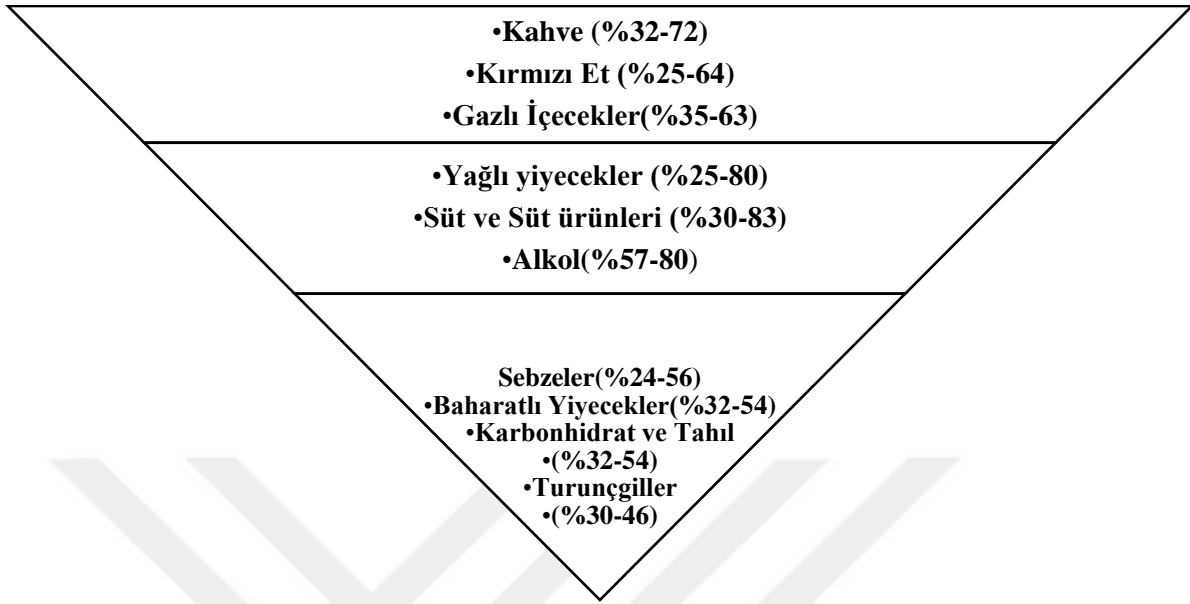
### **2.3.1.6. Enfeksiyon Sonrası Dispepsi**

FD'de bakteri popülasyonu normale göre daha yoğun ve tipik kolon türleri ağırlıklı olarak saptanmıştır (79). Gaita mikrobiyatasında ince barsak türlerindeki baskınlık semptomların azalmasıyla korelasyon içermektedir. Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında mikrobiyatada değişiklik olduğu bilinmektedir. Yapılmış bazı çalışmalar hastaların bir kısmında dispepsi başlangıcının enfeksiyöz bir nedenle bağlantılı olabileceğini desteklemektedir (80, 81). Bu hastalarda proksimal mide akomodasyonunun bozulmasına bağlı olarak erken doyma, kilo kaybı, bulantı, kusma gibi semptomların diğer dispepsi hastalarından daha fazla görülebileceği belirtilmektedir (80). Benzer bir ilişki IBS'li hastalarda da tanımlanmıştır. Salmonella gastroenteriti sonrası sadece IBS de değil FD insidansında da artış olduğu gösterilmiştir (81). FD'li hastalardan alınan gastrik antral biyopsilerde enterovirüs enfeksiyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (82).

### **2.3.1.7. Diyet ve Çevresel Faktörler**

FD'li hastalarda gıda intoleransına daha fazla rastlanmakla birlikte, diyet ve çevresel faktörlerin patogenezdaki yeri tam olarak ortaya konamamıştır. Bazı gıdalar sekretuar, motor ya da alerjik cevabı tetikleyerek dispeptik belirtilere neden olur. Aşırı yağlı yemeklerin FD'li hastalarda karın ağrısı ve bulantıyı artırdığı gösterilmiştir. Bunun sebebinin yağlı yemeklerden sonra salınımı artan kolesistokinine bağlı olduğu düşünülmüştür (83).

FD hastalarından protein, karbonhidrat ve lipitlerin tümü semptomlarda rol oynayabilir ancak yüksek yağlı gıdalar daha fazla suçlanmaktadır (7, 84).



**Şekil 1:** Sıklığa Göre FD Semptomlarını Tetikleyici Gıdalar (7, 84)

FODMAP'ler (fermente olabilen oligosakkarit, disakkarit, monosakkarit ve polioller) az emilen ozmotik aktif karbonhidratlar olarak özellikle viseral duyarlılığı olanlarda karın gerginliğinde artış, karın ağrısı için tetikleyici olarak görülür. Glisemik yüklü ve yağlı gıdalar fundus akomodasyon bozukluğu, mide boşalmasında yavaşlama ile semptomları tetikleyebilir (85). Çölyak hastalığı dispepsi ile prezente olabildiğinden FD'de buğday intoleransı varlığı çölyak için araştırmayı gerektirebilir. FD ile sık ilişkili olan diğer faktörler; düzensiz gıda alımı, gece atıştırmalıkları, kahvaltıyı atlamak, dışarıdan beslenmek, alkol ve kahve olarak bildirilmiştir (86).

### 2.3.2. Fonksiyonel Dispepsiye Tanısal Yaklaşım

FD'yi tanımlayacak spesifik bir 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. Dispeptik hastalarda tablo 1'de özetlenen alarm semptomlar aranarak olası organik nedenleri dışlamak için gastroskopi önerilir (20). Organik sebepler dışlandıktan sonra FD için ek ileri tetkik rutinde önerilmez. H.pylori prevalansının yüksek olduğu gruplarda dışkıda antijen testi düşünülebilir. Biliyer patoloji düşünülmedikçe rutin ultrasonografinin faydası düşüktür. Gastroskopide organik patoloji saptanmayan ama alarm

semptomu olan hastalarda, kesitsel görüntüleme yöntemlerine başvurmak önerilebilir. Mide boşalmasını ölçen pahalı testler klinik pratikte savunulmamaktadır (87).

### **2.3.3. Fonksiyonel Dispepside Tedavi Seçenekleri**

Dispepsinin yaygın oluşu nedeniyle her olgunun tetkik edilmesi, ekonomik olarak ileri toplumlarda bile sağlık hizmetlerindeki insan gücü ve altyapı yetersizliği nedeniyle imkansızdır. Dünyada konuyla ilgili çalışma grupları dispeptik semptomlarla başvuran olgular için tanı ve tedavide algoritmalar oluşturmuşlardır.

Bunlar:

1. Ampirik asit supresyon tedavisi,
2. H. pylori testleri,
3. Üst endoskopik değerlendirmedir.

İlk kez başvuran ve alarm semptomları olmayan olguların, psikiyatrik yönden de sorgulanarak, iyi bir anamnezin alınması ve fizik muayene yapılarak ampirik yaklaşım önerilmektedir. Hasta 50 yaşından genç, semptomları kronik, alarm semptomları yoksa 8 hafta süreyle ampirik bir asit supresyon tedavisi ya da H. pylori için test yapıp pozitif ise H.pylori eradikasyon tedavisi uygun olabilir (87, 88).

Fonksiyonel dispepsi tedavisine yaklaşım ve farmakoterapide FD alt tip baskınlığına göre seçim öneren algoritmik yaklaşımlar şekil 2 ve şekil 3'te sunuldu.

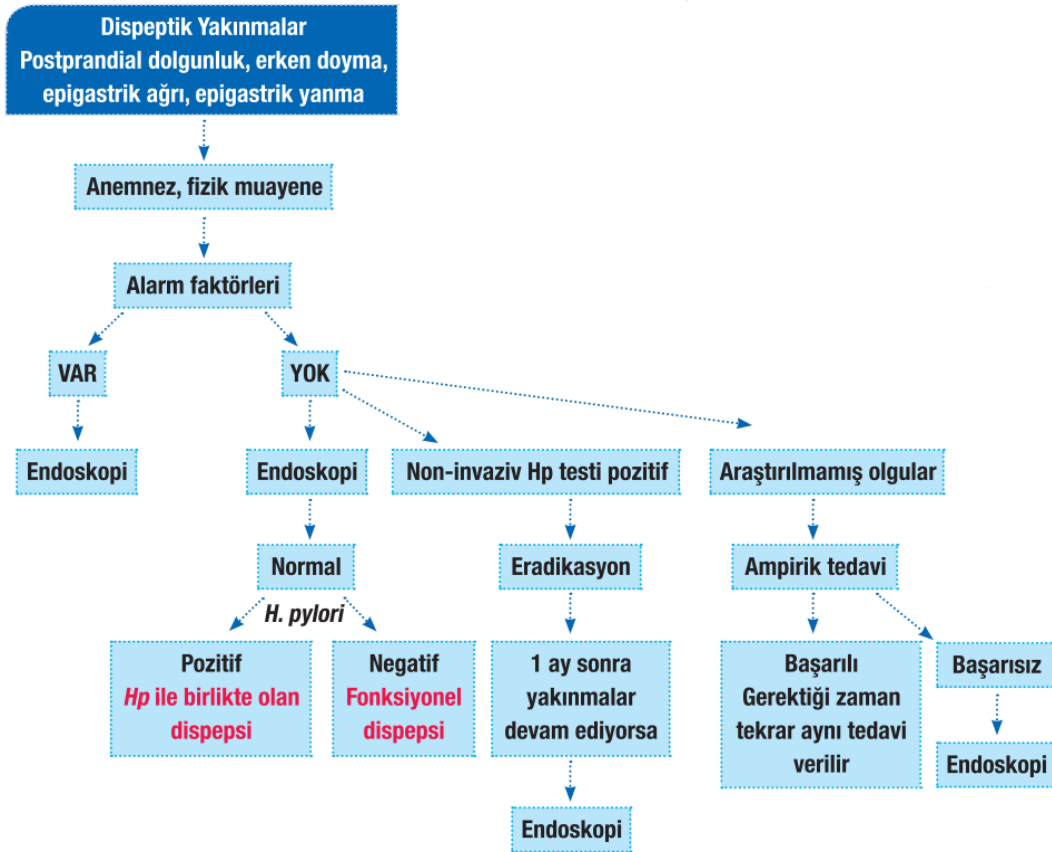
### **2.3.4. Fonksiyonel Dispepside Kullanılan İlaçlar**

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. Genel olarak FD'de kullanılan ilaçların etki mekanizmaları, kullanım amaçları ve yan etkileri ise tablo 5'te özetlendi.

### 2.3.4.1. Asit İnhibisyonu

Antiasitler dünyada en yaygın kullanılan ilaçlardır. FD'de plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (89). Ancak yarar gördüğünü ifade eden hastalarda serbest bırakılmalıdır.

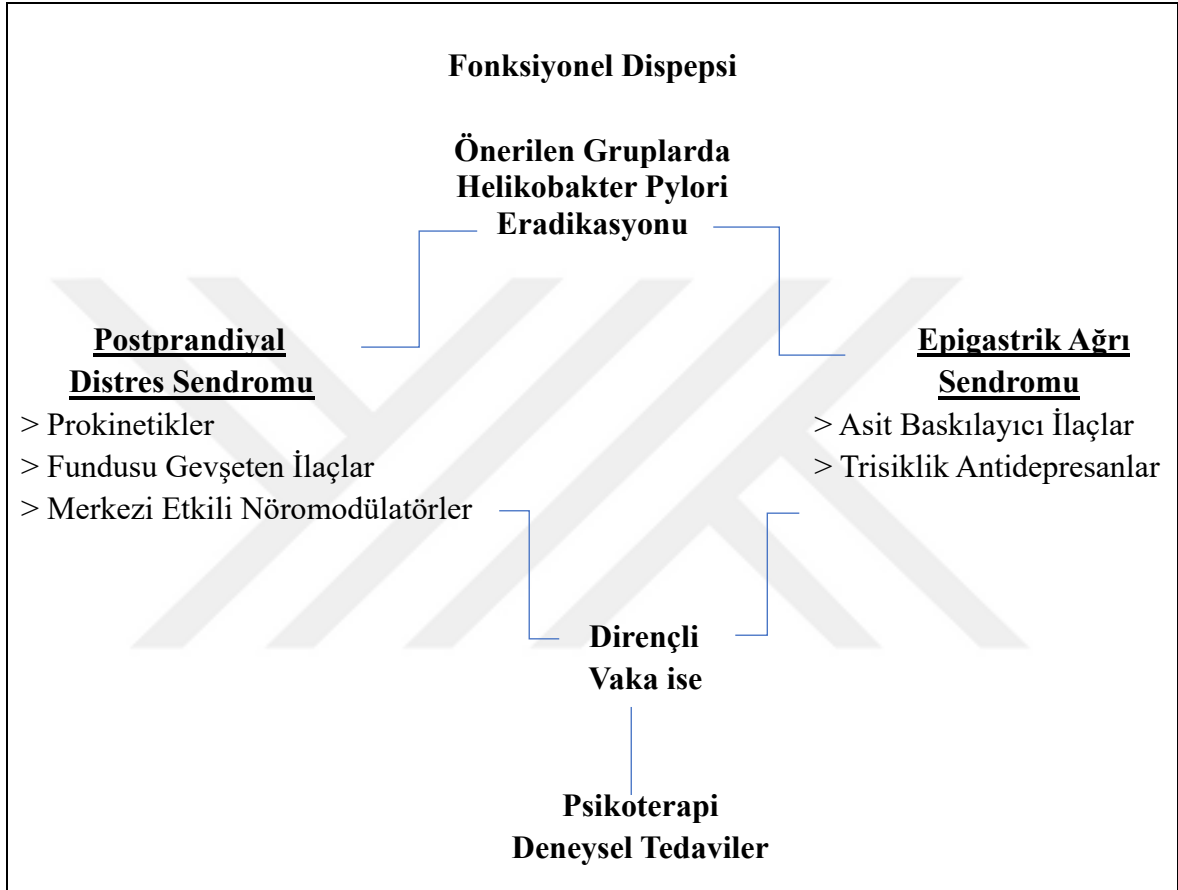
Çalışmalarda fonksiyonel dispepsili bireylerde; mide asidinin duodenal klirensinin azalması ve mide asidine karşı duodenumun aşırı duyarlılığı kanıtlarla ortaya konulduktan sonra asit baskılayıcı tedavinin fonksiyonel dispepsi de mantıklı bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülebilir (3, 69). Ancak yapılan çalışmalarda proton pompa inhibitörü (PPI) ve histamin-2 reseptör antagonisti (H2RA) gibi asit baskılayıcı tedavilerin fonksiyonel dispepside yeterli etkinlikte olmadığı görülmüştür (36). Antiasit, bizmut, sukralfat tedavileri de fonksiyonel dispepside etkin değildir (90).



