

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**DIYABETES MELLİTUS VE ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ BOZUK
OLAN HASTALARDA DİSPEPTİK YAKINMALARIN VE İRRİTABL BARSAK
SENDROMUNUN SIKLIĞI VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SEZAI KALKAN

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ERDEM AKBAL

Çanakkale/2013

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETES MELLİTUS VE ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ BOZUK
OLAN HASTALARDA DİSPEPTİK YAKINMALARIN VE İRRİTABL BARSAK
SENDROMUNUN SIKLIĞI VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. SEZAI KALKAN

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. ERDEM AKBAL

Çanakkale/2013

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:...../...../.....

TEZ KONU BAŞLIĞI

DİYABETES MELLİTUS VE ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİ BOZUK OLAN
HASTALARDA DİSPEPTİK YAKINMALARIN VE İRRİTABL BARSAK
SENDROMUNUN SIKLIĞI VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE OLAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Erdem AKBAL

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

İmzası

.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....

ONAY

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri
üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun...../...../.....
tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....

Dekan

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her aŐamada deneyimlerini paylaŐarak bizleri yetiŐtiren, tezimin hazırlanmasında çok bŸyŸk katkıları olan ve beni destekleyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Erdem Akbal'a,

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgi ve deneyimleri ile yol gŸstererek bizleri eğiten değerli hocam ve anabilim dalı baŐkanım Doç. Dr. Kubilay Ÿkin ve diğer hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mehmet AŞık'a Yrd. Doç. Dr. Hacer Ően'e, Yrd. Doç. Dr. Fahri GŸneŐ'e, Yrd. Doç. Dr. Emine Binnetoğlu'na, asistan arkadaşlarım ve aileme derin sevgi ve ŐŸkranlarımla...

ÖZET

Amaç: Diabetes mellituslu hastalarda birçok gastrointestinal sistem ile ilgili şikayet bilinmesine rağmen, bozulmuş glukoz metabolizması olan bireyler (bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı) ile ilgili sonuçlar bilinmemektedir. Aynı zamanda glukoz metabolizma bozukluğunun genel yaşam kalitesi ve dispepsitik yakınmalar için yapılan yaşam kalitesi skorlarına üzerine olan etkisi de bilinmemektedir. Bu çalışmamızda bozulmuş glukoz metabolizma bozukluğu olanlarda fonksiyonel dispepsi, epigastrik ağrı sendromu, postprandial rahatsızlık sendromu ve irritabl barsak sendromunu ve yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini araştırdık.

Materyal-metod: Çalışmaya 154 glukoz metabolizma bozukluğu ve 95 kontrol hastası olmak üzere toplam 249 vaka alındı. Hasta grubu diyabetes mellitus ve bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz tolerans testi yapılan hastalardan, kontrol grubu ise herhangi bir hastalığı olmayan çeşitli sebeplerle polikliniğe başvuranlar arasından seçildi. Gastrointestinal semptomların tanısı ROMA III kriterlerine göre konuldu. Dispepsi şiddeti mean global severity index (8-MGSI) göre yapıldı. Genel yaşam kalitesi short form SF 12 ile değerlendirildi. İrritabl barsak sendromu (İBS) için spesifik yaşam kalitesi İritable Bowel Syndrome Quality of Life Instrument (IBS-QOL) ile değerlendirildi.

Sonuçlar: Demografik verilere bakıldığında yaş cinsiyet alkol ve sigara kullanımı açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Çalışmamızda kontrol grubunda fonksiyonel dispepsi %30,1 (n=22), glukoz metabolizma bozukluğu olan grupta %48,6 (n= 85) idi($p < 0,008$). Epigastrik ağrı sendromu kontrol grubunda %4,1 (n=3), glukoz metabolizma bozukluğu olan grupta %5,1'di (n=9) ($p:0,726$). Postprandial rahatsızlık sendromu kontrol grubunda %5,5 (n= 4), glukoz metabolizma bozukluğu olan grupta %26,3 (n=46) ($p < 0.001$) di. İBS kontrol grubunda %8,2 (n= 6), glukoz metabolizma bozukluğu olan grupta %17,1 (n= 30) ($p < 0.048$) di. Fonksiyonel dispepsi, postprandial rahatsızlık sendromu ve İBS, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Total dispepsi şiddetine bakıldığında dispepsi median skoru kontrol grubunda 1 min-max (1-11) iken hasta grubunda median: 1,5 min-max (1-22) idi. İstatiksel olarak anlamlıydı. ($P < 0,001$). Kontrol grubunda mean: $1,9 \pm 1,9$.

Hasta grubunda mean: $3,9 \pm 3,5$. SF-12 ile yaşam kalitesine bakıldığında fiziksel komponent skoru (PCS), kontrol grubunda $49,7 \pm 8,2$, DM ve OGTT grubunda $44,2 \pm 10,5$ saptandı ($P < 0,01$) ti. Psikolojik komponent skoru (MCS) kontrol grubunda $49,1 \pm 11,3$ DM ve OGTT grubunda $47,9 \pm 10,2$ ($p < 0,348$) idi. Fiziksel yaşam kalitesi skorlarının düşük olduğu görüldü. Mental yaşam skorunda gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Kontrol grubunda total IBS-QOL skoru: $37,0 \pm 8,8$ iken, DM ve OGTT yapılan grupta $44,8 \pm 20,9$ $p < 0,001$ di. Alt gruplarda (rahatsızlık hissi, vücut imajı, yiyecekte kaçınma, seksüel durum, aktiviteden etkilenme, sağlık endişesi, sosyal reaksiyon, akrabalık ilişkileri) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Regresyon analizinde diyabet süresi, insülin kullanımı ve glukoz metabolizma bozukluğu bulunması yaşam kalitesini olumsuz etkilemekteydi.

Tartışma: Glukoz metabolizma bozukluğu bulunan bireylerde ROMA III kriterlerine göre bakıldığında gastrointestinal sistem yakınmaları daha sık olarak görülmektedir. Aynı zamanda yaşam kalitesi skorlarında bozulmaya neden olmaktadır. Bu nedenle bu gastrointestinal sendromların diyabetik hastalarda daha iyi irdelenip tedavi edilmesi yaşam kalitesinde düzelmeye neden olabilecektir.

Anahtar kelimeler : Bozulmuş glukoz metabolizması, fonksiyonel dispepsi, epigastrik ağrı sendromu, postprandial rahatsızlık sendromu, irritabl barsak sendromu, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Objective: In many patients with diabetes mellitus are known with gastrointestinal complaints, individuals with impaired glucose metabolism (impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance) and the results of interest are unknown. The effect of impaired glucose metabolism on the overall quality of life scores but also for quality of life and the effect of dyspepsia also not known. In this study, we investigated the effects of functional dyspepsia, epigastric pain syndrome, irritable bowel syndrome and syndrome of postprandial discomfort, in patients with impaired glucose metabolism disorder on the quality of life.

Materials and Methods: Controlled study of 154 patients with impaired glucose metabolism disorder, and 95 for control group a total of 249 cases were included. Group of patients with diabetes mellitus and patients with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance, while the control group was chosen from among the applicants without any disease clinic for various reasons. ROME III criteria was diagnosed with gastrointestinal symptoms. Severity of dyspepsia was performed according to mean global Severity Index (8-MGSI). Overall quality of life was assessed with the Short Form SF 12. For IBS, Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Instrument-specific quality of life (IBS-QOL) were evaluated.

Results: Looking at demographic data between the two groups in terms of age, sex difference was the use of alcohol and cigarettes. In our study, the control group, 30.1% of functional dyspepsia (n = 22), 48.6% of patients with impaired glucose metabolism (n = 85), respectively (p <0.008). Epigastric pain syndrome of 4.1% in the control group (n = 3), patients with impaired glucose metabolism, 5.1% di (n = 9) (p = 0.726). Postprandial discomfort syndrome of 5.5% in the control group (n = 4), 26.3% of patients with impaired glucose metabolism (n = 46) (p <0.001) IBS is 8.2% in the control group (n = 6), 17.1% of patients with impaired glucose metabolism (n = 30) (p <0.048) Functional dyspepsia, postprandial discomfort syndrome and IBS was significantly higher in the patient group than the control group. From the control group 1, the severity of dyspepsia dyspepsia median total score of min-max (1-11), while the patient

group median: 1.5 min-max (1-22), respectively. A statistically significant. ($P < 0.001$). In the control group mean: 1.9 ± 1.9 . In the patient group mean: 3.9 ± 3.5 . Looking at the quality of life with the SF-12 physical component score (PCS) in the control group was 49.7 ± 8.2 , 44.2 ± 10.5 DM and OGTT group ($P < 0.01$) Psychological component score (MCS) in the control group was 49.1 ± 11.3 47.9 ± 10.2 DM and OGTT group ($p < 0.348$) Physical quality of life scores were lower. Mental life scores did not differ significantly between the groups. IBS-QOL total score of the control group: 37.0 ± 8.8 , while the DM and the OGTT group, 44.8 ± 20.9 $p < 0.001$ Sub-groups (discomfort, body image, from food avoidance, sexual status, activity, influence, health concerns and social reaction, kinship relations) were significantly higher in the patient group than the control group. Regression analysis, duration of diabetes, insulin use, and quality of life in the presence of glucose disorders metablizma negative factors.

Discussion: From ROME III criteria in individuals with impaired glucose metabolism, gastrointestinal complaints were more frequently observed. It also leads to deterioration in quality of life scores. Therefore it's better to treat the gastrointestinal syndromes in diabetic patients results in an improvement in quality of life.

Key words: Impaired glucose metabolism, functional dyspepsia, epigastric pain syndrome, postprandial discomfort syndrome, irritable bowel syndrome, quality of life

İÇİNDEKİLER

| <u>DİZİN</u> | <u>Sayfa No</u> |
|-------------------------------------|-----------------|
| İç Kapak..... | i |
| Kabul-Onay Sayfası..... | ii |
| Özet ve anahtar kelimeler..... | iii |
| İngilizce Özet..... | v |
| İçindekiler..... | vii |
| Kısaltmalar ve Simgeler Dizini..... | viii |
| Tablo ve Figürler Dizini..... | ix |
| Giriş ve Amaç..... | 1 |
| Genel Bilgiler..... | 3 |
| Yöntem ve gereç..... | 26 |
| Bulgular..... | 31 |
| Tartışma ve sonuç..... | 41 |
| Kaynaklar..... | 46 |
| Ekler..... | 61 |

KISALTMALAR VE SİMGELER

- ADA: American Diabetes Association
BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT: bozulmuş Glukoz Toleransı
DM: Diyabetes Mellitus
EASD: European Association for the Study of Diabetes
FD: Fonksiyonel Dispepsi
GDM: Gestesyonel Diyabetes Mellitus
GİS: Gastrointestinal Sistem
IBS: Irritabl Barsak Sendromu
IBS-QOL: Irritable Bowel Syndrome Quality of Life instrument
IDF: International Diabetes Federation
IFG: Impaired Fasting Glucose
IGT: Impaired Glucose Tolarence
MCS: Mental Component Summary
MGSI: Mean Global Severity Index
MODY: Maturity Onset Diyabetes Young
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
PCS: Physical Component Summary
PPI: Proton Pompa İnhibitörü
SERT: Seratonın Selektif Reuptake Transporter
TURDEP: Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
WHO: World Healt Organisation

TABLO VE FİGÜRLER

| | |
|---|----|
| Tablo 2.1: DM tanı kriterleri | 4 |
| Tablo 2.2: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(ADA 2010) | 5 |
| Tablo 2.3: Diyabette Gastrointestinal Bozukluklar | 13 |
| Tablo 2.4. Dispepside alarm bulguları | 15 |
| Tablo 2.5: Roma III fonksiyonel dispepsi tanı kriterleri | 16 |
| Tablo 2.6: Postprandial rahatsızlık sendromu tanı kriterleri | 17 |
| Tablo 2.7: Epigastrik ağrı sendromu tanı kriterleri | 17 |
| Tablo 2.8: İrritabl barsak sendromu için Roma III kriterleri | 22 |
| Tablo 2.9: Roma II tanı kriterleri | 22 |
| Tabla 3.1: Fonksiyonel dispepsi tanı kriterleri | 28 |
| Tablo 3.2: Postprandial rahatsızlık sendromu tanı kriterleri | 28 |
| Tablo 3.3: Epigastrik ağrı sendromu tanı kriterleri | 29 |
| Tablo 3.4: İrritabl barsak sendromu Roma III tanı kriterleri | 29 |
| Tablo 4.1: Demografik veriler | 38 |
| Tablo 4.1: İrritabl Barsak Sendromu yaşam kalitesi (IBS-QOL) sonuçları | 38 |
| FİGÜR 4.1: Kontrol ve glukoz metabolizma bozukluğu olan hastaların fonksiyonel dispepsi, epigastrik ağrı sendromu, postprandial rahatsızlık sendromu ve IBS açısından karşılaştırılması | 33 |
| FİGÜR 4.2: Fiziksel komponent skorunun kontrol ve glukoz metabolizma bozukluğu olanlarda karşılaştırılması | 34 |
| FİGÜR 4.3: Mental komponent skorunun kontrol ve glukoz metabolizma bozukluğu olanlarda karşılaştırılması | 35 |
| FİGÜR 4.4 Total yaşam kalitesi (PCS+MCS) skorunun kontrol ve glukoz metabolizma bozukluğu olanlarda karşılaştırılması | 36 |

FIGÜR 4.5: Total IBS skorunun kontrol ve glukoz metabolizma bozukluğu olanlarda karşılaştırılması 37

FIGÜR 4.6 : Total dispepsi şiddetinin kontrol ve glukoz metabolizma bozukluğu olanlarda karşılaştırılması 39

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) dünyada sıklığı giderek artan ve en çok rastlanılan endokrin hastalıktır. Bugün dünyada prevalansı en yüksek hastalıklardan olan, en ağır komplikasyonlarla seyreden ve pandemi halini alan bir hastalıktır (1,2). DM, insülin hormonunun salgısında, etkisinde veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan ve klinikte hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır. Komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar şeklindedir. Diyabet komplikasyonları kontrol altına alınamadığında hastaların erken ölümlerinden ve morbiditeden sorumludur.

Diyabetes mellitusun kardiyovasküler, nörolojik, genitoüriner sistem, immün sistem ve gastrointestinal sistem üzerine olan çok sayıda olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Ancak, gastrointestinal sistem üzerine olan etkileri diğerlerine göre daha az sıklıkta araştırılmıştır. DM hastalarda disfaji, karın ağrısı, bulantı, kusma, malabsorbsiyon, fekal inkontinans, diyare, ve konstipasyon gibi gastroinetstinal semptomlara neden olabilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda DM'a bağlı gastrointestinal semptomların oluşmasında, irreversibil otonomik nöropatiye bağlı gastrik motor ve duyuşal bozukluk, kötü glisemik kontrol ve uzamış kolonik motilitenin sorumlu olabileceği bildirilmiştir. Diyabetik hastalarda gastrointestinal (GİS) semptomların ortaya çıkmasında otonomik nöropati (3,4), kötü glisemik kontrol (5), psikiyatrik bozukluklar (6), ve diyabete sekonder diğer metabolik bozuklukların da etkili olabileceği bildirilmektedir. Kötü metabolik kontrole bağlı gelişen uzun dönem komplikasyonlarından biri de otonom nöropatiye bağlı gelişen gastroparezidir. Bozulmuş mide boşalma zamanının diyabetik hasta grubunda klinik açıdan önemi, postprandial hipoglisemiye, ağızdan alınan ilaçların emiliminde değişikliklere ve gastrointestinal (gastroparezi, diyare) şikayetlere yol açmasıdır(7).

Diyabete bağlı gastroinetstinal semptomlar pratikte çok sık olarak karşılaşılmamasına rağmen, diyabetik hastalarda gastrointestinal semptomların prevalansını belirleyici çok fazla çalışma yoktur. Gastrointestinal semptomlar, genel populasyona göre DM' lu hastalarda daha sık görülür. DM ile gastrointestinal sistem yakınmaları arasında pozitif korelasyon olduğunu

gösteren çalışmalar bildirilmesine karşın, ilişki saptanamayan yada negatif ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır(8-10). Hastalar epigastrik ağrı, erken doygunluk hissi, bulantı, kusma, postprandial şişkinlik, anoreksi gibi dispeptik semptomlarla karşımıza çıkar(11,12). Literatürde diyabetli hastalarda GİS semptomlarının, kötü glisemik kontrol ve aşikar diyabet ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak şu ana kadar bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı gibi prediyabetik hastalar ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur.

