

T.C.
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**ÜST GİS KANAMALI HASTALARDA ORGANİK
PARAMETRELERİ PREDİKTE EDECEK ALARM
SEMPTOMLARININ VARLIĞININ ENDOSKOPIK
SONUÇLARLA KORELASYONU**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Saida MAMMADOVA

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim Üyesi Süleyman COŞGUN

KÜTAHYA – 2020

T.C.

KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜST GİS KANAMALI HASTALARDA ORGANİK
PARAMETRELERİ PREDİKTE EDECEK ALARM
SEMPTOMLARININ VARLIĞININ ENDOSKOPİK
SONUÇLARLA KORELASYONU.**

ÜNİTEMİZDE 2019 YILINDA YAPILAN

ÖZOFAGOGASTRODUODENOSKOPİLERİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Saida MAMMADOVA

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Süleyman COŞGUN

KÜTAHYA – 2020

T.C.
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TEZ SONUÇ BİLDİRME FORMU

Adı Soyadı	Saida MAMMADOVA
Anabilim/Bilim Dalı	İç Hastalıkları
Tez Başlığı	ÜST GİS KANAMALI HASTALARDA ORGANİK PARAMETRELERİ PREDİKTE EDECEK ALARM SEMPTOMLARININ VARLIĞININ ENDOSKOPİK SONUÇLARLA KORELASYONU
Sınav Tarihi	14.05.2020

Yukarıda adı geçen uzmanlık öğrencisi tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık bitirme sınavına girmeye hak kazanmıştır.

Dr.Öğr.Üyesi Süleyman COŞGUN
BAŞKAN



Prof.Dr.Hüseyin Sıhan AKAY
Üye



Doç.Dr. Tuncer TEMEL
Üye



ÖZET

ÜST GİS KANAMALI HASTALARDA ORGANİK PARAMETRELERİ PREDİKTE EDECEK ALARM SEMPTOMLARININ VARLIĞININ ENDOSKOPİK SONUÇLARLA KORELASYONU.

Giriş ve Amaç : Disfaji, kilo kaybı veya anemi gibi alarm semptomlar, dispepsi hastalarında üst gastrointestinal organik patoloji endişesini artırır. Dispepsili hastalarda alarm semptomlarının olmaması organik patoloji yokluğunun göstergesi olarak kabul edilir. Aynı zamanda alarm semptomlarının pozitif prediktif değeri organik patolojiyi tam olarak desteklememektedir. Bu çalışmanın amacı, organik patolojisi gösterilmiş kanamalı veya kanamasız ülser hastalarında alarm semptomlarının hangilerinin bulunup bulunmadığını göstermek ve hangi alarm semptomunun daha çok ilişkili olabileceğini saptamaktır. Ayrıca, üst gastrointestinal ülserlerini predikte eden diğer kriterleri de araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 01.12.18 ile 15.12.2019 tarihleri arasında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi Ünitesinde yapıldı. Çalışmaya 200 hasta dahil edildi. Gastrointestinal kanama ön tanısı ile endoskopiye yönlendirilen hastalar ile herhangi bir dispeptik şikayet olan, üst gis endoskopi yapılan ve ülser saptanan hastalar çalışmaya alınarak alarm semptomları açısından sorgulandı. Alarm semptomlarından her hangi birinin varlığı üst gastrointestinal sistem organik patoloji prediksyonu açısından duyarlılıkları, seçicilikleri, pozitif prediktif değerleri ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Alarm özelliği endoskopik tanı ile karşılaştırılarak duyarlılık, özgüllük ve olasılık oranları hesaplandı.

Bulgular: Çalışmada üst gastrointestinal sistem organik patolojilerden malign ülser prevalansı %7 olarak benign ülser prevalansı %93 saptandı. Her bir alarm semptomunun pozitif

prediktif deęeri dūřuk, negatif prediktif deęeri yūksek saptandı.Üst gastrointestinal sistemde saptanan organik patoloji ile kilo kaybı ve disfaji olan olgular arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Alarm semptomları, altta yatan bir organik patoloji için kısıtlı prediktif değere sahiptir. Bu yüzden alarm semptomlarının dispepsi yönetiminde kullanımları daha fazla çalışma gerektirmektedir. Sonuç olarak, bulgularımız alarm semptomlarının tanısal değerinin yeterli olmadığını gösterdi.

Anahtar kelimeler: Organik patoloji, endoskopi

SUMMARY

A PREDICTION BETWEEN THE PRESENCE OF ALARM SYMPTOM AND ORGANIC PATHOLOGY IN PATIENTS WITH UPPER GIS ENDOSCOPY AND ULCER DETERMINATION

Background and Aims: Alarm symptoms such as dysphagia, weight loss or anemia increase anxiety in upper gastrointestinal malignancy in patients with dyspepsia. Examination of alarm symptoms that it has dyspepsia is considered as an indicator of the absence of organic pathology. It does not fully support organic pathology. The aim of this study is to show which of the alarm symptoms are present in patients with or without bleeding or bleeding with organic pathology and to determine which alarm symptoms may be more purposeful. It is also to investigate other criteria that predict upper gastrointestinal tract malignancies.

Materials and Methods: The study was conducted between 01.12.18 and 15.12.2019 at Kütahya Health Sciences University Kütahya Evliya Çelebi Training and Research Hospital Endoscopy Unit. 200 patients were included in the study. Patients who were referred to endoscopy with a preliminary diagnosis of gastrointestinal bleeding and patients with any dyspeptic complaints, upper gis endoscopy, and ulcers detected were included in the study and questioned for alarm symptoms. Presence of any of the alarm symptoms, their sensitivity, selectivity, positive predictive values and negative predictive values were calculated in terms of predictive organic pathology of the upper gastrointestinal tract. Sensitivity, specificity and probability rates were calculated by comparing the alarm feature with the endoscopic diagnosis.

Results: In the study, the prevalence of malignant ulcer from the upper gastrointestinal tract organic pathologies was 7% and the prevalence of benign ulcer was 93%. The positive predictive value of each alarm symptom was low and the negative predictive value was high. A statistically significant relationship was found between the organic pathology detected in the upper gastrointestinal tract and the patients with weight loss and dysphagia.

Conclusion: Alarm symptoms have limited predictive value for an underlying organic pathology. Therefore, the use of alarm symptoms in dyspepsia requires further study. As a result, our findings showed that the diagnostic value of alarm symptoms was not sufficient.

Key words: Organic pathology, endoscopy



TEŞEKKÜRLER

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her türlü konuda desteğini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Kevser ONBAŞI hocama,

Tez çalışmalarım sırasında bana danışmanlık yapan, engin tecrübe ve bilgilerini benden esirgemeyen, çalışmalarımın her aşamasında bana yardımcı olan tez danışmanım Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr.öğr.üyesi Süleyman COŞGUN hocama,

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkısı olan, emeği geçen tüm hocalarıma,

İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda çalışan tüm hemşire ve klinik çalışanlarına, özellikle endoskopi ünitesinin ekipine,

Asistanlık süreci boyunca birlikte çalıştığım, çok sevdiğim tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, özellikle tezimi yazarken bana hep yardım eden, asistanlığımda her anımda yanımda olan, dostlarım, eş kıdemlilerim Aydan AKALIN, Derya ÜNAL, Nazif YALÇIN'a

Bu günlere gelmemde maddi ve manevi emeği geçen, üzerimde sonsuz emekleri olan kıymetli anne ve babama, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kardeşlerime,

Bu zor süreçte sabırla anlayışları için, hayatıma anlam katan kızlarım Sara, Lina ve oğlum Turana,

Asistanlığım boyunca tüm zorluklarda yanımda olan, uzun ve meşakkatli tez hazırlama sürecimde bana gösterdiği anlayış ve destek için canım eşim Nahid MAMMADOVA

Minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Saida MAMMADOVA

2020, Kütahya

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİviii
KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 DİSPEPSİ EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.2 DİSPEPSİ NEDENLERİ	4
2.2.1 ORGANİK DİSPEPSİ	5
2.2.2 FONKSİYONEL DİSPEPSİ	8
2.3 DİSPEPSİ VE DİYET	11
2.4 DİSPEPSİYE YAKLAŞIM	12
2.5 TANISAL TESTLER	14
2.6 DİSPEPSİ TEDAVİSİ	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
4. BULGULAR	21

5. TARTIŞMA 25

6. KAYNAKLAR 28



TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Dispepside alarm semptomlar
- Tablo 2.** Dispepsi nedenleri
- Tablo 3.** Gastroözofageal Reflü Hastalığı'nda patogenezi
- Tablo 4.** Fonksiyonel Dispepsi Roma IV tanı kriterleri
- Tablo 5.** Epigastrik Ağrı Sendromu tanı kriterleri
- Tablo 6.** Postprandiyal Distres Sendromu tanı kriterleri
- Tablo 7.** Dispepside öykü sorgulama
- Tablo 8.** Alarm semptomlarının dağılımı
- Tablo 9.** Organik patoloji ile alarm semptomlarının ilişkisi
- Tablo 10.** Organik patoloji ile sigara arasında ilişkisi
- Tablo 11.** Alarm semptomlarının sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri

KISALTMALAR

EAS:	Epigastrik ağrı sendromu
FD:	Fonksiyonel Dispepsi
GİS:	Gastrointestinal Sistem
FGSH:	Fonksiyonel gastrointestinal sistem hastalıkları
GÖRH :	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
PÜ :	Peptik Ülser
MÜ:	Malign Ülser
BÜ:	Benign Ülser
HP:	Helicobacter Pylori
ÜGE:	Üst gastrointestinal sistem endoskopisi
İBS:	İrritabl Barsak Sendromu
KC:	Karaciğer
NSAİİ :	Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç
OD :	Organik Dispepsi
PPİ:	Proton Pompa İnhibitörü
PDS:	Postprandiyal distres sendromu
LAP :	Lenfadenopati

TCA: Trisiklik antidepresan

USG: Ultrasonografi

ÖGD : Özofagogastroduodenoskopi

PET : Pozitron emisyon tomografisi

İM : İntestinal metaplazi

PPD : Pozitif prediktif değer.

NPD : Negatif prediktif değer

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Dispepsi, geniş ayırıcı tanı gerektiren ve heterojen bir patofizyoloji ile birlikte görülen yaygın bir semptomdur. Tıp terimi olarak dyspepsia sindirim güçlüğüdür (Dys=zor, Pepsis=Sindirmek, pişirmek, difficult digestion). Dispepsi; epigastrik ağrı ya da rahatsızlık hissi, postprandial dolgunluk ve erken doyma semptomlarının bir veya daha fazlasının mevcut olduğu sindirim güçlüğü semptomlar kompleksidir. Dispepsi, klinik pratikte sık görülen bir durumdur ve birinci basamak doktorları ve uzmanları tarafından sıkça karşılaşılır .(1). Nüfusun en az %20'sinde ortaya çıkar, ancak çoğu etkilenen insan tıbbi bakım istemez (1). Her ne kadar dispepsi sağkalımı etkilemese de, önemli sağlık bakım maliyetlerinden sorumludur ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler (1).