Şekil 2. Fonksiyonel Dispepsi Tedavisine Yaklaşım (91)

Yapılan randomize kontrollü iki çalışmada, istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmasa da PPI tedavisinin postprandiyal distres sendromunda epigastrik ağrı sendromuna göre bir miktar

daha etkili olduğu gözlenmiştir (92). Yine sağlıklı gönüllülerde de PPI tedavisinin yemek sonrası şişkinlik şikayetlerini azalttığını göstermesi, PPI tedavisinin postprandiyal distres sendromu üzerine olası potansiyel faydasını düşündürse de yakın zamanda Japonya'da fonksiyonel dispepsili hastalarla yapılan çalışmada PPI tedavisinin epigastrik ağrı sendromu ve postprandiyal distres sendromu arasında etki farklılığı olmadığını göstermiştir (93, 94).



**Şekil 3:** FD Alt Tiplerine Göre Algoritmik Tedavi Önerileri

#### 2.3.4.2. Prokinetik Ajanlar

Fonksiyonel dispepsi hastaların büyük bir kısmında mide motilite kusuru ve fundus akomodasyon kusuru olması, tedavide prokinetik ajanların denenmesine yol açmıştır (95). Sisaprid, domperidon, metaklopramid ve itopirid tedavisi uygulanan 24 randomize çalışmanın meta-analizinde prokinetik ajanların plaseboya göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (96). Ancak sisapridin QT uzaması sebebiyle kardiyak ani ölüme sebep olabilmesi, domperidon ve metoklopramidin uzun dönem kullanımda yan etkilerinin (geri dönüşümsüz tardiv diskini gibi) olması ve bu meta-analiz çalışmasından sonra yayınlanan

2 büyük çalışmada itopiridin plasebodan etkin bulunmaması sebebiyle günlük pratikte şu an için devamlı olarak kullanılabilecek prokinetik ajan bulunmamaktadır (17, 97, 98).

Akotiamide, asetilkolin esteraz inhibe ederek mide boşalmasını hızlandıran yeni bir kolinerjik ajandır (99). Yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda, fonksiyonel dispepsili hastalarda plaseboya kıyasla oldukça başarılı bulunmuştur. Akotiamide bilhassa yemek sonrası şişkinlik, erken doyma semptomları üzerine etkili iken epigastrik bölge ağrısında aynı etkinlikte değildir (100).

Bir PPI olan rabeprazol ile mosaprid kullanımının PPI'ın farmakokinetiğini etkileyerek etkisini olumlu yönde artırdığı gösterilmiştir (101). Mosaprid ile yapılan bazı çalışmalarda ise FD hastalarında plasebodan daha etkili olmadığı bulunmuştur (102, 103).

Makrolid grubundan bir antibiyotik olan eritromisin de nöromüsküler reseptörler üzerinde güçlü bir gastrokinetik etki göstererek gastroparezili hastalarda gastrik boşalmayı artırır (104).

#### **2.3.4.3. Antidepresan İlaçlar**

FD'de patofizyoloji tam açıklanmamış olmasına rağmen semptomların arkasındaki mekanizmanın IBS gibi diğer FGİH'lara benzediği belirtilmektedir (105). Bütün bu fonksiyonel bozuklukların beyin barsak aksındaki bozukluklardan kaynaklandığı düşünüldüğünden bu yönde etkili ilaçların FD'deki rolü araştırılmıştır. Düşük doz antidepresanların (amitriptilin, desipramin) FD'de etkili olduğu gösterilmiştir (106, 107). En sık denenmiş olanlar trisiklik antidepresanlar (TCA), selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI) ve serotonin noradrenalin reuptake inhibitörleri (SNRI) olmuştur. Uzun yıllar antidepresanlar FD'nin ikinci ve üçüncü basamak tedavilerinde denenmiştir (108, 109). Bu ajanlarla yapılan 13 çalışmanın meta-analiz sonuçlarında SSRI ve SNRI tedavilerinin fonksiyonel dispepsi de etkili olmadığı gösterilmiştir (110). Yapılan 3 randomize kontrollü çalışmada TCA, plaseboya göre çok daha etkin bulunmuştur, ancak meydana gelen yan etkiler de TCA kullanan grupta daha sık gözlenmiştir. Trisiklik antidepresanların özellikle FD'nin EAS alt tipinde faydası gösterilmiştir (110).

#### **2.3.4.4. H. Pylori Eradikasyonu**

H. pylorinin peptik ülserin esas nedeni olduğu artık tartışılmaz iken FD'deki rolü tartışmalıdır (111). H. pylori enfeksiyonu peptik ülser hastalığı ile doğrudan ilişkilidir ve

gastrik kanserinin en önemli risk faktörlerinden bir tanesidir (112, 113). Bu nedenle bazı uzlaşma raporlarında, alarm semptomu olmayan genç dispepsili hastalarda non-invaziv yöntemlerle H. pylori taramayı önermektedir. H. pylori enfeksiyonu saptanan hastalarda da uygun tedavi yöntemleri ile eradikasyon amaçlanması önerilmektedir. Ancak fonksiyonel dispepsi olan H.pylori pozitif vakalarda eradikasyon ile hastaların oldukça küçük bir kısmında (yaklaşık olarak %7) semptomlarda kalıcı iyileşme sağlanabilmektedir (17, 114). Fonksiyonel dispepsili hastalarda H. pylori eradikasyon tedavisi ile hastalarda daha çok epigastrik ağrı ve yanma yakınmalarında azalma gözlenirken, erken doyma ve postprandiyal distres şikayetlerinde belirgin iyileşme gözlenmemektedir. Epigastrik ağrı yakınması daha ön planda olan fonksiyonel dispepsili hastaların H. pylori eradikasyon tedavisinden daha fazla yarar görebileceği söylenebilir (115).

Avrupa H. pylori çalışma grubunun 2012 yılında yayınlanan Maastricht IV 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 (116). Aynı raporda peptik ülser, mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması (MALToma) olanlar, atrofik gastrit tespit edilenler, idiyopatik trombositopenik purpurası (ITP) olanlar, mide kanseri nedeniyle rezeksiyon yapılmış olanlar, birinci derece yakınlarında mide kanseri öyküsü olanlar ve isteyen hastalara eradikasyon tedavisi önerilmektedir. FD'li hastalarda H. pylori eradikasyon tedavisi için mutlak endikasyon bulunmamaktadır. Tedavinin plaseboya oranla %9 oranında iyileşme sağlaması, peptik ülser ve mide kanser riskini gidermesi, uzun süreli PPI kullanımı gereken hastalardaki sorunları ortadan kaldırması gibi kısa ve uzun vadede görülebilecek faydaları nedeniyle tedavinin uygun olacağı ileri sürülmektedir (117).

#### **2.3.4.5. Diğer İlaçlar ve Alternatif Tedaviler**

Mide fundusunda gevşeme sağlayan serotonin miktarını artıran ya da reseptörlerini uyaran sumatriptan, paroksetin ve buspironun özellikle postprandiyal distres alt grubundaki hastalara faydalı olduğu ileri sürülmüştür (118).

**Tablo 5: Fonksiyonel Dispepside Kullanılabilen İlaçlar (87)**

	<b>Etki Mekanizması</b>	<b>Kullanım Amaçları</b>	<b>Yan Etkiler</b>
<b>Prokinetik Ajanlar</b>			
<b>Metoklopramid</b>	> 5-HT4 reseptör agonisti > D2 reseptör antagonisti	> Motilite artışı > Bulantı, postprandiyal dolgunluk gibi semptomlar da azalma	> Tardiv Diskinezi > Hiperprolaktinemi
<b>Domperidon</b>	> D2 reseptör antagonisti	> Bulantıda metoklopramide kıyasla daha az ekstrapiramidal etkilerle yararlı	> QT intervalinde uzama
<b>Eritromisin</b>	> Nöromusküler motilin reseptör agonisti	> Motilite artışı ile bulantıda azalma	> QT intervalinde uzama
<b>Mide Fundusu Gevşeten İlaçlar</b>			
<b>Akotiamide</b>	> Asetilkolinesteraz inhibitörü > Muskolinik otoreseptör antagonisti	> Gastrik boşalmada iyileşme > PDS semptomlarında azalma	
<b>Buspiron</b>	> 5-HT-1A reseptör agonisti	> Akomodasyonda iyileşme > PDS semptomlarında azalma	> Sedasyon > Baş dönmesi
<b>Tandospiron</b>	> 5-HT-1A reseptör agonisti	> Anksiyolitik etkili > PDS semptomlarında azalma	> Sedasyon > Baş dönmesi
<b>Asit Baskılayıcı İlaçlar</b>			
<b>Proton Pompa İnhibitörleri</b>	> irreversible H/K ATPaz blokörleri	> EAS semptomları > Eşlik eden mide ekşimesine de yararlı olabilir	> Mikrobiyotada bozulma > Vitamin, mineral emiliminde bozulma
<b>Anti-Asitler (Al-Hidroksit) (Ka-Karbonat)</b>	> Asit nütrolizasyonu	> Duodenuma ulaşan asit miktarında azalma > Mukozal iyileşmede artma	> Etkinliği düşük > Elektrolit bozukluklar
<b>Santral Aktif Nöromodülatörler</b>			
<b>Trisiklik Antidepresanlar</b>	> Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri > Muskolinik reseptör antagonisti	> Viserel aşırı duyarlılığında, anksiyete ve depresyonda azalma > EAS semptomlarında düzelme	> Sedasyon > Antikolinergik etki > Kilo alımı
<b>Levosulpirid</b>	> D2 reseptör antagonisti	> Gastrik distansiyona azalmış duyarlılık > Bulantı > EAS semptomları	> Ekstrapiramidal etkiler > Sedasyon, baş dönmesi > Hiperprolaktinemi
5-HT: 5-Hidroksitriptamin, D2: Dopamin-2, PDS: Postprandiyal Distres Sendromu, EAS: Epigastrik Ağrı Sendromu, H/K: Hidrojen/Potasyum, Al-Hidroksit: Alüminyum Hidroksit, Ka-Karbonat: Kalsiyum Karbonat			

Bazı bitkisel ürünlerin hastalarda faydalı olduğu gösterilmiştir ancak net bir etki mekanizması bildirilmemektedir. Bitkisel tedavide kullanılan ajanlardan olan iberogast ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada, iberogastın yaşam kalitesi üzerine olumlu

katkıları olduğu görülmüştür (119). Psikoterapinin etkisi net olarak görülmezken, akupunktur ile bazı hastaların fayda gördüğüne dair çalışmalar olsa da veriler düşük kanıt düzeyinde görülmüştür (87).

## **2.4. PANKREAS FİZYOLOJİSİ**

Pankreas, karın arka bölümünde bulunan, endokrin ve ekzokrin fonksiyonları olan çift işlevli bir organdır. Ağızdan alınan besinlerin sindirimi, Emilimi ve metabolizmaları için kritik öneme sahiptir. %85'lik büyük kısmını ekzokrin doku oluştururken %2-3'lük kısmı endokrin dokudan ve %12-15'lik kısmı da bağ dokudan oluşmaktadır (9,10).

### **2.4.1. Pankreasın Endokrin Fonksiyonu**

Pankreasın endokrin fonksiyonunu, pankreasa yayılmış olarak yer alan adacık hücreleri yerine getirir. Adacık hücreleri hormon salgılayan hücrelerden oluşur ve pankreas dokusunun ancak %2'lik kısmını oluşturmaktadır (120). Adacık hücrelerinin büyüklüğü değişmekle birlikte genel olarak ortalama çapları 100-150 µm'dir (121). Çoğunlukla elipsoid veya sferik görünümünde olan adacık hücreleri düzensiz şekilde de olabilir. Yetişkin sağlıklı bir insanda adacık hücrelerinin sayısının yaklaşık olarak 1 milyon olduğu tahmin edilmektedir (122, 123).

Pankreasın adacık hücreleri genel olarak 4 temel gruba ayrılmaktadır. Bunlar isimleri ve salgıladıkları hormonlar ile şöyledir:

- Beta ( $\beta$ ) hücreleri (%65-80), insülin, amilin
- Alfa ( $\alpha$ ) hücreleri (%15-20), glukagon
- Delta ( $\delta$ ) hücreleri (%3-10), somatostatin
- Gama( $\gamma$ ) ya da F hücreleri (%3-5), pankreatik polipeptit (120).