Diyabette görülen gastrointestinal rahatsızlıkların çoğunluğunu dispepsi ve irritabl barsak sendromu oluşturmaktadır. Ancak diğer gastroinetstinal sistem rahatsızlıkları; epiagstrik ağrı sendromu, fonksiyonel dispespsi, postprandiyal ağrı sendromu gibi rahatsızlıkların sıklığı konusunda hem diyabetik hastalarda hem de bozulmuş glukoz metabolizma bozukluğu bulunan bireylerde yeterince bilgi bulunmamaktadır. Aynı zamanda bu gastrointestinal sistem hastalıklarının şiddeti ve yaşam kalitesi üzerine olan etkileri konusunda da bilgi bulunmamaktadır. Biz glukoz metabolizma bozukluklarının (diyabetes mellitus, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı) ROMA III kriterlerine göre gastrointestinal sistem hastalıkları ile olan ilişkisini ve bunların yaşam kalitesine olan etkilerini araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

DM; insülin hormonun sekresyonunun ve/veya etkisinin azalması sonucu gelişir (13). İnsülin sekresyonundaki ve/veya insülin etkisindeki bozukluğa bağlı olarak oluşan, hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden metabolik hastalıklar grubudur. Karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli insülinin hedef dokularda yetersiz etkisidir. Yetersiz insülin etkisi; yetersiz insülin salınımı ve insüline doku cevabında azalma sonucu ortaya çıkmaktadır(14). Ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma akut komplikasyonlardır. Uzun dönem komplikasyonlar ise retinopati, nefropati, ayak ülserlerine ve amputasyonlara yol açabilen nöropati ve gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara yol açan otonom nöropatiyi içerir (15).

2.1.1. Epidemiyoloji

DM özellikle erişkin yaş grubu olmakla beraber her yaş grubunu etkileyen ve en sık görülen metobolizma hastalığıdır (16). Diyabet prevelansı ülkeler ve etnik gruplar arasında farklılıklar göstermektedir (17). Dünya Sağlık Örgütüne (WHO) göre, dünyada yaklaşık 170 milyon DM hastası bulunmaktadır. Diyabetiklerin sayısının, 2030 yılına kadar 370 milyona yükseleceği ön görülmektedir(18). Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Prevalans-II (TURDEP-II) çalışmasında DM sıklığının, 1998 de % 7 olduğu, 2010 yılında ise bu rakamın %90 artarak %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. DM prevelansı Kuzey Anadolu'da %14,5 ile en az, Doğu Anadolu'da ise %18,2 ile en fazla bulunmuş, kadın ve erkekler arasında çok anlamlı bir fark görülmemiştir(19).

2.1.2. Tanı kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında son 10 yılda değişiklikler yapılmıştır. Önce 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve hemen ardından 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterleri küçük

revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (BAG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Buna karşılık, ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği'nin (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında ise 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiği savunulmaktadır. 2010 yılında yeniden düzenlenen ADA'nın diyabet tanısı için belirlediği kriterler tablo 2.2' de belirtilmiştir (20-23). DM tanısı aşağıdaki 4 kriterden birisi ile konabilir (Tablo 2.1) (24).

Tablo 2.1: DM tanı kriterleri

| |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. En az 8 saat açlık sonrası plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması.2. DM semptomları (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) ve beraberinde herhangi bir zamanda bakılan plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl bulunması.3. 75 g glukoz ile yapılan OGTT'nin ikinci saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl bulunması.4. HbA1C \geq %6.5 olması. |
|--|

ADA kriterlerine göre, açlık plazma glukozu ve OGTT sonuçlarına göre; DM, bozulmuş açlık glukozu (BAG), bozulmuş glukoz toleransı (BGT) tanıları konulabilir (Tablo 2.2) (23). HbA1c'nin %5,7-6,4 arasında olması DM gelişimi açısından riskli olarak kabul görmektedir (prediyabet) (23).

Tablo 2.2: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri(*) (ADA 2010)

| | Aşık DM | İzole IFG(**) | İzole IGT | IFG + IGT | DM Riski Yüksek |
|-------------------------------------|--|----------------------|------------------|------------------|------------------------------|
| APG (≥8 st açlıkta) | ≥126 mg/dl | 100-125 mg/dl | <100 mg/dl | 100-125 mg/dl | - |
| OGTT 2.stPG (75 g glukoz) | ≥200 mg/dl | <140 mg/dl | 140-199 mg/dl | 140-199 mg/dl | - |
| Rastgele PG | ≥200 mg/dl + Diyabet semptomları | - | - | - | - |
| A1C(***) | ≥%6.5 (≥48 mmol/mol) | - | - | - | %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) |

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür.

(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.(bu test DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) tahlili ile standartize edilmiş ve NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) onaylı metodu kullanan laboratuarlardayapılmalıdır.)

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucosetolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.1.3. Sınıflama

ADA, 2003 yılında diyabeti 4 klinik sınıfa ayırmıştır (25,26).

DM etiyolojik sınıflaması (27):

I. Tip 1 diyabet: Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır

- A. İmmün aracılıklı
- B. İdiyopatik

II. Tip 2 diyabet: İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM): Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet.

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

- A. β -hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
- B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
- C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
- D. Endokrinopatiler
- E. İlaç veya kimyasal ajanlar
- F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
- G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

2.1.4. Tip 1 diabetes mellitus (Tip 1 DM – IDDM)

Tip 1 DM mutlak insülin eksikliğiyle sonuçlanan β -hücre yıkımı ile karakterize kronik bir hastalıktır. Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir ve dünyada sıklığı gittikçe artmaktadır (28). Hastalığın % 95'i 25 yaşın altında ortaya çıkmakla beraber, 5-7 yaş ve adölesan döneminde pik yapmaktadır(29,30). 10-15 yaş grubunda görülme oranı daha yüksektir. Tip 1 diyabet, tüm diyabetiklerin yaklaşık %7-10 kadarını kapsar(31). Tip 1 diyabetin patogenezinde; uygun genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle β -hücrelerine yönelik başlayan otoimmün yıkım ve bunu izleyerek gelişen enflamatuar olayla (insülitis) sorumludur. Tip 1 DM etyolojik olarak immün

aracılı ve idiopatik olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Tip 1 diyabette klinik, β -hücresinde harabiyete neden olan otoimmün olayın hızı ve şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Tip 1 DM, akut başlangıç, remisyon (balayı), şiddetlenme ve total diyabet evrelerinden oluşur. Diyabetin klasik belirtileri poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybıdır. Semptomlar günler ve haftalar içinde ortaya çıkar. Metabolik bozukluk hızla ilerleyerek diyabetik ketoasidozla sonuçlanır. Yeni tanı Tip 1 DM hastalarının %15–40' ı diyabetik ketoasidoz bulguları ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar (32). Başlangıç belirtileri bazen hafif olup metabolik bozukluğun hızla ilerlemesine bağlı dehidratasyon, ağızda aseton kokusu, karın ağrısı, şuur bulanıklığı ve Kussmaul solunumu ile karakterize ketoasidoz tablosu ile gelebilir(33-36).

2.1.5. Tip 2 Diyabetes Mellitus

DM, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Dünyanın bazı yörelerinde görülme sıklığı daha azdır. Grönland ve Alaska Eskimolarında DM prevalansı çok düşüktür ve saptanan olguların çoğu Tip 2 DM'dir(37). Tip 2 diyabet insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır (38). Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan Tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır(39). Tip 2 diyabet patogenezinde genetik yatkınlığın önemli rol oynadığını düşündüren nedenler vardır. Çesitli toplumlarda örneğin beyaz ırk ve sarı ırkta % 5, Pima ırkında % 45'e kadar artan tip 2 diyabet oranı tespit edilmiştir(40). Bir başka neden de tek yumurta ikizlerinde ömür boyu konkordansın % 100'e yaklaşıyor olmasıdır. Hastalığın erken evresinde pankreas β -hücrelerinden insülin sekresyonunu artırır böylece insülin rezistansına rağmen glukoz toleransı normal kalır. Ardından vücudun insülin rezistansını yenmek için gerekli hiperinsülinemik durumu sağlayamaması ile postprandial hiperglisemi gelişir. Sonunda insülin sekresyonunun iyice azalması ve karaciğerde glukoz sekresyonunun artması açlık kan glukozunu yükseltir. Tip

2 DM ve obezite birlikteliği sık görülür. Obezite insülin direncini artırarak hiperglisemiye ağırlaştırmasına rağmen obezite olmadan da Tip 2 DM gelişebilir. İnsülin direnci, kilo verme, egzersiz ve farmakoterapiyle azaltılabilir. Tip 2 DM yıllarca asemptomatik kalabilir. Bu sessiz dönemde hastaların makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon riski artmıştır. Obezite, fiziksel aktivite azlığı, aile öyküsü, ırk, hipertansiyon, kardiovasküler hastalık öyküsü, hiperlipidemi daha önce bozulmuş açlık glukozu ya da bozulmuş glukoz toleransı görülmesi Tip 2 DM gelişmesinde önemli risk faktörleridir (41-43).

Tip 2 diyabetin patogenezi karmaşık olup başlıca üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir.

- İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci
- Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas β -hücrelerinin fonksiyon bozukluğu (insülin salgılanma defekti)
- Karaciğerde glukoz üretiminde artış (44)

Pek çok epidemiyolojik araştırma göstermiştir ki, yükselmiş açlık kan şekeri ile birlikte karaciğerde glikoz üretiminin artması tip 2 diyabetin göreceli olarak geç bir fenomenidir. Tip 2 diyabet, bozulmuş insülin işlevi (insülin direnci) ve/veya bozulmuş insülin sekresyonu sonucunda ortaya çıkar. İnsülin direnci hastaların büyük çoğunluğunda karakteristik bir metabolik bozukluktur. Aşırı hipergliseminin gelişiminden önce ortaya çıkar. Bozulmuş insülin işlevi pek çok dokuda kendini belli eder örneğin iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğer gibi. Bozulmuş işlevi telafi edebilmek için pankreas dokusundan insülin sekresyonu artar. Kompansatuvar hiperinsülinemi glikoz seviyesini normal düzeyde tutar, ancak diyabet gelişmeye eğilimli vakalarda, β -hücre aktivitesi azalır; bu durum hiperglisemik diyabet evresini hazırlar. Vakaların küçük bir kısmında diyabet, insülin sekresyonundaki primer bir defekt sonucu gelişir. Her yıl IGT olan kişilerin %2 ila %14'ünde (ortalama %5) tip 2 diyabet gelişir(45). β -hücresinde monogenetik defektlerle ilişkili diyabet formları arasında MODY (Maturity Onset Diyabetes Young) ve Mitokondriyal Diyabet yer almaktadır. MODY sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile

karakterizedir. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimal defektler vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu da mevcuttur. Otozomal dominant geçişli olup diğer aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir(46). Mitokondriyal Diyabette DNA nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bu hastalarda DM yanında; sağırılık, myopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği bulunur(47,48). Uygun şekilde tedavi edilmediğinde ise morbidite ve mortalite artışına neden olan bir hastalıktır. Erken tanı ve yeterli tedavi ile komplikasyonların gelişmesi önlenabilir ya da yavaşlatılabilir(49-51) .

2.1.6. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları

DM tanısını izleyen ilk yıllarda komplikasyonlar görülebildiği gibi tanı konulduğunda hastalar komplikasyonlardan etkilenmiş de olabilirler(49). Diyabetes mellitusun komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır.

DM komplikasyonları(52).

2.1.6.1 Akut (metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hiperglisemi koması

2.1.6.2Kronik Komplikasyonlar:

I.Mikrovasküler

- Retinopati
- Nöropati
- Nefropati

II.Makrovasküler

- Koroner arter hastalığı
- Periferik damar hastalığı
- Serebrovasküler hastalık
- Gastroparezi
- Diare
- Üropati
- Seksüel disfonksiyon
- Katarakt
- Glukoma

2.1.6.2.1.Makrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.2.1.1.Kardiyovasküler Komplikasyonlar

DM ateroskleroz için bir risk faktörüdür. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları esas olarak ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak meydana gelirler. Tip 2 diyabetli hastalarda makrovasküler komplikasyonlar, mortalite ve morbiditenin majör kısmını oluşturmaktadır(53). Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu, aterosklerotik kalp hastalığıdır(54).

2.1.6.2.1.2.Serebrovasküler komplikasyonlar

Diyabetli hastalarda serebrovasküler hastalıklar normal popülasyona göre daha sık görülür, daha ağır seyreder ve daha yaygın lezyonlar oluşturur. Diyabette trombosit agregasyon yeteneği artmıştır, ayrıca fibrinojenin yarı ömrü kısalmış olmasına rağmen fibrinojenin yüksek oluşu, karaciğerde fibrinojen üretiminin artışı ile açıklanabilir. Yüksek fibrinojen düzeyleri trombozun artmasına neden olabilir, plazma vizkozitesini yükseltir, eritrositlerin agregasyonunu artırarak mikrosirkülasyonu zorlaştırabilir.

2.1.6.2.1.3.Periferik damar hastalığı

DM mikro ve makrosirkülasyonun her ikisini etkileyen hastalıklar için majör risk faktörüdür (55).

2.1.6.2.1.4. Diyabetes Mellitus ve Gastrointestinal Sistem

DM hastalarında gastrointestinal problemler (özefajial enteropati, gastroparezi, konstipasyon, diyare, fekal inkontinans) % 70-75'in üzerinde görülmektedir ve bir çok hasta asemptomatik olmasından dolayı tanı ve tedavi alamamaktadır (56-59). Diyabetes mellituslu hastaların %20-40'ında otonom sinir sistemi disfonksiyonu gelişir. Bu şiddetli hiperglisemi veya ketoasidoz şeklinde ortaya çıkan fonksiyonel bir rahatsızlık olabileceği gibi, otonom nöropatinin bir sonucu olarak da gelişebilir. Yapılan bazı çalışmalar otonom nöropatinin DM'un süresiyle ilişkili olduğunu gösterse de, Diyabetin Kontrol ve Komplikasyonları çalışmasında, en azından Tip-1 diyabetlilerde nöropati ve diğer GİS komplikasyonlarının kan şekeri regülasyonu bozukluğu ile ilişkili olduğu, diyabet süresiyle ilişkili olmadığı gösterilmiştir (60). Diyabet, gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmını tutabilir (özefagus, mide, ince barsak ve kolon gibi). Bu nedenle, gastrointestinal belirtiler oldukça değişken olup aşağıdakileri içerebilir (61).

Disfaji: Şu ana kadar yapılan sadece bir çalışmada difaji diyabetik hastalarda araştırılmıştır. Bu çalışmada otonom sinir fonksiyonu bozukluğuna bağlı olarak yemek borusu ve yutak motilite bozukluğu nedeni ile disfaji gelişebileceği bildirilmiştir (62) .

Karın ağrısı: Diyabetik hastalarda karın ağrısı çeşitli nedenlere bağlı oluşabilir. Mezenterik aterosklerotik hastalık, intrabominal apse, safra kesesi hastalıkları (özellike amfizematöz hastalık ve akalküloz kolsistit), pankreas patolojileri karın ağrısı yakınması ile başvurabilmektedir. Diğer bir neden de diyabetik ketoasidoz sırasında görülen elektrolit dengesizliğidir. Ancak bunların dışında organik bir patoloji olmadan da fonksiyonel nedenlerle karın ağrısı yakınmaları olabilmektedir. Dispepsi, İBS, epiagstrik ağrı sendromu gibi fonksiyonel nedenler de karın ağrısına neden olabilmektedirler (63).

Bulanti, kusma: Genellikle aşırı metabolik bozukluk olan diyabetik ketoasidoz ve nonketotik hiperosmalar komada görülebilmekle birlikte tedavide kullanılan ilaçlara bağlı da oluşabilir. Benzer şekilde karın ağrısı yapabilecek intrabdominal durumlarda da bulanti kusma diyabetik hastalara eşik edebilir. Fonskiyonel siklik emezis sendromu da bulanti, kusmaya enden olabilir. Ancak bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Malabsorbsiyon: Diyabet otoimmün temeli olan bir hastalıktır. Bu nedenle diğer otoimmün hastalıklarla da sık birlikte gözlenir. Özellikle Çölyak hastalığı ve Tip 1 DM sıklığı bildirilmiştir. Çölyak hastalığı ve Ig A eksikliği gibi otoimmün hastalıklarla birlikte olabileceğinden malabsorbsiyona neden olabilir (64).

Fekal inkontinans: Diyabette gelişen otonom nöropatinin neden olduğu internal anal sfinkter tonus kaybı nedeni ile fekal inkontinans oluşabilmektedir (65).

Diyare; konstipasyon: Enterik sinir sistemi tutulumu nörotransmitter dengesizliğine bağlı gastro-intestinal fonksiyon bozukluklarında görülebilmektedir (66).

Reflü: Otonom nöropati varlığı gastroözefageal reflüye neden olmaktadır (67,68).

Bu şikayetlerin klinik spektrumu oldukça sessiz bir tablodan yaşamı tehdit edici bir duruma kadar değişkenlik gösterebilir. Diyabette görülen GI bozukluklar Tablo 2.3 'de özetlenmiştir(63).

Tablo 2.3: Diyabette GİS Bozuklukları

| DURUM | SEMPTOM |
|-------------------------|---|
| Özefagus disfonksiyonu | Disfaji |
| Gastroparezi | Bulantı, kusma, erken doyma, anoreksi, epigastrik ağrı |
| Hemorajik gastrit | Tekrarlayan kusma ve hematemez (ketoasidoz ve gastroparezi) |
| Kolelityazis | Safra taşı, biliyer kolik, kolesistit |
| Pankreatik yetersizlik | Semptomsuz (steatore) |
| Diyabetik diyare | Paroksizmal, noktürnal, ağrısız, birden başlayan (patlayıcı) diyare |
| Fekal inkontinans | Farkında olmaksızın leke tarzı dışkı kaçıрма |
| Konstipasyon | Barsak hareketlerinin çok az (seyrek) olması, abdominal ağrı |
| Karaciğer disfonksiyonu | Abdominal ağrı |

Diyabete bağlı gastrointestinal komplikasyonlar hastalığı uzun süreli olanlarda ve glisemik kontrolü iyi olmayan kişilerde daha sık görülmektedir. En sık görülen GİS komplikasyonu genellikle yaygın otonom nöropatinin bir sonucu olan visseral motilite bozukluğudur. Uzun süreli diyabetli, glisemik kontrolü kötü, ileri yaşta ve periferik veya kardiyovasküler otonom nöropatisi olan kişilerde enterik diyabetik nöropatinin klinik semptomları daha yaygındır (69).