Dispepsi değerlendirmesinde öneriler ve değerler büyük ölçüde Amerikan Gastroenteroloji Koleji ve Amerikan Gastroenteroloji Birliği kılavuzları ile uyumludur (2). Üst gastrointestinal organik patolojileri, dispepsi için nadir bir nedendir, ancak tedavi eden doktorlar için en büyük endişe kaynağıdır. Geleneksel olarak, klinisyenler anamnez ve fizik muayene ile organik patoloji olasılığına karşı uyarılır; Klinik değerlendirmedeki alarm semptomlar arasında kronik gastrointestinal kanama, progresif istemsiz kilo kaybı, yutma güçlüğü, sürekli kusma, demir eksikliği anemisi veya epigastrik kitle sayılabilir. Bu alarm semptomlar altta yatan malignite gibi ciddi gastroenterolojik hastalıklarla , striktür veya ülser gibi önemli patolojilerle ilişkili olduğu düşünülen spesifik özelliklerdir. (1)Mevcut kılavuzlar, dispepsi hastalarının ilk değerlendirilmesinde endoskopi yapma kararının yaşlılık ve alarm özelliklerine dayanması gerektiğini, çünkü genellikle bu faktörlerin malignite olasılığının daha yüksek olduğunu gösterdiğine inanılmaktadır.(1)

Dispepsi belli bir etyolojik faktöre bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalık değildir. Etiyolojisinden çeşitli faktörler sorumlu tutulmaktadır.Bunun için dispepsi bir hastalıktan ziyade semptomlar kompleksi olarak kabul edilir (2). Batı toplumlarında, global dispepsi prevalansının %20-25 olduğu bildirilmektedir (1). Türkiyede Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Köksal ve ark. (3) yaptıkları geniş kapsamlı çalışmada dispepsi prevalansı %44 olarak belirlenmiştir. Dispepsiyle sık rastlanmanın yanısıra hastaların hayat kalitesini ciddi şekilde bozduğu da

dikkate alındığında dispepsinin teşhis, tedavi ve takibinin ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Dispeptik yakınmalarla başvuran olgularda,yapılan araştırmada aşağıdaki tablo ortaya çıkmaktadır. Yaklaşık %75 olguda semptomları izah edecek organik bir patoloji izlenmemiştir (3). Olguların yaklaşık %25'inde ise her hangi bir patolojik bulgu mevcuttur (3). Bunlardan %13'ünde özofajitis, %8'inde peptik ülser, %1'inde Barrett özofagus, %0,3'ünde üst gastrointestinal malignite tespit edilmiştir (3). Gördüğümüz gibi dispepsi çok yaygın bir rahatsızlık nedenidir ve hangi hastanın üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisine sevk edileceğine karar vermek oldukça önemlidir.Aynı zamanda bu hastalardan hangilerinde ivedi davranılması gerektiği de önemli bir husustur. The American College of Physicians (ACP)'ın 1985 yılında yayınladığı kılavuzda 45 yaşından büyük, dispepsi şikayeti olan hastalara acil olarak endoskopi yapılması önerilmektedir (2). Bu kararın en büyük nedeni mide kanserinin 45 yaşın altındaki hastalarda daha nadir görülmesidir. Lakin bu oran giderek artmaktadır (3). Diğer bir çalışmaya göre mide kanserinin genç hastalarda nadir görülmesi sebebiyle yaş sınırının 55'e çıkarılması önerilmiştir (4). Ama anlaşılmış ki sadece yaş sınırı baz alındığı zaman mide kanserli hastalar atlanmaktadır (5). İleri yaşa ek olarak diğer alarm semptomları Tablo 1 'de listelenmiştir.

Tablo 1.Dispepside alarm semptomlar

1	İstemsiz kilo kaybı
2	İstemsiz kilo kaybı
3	Disfaji
4	Odinofaji
5	Açıklanamayan demir eksikliği anemisi
6	Dirençli kusma
7	Palpabl kitle ve ya lenfadenopati
8	Ailede mide Ca öyküsü

Disfaji, kilo kaybı veya anemi gibi alarm semptomlar, dispepsi hastalarında üst gastrointestinal malignite endişesini artırır. Dispepsili hastalarda alarm semptomlarının olmaması malignite yokluğunun göstergesi olarak kabul edilir. Ancak alarm semptomlarının

pozitif prediktif değeri yine de zayıf kalmaktadır. Bu çalışmanın amacı, st gis kanamayla ve dispeptik yakınmalarla baş vuran, yapılan endoskopi sonucunda ülser saptanan hastalarda alarm semptomlarını geriye yönelik sorgulamak, ve malign ülser ile benign ülser varlığında alarm semptomlarının ayırıcı tanısal doğruluğunu tespit etmektir. Ayrıca, st gastrointestinal sistem malignitelerini predikte eden diğer kriterleri ve alarm semptomları ile kombine edilebilecek demografik ve çevresel diğer faktörleri tespit etmektir. (6,7). Aynı zamanda amacımız organik patoloji olan hastalarda alarm semptom prediksyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını araştırmaktır.



2.GENEL BİLGİLER

Dispepsi; epigastrik ağrı ya da rahatsızlık hissi, postprandial dolgunluk ve erken doyma semptomlarının bir veya daha fazlasının mevcut olduğu sindirim güçlüğü semptom kompleksidir. Rahatsızlık dolgunluk, erken doyma, şişkinlik, bulantı, öğürme veya kusma ile karakterize edilebilir. Ağrı veya rahatsızlık yemek yiyerek daha da şiddetlenebilir.. Bu semptomlara bulantı, kusma, şişkinlik, geğirme, pirozis, retrosternal ağrı gibi yakınmalar eşlik edebilse de bunlar spesifik olmayan semptomlar olarak algılanır ve dispepsi tanımına dahil edilmez (8). Etyolojisinde Gastro-dodenal hastalıklara ilaveten kolelitiazis, koledokolitiazis, kronik pankreatit, maligniteler vb. birçok faktör sorumlu tutulmaktadır (9).

2.1. DİSPEPSİ EPİDEMİYOLOJİSİ Dispepsi sık görülmesi nedeniyle toplumların önemli sağlık sorunlarından biridir. Sağlık harcamalarında artışa, iş gücü kaybına ve zaman kaybına neden olmaktadır. Gastrointestinal sisteme (GİS) ait semptomlar, genel poliklinik hizmeti veren kurumlarda ve gastroenteroloji polikliniklerinde doktora en sık başvuru nedenidir (9). Genel hekimlik pratiğinde görülen olguların %5'i dispepsi nedeni ile hekime başvurmaktadır (10). Dispepsi olgularının sadece %10-25'i şikayeti nedeniyle doktora başvurmakta, diğerleri ise kendi yöntemleriyle tedavi olmaktadır (10). Toplumda dispepsi insidansı yılda %1-5'tir (10). Dispepsi prevalansı, belirli bir zaman diliminde bir grup semptom bildiren kişilerin oranı olarak tanımlanır. Ancak dispepside semptomlar aralıklı ve tekrarlayıcı olabildiğinden belli bir gündeki dispepsi prevalansı sağlıklı bir ölçüt olmamaktadır. Bu nedenle pek çok araştırmacı altı aylık veya bir yıllık prevalansı değerlendirmiştir. Ford ve ark. (10) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada global dispepsi prevalansı %20,8 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Köksal ve ark. (11) yaptıkları geniş kapsamlı çalışmada dispepsi prevalansı %44 olarak belirlenmiştir.

2.2. DİSPEPSİ NEDENLERİ: Genel olarak dispepsi organik dispepsi (OD) ve fonksiyonel dispepsi (FD) olmak üzere iki gruba ayrılır. OD'de dispepsi şikayetine sebep olabilecek altta yatan peptik ülser, GÖRH, gastrik malignite, kolelitiazis ve pankreatit gibi organik bir patoloji

mevcuttur.FD’de bugün için elimizde bulunan imkanlar ile ortaya konabilir bir patoloji mevcut değildir (Tablo 2). Dispeptik yakınmalarla başvuran olgular araştırıldığında olguların yaklaşık %25’inde patolojik bir bulgu varken (OD), %75’inde semptomları izah edecek organik, bir patoloji mevcut değildir (FD) (12).

Tablo 2. Dispepsi nedenleri (17,18)

Organik Dispepsi	
1	Peptik ülser
2	Görh
3	Biliyer ağrı
4	Kronik abdominal duvar ağrısı
5	Gastroözofageal maligniteler
6	Gastroparezi
7	Pankreatit
8	Karbonhidrat malabsorbsiyonu
9	İlaçlar (NSAİİ, Kortizol, Niasin, Gemfibrozil, Narkotik ilaçlar, Kolşisin, Östrojen, Levodopa, Ampisilin, Eritromisin, Dijital, demir preparatları...)
10	İnfiltratif mide hastalıkları (Crohn, Sarkoidoz)
11	Metabolik bozukluklar (hiperkalsemi, hiperkalemi)
12	Hepatoselüler karsinom
13	İskemik bağırsak hastalığı, Süperior Mezenterik Arter Sendromu
14	Sistemik Hastalıklar (Diabetes Mellitus, tiroid ve paratiroid hastalıkları, konnektif doku hastalıkları)
15	İntestinal parazitler (Giardia, Strongiloides) □ Abdominal kanserler (özellikle pankreas kanseri)
Fonksiyonel Dispepsi	

2.2.1.ORGANİK DİSPEPSİ

Her ne kadar dispepsi için çeşitli organik nedenler olsa da, ana nedenler peptik ülser hastalığı, gastroözofageal reflü, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAID) kaynaklı dispepsi ve gastrik malignitelerdir (tablo 1). (13,14).

Peptik Ülser Hastalığı: Epigastrik ağrı veya rahatsızlık hissi peptik ülserli hastalardaki en önemli semptomdur. Ülserlerden kaynaklanan rahatsızlıklar genellikle epigastriyumda lokalize

olsa da, bazen sağ veya sol üst kadranslara yerleşebilir . Duodenal ülserin klasik semptomları, bir gıda kitlesinin yokluğunda, asit salgılandığında (yani, yemeklerden iki saat sonra veya boş bir midede) ortaya çıksa da, peptik ülserler gıda kaynaklı tetikleyici faktörlerle ilişkilendirilebilir. Peptik ülserler ayrıca postprandial geğirme, epigastrik dolgunluk, erken doyma, yağlı gıda intoleransı, bulantı ve ara sıra kusma ile de ilişkilendirilebilir. (15) Peptik ülserin komplikasyonları ise kanama, perforasyon ve gastrik çıkış obstrüksiyonudur. Peptik ülserli hastaların çoğunda HP enfeksiyonu veya NSAİİ kullanım öyküsü vardır (16). Bu hastalarda tipik olarak proton pompa inhibitörleri (PPI) ile iyi bir semptomatik rahatlama öyküsü, asit ile ilgili bir bozukluğun (peptik ülser veya reflü) olduğunu destekler.