Pankreasın  $\beta$  adacık hücrelerinden sekrete edilen insülin, disülfat bağı ile birbirine bağlı iki düz peptit zincirden oluşur. İnsülin bir polipeptittir ve 51 aminoasitli olup 5802 Dalton (D) ağırlığındadır. Proinsülin olarak sekrete edilir ve 1909 yılında ilk olarak keşfedilmiştir. Temel görevi kanda normal bir glukoz seviyesini oluşturmaktır. Ayrıca karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması üzerinde çok önemli etkileri vardır (124). İnsülinin esas olarak kan glukoz yüksekliği ve yemek yeme ile salgısı artar. Buna ilave olarak büyüme hormonu (GH), gastrointestinal peptit (GIP), glukagon, glukagon like peptit-1 (GLP-1), gibi hormonlar ve

vagal uyarı ile de salgısının arttığı bilinmektedir. Buna karşın  $\alpha$  adrenerjik uyarılar olan adrenalin ile noradrenalin (NA) ve somatostatin ise insülin salgısını inhibe ederler (124).

#### **2.4.2. Pankreasın Ekzokrin Fonksiyonu**

Pankreas; karbonhidrat, protein ve yağ sindiriminde etkili olan enzimlerden zengin günlük yaklaşık olarak 1500 ml sıvı salgılar. Normal sağlıklı bir bireyde pankreas sıvısı kokusuz, berrak, izotonik ve alkalidir. Pankreas sıvısında bulunan enzimlerin çoğu inaktif olup proenzim şeklindedir. Enzimlerin haricinde pankreas sıvısında, mideden duodenuma geçen asitli kimusun nötralizasyonunda çok önemli bir yere sahip olan bikarbonat da bulunur. Mevcut bikarbonat, plazma bikarbonat konsantrasyonunun 5 katı kadardır (125).

Esas olarak ekzokrin pankreas, GİS'in duodenum bölümüne sindirim enzimleri ve bikarbonat salınımından sorumludur. Salınan enzimlerle, yemeklerdeki bileşenler GİS'in yüzey epiteli tarafından emilimine uygun hale getirilir. Her ne kadar tükrük bezleri, mide ve GİS'den de sindirim enzimleri salgılsa da ekzokrin pankreas bu süreçte temel rol oynar. Pankreas ekzokrin yetmezliğinde (PEY) sindirim sistemi ve dolayısıyla besin öğelerinin emiliminde kusurlar meydana gelir (125, 126).

İnsan vücudundaki protein sentezleme kapasitesi en yüksek olan organ pankreastir. Pankreas sindirim enzimleri; amilolitik, lipolitik, proteolitik ve nükleazlardan oluşmaktadır (126). Pankreasın salgıları hormonal ve nöronal mekanizmaların kontrolü altındadır. Başlıca hormonal düzenleyiciler sekretin ve kolesistokinin (CCK)'dir.

Pankreasın sempatik uyarımı splenik sinirlerle gerçekleşirken; parasempatik uyarılma vagus ile direkt, mide asit salınımının artması ile indirekt olarak meydana gelir (127).

Böylelikle pankreasın üç önemli uyararı bulunmaktadır. Bunlar:

1. Vagal uyarı (Vagus sinir uçları ve kolinerjik enterik sinirlerden asetilkolin salınması pankreas salgısını uyarır.)
2. CCK (Duodenuma mide içeriğinin geçmesiyle salgılanır ve zimojenlerin salgılanmasını uyarır.)
3. Sekretin (Bikarbonattan zengin pankreas salgısının oluşmasını uyarır.)

Sekretin peptid yapıda olup, 27 aminoasitten oluşur. İnce barsak mukozasından sentezlenir. Asıl görevi pankreatik sıvı ve bikarbonat sekresyonunu düzenlemektir. Sekretin salınımını

arttıran en büyük faktör yemek sonrası salınan hidroklorik asit (HCL)'in oluşturduğu asidik ortamdır. Pankreas sıvısının duodenumu nötralize etmesi ile sindirim enzimleri için uygun ortam sağlanmış olur. Sekretin salınım mekanizması negatif feed-back ile sağlanır (128).

Kolesistokinin (CCK) peptit yapıda bir hormondur. Duodenum ve jejunumda bulunan I hücrelerinden salgılanır. Genel olarak yemek yedikten sonra yemeğe cevap olarak hızlıca sentezi gerçekleşmektedir. CCK'nın yemek sonrası plazma düzeyi yaklaşık 8 kat artar. Yapılan araştırmalarda bu 8 katlık artışın 5 saat kadar devam edebildiği ve genellikle karbonhidrattan zengin öğünlerden sonra daha yüksek düzeylere ulaştığı gösterilmiştir (129, 130). CCK'nın asıl görevi safra kesesinde kasılma ve oddi sfinkterinde gevşeme yaparak barsağa safra akışını kolaylaştırmaktır. CCK da tıpkı sekretin gibi negatif feed-back mekanizması ile salınır (130).

Pankreasta üretilen sindirim enzimleri, pankreasın kendisine zarar verebilir. Bu enzimlerin pankreasa zarar vermesini önlemeye yönelik koruyucu mekanizmalar mevcuttur. Mevcut enzimlerin inaktif formda üretilmeleri ve inaktif formda depolanmaları koruyucu mekanizmaların başlıcalarıdır. Pankreasın zimojen granüllerinde inaktif halde depolanan enzimler, duodenuma salgılanmak üzere hazır bulunurlar. Zimojen granüllerdeki enzimlerin taşınması ve salgılanması ekzositoz yoluyla meydana gelmektedir (131).

Pankreatik sindirim enzimlerinin çoğu inaktif formda iken aktif formda salgılananları da vardır. Bunlar:  $\alpha$ -amilaz, lipaz, DNAaz ve RNAaz'dır. Tripsinojenler, kimotripsinojen, proelastaz, profosfolipaz, prokarboksipeptidaz A ve B, mesotripsin ise inaktif formda salgılanırlar. Duodenuma salınan tripsinojen barsak yüzeyindeki enterokinaz ile aktif form olan tripsine dönüşür. Aktif form tripsin, tripsinojen de dahil olmak üzere tüm inaktif proenzimleri aktif formlarına dönüştürür (125).

Hem pankreas hem de tükrük bezlerinde salınan amilaz; nişasta, glukojen ve pek çok karbonhidratın parçalanmasında gerekli olan esas enzimdir. Tükrük bezlerinden salınan amilazla karbonhidratın ilk sindirimi ağızda başlamış olur. Tükrük amilazı nötr pH'da etkilidir. Uygun koşullar sağlanabildiğinde tükrük amilazı, nişasta ve glukojenin % 50'ye kadar kısmını sindirilebilir. Ağızda sindirimi başlayan karbonhidratın geri kalan kısmı pankreatik amilaz ile sindirilir. Hem tükrük hem pankreatik amilaz glukojende bulunan karbon ve oksijen arasındaki 1,4-glikozit bağlarını yıkar. Amilazın sindirim son ürünleri olan maltoz, maltotrioz ve  $\alpha$  dekstrin ince barsağın fırçamsı kenarlarında hidrolize edilerek

glukoza dönüştürülür. Mevcut glukoz SGLT-1 (sodyum glukoz transporter protein-1) ile barsak hücresi içine alınır (132, 133).

Lipaz, yağları yağ asitleri ve gliserole parçalar. Esas olarak pankreastan sentezlenir. Her ne kadar lingual ve gastrik lipaz sentezlense de bunların yağ sindirimine katkısı çok azdır. Pankreasta sentezlenen lipazlar, lipaz ve profosfolipaz şeklindedir. Safra tuzlarının ve kolipazın, lipaz yağ sindiriminde çok önemli bir yeri vardır. Safra tuzları, yüzey alanını genişleterek sindirime katkı sağlarken; kolipaz ise, lipaz ile kompleks oluşturarak sindirim için gerekli olan hidrofilik ortamı sağlar (134).

Proteazlar, sadece pankreastan sentezlenip ve salgılanıp; endopeptidazlar ve ekzopeptidazlar olarak iki ana gruba ayrılırlar. Her iki grup da inaktif form olarak duodenuma salınır ve burada tripsin ile aktif formlarına dönüştürülür. Karboksipeptidaz, ekzopeptidaz grubunda olup proteinlerin karboksil ucundaki peptit bağlarını yıkar. Elastaz, tripsin ve kimotripsin ise endopeptidaz grubunda olup üçü de protein içindeki aminoasitler arasındaki peptit bağlarını yıkarlar (125).

## 2.5. PANKREAS EKZOKRİN YETMEZLİĞİ (PEY)

Pankreas Ekzokrin Yetmezliği (PEY), intestinal lümeninde sindirim için gerekli olan pankreas enzim aktivitesinin yeterli olmayacak kadar azalması olarak tarif edilebilir. PEY, pankreas içi ve pankreas dışı birçok sebepten kaynaklanabilmektedir. Ancak genel olarak en sık sebep olarak kronik pankreatit bilinmektedir. Etiyolojide yer alan nedenlerin önde gelenleri tablo 6'da gösterilmiştir (135).

**Tablo 6:** PEY Etiyolojisi (135)

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

Kronik pankreatitin en önemli komplikasyonlarından biri de PEY'dir. Kronik pankreatit geçiren her hasta PEY açısından değerlendirilmelidir. Kronik pankreatitte hastalık süresi uzadıkça PEY gelişme oranı artar. Ancak kronik pankreatit geçiren hastalarda PEY sıklığına dair güvenilir veriler bulunmamaktadır (136, 137).

PEY başlangıçta asemptomatik veya karında şişkinlik ve dolgunluk hissi gibi hafif semptomlarla kendini gösterebilir; ilerlediği zaman hastalar karın krampları, şiddetli ağrılar, artmış gaz çıkarma ve yağlı-kötü kokulu-yapışkan dışkılama ile hatta kilo kaybı ile başvurabilirler. PEY hastalarında görülen kilo kaybının sebebi yetersiz sindirimdir. Steatorenin aşikâr olarak görülebilmesi için pankreasın glandüler fonksiyonunun %90 kaybolması gerekir. Pankreas salgısında lipaz normalin %10'ununa düşüne kadar steatore görülmez (138). PEY hastalarında malabsorbsiyona bağlı olarak mikro besin öğelerinin, lipoproteinlerin ve yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K vitamini) düzeylerinde azalma görülebilir. Ciddi PEY'de gaitada yağ seviyeleri artar ve B12 vitamin eksikliği görülebilir. Tüm bunlar göz önüne alındığında gelişecek olan osteoporoz, metabolik kemik hastalığı ve kardiyovasküler hastalık gibi morbiditeler, mortalite artışını da beraberinde getirir. Dolayısıyla PEY tanısını erken koyabilmek klinik olarak önem arz eder (139).

Gastrointestinal ve pankreas operasyonları sonrası, ciddi nekrotizan pankreatit sonrası, pankreasın %80'inden fazlasını etkileyen pankreas kanserlerinde PEY tanısına yönelik ileri tetkik yapmadan da pankreas enzim replasman tedavisi (PERT) önerilmektedir (14).

### **2.5.1. PEY Tanı Yöntemleri**

PEY değerlendirmesinde birçok yöntem bulunmaktadır (140, 141). Bunlar direkt ve indirekt fonksiyon testleri olarak ikiye ayrılmaktadır. İndirekt fonksiyon testleri; fekal yağ ölçümü, fekal elastaz, fekal kimotripsin, gibi noninvaziv testlerdir (141, 142). Direkt fonksiyon testleri ise pankreasın bir sekretogog (sekretin veya CCK) ile uyarılması sonrasında elde edilen pankreas salgısında enzim değerlerinin analizi esasına dayanır (143). Direkt testlerin uygulama zorluğu ve her merkezde yapılamaması sebebiyle PEY tanısında hemen daima indirekt yöntemler, indirekt yöntemlerden de gaitada fekal elastaz-1 (FE-1) ölçümü sık kullanılmaktadır.

İndirekt testlerden olan "Coefficient of fat absorption (CFA)" testi, yağ malabsorbsiyon tanısını koymada altın standart olan bir yöntemdir. Ancak hastalarda diyet uyum sorunu,

dışkı toplama problemi ve yüksek hacimli dışkı ile çalışma zorlukları nedeniyle günümüz pratiğinden tercih edilmemektedir (135). Bir diğer indirekt test olan “C mixed triglycerides (C-MTG)” nefes testi, yağlı gıdaların lipaz aktivitesi ile sindirilmesinden sonra işaretlenmiş CO<sub>2</sub> in soluk havasında ölçümü esasına dayanır. Ancak bu indirekt test de, üzerinde genel bir uzlaşma olmadığından pek önerilmemektedir (136).

Direkt testlerden olan sekretin stimülasyon testi; hastaların duodenumuna bir tüp yerleştirildikten sonra, pankreas enzim salgısının sekretin ile stimüle edilip aspire edilmesi ve alınan sıvının bikarbonat ve enzim yönünden analizi esasına dayanır. Bu direkt test girişimsel olması ve hastaların tolere edememesi nedeniyle tercih edilmemektedir (136).

İndirekt testlerden olan fekal elastaz-1 (FE-1), PEY de kullanılan en yaygın tanı testidir. Pankreas tarafından sentezlenip salgılanan FE-1, dışkı ile atılana kadar barsak lümeninde sindirilmeden bütünlüğünü korur. FE-1 enzim düzeyi spot dışkı örneğinde ölçülebilmektedir. FE-1 düzeyi, pankreasın ekzokrin sekresyonu ile oldukça yüksek düzeyde korelasyon gösterir. Test öncesinde herhangi bir diyet uygulanmaması, spot dışkı örneğinde çalışabilmesi, negatif prediktif değerinin ve duyarlılığının yüksek olması ve kolay uygulanması nedenleriyle FE-1 testi, PEY tanısında oldukça önemli bir yere sahiptir. Hem yetişkin hem de çocuklarda FE-1 düzeyinin 200 µg/ml altında olması PEY açısından anlamlıdır. FE-1 düzeyinin 100 µg/ml altında olması durumunda ise ağır (şiddetli) PEY’den bahsedilir (135).