2.1.7.DM ve Dispepsi

DM'a çeşitli gastrointestinal sistem anormallikleri eşlik edebilir. Bu durum gastrointestinal patolojiden daha çok otonom nöropati ve bununla ilgili motilite

bozukluğu ile ilgilidir (70). Gastrointestinal semptomlar, DM'lu hastalarda sık görülebilir. Bu semptomlar minör dispeptik semptomlardan gastroparezi'ye kadar değişen spektrumda olabilir ve etyopatolojisi hala tam net değildir. Bazı çalışmalar, otonomik nöropati ve zayıf glisemik kontrolü sorumlu tutarken bazılarıda bu semptomları karmaşık sebeplere bağlamaktadır (71).

2.2 .Dispepsi

Dispepsi sindirim zorluğu olarak tanımlanabilirse de, bu tanım bir çok değişik semptomlarında içermektedir. Bu semptomları anlamakta hekimler zorluklar çekebilmektedir. Bu nedenle dispepsi tanımındaki zorluklar hala devam etmektedir. Dispepsi bir hastalık olmaktan çok semptom yada semptomlar kompleksidir. Dispepsi farklı etyolojik faktörlere bağlı gelişimesi sebebiyle bir sendrom olarakta tanımlanabilir (72). Değişik toplumlarda dispepsi prevalansının % 25–50 arasında değiştiği bulunmuştur (73,74). Dispepsi prevalansı ingiltere'de % 26–41 (30,31), ABD'de % 26 (75), diğer batı ülkelerindeyse % 25-40'tır (76). Türkiye'de yapılan bir çalışmada dispepsi prevalansı %39 olarak bildirilmiştir (77).

Dispepsi üç alt grupta incelenebilir:

1. Fonksiyonel dispepsi: Tanınabilen patolojileri olan, fakat bunun semptomlarla ilişkisi kesin olmayan durumlar (örneğin; H. pylori varlığı, gastrit, histolojik duodenit, idiyopatik gastroparezi, ince barsak dismotilitesi) ve bugünkü teknoloji ile semptomların altında tanınabilen bir sebep bulunamayanlar bu grupta yer almaktadır.

2. Organik dispepsi: Semptomların altında belirlenebilen bir sebep olması ve bu semptomların uygun tedavi ile tamamen kaybolmalarını içermektedir. (örneğin; ilaçlar, peptik ülser, gastroözefageal reflü, kronik barsak iskemisi),

3. Sistemik hastalıklara eşlik eden dispepsi: Diabetes mellitus, metabolik bozukluklar (örneğin; hipotiroidi, hiperkalemi), infiltre eden hastalıklara bağlı dispeptik yakınmalar oluşur (78).

Genellikle fizik muayenesi normal olan 50 yaşından küçük hastalara, 4-6 haftalık ilaç tedavisinden sonra yakınmaları tekrar eden hastalara rutin testler ve üst gastrointestinal endoskopinin yapılması önerilmektedir. Laboratuvar testlerinden tam kan sayımı, sedimentasyon, rutin elektrolit ölçümleri, kalsiyum, karaciğer fonksiyon testleri, dışkıda parazit ve yumurtası, dışkıda gizli kan (özellikle 40 yaşından büyük hastalar) , tiroid fonksiyon testleri, amilaz ve gebelik testleri gerekirse istenmelidir. Ayrıca ultrasonografi, H. pylori testi, özefageal 24 saat pH metre, karın tomografisi, psikometrik testler istenmelidir. Dispeptik hastanın değerlendirilmesinde organik bir hastalık konusunda bizi uyaran semptom ve fizik muayene bulguları alarm bulguları olarak adlandırılır ve Tablo 2.4' de gösterilmiştir (79,80).

Tablo 2.4. Dispepside alarm bulguları

| |
|---|
| Ateş, kilo kaybı |
| Kısa süreli tedaviye rağmen dispeptik yakınmaların devam etmesi |
| Disfaji, odinofaji |
| Israr eden kusmalar |
| Hematemez ve melena |
| İkter |
| Organomegali, abdominal kitle, sırta yayılan ağrı |
| Assit, portal hipertansiyon |
| Erkek ya da postmenapozal kadında demir eksikliği anemisi |

Dispeptik hastanın değerlendirilmesinde yapılacak en önemli tetkik endoskopidir. Pek çok avantajları vardır. Ülser, özefajit, mide kanseri gibi pek çok patolojinin direk olarak gözle görülmesini sağlar (81,82).

2.3.Fonksiyonel dispepsi

Birçok farklı alandan kaynaklanan semptomlar dispepsi terimi ile eşanlamlı olarak kullanıldığı için karışıklıklar ortaya çıkmaktadır (83). Bu nedenle Roma III komitesi fonksiyonel dispepsiyi gastroduodenal bölgeden kaynaklandığı

düşünülen ve herhangi bir organik, sistemik ve metabolik neden bulunamayan semptomlar olarak tanımlanmıştır. Bu semptomlar; postprandial dolgunluk, erken doygunluk, epigastrik ağrı ve yanmadır. Bu semptomlardan bir ya da daha fazlasının bulunması fonksiyonel dispepsi olarak tanımlanmıştır. (84,86). Roma III konsensusuna göre fonksiyonel dispepsi kendi arasında da postprandial rahatsızlık sendromu ve epigastrik ağrı sendromu olarak alt gruplara ayrılır (Tablo 2.5) (87).

Tablo 2.5: Roma III fonksiyonel dispepsi tanı kriterleri

| |
|---|
| <p>Mutlaka bulunmalı:</p> <p>1. En az 6 ay önce başlayan ve en az 3 ayda aşağıdakilerin bir veya daha fazlasının olması</p> <ul style="list-style-type: none">• Yemek sonrası rahatsız edici şişkinlik• Erken doygunluk• Epigastrik ağrı• Epigastrik yanma |
| <p>2. Semptomları açıklayabilecek (üst endoskopi de dahil) yapısal hastalık kanıtı olmaması</p> |

Tablo 2.6: Postprandial rahatsızlık sendromu tanı kriterleri

| |
|--|
| <p>En az 6 ay önce başlayan ve en az 3 ayda aşağıdakilerin bir veya daha fazlasının olması:</p> <p>1- Yemeklerden sonra rahatsızlık veren dolgunluk olması</p> <ul style="list-style-type: none">-normal büyüklükteki yemeklerden sonra meydana gelmesi-haftada en az birkaç kez olması |
| <p>2- Erken doyma</p> <ul style="list-style-type: none">- düzenli yemeği engellemesi-haftada en az birkaç kez meydana gelmesi |

Tablo 2.7: Epigastrik ağrı sendromu tanı kriterleri

| |
|---|
| <p>En az 6 ay önce başlayan ve en az 3 ayda aşağıdakilerin tamamının olması:</p> <p>1-Aralıklı ağrı ve yanma</p> <p>2- Haftada en az bir defa mide bölgesinde ağrı ve yanma</p> <p>3- Ve aşağıdakilerin olmaması</p> <p>Karnın veya göğsün digger bölgelerine yaygın veya bölgesel olmaması</p> <p>Tuvalete gitmekle(dışkıılma) rahatlama yada gaz olmaması</p> <p>Safra taşı yada safra kanalı ucu(oddi sfinkter) bozukluğu bulgularının olmaması.</p> |
|---|

2.3.1. Fonksiyonel Dispepsi Patofizyolojisi

Fonksiyonel dispepside patogenezi henüz tam olarak açıklanamamakla birlikte, enterik sinir sistemini, afferent duysal nöronları ve santral sinir sistemini ilgilendiren kompleks etkileşimlerin, semptomların ortaya çıkmasında etkili

oldukları düşünölmektedir. Motor fonksiyonlarda bozulma, visseral algılama bozukluklarının ve psikolojik durumun tabloya katkıda bulunduğu sanılmaktadır.

2.3.1.1.Gastrik Asit Sekresyonu

FD'li hastalarda gastrik asit sekresyonu normal sınırlardadır fakat asite bağlı semptomları olan alt gruplarda asit sekresyon artışı veya asite karşı aşırı duyarlılık olduğu belirtilmektedir (88).

FD etiyojisinde gastrik asit sekresyonunun rolünü aydınlatmak için, asit giderici ajanların etkisi araştırılmıştır. Antiasitlerin plaseboya üstünlüğü bulunmazken (89), H₂- reseptör antagonistleri plasebodan %20 daha fazla fayda göstermiştir (90). Benzer şekilde proton pompa inhibitörleri de plasebodan %20 daha etkili bulunmuştur (91). Bu sonuçlar FD'nin multifaktöriyel bir hastalık olduğunu, asit salınımının bu hastaların sadece bir kısmında (%20'sinde) etken olduğunu göstermektedir.

2.3.1.2.Gastroduodenal motilite bozuklukları

Dispepsili hastalarda özellikle katı boşalım zamanının %30-80 oranında gecikmiş olduğu gösterilmiştir (92).

2.3.1.3.Visseral Hipersensitivite

Fonksiyonel dispepsi hastalarında mekanik distansiyon ve asit gibi farklı uyarılara karşı artmış bir duyarlılık izlenebilir. Mide proksimalinde balon şişirilerek semptom oluşturulan barostat çalışmalarında fonksiyonel dispepsili hastaların %34-65'inde ağrı eşığının düşük olduğu gösterilmiştir (93,94). Ayrıca fonksiyonel dispepsi hastalarda intraduodenal asit infüzyonu ile kontrollere göre çok daha düşük eşiklerde semptomların ortaya çıktığı görölmüştür (95). Visseral duyarlılıktaki bu artışın nedeni tam bilinmemektedir. Ancak periferik gastrik mekanoreseptörlerin veya kemoreseptörlerin duyarlı hale gelmesi ve medulla spinaliste ve serebral kortekste visseral afferent uyarılarının işlenmesinde olan değişiklikler suçlanmıştır (96). Aşırı duyarlılık saptanan dispeptik hastalarda

visseral hipersensitivite ile ilişkili olduğu gösterilen spesifik semptomlar epigastrik ağrı, erken doyma ve geçirtidir (97,98).

2.1.3.4. Helicobacter Pylori Enfeksiyonu

H. pylori enfeksiyonunun fonksiyonel dispepsili hastalarda semptomlara neden olup olmadığı belirlenememiştir. Fonksiyonel dispepsili hastalarda ki H. pylori enfeksiyonunun prevalansı, normal popülasyondaki H. pylori enfeksiyonu prevalansına yakın oranda bulunmuştur. 2003 yılında yapılmış olan "Türkiye Helicobacter Pylori Prevalans Araştırması"nda mide yakınması olan erkeklerin %86'sı, kadınların ise %80'i H. pylori ile enfekte iken, mide yakınması olmayan erkek ve kadınlarda bu oran %83 olarak saptanmıştır (99). Yapılan meta-analizler, H. pylori eradikasyon tedavisinin küçük ama anlamlı sayıda bir grup fonksiyonel dispepsi hastasında semptomlarda iyileşme sağladığını göstermektedir.

2.1.3.5. Psikososyal Faktörler

Sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında fonksiyonel dispepsili hastalarda depresyon, anksiyete ve somatizasyon sıklığı daha yüksektir. Fonksiyonel dispepsi hastalarında tek bir kişilik özelliği ya da psikolojik profil yoktur. Akut stres durumları semptomların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (100,101).

2.1.3.6. Diyet

Dispeptik hastalar şikayetlerini daha çok diyetle ilişkilendirirler de bunu bilimsel bir tabana oturtmak zordur. Yiyeceklerin içeriği gastrointestinal motiliteyi etkilemektedir. Birçok hastanın çeşitli gıdalara karşı farklı reaksiyonları vardır, ancak bunları kesin patofizyolojik mekanizmalar içine oturtmak mümkün değildir.

2.1.3.7.Çevresel faktörler

Sigara ve alkol kullanımının kronik dispepsiyi arttırdığına dair objektif kanıt yoktur. Analjezik ve non steroid antiinflamatuvar ilaçların dispepsi ile ilişkisini kanıtlamak zordur, çünkü bunların kullanımı gastrik ve duodenal ülsere de sebep olabilir.

2.4. Dispeptik hastalarda tanısal testler

FD'yi tanımlayacak spesifik tanısal test yoktur. Tanı; öyküde tipik semptomların bulunması, normal fizik muayene bulgularının olması ve dispepsinin diğer nedenlerinin dışlanması ile konulur. Sadece semptomların özelliklerine bakılarak, FD organik dispepsiden ayırt edilemez. Genç olguların çoğunda tanı semptomlar tabanında ve ileri inceleme yöntemlerine gerek olmaksızın koyulabilir. Alarm semptomları olan hastalarda erken endoskopik tetkik gerekmektedir. Bu semptomların bulunmadığı hastalara ilk başvuruda üst GiS endoskopisi önerilmemelidir. FD tanısına giden yolda organik sebeplerin dışlanmasında öncelikle üst GiS endoskopik muayenesi yeterlidir (102).

2.5.Tedavi

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.

Günümüzde standart medikal tedavi bulunmamaktadır. Plasebo tedavisi ile % 30-70 oranında başarı sağlanmıştır. Kombine tedavide başarı oranı % 40-90 elde edilmiştir. İlaç tedavisi ile hastalarda semptomatik rahatlama gelişmektedir. Tedavide prokinetik ve spazmolitikler, asit supresyonu sağlayan preparatlar (H2 reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri) ve alternatif ilaçlar kullanılmaktadır (103).

2.6.İrritabl barsak sendromu

İrritabl barsak sendromu (İBS), defekasyon bozukluğu ile ilişkili abdominal ağrı veya rahatsızlık hissi semptomları ile karakterize fonksiyonel barsak bozukluğudur. Araştırmalar toplumun yaklaşık %10'unda İBS semptomları olduğunu göstermektedir (104). Emosyonel stres, sağlıkla ilgili hayat kalitesinde bozulma ve yüksek sağlık harcamalarına neden olur (105). Spastik barsak hastalığı, spastik kolit, splenik flexura hastalığı, fonksiyonel barsak hastalığı gibi isimlerle de anılmaktadır (106). Organik bir hastalığı düşündürecek fiziksel, radyolojik veya laboratuara ait herhangi bir bozukluğun olmaması halinde tanı konabilir (107,108).

2.6.1.Epidemiyoloji

İrritabl barsak sendromuna genel popülasyonda yaygın olarak rastlanır. Prevalans çalışmaları tanı kriterlerinin değişmesine bağlı olarak birbirinden farklı sonuçlar vermektedir. Batı toplumlarında, genel popülasyonda prevalans %3 ile %20 arasında bildirilmektedir (109-111). Türkiye' de prevalans erkeklerde % 5, kadınlarda % 7,4 ve tüm toplamda % 6,3 olarak bildirilmiştir (112).

2.6.2.Tanı

Günümüze kadar yapılagelen birçok çalışmada İBS'nin etiyopatogenezine ilişkin pekçok fikir ileri sürülse de bu hastalığın tanısını koyduracak yapısal ya da biyokimyasal belirteçler günümüzde halen mevcut değildir (113). İBS tanısı genellikle birincil bir tanıdan öte bir dışlama tanısı olarak değerlendirilmiştir. Hastalığın tanısında günümüzde belirli kriterler kullanılmaktadır bunlar arasında 2006'da Roma II kriterleri gözden geçirilmiş ve FGH için Roma III kriterleri bildirilmiştir (114).

Tablo 2.8: İrritabl barsak sendromu için Roma III kriterleri

| |
|---|
| <p>Son üç ayda, en az 3 gün görülen tekrarlayıcı karın ağrısı veya rahatsızlık hissinin aşağıdakilerden 2 veya daha fazlasıyla birlikte olması ve semptomların hasta başvurusundan 6 ay veya daha uzun süre önce başlaması:</p> <ul style="list-style-type: none">-Semptomların dışkılama ile hafiflemesi-Dışkılama sıklığındaki değişikliklerle birlikte başlaması-Dışkı şekil ve görünümündeki değişikliklerle birlikte başlaması |
|---|

Roma II kriterlerini destekleyici semptomların varlığı tanı için şart olmamakla birlikte İBS' nin alt gruplarının tanımlanması için kullanılır. Ayrıca bu semptomlar tanı güvenilirliğini de artırır. Söz konusu semptomlar Tablo 2.9'da verilmiştir:

Tablo 2.9: Roma II tanı kriterleri

| |
|--|
| <p>a) Anormal dışkılama sıklığı</p> <ul style="list-style-type: none">-Haftada 3 veya daha az dışkılama-Günde 3'ten fazla dışkılama <p>b) Dışkının şekil ve görünümünün anormal olması</p> <ul style="list-style-type: none">-Sert, yumru, topak gibi-Yumusak-sulu dışkı <p>c) Dışkılama sırasında ıkınma</p> <p>d) Ani dışkılama gereksinimi</p> <p>e) Tam boşalamama hissi</p> <p>f) Mukus dışkılama</p> <p>g) Şişkinlik</p> |
|--|

Barsak alışkanlığındaki değişikliklere göre İBS olan hastalar 3 alt gruba ayrılabilir: kabızlık baskın İBS (İBS-C), diyare baskın İBS (İBS-D) veya kabızlık ve diyare ile giden değişken İBS (İBS-A) (115).