Gastroözofageal Reflü Hastalığı: GÖRH'nin patogenezinde alt özofagus sfinkter basıncının azalması, hiatal herni, dismotilite, gastroparezi gibi motilite ve motilite dışı faktörler sorumlu tutulmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. Gastroözofageal Reflü Hastalığı'nda patogenezi (8)

Motilite Faktörleri
<ul style="list-style-type: none">• Alt özofagus sfinkter<ul style="list-style-type: none">• İstirahat basıncının azalması• Aşırı spontan gevşemeler• Hiatal herni• Özofageal dismotilite<ul style="list-style-type: none">• Peristaltik kasılmaların amplitüdünün azalması• Aperistaltizm• Gastroparezi• Antropilori duodenal dismotilite<ul style="list-style-type: none">• Aşırı safra reflüsü
Motilite Dışı Faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Aşırı mide asit sekresyonu• Safra reflüsü

GÖRH'de en sık görülen semptomlar retrosternal yanıcı tarzda ağrı hissi ve regürjitasyondur (17). Bu ağrı bazı olgularda miyokard infarktüsü ile karışabilmektedir. Bu sebeple ayırıcı tanısının dikkatle yapılması gerekmektedir. Mide içeriğinin özofagusa kaçması her zaman patolojik olmayıp normal insanlarda gün içerisinde özofagusa zarar vermeyen kısa ve asemptomatik gastroözofageal reflü periyotları olmaktadır. Eğer reflü, semptomlara neden oluyorsa ve/veya doku hasarı yapıyorsa bu duruma GÖRH adı verilir (16). Ve ilerleyen dönemlerde özofagus alt ucunda displazi gelişmesi olasıdır.

Biliyer Ağrı: Klasik biliyer ağrı epizodik olarak gelişir. Akut, şiddetli, epigastrik veya sağ üst kadranda ağrı ile karakterizedir. Ağrıya genelde terleme, huzursuzluk hissi ve kusma da eşlik eder. Tipik olarak en az 1 saat sürer ve birkaç saat sonra sonlanır. Ağrı epizodları haftalara veya aylara yayılır, ataklar arasında hastalar tamamen ağrısızdır. Bu ağrı dönemlerinde hastalarda dispeptik semptomlar görülebilmektedir (17).

Gastroözofageal Maligniteler: Gastroözofageal maligniteler kronik dispepsinin nadir bir nedenidir. Kilo kaybı, disfaji, GİS kanaması gibi alarm semptomlarının olması gastroözofageal maligniteden şüphelenmek için yeterlidir.

Mide kanseri riski HP enfeksiyonu ve mide ameliyatı öyküsü olan hastalarda artar (18). Özofagus kanseri riski erkeklerde, sigara içenlerde, alkol tüketimi fazla olanlarda ve uzun süredir reflü öyküsü olanlarda artar (18).

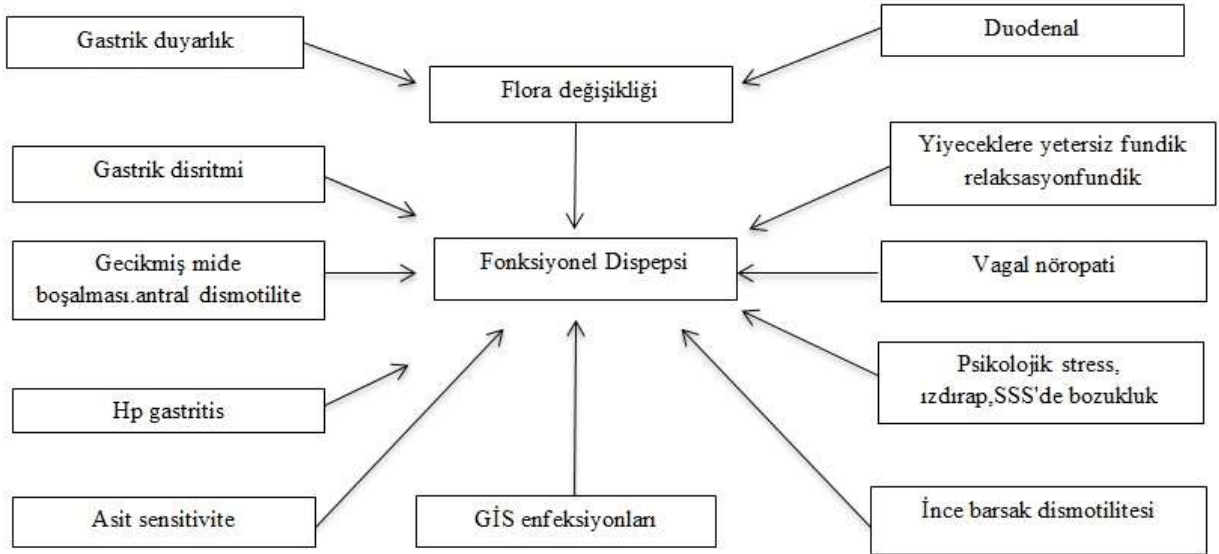
İlaça Bağlı Dispepsi: NSAİİ ve Selektif Siklooksijenaz-2 İnhibitörleri dispepsiye neden olabilmektedirler. Bunun dışında eczane raflarında bulunan bir çok ilacın da prospektüsünde gastrointestinal yan etkiden bahsedilmesi ne kadar büyük bir ilaç havuzunun dispepsiye yol açabileceği hakkında fikir verebilir (19,20)

Diğer Dispepsi Nedenleri Kolelitiazis, Çölyak hastalığı ve kronik pankreatit de dispepsiye neden olabilmektedir. Diğer nadir sebepler: Crohn hastalığı, sarkoidoz, eozinofilik gastrit, hiperkalsemi, hiperkalemi, hepatoma, steatohepatit, mezenterik arter sendromu, intestinal parazitlerdir (13-14).

2.2.2. FONKSİYONEL DİSPEPSİ

Fonksiyonel Dispepsi; bugün için elimizde bulunan imkanlar ile dispepsiye sebep olabilecek organik bir neden ortaya konamayan dispepsi grubudur. Batı toplumlarında FD prevalansı % 21-25 civarındadır (21).

Fonksiyonel Dispepsi Patofizyolojisi Fonksiyonel dispepsinin patofizyolojisinde HP gastriti, flora değişikliği, mide boşalmasında gecikme, enfeksiyonlar gibi etkenler sorumlu tutulmaktadır (Şekil 1). Ancak patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır.



Şekil 1. Fonksiyonel Dispepsinin Patofizyolojisinde rol alabilecek faktörler (22)

Gastrik motilite ve kompliyans: Dismotilite ve FD ilişkisiyle ilgili gecikmiş gastrik boşalma, Dumping Sendromu, antral hipomotilite, gastrik disaritmi gibi birkaç hastalık rapor edilmiştir (23,24,25).

Visseral hipersensitivite: Visseral hipersensitivite normal gastrik kompliyansa ağrı eşliğinin düşmesiyle karakterizedir. Mekanoreseptör disfonksiyonunun ve santal sinir sistemine afferent uyarı girişinin anormal işlenmesinin, visseral hipersensitivite patofizyolojisinde rolü

olabileceği düşünülmektedir (26). FD ile visseral hipersensitivite ilişkisi net değildir. (27)

Helicobacter Pylori enfeksiyonu:FD patogenezinde HP'ye dair mekanizma henüz net değildir. HP, bir inflamatuvar yanıtın indüksiyonu veya bir antikor yanıtının başlatılması nedeniyle değişmiş düz kas disfonksiyonuna ve FD'ye neden olabilir (28,29).

Bağırsak bakterileri: Üst GİS florasındaki değişiklikler dispepsi gelişimi ile sonuçlanabilir. Bu hipotez, gastroenterit sonrası dispepsi gelişmesinin gözlenmesi ile desteklenmiştir (30,31,32,33).

Psikosozyal disfonksiyon: Fonksiyonel Dispepsi, yaygın anksiyete bozukluğu, somatizasyon ve majör depresyon gibi psikososyal faktörlerin karmaşık bir etkileşiminden kaynaklanabilmektedir (34,35,36,37,38).

Fonksiyonel Dispepsi Tanısı 2016 yılında yayınlanan Roma IV kriterlerine göre FD iki alt gruba ayrılmıştır (39).

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

Tablo 3,4 ve 5'te açıklanan FD, EAS ve PDS tanı kriterlerinde, semptomların başlangıcının en az 6 ay önce olması ve son 3 ay içinde kriterlerin karşılanması gerekir (39). İrritabl barsak sendromu (İBS), GÖRH gibi diğer bazı sindirim problemleri EAS ve PDS ile birlikte görülebilir (39).

Tablo 4. Fonksiyonel Dispepsi Roma IV tanı kriterleri (39)

1.Aşağıdaki belirtilerden bir ya da daha fazlasının olması

- Rahatsız edici postprandial dolgunluk hissi (PDS ile ilişkili)
- Erken doyumluk hissi (normal boyutlarda yemeği bitirememesi) (PDS ile ilişkili)
- Epigastrik ağrı (EAS ile ilişkili)
- Epigastrik yanma (EAS ile ilişkili)

2. Üst endoskopi dahil yapılan tetkiklerde semptomları açıklayacak yapısal bir hastalığın bulunmaması

Tablo 5. Epigastrik Ağrı Sendromu tanı kriterleri (39)

Aşağıdaki semptomlardan bir ya da daha fazlasının haftada en az bir gün olması

- Epigastrik ağrı (günlük aktiviteleri kısıtlayacak şekilde)
- Epigastrik yanma (günlük aktiviteleri kısıtlayacak şekilde)

2. Semptomları açıklayacak organik, sistemik, metabolik hastalıkların bulunmaması (Üst endoskopi dahil)

Destekleyici Kriterler:

- Ağrı yemek yemekle başlayabilir, geçebilir veya açken de olabilir.
- Postprandiyal epigastrik şişkinlik, geğirme, bulantı eşlik edebilir.
- Israrcı kusma başka bir hastalığı düşündürür.
- Retrosternal yanma dispeptik bir semptom değildir ancak genelde birlikte görülür.
- Ağrı, biliyer ağrı kriterlerini karşılamaz.
- Semptomların defekasyonla veya gaz çıkarmakla geçmesi dispepsi olarak değerlendirilmemelidir

Tablo 6. Postprandiyal Distres Sendromu tanı kriterleri (39)

1. Aşağıdaki semptomlardan bir ya da daha fazlasının haftada en az üç gün olması

- Rahatsız edici postprandiyal dolgunluk hissi (günlük aktiviteleri kısıtlayacak şekilde)
- Normal miktardaki yemeği bitirmeye izin vermeyen erken doyma hissi

2. Semptomları açıklayacak organik, sistemik, metabolik hastalıkların bulunmaması (Üst endoskopi dahil)

Destekleyici Kriterler:

- Postprandiyal epigastrik ağrı, yanma, şişkinlik, aşırı geğirme ve bulantı görülebilir.