Geçmeyen karın ağrısı, karında şişkinlik, aşırı gaz, kronik ishal, kötü kokulu-yapışkan-yağlı dışkılama gibi semptomları olan FD hastalarından PEY akla gelmelidir. PEY’den şüphelenilen hastalarda tanı koymak amacıyla bir indirekt pankreas fonksiyon testi olan FE-1 testi ile başlamak faydalı olacaktır (141). Direkt pankreas fonksiyon testleri ile kıyaslandığında daha kolay uygulanabilen, daha basit ve daha ucuz olan indirekt pankreas fonksiyon testleri, bu testlerden de özellikle FE-1 testi PEY şüphesi olan hastalarda günümüzde artık oldukça yaygın kullanılmaktadır.

### **2.5.2. PEY Evrelemesi ve Yönetimi**

PEY evrelemesinde FE-1 düzeyine göre terminolojide yaygın olarak kullanılan sınıflamada; FE-1 düzeyi >200 µg/ml olanlar normal pankreas ekzokrin fonksiyonlu, FE-1 düzeyi ≥100 ile ≤200 µg/ml olanlar hafif-orta PEY ve FE-1 düzeyi <100 µg/ml olanlar ise ağır PEY olarak

sınıflandırılmıştır (135, 144). Buna karşın PEY sınıflamasında güncel yaklaşımlarda vardır. 2022 de yayımlanan makalelerinde Anam Khan ve arkadaşları PEY’i 4 evrede sınıflandırmışlardır (145).

- **Evre 1 PEY:** Hafif PEY olup FE-1 düzeyi 100–200 mcg/gm'dir; steatore varsa, pankreas dışı nedenler muhtemeldir.
- **Evre 2 PEY:** Orta PEY olup FE-1 düzeyi klinik ve/veya laboratuvar steatore kanıtı olmaksızın < 100 mcg/gm'dir.
- **Evre 3 PEY:** FE-1 ve CFA'da belirgin azalmalar olur, ancak vitamin seviyeleri normal kalır (Beslenme eksikliği olmayan ağır PEY).
- **Evre 4 PEY:** Tüm parametreler anormaldir (Ağır PEY veya beslenme yetersizliği olan PEY).

Çalışmada, evre 1-2 PEY’de sindirim için mevcut enzim düzeyinin yeterli olacağı bildirilmiş ve PERT tavsiye edilmemiştir; evre 3-4 PEY’e PERT kesinlikle tavsiye edilmiş ve ek olarak evre 4 PEY’e mikrobesein takviyesi yapılması gerektiği vurgulanmıştır (145).

PEY evrelemesi yönetiminde temel olarak aşağıdaki 4 soru ile karar verilebilir.

1. Hastanın pankreas enzim çıktısı nedir (kabaca FE-1 ile tahmin edilir).
2. Hastanın sindirim kapasitesi nedir (CFA ölçülerek tahmin edilir).
3. Hastada beslenme eksiklikleri var mı? (A ve D vitamini seviyeleri ölçülerek tahmin edilir)
4. Hastanın görüntüleme pankreasında belirgin hasar var mı?

### 2.5.3. PEY Tedavisi

PEY tedavisi, diyet ve ekzojen pankreatik enzimlerin replasmanı esasına dayanır. Temel hedef hastanın yaşam kalitesini ve süresini arttırmak için sindirimi olabildiğince normal seviyeye getirmektir. Tedaviyle birlikte hastalarda ishal, kilo kaybı, karın ağrısı, pis kokulu-yağlı dışkılama gibi şikayetlerde azalmanın sağlandığı ve yaşam kalitesinin yükseldiği gözlenmiştir. Hastalara sigara ve alkolün bırakılması tavsiye edilir. Sigara; pankreas kanseri, akut ve kronik pankreatit için risk faktörüdür ve kronik pankreatitli hastalarda erken kalsifikasyon gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (146). Alkolün bırakılması pankreas ekzokrin fonksiyonunun daha fazla bozulmasını önler (147). Diyetle yağ kısıtlanmalı ve yüksek lifli yiyeceklerden (lipazı inhibe eder) kaçınılmalıdır. Az ve sık öğünler halinde beslenme

önerilir. Hastalar eksikliği sık görülen yağda eriyen vitaminler ve B12 vitamini açısından da desteklenmelidir (148).

PEY hastalarında tedavinin yönetiminde esas kural, ekzojen pankreas enzimlerinin uygulanmasıdır. Pankreas enzim replasman tedavisi (PERT)'nde amaçlanan, her öğünde hastanın vücut ağırlığının kilogramı başına en az 1000 ünite lipaz sağlamaktır. Bunun yanında amilaz ve proteaz da verilir. Modern pankreatik enzim preparatları, enterik kaplı mini mikroküreler olarak verilen domuz pankreasından ekstratlardır. Fizyolojik olarak salgılanan pankreas salgısını taklit etmek amaçlı, tedavinin yemeklerin başında veya yemeklerle beraber alınması önerilmektedir. Ayrıca PERT verilirken hastalara günlük PPI verilmesi de önerilmektedir. PERT'de doz, PEY'in ciddiyetine, alınan gıdanın bileşimine ve hastanın kilosuna göre değişmektedir (149). 1 gram yağı sindirmek için 2000 ünite lipaz gerektiği göz önüne alındığında, öğün başına ortalama 40.000 ünite lipaz (25.000-75.000) hedeflenir. Tedaviyle steatorenin yeterince azalmadığı durumlarda pankreatik enzimlerin dozu 2-3 kat kadar arttırılabilir. PERT'in etkili olmaması durumunda; tedaviye uyumsuzluk, yetersiz doz, diyetle yüksek lif alımı, enzim uygulamasının yanlış zamanlaması ve eşlik eden diğer ince bağırsak mukozal hastalıklar akla gelmelidir. PERT tedavisinde yan etkiler genel olarak nadir görülüp, en sık şişkinlik ve karın krampları belirtilmiştir (150).

FD hastalarının tanı ve tedavisindeki zorluk göz önüne alındığında; FD hastalarıyla bulguları karışan, PERT gibi kolay bir tedavisi olan ve tanı konması da gittikçe kolaylaşan PEY, FD hastaları değerlendirildiğinde ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. HASTALARIN SEÇİMİ VE VERİLERİN TOPLANMASI**

Çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Tıbbi Eti Kurulu'ndan 09/11/2022 tarihinde 2022/770 nolu etik kurul kararı ile onay alınmıştır. Çalışma Helsinki Bildirgesi ve klinik uygulama kılavuzlarına göre yapılmıştır.

Çalışma grubuna; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'na dispepsi yakınmaları ile başvuran, fizik muayene ve yapılan tetkikler (biyokimyasal, endoskopi, sonografik-kesitsel görüntüleme) sonrasında fonksiyonel dispepsi tanısı konulan 40 hasta, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu (BGOF) alındıktan sonra dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 18 yaş ve üzerindeki tüm hastaların Roma IV tanı kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi (FD) tanısını karşılamalarına dikkat edildi. Çalışma grubunda dispepsi yakınmasına neden olabilecek organik patolojiler; biyokimyasal parametreler, endoskopik tetkik ve sonografik-kesitsel görüntüleme ile dışlanmış olup hastaların daha önce pankreatit geçirmemesi çalışmaya katılmak için koşul olarak belirlendi. 18 yaş altı, hamile, emziren, bilinen pankreas hastalığı (kronik pankreatit, geçirilmiş pankreas ameliyatı, pankreas kanseri vb.) ve gastrointestinal sistemde organik patolojisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan hastalarda antropometrik (boy, ağırlık, vücut kitle indeksi), ve demografik (yaş, cinsiyet) ölçümler yapıldı. Hastalarda eşlik eden komorbiditeler kaydedildi. Bunlar; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAHA)-astım, koroner arter hastalığı (KAHA), hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) olarak

belirlendi. Ayrıca çalışmaya dahil edilen FD hastalarında mevcut semptomları, pankreas ekzokrin yetmezliği (PEY) ile ilişkili olabilecek semptomları (ishal, pis kokulu dışkılama, yapışkan dışkılama) ve Short-Form Leeds Dyspepsia Questionnaire (SF-LDQ) ile hesaplanmış dispepsi semptom skorları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastaların 12 saatlik açlık sonrasında verdikleri kan ve 2 hafta boyunca proton pompa inhibitörü (PPI) kullanmadan verdikleri dışkı numunelerinden, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında çalışılan ve hasta dosyalarında kayıtlı olan biyokimyasal parametreleri: serum amilazı, serum lipazı, 25-hidroksi vitamin D3 (25OH VitD3), vitamin B12 ve Helikobakter pylori (H. pylori) sonuçları değerlendirildi.

Çalışmaya alınan FD tanısı almış mevcut 40 hastadan 20 grama yakın gaita örneği alındı. Alınan numunelerden Düzen Laboratuvarlar Grubu'nda fekal elastaz-1 (FE-1) çalışıldı. FE-1 düzeyi immundiagnostik AG Pankreatik Elastaz ELİSA (IDK® Pancreatic Elastase ELISA) test kiti kullanılarak belirlendi. Çıkan sonuçlara göre hastalar; FE-1 düzeyi >200 µg/ml olanlar normal pankreas ekzokrin fonksiyonlu, FE-1 düzeyi ≥100 ile ≤200 µg/ml olanlar hafif-orta PEY ve FE-1 düzeyi <100 µg/ml olanlar ise ağır PEY olarak sınıflandırıldı (135, 144).

### **3.2. İSTATİSTİK**

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi, Statistical Package for Social for Windows (SPSS) versiyon 22 kullanılarak yapıldı. Veriler uygun istatistik testler ile analiz edildi ve anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı. Veri karakteristiğine göre tanımlayıcı özellikteki veriler sayı, yüzde (%), ortalama  $\pm$  standart sapma (SD) veya ortanca, minimum, maksimum, çeyrekler arası aralık, 25.kartil-75.kartil olarak ifade edildi. Alt gruplarda kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı ve beklenen değerlerin %20'sinde 5'in altında olduğu durumlarda Monte-Carlo düzeltmesi yapıldı. Sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis ve/veya Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırma yapıldı.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Gastroenteroloji Bilim Dalı polikliniklerine başvuran ve biyokimyasal testler, endoskopi ve sonografik-kesitsel görüntüleme ile organik bir patoloji saptanmayan, daha önce pankreatit geçirmeyen, Roma IV kriterlerine uygun 40 fonksiyonel dispepsili hasta dahil edildi.

Hastaların %75'i (n:30) kadın, %25'i (n:10) erkek; ortalama yaşları  $46.68 \pm 13.1$  (20-65) yıl idi. Vücut kitle indeksi (VKI) dağılımı: zayıf hastalar %2.5 (n:1), normal hastalar %32.5 (n:13), kilolu hastalar %37.5 (n:15), obez hastalar %27.5 (n:11) olarak değerlendirildi. Hastaların eşlik eden komorbidite durumları: KOAH-astım %15 (n:6), KAH %2.5 (n:1), HT %20 (n:8), DM %15 (n:6) şeklinde olup KBH olan hasta yoktu.

**Tablo 7:** Hastaların Demografik Özellikleri ve Komorbidite Durumları

Değişkenler	Hasta, n (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	30 (%75)
Erkek	10 (%25)
<b>Yaş</b>	46.68±13.1 (20-65)
<b>Komorbidite</b>	
KOAH-Astım	6 (%15)
KAH	1 (%2.5)
HT	8 (%20)
DM	6 (%15)
KBH	0

**Tablo 8:** Hastaların VKI Değerlerine Göre Dağılımı

Değişkenler	Hasta, n (%)
Zayıf	1 (%2.5)
Normal	13 (%32.5)
Kilolu	15 (%37.5)
Obez	11 (%27.5)

Hastalardan Short-Form Leeds Dyspepsia Questionnaire (SF-LDQ) dispepsi skorumu sistemine göre; regürjitasyon, bulantı, yanma ve hazımsızlık şikayetlerine 0 (şikayetin hiç olmaması) ile 4 (şikayetin her gün en az bir kez olması) arasında puan vermeleri istendi. 0-16 arasında puanlandırma yapılan hastalardan; 7 ve üstü puan alan hastaların dispepsisi olduğu kabul edildi (151). Hastaların tümü 8 ve üstü puan alırken, ortalama semptom puanı 11.1±2.15 idi. Hastaların detaylı puanlandırması tablo 9 da gösterildi.

**Tablo 9:** FD Hastaların Dispepsi Semptom Skorları

Semptom	Hasta , n (%)				
	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
Hazımsızlık	2 (%5)	1 (%2.5)	3 (%7.5)	4 (%10)	30 (%75)
Regürjitasyon	4 (%10)	10 (%25)	10 (%25)	9 (%22.5)	7 (%17.5)
Yanma	10 (%25)	6 (%15)	8 (%20)	7 (%17.5)	9 (%22.5)
Bulantı	12 (%30)	7 (%17.5)	5 (%12.5)	5 (%12.5)	11 (%27.5)

Hastaların %65'inde (n:26) ishal, %52.5'inde (n:21) yapışkan dışkılama, %57.5'inde (n:23) pis kokulu dışkılama, %90'ında (n:36) regürjitasyon, %75'inde (n:30) yanma, %42.5'inde (n:17) kilo kaybı (son altı ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazla kaybı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir), %95'inde (n:38) hazımsızlık, %70'inde (n:28) bulantı, %87.5'inde (n:35) karın ağrısı şikayeti bulunmaktaydı.