2.6.3.Patofizyoloji

İBS'nun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olmasına rağmen multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (116). Bozulmuş motilite, viseral hipersensitivite, inflamasyon, infeksiyon, nörotransmitter dengesizliği ve stres gibi psikososyal faktörleri içeren birçok hipotez öne sürülmüştür (117).

2.6.4.Motilite Bozukluğu

Besinlerin Gİ kanal boyunca normal hareketi, barsak duvarının peristaltik hareketlerinin koordinasyonu ile sağlanır. Gİ kanal boyunca anormal motilite ve peristaltizmin, İBS gelişiminde merkezi bir rol oynadığı ileri sürülmüştür.

2.6.5.Visseral hipersensitivite

İBS' nun sağlıklı bireylerin algılamadığı normal fizyolojik olayların bile algılanmasına yol açan visseral afferentlerin duyarlılığının artışından kaynaklandığı öne sürülmüştür. İBS hastalarının yiyecek artıklarının ileumdan çekuma geçişi sırasında ağrı hissetmeleri ve uzamış yayılan kontraksiyonlar sırasında ağrının artması bu teoriyi desteklemektedir (118).

2.6.6.Psiko-Sosyal Faktörler

Hastaların % 85'inde psikolojik faktörler, Gİ yakınmalar başlamadan önce ya da eş zamanlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda daha sık görülmektedir. İBS'nin başlangıcında veya tekrarlamasında evlilikte mutsuzluk, eşinden boşanma, çocuklara bağlı anksiyete, sevilen bir yakının kaybı, olağan günlük streslerden kaynaklanan endişeler gibi psiko-sosyal faktörler sorumludur. İBS'li hastalarda depresyon, anksiyete ve panik ataklar arasında güçlü bir ilişki tanımlanmaktadır (119,120). İBS, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda İBS' li hastalarda sağlığa bağlı yaşam kalitesinin genel toplumdan ve hatta başka kronik hastalıkları olan hastalardan daha kötü olduğu ve depresyon gibi önemli tıbbi durumlarla benzer olduğu gösterilmiştir (121,122).

2.6.7.Nörotransmitter dengesizliği

Gastrointestinal homeostaz, sekresyon ve motiliteyi artıran ve azaltan yolaklar arasındaki fonksiyonel dengeye bağlıdır. Bu fonksiyonel dengenin bir yolak lehine bozulması İBS semptomlarının ortaya çıkışı ile sonuçlanabilir. Serotonerjik yolaklar İBS patofizyolojisinin ve beyin-barsak bozukluğunun açıklanması için son dönemde odak noktası haline gelmiştir (123).

2.6.8.İnflamasyon ve infeksiyon

İBS' da ileum ve kolon mukozasında ve kolonun muskularis externa tabakasında mast hücrelerinin sayısının arttığı rapor edilmiştir (124). İnce barsakta bakteriyel aşırı çoğalma da İBS patofizyolojisinde rol oynayabilir (125).

2.6.9.Genetik

İkizlerde yapılan çalışmalar dizigotik ikizlere göre monozigotik ikizlerde 2 kat daha fazla İBS olduğunu göstermiştir. Çevresel faktörlerin bu bulguyu açıklamaya yardım etmesi muhtemeldir (örn: aile bireylerinin semptom statusunun farkında olmaları, şikayetleri olanları şikayetlerini tartışmaya ve bunun için yardım isteğinde bulunmaya daha fazla neden oluyor olabilir). Preliminer bulgular, İBS'nin IL-10, G-protein GNb3, alfa adrenoreseptör ve SERT'i (Serotonin-selektif reuptake transporter) içeren seçilmiş gen polimorfizmleri ile birlikte olduğunu da ileri sürmektedir (126,127).

2.6.10.Tedavi

İBS tedavisinde genel yaklaşım şu şekilde; dominant semptom ve semptomun şiddeti ile altta yatan psikososyal faktörlere göre tedavi programı uygulama yönündedir. Bazı bireylerde stresin azaltılması, davranış tedavisi, biofeedback, gevşeme egzersizleri İBS bulgularının hafifletilmesine yardımcı olmaktadır. Hafif ve orta derecede şikayetleri olanlarda diyet alışkanlıklarında değişiklik önerilmektedir. şiddetli şikayetleri olan bireylerde, ilaç kullanmak gerekebilir. İlaçlar bulguların kontrol altına alınmasına katkıda bulunmakta, ancak mevcut hastalığı iyileştirmemektedir. Düşük doz antidepresan kullanımının İBSli bireyleri rahatlattığı gözlenmiştir. İyi bir diyet, dışkıyı

yumuşatıcı yiyeceklerin arttırılması, barsak hareketini arttırıcı ilaçların kullanılması ile İBS semptomları büyük oranda azalır (128,129). Semptoma dayalı farmakoterapide; ağrı ve şişkinliği gidermek için antispazmodikler (Dicyclomine HCL, Hyosiyamine sulfate, Belladonna ve Fenobarbital, Chlordiazepoxide ile Clidinium bromide), diyare ve ani dışkılama hissini gidermek için antidiareal ajanlar (Kolestiramin, Loperamid) kullanılır. Konvansiyonel tedavilere cevapsızlık hekim ve hastayı diğer yaklaşımlara götürebilir; psikolojik ve davranış biçimine yönelik yaklaşımlar, psikoterapi gibi. Trisiklik antidepresanlar ve SSRI'lar düşük dozda kullanılır (130).

3. YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmaya, Çanakkale Onsekiz Mart üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıları Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran hastalar alındı. Daha önce DM tanısı almış olan, açlık plazma glukozu 100-126 mg/dl arasında olan OGTT yapılan hastalar ve kontrol grubu olarak da herhangi bir sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan benzer yaş ve cinsiyette olan vakalar alındı. Tüm hastalardan çalışmaya kendilerinin katıldığına dair yazılı onam alındı. Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulundan onay alınarak yapıldı.

İstatistiksel analiz: Verilerin analizi SPSS 16.0 (Chicago, USA) paket program kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Cinsiyet, alkol kullanımı ek hastalıklar (koroner arter hastalığı, hipertansiyon, KOAH, serebrovasküler hastalık, hiperlipidemi) ve ROMA III kriterleri kullanılarak bakılan fonksiyonel dispepsi, epigastrik ağrı sendromu, postprandial rahatsızlık sendromu ve IBS gibi kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Parametrik veriler (yaş, SF12, IBS-QOL, dispepsi şiddet indeksi) ortalama \pm standart deviasyon (SD), nonparametrik veriler (sigara ve PPI kullanımı) ise ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Gruplar arasındaki farklılıklar Student's T Test ve Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi. Katagorik değişkenler ise Chi Square testi ile değerlendirildi. Dispepsi şiddeti, SF12 ve IBS-QOL üzerine etki eden risk faktörleri için lineer regresyon analizi ve multivariate analysis of variance (MANOVA) kullanılarak bakıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Diabetes Mellitus tanısı: Çalışma kriterleri diyabet tanısı WHO kriterleri kullanıldı. Aşağıdaki kriterlerden herhangi birisinin bulunması diabetes mellitus olarak kabul edildi.

1-Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dl (en az 8 saat kalorili gıda almadan),

2-OGTT de iki saatlik plazma glukozu ≥ 200 mg/dl (test WHO tarafından tarif edildiği şekilde, 75 gram anhidro glukoz eşdeğeri suda çözünmüş glukoz yükü kullanılarak uygulandı),

3-Rastgele ölçülen açlık kan şekeri ≥ 200 mg/dl (hastada klasik hiperglisemi semptomları veya hiperglisemik kriz olmalı) dır.

Bozulmuş glukoz toleransı tanısı: OGTT; hastalara teste başlamadan 3 gün öncesinden en az 150 g/gün karbonhidrat içeren normal bir beslenme uygulandı. Hastaların hiçbir fiziksel aktivitesi kısıtlanmadı. Test 8-10 saat açlıktan sonra 75 gr glukoz ile 25/100 ml li çözelti hazırlanarak yapıldı. Teste sabah saat 7.00-9.00 arası başlandı. Glukoz yüklemesinden 10 dakika önce ve, Glukoz yüklemesi yapıldıktan 120 dakika sonra kan alınarak yapıldı. OGTT yapılan hastalardan 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl olanlar bozulmuş glukoz toleransı (BAG), 100-125 mg/dl bozulmuş açlık glukozu (BGT) olarak kabul edidi.

Kontrol grubu: Hiç bir hastalığı (hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi) olmayan benzer yaş ve özellikteki kişiler arasından rastgele randomizasyon ile seçildi.

Polikliniğe başvuran tüm hastaların özgeçmişi, alkol ve sigara kullanımları sorgulandı. Diyabet süreleri ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Boy, kilo, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Hastaların rutin biyokimyasal testlerine bakıldı. Hastaların fonksiyonel dispepsi, epigastrik ağrı sendromu, postprandial rahatsızlık sendromu ve IBS tanısı için Rome III tanı kriterleri kullanılarak konuldu. ROMA III tanı kriterleri tablo 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 de verilmiştir.

ROMA III TANI KRİTERLERİ

Tablo 3.1 : Fonksiyonel dispepsi tanı kriterleri:

| |
|--|
| <p>1. En az 6 ay önce başlayan ve en az 3 ayda aşağıdakilerin bir veya daha fazlasının olması</p> <p>Yemek sonrası rahatsız edici şişkinlik</p> <p>Erken doyumluk</p> <p>Epigastrik ağrı</p> <p>Epigastrik yanma</p> |
| <p>2. Semptomları açıklayabilecek (üst endoskopi de dahil) yapısal hastalık kanıtı olmaması</p> |

Tablo 3.2 : Postprandial rahatsızlık sendromu tanı kriterleri

| |
|---|
| <p>En az 6 ay önce başlayan ve en az 3 ayda aşağıdakilerin bir veya daha fazlasının olması:</p> <p>1.Yemeklerden sonra rahatsızlık veren dolgunluk olması</p> <p>-Normal büyüklükteki yemeklerden sonra meydana gelmesi</p> <p>-Haftada en az birkaç kez olması</p> |
| <p>2.Erken doyma</p> <p>-Düzenli yemeği engellemesi</p> <p>-Haftada en az birkaç kez meydana gelmesi</p> |

Tablo 3.3 : Epigastrik ağrı sendromu tanı kriterleri

| |
|---|
| En az 6 ay önce başlayan ve en az 3 ayda aşağıdakilerin tamamının olması: |
| 1-Aralıklı ağrı ve yanma |
| 2- Haftada en az bir defa mide bölgesinde ağrı ve yanma |
| 3- Ve aşağıdakilerin olmaması <ul style="list-style-type: none">⤴ Karnın veya göğsün diğer bölgelerine yaygın veya bölgesel olmaması⤴ Tuvalete gitmekle(dışkılama) rahatlama yada gaz olmaması⤴ Safra taşı yada safra kanalı ucu(oddi sfinkter) bozukluğu bulgularının olmaması |

Tablo 3.4: İrritabl barsak sendromu Roma III tanı kriterleri

| |
|--|
| Son 6 ayın en az 3 ayında tekrarlayan karın ağrısı ve rahatsızlık ve aşağıdakilerin 2 yada daha fazlasının olması: |
| 1- Tuvalete gitmekle(dışkılama) rahatlama ve/veya |
| 2- Dışkı sıklığında değişkenlik ile başlaması ve/veya |
| 3- Dışkı formunda değişiklik ile başlama olması |

Hastaların dispepsi şiddetini, İBS şiddetini, genel yaşam kalitesi düzeyini ölçmek için dispepsi şiddet indeksi, SF 12- SHORT FORM, IBS-QOL anketleri yapıldı.

Genel yaşam kalitesini ölçmek için SF-12 SHORT FORM kullanıldı. Her parametre ayrı ayrı skalaya girilerek her hasta için sonuç elde edildi. Kullanılan anket ek-1 verilmiştir(131).

Hastaların dispepsi şiddet indeksini ölçmek için **Dyspepsia Severity Index of De Luca et al Mean Global Severity Index, (8-MGSI)** kullanıldı. Şikayetlerin şiddet ve sıklıkları birden beşe kadar derecelendirildi. Sıklık ve şiddet oranları çarpılarak sonuç bulundu. Kullanılan anket ek-2 de verilmiştir.

Hastaların IBS için yaşam kalitesini ölçmek için **The Irritable Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QOL) instrument** kullanıldı. Her soru için birden beşe kadar numara verildi. Subgruplar oluşturulurken; 1, 6, 7, 9, 10, 13, 16, 30. Sorular rahatsızlık hissi, 3, 18, 19, 22, 27, 29, 31, sorular vücut imajı, 5, 21,25, 26. Yiyecekten kaçınma, 4, 15, 32. Sorular seksüel durum, 11, 23, 28. Sorular aktiviteden etkilenme, 2,14,17,34. Sorular sağlık endişesi, 12, 20. Sorular sosyal reaksiyon, 8,24,30. Sorular akrabalık ilişkileri için toplanarak hesaplandı. Kullanılan anket ek-3 (132,133).

4.BULGULAR

Demografik veriler: Çalışmaya haziran 2012 mart 2013 tarihleri arasında iç hastalıkları polikliniklerine başvuran 249 vaka alındı. Vakaların %32,8' i (n= 95) kontrol grubu, %61,8' i (n=154) DM ve OGTT grubuna dahil edildi. Kontrol grubundaki vakaların %44,6' sı (n= 33), hasta grubundaki vakaların %47,42' ü (n= 83) ü kadın cinsiyete sahipti. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı(p= 0.366). Kontrol grubundaki vakaların ortalama yaşı: $52,07 \pm 8,7$, DM ve OGTT grubundaki vakaların ortalama yaşı: $54,3 \pm 10,7$ idi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p: 0,129). Kontrol grubunun % 20,3' ü (n= 15), hasta grubunun %18,3' ü (n= 32) alkol kullanmaktaydı. Kontrol grubunun sigara (paket yıl) ortalaması median: 0 (0-42), hasta grubunda median:0 (0-60)' tı. Sigara içme açısından her iki grup arasında fark yoktu (p: 0,630). Özgeçmişlerindeki hastalıklar incelendiğinde hastaların % 9,7 'si (n=17) koroner arter hastalığı, %33,1'i (n=58) hipertansiyon, %1,7'si (n= 3) kronik obstruktif akciğer hastalığı, %1,7'si (n= 3) serebrovasküler hastalık, %2,8 i (n= 5), %13,1'i (n= 23) hiperlipidemi saptandı. Demografik veriler tablo 4,1 de verilmiştir.

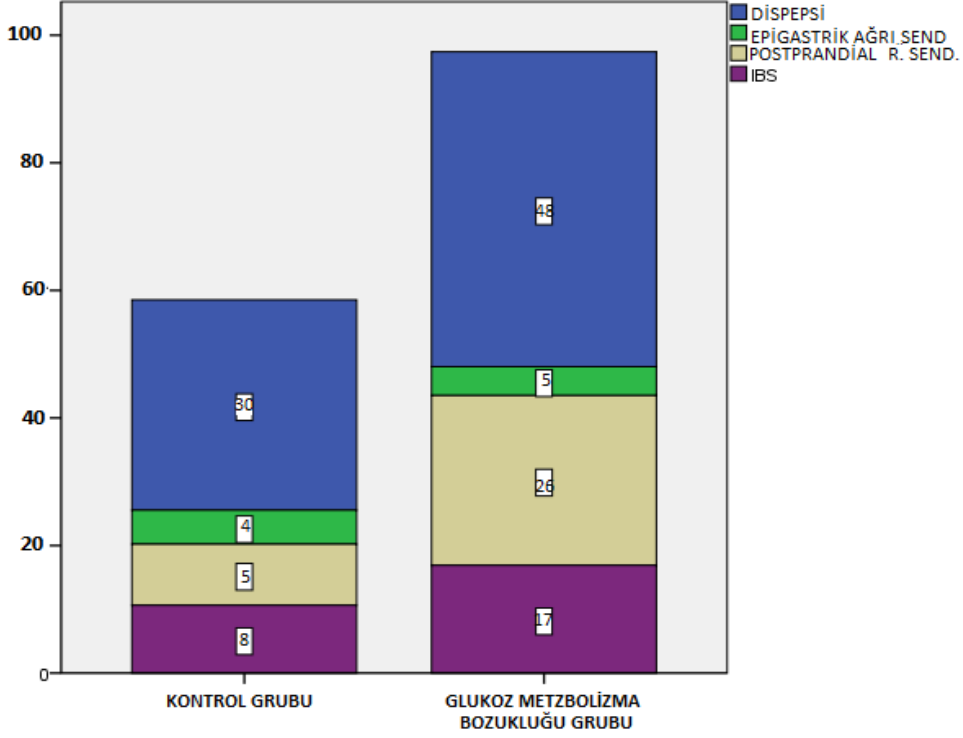
Tablo 4.1: Demografik veriler

| | Kontrol grubu (n=95) | Bozulmuş glukoz metabolizması (n=154) |
|--------------------------|-------------------------|--|
| Yaş | 52.07 ± 8.7 | 54.3 ± 10.7 |
| sigara | median: 0 (0-42) | median:0 (0-60) |
| Alkol kullanımı | % 20.3 (n=15) | %18.3 (n= 32) |
| Koroner arter hastalığı | - | % 9.7 (n=17) |
| Hipertansiyon | - | %33.1 (n=58) |
| KOAH | - | %1.7 (n= 3) |
| Serebrovasküler hastalık | - | %2.8 (n= 5) |
| Hiperlipidemi | - | %13.1' (n=23) |

PPI kullanımı: Kontrol grubunun %6,8'ine (n= 5) hasta grubunun %19,5'ine (n= 34) daha önce herhangi bir gastrointestinal yakınma sebebiyle proton pompa inhibitörü (PPI) başlanmıştı. PPI kullanımı DM ve OGTT grubunda anlamlı olarak kontrol grubuna göre farklıydı(p= 0,013). DM ve OGTT hastalarının ortalama PPI kullanım süresi 24 ay (1-300), kontrol grubunun ortalama PPI kullanım süresi 14 ay (1-48) idi. İstatiksel olarak DM ve OGTT grubunda daha fazla olmasına rağmen anlamlı fark saptanmadı (p= 0,196).