Kusma başka bir hastalığı düşündürür.

Retrosternal yanma dispeptik bir semptom değildir ancak genelde birlikte görülür. Semptomların defekasyonla veya gaz çıkarmakla geçmesi dispepsi olarak değerlendirilmemelidir

Fonksiyonel dispepsi, fonksiyonel GİS hastalığı grubunda yer alır. Fonksiyonel GİS hastalığı ise yapısal ya da biyokimyasal bozuklukların olmadığı ve fizyopatolojisinin çok iyi bilinmediği; üst ya da alt GİS'e ilişkin kronik yakınmalarla karakterize bir grup hastalık için kullanılan terimdir. Genellikle GIS yakınmalarını açıklayacak bir organik neden bulunmadığında bu terim kullanılır

(40). En sık görülen fonksiyonel GİS hastalıkları FD ile İBS'dir. Bu sebeple ayırıcı tanıda İBS'ye de önem verilmelidir. Roma IV kriterlerine göre en az 6 ay önce başlamış; son üç aydır haftada en az bir gün tekrarlayan karın ağrısına ek aşağıdaki üç kriterden ikisinin olması İBS tanısı koydurur (39). 1. Defekasyonla ilişkili (hafiflemesi) olması 2. Defekasyon sıklığının değişmesiyle beraber olması 3. Gaitanın görünümünde değişiklikle beraber olması

2.3. DİSPEPSİ VE DİYET

Sigara ve Alkol

Sigara içilmesi GÖRH semptomlarını, ülser gelişme riskini ve rekürrensini arttırmakta, ülser iyileşmesini geciktirmektedir (41). Alkol de sigara gibi GÖRH semptomlarını arttırmaktadır. Yüksek konsantrasyonlu alkol kullanımı GİS'te mukozal kanamalara neden olabilmektedir. Fakat bu akut etkinin gastrit veya ülser gelişimine yol açtığına dair yeterli kanıt yoktur. Gastropati geliştirdiği söylenebilir (41).

Çay ve Kahve

Çay ve kahve GÖRH semptomlarını, mide asit ve gastrin sekresyonunu artırır. Ancak ülser için risk faktörü olmadıkları kabul edilmektedir (41).

Beslenme Alışkanlıkları

Baharatlı ve biberli yiyeceklerin bazı kişilerde dispeptik yakınmalara yol açtığı bilinmektedir. Aşırı miktarda biber alımının geçici mukozal erozyon yaptığı da bilinmektedir fakat ülser neden olduklarına dair delil yoktur. Sebze tüketiminin ülser riskini azalttığı bilinmektedir. Konserve gıdalarda lipid peroksidasyonu gelişmesiyle, antioksidan maddelerin yerini sitotoksik ülserojen maddelerin aldığı öne sürülmektedir (41).

2.4. DİSPEPSİYE YAKLAŞIM

Dispepsiye yaklaşımda öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri, radyolojik ve endoskopik incelemeler bir arada değerlendirilmelidir.

Bu sırada en önemli yaklaşım gastroözofageal maligniteler açısından aşağıdaki alarm semptomlarının soruşturulmasıdır (42).

- 55 yaş üstü yeni başlayan dispepsi
- İstemsiz kilo kaybı
- İlerleyici disfaji
- Odinofaji
- Yineleyen kusma
- GİS kanaması
- Açıklanamayan demir eksikliği anemisi
- Muayenede kitle veya lenfadenopati saptanması
- Sarılık
- Ailede üst GİS malignitesi öyküsü

Öykü

Öyküde dispepsi etiyojisinde görülen peptik ülser, GÖRH, kolelitiazis, pankreatit, maligniteler gibi hastalıklar ve kullanılan ilaçlar sorgulanır (Tablo 6).

Tablo 7. Dispepside öykü sorgulama

Peptik ülser	<ul style="list-style-type: none">• Endoskopik olarak ülser tanısı var mı?• Stres durumu var mı?• NSAİİ kullanıyor mu?
GÖRH	<ul style="list-style-type: none">• Ağzına acı su gelme şikayeti var mı?• Uzanınca artan öksürük şikayeti var mı?• Retrosternal yanma hissi var mı?
Biliyer Hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• Safra kesesinde taş öyküsü var mı?• Tekrarlayıcı karın ağrısı şikayeti var mı?• Ağrının yemekle ilişkisi var mı?
Pankreatit	<ul style="list-style-type: none">• Sırta yansıyan karın ağrısı var mı?• Travma öyküsü var mı?• Alkol kullanımı var mı?• Safra kesesinde taş öyküsü var mı?
Kanser	<ul style="list-style-type: none">• Hasta ileri yaşta mı?• Son 6 ay içinde diyet ve egzersiz yapmadan kilo kaybı var mı?• Yutma güçlüğü var mı?• Sigara kullanımı var mı?• Ailede kanser öyküsü var mı?
İBS	<ul style="list-style-type: none">• Mevcut şikayetler İBS tanısına uyuyor mu?
Metabolik bozukluklar	<ul style="list-style-type: none">• Hastada hipotiroidi, hipertroidi, hiperparatiroidi var mı?
İlaçlar	<ul style="list-style-type: none">• Kullandığı ilaçlar neler? (Demir, NSAİİ, zoledronik asit ve

Fizik Muayene

Fizik muayene epigastrik hassasiyet dışında genellikle normaldir. Malignitelerde palpabl kitle, lenfadenopati (gastrik malignitelerde periumbikal, supraklavikular), sarılık (KC metastazına sekonder), kilo kaybına sekonder kas kaybı, subkutan yağ kaybı, asit (peritoneal metastazlarda) vb. bulgular saptanabilir.

Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testlerinden hemogram, biyokimya, sedimentasyon, elektrolit ölçümleri, KC fonksiyon testleri, dışkıda parazit, dışkıda gizli kan (özellikle 40 yaşından büyük hastalarda),

amilaz ve gebelik testleri bakılmalıdır. Bu testler endoskopi ve diğer tanısal testleri planlamada ve alarm semptomlarını belirlemede yardımcı olur.

2.5 TANISAL TESTLER

Üst GİS endoskopisi (Asit baskılayıcı tedavi almadığı dönemde) Organik dispepsi nedeni olabilecek patolojileri (peptik ülser, gastrit, üst GİS malignitesi, preneoplastik lezyonlar vs.) ortaya koyar. HP için doku örneği alma ve erken mide kanseri tanısı koyma fırsatını da verir (3). Ancak günümüz şartlarında gerek hasta sebebi gerekse imkan kısıtlılıkları sebebiyle tüm hastalara endoskopi yapmak pek mümkün olmamakta ve çoğu zaman alternatif tanısal testler uygulanmaktadır.

Ampirik antisekretuar ilaç tedavisine yanıt Peptik ülser, GÖRH, , eroziv gastrit gibi rahatsızlıklarda ampirik PPI kullanımıyla semptomların azalması tanının konulmasına yardımcı olur (3).

H. Pylori enfeksiyonu için noninvazif test Dünya genelindeki görüş; 40-45 yaş altında, alarm faktörü olmayan dispeptik olgularda HP tanısı için “Üre Nefes Testi” yapılması, testin pozitifliği halinde HP eradikasyonudur (3). Bu yöntemin invaziv olmaması en büyük avantajıdır.

Bir diğer yaklaşım da ampirik PPI kullanımı sonrası semptomlarda gerileme olmaması halinde üre nefes testi ile HP araştırılmasıdır (3).

Radyografik inceleme (Pasaj grafileri) Endoskopik deneyimin yetersiz olduğu, endoskopinin yapılamadığı veya bulgularının şüpheli olduğu, hastanın endoskopiye reddettiği durumlarda yararlı olabilir. (43).

Gastrik boşalma zamanı Bu testle radyoaktif madde ile işaretlenmiş katı ve sıvı gıdaların mideden boşalma zamanı ölçülür. Mide boşalım zamanındaki gecikme, gastropareziyi belirtir.

Batın bilgisayarlı tomografisi İlk tanı yöntemleriyle açıklanamayan dispepsinin değerlendirilmesinde ve OD-FD ayırımında yararlı olabilir.

Ambulatuvar pH monitörizasyonu Endoskopi bulguları normal olan hastalarda GÖRH'nin tanısında faydalıdır (43).

Psikometrik Testler Dispeptik şikayetleri olan hastalarda özellikle anksiyete, depresyon, somatizasyon bozukluğu ya da hipokondriasis gibi psikiyatrik bozukluklara sıklıkla rastlanmaktadır. Bu sebeple psikometrik testler de özellikle FD tanısında yer sahibidir (44).