**Tablo 10:** FD Hastaların Klinik Özellikleri

Şikayet	Hasta, n (%)
Regürjitasyon	36 (%90)
Hazımsızlık	38 (%95)
Bulantı	28 (%70)
Karın Ağrısı	35 (%87.5)
Yanma	30 (%75)
İshal	26 (%65)
Yapışkan Dışkılama	21 (%52.5)
Pis Kokulu Dışkılama	23 (%57.5)
Kilo Kaybı	17 (%42.5)

FD tanısı ile takip edilip çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda serum amilaz ve serum lipaz değerleri normal aralıktaydı.

Hastalar dışkıda antijen testi veya endoskopi esnasında alınan biyopsi örneğinin patolojileri ile H.pylori açısından değerlendirildi. Hastaların %55'inde (n:22) H.pylori pozitifken %45'inde (n:18) H.pylorinin negatif olduğu tespit edildi. Hastalar ayrıca daha önce H.pylori eradikasyon tedavisi alıp almadığı açısından da değerlendirildi. Hastaların %70'inin (n:28) daha önce H.pylori eradikasyon tedavisi aldığı fakat şikayetlerinin düzelmediği ve %30'unun (n:12) H.pylori eradikasyon tedavisi almadığı tespit edildi.

Fonksiyonel dispepsili hastalarda D vitamini (20-100 ng/ml) ve B12 vitamini (197-771 pg/ml) ölçümü yapılarak karşılaştırıldı. Olası organik sebepleri atlamamak için anemisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. D vitamini hastaların %92.5'inde (n:37) düşük bulunurken, %7.5'inde (n:3) normal aralıkta bulundu. B12 vitamini ise %5'inde (n:2) düşük bulunurken, %95'inde (n:38) normal aralıkta bulundu. D vitamini ve B12 ölçüm ortalamaları sırası ile  $11.98 \pm 6.51$  ng/ml ve  $330.72 \pm 120.41$  pg/ml şeklindeydi.

#### **Hastalarda Pankreas Ekzokrin Yetmezliği (PEY) Durumu**

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda FE-1 ölçüm ortalamaları  $256.38 \pm 133.47$  µg/ml olarak bulundu. FD ile takipli 40 hastadan %65'i (n:26) normal FE-1 değerine sahipken; %20'sinde (n:8) hafif-orta PEY ve %15'inde (n:6) ağır PEY tespit edildi.

**Tablo 11:** FD Hastalarında Pankreas Ekzokrin Yetmezliği

Değişken	Fonksiyonel Dispepsi Hastası, n (%)
Normal Ekzokrin Fonksiyon	26 (%65) (5 E, 21 K)
Hafif-Orta PEY	8 (%20) (4 E, 4 K)
Ağır PEY	6 (%15) (1 E, 5 K)

Normal ekzokrin fonksiyona sahip olanlar, hafif-orta PEY olanlar ve ağır PEY olanlar olarak 3 grupta sınıflandırılan hastalar; cinsiyet, yaş, VKI, SF-LDQ dispepsi skoru, D vitamini, B12 vitamini, devam eden semptomları, H.pylori pozitifliği ve H.pylori eradikasyon tedavisi alıp almadığı açısından karşılaştırıldı.

PEY tespit edilmeyen normal hasta grubunda hastaların %19.2'si (n:5) erkek ve %80.8'i (n:21) kadındı. Hafif-orta PEY olan hastaların %50'si (n:4) erkek ve %50'si (n:4) kadındı. Ağır PEY olan hastaların %16.7'si (n:1) erkek ve %83.3'ü (n:5) kadındı. PEY saptanan hastalar ile normal ekzokrin fonksiyonu olan hastalar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.235$ ,  $\chi^2=3.079$ ).

Normal ekzokrin fonksiyonu olan hastalar ile hafif-orta PEY ve ağır PEY olan hastaların yaşları medyan (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup>) değerleri ile karşılaştırıldığında; PEY tespit edilmeyen hastalarda ortalama yaş 44(36.75-54.50) yıl iken, hafif- orta PEY olan hastalarda 53.50(28.50-63.00) yıl ve ağır PEY olanlarda 48.00(38.75-64.25) yıl olarak ölçüldü ve anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p=0.573$ ).

PEY tespit edilmeyen hastalarda VKI açısından medyan değer 26.70(22.33-29.23) kg/m<sup>2</sup> iken, hafif- orta PEY olanlarda bu değer 27.98(19.81-34.54) kg/m<sup>2</sup> ve ağır PEY olanlarda 29.07(25.08-35.31) kg/m<sup>2</sup> olarak ölçüldü ve anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p=0.466$ ).

SF-LDQ dispepsi skorlama sistemine göre hastaların aldıkları puanlar karşılaştırıldığında; PEY olmayan hastalar, hafif-orta PEY olanlar ve ağır PEY olanların medyan değerleri sırasıyla, 10.50(9.00-12.00), 12.00(9.00-14.00), 12.00(10.75-13.75) olarak ölçüldü ve anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p=0.262$ ).

D vitamini değerlerine göre hastalar karşılaştırıldığında; PEY olmayan hastalar, hafif-orta PEY olanlar ve ağır PEY olanların medyan değerleri sırasıyla, 11.09(7.25-13.53) ng/ml,

8.63(6.92-14.23) ng/ml, 13.85(9.64-23.70) ng/ml olarak ölçüldü ve anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0.176).

B12 vitamini değerlerine göre hastalar karşılaştırıldığında; PEY olmayan hastalar, hafif-orta PEY olanlar ve ağır PEY olanların medyan değerleri sırasıyla, 319.50(256.00-448.50) pg/ml, 235.00(211.75-287.00) pg/ml, 280.50(208.50-522.00) pg/ml, olarak ölçüldü ve anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0.051). Ancak hafif-orta ve ağır PEY’li hastalarda B12 değerlerinin daha düşük olması dikkat çekmiştir.

**Tablo 12:** FD Hastalarının PEY Varlığına ve Değişkenlere (Yaş, VKİ, SF-LDQ, D ve B12 Vitamini) Göre Karşılaştırılması

Değişkenler	Hasta	Medyan (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	Test Değeri	P	
Yaş (yıl)	PEY Olmayanlar	44.00(36.75-54.50)	1.115	0.573	
	PEY Olanlar	Hafif-Orta PEY			53.50(28.50-63.00)
		Ağır PEY			48.00(38.75-64.25)
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	PEY Olmayanlar	26.70(22.33-29.23)	1.528	0.466	
	PEY Olanlar	Hafif-Orta PEY			27.98(19.81-34.54)
		Ağır PEY			29.07(25.08-35.31)
SF-LDQ Dispepsi Skoru	PEY Olmayanlar	10.50(9.00-12.00)	2.679	0.262	
	PEY Olanlar	Hafif-Orta PEY			12.00(9.00-14.00)
		Ağır PEY			12.00(10.75-13.75)
D Vitamini (ng/ml)	PEY Olmayanlar	11.09(7.25-13.53)	3.473	0.176	
	PEY Olanlar	Hafif-Orta PEY			8.63(6.92-14.23)
		Ağır PEY			13.85(9.64-23.70)
B12 vitamini (pg/ml)	PEY Olmayanlar	319.50(256.00-448.50)	5.955	0.051	
	PEY Olanlar	Hafif-Orta PEY			235.00(211.75-287.00)
		Ağır PEY			280.50(208.50-522.00)

Pankreas ekzokrin ve endokrin yetmezliklerinin birlikte görülebileceği dikkate alındığında; FD tanısı konulan PEY görülen ve görülmeyen hastalar, DM açısından değerlendirildi. PEY tespit edilmeyen hastaların %19.2’sinde (n:5) DM varken, %80.8’inde (n:21) DM yoktu. Hafif-orta PEY olan 8 hastanın hiçbirinde de DM yoktu. Ağır PEY olan hastaların

%16.7'sinde (n:1) DM varken, %83.3'ünde (n:5) DM yoktu. PEY saptanan hastalar ile PEY saptanmayan hastalar arasında DM varlığı açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.453$ ,  $\chi^2=2.953$ ).

FD'li hastalar PEY olup olmama durumlarına göre komorbid hastalıkları açısından da değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda KBH olmadığından ve sadece bir hastada KAH olduğundan, KBH ve KAH açısından karşılaştırma yapılamadı.

Hastalarda HT varlığı değerlendirildiğinde; PEY olmayan hastaların %26.9'unda (n:7) HT varken, %73.1'inde (n:19) HT yoktu. Hafif-orta PEY olanların %12.5'inde (n:1) HT varken, %87.5'inde (n:7) HT yoktu. Ağır PEY olan hastaların hiçbirinde de HT yoktu ve anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p=0.445$ ,  $\chi^2=3.714$ ).

Hastalarda KOAH-astım varlığı değerlendirildiğinde; PEY olmayan hastaların %7.7'sinde (n:2) KOAH-astım varken, %92.3'ünde (n:24) KOAH-astım yoktu. Hafif-orta PEY olanların %50'sinde (n:4) KOAH-astım varken, %50'sinde (n:4) KOAH-astım yoktu. Ağır PEY olan hastaların hiçbirinde de KOAH-astım yoktu. FD hastalarında, PEY olanların PEY olmayanlara göre KOAH-astım varlığı açısından istatistiksel anlamlı ölçüde yüksek saptandı ( $p=0.022$ ,  $\chi^2=8.625$ ).

H.pylori pozitifliği açısından hastalar değerlendirildiğinde; PEY olmayan hastaların %65.4'ünde (n:17) H.pylori pozitifken, %34.6'sında (n:9) negatifti. Hafif-orta PEY olanların %37.5'inde (n:3) H.pylori pozitifken, %62.5'inde (n:5) negatifti. Ağır PEY olan hastaların %33.3'ünde (n:2) H.pylori pozitifken, %66,7'sinde (n:4) negatifti ve gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p=0.209$ ,  $\chi^2=3.208$ ).

Çalışmaya alınan FD'li hastaların daha önce H.pylori eradikasyon tedavisi alıp almadıkları şu şekildeydi: PEY tespit edilmeyen hastaların %73.1'i (n:19) eradikasyon tedavisi almışken, %26.9'u (n:7) tedavi almamıştı. Hafif-orta PEY olanların %50'i (n:4) eradikasyon tedavisi almışken, %50'i (n:4) tedavi almamıştı. Ağır PEY olan hastaların %83.3'ü (n:5) eradikasyon tedavisi almışken, %16,7'si (n:1) tedavi almamıştı. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ( $p=0.467$ ,  $\chi^2=2.019$ ).

**Tablo 13:** FD Hastalarında H.pylori ve Eradikasyon Tedavisinin PEY Varlığına Göre Karşılaştırılması

Değişkenler		PEY Olmayanlar	PEY Olanlar		X <sup>2</sup>	P
			Hafif-Orta PEY	Ağır PEY		
H.pylori var mı?	VAR	%65.4 (n:17)	%37.5 (n:3)	%33.3 (n:2)	3.208	0.209
	YOK	%34.6 (n:9)	%62.5 (n:5)	%66,7 (n:4)		
Eradikasyon tedavisi almış mı?	EVET	%73.1 (n:19)	%50 (n:4)	%83.3 (n:5)	2.019	0.467
	HAYIR	%26.9 (n:7)	%50 (n:4)	%16,7 (n:1)		

Çalışmaya dahil edilen FD'li hastalar ishal, yapışkan dışkılama, pis kokulu dışkılama, regürjitasyon, yanma, kilo kaybı (son altı ay içinde vücut ağırlığının %10'undan fazla kaybı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir), hazımsızlık, bulantı ve karın ağrısı şikâyetlerine yönelik sorgulandı.

Hastalar klinik özelliklerine göre değerlendirildiğinde; ishal, yapışkan dışkılama ve pis kokulu dışkılama şikâyetleri açısından beklenildiği gibi, PEY saptanan hastalarda PEY saptanmayan hastalara göre istatistiksel anlamlı ölçüde yüksek bulundu.

PEY olmayan hastaların %46.2'sinde (n:12) ishal varken, %53.8'inde (n:14) ishal yoktu. Hem hafif-orta PEY hastalarının hem de ağır PEY hastalarının tümünde ishal şikâyeti mevcuttu ( $p=0.003$ ,  $x^2=11.414$ ).

PEY olmayan hastaların %30.8'inde (n:8) yapışkan dışkılama varken, %69.2'sinde (n:18) yapışkan dışkılama yoktu. Hafif-orta PEY olan hastaların %87.5'inde (n:7) yapışkan dışkılama varken, %12.5'inde (n:1) yapışkan dışkılama yoktu. Ağır PEY hastalarının tümünde yapışkan dışkılama şikâyeti vardı ( $p=0.001$ ,  $x^2=14.180$ ).

PEY olmayan hastaların %34.6'sında (n:9) pis kokulu dışkılama varken, %65.4'ünde (n:17) pis kokulu dışkılama yoktu. Hem hafif-orta PEY hastalarının hem de ağır PEY hastalarının tümünde pis kokulu dışkılama şikâyeti mevcuttu ( $p<0.001$ ,  $x^2=16.210$ ).

Hastalar sorgulandıkları 9 şikâyetten geriye kalan 6 şikâyete göre (regürjitasyon, yanma, kilo kaybı, hazımsızlık, bulantı ve karın ağrısı) değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (sırasıyla;  $p=0.440$ ,  $p=0.229$ ,  $p=0.164$ ,  $p=0.567$ ,  $p=0.784$ ,  $p=0.943$ ). FD hastalarının PEY varlığına göre klinik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 14'te özetlendi.