ROMA III: ROMA III kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi, epigastrik ağrı sendromu, postprandial rahatsızlık sendromu ve IBS tanılarının sıklığı araştırıldı ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Kontrol grubunda fonksiyonel dispepsi %30,1 (n=22), DM ve OGTT grubunda %48,6 (n= 85) idi (p< 0,008). Epigastrik ağrı sendromu kontrol grubunda %4,1 (n=3), DM ve OGTT grubunda %5,1'di (n=9) (p:0,726). Postprandial rahatsızlık sendromu kontrol grubunda %5,5 (n= 4), DM ve OGTT grubunda %26,3 (n=46) (p<0.001) di. IBS kontrol grubunda %8,2 (n= 6), DM ve OGTT grubunda %17,1 (n= 30) (p<0.048) di. Fonksiyonel

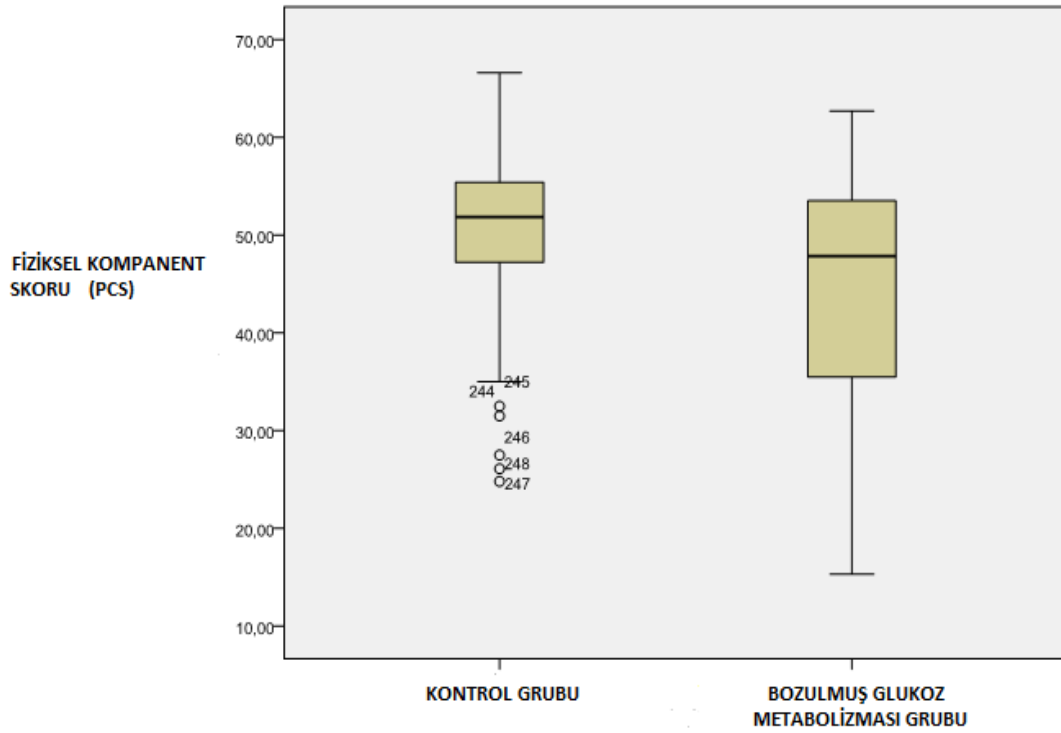
dispepsi, postprandial rahatsızlık sendromu ve IBS diyabetik ve OGTT olan hastalarda anlamlı olarak farklı çıktı (figure 4.1).



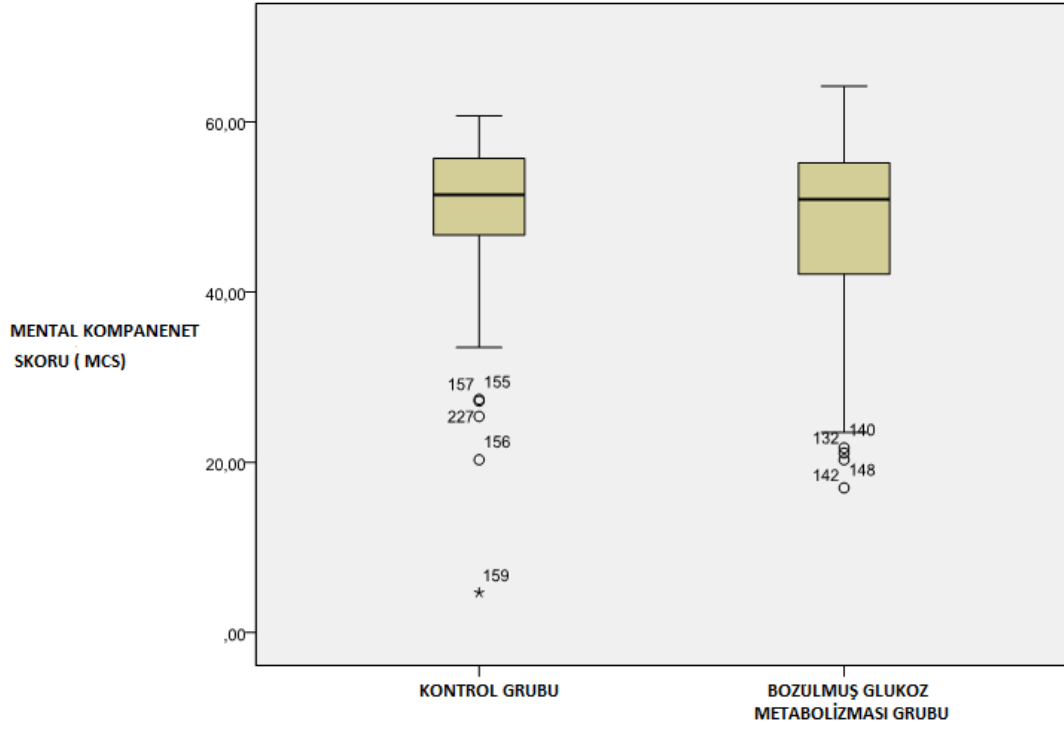
FIGÜR 4.1: Kontrol ve glukoz metabolizma bozukluğu olan hastaların fonksiyonel dispepsi, epigastrik ağrı sendromu, postprandial rahatsızlık sendromu ve IBS açısından karşılaştırılması.

Yaşam kalitesi değerlendirmeleri: Yaşam kalitesi değerlendirmeleri ile genel yaşam kalitesi değerlendirmesi SF 12- SHORT FORM ile irritable barsak sendromu için IBSQ ile yaşam kalitesi skorlamaları yapıldı.

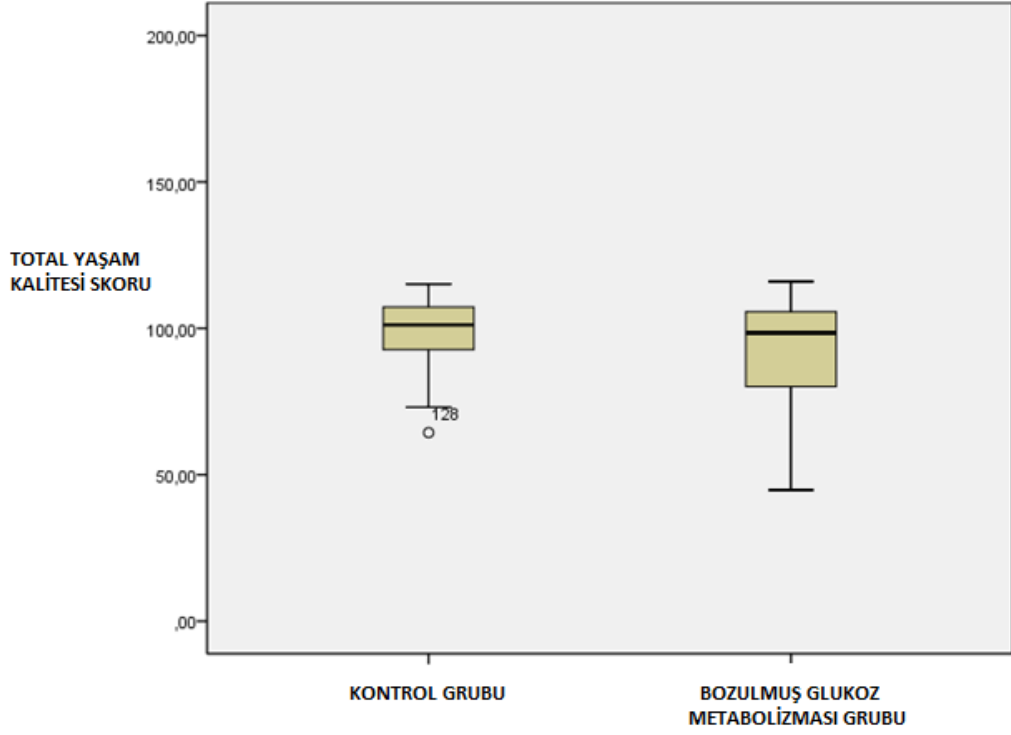
SF 12 short form sonuçları: Yaşam kalitesine bakıldığında fiziksel komponent skoru , kontrol grubunda 49.7 ± 8.2 , DM ve OGTT grubunda 44.2 ± 10.5 saptandı ($P < 0.01$). (figur 4.2) Psikolojik komponent skoru kontrol grubunda 49.1 ± 11.3 DM ve OGTT grubunda 47.9 ± 10.2 ($p < 0.348$) idi (figur 4.3). Fiziksel yaşam kalitesi skorlarının hasta grubunda daha düşük olduğu görüldü. Psikolojik yaşam skorunda gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Total yaşam kalitesi skoru figur 4.4 te verilmiştir.



FİGÜR 4.2: Fiziksel komponent skorunun kontrol ve glukoz metabolizma bozukluğu olanlarda karşılaştırılması

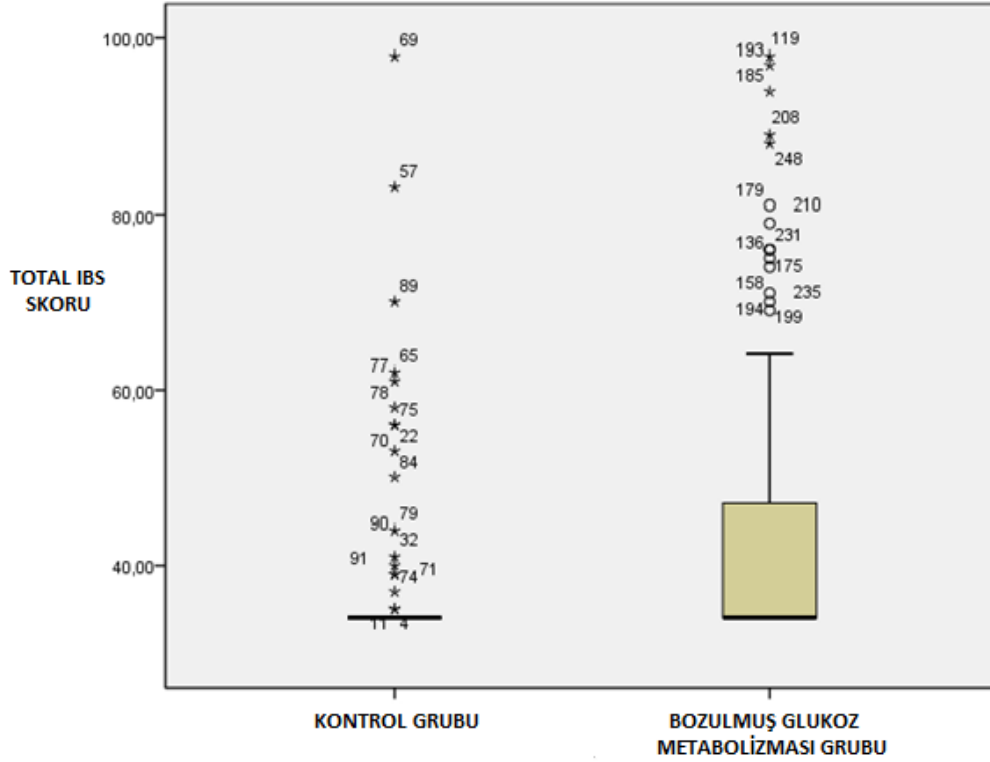


FİGÜR 4.3: Mental kompanenet skorunun kontrol ve glukoz metabolizma bozukluğu olanlarda karşılaştırılması



FIGÜR 4.4 Total yaşam kalitesi (PCS+MCS) skorunun kontrol ve glukoz metabolizma bozukluğu olanlarda karşılaştırılması

İrritabl Barsak Sendromu yaşam kalitesi (IBS-QOL) sonuçları; Kontrol grubu ve hasta grubu arasında tüm IBS-QOL total skorunda ve alt skorlamalarında (rahatsızlık hissi, vücut imajı, yiyecekten kaçınma, seksüel durum, aktiviteden etkilenme, sağlık endişesi, sosyal reaksiyon, akrabalık ilişkileri) hepsinde anlamlı farklılık mevcuttu. Kontrol grubunda total IBSQ skoru: $37,0 \pm 8,8$ iken, DM ve OGTT yapılan grupta $44,8 \pm 20,9$ ($p < 0.001$) di (figür 4.5). Alt gruplarda (rahatsızlık hissi, vücut imajı, yiyecekten kaçınma, seksüel durum, aktiviteden etkilenme, sağlık endişesi, sosyal reaksiyon, akrabalık ilişkileri) hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Bulgular tabloda verilmiştir.