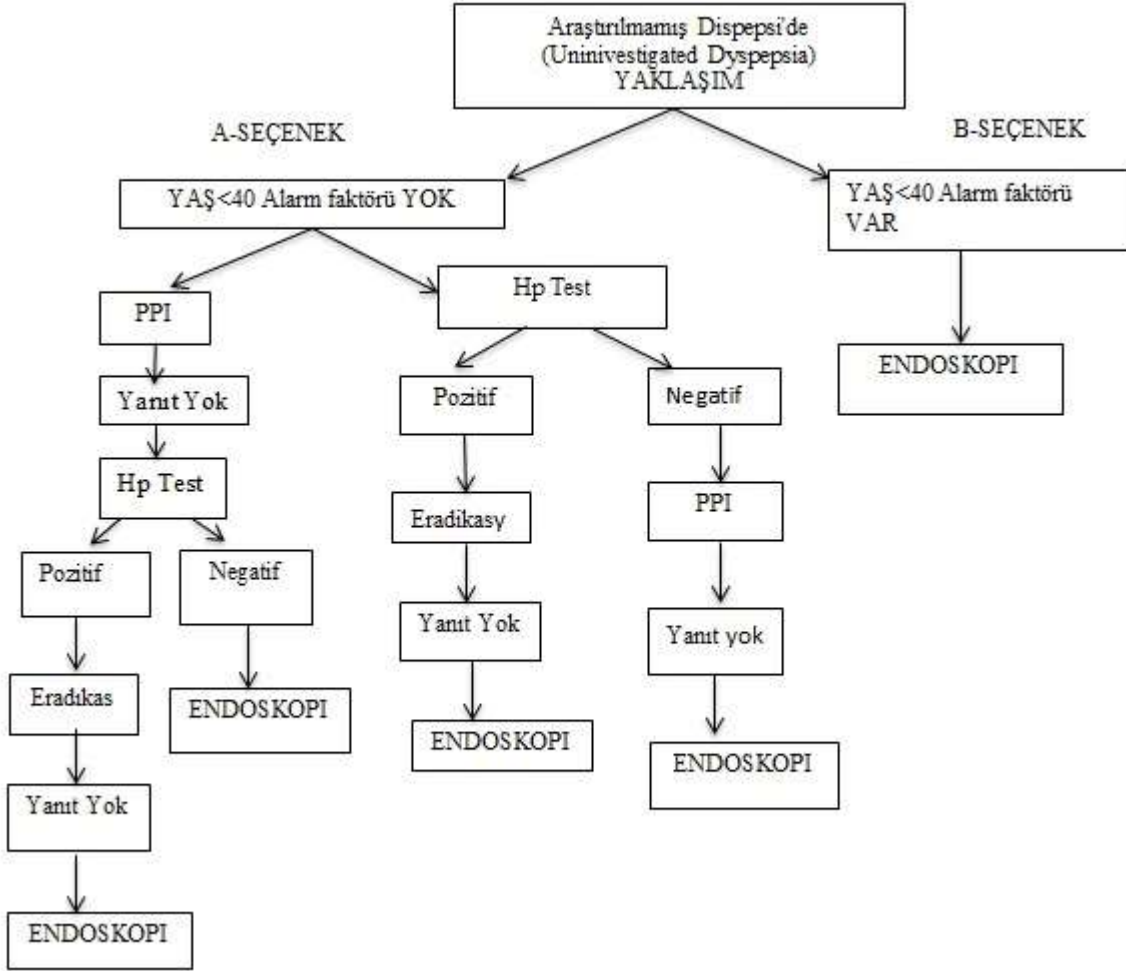
Batın ultrasonografi

Yatak başı inceleme olanağı veren USG, iyonize ışın olmadan yüksek frekanslı ses dalgalarıyla subjektif olarak yumuşak dokular, parankimal organlar, kistik yapılar ve damarsal yapılar hakkında basit ve ucuz bir yolla önemli bilgiler vermektedir. Tarihte ilk kez Spallanzini, 1794 yılında yarasaların, insanların duyamadığı ses frekanslarıyla hareket ettiklerini fark etmiş ve bu durumun, ses dalgalarının yansımalarının algılanması ile ilişkili olduğunu düşünmüştür. Sesin yankılanmasından yararlanmayı ilk kez gündeme getiren 1880 yılında Pierre Curie olmuştur. İkinci Dünya Savaşı sırasında USG dalgalarının, deniz altlarının yerlerini bulmak için kullanılmasıyla, ses dalgaları ilk kez aktif olarak kullanılmıştır. Bu ilk adımların ardından benzer bir teknoloji tıp alanında kullanılmaya başlanmış ve ilk kez 1942 yılında Avusturyalı Theodore Dussik tıbbi USG'yi tanımlamıştır. Bunu 2 boyutlu USG'nin icadı izlemiştir. 1947 yılında Dr. Karl Theo Dussik ve fizikçi kardeşi Friederich Dussik, USG dalgalarını insan hastalıklarında tanı yöntemi olarak kullanmak için çalışmaya başlamışlardır. 1962 yılında, Shih KC ve mide hastalıklarında USG'yi kullanmıştır (45). Günümüzde ise gelişme hızla devam etmektedir. 3 ve 4 boyutlu USG cihazları büyük kliniklerde yerini almıştır. Güncel dispepsi kılavuzlarında USG, ilk yaklaşımdaki tanısal testlerde yer almamasına rağmen; pratik, ekonomik ve girişim gerektirmeyen bir tetkik olup, OD etiyojilerinin erken tanısında yardımcı olması nedeniyle kliniklerde ilk istenen testler arasındadır. Tüm bu tanı yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları vardır. İşte burada klinisyenin deneyimi devreye girer. Klinisyenin kendi deneyimlerini ve

çalışma sonuçlarını harmanlayıp, hasta için en ideal yaklaşımı sergilemesi gerekir.

Araştırılmamış Dispepside Tanısal Yaklaşım ;Araştırılmış dispepsi önceden endoskopi dahil laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile tetkik edilmiş olguları; araştırılmamış dispepsi ise semptomları yeni başlangıçlı veya kronik olmasına rağmen tetkik edilmemiş olguları tanımlar. Alarm semptomu olan veya 40 yaş üstü dispeptik şikayeti olan her hastaya, malignite taraması açısından endoskopi yapmak gerekir (Şekil 2) (3). 40 yaş altında ve alarm semptomu olmayan hastalarda “test et, tedavi et” yaklaşımı en bilimsel yaklaşımdır (3). HP pozitif saptanan hastaların HP eradikasyon tedavisi sonrası; HP negatif saptanan hastaların ise ampirik PPI tedavisi sonrası tekrar değerlendirilmesi önerilir (3). HP pozitif hastalarda eradikasyon tedavisine; HP negatif hastalarda ise PPI tedavisine yanıt alınmadığı durumlarda endoskopi yapılması önerilir (Şekil 2) (3). Bir diğer yaklaşım da 40 yaş altında ve alarm semptomu olmayan hastaların ampirik PPI tedavisi sonrası semptomların devam etmesi halinde HP testi yapılarak değerlendirilmesidir. HP testi negatif hastalarda endoskopi; HP testi pozitif hastalarda eradikasyon tedavisi önerilir. Eradikasyon tedavisine yanıt alınmadığı durumlarda endoskopi önerilir (Şekil 2) (3).

Şekil 2. Araştırılmamış dispepside tanısal yaklaşım (3)



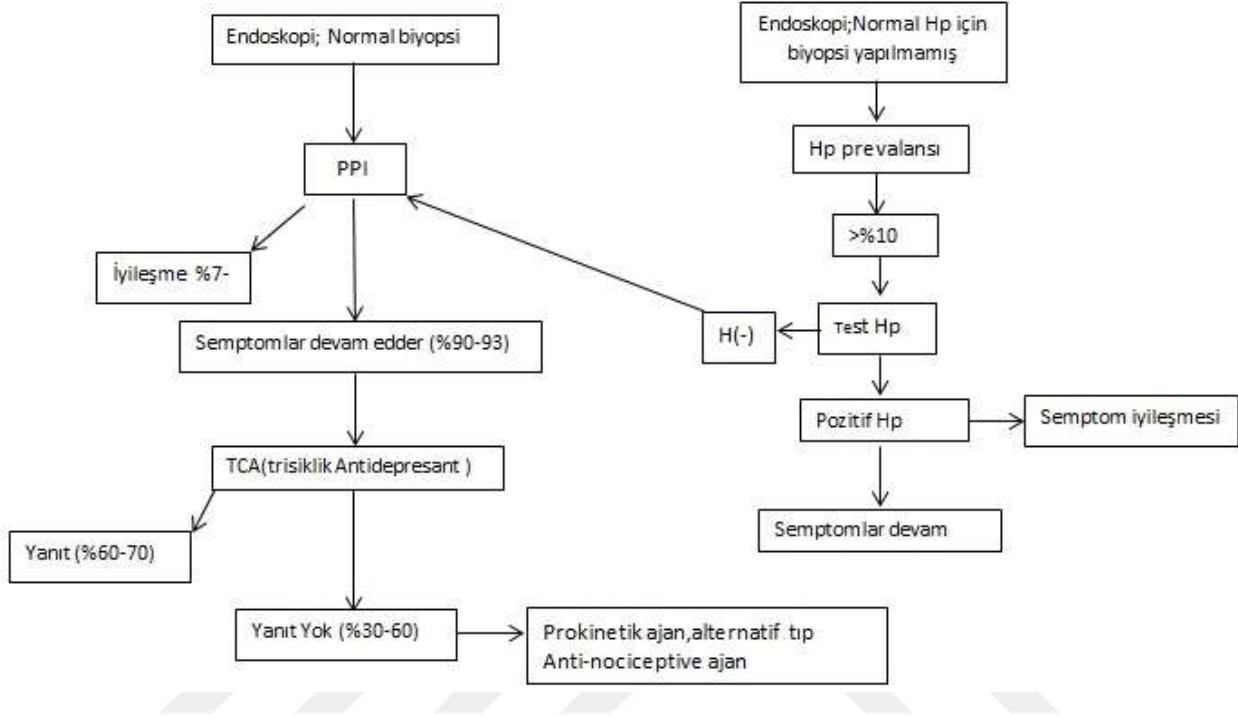
2.6. DİSPEPSİ TEDAVİSİ

A) Pozitif endoskopi (Organik Dispepsi) tedavisi Organik dispepside tedavi, altta yatan hastalığın tedavisidir.

B) Normal üst endoskopi (Fonksiyonel Dispepsi) tedavisi Fonksiyonel dispepsi tedavisinin etkinliği tartışmalıdır ve az sayıda hastanın semptomlarını azaltır (46). Ülkemizde HP prevalansı %80'dir. Bu sebeple ülkemizde FD'li hastaların tedavisinde ilk yaklaşım olarak HP test et-tedavi et uygulanmalıdır (47). Fonksiyonel dispepsili hastalara endoskopik üreaz testi, üre-nefes testi veya dışkıda antijen testi bakılması önerilir. Düşük pozitif prediktif değerleri sebebiyle serolojik testler önerilmemektedir (48). HP saptanan FD'li hastalarda eradikasyon tedavisi uygulanmalıdır (3). HP eradikasyonu FD'li hastaların yaklaşık %10 kadarında semptomları düzeltebilir (49,50).

HP saptanmayan hastalarda ve HP saptanıp eradikasyon tedavisi sonrası dispeptik şikayetleri devam eden hastalarda PPI tedavisi düşünülmelidir. Eğer 8 hafta PPI kullanımına rağmen semptomlarda gerileme olmazsa trisiklik antidepresanlar (TCA) düşünülebilir (Şekil 3) (51). Ülkemizdeki yüksek HP prevalansı sebebiyle; endoskopi ve HP testi imkanı bulunmayan koşullarda, daha önce tetkik edilmemiş ve HP eradikasyon tedavisi görmemiş kişilerde alarm faktörü yoksa doğrudan ampirik olarak HP eradikasyon tedavisi verilebilir (8).