**Tablo 14: FD Hastalarının PEY Varlığına Göre Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

Değişkenler		PEY Olmayanlar	PEY Olanlar		X <sup>2</sup>	P
			Hafif-Orta PEY	Ağır PEY		
İshal	VAR	%46.2 (n:12)	%100.0 (n:8)	%100.0 (n:6)	11.414	0.003
	YOK	%53.8 (n:14)	%0.0 (n:0)	%0.0 (n:0)		
Yapışkan Dışkılama	VAR	%30.8 (n:8)	%87.5 (n:7)	%100.0 (n:6)	14.180	0.001
	YOK	%69.2 (n:18)	%12.5 (n:1)	%0.0 (n:0)		
Pis Kokulu Dışkılama	VAR	%34.6 (n:9)	%100.0 (n:8)	%100.0 (n:6)	16.210	<0.001
	YOK	%65.4 (n:17)	%0.0 (n:0)	%0.0 (n:0)		
Regürjitasyon	VAR	%84.6 (n:22)	%100.0 (n:8)	%100.0 (n:6)	1.321	0.440
	YOK	%15.4 (n:4)	%0.0 (n:0)	%0.0 (n:0)		
Yanma	VAR	%80.8 (n:21)	%50.0 (n:4)	%83.3 (n:5)	3.079	0.229
	YOK	%19.2 (n:5)	%50.0 (n:4)	%16,7 (n:1)		
Kilo Kaybı	VAR	%30.8 (n:8)	%62.5 (n:5)	%66.7 (n:4)	4.130	0.164
	YOK	%69.2 (n:18)	%37.5 (n:3)	%33.3 (n:2)		
Hazımsızlık	VAR	%92.3 (n:24)	%100.0 (n:8)	%100.0 (n:6)	0.729	0.567
	YOK	%7.7 (n:2)	%0.0 (n:0)	%0.0 (n:0)		
Bulantı	VAR	%65.4 (n:17)	%75.0 (n:6)	%83.3 (n:5)	0.735	0.784
	YOK	%34.6 (n:9)	%25.0 (n:2)	%16,7 (n:1)		
Karın Ağrısı	VAR	%88.5 (n:23)	%87.5 (n:7)	%83.3 (n:5)	0.635	0.943
	YOK	%11.5 (n:3)	%12.5 (n:1)	%16,7 (n:1)		

## 5. TARTIŞMA

Dispepsi, organik dispepsi ve fonksiyonel dispepsi olarak ikiye ayrılır. Organik dispepside, dispepsi yakınmalarını net bir şekilde açıklayabilecek anatomik veya patofizyolojik bir sebep mevcut iken; fonksiyonel dispepside klinik yakınmaları açıklayabilecek bir patoloji saptanmaz (16, 35). Genel popülasyondaki sağlıklı bireylerin yaklaşık %16'sını etkileyen fonksiyonel dispepsi en sık karşılaşılan gastrointestinal sistem hastalığıdır (3, 152). Etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen FD'nin dolayısıyla kabul edilmiş bir tedavisi de yoktur. Çeşitli tedaviler verilmektedir. Bunların başında H.pylori eradikasyon tedavisi, prokinetik ajanlar, asit baskılayıcı tedaviler ve santral nöromodülatör ajanlar gelmektedir.

FD hastalarının şikayetleri dikkate alındığında, PEY hastalarının şikayetleri ile büyük ölçüde benzer olduğu görülür. Hastalara FD tanısı koyarken başvurduğumuz Roma IV tanı kriterlerine tam olarak uyulsa da, FD hastalarının bir kısmında özellikle ishal şikayeti olanlarda PEY olabileceği sorusu akla gelmektedir. PEY varlığının değerlendirilmesi ve FD tanısını koyarken organik nedenlerin ekarte edilmesi sürecinde FE-1 testi uygun maliyetli bir yaklaşım olabilir. PEY değerlendirmesinde birçok yöntem bulunmaktadır. Bunlar direkt ve indirekt fonksiyon testleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Direkt testlerin uygulama zorluğu ve her merkezde yapılamaması sebebiyle PEY tanısında hemen daima indirekt yöntemler, indirekt yöntemlerden de gaitada fekal elastaz-1 (FE-1) ölçümü sık kullanılmaktadır (140, 141). Ülkemizde ve dünyada FD hastalarında PEY'in prevalansına dair güvenilir bir veri bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda FD nedeni ile takip edilen hastalardan fekal elastaz-1 (FE-1) düzeyi ölçerek, fonksiyonel dispepsi tanı kriterlerine uyduğu halde kaç hastada aslında PEY olduğunu araştırmak ve bu hastaların bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

Araştırmamızda Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'na dispepsi yakınmaları ile başvuran, fizik muayene ve yapılan tetkikler (biyokimyasal, endoskopi, sonografik-kesitsel görüntüleme) sonrasında fonksiyonel dispepsi tanısı konulan 40 hastanın %20'sinde hafif-orta PEY ve %15'inde ağır PEY olmak üzere toplamda %35'inde PEY saptanmıştır.

Literatür tarandığında fonksiyonel dispepside PEY sıklığına dair M. Tahtacı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada FD hastalarında PEY sıklığı %14.3 olarak tespit edilmiştir (142). Çalışmada; 35 FD'li hasta, dispeptik şikayetleri olmayan 35 gönüllü ile karşılaştırılmış ve hastalarda ekzokrin pankreas yetmezliği anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. PEY varlığının değerlendirilmesi, FD hastalarında organik nedenlerin ekarte edilmesi sürecinde ve tedaviye dirençli hastaların yönetiminde uygun maliyetli bir yaklaşım olarak değerlendirilmiştir. Söz konusu çalışma dışında, FD hastalarında FE-1 ile yapılmış PEY sıklığına dair başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bulduğumuz sonuçlar benzer çalışmaya oranla daha yüksek PEY oranı göstermiştir. Mevcut bulgular bize geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ve FD hastalarında PEY'in de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermiştir.

1982'de B. N. Andersen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, çalışmanın yapıldığı yıla göre terminoloji farklı olsa da çalışmamıza benzer veriler bulunmuştur (153). Bu çalışmada 460 dispepsili hastadan 159'unda (%34,5) azalmış pankreas fonksiyonu bulunmuş ve bunlardan 143'ünde (%31) ise olası veya doğrulanmış kronik pankreatit teşhisi konulmuştur. Ancak bu çalışmada ekzokrin pankreas fonksiyonu, duodenal amilaz ve lipaz konsantrasyonları ölçülerek yapılmıştır. Ayrıca bizim çalışmamızda hasta seçiminde dışlanma kriteri olarak alınan, daha önce pankreatit geçirme öyküsü olan hastalar, mevcut çalışmada dahil edilmiştir.

Yukarıda bahsi geçen iki çalışma da göz önüne alındığında, çalışmamızdaki hastalarda FD tanısı koymada başvurduğumuz 2016 Roma IV tanı kriterlerine rağmen PEY sıklığı yüksek bulunmuş ve her iki çalışmayla korelasyon göstermiştir. Bu durum bize, FD ile takipli hastalarda PEY'in de olabileceğini ve FD tanısı koyarken PEY'inde bir dışlama kriteri olarak yer alması gerektiğini göstermiştir. Roma IV tanı kriterlerinde yer alan, olası organik bir sebebi dışlamak amaçlı konulan görüntüleme ve endoskopik tetkiklere, PEY'i dışlama amaçlı FE-1 testinin de eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, PEY tespit edilmeyen hastalar ile hafif-orta PEY ve ağır PEY hastaları karşılaştırıldığında; cinsiyet, yaş, VKI, SF-LDQ ile hesaplanmış dispepsi semptom skorları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla;  $p=0.235$ ,  $p=0.573$ ,  $p=0.466$ ,  $p=0.262$ ). Literatüre bakıldığında bu açıdan yapılan çalışmalarda VKI ve PEY arasında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (154).

Tedavi almayan PEY hastalarında yağda çözünen vitaminler ve B12 vitamininde eksiklikler olduğu bilinmektedir (137). Çalışmamızda yağda çözünen vitaminlerden olan D vitamini ve B12 vitamini düzeyleri, PEY olan hastalarda PEY olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (sırasıyla;  $p=0.176$ ,  $p=0.051$ ). D vitaminin istatistiksel anlamlı olmaması, neredeyse tüm hasta gruplarında düşük olmasına bağlı olabileceğini düşündürmektedir (40 hastadan sadece 3 hastada D vitamini normal aralıktaydı). B12 vitamini gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hafif-orta ve ağır PEY'li hastalarda daha düşük bulunmuştur (sırasıyla; medyan değerleri 319.50 pg/ml, 235.00 pg/ml, 280.50 pg/ml).

Kronik pankreatit başta olmak üzere DM, çölyak, kistik fibrozis, crohn gibi birçok hastalıkta endokrin ve ekzokrin pankreas yetmezliği birlikte görülebilir. Klinik, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile DM tanısı daha erken dönemde konulurken, PEY'in bulguları FD ile karışabileceği gibi enfeksiyondan maligniteye kadar çok farklı hastalıkların bulguları ile de karışır ve PEY tanısı geç konur. Bu nedenle çoğu PEY hastasının tedavisi gecikir. Çalışmamızda FD tanısı konulan hastalarda PEY araştırılırken, birlikte DM görülme sıklığı da değerlendirildi. Araştırmamızda, PEY tespit edilmeyen hastalar ile hafif-orta PEY ve ağır PEY tespit edilen hastalar DM açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p=0.453$ ). FD tanısı konulurken organik hastalıklar ekarte edildiği için, hem endokrin hem ekzokrin yetmezliğe birlikte yol açabilen hastalıklar çalışmaya alınmadı. Bu nedenle; ağır PEY bulunan hastaların sadece 1 tanesinde DM olması, durumun rastlantısal olabileceğini ya da PEY tespit edilen hastalarda daha önce tanı konmamış DM olabileceğini düşündürmüştür.

FD etyolojisinde psikolojik sebepler de yer almaktadır. Kronik hastalıkların bir süre sonra hasta psikolojisini olumsuz etkilediği düşünülerek, çalışmamızda kronik hastalık sıklığına da bakıldı.

Araştırmamızda, PEY tespit edilmeyen hastalar ile hafif-orta PEY ve ağır PEY tespit edilen hastalar karşılaştırıldığında; HT açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.445).

Çalışmaya dahil edilen hastalarda KBH olmadığından ve KAH da sadece bir hastada olduğundan, KBH ve KAH açısından karşılaştırma yapılamadı.

Araştırmamızdaki FD hastalarında, PEY olanların PEY olmayanlara göre KOAH-astım varlığı açısından istatistiksel anlamlı ölçüde yüksek saptandı (p=0.022). Kistik fibrozis hastalarında akciğer ve pankreas tutulumunun birlikteliği bilinmektedir. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde kistik fibrozis yoktu. KOAH-astım ve PEY birlikteliğine dair kanıt olmasada, literatür tarandığında KOAH-astım ve PEY birlikteliğinde olası bir kistik fibrosizden şüphelenilmesi gerektiği belirtilmiştir. S. A. Evensen'in yapmış olduğu çalışmada 69 yaşındaki KOAH ve steatoresi olan hastada kistik fibrozis tespit edilmiştir (155). Hastalarımızda PEY ve KOAH birlikteliği istatistiksel olarak anlamlı bulunsa da, bunun rastlantısal olduğunu düşünüyoruz; ancak KOAH ayırıcı tanısında, hastalar ileri yaşlarda bile olsa, eşlik eden PEY bulgularının varlığında kistik fibrozis akla gelmelidir.

H.pylori enfeksiyonu insanlarda sık görülen enfeksiyonlardan birisidir. Sıklığı yaşa ve bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Dünya genelindeki sıklığının %44.3 olduğu düşünülmektedir (156). FD tedavisinde sık başvuru alan H.pylori eradikasyon tedavisinin semptomları azalttığı gösterilmiş olsa da güncel sonuçlara göre H.pylori eradikasyon tedavisinin bireyselleştirilmesi gerektiği önerilmektedir (157). Çalışmamızda FD hastalarının %55'inde H.pylori pozitifliği saptanmış olup normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların %70'nin H.pylori eradikasyon tedavisi aldığı halde, hastalarda hala dispepsi bulgularının devam etmesi, semptomların H.pyloriye değil FD'ye bağlı olduğunu düşündürmüştür. Bu nedenle FD'li hastalarda verilen ve başarısız olan H.pylori eradikasyon tedavisinin, PEY'li hastalarda da H.pylori etyolojide yer almadığı için başarısız olması beklenen sonuçtur. H.pylori pozitifliği ve eradikasyon tedavisi alıp almama durumuna göre hasta grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla; p=0.209, p=0.467).

Tipik dispeptik şikayetler epigastrik bölgede ağrı, yanma, yemek sonrası şişkinlik ve erken doyma olarak tanımlanır. FD, Roma IV tanı kriterlerine göre epigastrik ağrı sendromu ve postprandiyal distres sendromu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. PEY, başlangıçta karında

şişkinlik ve dolgunluk hissi gibi hafif semptomlarla kendini gösterse de; ilerlediği zaman karın krampları, şiddetli ağrılar, artmış gaz çıkarma, pis kokulu-yapışkan dışkılama, ishal ve hatta kilo kaybı gibi şikayetler yapabilir. Çalışmamızda hastalar ishal, yapışkan dışkılama, pis kokulu dışkılama, regürjitasyon, yanma, kilo kaybı, hazımsızlık, bulantı ve karın ağrısı semptomlarının varlığı açısından sorgulandığında; hafif-orta PEY ve ağır PEY olan hastalarda PEY olmayan hastalara göre ishal, yapışkan dışkılama ve pis kokulu dışkılama şikayetleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (sırasıyla;  $p=0.003$ ,  $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ). Literatür incelendiğinde sınırlı sayıda olan FD hastalarında PEY prevalansı çalışmalarında, klinik özelliklerin detaylı sorgulanması gerektiğine dikkat çekilmiştir. Çalışmamızda FD sebebiyle başvuran hastalarda anemnezin dikkatli şekilde alınmasının tanıda önemli bir yere sahip olduğu ortaya konulmuştur. Dispepsi şikâyeti ile başvuran hastaların ishal, yapışkan dışkılama ve pis kokulu dışkılama açısından sorgulanması gerekir. Roma IV kriterlerine göre FD tanısı verilen hastaların bulguları, erken dönem PEY bulguları ile karışabilir. Ayrıca ağır PEY bulgularından olan ishal, diğer fonksiyonel hastalık olan IBS ile de karışabilir. Bu şikayetlerin varlığı hastanın PEY açısından değerlendirilmesi gerektiğini akla getirmelidir.