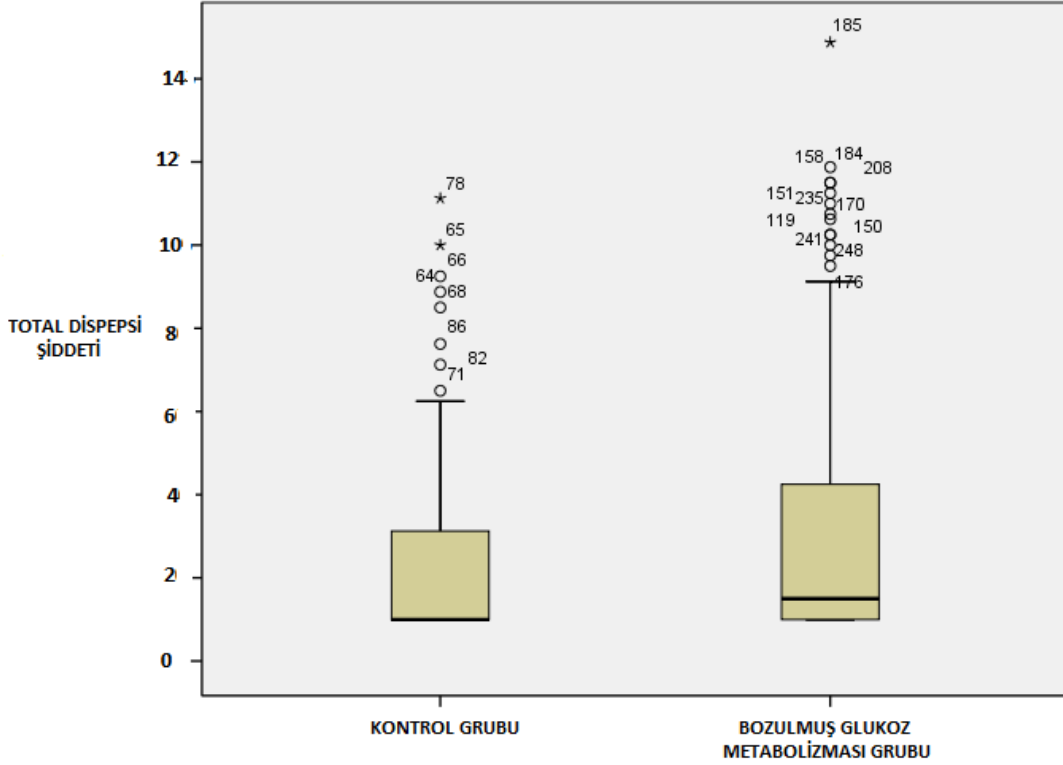


FİĞÜRE 4.5: Total IBS skorunun kontrol ve glukoz metabolizma bozukluğu olanlarda karşılaştırılması

Tablo 4.1: İrritabl Barsak Sendromu yaşam kalitesi(İBS-QOL) ve SHORT FORM 12 sonuçları

| Değişken | Kontrol grubu n: 95 | Hasta grubu n: 154 | P değeri |
|-----------------------|---------------------|--------------------|----------|
| Total İBS-QOL | 38.5 ± 13.2 | 45.0 ± 20.8 | <0,001 |
| Rahatsızlık hissi | 9,0 ± 3.1 | 10.6 ± 5,1 | <0,001 |
| Vücut imajı | 4.5 ± 1.4 | 5.4 ± 2,6 | <0,001 |
| Yiyecten kaçınma | 3.4 ± 1.2 | 4.0 ± 2.0 | <0,001 |
| Seksüel durum | 2.3 ± 0.8 | 2.6 ± 1.49 | <0,001 |
| Aktiviteden etkilenme | 8.0 ± 3.0 | 9.4 ± 4.6 | <0,001 |
| Sağlık endişesi | 3.5 ± 1.5 | 4.2 ± 2.2 | <0,001 |
| Sosyal reaksiyon | 4.4 ±1.4 | 4.9 ± 2.1 | <0,001 |
| Akrabalık ilişkileri | 3.3 ± 1.1 | 3.6 ± 1.6 | <0,044 |
| PCS | 49.7±8.2 | 44.2±10.5 | <0.001 |
| MCS | 49.1±11.3 | 47.9± 10.2 | 0.348 |
| TOTAL (PCS+MCS) | 98.8 ± 10.5 | 92.2± 17.0 | <0.001 |

Mean global severity index (8-MGSI) : Total dispepsi şiddetine bakıldığında (**mean global severity index, 8-MGSI kullanılmıştır.**) dispepsi median skoru kontrol grubunda 1 min-max (1-11) iken hasta grubunda median: 1,5 min-max (1-22) idi. İstatiksel olarak anlamlıydı. $P < 0,001$. Kontrol grubunda mean: $1,9 \pm 1,9$. hasta grubunda mean: $3,9 \pm 3,5$.(figure4. 6)



FİĞÜR 4.6 : Total dispepsi şiddetinin kontrol ve glukoz metabolizma bozukluğu olanlarda karşılaştırılması

Multivariable linear regresyon analizi: Dispepsi şiddeti üzerine etki eden faktörler incelendiğinde (hastanın diyabet olması, diyabet süresi, alkol, sigara kullanımı, 60 yaş üzeri olması). Sülfonilüre kullanımı, lojistik regresyon analizinde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak dispepsi şiddetini etkilemektedir ($P = 0,02$ Beta 0,168 %95 CI 0,082-1,767).

SF12 skoru üzerine etki eden faktörler incelendiğinde hastanın diyabet süresi ve insülin kullanımı diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak (hastanın

diyabet olması, metformin ,sülfonilüre ve insülin kullanımı, alkol, sigara kullanımı, 60 yaş üzeri olması) etkilemekteydi. Insülin kullanımı için p: 0,047. DM süre için p:0,043.

IBSQ etki eden faktörler; yine aynı risk faktörlerinden bağımsız olarak hastanın diyabet olması ve insülin kullanması IBS-QOL için olumsuz yönde etkiliydi. Insülin için p: 0,043 hasta grubu için $p<0,001$.

Total dispepsi skorunda ise yine aynı risk faktörlerinden bağımsız olarak insülin kullanımı sülfonilüre kullanımı, glukoz metabolizma bozukluğu olması skoru etkilemekteydi. Insülin kullanımı için p:0,21, sülfonilüre kullanımı için p:0,011, hasta olması için $p<0,001$.

Multivariable general lineer modelde glukoz metabolizma bozukluğu olması total dispepsi skorunda kötüleşme riskini arttırıyordu. Yine total IBS-QOL, total SF 12 skorunu etkilemekteydi.

Dispepsi için p: 0,08 F: 4,9. total IBS-QOL için $p<0,001$ F: 8,27. total SF 12skoru için p:0,143 F: 49

Multivariable general lineer modelde hastalar co-variable olarak alındığında glukoz metabolizma bozukluğu olması diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak total dispepsi, total IBS ve total SF 12 şiddetini etkilemekteydi. Total dispepsi için p:0,003 F:9,2. IBS-QOL için $p<0,001$ \pm 16,6. SF 12 için p:0,016 \pm 6,1

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda glukoz metabolizma bozukluğu olan hastalarda ROMA III kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi, postprandial rahatsızlık sendromu ve irritabl barsak sendromunu aşikar olarak yüksek saptadık. Aynı zamanda çalışmamızda bulduğumuz diğer bir önemli sonuçta gastroinetstinal sistem bozukluğu olan glukoz metabolizma bozukluklu hastaların hem genel yaşam kalitesi skorları hemde İBS için spesifik olan yaşam kalitesi skorlarının daha kötü olduğudur. Bunlarla benzer şekilde dispepsi şiddet indeksinde de sonuçların hasta grubunda daha kötü olduğunu saptadık. Aynı zamanda SHORT-FORM 12 ile değerlendirdiğimizde hastada glukoz metaboliza bozukluğu bulunmasının fiziksel yaşam skorunu olumsuz etkilediğini ancak psikolojik yaşam skorunu etkilemediğini saptadık

Diabetes mellitusun neden olduğu gastrointestinal sistem hastalıkları ile ilgili yapılan çalışmalarda mide yanması, bulantı, kusma, ishal, kabızlık, fekal inkontinans, karın ağrısı gibi yakınmalar daha sık olarak bulunmuştur. Jeong Hwan Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda % 62' sinde GİS semptomları vardır(134). Gastrointestinal semptomlar içerisinde de en sık olarak dispepsi bulunmaktadır. Diyabetli hastaların yaklaşık olarak 1/3 ünde dispeptik yakınmaların olduğu saptanmıştır. Manouchehr ve arkadaşlarının 200 diyabetik hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda dispepsi sıklığı %31 saptanmıştır(135). Quan C ve arkadaşlarının 136 diyabet hastasında yaptığı bir çalışmada dispeptik yakınmaların sıklığı bir önceki çalışma ile benzer benzer şekilde %35 oranında saptanmıştır(136). Diyabetli hastalarda görülen diğer bir gastrointestinal sistem yakınmasıda postprandial rahatsızlıktır. Postprandial rahatsızlık sendromunun sıklığı çalışmalarda değişiklik göstermektedir. Peter bytzer ve arkadaşlarının 423 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada postprandial rahatsızlık %8,2 saptanmıştır (137). Jones KL ve arkadaşlarının 40 insüline bağımlı diyabet hastası üzerinde yaptığı çalışmada postprandial rahatsızlık % 47 bulunmuştur (138). Quan ve

arkadaşlarının 136 diyabet hastasında yaptığı çalışmada IBS % 24 oranında bulunmuştur(139).

İBS diyabeti olmayan kişilerde görülen en sık gastrointestinal sistem rahatsızlıklarından biridir. Ancak İBS ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda Diyabetes mellitusta gis yakınmalarının çoğu ibs ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen birkaç çalışmada IBS nin daha az görüldüğü iddia edilmiştir. Quan C.ve arkadaşlarının 139 diyabetik ve 55 kontrol grubunda yaptığı çalışmada gastrointestinal şikayetlerin çoğunluğu IBS ile ilişkilendirilmiştir (140). Quan C. ve arkadaşlarının başka bir çalışmasında 136 diyabet hastasında IBS sıklığı % 27 saptanmıştır.(141) Zetina ve arkadaşlarının 49 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada %14 dispepsi ve %21 IBS saptanmıştır.(142) Ancak bu çalışmaların çoğu daha küçük vaka sayılarıyla yapılmış olup literatürde sadece bir çalışmada ROMA III kriterleri kullanılmıştır. Dordaneh ve arkadaşlarının 138 tip 1, 217 tip 2 diyabet hastasında yaptığı bu çalışmada roma III kriterlerine göre tip 1 diyabetiklerde %10,9, tip 2 diyabetlerde % 5,1 çıkmış olup tip 2 diyabetlerde kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür.(143)

Daha önceki çalışmaların hemen tamamı aşikar diyabetes mellituslu hastalarda yapılmıştır. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların dahil edilerek GIS semptomların araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda, glikoz metabolizma bozukluğu olan bireyleride (diyabetes mellitus, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı) dahil ettiğimizde ROMA III kriterlerine göre fonksiyonel dispepsi % 48,6 ROMA III kriterlerine göre postprandial rahatsızlık sendromuna bakıldığında % 26,3, IBS ROMA III kriterlerine %17,1 sıklıkta daha yüksek olarak tespit ettik. Gülcan ve arkadaşlarının 92 IBS hastası üzerinde yaptığı çalışmada bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş oral glikoz tolerans testi daha yüksek bulunmuştur(144).

Çalışmamızda dispepsi şiddet indeksinin kontrol grubuna oranla daha kötü olduğunu saptadık. Dispepsi şiddetine etki eden faktörler incelendiğinde

diyabet süresi insülin kullanımının bağımsız olarak dispepsi şiddet indeksini artırdığını saptadık.

Glukoz metabolizma bozukluğunun (diyabetes mellitus, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı) kardiovasküler sistem, nörolojik sistem, genitoürüner sistem immün sistem gibi bir çok sistemi etkilediği bilinmektedir. Ancak gastrointestinal sistem üzerine olan etkilerini gösterir çalışma bulunmamaktadır. Ancak biz çalışmamızda glukoz metabolizma bozukluğu olanlarda da daha sık olduğunu saptadık. Dolayısıyla aynı diğer sistem etkilenmeleri gibi gastrointestinal sistemde de bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransının yani prediyabet aşamasındayken GIS bulgularını arttırdığını tespit ettik.

Diyabet hastalarının takibindeki en önemli komplikasyonlardan biri de yaşam kalitesindeki ciddi bozulmadır. Yapılan bir çok çalışmada diyabetes mellitusun yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransında yaşam kalitesinin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda SHORT FORM 12 ile yaptığımız genel yaşam kalitesi skorlamasında fiziksel yaşam skorunun kötü olduğunu saptadık. Ancak mental komponent skorunda gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Aynı zamanda GIS yakınmalarının yaşam kalitesi üzerine olan etkilerini değerlendiren çok az çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1996 yılında yayınladıkları araştırma sonuçlarında, diyabetik grubun yaşam kalitesinin genel popülasyondan daha kötü sonuçlar verdiğini göstermişlerdir(145). Benzer şekilde Rubin ve Peyrot 1999 yılında yayınladıkları makalelerinde diyabetik hasta grubunun yaşam kalitesi skorlarının genel popülasyondan düşük olduğunu göstermişlerdir(146). Rajesh ve arkadaşlarının 775 tip 2 diyabet hastasında genel sağlık algısı için yaptığı SHORT FORM 12 anketinde hastaların PCS degeri mean: 48,2 total skoru 48 ve 57 aralığında çıkmıştır.(147) Bizim çalışmamızda bozulmuş glukoz metabolizması olan hastaların yaşam kalitesine bakıldığında fiziksel komponent skoru (PCS), kontrol grubunda 49.7 ± 8.2 , DM ve OGTT grubunda 44.2 ± 10.5 saptandı ($P < 0.01$) ti. Psikolojik komponent skoru (MCS) kontrol grubunda 49.1 ± 11.3 DM ve OGTT grubunda 47.9 ± 10.2

($p < 0.348$) idi. Fiziksel yaşam kalitesi skorlarının düşük olduğu görüldü. Mental yaşam skorunda gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Jefferey ve arkadaşlarının 372 diyabetik hasta üzerinde yaptığı çalışmada MCS mean: 48,49, PCS 41, 98 bulunmuştur. İnsülin kullanan hastalara bakıldığında her iki grupta skorlar sırasıyla 47 ve 40 tı. Oral medikasyon ve diyet yapanlara göre daha düşüktü. Diyabet süreleri 5 yıldan kısa ve uzun olanlara bakıldığında her iki skorlamada belirgin fark yoktu(148). Bizim çalışmamızda SF 12 ile yaşam kalitesine bakıldığında PCS kontrol grubunda 49.7 ± 8.2 , olup benzerlik gösteriyordu ancak DM ve OGTT grubunda 44.2 ± 10.5 ile daha düşük çıktı. Yine bizim çalışmamızda diyabet süresi ile SF 12 skorları arasında ilişki saptanmadı. Çalışmadaki ile benzer şekilde insülin kullanımı yaşam kalitesini olumsuz etkilemiştir. Tek başına İBS düşünüldüğünde yaşam kalitesi skorlarını belirgin etkilediği bilinmektedir. Ancak şu ana kadar yapılan çalışmaların hiçbirisinde gastrointestinal hastalıklara ait yaşam kalitesi skorlamaları diyabetik hastalarda yapılmamıştır. Zetina ve arkadaşlarının 49 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada %14 dispepsi ve %21 İBS saptanmıştır. Aynı çalışmada İBS için SF 36 skalasına bakıldığında tüm skorlarda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur(149). Bizim çalışmamızda İBS ROMA III kriterlerine %17,1 çıktı. İBS yaşam kalitesine bakıldığında, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık vardı. Rahatsızlık hissi, vücut imajı, yiyecekte kaçınma, seksüel durum, aktiviteden etkilenme, sağlık endişesi, sosyal reaksiyon, akrabalık ilişkileri total İBS gibi anlamlı olarak kontrol grubuna göre farklılık gösteriyordu. Daha önce yapılan çalışmalarda İBS nin etkin tedavisi ile İBSQ skorlarında belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle diyabetik hastalarda İBS tedavisinin diyabetten bağımsız olarak İBSQ skorlarını düzeltereceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak biz bu çalışmada İBS nin glukoz metabolizma bozukluğunda arttığını saptadık. Ayrıca daha önce yapılmamış olan postprandial rahatsızlık sendromunun bozulmuş glukoz metabolizma bozukluğuna arttığını saptadık. Diyabet ve beraberinde oluşan gastrointestinal

rahatsızlıklar yaşam kalitesini etkilemekte, sadece diyabetin değil aynı zamanda oluşan gastrointestinal rahatsızlıklarında doktorlar tarafından tedavi edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6.KAYNAKLAR

- 1-KİNG H. REWERS M. and WHO diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*,1993;16:157-77.
- 2-KİNG H, AUBERT RF. HERAN WH. Global Burden of diabetes *Diabetes Care* 1995;21:1414-31.
- 3-FELDMAN M, SCHİLLER LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1983 Mar;98(3).
- 4-ENEK P. RATHMANN W, SPIEKERMANN M, CZERNER D. TSCHOPE D, ZİEGLER D, STROHMAYER G, GRİES FA. Prevalence of gastrointestinal symptoms in diabetic patients and non-diabetic subjects. *Z Gastroenterol.* 1994 Nov;32(11):637-41.
- 5-SCHVAREZ E, PALMER M, INBERG CM, AMAN J, BERNE C. Increased prevalence of upper gastrointestinal symptoms in long-term type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1996 May;13(5):478-81.
- 6-CLOUSE RE, LUSTMAN PJ. gastrointestinal symptoms in diabetic patients: lack of association with neuropaty. *AM J Gastroenterol.* 1989 Aug;84(8):868-72.
- 7-Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, cilt 2, 2004, Nobel Kitabevleri, 2109-2137.
- 8-SİMON L, TORNOCZKY J, TOTTH M et. al. The significance of *campylobacter pylori* infection in gastroenterologic and diabetic practice. *Orvosi Hetilap.* 1989; 130: 1325-9.
- 9-OLDENBURG B, DİEPERSLOOT RJ, HOEKSTRA JB. High seroprevalance of *Helicobacter pylori* in diabetes mellitus patients. *Dig Dis. Sci.* 1996; 41: 458-61.
- 10-GENTİLE S, TURCO S, OLİVİERO B et al. The role of autonomic neuropathy as a risk factor of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diab. Res Clin Pract* 1998; 42: 41-8.(Çeviri Editörü :Prof.Dr.Yahya Sağlıker,2004).