Fonksiyonel Dispepside Tedavi Yaklaşımı



Şekil 3. Fonksiyonel dispepside tedavi yaklaşımı (52)

Antidepresan Tedavisi

Artmış üst GİS duyarlılığı veya birtakım diğer mekanizmalarla TCA'lar FD'li hastalara fayda sağlayabilmektedir (51). 8 hafta PPI kullanımına rağmen devam eden dispepside, düşük doz TCA başlanması düşünülebilir (amitriptilin 10 mg). Hastanın gün içindeki sedasyon durumuna göre daha sonra doz ayarlanmalıdır. "TCA etkisi gözlenemedi." diyebilmek için ilaçları kesmeden önce 8-12 hafta TCA'ya devam edilmesi önerilmektedir. Eğer birkaç hafta içerisinde TCA'nın faydası görüldüyse, ortalama 6 ay sonra ilacın kesilmesi önerilmektedir (48). Tüm bu tedavilere yanıt alınamayan hastalarda, sınırlı sayıda çalışması olan prokinetikler, antinosiseptif ajanlar (Pregabalin, karbamazepin), fundus rahatlatıcı ilaçlar (Buspiron), psikoterapi kullanılabilir. Sigara ve alkolün bırakılması, baharatlı ve biberli besinlerin sınırlandırılması gibi diyet modifikasyonları uygulanabilir (46).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 01.12.18 ile 15.12.2019 tarihleri arasında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi Ünitesinde yapıldı. Gastrointestinal kanama ön tanısı ile endoskopiye yönlendirilen hastalar ile herhangi bir dispeptik şikayet olan, üst gis endoskopi yapılan ve ülser saptanan hastalar çalışmaya alınarak alarm semptomları açısından sorgulandı. Alarm semptomlarından her hangi birinin varlığı üst gastrointestinal sistem malign ülserini prediksyonu açısından duyarlılıkları, seçicilikleri, pozitif prediktif değerleri ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Alarm özelliği endoskopik tanı ile karşılaştırılarak duyarlılık, özgüllük ve olasılık oranları hesaplandı. Duyarlılık= Yeni test gerçek hastaların ne kadarını doğru saptıyor? Seçicilik= Yeni test gerçek sağlamların ne kadarını doğru saptıyor? Pozitif Prediktif Değer (PPD) = Yeni testin hasta dediklerinin altın teste göre ne kadarı hasta? Negatif Prediktif Değer (NPD) = Yeni testin sağlam dediklerinin altın teste göre ne kadarı sağlam? Üst GİS endoskopi sonrası endoskopi raporları ve patoloji raporları incelendi, organik patoloji ile uyumlu sonuçları olan hastaların hangi alarm semptomlarından bahs edip etmemesine bakıldı. Olguların yaş, cinsiyet, Hb değeri, ailede kanser öyküsünün olup olmaması,daha önce endoskopi yapıp yapılmadığı, tekrarlayan ülser öyküsünün varlığı, geçmişde yapılan endoskopi raporları incelendi.Helicobacter pylori (Hp) eradikasyonu, sigara öyküsü, NSAİİ alım öyküsünün olup olmaması araştırıldı. Başvuru semptomları: hematemez ve ya melena olup olmaması,kilo kaybı, disfaji ve anoreksi tariflemesi,epigastrik ağrı ve ağrının karakteri, endoskopi ve patoloji sonuçları, (Hp) pozitifliği değerlendirildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 01.12.18 ile 15.12.2019 tarihleri arasında Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endoskopi Ünitesinde yapıldı. Gastrointestinal kanama ön tanısı ile endoskopiye yönlendirilen hastalar ile herhangi bir dispeptik şikayet olan, üst gis endoskopi yapılan ve ülser saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların(n=200) ortalama yaşları 53 ± 15 olarak saptandı. Hastalardan 128'i (%64) erkek, 72'si (%36) kadın idi. Olguların 154'ü (%77) 45 yaş ve üzerinde iken, 46'sı (%23) 45 yaş altındaydı. Olguların 140'ında (%70) anemi, 15'inde (%7,5) disfaji/ odinofaji, 24'ünde(%12) kilo kaybı, 20'sinde (%10) anoreksi/erken doyma, 34'ünde (%17) hematemez, 113'ünde (%56,5) melena, 11'inde (%5,5) ailede mide ca öyküsü, 26'sında (%13) tekrarlayan kusma, 75'inde (%37,5) gece uykudan uyandıran dispepsi, 116'sında (%58) aşırı non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) alımı öyküsüne rastlanmıştır. Olguların 14'ünde (%7) malign ülser görülmüştür. Alarm semptomlarının dağılımları tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 8. Alarm semptomlarının dağılımları		
	n=200	%
45 yaş ve üzeri	154	77
Anemi	140	70
Disfaji/odinofaji	15	7,5
Kilo kaybı	24	12
Anoreksi/erken doyma	20	10
Hematemez	34	17
Melena	113	56,5
Ailede mide Ca	11	5,5
Tekrarlayan kusma	26	13
Gece uykudan uyandıran dispepsi	75	37,5
Aşırı NSAİİ alımı	116	58

Malign ülser tespit edilen olguların(n=14) 45 yaş ve üstünde olma oranları %92,9 (n=13), benign ülser olan olguların(n=186) 45 yaş ve üstü olma oranlarından %75,8 (n=141) daha yüksekti. Malignite tespit edilen olguların 45 yaş ve üstünde olma oranları, benign olan olguların 45 yaş ve üstü olma oranlarından daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak

anlamli bulunmamıştır (p=0,197). Aralarındaki farklılık anlamlı bulunmamakla birlikte 45 yaş ve üzeri olgularda malignite riski gençlere göre 4 kat daha fazla olarak bulundu. (Odds ratio: 4.149; %95 CI:0.528-32,600). Malign ülser olan olgularda anemi görülme oranı %85,7 (n=12) iken, benign ülser olan olgularda bu oran %68,8 dir (n=128) (p=0,237). Aralarındaki farklılık anlamlı bulunmamakla birlikte anemi saptanan olgularda malign ülser görülme riski 2 kat fazladır. (Odds ratio: 2,719 ; %95 CI:0,589-12,540). Malign ülserli hastalarda disfaji görülme oranı %35.7 (n=5) iken, benign ülser olan olgularda bu oran %5,4'dür (n=10). Malign ülserle disfaji/odinofaji arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p=0.002). Disfaji/odinofaji görülen olgularda organik patoloji görülme riski 9 kat daha fazla bulundu. (Odds ratio: 9.778; %95 CI:2.759-34.655). Malignite ile kilo kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (p=0.003). Malignite tespit edilen olgularda kilo kaybı görülme oranı %42.9 (n=6), benign olan olgulardan %9.7 (n=18) anlamlı şekilde yüksektir. Kilo kaybı malignite riskini 7 kat arttırmaktadır (Odds ratio: 7.000; %95 CI:2.184-22,436) (Tablo 9). Malignite ile anoreksi arasında istatistiksel olarak sınırda bir anlamdan söz edilebilir (p=0.07). Anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, malignite tespit edilen olgularda anoreksi görülme oranının %35,7 (n=5) benign olan olgulardan %8,1 (n=15) daha yüksek oluşu dikkat çekicidir. Anoreksi görülen olgularda malignite riski 6 kat fazladır (Odds ratio: 6,333; %95 CI:1.881-21,323). Malignite ile hematemez arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p=0,472). Malign ülseri olan hastalarda hematemez görülmesi %7,1(n=1), benign ülseri olan hastalarda hematemez oranı %17,7 (n=33) saptanmıştır. (Odds ratio:0,357; %95 CI:0.045-2.822)

Malignite ile melena arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (p=0,278). Malignite görülen olgularda melena görülme oranı %71,4 (n=10), benign ülserli olgularda %55,4 (n=103) olarak saptanmıştır.(Odds Ratio: 2,015; %95 CI:0,610-6,655). Malignite ile ailede mide kanseri olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0.559). Malignitesi olan olguların ailelerinde mide kanseri görülme oranı %7,1 (n=1) iken, benign olan olgularda bu oran %5,4'dır (n=10). (Odds ratio: 1,354; %95 CI:0.161-11,409). Malignite ile tekrarlayan kusma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (p=1,000). Malignitesi olan olgularda kusma görülme oranı %14,3 (n=2) iken, benign olan olgularda bu oran %12,9'dür (n=24). (Odds ratio: 1,125; %95 CI:0.237-5,338). Malignite

ile gece uykudan uyandıran dispepsi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,565$). Malignitesi olan olgularda gece uykudan uyandıran dispepsi görülme oranı %35,7 ($n=5$) iken, benign olan olgularda bu oran %37,6 olarak bulundu ($n=70$). (Odds ratio: 0,921; %95 CI:0.297-2,858). Malignite ile aşırı NSAİİ alımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,579$). Malignitesi olan olgularda aşırı NSAİİ alımı oranı %57,1 ($n=8$) iken, benign olan olgularda bu oran %58,1'dir ($n=108$). (Odds ratio: 0,963; %95 CI:0.321-2,887). Aynı zamanda sigara ile malign ülserin istatistiksel ilişkisini araştırdık, malign ülser ile sigara arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,022$). malign ülseri olan olgularda sigara öyküsü %12,3 ($n=10$) iken, benign olan olgularda bu oran %87,7 ($n=71$) saptandı. (Odds ratio: 4,049; %95 CI:1.224-13.399). Aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sigara öyküsünün malignite riskini 4 kat artırmasını tespit ettik. Ülserin malign veya benign olması ile alarm semptomları arasındaki ilişki tablo 9 da gösterilmiştir.

Tablo 9. Organik patoloji ile alarm semptomlarının ilişkisi			
	Malign ülser	Benign ülser	P
45 yaş ve üstü	%92,9 (n=13)	%75,8 (n=141)	0,197
Anemi	%85,7 (n=12)	%68,8 (n=128)	0,237
Disfaji/odinofaji	%35,7 (n=5)	%5,4 (n=10)	0,002
Kilo kaybı	%42,9 (n=6)	%9,7 (n=18)	0,003
Anoreksi/erken doyma	%35,7 (n=5)	%8,1 (n=15)	0,007
Hematemez	%7,1(n=1)	%17,7 (n=33)	0,472
Melena	%71,4 (n=10)	%55,4 (n=103)	0,278
Ailede mide Ca öyküsü	%7,1 (n=1)	%5,4 (n=10).	0,559
Tekrarlayan kusma	%14,3 (n=2)	%12,9 (n=24)	1,000
Gece uykudan uyandıran dispepsi	%35,7 (n=5)	%37,6 (n=70)	0,565
Aşırı NSAİİ alımı	%57,1 (n=8)	%58,1 (n=108)	0,579
Fisher's Exact test * $p<0,05$.			
NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç .			

Tablo 10. Organik patoloji ile sigara arasında ilişkisi

	Malign ülser	Benign ülser	P
Sigara	%12,3 (n=10)	%87,7 (n=71)	0,022

Tablo 11. Alarm semptomlarının malign ülseri predikte etmede sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
≥45 yaş	%92	%24	%8	%97
Anemi	%85	%31	8,57	%96
Disfaji/Odinofaji	%35	%94	%33	%95
Kilo kaybı	%42	%90	%25	%95
Anoreksi/Erken doyma	%35	%91	%25	%95
Hematemez	%7	%82	%2	%92
Melena	%71	%44	%8	%95
Ailede mide Ca	%7	%94	%9	%93
Tekrarlayan kusma	%14	%87	%7	%93
Gece uyandıran dispepsi	%35	%62	%6	%92
NSAİİ aşırı alımı	%57	%41	%7	%92
PPD: Pozitif prediktif değer. NPD: Negatif prediktif değer. NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuvar ilaç.				