Sonuç olarak FD hastalarının PEY açısından da sorgulanması gerektiğini ve FE-1 testi gibi kolay uygulanabilir testlerle ayırıcı tanıya gidilmesinin hem tespit edilen PEY'li hastaların tedavi edilerek tıbbi sorunlarının giderileceğini hem de sosyo ekonomik açıdan ülkemize katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dispepsi, toplumun büyük bir kesimini etkileyen önemli bir morbidite sebebidir. Dispepsi nedeniyle tetkik edilen hastaların büyük çoğunluğunda organik bir sebep bulunmayarak hastalara FD tanısı konulmaktadır. FD'nin etyolojisi tam olarak aydınlatılmadığı ve tedavisi konusunda da tam bir uzlaşma sağlanamadığından polifarmasiye sebep olmaktadır. Bu da FD'yi toplumların en önemli sağlık sorunlarından birisi haline getirmekte, büyük bir ekonomik ve iş gücü kaybına sebep olmaktadır.

Çalışmamızda:

1. FE-1 testi ile FD hastalarında %35 gibi yüksek bir oranda PEY saptanmıştır.
2. Hastaların %20'si hafif-orta, %15'i ağır PEY olarak değerlendirilmiştir.
3. FD tanısı verilen ancak PEY tespit edilen hastalar arasında cinsiyet, yaş, VKI, SF-LDQ ile hesaplanmış dispepsi semptom skorları, D ve B12 vitamini açısından istatistiksel fark bulunmamıştır.
4. FD tanısı verilen hastalar ayrıntılı sorgulandığında; klinik olarak beklendiği gibi ishal, yapışkan dışkılama ve pis kokulu dışkılama şikayetleri PEY tespit edilen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.
5. Pankreas endokrin ve ekzokrin yetmezliğinin birlikte görülebileceği düşünülerek araştırıldığında, PEY olan ve olmayan hastalar arasında DM birlikteliği açısından istatistiksel fark bulunmamıştır.
6. PEY'li hastalarda KOAH-astım varlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu birliktelik rastlantısal olabileceği gibi, eşlik eden olası bir kistik

fibrozise bağlı da olabilir. KOAH ayırıcı tanısında, hastalar ileri yaşlarda bile olsa, eşlik eden PEY bulgularının varlığında kistik fibrozis araştırılmalıdır.

Sonuç olarak FD tanısı konulan hastalarda aslında PEY olabileceği akılda tutulmalı; hastalar, PEY de dikkate alınarak ayrıntılı sorgulanmalıdır. Kısa sürede sonuç veren ve basit uygulanabilir FE-1 testinin yaygınlaştırılmasının; PEY tanısını kolaylaştıracanı, yanlış diyet uygulamalarını önleyeceğini ve tanı konulan hastalara PERT gibi etkin tedavilerin verilmesi sosyo ekonomik açıdan da katkıda bulunacağını dşnmekteyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Brun R, Kuo B. Functional dyspepsia. Therapeutic advances in gastroenterology. 2010;3(3):145-64.
2. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. Gastroenterology. 2016;150(6):1262-79.
3. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. The Lancet. 2020;396(10263):1689-702.
4. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2010;8(10):830-7.
5. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Gut. 2015;64(7):1049-57.
6. Welén K, Faresjö Å, Faresjö T. Functional dyspepsia affects women more than men in daily life: a case-control study in primary care. Gender medicine. 2008;5(1):62-73.
7. Carvalho RVB, Lorena SLS, de Souza Almeida JR, Mesquita MA. Food intolerance, diet composition, and eating patterns in functional dyspepsia patients. Digestive diseases and sciences. 2010;55:60-65.
8. Lacy BE, Weiser KT, Kennedy AT, Crowell MD, Talley NJ. Functional dyspepsia: the economic impact to patients. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2013;38(2):170-7.
9. Chen N, Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V, Pitchumoni CS. The complex exocrine–endocrine relationship and secondary diabetes in exocrine pancreatic disorders. Journal of clinical gastroenterology. 2011;45(10):850-61.
10. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Diez PMQ. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. World Journal of Gastroenterology. 2017;23(39):7059.
11. Hart PA, Conwell DL. Diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency. Current treatment options in gastroenterology. 2015;13:347-53.
12. Forsmark CE. Diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. Current treatment options in gastroenterology. 2018;16:306-15.

13. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clinical and experimental Gastroenterology*. 2019;12:129-39.
14. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26:12-6.
15. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut*. 1999;45(suppl 2):II37-II42.
16. Talley NJ. Therapeutic options in nonulcer dyspepsia. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2001;32(4):286-93.
17. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *Jama*. 2006; 295(13):1566-76.
18. Ford AC, Moayyedi P. Dyspepsia. *BMJ*. 2013;347.
19. Fong S, Dunn J. Dyspepsia: alarm symptoms, investigation and management. *Prescriber*. 2013;24(7):13-26.
20. Stanghellini V, Chan FK, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, Talley NJ. Gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-92.
21. Agréus L, Svärdsudd K, Nyrén O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology*. 1995;109(3):671-80.
22. Agréus L. Natural history of dyspepsia. *Gut*. 2002;50(suppl 4):iv2-iv9.
23. Knill-Jones RP. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991; 26(sup182):17-24.
24. Bektaş M, Çetinkaya H, Çalışkan D, Öztaş E, Akdur R, Özden A. Park Sağlık Ocağı bölgesinde 15 yaş üstü nüfusta dispepsi prevalansı. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2007;6(3):120-26.
25. Agréus L. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *The European Journal of surgery*. 1998;583:60-6.
26. Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(19):1376-81.
27. Jones R, Lydeard S. Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *British Medical Journal*. 1989;298(6665):30-2.

28. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton III LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology*. 1992;102(4):1259-68.
29. Goh KL, Parasakthi N, Peh SC, Wong NW, Lo YL, Puthuchery SD. Helicobacter pylori infection and non-ulcer dyspepsia: the effect of treatment with colloidal bismuth subcitrate. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1991;26(11):1123-31.
30. Özlem A, Çetinkaya H, Dumlu S, ve ark. Ankara'da toplumun değişik kesimlerinden dispepsi görülme sıklığı. *Turk J Gastroenterol*. 1995;6:121-24.
31. Torun E, Özbakır Ö, Gürsoy S, ve ark. Kayseri merkezinde dispepsi prevalansı ve çeşitli faktörlerle ilişkisi. *Ulusal Gastroenteroloji Kongresi*. PB 08/5, Antalya, 2004.
32. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a reappraisal of competing strategies. *Gastroenterology*. 2002;122:1270-85.
33. Richter JE. Dyspepsia: organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1991;26(sup182):11-16.
34. Jones RH, Lydeard SE, Hobbs FD, Kenkre JE, Williams EI, Jones S, et al. Dyspepsia in England and Scotland. *Gut*. 1990;31(4):401-5.
35. Jones R. Approaches to uninvestigated dyspepsia. *Gut*. 2002;50(suppl 4):iv42-iv6.
36. Dağlı Ü, Koşar Y, Över H, ve ark. Kronik dispepside Helikobakter pylori ve semptom profili. *Turk J Gastroenterol*. 1998;1:50-4.
37. Lacy BE, Patel NK. Rome criteria and a diagnostic approach to irritable bowel syndrome. *Journal of clinical medicine*. 2010;6(11):99.
38. Madisch A, Andresen V, Enck P, Labenz J, Frieling T, Schemann M. The diagnosis and treatment of functional dyspepsia. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2018;115(13):222.
39. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. 2006;15(3):237.
40. Keohane J, Quigley EM. Functional dyspepsia and nonerosive reflux disease: clinical interactions and their implications. *Medscape General Medicine*. 2007;9(3):31.
41. Fischler B, Tack J, De Gucht V, Z'IV S, Persoons P, Broekaert D, et al. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2003;124(4):903-10.

42. Matsuzaki J, Suzuki H, Fukushima Y, Hirata K, Fukuhara S, Okada S, et al. High frequency of overlap between functional dyspepsia and overactive bladder. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(9):821-7.
43. Brook RA, Kleinman NL, Choung RS, Smeeding JE, Talley NJ. Excess comorbidity prevalence and cost associated with functional dyspepsia in an employed population. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57:109-18.
44. Talley NJ, Choung RS. Whither dyspepsia? A historical perspective of functional dyspepsia, and concepts of pathogenesis and therapy in 2009. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24:20-8.
45. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. Initial poor quality of life and new onset of dyspepsia: results from a longitudinal 10-year follow-up study. *Gut*. 2007;56(3):321-7.
46. Aro P, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Ronkainen J. Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10-year follow-up study. *Gastroenterology*. 2015;148(5):928-37.
47. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain–gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*. 2012;61(9):1284-90.
48. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;44(6):592-600.
49. Futagami S, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(2):177-88.
50. Pilichiewicz AN, Horowitz M, Holtmann GJ, Talley NJ, Feinle–Bisset C. Relationship between symptoms and dietary patterns in patients with functional dyspepsia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(3):317-22.
51. Bytzer P, Howell S, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Talley NJ. Low socioeconomic class is a risk factor for upper and lower gastrointestinal symptoms: a population based study in 15 000 Australian adults. *Gut*. 2001;49(1):66-72.

52. Zagari RM, Law GR, Fuccio L, Cennamo V, Gilthorpe MS, Forman D, Bazzoli F. Epidemiology of functional dyspepsia and subgroups in the Italian general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1302-11.
53. Gathaiya N, Locke Iii GR, Camilleri M, Schleck CD, Zinsmeister AR, Talley NJ. Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterology & Motility*. 2009;21(9):922-69.
54. Oshima T, Toyoshima, F, Nakajima S, Fukui H, Watari J, Miwa H. Genetic factors for functional dyspepsia. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26:83-7.
55. Siffert W, Rosskopf D, Siffert G, Busch S, Moritz A, Erbel R, et al. Association of a human G-protein  $\beta 3$  subunit variant with hypertension. *Nature genetics*. 1998;18(1):45-8.
56. Holtmann G., Siffert W, Haag S, Mueller N, Langkafel M, Senf W, et al. G-protein  $\beta 3$  subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;126(4):971-9.
57. Camilleri CE, Carlson PJ, Camilleri M, Castillo EJ, Locke III GR, Geno DM, et al. A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a US community. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2006;101(3):581-92.
58. Lembo A, Zaman M, Jones M, Talley NJ. Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25(11):1343-50.
59. Piessevaux H, Tack J, Walrand S, Pauwels S, Geubel A. Intra-gastric distribution of a standardized meal in health and functional dyspepsia: correlation with specific symptoms. *Neurogastroenterology & Motility*. 2003;15(5):447-55.
60. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1220-29.
61. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *The American journal of gastroenterology*. 2003;98(4):783-8.

62. Stanghellini V, Tosetti C, Paternicò A., Barbara G, Morselli-Labate, AM, Monetti N, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology-Baltimore Then Philadelphia*. 1996;110:1036-42.
63. Perri F, Clemente R, Festa V, Annese V, Quitadamo M, Rutgeerts P, Andriulli A. Patterns of symptoms in functional dyspepsia: role of *Helicobacter pylori* infection and delayed gastric emptying. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(11):2082-8.
64. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(5):1422-8.
65. Talley NJ, Locke GR, Lahr BD, Zinsmeister AR, Tougas G, Ligozio G, et al. Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. *Gut*. 2006;5(7):933-9.
66. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1998;115(6):1346-52.
67. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Kuiken SD, Heisterkamp SH, Tytgat GNJ. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspeptics. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(1):40-8.
68. Oshima T, Okugawa T, Tomita T, Sakurai J, Toyoshima F, Watari J, et al. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of functional dyspepsia patients and healthy subjects. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(1):175-82.
69. Samsom M, Verhagen MA, vanBerge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology*. 1999;116(3):515-20.
70. Bouin M, Lupien F, Riberdy M, Boivin M, Plourde V, Poitras P. Intolerance to visceral distension in functional dyspepsia or irritable bowel syndrome: an organ specific defect or a pan intestinal dysregulation?. *Neurogastroenterology & Motility*. 2004;16(3):311-4.

71. Wang X, Li X, Ge W, Huang J, Li G, Cong Y, et al. Quantitative evaluation of duodenal eosinophils and mast cells in adult patients with functional dyspepsia. *Annals of diagnostic pathology*. 2015;19(2):50-6.
72. Hammer J, Vogelsang H. Characterization of sensations induced by capsaicin in the upper gastrointestinal tract. *Neurogastroenterology & Motility*. 2007;19(4):279-87.
73. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada JR. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1991;101(4):999-1006.
74. Jones MP, Sharp LK, Crowell MD. Psychosocial correlates of symptoms in functional dyspepsia. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005;3(6):521-8.
75. Haug TT, Svebak S, Wilhelmsen I, Berstad A, Ursin H. Psychological factors and somatic symptoms in functional dyspepsia. A comparison with duodenal ulcer and healthy controls. *Journal of psychosomatic research*. 1994;38(4):281-91.
76. Locke GR, Talley NJ. Management of non-ulcer dyspepsia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1993;8(3):279-86.
77. 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.
78. Johnsen R, Bernersen B, Straume B, Førde OH, Bostad L, et al. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *British Medical Journal*. 1991;302(6779):749-52.
79. Nakae H, Tsuda A, Matsuoka T, Mine T, Koga Y. Gastric microbiota in the functional dyspepsia patients treated with probiotic yogurt. *BMJ Open Gastroenterology*. 2016;3(1):e000109.
80. Tack J, Demedts I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zandecki M, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2002;122(7):1738-47.
81. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):98-104.
82. El-Serag H, Chia J, Chia AY. Enterovirus infection of the stomach is associated with dyspepsia: a pilot controlled study. In *Gastroenterology*. 2007;132:A73.

83. Pilichiewicz AN, Feltrin KL, Horowitz M, Holtmann G, Wishart JM, Jones KL, et al. Functional dyspepsia is associated with a greater symptomatic response to fat but not carbohydrate, increased fasting and postprandial CCK, and diminished PYY. *Official journal of the American College of Gastroenterology|ACG*. 2008;03(10):2613-23.
84. Filipović BF, Randjelovic T, Kovacevic N, Milinić N, Markovic O, et al. Laboratory parameters and nutritional status in patients with functional dyspepsia. *European journal of internal medicine*. 2011;22(3):300-4.
85. Pesce M, Cargioli M, Cassarano S, Polese B, De Conno B, Aurino L, et al. Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(5):456.
86. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2018;31(3):390-407.
87. Enck P, Azpiroz F, Boeckxstaen G, Elsenbruch S, Feinle-Bisset C, Holtmann G, et al. Functional dyspepsia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1):1-20.
88. Miwa H, Ghoshal UC, Fock KM, Gonlachanvit S, Gwee KA, et al. Asian consensus report on functional dyspepsia. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2012;27(4):626-41.
89. Talley NJ. Update on the role of drug therapy in non-ulcer dyspepsia. *Reviews in Gastroenterological Disorders*. 2003;3(1):25-30.
90. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1756-80.
91. Özden A. Roma IV-2016, Dispepsi Tedavisine Yaklaşım. *Güncel Gastroenteroloji*. 2017;21 (1):19-24.
92. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(3).
93. Grudell ABM, Camilleri M, Burton DD, Stephens DA. Effect of a proton pump inhibitor on postprandial gastric volume, emptying and symptoms in healthy human subjects: a pilot study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(7):1037-43.
94. Iwakiri R, Tominaga K, Furuta K, Inamori M, Furuta T, Masuyama H, et al. Randomised clinical trial: rabeprazole improves symptoms in patients with

- functional dyspepsia in Japan. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(7):729-40.
95. Thumshirn M, Camilleri M, Saslow SB, Williams DE, Burton DD, Hanson RB. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function. *Gut*. 1999;44(1):55-64.
  96. Moayyedi P, Shelly S, Deeks JJ, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(4).
  97. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L. Clinical guideline: management of gastroparesis. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108(1):18.
  98. Talley NJ, Tack J, Ptak, T, Gupta R, Giguere M. Itopride in functional dyspepsia: results of two phase III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Gut*. 2008;57(6):740-6.
  99. Kusunoki H, Haruma K, Manabe N, Imamura H, Kamada T, Shiotani A, et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterology & Motility*. 2012;24(6):540-e251.
  100. Matsueda K, Hongo M, Tack J, Saito Y, Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012 61(6):821-8.
  101. Arai K, Takeuchi Y, Watanabe H, Tsukurimichi A, Uchida N, Imawari M. Prokinetics influence the pharmacokinetics of rabeprazole. *Digestion*. 2008;78(2-3):67-71.
  102. Kinoshita Y, Hashimoto T, Kawamura A, Yuki M, Amano K, Sato H, et al. Effects of famotidine, mosapride and tandsopirone for treatment of functional dyspepsia. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;21:37-41.
  103. Curran MP, Robinson DM. Mosapride: in gastrointestinal disorders. *Drugs*. 2008;68:981-91.
  104. Janssens J, Peeters TL, Vantrappen G, Tack J, Urbain JL, et al. Improvement of gastric emptying in diabetic gastroparesis by erythromycin: preliminary studies. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(15):1028-31.

105. Mayer EA, Raybould HE. Role of visceral afferent mechanisms in functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 1990;99(6):1688-704.
106. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, et al. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2003;125(1):19-31.
107. Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *The American journal of gastroenterology*. 1998;93(2):160-5.
108. Vandenberghe J, Dupont P, Van Oudenhove L, Bormans G, Demyttenaere K. Regional cerebral blood flow during gastric balloon distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1684-93.
109. Wilder-Smith CH, Li X, Shen L, Cao Y, Ho KY, Wong RK. Dysfunctional endogenous pain modulation in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014;26(4):489-98.
110. Ford AC, Luthra P, Tack J, Boeckxstaens GE, Moayyedi P, Talley NJ. Efficacy of psychotropic drugs in functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(3):411-20.
111. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67.
112. Smith ML. Functional dyspepsia pathogenesis and therapeutic options—implications for management. *Digestive and liver disease*. 2005;37(8):547-58.
113. Malfertheiner 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(6):772-81.
114. Ford AC, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(2).
115. Lan L, Yu J, Chen YL, Zhong YL, Zhang H, et al. Symptom-based tendencies of *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(27):3242.

116. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2012; 61(5):646-64.
117. McColl KEL. Tackling the 'dyspeptic problem'. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2001;15:10-3.
118. Van der Voort IR, Schmidtman M, Kobelt P, Wiedenmann B, Monnikes H. 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.
119. Madisch A, von Arnim U, Müller J, Vinson BR, Zeller K, Malfertheine P. M1802 Herbal Preparation STW 5 Improved Quality of Life in Patients with Functional Dyspepsia-Results of a Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2008;4(134):A-422.
120. Longnecker DS. Anatomy and Histology of the Pancreas (version 1.0). *Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2014.
121. Hellman BO. Actual distribution of the number and volume of the islets of Langerhans in different size classes in non-diabetic humans of varying ages. *Nature*.1959;184(4697):1498-9.
122. Korc M. Normal function of the endocrine pancreas. *The Pancreas*. 1993;751-8.
123. Lee PC, Lebenthal E. Prenatal and postnatal development of the human exocrine pancreas. *The pancreas: biology, pathobiology, and disease*. 1993;57-73.
124. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clinical biochemist reviews*. 2005;26(2):19.
125. Pandol SJ. The exocrine pancreas. In *Colloquium series on integrated systems physiology: from molecule to function*. Morgan & Claypool Life Sciences. 2011;3/1:1-64.
126. Scheele G, Bartelt D, Bieger W. Characterization of human exocrine pancreatic proteins by two-dimensional isoelectric focusing/sodium dodecyl sulfate gel electrophoresis. *Gastroenterology*. 1981;80(3):461-73.
127. Petersen OH, Findlay I. Electrophysiology of the pancreas. *Physiological reviews*. 1987;67(3):1054-116.

128. Chey WY, Chang TM. Secretin: historical perspective and current status. *Pancreas*. 2014;43(2):162-82.
129. Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding, and relationship to gallbladder contraction. *The Journal of clinical investigation*. 1985;75(4):1144-52.
130. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2006;361(1471):1187-209.
131. Palade G. Intracellular aspects of the process of protein synthesis. *Science*. 1975;189(4200):347-58.
132. Kimmich GA. Membrane potentials and the mechanism of intestinal Na<sup>+</sup>-dependent sugar transport. *The Journal of membrane biology*. 1990;114:1-27.
133. Wright EM, Martín MG, Turk E. Intestinal absorption in health and disease—sugars. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2003;17(6):943-56.
134. Hofmann AF, Borgström B. Hydrolysis of long-chain monoglycerides in micellar solution by pancreatic lipase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Specialized Section on Lipids and Related Subjects*. 1963;70:317-31.
135. Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency—breaking the myths. *BMC medicine*. 2017;15(1):1-8.
136. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2013;19(42):7258.
137. Layer P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagno EP. The different courses of early-and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1994;107(5):1481-7.
138. DiMagno EP, Go VL, Summerskill WHJ. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *New England Journal of Medicine*. 1973;288(16):813-5.
139. Glasbrenner B, Malfertheiner P, Büchler M, Kuhn K, Ditschuneit H. Vitamin B12 and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder?. *Klinische Wochenschrift*. 1991;69:168-72.

140. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*. 1999;44:210-3.
141. Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase I: clinical evaluation of a new noninvasive test of pancreatic function. *Clinical chemistry*. 1996;42(2):222-6.
142. Tahtaci M, Koseoglu H, Alisik M, Tayfur Yurekli O, Tahtaci G, Erel O, Ersoy O. Association of low fecal elastase-1 and non-ulcer dyspepsia. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(6):155.
143. Lara LF, Takita M, Burdick JS, DeMarco DC, Pimentel RR, Erim T, Levy MF. A study of the clinical utility of a 20-minute secretin-stimulated endoscopic pancreas function test and performance according to clinical variables. *Gastrointestinal endoscopy*. 2017;86(6):1048-55.
144. Löser CHR, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996;39(4):580-6.
145. Khan A, Vege SS, Dudeja V, Chari, ST. Staging exocrine pancreatic dysfunction. *Pancreatology*. 2022;22(1):168-172.
146. Law R, Parsi M, Lopez R, Zuccaro G, Stevens T. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2010;10(1):54-9.
147. Gullo L, Barbara L, Labò G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1988;95(4):1063-8.
148. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61.
149. FitzSimmons SC, Burkhart GA, Borowitz D, Grand RJ, Hammerstrom T, Durie PR, et al. High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(18):1283-9.
150. Afghani E, Sinha A, Singh VK. An overview of the diagnosis and management of nutrition in chronic pancreatitis. *Nutrition in Clinical Practice*. 2014;29(3):295-311.

151. Fraser A, Qume M, Ford A, Redman V, Moayyedi P, Logan R, et al. Validation of the short-form Leeds dyspepsia questionnaire (SF-LDQ) in a community setting. *Gastroenterology*. 2003;124(4):A224.
152. Tack J, Bisschops RAF, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1239-55.
153. Andersen BN, Scheel J, Rune SJ, Worning H. Exocrine pancreatic function in patients with dyspepsia. *Hepato-gastroenterology*. 1982;29(1):35-7.
154. Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatology*. 2015;15(6):589-97.
155. Evensen SA. A 69-Year-Old Man with Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Pancreatic Insufficiency and Elevated Sweat Electrolytes. *Acta Medica Scandinavica*. 1981;209(1-6):141-3.
156. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(15):1175-86.
157. Kang SJ, Park B, Shin CM. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: a meta-analysis by region and H. pylori prevalence. *Journal of clinical medicine*. 2019;8(9):1324.

## EKLER

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

#### **Bilgilendirme Bölümü:**

Katılacak olduğunuz bu çalışmada Fonksiyonel Dispepsi ile takipli hastalarda Pankreas Ekzokrin Yetmezliğinin fekal elastazla araştırılması amaçlanmaktadır. Araştırmanın adı **“Fonksiyonel Dispepsi hastalarında Pankreas Ekzokrin Yetmezliğinin fekal elastaz ile araştırılması”** dır.

Fonksiyonel Dispepsi: mide ve bağırsak şikayetleri ile seyreden; midede yanma, midede ağrı, yemek sonrası dolgunluk ve erken doyma gibi belirtileri olan ve sebebi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Bu çalışmada Fonksiyonel Dispepsi hastalarında Pankreas (sindirime yardımcı salgı organı) yetmezliğinin, dışkı (büyük abdest) da bakılın elastaz adındaki enzim ile araştırılması planlanmıştır. Amacımız sebebi ve tedavisi tam olarak bilinmeyen Fonksiyonel Dispepsi tanısı ile takipli hastalarda, Pankreas Ekzokrin Yetmezliğinin olup olmadığını tespit etmek ve tanıya göre tedavi önermektir.

Araştırma 15 Kasım 2022-15 Ocak 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilecektir. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı toplam 40 kişidir. Gönüllülerin tedavisine ve istenecek tetkiklerine herhangi bir müdahale olmayacaktır. Gönüllülerin tamamını araştırmanın etik kurul onayı alındığı tarihten itibaren 2016 ROMA IV kriterlerine göre Fonksiyonel Dispepsi tanısı konulmuş hastalar olması planlandığından araştırma kapsamında tanıya yönelik ek tetkik süreci olmayacaktır. Araştırma sırasında sizden, mevcut tanı çerçevesinde tamamen fizyolojik-normal yoldan 20 gram (ceviz büyüklüğü) gaita (dışkı, büyük abdest) vermeniz istenecektir. Dışkı verilmesi sırasında ek bir materyal, solüsyon, ilaç vb. kullanılmayacağından; herhangi bir yan etki, risk ve rahatsızlık beklenilmemektedir.

Yapılacak olan işlemler için sizden ya da kurumunuzdan ilave ücret talep edilmeyecektir. Çalışmaya katılmanız için size ödeme yapılmayacaktır. Kimliğinizi ortaya koyacak kayıtlar gizli tutulacaktır, kamuoyuna açıklanmayacaktır. Bu çalışmaya katılmak sizin isteğinize bağlı olup istediğiniz zaman bir ceza ya da yaptırıma maruz kalmaksızın araştırmaya katılmayı reddedebilirsiniz ve araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırma süresince herhangi bir sorunuz için 24 saat Arş. Gör. Dr. Halik YILDIZ’a .....numaralı telefonda ulaşabilirsiniz.

### **Gönüllü Oluru Bölümü:**

**“Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama, aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum”.**

**“Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, özgür irademle (kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum”.**

- Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih
- Açıklamaları Yapan Hekimin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih
- Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih
- Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

**T.C.**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

**Dr. Halik YILDIZ'a ait "Fonksiyonel Dispepsi Hastalarında Pankreas Ekzokrin Yetmezliğinin Fekal Elastaz ile Araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tarih: ...../...../2023

Başkan : .....

Üye : .....

Üye : .....