- 11-DRENTH JPH, Engels LGIB. Diabetic gastroparesis. *Drugs* 1992; 44(4): 537-553.
- 12- Clark DW, Nomak TV. Diabetic gastroparesis. *Post Graduate Medicine* 1994; 95(5):195-204.
- 13- Amereican Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*. 2006;29:43-48
- 12-CLARK DW, NOMAK TV. Diabetic gastroparesis. *Post Graduate Medicine* 1994; 95(5):195-204.
- 13-Amereican Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*. 2006;29:43-48)
- 14-American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35 (Suppl 1):S64-71.
- 15-American Diyabetes Association. Diagnosis and classification of Diyabetes mellitus. *Diyabetes Care* 2007 Jan;30 (Suppl 1):42-47
- 16-KİNG H. REWERS M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impairing glucose tolerance. WHO Ad HOC diabetes Reporting Group. *Diabetes Care* 16:157-177)
- 17-LAKSO M. Epidemiology and diagnosis of type 2 diabetes. In: Goldstein BJ, Müller-Wieland D, eds. *Textbook of Type 2 Diabetes*. New York: Martin Dunitz Taylor & Francis Group; 2003. p. 1-12
- 18-World Health Organization. *The Diabetes Program 2004*. (Accessed September 21, 2004, at <http://www.who.int/diabetes/en/>) 23/08/12.
- 19-Satman I ve TURDEP-II Çalışma Grubu. 32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi. 13.10.2010, Antalya.
- 20-Burant CF: *Medical Management of Type Two Diabetes* 5 th. Ed. American Diabetes Association 2004
- 21- American Diabetes Associations: *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. *Diabetes Care* 2004; 27: 5-10
- 22-WILLIAMS G, PICKUP JC. *Handbook of Diabetes*, 3.th edition Türkçe çevirisi. Blackwell Publishing Company. 2004
- 23-American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* *Diabetes Care*, 2010; 33: 562-569

- 24-American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35 (Suppl 1):S64-71.
- 25-Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26: 5-20
- 26-American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006; 27: 43-48
- 27-TEMĐ (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2011
www.turkendokrin.org erişim tarihi: 24/05/13).
- 28-ONKANO P, VAANANEN S, KARVONEN M, TUOMİLEHTO J. WORLDWİDE increase in incidence of type 1 diabetes - the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 42: 1395-1403.
- 29-DRENTH JPH, Engels LGIB. Diabetic gastroparesis. *Drugs* 1992; 44(4): 537-553
- 30-PERĐİCHİZZİ G, BOTTARİ M, PALLİO S, FERRA MT, CARBONE M, BARRESİ G. Gastric infection by *Helicobacter pylori* and antral gastritis in hyperglycemic obese and in diabetic subjects. *New Microbiol* 1996; 19(2): 149-54
- 31-American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31: S55-S60
- 32-ALEMZADEH R, WYATT D.T. DİABETES MELLİTUS. IN: BEHRMAN R.E, KLİEGMAN R.M, JENSON H.B, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Pennsylvania: Elsevier (Saunders), 2004: 1947–1972.
- 33-ALEMZADEH R, WYATT D.T. Diabetes Mellitus in children. In: Behrman RF, Kliegman RM, Jenson HB (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics (17 th ed)* W.B. Saunders Company, Philadelphia; 2000: pp. 1947-1972
- 34-SAKA HN. Diabetes mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N (eds), *Pediatric Endocrinoloji (1 th ed)* Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara; 2003: s. 415-457

- 35-KUZUYA T, NAKAGAWA S, SATOH J. Et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55: 65-85
- 36-SAKA N. Diabetes mellitus. In: Neyzi O, Ertuğrul T (eds), *Pediatrici* (3rd ed) Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2002, s. 1306-1327).
- 37-WATKINS PJ, DRURY PL, HOWELL SL: *Diabetes and its management* 5th ed. Blackwell, 1996;3.
- 38-METİN ARSLAN. *Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İç Hastalıkları.* 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi 2003; 2279–2291
- 39-Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2009*; 15-19, 20-22, 119-124
- 40-KNOWLER WC, PETTITT DJ, SAAD MF, BENNETT PH. Diabetes Mellitus in the Pima ndians: Incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab Rev* 1990; 6: 1-27.
- 41-ALTUNTAŞ Y. Diabetes mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. In: Yenigün M, Altuntaş Y, editörler. *Her yönüyle diabetes mellitus.* 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi;2001.s.51- 62.
- 42-BENNETT PH, KROWLER WC. Definition, diagnosis and classification ofdiabetes mellitus and glucose homeostasis. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus.*14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins;2005.p.331-340.
- 43-POWERS AC. Diabetes Mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 16th ed. USA: McGraw Hill; 2005.p.2152- 2180.
- 44-GOLDSTEİN JB, Müller-Wieland D. *Tip 2 Diyabet.* (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 3-11
- 45-YUDKİN JS, ALBERTİ KGMM, MCLARTY DS, SWAİ H. Impaired glucose tolerance. Is it a risk factor for diabetes or a diagnostic ragbag? *Br Med j* 1990; 301:397-401.

- 46-YENİGÜN M. Her Yönüyle Diyabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi 2001 (2.Baskı); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-43, 382-389
- 47-GOLDSTEİN JB, MÜLLER-WIELAND D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 3-11
- 48-REARDON W, ROSS RJM, SWEENY MG, LUXON LM, PEMBREY ME, HARDİNG AE, et al. Diyabetes mellitus associated with a patogenic point mutation in mitochondrial DNA. Lancet 1992; 340: 1376-1379
- 49-ÖZATA, M.(Editör)Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet (2.bs.) İstanbul Tıp Kitabevi Yayıncılık 531- 684, 2011 56
- 50-ALTUN, B. Endokrinolojide Temel ve Klinik Bilgiler (1. bs.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 104-155, 2011
- 51-RABOW, M. (Editör) Current Medical Diagnosis & Treatment (50. bs.) USA: The M.Graw- Hill Companies / Lance 1140 – 1189, 2011
- 52- Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, cilt 2, 2004, Nobel Kitabevleri, 2109-2137 (Çeviri Editörü :Prof.Dr.Yahya Sağlıker,2004)
- 53-American Diabetes Association. Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1989;12:573-579
- 54-HAMSTEN A, STEİNER G. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and atherosclerosis: A lipoprotein perspective (Editorial). J Intern Med Suppl 736:1–3, 1994.
- 55-ALNAEB M E, CRABTREE V P, BOUTİN A. Prospective assessment of lower-extremity periferal arterial disease in diabetic patients using a novel automated optical device. Angiology, 2007;58:579-85.
- 56-LEE SD, KEUM B, CHUN HJ, BAK YT Gastroesophageal Reflux Disease in Type II Diabetes Mellitus With or Without Peripheral Neuropathy. J Neurogastroenterol Motil. 2011; 17(3): 274-8.
- 57-MALEKİ D, LOCKE R.G, CAMİLLERİ M et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community. Arch Intern Med 2000;160: 2808-2816

- 58-FELDEMAN M, SHILLER LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 1983;98:378-84
- 59-KO GT, CHAN WB, CHAN JC, TSANG LW, COCKRAM CS. Gastrointestinal symptoms in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999;16(8):670
- 60-SHAKİL A, CHURCH RJ, RAO SS, Gastrointestinal Complications of Diabetes; *Am Fam Physician.* 2008;77 (12) :1697-702
- 61-Diabetes Mellitus ve İlgili sorunların Tedavisi, American Diabetes Association
(Dördüncü baskı, Editör: Harold e.Lebovitz,MD) (Türkçe Editör:Prof.Dr.İlhan Satman)
- 62-MURAKAMI K, NAMBU S, TSUSHIMA M, NISHIOHEDA Y, KOH H, HAYASHI R, TOHO H, IKEDA M. Coma preceded by severe dysphagia in type II diabetes mellitus. *Jpn J Med.* 1982 Jul;21(3):197-202
- 63-DIVISIONE DI CHIRURGIA GENERALE, OSPEDALE B.NE P. AGLIATA, U.S.L. n. 50, Petralia Sottana, Palermo. [Acute abdominal pain in diabetic ketoacidosis, the possible cause of diagnostic error. Review of 3 clinical cases].*Minerva Med.* 1987 Oct 15;78(19):1449-51.
- 64-BUYSSCHAERT M, TOMASI JP, HERMANS MP Prospective screening for biopsy proven coeliac disease, autoimmunity and malabsorption markers in Belgian subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2005 Jul;22(7):889-92.
65. SCHILLER LR, SANTA ANA CA, SCHMULEN AC, HENDLER RS, HARFORD WV, FORDTRAN JS Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus: evidence for internal-anal-sphincter dysfunction. *N Engl J Med.* 1982 Dec 30;307(27):1666-71 Schiller LR, Santa Ana CA, Schmulen AC, Hendler RS, Harford WV, Fordtran JS
- 66-RODRIGUES ML, MOTTA ME. Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J).* 2012 Jan-Feb;88(1):17-24.doi:10.2223/JPED.2153.
- 67-LLUCH I, ASCASO JF, MORA F, MINGUEZ M, PEÑA A, HERNANDEZ A, BENAGES A. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol.* 1999 Apr;94(4):919-24.

- 68-NISHIDA T, TSUJI S, TSUJII M, ARIMITSU S, SATO T, HARUNA Y, MIYAMOTO T, KANDA T, KAWANO S, HORI M. Gastroesophageal reflux disease related to diabetes: Analysis of 241 cases with type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Mar;19(3):258-65.
- 69-Diabetes Mellitus ve İlgili sorunların Tedavisi, American Diabetes Association (Dördüncü baskı, Editör: Harold e.Lebovitz,MD) (Türkçe Editör:Prof.Dr.İlhan Satman)
- 70-BECKER JM: Motility Disorders of the Gastrointestinal Tract, *Sung Clin North Ame*. 1993; 73
- 71-XIA HH, TALLEY N, KAM E, et. al. Helicobacter pylori infection is not associated with diabetes mellitus, nor with gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 2001, 96:1039-46
- 72-ZULLO A, HASSAN C, ANDRIANI A, et al. Eradication therapy for Helicobacter pylori in patients with gastric MALT lymphoma: a pooled data analysis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1932-7.
- 73-TALLEY NJ, STANGHELLINI V, HEADING RC. et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999; 5(Suppl 2):37- 42.
- 74-KNILL-JONES RP. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:17-24.
- 75-TALLEY NJ, ZINMEISTER AR, SCHLECK CD, MELTON LJ. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102:1259-68.
- 76-GOH KL, PARASAKTHI N, PEH SC, WONG NW. et al. Helicobacter pylori infection and non-ulcer dyspepsia: the effect of treatment with colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1123-31.
- 77-GÜLERSOY ÖZAYDIN AN, ÇALI Ş, TÜRKYILMAZ AS, HANCIOĞLU A, Marmara Sağlık Eğitim ve Araştırma Vakfı. TURHEP Türkiye Helicobacter Piloni Prevalans Araştırması 2003 Araştırma Raporu. Eray Basım Hiz. Tic. Ltd. Şti. İstanbul. 2007

- 78-TACK J, TALLEY NJ, CAMİLLERİ M, HOLTMANN G, HU P, MALAGELADA JR, STANGHELLİNİ V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-1479.
- 79-SARUÇ M, ÖZDEN N, TURKEL N, AYHAN S, DEMİR MA, TUZCUOĞLU I, et al. Functional dyspepsia: relationship between clinical subgroups and *Helicobacter pylori* status in western Turkey. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2003;36:747-751.
- 80-NAK SG: Dispepsi. Memik F (editor). *Klinik Gastroenteroloji*. Bursa: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi, 2004:113–121.
- 81-EL-OMAR EM, BANERJEE S, WIRZ A, MCCOLL KE. The glasgow dyspepsia severity score a tool for the global measurement of dyspepsia. *European Journal Gastroenterology Hepatology* 1996;8:967-971.
- 82-BAĞCI S. Nonülser dispepsi ve Hp. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 2002;13:161-167.
- 83-TACK J, TALLEY NJ, CAMİLLERİ M, HOLTMANN G, HU P, MALAGELADA JR, STANGHELLİNİ V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-1479.
- 84-DROSSMAN D A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006;130:1377 -1390.
- 85-SUZUKİ H, NISHIZAWA T, HIBI T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterology* 2006;41:513-523.
- 86-TALLEY NJ, STANGHELLİNİ V, HEADİNG RC, KOCH KL, MALAGELADA JR, TYGAT GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;4:37-42.
- 87-TACK J, TALLEY NJ, CAMİLLERİ M, HOLTMANN G, HU P, MALAGELADA JR, et al. Functional disorders. *Gastroenterology* 2006;130(5):1466-79
- 88-DROSSMAN DA, DUMİTRASCU DL. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2006;15:237-241.
- 89-TALLEY NJ. Update on the role of drug therapy in non-ulcer dyspepsia. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:25-30.

- 90-BYTZER P. H2 receptor antagonists and prokinetics in dyspepsia: a critical review. *Gut* 2002;50(Suppl 4):58-62.
- 91-MOAYYEDİ P, SOO S, DEEKS J, DELANEY B, HARRIS A. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* or non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD002096.
- 92-TACK J, BISSCHOPS R, SARNELLİ G. Pathophysiology and Treatment of Functional Dyspepsia. *Gastroenterology* 2004;127:1239-55.
- 93-KARAMANOLİS G, CAENEPEEL P, ARTS J, TACK J. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterol.* 2006;130:296–303
- 94-CALDARELLA MP, AZPIROZ F, MALAGELADA JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterol.* 2003;124:1220–1229
- 95-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
- 96-TIMMONS S, LISTON R, MORIARTY KJ. Functional dyspepsia: motor abnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(4):739-49
- 97-FİSCHLER B, TACK J, DE GUCHT V, SHKEDY ZI, 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
- 98-KARAMANOLİS G, CAENEPEEL P, ARTS J, TACK J. Determinants of symptom pattern in idiopathic severely delayed gastric emptying: gastric emptying rate or proximal stomach dysfunction? *Gut* 2007;56(1):29-36
- 99-GÜLERSOY ÖZAYDIN AN, ÇALI Ş, TÜRKYILMAZ AS, HANCIOĞLU A, Marmara Sağlık Eğitim ve Araştırma Vakfı. TURHEP Türkiye *Helicobacter Piloni* Prevalans Araştırması 2003 Araştırma Raporu. Eray Basım Hiz. Tic. Ltd. Şti. İstanbul. 2007

- 100-CASTILLO EJ, CAMILLERI M, LOCKE GR, BURTON DD, STEPHENS DA, GENO DM, et al. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(11):985-96
- 101-LOCKE GR, WEAVER AL, MELTON LJ, TALLEY NJ. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(2):350-7
- 102-TALLEY NJ, VAKIL NB, MOAYYEDI P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-80.
- 103-MALATYA HM. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Best Practice Res Clin Gastroenterol* 2007;21:205-214.
104. ÜLKÜ DAGLI, Irritabl Barsak Sendromu. *Güncel Gastroenteroloji*, Kasim 2004.ISSN: 1301-2487 1/ 8.
- 105-THOMPSON WG, LONGSTRETH GF, DROSSMAN DA, HEATON KW, IRVINE EJ, MUELLER-LISSNER SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45:43–6.
- 106-YILMAZ S, DURSUN M, ERTEM M, CANORUC F, TURHANOĞLU A. The epidemiological aspects of irritable bowel syndrome in Southeastern Anatolia: a stratified randomised community-based study. *Int J Clin Pract*, March, 59, 3: 361–369, 2005.
- 107-DROSSMAN DA, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 112: 2120–2137,1997.
- 108-DROSSMAN DA, LI Z, ANDRUZZI E. US householder survey of functional GI disorders: prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*; 38: 1569– 1580,1993.
- 109-SAITO YA, SCHOENFELD P, LOCKE GR 3rd. The epidemiology of irritable bowel syndrome in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1910-5.
- 110-BOEKEMA PJ, VAN DAM VAN ISSELT EF, BOTS ML, SMOUT AJ. Functional bowel symptoms in a general Dutch population and associations with common stimulants. *Neth J Med* 2001;59:23-30.

- 111-HEATON KW, O'DONNELL LJ, BRADDON FE, MOUNTFORD RA, HUGHES AO, CRIPPS PJ. Sym ptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: consulters and nonconsulters. *Gastroenterology* 1992;102:1962-7.
- 112-CELEBI S, ACIK Y, DEVECI SE, BAHCECİOĞLU IH, AYAR A, DEMİR A, DURUKAN P. Epidemiological features of irritable bowel syndrome in a Turkish urban society. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 19: 738–743, 2004.
- 113-American College of Gastroenterology Functional Gastrointestinal Disorders Task Force. Evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome in North America.
- 114-LONGSTRETH GF, THOMPSON WG, CHEVY WD, HOUGHTON LA, MEARİN F, SPİLLER RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-1491
- 115-TALLEY NJ, ZİNSMEİSTER AR, MELTON LJ. irritable bowel syndrome in a community;symptome subgroups, risk factors, and health care utilization. *Am J Epidemiol*; 142: 76-83, 1995.
- 116-KİLKENS TO, HONİG A, VAN NİEUWENHOVEN MA, RİEDEL WJ, BRUMMER RJ. Acute tryptophan depletion affects brain-gut responses in irritable bowel syndrome patients and controls. *Gut* 2004;53:1794-1800
- 117-DROSSMAN DA, CAMİLLERİ M, MAYER EA,WHITEHEAD WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*; 123: 2108–2131, 2002.
- 118-KELLOW JE, GİLL RC, WİNTAGE DL. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*; 98, 1208-1218, 1990.
- 119-MA H, CHEN Y, LİU Y. An epidemiological study on the risk factors of irritable bowel syndrome in Zhanjiang, Guangdong province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2001;22(6):452-454
- 120-ZAMAN A. Irritable bowel syndrome. *Clin Cornerstone* 2002;4(4):22-33

- 121-KOLOSKI NA, TALLEY NJ, BOYCE PM. The impact of functional gastrointestinal disorders on quality of life. *American Journal of Gastroenterology*, 95: 67–71, 2000.
- 122-CASH BD, CHEY WD. Irritable Bowel Syndrome Patients: A Systematic Review. *Clinics in Family Practice*, Volume 6, No: 3:132-145, 2004.
- 123-TALLEY, NJ. New drug classes: Neuroenteric modulators for the irritable bowel syndrome *Lancet*, 358 (9298): 2061-2068, 2001
- 124-HIATT RB, KATZ L. Mast cells in inflammatory conditions of the gastrointestinal tract. *Ann J Gastroenterol.*;37:541-545, 1962.
- 125-LIN HC. Small intestinal bacterial overgrowth: A framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA*; 292:852-858, 2004.
- 126-FALK P. Is IBS a genetic disorder? *FBG Newsletter* 2003:10–15
- 127-YEO A, BOYD P, LUMSDEN S, SAUNDERS T, HANDLEY A, STUBBINS M, et al. Association between a functional polymorphism in the serotonin transporter gene and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome in women. *Gut* 2004;53:1452-1458
- 128-MARSHALL JK, THABANE M, GARG AX, et al. Intestinal permeability in patients with irritable bowel syndrome after a waterborne outbreak of acute gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1317-22
- 129-HALVORSON HA, SCHLETT CD, RIDDLE MS. Post-infectious irritable bowel syndrome: a meta analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1894-9
- 130-OKHUYSEN PC, JIANG SD, CARLIN L et al. Post-diarrhea chronic intestinal symptoms and irritable bowel syndrome in North American travelers to Mexico. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1774-8
- 131-<http://www.sf-36.org/demos/SF>
- 132-COBAN Ş. AKBAL E. KÖKLÜ S, KÖKLÜ G, ULAŞLI MA, ERKEÇ S, AKTAŞ B, YÜKSEL O, KOÇAK E, ERDEM HR. Clinical trial: transcutaneous interferential electrical stimulation in individuals with irritable bowel syndrome - a prospective double-blind randomized study. 2012;86(2):86-93. doi: 10.1159/000338301. Epub 2012 Jul 27.