5.TARTIŞMA

Dispepsi nedeni belli bir etyolojik faktöre bağlı olarak ortaya çıkan bir hastalık değildir. Etiyolojisinden birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenler sebebiyle dispepsi hastalıktan ziyade semptomlar kompleksidir. Bilim adamlarının bazıları dispepsiyi bir sendrom olarak kabul etmektedirler (53). Toplumda dispepsinin görölme sıklığı %40'lara varan oranlarda yaygınlar da olmakla birlikte yaklaşık %20-25 oranında olduğu kabul edilmektedir (53). Dispeptik şikayetlerle hastaneye başvuran olgulara ciddi bir araştırma yapıldığı zaman aşağıdaki tablo ortaya çıkmaktadır. Olguların yaklaşık %75'inde semptomları izah edecek organik-metabolik bir patoloji saptanmamaktadır. Olguların yaklaşık %25'inde ise organik bir patolojik bulgu mevcuttur. Bunların %13'ünde özofajit, %8'inde peptik ülser, %1'inde Barrett özofagus, %0,3'ünde üst gastrointestinal malignite tespit edilmiştir (53). Dispepsi bu kadar yaygın bir yakınma iken hangi hastaların üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopisine sevk edileceklerine karar vermek ve bunlardan hangilerinde ivedi davranılması gerektiği oldukça önemli bir husustur.

Genellikle alarm semptomlarının varlığı ,hastaları direk üst GİS endoskopiye sevk etmek için bir neden olarak kabul edilir. Bu bir çok kılavuzda dispeptik semptomları olan hastaların tedavi ve takibinin değerlendirilmesinde önemli kriterler olarak alınmıştır(54,55). Bizim çalışmamızda ülser saptanan hastalarda alarm semptomlarının sıklığını ve aynı zamanda alarm semptomlarının yanısıra üst GİS organik patolojini predikte eden bir çok farklı kriterlerin varlığını sorgulamayı amaçladık.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda gösterilmiş ki alarm semptomlarının olması ve ya hiç alarm semptomunun olmaması malignite göstergesi olarak yeterli değildir (56). Toplumdaki alarm semptomlarının prevalansı çok yüksek olduğu gösterilmiştir. Jorgensenve Meineche-Schmidt'in yaptığı çalışmalarda birinci basamak hekimine dispeptik semptomlarla başvuran hastaların %10'u bir ya da daha fazla şikayet tarif etmektedir ve yapılan tetkiklerde bunlardan sadece %3'ünde kanser saptanmıştır (57). Yapılan bu çalışmada toplam 199 hastadan 183'ü alarm semptomları tarif ediyordu. Bu hastalardan 7 tanesinde üst GİS organik patoloji tespit

edildi. Organik patoloji saptanan hastaların tamamında alarm semptomlarından herhangi biri tespit edilirken, malignite rastlanmayan olgularda alarm semptomu görülme oranı %91.2 idi. Bir başka çalışma Franssen GAJ ve arkadaşarı tarafından yapılan metaanaliz ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da alarm semptomlarından her hangi birinin varlığı ve her bir alarm semptomunun pozitif prediktif değeri düşük, negatif prediktif değeri yüksek saptandı (56). Bunların hepsi bize gösteriyorki alarm semptomları olan hastaların ancak küçük bir kısmında organik patoloji varlığına rast gelinir. Tüm bunlara rağmen alarm semptomu tarif etmeyen hastalarda üst GİS organik patolojilerinin atlanma ihtimali oldukça düşüktür. Bizim çalışmamızda üst GİS malignite görülme oranı %7.0 olarak tespit edildi. Literatürde , Asya çalışmalarında bu oran ortalama %0.3, batı çalışmalarında ise %0.2 civarındadır (58). Çalışmalardaki bu oran hekim muayene ve triajıyla ön tanı olarak organik patoloji düşünülen hastaların endoskopiye sevkedilmeleri ve yapılan çalışmanın bu triajdan geçerek gelen hastalar dahil edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çeşitli çalışmalardaki verilere göre üst GİS organik patoloji saptanan hastalarda alarm semptomlarının ortaya çıkışı son dönem kötü prognozlu kanserin göstergesidir (59,60,61,62). Bu sebeple alarm semptomu olan hastaların acil olarak endoskopiye sevk edilmelerinin prognoz üzerine iyileştirici etkisi olup olmadığı araştırılabilir. 1997 yılında Martin ve ark.nın yaptığı çalışmada gastrik malignite tanısındaki gecikmenin prognoz ile ilişkisi olmadığı sonucuna varılmışdır (63). Bizim çalışmamızda malignite rastlanan hastaların kanser evreleriyle ilgili ayrıntılı değerlendirme yapamadık ve bununla ilgili altgrup analizleri yapmamız mümkün olmadı. Bu nedenle alarm semptomlarının ortaya çıkması anında kanser differansiyasyonu açısından yorum yapmak kolay olmadı.

Her bir alarm semptomunun ayrı ayrılıkta organik patoloji ile ilişkisini değerlendirdiğimizde; üst GİS malignite ile kilo kaybı ve disfaji/odinofaji semptomu olan hastalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı. Aynı zamanda malignite riskinin; 45 yaş ve üzeri olgularda 4 kat, erken doyma ve ya anoreksi tarif eden olgularda 6 kat, anem' olan olgularda 2 kat artmış olması dikkat çekici bulgulardır. 45 yaş ve üstünde malignite tanısının sıklığı da prediksyon açısından önemlidir. Disfaji/odinofaji, kilo kaybı gibi alarm semptomların etkilerini değerlendirdiğimizde, bunların malignite ile ilişkilerinin istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulunması, alarm semptomlarının malignite prediksyonunu artıracığı sonucuna

vardık. Literatürde erkek cinsiyet, anemi, 45 yaş ve üstü, ya da GİS kanama öyküsü olan hastalar kombinasyonu değerlendirildiğinde üst GİS malignite prediksyonundaki sensitivitesinin %91 ve spesifitesinin %77'ye vardığını gösteren çalışmalar mevcuttur (64). Burada aldığımız sonuçlarda alarm semptomların farklı faktörlerle kombinasyonu daha etkin bir yöntem olarak üst GİS malignite açısından yüksek riskli hastaların seçiminde yardımcı oluyor. Çalışmamızda olguların cinsiyeti, sigara öyküsü, patoloji sonuçlarında Hp pozitifliği, Hp eradikasyonu öyküsü, ülserin lokalizasyonu, ile üst GİS organik patoloji arasında ilişkilerinin olup olmadığını değerlendirdik. Sonuç olarak çalışmamızda sigara öyküsünün malignite riskini 4 kat artırmasını tespit ettik. Bu bulgunun dışında diğer parametreler ile istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılamadı. Böyle sonuçlanmasının nedeni üst GİS malignite gibi az rastlanan bir hastalığın prospektif çalışmasında daha anlamlı sonuçlara varılabilmesi için çok geniş bir hasta popülasyonuna gerek duyulmasına bağlıdır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre , alarm semptomları tarif eden hastaların doğrudan üst GİS endoskopiye gönderilmesi bir endikasyon olarak kabul edilir. Çalışmamızdaki bulgularımız alarm semptomlarının tanısal değerinin optimal olmadığını gösterdi. Çalışmadan aldığımız sonuçlara göre üst GİS organik patoloji şüphesi olan hastaların seçiminde iyi bir anamnez, fizik muayene yapılması, alarm semptomlarının varlığı ve süresinin sorgulanması, cinsiyet, Hp eradikasyonu öyküsü, tekrarlayan ülser öyküsü, geçmişte GİS kanama öyküsü, sigara ve alkol kullanımı, vs. gibi diğer parametrelerin kombinasyonu önerilebilir. Yapılacak çalışmanın daha etkin (alarm semptomları ve diğer faktörlerin) kombinasyonun tanımlanması için daha geniş vaka serilerine sahip olması gerekmektedir.

6.KAYNAKLAR

1. Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited Value of Alarm Features in the Diagnosis of Upper Gastrointestinal Malignancy: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2006;131(2):390–401.
2. American gastroenterological association medical position statement: Evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129(5):1753–5.
3. Özden A. Dispepsi. *Güncel Gastroenteroloji*. 2012;118:273-282. - Google'da Ara [Internet]. [cited 2019 Sep 19]. Available from: https://www.google.com/search?q=Özden+A.+Dispepsi.+Güncel+Gastroenteroloji.+2012%3B118%3A273-282.&rlz=1C1GCEA_enTR808TR808&oq=Özden+A.+Dispepsi.+Güncel+Gastroenteroloji.+2012%3B118%3A273-282.&aqs=chrome..69i57j69i60l2.2211j0j8&sourceid=chrome&ie=UTF-8
4. Gillen D, gastroenterology KM-TA journal of, 1999 undefined. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *nature.com* [Internet]. [cited 2019 Sep 19]; Available from: <https://www.nature.com/articles/ajg19998>
5. therapeutics SZ-A pharmacology &, 1999 undefined. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a Working Party report for the World Congresses of Gastroenterology 1998. *Wiley Online Libr* [Internet]. [cited 2019 Sep 19]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2036.1999.00584.x>
6. Richard G, Iii L, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Joseph L, et al. Prevalence and

- Clinical Spectrum of Gastroesophageal Reflux: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. Vol. 112, GASTROENTEROLOGY. 1997.
7. Yamada T. Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. JAMA J Am Med Assoc [Internet]. 1994 Jul 6 [cited 2019 Sep 20];272(1):65. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1994.03520010077036>
 8. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. Gastroenterology. 2016 May 1;150(6):1456-1468.e2.
 9. Bytzer P. Dyspepsia. Ann Intern Med [Internet]. 2001 May 1 [cited 2019 Sep 20];134(9_Part_2):815. Available from: http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-134-9_Part_2-200105011-00004
 10. Ford AC, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: A meta-analysis. Gut. 2015 Jul 1;64(7):1049–57.
 11. G G <R R< <fi fi.
 12. Bytzer P, Talley NJ. Dyspepsia. Ann Intern Med [Internet]. 2001 May 1 [cited 2019 Sep 23];134(9 Pt 2):815–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346316>
 13. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtman G. AGA technical review: Evaluation of dyspepsia. Gastroenterology. 1998;114(3):582–95.
 14. Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. Vol. 339, New England Journal of Medicine. 1998. p. 1376–81.
 15. Earlam R, Chir M. A Computerized Questionnaire Analysis of Duodenal Ulcer Symptoms. Vol. 71, Gastroenterology. Wilkins Co; 1976.
 16. Friedman S, McQuaid KR, Grendell JH. Current Gastroenteroloji Tanı ve Tedavi. (çeviri:

- B.Sivri). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2007:342-3. - Google'da Ara [Internet]. [cited 2019 Sep 23]. Available from: [https://www.google.com.tr/search?hl=tr&q=Friedman+S,+McQuaid+KR,+Grendell+JH.+Current+Gastroenteroloji+Tanı+ve+Tedavi.+\(çeviri:+B.Sivri\).+Ankara:+Güneş+Tıp+Kitabevi%3B+2007:342-3.](https://www.google.com.tr/search?hl=tr&q=Friedman+S,+McQuaid+KR,+Grendell+JH.+Current+Gastroenteroloji+Tanı+ve+Tedavi.+(çeviri:+B.Sivri).+Ankara:+Güneş+Tıp+Kitabevi%3B+2007:342-3.)
17. Thistle J, Longstreth G, Romero Y, ... AA-C, 2011 undefined. Factors that predict relief from upper abdominal pain after cholecystectomy. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Sep 26]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356511005088>
 18. Oustamanolakis P, Tack J. Dyspepsia: Organic versus functional. Vol. 46, Journal of Clinical Gastroenterology. 2012. p. 175–90.
 19. Hallas J, & PB-E journal of gastroenterology, 1998 undefined. Screening for drug related dyspepsia: an analysis of prescription symmetry. europepmc.org [Internet]. [cited 2019 Sep 26]; Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/9512950>
 20. Talley NJ. Dyspepsia 1 Loren Laine, M.D.Clinical Management EditorUniversity of Southern CaliforniaLos Angeles, California. Gastroenterology. 2003 Oct;125(4):1219–26.
 21. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Joseph L, Iii M. Dyspepsia and Dyspepsia Subgroups: A Population-Based Study. Vol. 102, GASTROENTEROLOGY. 1992.
 22. Özden A, Fonksiyonel Dispepsi. Güncel Gastroenterol... - Google Akademik [Internet]. [cited 2019 Sep 26]. Available from: https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Özden+A%2C+Fonksiyonel+Dispepsi.+Güncel+Gastroenterol+Derg+2012%3B16%284%29%3A283-90.+&btnG=
 23. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Gastroenterology PC-, 1998 undefined. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. Elsevier [Internet]. [cited 2019

Sep 26]; Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508598700125>

24. Pilichiewicz A, Horowitz M, ... AR-TA journal of, 2007 undefined. Effects of Iberogast® on Proximal Gastric Volume, Antropyloroduodenal Motility and Gastric Emptying in Healthy Men. *nature.com* [Internet]. [cited 2019 Sep 26]; Available from: <https://www.nature.com/articles/ajg2007245>
25. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology* [Internet]. 2000 Jul [cited 2019 Sep 26];119(1):181–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889167>
26. Iovino P, Azpiroz F, Domingo E, Malagelada J-R. The Sympathetic Nervous System Modulates Perception and Reflex Responses to Gut Distention in Humans. Vol. 108, *GASTROENTEROLOGY*. 1995.
27. Vandenberghe J, Leuven KU, Dupont P. Abnormal Regional Brain Activity During Rest and (Anticipated) Gastric Distension in Functional Dyspepsia and the Role of Anxiety: A (H₂O)-O-15-PET Study Irritable bowel syndrome pathophysiology and management View project Social anxiety disorder: Clinica. 2010 [cited 2019 Sep 26]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/41452508>
28. Talley N, *Gastroenterology* RH-, 1997 undefined. What role does *Helicobacter pylori* play in dyspepsia and nonulcer dyspepsia? Arguments for and against *H. pylori* being associated with dyspeptic symptoms. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Sep 26]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508597800169>

29. Immune-mediated neural dysfunction in a murine model of chronic *Helicobacter pylori* infection. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Sep 26]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508502002251>
30. Tack J, Demedts I, Dehondt G, Caenepeel P, Gastroenterology BF-, 2002 undefined. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Sep 26]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508502000069>
31. Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, et al. Dyspepsia and Irritable Bowel Syndrome After a Salmonella Gastroenteritis Outbreak: One-Year Follow-up Cohort Study. 2005;
32. Ford A, Thabane M, Collins S, Moayyedi P, Gastroenterology AG-, 2010 undefined. Prevalence of uninvestigated dyspepsia 8 years after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery: a cohort study. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Sep 26]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508510001496>
33. Pike BL, Porter C. Acute Gastroenteritis and the Risk of Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis PRoteomic Evaluation and Discovery in an IBD Cohort of Tri-service Subjects (PREDICTS) View project USN-infectious disease View project CLINICAL AND SYSTEMA. Artic Am J Gastroenterol [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 26]; Available from: <http://www.nature.com/ajg>
34. Drossman DA, Creed FH, Olden KW, Svedlund J, Whitehead WE. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. [cited 2019 Sep 27]; Available from: <http://gut.bmj.com/>
35. Camilleri M. Article in The Gastroenterologist [Internet]. 1996 [cited 2019 Sep 27].

Available from: <https://www.researchgate.net/publication/14513398>

36. Castillo E, Camilleri M, III GL, ... DB-... G and, 2004 undefined. A community-based, controlled study of the epidemiology and pathophysiology of dyspepsia. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Sep 27]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542356504004549>
37. Witthauer C, Ajdacic-Gross V, Meyer AH, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, et al. Associations of specific phobia and its subtypes with physical diseases: An adult community study. *BMC Psychiatry*. 2016 May 21;16(1).
38. Mak ADP, Wu JCY, Chan Y, Chan FKL, Sung JJY, Lee S. Dyspepsia is strongly associated with major depression and generalised anxiety disorder - A community study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Oct;36(8):800–10.
39. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 27];150:1380–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>
40. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Grant Thompson W, et al. U. S. Householder survey of functional gastrointestinal disorders - Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*. 1993 Sep;38(9):1569–80.
41. Dispepsi. Ersan ÖZASLAN - PDF [Internet]. [cited 2019 Sep 27]. Available from: <https://docplayer.biz.tr/4599499-Dispepsi-ersan-ozaslan.html>
42. Talley N, Vakil N, Gastroenterology PM-, 2005 undefined. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Sep 27]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508505018184>

43. STE Sempozyum Dizisi 23- Gastrointestinal Sistem Hastalıkları [Internet]. [cited 2019 Sep 27]. Available from: <http://www.ctf.edu.tr/stek/bb23.htm>
44. Bennett EJ, Piesse C, Palmer K, Badcock C-A, Tennant CC, Kellow JE. Functional gastrointestinal disorders: psychological, social, and somatic features. *Gut* [Internet]. 1998 [cited 2019 Sep 27];42:414–20. Available from: <http://gut.bmj.com/>
45. Nautrup C, Tobias R. Atlas and textbook of diagnostic ultrasonography of the dog and cat. 2000 [cited 2019 Sep 27]; Available from: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20033010384>
46. Lacy BE, Talley NJ, Locke GR, Bouras EP, Dibaise JK, El-Serag HB, et al. Review article: Current treatment options and management of functional dyspepsia. Vol. 36, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2012. p. 3–15.
47. Hunt RH. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Review team. 2010.
48. Longstreth G, Waltham BL-UTD, Kluwer MW, 2017 undefined. Functional dyspepsia in adults. *uptodate.com* [Internet]. [cited 2019 Sep 27]; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/functional-dyspepsia-in-adults>
49. Moayyedi P, Deeks J, Talley N, ... BD-TA journal of, 2003 undefined. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Sep 27]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002927003018288>
50. Mazzoleni LE, Guilherme ;, Sander B, Carlos ;, De Magalhães Francesconi F, Mazzoleni F, et al. *Helicobacter pylori* Eradication in Functional Dyspepsia HEROES Trial [Internet]. [cited 2019 Sep 27]. Available from: www.jamaarchivescme.com

51. Talley N, Locke G, Saito Y, Almazar A, Gastroenterology EB-, 2015 undefined. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Sep 30]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508515005764>
52. Özden A. Fonksiyonel Dispepsi’de Tedavi. Güncel Gastroenterol Derg 2012;16:291-98. - Google’da Ara [Internet]. [cited 2019 Sep 30]. Available from: https://www.google.com/search?q=Özden+A.+Fonksiyonel+Dispepsi'de+Tedavi.+Güncel+Gastroenterol+Derg+2012%3B16%3A291-98.&rlz=1C1GCEA_enTR808TR808&oq=Özden+A.+Fonksiyonel+Dispepsi'de+Tedavi.+Güncel+Gastroenterol+Derg+2012%3B16%3A291-98.&aqs=chrome..69i57j69i
53. Hastanesi A, Kliniği G, Aslı Bilen İ, Demirdağ H, Erdem E, Coşgun S, et al. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul 2 Ümraniye Eğitim ve.
54. Anonymous. Helicobacter pylori in peptic ulcer... - Google Akademik [Internet]. [cited 2019 Dec 22]. Available from: https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=++Anonymous.+Helicobacter+pylori+in+peptic+ulcer+disease.+NIH+Consens+Statement.+1994%3B12%3A+1-23.+&btnG=
55. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Gut FB-, 2007 undefined. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. gut.bmj.com [Internet]. [cited 2019 Dec 22]; Available from: <https://gut.bmj.com/content/56/6/772.short>
56. Fransen GAJ, Janssen MJR, Muris JWM, Laheij RJF, Jansen JBMJ. Meta-analysis: the

- diagnostic value of alarm symptoms for upper gastrointestinal malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2004 Nov [cited 2019 Dec 22];20(10):1045–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2036.2004.02251.x>
57. Meineche-Schmidt V, Jørgensen T. “Alarm symptoms” in dyspepsia: How does the general practitioner investigate? *Scand J Prim Health Care*. 2003 Dec;21(4):224–9.
 58. Talley NJ. Dyspepsia. *Gastroenterology*. 2003; 125:... - Google Akademik [Internet]. [cited 2019 Dec 22]. Available from: https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Talley+NJ.+Dyspepsia.+Gastroenterology.+2003%3B+125%3A+1219-1226+&btnG=
 59. Böldys H, Marek TA, Wanczura P, Matusik P, Nowak A. Even young patients with no alarm symptoms should undergo endoscopy for earlier diagnosis of gastric cancer. *Endoscopy*. 2003 Jan 1;35(1):61–7.
 60. Ahmad I, Gut AA-, 2003 undefined. To assess the effectiveness of two-week referrals for oesophageal and gastric cancer in accordance with united Kingdom department of health guidelines.
 61. Hindmarsch A, Cheong E, Rees L, Rhodes M, Gut ML-, 2003 undefined. National referral guidelines for cases of suspected upper GI cancer in the UK: are they working.
 62. Kubota H, Kotoh T, Masunaga R, Dhar D, Surgery MS-, 2000 undefined. Impact of screening survey of gastric cancer on clinicopathological features and survival: retrospective study at a single institution. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Dec 22]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606000731874>
 63. Siersema P, Dees J, Tilanus H, ... TK-TN journal, 1995 undefined. Early detection and treatment of oesophageal and gastric cancer. Elsevier [Internet]. [cited 2019 Dec 22];

Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0300297795000058>

64. Martin IG, Young S, Sue-Ling H, Johnston D. Papers Delays in the diagnosis of oesophagogastric cancer: a consecutive case series.