133. KÖKLÜ S, KÖKLÜ G, OZGÜÇLÜ E, KAYANI GU, AKBAL E, HASÇELİK Z. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 May;31(9):961-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04256.x. Epub 2010 Feb 5.
134. JEONG HWAN KİM, HYUNG SEOK PARK, SOON YOUNG KO, SUNG NOH HONG, IN-KYUNG SUNG, CHAN SUB SHİM, KEE-HO SONG, DONG-LİM KİM, SOOK KYUNG KİM, JEEYOUNG OH. Diabetic factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with type 2 diabetes. *World J Gastroenterol* 2010 April 14; 16(14): 1782-1787.
- 135-MANOUCHEHR KHOSHBATEN, LEİLA MADAD, MAHNAZ BALADAST, MOHAMMAD MOHAMMADI, AKBAR ALİASGARZADEH. Gastrointestinal signs and symptoms among persons with diabetes mellitus. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench.* 2011;4(4):219-223
- 136-QUAN J. TALLEY NJ. JONES MP. HOWEL S. HOROWITZ M. Gastrointestinal symptoms and glycemic control in diabetes mellitus: a longitudinal population study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Sep;20(9):888-97.
- 137-PETER BYTZER, MD, PHD; NICHOLAS J. TALLEY, MD, PhD; Melanie Leemon, M diet; Jul;20(7):1141-6. Lisa J. Young, Bsc(Hons)(Psych); Micheal P. Jones, PhD; Micheal horowitz MD, PhD. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms Associated With Diabetes Mellitus. American Medical Association. All right reserved. 2001;1989-1996
- 138-JONES KL, HOROWITZ M, BERRY M, WİSHART JM, GUHA S. Blood glucose concentration influences postprandial fullness in IDDM. *Diabetes Care.* 1997.
- 139-QUAN, CAROLYN; TALLEY, NICHOLAS J. JONES, MICHAEL P. HOWELL, STUART; HOROWITZ, MICHAEL. Gastrointestinal symptoms and glycemic control in diabetes mellitus: a longitudinal population study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology: September 2008 - Volume 20 - Issue 9 - pp 888-897*
- 140-QUAN C, TALLEY NJ, JONES MP, SPIES J, HOROWITZ M. Gain and loss of gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus: associations with psychiatric disease, glycemic control, and autonomic neuropathy over 2 years of follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2023–2030.

- 141-QUAN J. TALLEY NJ. JONES MP. HOWEL S. HOROWITZ M. Gastrointestinal symptoms and glycemic control in diabetes mellitus: a longitudinal population study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Sep;20(9):888-97
- 142-ZETINA-LOPE A, CUSTODIO VAZGUEZ A, HINOJOSA J, JUAREZ-PAIZ L, SCHMULSON M. REV. Impact of gastrointestinal symptoms on health related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus *Invest Clin* 2003 Nov-Dec;55(6):594-9
- 143-DORDANEH MALEKI, MD; G. RICHARD LOCKE III, MD; MICHAEL CAMILLARI, MD; ALAN R. ZINSMEISTER, PHD; BARBARA P. YAWN, MD; CYNTHIA LEIBSON, PHD; L. JOSEP MELTON III, MD. Gastrointestinal Tract Symptoms Among Persons With Diabetes Mellitus in the Community. *Arch Intern Med*/Vol Oct 9.2000:2808-16.
- 144-GULCAN, ERİM MD; TASER, FİGEN MD; TOKER AYSUN MD; KORKMAZ, UĞUR MD; ALÇELİK, AYTEKİN MD. Increased frequency of prediabetes in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Med. Sci*. 2009 Aug;338(2):116-9.
- 145-Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1996). Lifetime benefits and cost of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. *JAMA*, 276:1409-1415
- 146-RUBIN RR, PEYROT M Quality of Life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*,1999, 15: 205-218
- 147-RAJESH BALKRISHNAN, PHD, RUKMINI RAJAGOPALAN, DRPH, MBA, RN, FABIAN T. CAMACHO, MS, SALLY A. HUSTON, MS, RPH, FREDERICK T. MURRAY, MD, AND ROGER T. ANDERSON, PhD. Predictors of Medication Adherence and Associated Health Care Costs in an Older Population with Type 2 Diabetes Mellitus: A Longitudinal Cohort Study. *Clinical Therapeutics* Vol,25 NO 11 2003:2958-71.
- 148-JEFFEREY A. SHERI L. MADDIGAN. Performance of the RANDS-12 summary scores in type 2 diabetes. Accepted in revised form 11 march. 2003:449-55.

149-ZETINA-LOPE A, CUSTODIO VAZGUEZ A, HINOJOSA J, JUAREZ-PAIZ L, SCHMULSON M. REV. Impact of gastrointestinal symptoms on health related quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus Invest Clin 2003 Nov-Dec;55(6):594-9

6.EKLER

Ek-1

SF-12 (SHORT FORM)

1- Genel sağlık durumunuz hakkında ne söyleyebilirsiniz?

- a) Mükemmel
- b) Çok iyi
- c) İyi
- d) Orta
- e) Kötü

2- Aşağıdaki sorular sıradan bir günde yapmış olduğunuz aktivitelerle ilgilidir.

Sizin sağlığınız bu aktiviteleri yapmanızı engelliyor mu? Eğer öyle ise ne kadar engelliyor? Orta derece aktiviteler; örneğın elektrikli süpürge ile temizlik yapmak, alışveriş yapmak

- a) Çok fazla engelliyor
- b) Evet, biraz engelliyor
- c) Hayır engellemiyor

merdivenleri birkaç basamak atlayarak tırmanma

- a) Çok fazla engelliyor
- b) Evet, biraz engelliyor
- c) Hayır engellemiyor

3- Son 4 hafta içerisinde fiziksel sağlığınız nedeniyle iş yada günlük aktivitele yapmanızda bir sorun oldu mu? İsteğınızden daha azını mı yaptınız ?

- a) Evet
- b) Hayır

İş yada diğeri aktivitelerinizde sınırlama oldu mu?

- c) Evet
- d) Hayır

4- Son 4 hafta boyunca iş ya da günlük düzenli aktivitelerinizi yaparken duygusal sorunlar (örneğin depresif hissetme endişeli hissetme gibi) nedeniyle problem yaşadınız mı? İstediğinizden daha azını mı yaptınız?

a) evet

b) hayır

İş ya da diğer aktiviteleri her zamankinden daha az dikkatli bir şekilde mi yaptınız?

a) evet

b) hayır

5- Son 4 hafta süresince ağrı sizin normal işinize (hem ev hem de ev dışında yapılan iş) ne kadar etki etti?

a. Hiç etkilemedi

b. Çok az etkiledi

c. Biraz etkiledi

d. Oldukça etkiledi

e. Çok fazla etkiledi

6- Aşağıdaki sorular son 4 hafta süresince sizin nasıl hissettiğiniz ile ilgili şeylerdir. Lütfen size en yakın cevabı işaretleyiniz.

Son 4 hafta süresince zamanın ne kadarınızda kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz.

a. Tüm zamanlar

b. Çoğu zaman

c. Oldukça iyi bir zaman

d. Bazı zamanlar

e. Çok az bir zaman

f. Hiçbir zaman

Son 4 hafta süresince zamanın ne kadarında çok enerjik hissettiniz?

- a.Tüm zamanlar
- b.Çoğu zaman
- c.Oldukça iyi bir zaman
- d.Bazı zamanlar
- e.Çok az bir zaman
- f.Hiçbir zaman

Son 4 hafta süresince zamanın ne kadarında üzgün ve keyifsiz hissettiniz

- a.Tüm zamanlar
- b.Çoğu zaman
- c.Oldukça iyi bir zaman
- d.Bazı zamanlar
- e.Çok az bir zaman
- f.Hiçbir zaman

7- Son 4 hafta süresince fiziksel ya da ruhsal sağlık sorunlarınız zamanınızın ne kadarında sosyal aktivitelerinizi (arkadaşlarınızı akrabalarınız ziyaret etmek gibi) etkiledi?

- aTüm zamanlar
- b.Çoğu zaman
- c.Oldukça iyi bir zaman
- d.Bazı zamanlar
- e.Çok az bir zaman
- f.Hiçbir zaman

Ek-2

DİSPEPSİ ŞİDDET İNDEKSİ

1) Midede ağrı şiddeti

- 1.hiç yok
- 2.hafif
- 3.orta
- 4.şiddetli
- 5.çok şiddetli

midede ağrı sıklığı

- 1.nadiren
- 2.haftada bir kez
- 3.haftada birden çok fakat her gün olmayan
- 4.günlük aralıklı
- 5.her gün çoğu zaman devam eden

2)Yemeklerden önce açken ağrı şiddeti

- 1.hiç yok
- 2.hafif
- 3.orta
- 4.şiddetli
- 5.çok şiddetli

yemeklerden önce açken ağrı sıklığı

- 1.nadiren
- 2.haftada bir kez
- 3.haftada birden çok fakat hergün olmayan
- 4.günlük aralıklı
- 5.hergün çoğu zaman devam eden

3)Anti asit almakla veya yemek yemekle ağrının rahatlama şiddeti

- 1.hiç yok
- 2.hafif
- 3.orta
- 4.şiddetli
- 5.çok şiddetli

anti asit almakla veya yemek yemekle ağrının rahatlama sıklığı

- 1.nadiren
- 2.haftada bir kez
- 3.haftada birden çok fakat hergün olmayan
- 4.günlük aralıklı
- 5.her gün çoğu zaman devam eden

4)Karnın ağrısı/rahatsızlık hissi şiddeti

- 1.hiç yok
- 2.hafif
- 3.orta
- 4.şiddetli
- 5.çok şiddetli

karnın ağrısı/rahatsızlık hissi sıklığı

- 1.nadiren
- 2.haftada bir kez
- 3.haftada birden çok fakat her gün olmayan
- 4.günlük aralıklı
- 5.her gün çoğu zaman devam eden

5)Karnın üst kısmında dolgunluk hissi şiddeti

- 1.hiç yok
- 2.hafif
- 3.orta
- 4.şiddetli
- 5.çok şiddetli

karnın üst kısmında dolgunluk hissi sıklığı

- 1.nadiren
- 2.haftada bir kez
- 3.haftada birden çok fakat her gün olmayan
- 4.günlük aralıklı
- 5.her gün çoğu zaman devam eden

6)Karnın üst kısımlarında rahatsızlık hissi şiddeti

- 1.hiç yok
- 2.hafif
- 3.orta
- 4.şiddetli
- 5.çok şiddetli

karnın üst kısmında rahatsızlık hissi sıklık

- 1.nadiren
- 2.haftada bir kez
- 3.haftada birden çok fakat hergün olmayan
- 4.günlük aralıklı
- 5.her gün çoğu zaman devam eden

7)Boğazda yanma şiddeti

- 1.hiç yok
- 2.hafif
- 3.orta
- 4.şiddetli
- 5.çok şiddetli

boğazda yanma sıklığı

- 1.nadiren
- 2.haftada bir kez
- 3.haftada birden çok fakat her gün olmayan
- 4.günlük aralıklı
- 5.her gün çoğu zaman devam eden

8) Ağıza acı su gelme şiddeti

- 1.hiç yok
- 2.hafif
- 3.orta
- 4.şiddetli
- 5.çok şiddetli

Ağıza acı su gelme sıklığı

1.nadiren

2.haftada bir kez

3.haftada birden çok fakat hergün olmayan

4.günlük aralıklı

5.hergün çoğu zaman devam eden

Ek-3

(IBS-QOL)

Lütfen soruları cevaplariken yaşamınızın son 1 ayını göz önüne alarak cevaplandırınız.

Size en yakın gelen bir cevabı yuvarlak içerisinde alınız.

Soru 1: Barsak sorunlarım nedeniyle kendimi çaresiz hissediyorum

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 2: Barsak sorunlarım nedeniyle oluşan kokudan utanıyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 3: Tuvalette geçirdiğim zamandan rahatsız oluyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 4: Barsak sorunlarım nedeniyle kendimi diğer hastalıklara karşı savunmasız hissediyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 5: Barsak sorunlarım nedeniyle kendimi şişman ve şiş hissediyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 6: Sanırım barsak sorunlarım nedeniyle kendimi hayatımın kontrolünü kaybediyor gibi hissediyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 7: Barsak sorunlarım nedeniyle hayattan daha az zevk aldığımı düşünüyorum

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 8: Barsak sorunlarım hakkında konuşulduğunda rahatsız oluyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça
- e. Aşırı boyutta

Soru 9: Barsak sorunlarım hakkında kendimi çaresiz hissediyorum

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 10: Barsak sorunlarım nedeniyle kendimi diğer insarlardan ayrılmış hissediyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 11: Barsak sorunlarım nedeniyle yedeğim yemek miktarını takip etmek zorundayım.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 12: Barsak sorunlarım nedeniyle cinsel hayat benim için zordur.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 13: Barsak sorunlarım olduğunda kendimi kızgın hissediyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 14: Barsak sorunlarım nedeniyle diğer insanları rahatsız etmiş gibi hissediyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 15: Barsak sorunlarımın kötüye gitmesinden endişe ediyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 16: Barsak sorunlarım nedeniyle kendimi huzursuz hissediyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 17: İnsanların barsak sorunlarımı abarttığımı düşünmesinden endişe ediyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 18: Barsak sorunlarım nedeniyle yapabileceğimden daha azını yaptığımı düşünüyorum

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 19: Barsak sorunlarım nedeniyle stresli durumlardan kaçınmam gerekir.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 20: Barsak problemlerim cinsel isteğimi azaltır

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 21: Barsak sorunlarım giyebileceklerimi sınırlar

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 22: Barsak sorunlarım nedeniyle ağır aktivitelerden kaçınmam gerekir.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 23: barsak sorunlarım nedeniyle yediğim yiyecek türlerini izlemem gerekir.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 24: Barsak sorunlarım nedeniyle tanımadığım insanların etrafında bulunmam benim için zordur.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 25: Barsak sorunlarım nedeniyle kendimi tembel hissediyorum.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 26: Barsak sorunlarım nedeniyle kendimi kirli hissediyorum

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 27: Barsak sorunlarım nedeniyle uzun yolculuklar yapmam benim için zordur.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 28: Barsak sorunlarım nedeniyle istediğimde yemek yiyemediğim zaman kendimi sinirli hissediyorum

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 29: Barsak sorunlarım nedeniyle tuvalete yakın olmak önemlidir.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Aşırı boyutta

Soru 30: Hayatım barsak sorunlarımın etrafında döner.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 31: Barsaklarımın kontrolünü kaybetmekten korkuyorum

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 32: Barsaklarımın hareketsiz olabileceğinden korkuyorum

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 33: Barsak sorunlarım yakın ilişkilerimi etkiliyor.

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla

Soru 34: Kimsenin benim barsak sorunlarımı anlamadığını hissediyorum

- a. Kesinlikle değil
- b. Çok az
- c. Az çok
- d. Oldukça çok
- e. Çok fazla



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

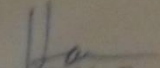
Sayı : KLLARŞ.ETİK.KURUL.BŞK./050.99- 6/
Konu : Başvuru İncelemesi

16/02/2013

Sayın Arş. Gör. Dr. Sezai KALKAN

"Diyabetes Mellitus ve Oral Glukoz Tolerans Testi Bozuk Olan Hastalarda Dispeptik Yakınmaların ve İritabl Barsak Sendromunun Sıklığı ve Yaşam Kalitesi Üzerine Olan Etkilerinin Değerlendirilmesi" başlıklı EK-2013-32 nolu çalışmanızda Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, etik kurallara aykırı bir husus bulunmadığına karar vermiştir.

Bilgilerinize rica ederim.


Prof. Dr. Hakkı Engin AKSULU
Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı